

- 303 Uvodnik
- 305 Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščenja levega prekata –  
*Nadja Kobold, Tanja Černe*
- 319 Kronične popolne zapore koronarnih arterij: klinični pomen in perkutano zdravljenje –  
*Miha Mrak, Matjaž Bunc*
- 335 Ishemična možganska kap pri mladih – *Janja Pretnar - Oblak*
- 347 Diagnostični pristop pri bolniku s sumom na okužbo s *Pneumocystis jirovecii* –  
*Valentina Črne, Miha Skvarč*
- 353 Sindrom conusa medullaris in caudae equine – *Žiga Samsa*
- 365 Vpliv vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka – *Andraž Dovnik,  
Faris Mujezinović, Iztok Takač*
- 379 Kompartment sindrom – *Barbara Gradišek, Uroš Ahčan, Boštjan Sluga, Dragica  
Maja Smrke*
- 399 Crohnova bolezen s težjim potekom – prikaz primera – *Bogdan Vidmar, Tadeja Pintar*
- 413 Priapizem in prikaz kliničnega primera – *Nejc Pavšič, Bojan Štrus, Tomaž Ključevšek*
- 423 Diagnostični izziv
- 425 Novice
- 437 Seznam diplomantov
- 439 Navodila avtorjem

## **MEDICINSKI RAZGLEDI**

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

---

### **UREDNIŠTVO**

Društvo Medicinski razgledi  
Korytkova ulica 2  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**T** (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

**E** info@medrazgl.si

**S** www.medrazgl.si

**POR: 02014-0050652588**

---

### **GLAVNI UREDNIK**

Jernej Drobež

### **ODGOVORNI UREDNIK**

Matej Goričar

### **TEHNIČNI UREDNIKI**

Valentina Ahac, Rok Kučan,  
Urban Neudauer

### **UREDNIŠKI ODBOR**

Ana Dovč, Tjaša Gortnar, Saša Ilovar,  
Jan Jamšek, Anja Kovač, Ožbej Kunšič,  
Andraž Nendl, Miha Oražem, Saša  
Štupar, Lana Vodnik, Dinko Zavrl, Črt  
Zavrnik, Hana Zavrtanik, Jan Žmuc,  
Danaja Žolger

### **LEKTORJA**

Mateja Hočevar Gregorič, Matej Klemen

### **LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK**

Lara Vidmar

---

### **PRELOM**

SYNCOMP d. o. o.

### **TISK**

Tiskarna Pleško d. o. o.

### **FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI**

Rok Horvat

### **MEDICINSKE RAZGLEDE**

#### **ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO**

Biological Abstracts, Biomedicina  
Slovenica, Bowker International,  
Chemical Abstracts, Nutritional  
Abstracts

### **PODPORNIKI**

Medicinska fakulteta UL  
Javna agencija za raziskovalno  
dejavnost RS

---

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

---

### **COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2014**

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 303 Uvodnik
- 305 Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščenja levega prekata –  
*Nadja Kobold, Tanja Černe*
- 319 Kronične popolne zapore koronarnih arterij: klinični pomen in perkutano zdravljenje –  
*Miha Mrak, Matjaž Bunc*
- 335 Ishemična možganska kap pri mladih – *Janja Pretnar - Oblak*
- 347 Diagnostični pristop pri bolniku s sumom na okužbo s *Pneumocystis jirovecii* –  
*Valentina Črne, Miha Skvarč*
- 353 Sindrom conusa medullaris in caudae equinae – *Žiga Samsa*
- 365 Vpliv vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka – *Andraž Dovnik,  
Faris Mujezinovič, Iztok Takač*
- 379 Kompartiment sindrom – *Barbara Gradišek, Uroš Ahčan, Boštjan Sluga, Dragica  
Maja Smrke*
- 399 Crohnova bolezen s težjim potekom – prikaz primera – *Bogdan Vidmar, Tadeja Pintar*
- 413 Priapizem in prikaz kliničnega primera – *Nejc Pavšič, Bojan Štrus, Tomaž Ključevšek*
- 423 Diagnostični izziv
- 425 Novice
- 437 Seznam diplomantov
- 439 Navodila avtorjem
- 445 Guidelines for Authors



## DRAGI BRALCI IN BRALKE,

po bolj sproščenem poletnem obdobju, dopustih in počitnicah, je prišla jesen z novimi izzivi in nalogami. Ob začetku novega študijskega leta želimo vsem študentom in učiteljem veliko motivacije, vztrajnosti in študijskega zagona. Verjamemo, da bo prihajajoče leto vsakomur prineslo veliko zasluženih uspehov, osebne sreče in zadovoljstva. V uredniškem odboru pa se bomo še naprej trudili, da bomo izdajali članke, ki širijo meje znanja in bogatijo razgled po širnem področju biomedicine.

V Medicinskih razgledih študijsko leto pričenjamo z novo številko Medicinskih razgledov, v stalnem prizadevanju za povečanje prepoznavnosti in kakovosti revije ter drugih aktivnosti Društva Medicinski razgledi pa imamo poleg nove številke ter uspešno zaključene prenove grafične podobe revije in spletne strani še kopico novosti in sprememb.

Spletno stran ([www.medrazgl.si](http://www.medrazgl.si)) smo izboljšali na področju spletne prodaje publikacij – sedanja spletna stran ponuja celosten pregled nad aktualno ponudbo v naši založbi, oddajo naročil pa smo poenostavili s spletnimi obrazci za še hitrejše in preglednejše naročanje.

Združili smo moči s spletnim portalom Medeno srce – do konca leta bomo poskrbeli, da boste študentje pripravo na izpit lahko obogatili tudi z izbranimi preglednimi in raziskovalnimi članki, ki vam bodo v pomoč pri poglobljanju znanja ali pri utrjevanju že naučene izpitne snovi.

V preteklem letu smo pridobili status društva, ki deluje v javnem interesu na področju raziskovalne dejavnosti. S tem smo se uvrstili med upravičence s področja visokega šolstva, znanosti in tehnologije. Postali smo ena izmed organizacij, ki ji lahko namenite donacijo v obliki 0,5 % dohodnine, ki bi jo sicer pustili v državnem proračunu, zato je donacija za vas brezplačna. Z donacijo dela dohodnine boste pripomogli k rednemu izhajanju in nenehnem razvoju revije ter h kakovostnemu izvajanju vseh drugih aktivnosti Društva Medicinski razgledi. Veseli bomo vaše donacije, ki jo lahko izvedete bodisi elektronsko preko spletnega portala eDavki bodisi preko obrazca, ki ga izpolnite in pošljete ali odnesete na davčni urad. Obrazec bomo priložili naslednji številki revije, na voljo pa bo tudi na naši spletni strani.

V prihodnjem letu bo po zaslugi zakonodaje zaživel eRačun, ki bo sčasoma v celoti nadomestil položnice in papirnate račune. Tudi v Društvu Medicinski razgledi se pripravljamo na nov sistem, ki bo po vključitvi omogočal še lažje plačevanje letne naročnine in računov naročenih publikacij, saj boste račun prejeli neposredno v spletno banko. Za aktualne informacije v zvezi z eRačunom vas vabimo, da spremljate našo spletno stran.

Z razvojem sodobne tehnologije vedno večje število tujih strokovnih revij izdaja digitalno izdajo revije oz. glasila, v novem letu se bomo te zahtevne naloge lotili tudi v Medicinskih razgledih.

To je le nekaj novosti, saj v uredništvu z veliko mero energije in novimi idejami vstopamo v novo študijsko leto. Želimo si, da bi z vsemi novostmi in spremembami nadaljevali naše osnovno poslanstvo – ohranjati in krečiti našo prisotnost v znanstveno-raziskovalnem prostoru na področju biomedicine ter ostati pomemben vir strokovne literature za študente in zdravnike.

Za konec vam želimo prijetno branje nove številke!

Jernej Drobež,  
glavni urednik



Nadja Kobold<sup>1\*</sup>, Tanja Černe<sup>2\*</sup>

# Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja levega prekata

## *Simulation of Acute Left Ventricular Systolic and Diastolic Failure*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutno sistolično popuščanje levega prekata, akutno diastolično popuščanje levega prekata, simulacija, analogno elektronsko vezje

Akutno sistolično in diastolično popuščanje levega prekata sta pogosti patološki stanji in močno zmanjšata kakovost bolnikovega življenja ter sta povezani z visoko umrljivostjo. Da bi olajšali razumevanje patofiziološkega dogajanja pri omenjenih stanjih, smo izvedli simulacijo akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata. Uporabili smo analogno elektronsko vezje, ki je med najuporabnejšimi pri preučevanju krvnih obtočil. Rezultate simulacije smo ponazorili grafično. Pokazali smo, da akutno nastalo popuščanje levega prekata povzroči padec srednjega arterijskega tlaka, ki pa se zaradi aktivnosti homeostatskih mehanizmov v prehodnem obdobju normalizira. Novo stacionarno stanje, ki se vzpostavi po nastali motnji, se od začetnega stacionarnega stanja bistveno razlikuje le v zvišanju tlaka v levem preddvoru, ki se odraža v pljučni kongestiji, ter v volumnu levega prekata. Pri akutnem sistoličnem popuščanju se slednji močno poveča, pri akutnem diastoličnem popuščanju pa zmanjša.

### ABSTRACT

KEYWORDS: acute left ventricular systolic failure, acute left ventricular diastolic failure, simulation, analogue electronic circuit

Acute left ventricular systolic and acute left ventricular diastolic failures are very common conditions with a significant negative impact on the patient's quality of life. Therefore, it is necessary that the pathophysiological background of these two conditions is properly understood. To achieve that, an analogue electronic circuit was used to simulate the acute left ventricular systolic and acute left ventricular diastolic failure. The results of the analysis were displayed graphically and have shown that the occurrence of an acute left ventricular failure led to an immediate but temporary decrease of the mean arterial pressure, which normalized during the transition period due to homeostatic mechanisms. In the new stationary state after the acute left ventricular failure, there were two major and crucial changes. The first was the rise of the left atrial pressure, which suggested pulmonary congestion. The second was the change of the left ventricular volume, more precisely a rise of the volume in the case of acute systolic failure and a decrease of the volume in the case of acute diastolic failure.

<sup>1\*</sup> Nadja Kobold, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nadja.kobold@gmail.com

<sup>2\*</sup> Tanja Černe, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tanjacerne@gmail.com

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

## UVOD

Simulacija je način prikazovanja in raziskovanja fizioloških pojavov v organizmu (1). Raziskovalci so že od nekdaj poskušali, da bi rezultate poskusov razložili ne samo opisno, ampak tudi vzročno (2). Tako so se razvijali različni pristopi simuliranja, kot so klasični fiziološki poskus na preiskovancu ter različni modeli: biološki, mehanski, matematični, električni, računalniški itd. Za zelo uporaben pristop pri simulaciji kardiovaskularnega sistema (KVS) se je izkazalo analogno elektronsko vezje (AEV) (1). Temeľji analogne simulacije so podrobneje opisani v navodilih za vaje iz patološke fiziologije (2), splošna uporabnost vezja pa v (3, 4). Hemodinamski podatki za ustrezno ponazoritev so pridobljeni iz medicinske literature, da rezultati čim bolj odražajo klinično stanje in je mogoče preizkušanje delovanja KVS pod različnimi pogoji. AEV nam tako omogoča simulacijo poljubnega patološkega stanja, tudi redkega ali slabo raziskanega (1, 2).

Srčno popuščanje oz. insuficienca je definirano kot stanje, v katerem srce pri normalnih polnilnih tlakih ne zmore zagotavljati zadostnega pretoka krvi skozi tkiva in organe glede na njihove presnovne potrebe (5–7). Delimo ga na sistolično in diastolično. Pri prvem je okrnjena kontraktilnost oz. hitrost krčenja, ki je pravzaprav hitrost spreminjanja tlaka v časovni enoti ( $dp/dt$ ), in značilno zmanjšan iztisni delež levega prekata, pri drugem pa je motena polnitev prekata in je iztisni delež normalen. Mogoča je tudi kombinacija sistoličnega in diastoličnega popuščanja. Glede na prizadeti del srca opredelimo srčno popuščanje kot levostransko, desnostransko ali obojestransko (6). Pri akutnem srčnem popuščanju se klinična slika razvije v kratkem času, zato se organizem na nastalo stanje le deloma prilagodi, medtem ko se kronično srčno popuščanje razvija postopno skozi daljše časovno obdobje, zato je prilagoditev nanj boljša (5, 6). Najpogostejši vzrok akutnega srčnega popuščanja sta akutni miokardni

infarkt in akutno poslabšanje kroničnega srčnega popuščanja (npr. ob okužbi) (6). Do akutnega sistoličnega srčnega popuščanja lahko privedejo tudi motnje srčnega prevajanja in ritma, akutne bolezni aortne in mitralne zaklopke ter akutni pomemben porast arterijskega tlaka, med vzroki za akutno diastolično srčno popuščanje pa sta še tamponada srca in konstriktivni perikarditis (5, 6). Vodilni simptom bolnikov z akutnim levostranskim srčnim popuščanjem, tako sistoličnim kot diastoličnim, je dispneja, ki je bolj izrazita ob naporu in v ležečem položaju (ortopneja), bolnik je tahipnoičen, zdravnik pa nad pljuči sliši inspiratorne puke (5, 6).

Število bolnikov z akutnim srčnim popuščanjem se povečuje, prevalenca s starostjo skoraj eksponentno narašča (5), poleg tega se kvaliteta življenja teh bolnikov zaradi bolezni močno poslabša (7), kar tretjina bolnikov pa umre v prvem letu po nastopu bolezni (5). V klinični praksi je pomembno predvsem hitro prepoznavanje tovrstnih bolnikov in čimprejšnje ustrezno in odločno zdravljenje (5, 7).

Opazovanje patofizioloških procesov, ki so posledica nastalega akutnega popuščanja levega prekata, je pri bolniku težavno. Predvsem je nemogoče opazovati takojšnje posledice nastale motnje in prehodno obdobje, znotraj katerega pride do sprememb vrednosti spremenljivk, kot so arterijski tlak, pretok krvi, pulzna amplituda idr. Prehodno obdobje izzveni po nekaj deset sekundah, ko se vzpostavi novo stacionarno stanje. In to novo stanje srčno-žilnega sistema je tisto, kar klinik lahko opazuje pri bolniku z akutnim popuščanjem levega prekata. Simulacija na drugi strani je precej manj težavna in nam omogoča prikaz ne samo novega stacionarnega stanja po nastali motnji, ampak tudi prehodnega obdobja. Dodatno so lahko rezultati simulacije, če je le-ta dobra, kvalitativno in celo kvantitativno primerljivi z rezultati poskusov *in vivo* (8, 9).



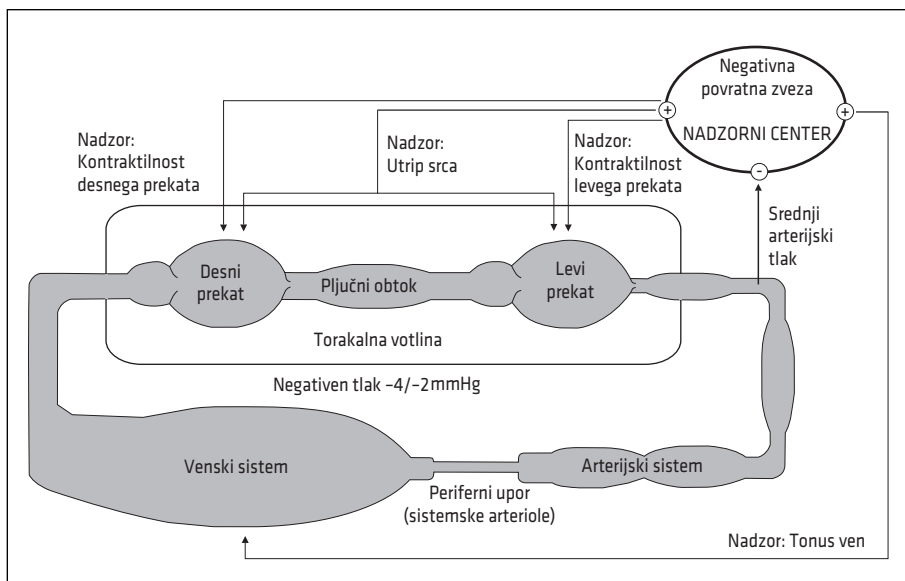
Da bi nazorno predstavili posledice omenjenih patoloških stanj ter olajšali razumevanje patofiziološkega dogajanja in simptomov akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja ter podobnosti in razlik med njima, smo izvedli simulacijo teh dveh stanj.

## METODE

Za simulacijo smo uporabili že ustaljen pristop: analogno elektronsko vezje z vgrajeno homeostazo, ki temelji na poenostavljenem modelu krvnih obočil (slika 1). Uravnava na količina je srednji arterijski tlak, ki preko negativne povratne zveze uravnava kapacitivnost ven, kontraktilnost desnega prekata, kontraktilnost levega prekata in srčno frekvenco; za nadrobnosti ter za načela negativne povratne zveze glej (10, 11). Periferni upor v tem modelu ni vključen v negativno povratno zvezo, saj arteriolokonstrikcija v organizmu zgolj omogoča prerazporejanje krvi med organi in ne vpliva na vrednost srednjega arterijskega tlaka. Uporabili smo že razvito AEV (12) ter ga nekoliko prilagodili tako, da je mogoče

zmanjšati bodisi kontraktilnost bodisi podajnost levega prekata. Vezje nam omogoča tudi, da simulacijo opravimo z izključeno homeostazo. Ker sta parametra kontraktilnost in podajnost med seboj neprimerljiva, smo njuni velikosti nastavili tako, da sta imela približno enak vpliv na minutni volumen srca v sistemu z izključeno homeostazo.

Analizo smo izvedli s programsko opremo Electronics Workbench in jo prikazali z grafi, ki kažejo časovni potek spremenljivk (npr. arterijski tlak, tlak v obeh preddvorih, minutni volumen srca itn.). V začetnem delu grafa so spremenljivke v normalnem (mirovalnem) stacionarnem stanju, nato se med dvema zaporednima utripoma pri 70,5 sekunde simulacije spremeni parameter na patološko vrednost, nastali motnji pa sledi prehodno stanje, ki izzveni z vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja. Delovanje homeostaze lahko ocenjujemo, če primerjamo spremenljivke v začetnem in novem stacionarnem stanju (npr. vrednost srednjega arterijskega tlaka v normalnih razmerah ter v novem stacionarnem stanju,



**Slika 1.** Poenostavljen model krvnih obočil, na katerem temelji uporabljeno analogno elektronsko vezje (2).

vzpostavljenem po sistoličnem ali diastoličnem popuščanju).

Grafične podatke smo dopolnili s p-V-krožnim diagramom (angl. *p-V loop diagram*) levega prekata. Ustrezne numerične vrednosti za en srčni cikel smo dobili s programom Electronics Workbench in jih nato analizirali s programom Microsoft Office Excel.

Seznam uporabljenih kratic za spremenljivke v diagramih:

- tlak v aorti (angl. *aortic pressure*, AoP), v mm Hg;
- krčljivi volumen ven (angl. »*contractible volume of veins*, CVV), v litrih;
- akutno diastolično popuščanje levega prekata (DI);
- končni diastolični volumen (angl. *end-diastolic volume*, EDV), v ml;
- iztisni delež (angl. *ejection fraction*, EF), v odstotkih;
- končni sistolični volumen (angl. *end-systolic volume*, ESV), v ml;
- čas izovolumske kontrakcije levega prekata (angl. *isovolumetric contraction time*, ICT), v ms;
- čas izovolumske relaksacije levega prekata (angl. *isovolumetric relaxation time*, IRT), v ms;
- tlak v prsnem košu (angl. *intrathoracic pressure*, ITP), v mm Hg;
- tlak v levem preddvoru (angl. *left atrial pressure*, LAtP), v mm Hg;
- levi prekat (angl. *left ventricle*, LV);
- tlak v levem prekatu (angl. *left ventricular pressure*, LVP), v mm Hg;
- srednji arterijski tlak (angl. *mean arterial pressure*, MAoP), v mm Hg;
- minutni volumen srca (MVS), v ml/min;
- akutno sistolično popuščanje levega prekata (SI);
- inotropni (simpatični) vpliv na levi prekat (Sy);
- utripni volumen (UV);
- $dp/dt$ : najvišja hitrost kontrakcije levega prekata ( $V_{max}$ ), v mm Hg/s.

## REZULTATI

### Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja z vključeno homeostazo

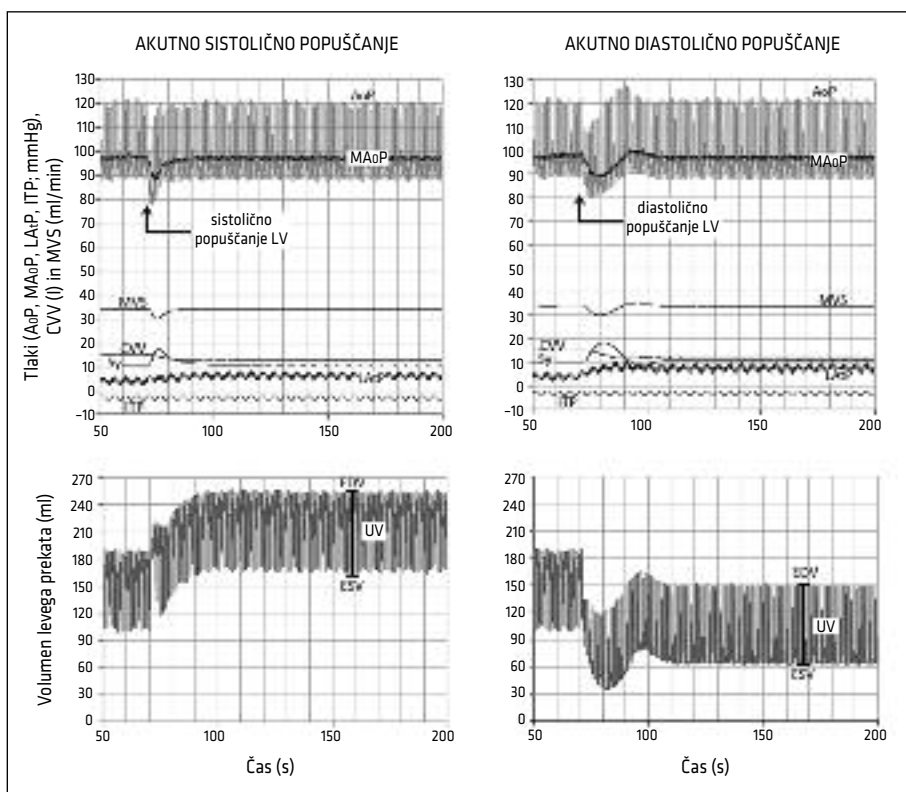
Rezultati simulacije so pregledno predstavljeni na sliki 2, ki grafično prikazuje časovni potek spremenljivk od 50 do 200 sekund simulacije. V levem stolpcu so zajeti rezultati simulacije akutnega sistoličnega popuščanja (SI), v desnem stolpcu pa akutnega diastoličnega popuščanja (DI). Na zgornjih grafih so predstavljene naslednje spremenljivke: tlak v aorti (angl. *aortic pressure*, AoP), srednji arterijski tlak (angl. *mean arterial pressure*, MAoP), minutni volumen srca (MVS), krčljivi volumen ven (angl. *contractible volume of veins*, CVV), tlak v levem preddvoru (angl. *left atrial pressure*, LAtP), inotropni vpliv na levi prekat (Sy) in tlak v prsnem košu (angl. *intrathoracic pressure*, ITP), spodnja grafa pa kažeta spreminjanje volumna levega prekata, natančneje končni diastolični volumen (angl. *end-diastolic volume*, EDV), končni sistolični volumen (angl. *end-systolic volume*, ESV) in utripni volumen (UV). Vse spremenljivke so v začetnem delu grafa (od 50 do 70,5 s) v stacionarnem stanju. Pri 70,5 s simulacije se izbrani parameter (kontraktilnost pri sistoličnem in podajnost pri diastoličnem popuščanju) nenadoma spremeni na patološko vrednost, zato se pokaže prehodni pojav. Temu po nekaj deset sekundah sledi novo stacionarno stanje. Nekatere spremenljivke med simulacijo nihajo skladno s spreminjanjem ITP, ki ponazarja dihanje.

Pri obeh simulacijah je začetno stacionarno stanje enako; tlak v aorti niha med 120 in 90 mm Hg, MVS znaša 5,1 l/min. Sprememba parametra tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščanju povzroči približno enak prehodni padec AoP, MAoP in MVS, prehodno se poveča tudi aktivnost Sy in zmanjša UV. Omenjene spremenljivke se začnejo proti koncu prehodnega obdobja vračati proti začetnim vrednostim. V novem stacionar-

nem stanju so njihove vrednosti tako neodvisno od tipa popuščanja praktično enake vrednostim v normalnem stacionarnem stanju. Drugače je z LATp, s CVV in z volum levega prekata. Z nastankom motnje namreč začeta CVV padati in LATp naraščati, njuno spreminjanje pa se preneha šele z vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja. Podobno je z volumnom levega prekata, pri katerem pa je spreminjanje le-tega odvisno od tipa popuščanja. Pri akutnem sistoličnem popuščanju se začne volumen levega prekata (EDV in ESV) povečevati in se v novem stacionarnem stanju ustali pri višji vrednosti, pri akutnem diastoličnem popuščanju pa se začne zmanjševati.

V novem stacionarnem stanju tako levi prekat (angl. *left ventricle*, LV) deluje pri nižjih volumnih.

Podrobnejši vpogled v delovanje normalnega in prizadetega levega prekata nam omogoča opazovanje spremenljivk v času enega srčnega utripa. Grafično so ti rezultati zajeti na sliki 3, na kateri levi stolpec kaže rezultate za normalno stacionarno stanje, srednji za stacionarno stanje po nastalem akutnem sistoličnem in desni po nastalem akutnem diastoličnem popuščanju. V vsakem stolpcu zgornji graf prikazuje časovno spreminjanje AoP, MAoP, tlaka v levem prekatu (angl. *left ventricular pressure*, LVP), LATp in MVS, na srednjem grafu



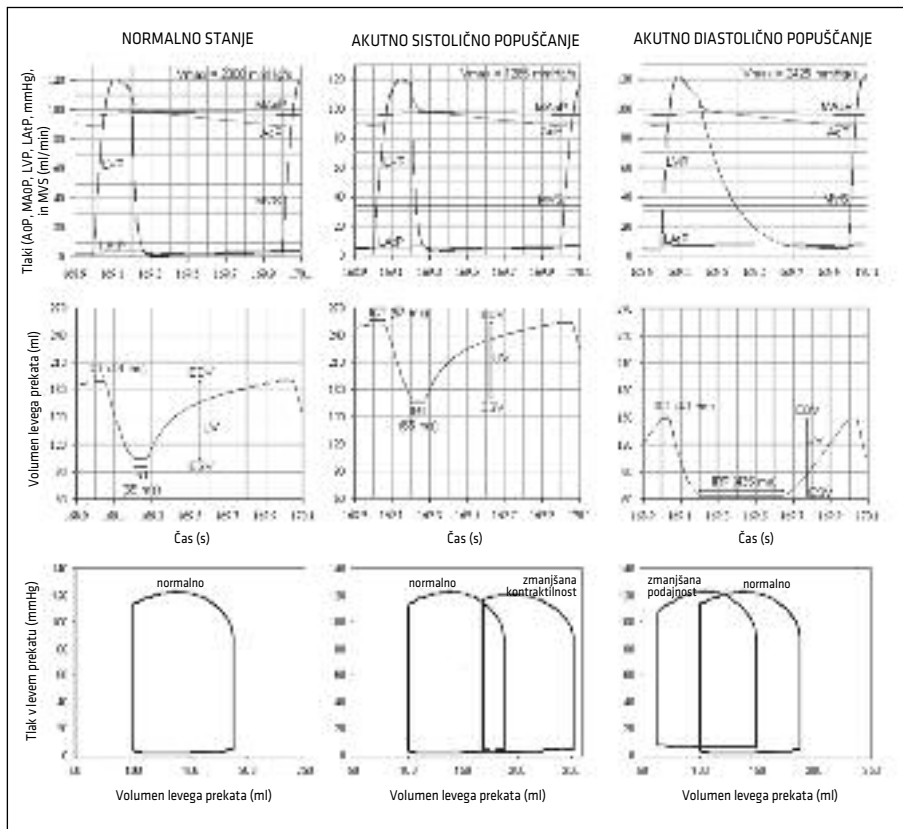
**Slika 2.** Simulacija z vključeno homeostazo. Sprememba parametra (nastanek akutnega popuščanja LV) tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščanju povzroči le prehodni padec MAoP, AoP in MVS, se pa trajno poveča LATp (kongestija pljuč) in zveča CVV. V obeh primerih je trajna tudi sprememba EDV in ESV – pri SI se povečata, pri DI pa kljub kongestiji pljuč zmanjšata. Za podrobnejšo razlago glej besedilo.

je predstavljeno časovno spreminjanje volumna levega prekata, na spodnjem grafu pa je izrisan p-V krožni diagram LV. Ta odraža tako UV LV kot tudi najvišji tlak v prekatu med sistolo.

Takšno obravnavanje spremenljivk nam omogoči tudi, da lahko izmerimo trajanje izovolumske kontrakcije (angl. *isovolumetric*

*contraction time, ICT*) in izovolumske relaksacije (angl. *isovolumetric relaxation time, IRT*) ter izračunamo maksimalno hitrost kontrakcije ( $V_{max}$ ) LV. To so vrednosti, ki so pomembne za razumevanje delovanja prizadetega srca.

V začetnem stanju traja ICT 48 ms in IRT 65 ms,  $V_{max}$  znaša 2000 mm Hg/s. Utrip-



**Slika 3.** Simulacija z vključeno homeostazo – prikaz spremenljivk v času enega srčnega utripa med 168,9. in 170,1. sekundo. Simulacija poteka tako, da se najprej vzpostavi normalno stacionarno stanje, nato pa pri 70,5 sekundah simulacije pride do spremembe zelenega parametra, po kateri se vzpostavi novo stacionarno stanje (glej sliko 2). Normalno stanje, ki je prikazano v levem stolpcu, smo simulirali tako, da nismo spremenili nobenega parametra. V srednjem stolpcu so prikazane razmere pri akutnem sistoličnem popuščanju, kjer se pri 70,5 sekundah zmanjša kontraktilnost, v desnem stolpcu pa so prikazane razmere pri akutnem diastoličnem popuščanju, kjer ob istem času pride do zmanjšanja podajnosti. Pri SI zmanjšanje kontraktilnosti povzroči podaljšanje izovolumske kontrakcije v sistoli, zato LVP počasneje narašča. LV deluje pri večjih volumnih kot normalno, krožni diagram p-V je premaknjen v desno. Pri DI zmanjšanje podajnosti LV povzroči daljši IRT in zato krajše trajanje efektivne diastole. Zaradi homeostatskih mehanizmov je ICT krajši kot normalno, dosežena je tudi višja hitrost kontrakcije LV, vendar samo trajanje sistole ni spremenjeno. LV v tem primeru deluje pri manjših volumnih glede na normalno stanje, krožni diagram p-V pa je premaknjen v levo.

ni volumen LV je 85 ml, EDV in ESV znašata 190 in 105 ml, iztisna frakcija je 45 %.

Pri akutnem sistoličnem popuščanju se ICT podaljša na 57 ms in upočasni hitrost kontrakcije ( $V_{max}$  je 1285 mm Hg/s). EDV in ESV sta povečana (255 in 170 ml), iztisni delež je zgolj 33 %. IRT je nespremenjen. Glede na normalno stanje je p-V krožni diagram premaknjen v desno.

Pri akutnem diastoličnem popuščanju je najbolj opazno podaljšanje IRT na 435 ms in posledično skrajšanje trajanja učinkovite diastole (tj. čas polnjenja levega prekata) z 0,7 na 0,3 s. ICT je glede na normalno stacionarno stanje krajši (40 ms), dosežena je tudi višja  $V_{max}$  (2425 mm Hg/min). EDV in ESV sta zmanjšana (150 in 65 ml), iztisni delež znaša 57 %. V primerjavi z začetnim stanjem je diagram p-V premaknjen v levo.

### **Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja levega prekata z izključeno homeostazo**

Na sliki 4 so prikazani rezultati simulacije, pri kateri so bili homeostatski mehanizmi izključeni. Podobno kot na sliki 2 levi stolpec prikazuje rezultate simulacije akutnega sistoličnega in desni akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata. Zgornja grafa kažeta časovni potek spremenljivk AoP, MAoP, MVS, CVV, LAtP in ITP od 50 do 200 sekund simulacije, na spodnjih grafih je prikazano spreminjanje volumna levega prekata za isto obdobje. Začetno stacionarno stanje je identično kot pri prej opisani simulaciji z vključeno homeostazo. Nastanek motnje pri obeh tipih popuščanja povzroči prehod padec AoP in MAoP, padati začne MVS in komaj zaznavno tudi CVV, LAtP pa se začne povečevati. Doseženi minimalni vrednosti AoP in MAoP sta pri akutnem sistoličnem popuščanju nižji kot pri akutnem diastoličnem popuščanju, ostale spremenljivke zavzemajo pri obeh praktično enake vrednosti. Utripni volumen se pri obeh tipih popuščanja zmanjša, vendar pri

akutnem sistoličnem popuščanju bolj kot pri diastoličnem. V prehodnem obdobju se volumen levega prekata pri akutnem sistoličnem popuščanju povečuje in pri diastoličnem zmanjšuje. V novem stacionarnem stanju so vrednosti AoP, MAoP, MVS, CVV in tudi UV nižje v primerjavi z začetnim stacionarnim stanjem, LAtP pa je višji. Vrednosti vseh teh spremenljivk so enake pri akutnem sistoličnem in diastoličnem popuščanju. Pri akutnem sistoličnem popuščanju sta EDV in ESV večja kot normalno in pri diastoličnem manjša. Opažamo, da sta vrednosti LAtP in EDV v novem stacionarnem stanju enaki kot pri simulaciji z vključeno homeostazo.

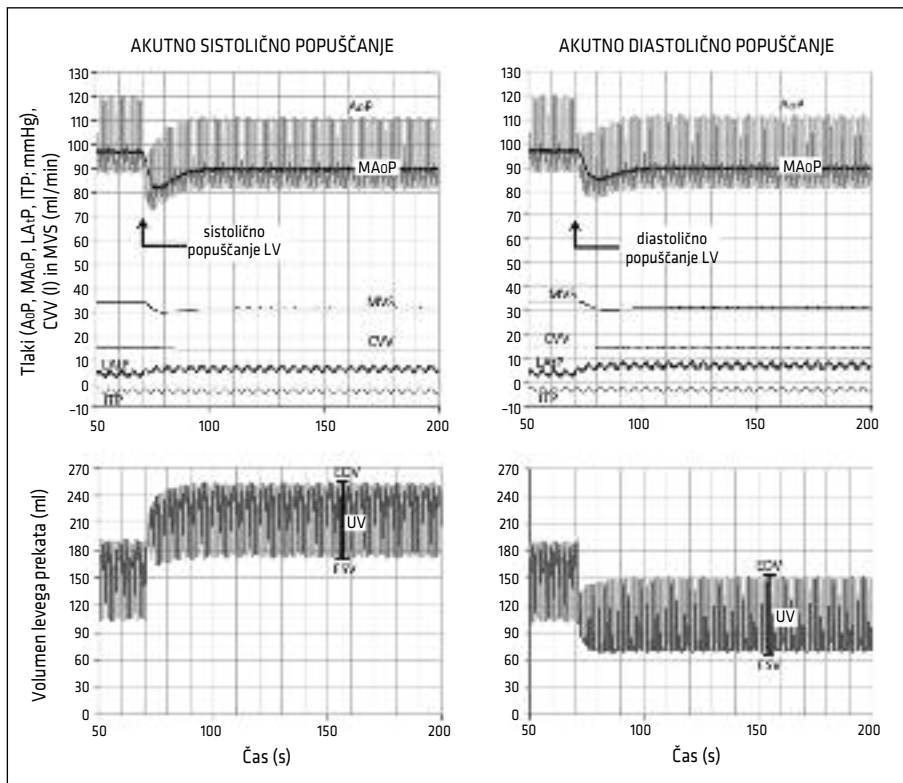
### **DISKUSIJA** **Splošne pripombe**

Namen simulacije je bil ponazoriti in med seboj primerjati dve patološki stanji, ki akutno okrnita funkcijo srca. Simulacijo akutnega sistoličnega popuščanja smo izvedli tako, da smo zmanjšali kontraktilnost, za simulacijo akutnega diastoličnega popuščanja pa smo morali zmanjšati podajnost. Da je primerjava obeh stanj pravzaprav mogoča (parametra med seboj namreč nista primerljiva), smo parametra nastavili na takšni vrednosti, da je prišlo v obeh primerih do približno enakega padca MVS, ko so bili homeostatski mehanizmi izključeni. Homeostaza motnjo blaži; učinek homeostaze pa slabi z velikostjo motnje. Poleg tega smo izbrali takšni vrednosti parametrov, pri katerih je stopnja okvare miokarda tolikšna, da jo telo še lahko kompenzira. Model nam ne omogoča opredelitve stopnje popuščanja glede na delež prizadetega miokarda, vendar po podatkih iz literature ocenjujemo, da je delež okvarjenega miokarda levega prekata v tej simulaciji manjši od 20 % (13, 14). Pri obsežnejših predelih levega prekata, nesposobnih krčenja, akutni kompenzatorni mehanizmi namreč ne omogočajo več vzdrževanja potrebnega utripnega volumna za ohranjanje arterijskega tlaka v normalnem območju (13).

Že samo ime popuščanja nam pove, da je pri akutnem sistoličnem popuščanju prizadeto delovanje levega prekata v sistoli, moten je torej iztis, in da motnja pri akutnem diastoličnem popuščanju okvari diastolično funkcijo levega prekata, moteno je torej polnjenje. Kljub temu se v obeh primerih srečamo z enako posledico, in sicer s povišanim LAoP, ki se kaže kot pljučna kongestija. Vzrok za nastanek pljučne kongestije je neujemanje UV levega in desnega prekata. Motnja, ki nastane pri 70,5 s, namreč prizadene le delovanje levega, ne pa tudi desnega prekata. Tako se v prehodnem obdobju, ko je UV levega prekata manjši od UV desnega prekata, kri seli iz

sistemskega v pljučni obtok. Zmanjševanje volumna krvi v sistemske obtoku na grafu vidimo kot zmanjšanje CVV za približno 15 %. Ko je UV levega prekata enak UV desnega prekata, se vzpostavi novo stacionarno stanje.

Razlogi, zakaj se UV levega in desnega prekata lahko ponovno izenačita, pa se glede na tip popuščanja razlikujejo. Pri akutnem sistoličnem popuščanju odgovor tiči v povečanju volumna levega prekata, zlasti je pomemben EDV. Ko se kontraktilnost levega prekata zmanjša, je v sistoli iztis krvi manjši od priliva v diastoli. Tako je EDV po vsakem utripu večji, kar pa po Frank-Starlingovem zakonu pomeni, da se vsak utrip



**Slika 4.** Simulacija z izključeno homeostazo. Spremembi parametra (nastanek popuščanja LV) tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščanju sledi padec MAoP, AoP in MVS ter CVV in porast LAoP (kongestija pljuč). Pri akutnem sistoličnem popuščanju se EDV in ESV povečata, pri akutnem diastoličnem popuščanju pa zmanjšata. Ker je homeostaza izključena, se srednji arterijski tlak in MVS v novem stacionarnem stanju ne normalizirata. Za podrobnejšo razlago glej besedilo.

zveča tudi kontraktilnost neprizadetega miokarda levega prekata ter s tem sila, ki jo levi prekat med iztisom generira. Tako je pri določenem EDV spet mogoče, da levi prekat iztisne enako količino krvi kot desni prekat in se vzpostavi novo stacionarno stanje. Pri akutnem diastoličnem popuščanju se UV levega prekata izboljša predvsem na račun zmanjšanja ESV, kar pa je mogoče zaradi neokrnjene iztisne funkcije levega prekata. Nekoliko prispeva tudi to, da se EDV zaradi višjega LATP vseeno nekoliko poveča glede na EDV takoj po nastanku motnje, je pa še vedno precej nižji kot na začetku.

V obeh primerih h kompenzaciji prispevajo tudi homeostatski mehanizmi (povečanje kontraktilnosti, venokonstrikcija in zvišanje srčne frekvence), ki omogočijo, da je v novem stacionarnem stanju srednji arterijski tlak približno enak kot pred nastankom motnje. Učinke homeostaze smo pri kazali tako, da smo dodatno izvedli tudi simulacijo z izključeno homeostazo. S primerjavo slike 2 in slike 4 opazimo, da se po nastali motnji (neodvisno od tipa popuščanja) vzpostavi stacionarno stanje pri nižjem srednjem arterijskem tlaku in manjšem MVS, če je homeostaza izključena. Zvišanje tlaka v levem preddvoru oziroma pljučih in sprememba EDV sta enaka kot pri simulaciji z vključeno homeostazo, saj sta omenjeni spremembi neposredni posledici nastale okvare levega prekata in ju homeostatski mehanizmi ne odpravljajo. Se pa pri simulaciji, pri kateri je homeostaza izključena, ESV pri akutnem sistoličnem popuščanju nekoliko bolj poveča in pri akutnem diastoličnem popuščanju nekoliko manj zmanjša, kar je posledica manjšega UV levega prekata v primerjavi s simulacijo z vključeno homeostazo. Še enkrat poudarimo, da homeostatski mehanizmi preko vpliva na srčno frekvenco, kontraktilnost in tonus žilja omogočajo vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka okoli nastavljenih vrednosti, ne odpravljajo pa posledic motnje.

Pomembno je omeniti tudi, da se srčna frekvenca pri naših simulacijah z vključeno homeostazo v prehodnem obdobju ne spremeni, saj padec MAoP ni dovolj velik, da bi se ta homeostatski mehanizem vključil. Prav tako se je pomembno zavedati, da paradokсно, učinki homeostaze pri akutnem diastoličnem popuščanju niso niti učinkoviti, niti zaželeni. Prvič, motnje (zmanjšane podajnosti) homeostaza pravzaprav ne more kompenzirati, in drugič, zvišanje srčne frekvence motnjo le še poslabša, saj se ob tem trajanje učinkovite diastole še dodatno skrajša.

V elektronskih vezjih z negativno povratno zanko je mogoče govoriti o ojačenju odprte zanke, medtem ko v bioloških sistemih to ni mogoče ali pa je vsaj nepraktično (11, 15). Namesto tega se uporablja pojem ojačenje sistema. V našem primeru lahko izračunamo ojačenje za homeostazo srednjega arterijskega tlaka, če

- 1) razklenemo vse negativne povratne zanke in izmerimo spremembo MAoP, potem ko simuliramo popuščanje LV (9 mm Hg), ter nato
- 2) sklenemo vse negativne povratne zanke in spet izmerimo spremembo MAoP, potem ko simuliramo popuščanje LV (1 mm Hg).

Z upoštevanjem zveze med spremembo uravnane količine in motnjo (za podrobnosti glej (15)), lahko izračunamo ojačenje sistema:  $A = (1 - 9/1) = -8$ .

### **Primerjava vrednosti spremenljivk v simulaciji z vrednostmi pri človeku**

Vrednosti spremenljivk AoP, MAoP, MVS, LATP, ICT, IRT in Vmax v začetnem stanju so primerljive z vrednostmi, dobljenimi pri zdravih preiskovancih (16–18). Volumen levega prekata in iztisni delež sta sicer v območju normalnih vrednosti za zdravega človeka, vendar sta EDV in ESV nadpovprečna, iztisni delež pa na spodnji meji (19).

Obstoječi model, na katerem smo izvedli simulacijo, bi seveda lahko, če bi bilo nujno potrebno, prilagodili tako, da bi tudi omejene spremenljivke, ki so trenutno komaj znotraj normalnega območja, zavzemale povprečne normalne vrednosti.

Za akutno sistolično popuščanje levega prekata je zelo lep klinični primer akutni miokardni infarkt. V literaturi je na voljo veliko podatkov, dobljenih pri teh bolnikih, ki nam omogočajo primerjavo rezultatov simulacije s stanjem *in vivo*. Kvalitativno je hemodinamsko dogajanje pri simulaciji akutnega sistoličnega popuščanja primerljivo z dogajanjem pri bolnikih z akutnim srčnim popuščanjem. Kvantitativne vrednosti EDV, ESV in iztisnega deleža so primerljive z vrednostmi, dobljenimi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, vrednosti LATP pa so za to stopnjo srčnega popuščanja prenizke, pravzaprav so še vedno znotraj intervala normalnih vrednosti (4–12 mm Hg) (20). Čas izovolumske kontrakcije in  $V_{max}$  sta zelo podobna dejanskim vrednostim pri bolnikih z akutnim sistoličnim popuščanjem (16).

Pri primerjavi rezultatov simulacije akutnega diastoličnega popuščanja s stanjem pri bolnikih se je treba zavedati, da je diastolično srčno popuščanje praviloma kronično. Najpogosteje je posledica dolgotrajne hipertenzije, ki ji sledi hipertrofija levega prekata, kar povzroči zmanjšano podajnost miokarda (21). Čeprav s simulacijo nismo ponazorili dejanskega dogajanja pri diastoličnem srčnem popuščanju, so dobljeni rezultati kvalitativno in kvantitativno primerljivi z dejanskim stanjem pri bolnikih z diastoličnim popuščanjem. Vrednosti EDV, ESV in iztisni delež ustrezajo kriterijem, ki so potrebni za postavitev diagnoze diastoličnega srčnega popuščanja (22) in so primerljivi z vrednostmi, dobljenimi pri bolnikih z diastoličnim srčnim popuščanjem (17, 18). Čas izovolumske relaksacije je v primerjavi z rezultati kliničnih študij predolg (17, 18). Takšno »pretira-

vanje« je vendarle smiselno, saj je bil naš namen s simulacijo čim bolj nazorno prikazati delovanje krvnih obtočil po nastali motnji. Če bi namreč izvedli simulacijo tako, da bi bil IRT čim bolj podoben podatkom iz kliničnih raziskav, bi veliko težje opazovali spremembe v srčno-žilnem sistemu po nastalemu akutnem diastoličnem popuščanju.

Na tem mestu je treba komentirati tudi, da homeostaza v uporabljenem AEV temelji na konceptu o presoreceptorjih (1). Kvantitativni podatki sicer niso na voljo, lahko pa jih ocenimo na podlagi meritev nekaterih spremenljivk med naporom mladega, zdravega in verjetno netreniranega človeka na cikloergometru (23). Parametri krvnih obtočil in homeostaze so zato nastavljeni tako, da približno ustrezajo tem izmerjenim podatkom. Bolniki, ki jih prizadene akutno srčno popuščanje, pa so praviloma starejši ljudje, pogosto so telesno neaktivni ali polimorbidni. Sposobnost miokarda in kratkoročnih mehanizmov uravnavanja tlaka, da se odzovejo na spremembe tlaka, je pri teh bolnikih že v osnovi verjetno slabša. Vendar žal trenutno ni podatkov, ki bi omogočali sklepati, kako pri njih deluje homeostaza v primerjavi z zdravim človekom, zato kvantitativno motenj ni mogoče zanesljivo simulirati (1).

## Prednosti simulacije

Raziskovanje fizioloških dogajanj na modelih ima že dolgo zgodovino. Glavna prednost preučevanja z modelom pred biološkim poskusom je, da na modelu vedno vemo, kaj je vzrok in kaj posledica določenega, simuliranega dogajanja. Modeli nam omogočajo, da opazujemo vpliv posameznega parametra na dogajanje v sistemu, kar pa je pri bioloških poskusih zelo težko. V bioloških poskusih na preučevani organski sistem vplivajo tudi drugi organski sistemi, boleznini, starostne fiziološke spremembe telesnih funkcij, pomembno pa je upoštevati tudi individualne razlike v delovanju posamez-



nih organskih sistemov (8, 9). Poleg ponazoritve akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja nam je model omogočil tudi primerjavo obeh tipov popuščanja, saj smo lahko opredelili stopnjo popuščanja in primerjali dve stanji, ki sicer nista primerljivi. Heterogenost bolnikov s srčnim popuščanjem v kliničnih študijah nikakor ne omogoča tako natančne opredelitve stopnje srčnega popuščanja, da bi bila takšna primerjava možna. Taki računalniški modeli nam zagotavljajo tudi ponovljivost, pridobitev grafov oz. podatkov traja zelo kratek čas, ni prostorskih in ekonomskih tisk ter etičnih dilem, ki vedno spremljajo poskuse *in vivo* (8).

Uporabljeni model krvnih obtočil temelji na eksperimentalno pridobljenih podatkih, zato so rezultati simulacij na tem modelu predvsem kvalitativno, delno pa tudi kvantitativno primerljivi z dogajanjem *in vivo* (8, 12).

Poleg razumevanja akutnega popuščanja levega prekata nam ta simulacija omogoča tudi lažje razumevanje akutnega popuščanja desnega prekata. Treba je zgolj upoštevati analogije med ključnimi deli sistemskega in pljučnega obtoka. Okrnjena funkcija desnega prekata pri normalno delujočem levem prekatu bi torej pomenila zmanjšanje volumna krvi v pljučnem obtoku in zastajanje krvi v centralnih venah sistemskega obtoka. Dobro pa je imeti v mislih, da omenjena situacija izolirano ni ravno pogosta, saj je najpogostejši vzrok desnostranskega srčnega popuščanja prav levostransko srčno popuščanje in se v takem primeru srečamo z obojestranskim srčnim popuščanjem oz. sočasno pljučno kongestijo in zastojem krvi v centralnih venah (5).

### **Pomanjkljivosti simulacije**

Največja slabost modelov je poenostavitvev (8). Ena izmed poenostavitvev v uporabljenem modelu krvnih obtočil je zgolj ena zanka v sistemskega obtoku in posledično iz homeostatskih mehanizmov izvzeta arte-

riolokonstrikcija. V organizmu je arteriolokonstrikcija zgolj selektivna, kar pomeni, da pravzaprav omogoča le prerazporejanje krvi med organi, ne vpliva pa dejansko na vrednost srednjega arterijskega tlaka (23). To je hkrati tudi razlog, zakaj lahko sistemski obtok ponazorimo zgolj z eno zanko – celoten pretok skozi sistemski obtok je stalen, arteriolokonstrikcija pa zgolj uravnava pretok skozi posamezno podzanko.

Naslednja poenostavitvev modela je tudi, da sta preddvora del venskega sistema in se ne krčita. Na prvi pogled se lahko zdi, da gre za pomembno poenostavitvev, vendar so klinične študije pokazale, da je pri zdravih mladih preiskovancih prispevek krčenja preddvorov k polnitvi prekatov majhen (približno 10%), s starostjo ta vpliv pri zdravih ljudeh sicer narašča, je pa v splošnem pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata zelo variabilen. Natančnejše analize so pokazale, da se z naraščanjem polnilnega tlaka za levi prekat prispevek krčenja levega preddvora k polnjenju levega prekata manjša, zlasti pa postane zanemarljiv, ko polnilni tlak preseže 20 mm Hg (24, 25). Zaradi tega poenostavitvev delovanja preddvorov ne vpliva bistveno na rezultate, dobljene pri simulaciji.

Med pomembnejšimi pomanjkljivostmi naše simulacije je prehiter nastanek motnje – nastane namreč v diastoli med dvema zaporednima utripoma, pri realnem bolniku pa se le-ta razvija daljši ali krajši čas, kar je odvisno od etiologije, vendar je za popoln razvoj motnje potrebnih vsaj nekaj utripov. Čeprav nam model omogoča, da nastanek motnje bolj približamo realnim razmeram, simulacijo vseeno raje opravimo tako, da motnja nastane med dvema utripoma. Novo stacionarno stanje je namreč v obeh primerih enako, razlika je le v velikosti padca srednjega arterijskega tlaka in intenzivnosti kompenzacijskih mehanizmov (11). Večji padec srednjega arterijskega tlaka opazimo, ko motnja nastane hitreje. Za učne namene je intenzivnej-

še dogajanje primernejše, ker je razlaga mehanizmov kompenzacije motnje zato očitnejša in lažja.

## **ZAKLJUČEK**

Z izvedbo simulacije akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata smo pokazali, da ti dve etiološko različni stanji povzročita nastanek enakih sprememb v sistemu krvnih obtokov. Moteno delovanje levega prekata povzroči kongestijo pljuč, ki lahko preide v pljučni edem. Pri akutnem sistoličnem popuščanju okvarjen levi prekat deluje pri večjih volumnih in manjšem iztisnem deležu, pri akutnem diastoličnem popuščanju

pa je volumen levega prekata zmanjšan, iztisni delež pa normalen.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujemo se Inštitutu za patološko fiziologijo, kjer so nama omogočili opraviti potrebne simulacije, predstavljene v tem članku. Prof. dr. Samu Ribariču se zahvaljujemo za vso pomoč pri nastanku tega dela. Iskreno se zahvaljujemo akad. prof. dr. Marjanu Kordašu, ker nama je ponudil priložnost, naju vpeljal v svet simulacij ter naju skrbno usmerjal pri pisanju. Hvaležni sva tudi asist. dr. Katji Prokšelj za osvetlitev problema s kliničnega vidika.

**LITERATURA**

1. Sever M. Simulacija kardiovaskularnega sistema in anevrizme levega prekata z ekvivalentnim elektronskim vezjem [doktorska dizertacija]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2013.
2. Ribarič S, Runovc F, Kordaš M. Akutna insuficienca levega prekata. In: Ribarič S. Navodila za vaje iz patološke fiziologije. 3<sup>rd</sup> edition. Medvode: Pleško; 2007. p. 53–60.
3. Runovc F, Podnar T, Kordaš M, et. al. Electronic analog circuitry for physiological studies. Ljubljana: Littera picta; 2006.
4. Rupnik M, Runovc F, Kordaš M. The use of equivalent electronic circuits in simulating physiological process. IEEE Trans Educ. 2001; 44: 384–9.
5. Voga G. Akutno srčno popuščanje. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et. al. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 171–80.
6. Bresjanac M. Srčno popuščanje. In: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. 2<sup>nd</sup> edition. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 177–82.
7. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. BMJ. 2002; 325 (7373): 1156.
8. Sketelj J, Kandus A. Model krvnih obtočil – elektronični analogni računalnik. Med Razgl. 1970; 9: 259–88.
9. Kandus A, Sketelj J. Ponazoritev tetralogije Fallot na elektroničnem analognem računalniku – modelu krvnih obtočil. Med Razgl. 1971; 10: 259–73.
10. Podnar T, Runovc F, Milisav I, et al. Simulation of some short-term control mechanisms in cardiovascular physiology. Comput Biol Med. 2004; 34 (1): 35–49.
11. Ribarič S, Kordaš M. Povratna zveza. In: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. 2<sup>nd</sup> edition. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 7–16.
12. Sever M, Podnar T, Runovc, et. al. Analog simulation of two clinical conditions: (1) acute left ventricle failure; (2) exercise in patient with aortic stenosis. Comput Biol Med. 2007; 37 (8): 1051–62.
13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation. 1990; 81 (4): 1161–72.
14. Klein MD, Herman MV, Gorlin R. A hemodynamic study of left ventricular aneurysm. Circulation. 1967; 35 (4): 614–30.
15. Dolenšek J. Negativna povratna zveza. Med razgl. 2004; 43: 219–229.
16. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation. 1968; 37 (2): 149–59.
17. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, et al. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1989; 13 (2): 327–36.
18. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004; 350 (19): 1953–9.
19. Schlosser T, Pagonidis K, Herborn CU, et al. Assessment of left ventricular parameters using MDCT and new software for endocardial and epicardial border delineation. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184 (3): 765–73.
20. Rigo P, Murray M, Strauss HW, et. al. Left ventricular function in acute myocardial infarction evaluated by gated scintiphotography. Circ. 1974; 50: 678–84.
21. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003; 348: 2007–18.
22. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echo-cardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28 (21): 2359–550.
23. Levy MN, Pappano AJ. Cardiovascular physiology. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
24. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. Am Heart J. 1979; 98 (6): 742–51.
25. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, et al. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echoardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. Am J Cardiol. 1987; 59 (12): 1174–8.



Miha Mrak<sup>1</sup>, Matjaž Bunc<sup>2</sup>

## Kronične popolne zapore koronarnih arterij: klinični pomen in perkutano zdravljenje

### *Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries: Clinical Significance and Percutaneous Treatment*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična popolna zapora, angioplastika, žilna opornica, kontrastna nefropatija, miokardni infarkt

Kronična popolna zapora je popolna zapora koronarne arterije, ki traja najmanj tri mesece. Izpad prekrvavitve, ki jo deloma nadomesti kolateralni obtok, vodi v ishemijo, ki se kaže s simptomi angine pektoris ter večjo pojavnostjo aritmij in srčnega popuščanja. Najpomembnejši neinvazivni preiskavi, ki kažeta na možno prisotnost koronarne bolezni s posledično ishemijo, sta EKG in ehokardiografija, za dokončno diagnozo pa je potrebna koronarografija. Pri presoji vitalnosti je pomembna scintigrafska preiskava s talijem (<sup>201</sup>Tl), poslužujemo pa se tudi MRI srca. Zdravljenje je lahko medikamentozno, kirurško in perkutano. Kljub velikemu tehnološkemu napredku in novim tehnikam predstavljajo revaskularizacije kroničnih okluzij le 10–15 % vseh koronarnih angioplastik. Pri posegu se najpogosteje uporablja anterogradni pristop, v težjih primerih pa je uspešnejši retrogradni pristop preko septalnih in epikardialnih kolateral. Na mesto okluzije navadno vstavimo z zdravilom prevlečen stent, ki zmanjša verjetnost za pojav restenoze na manj kot 10 %. Število zapletov je primerljivo z ostalimi interventnimi posegi, najpogosteje pride do perforacije koronarne arterije. Do sedaj opravljene raziskave kažejo, da je revaskularizacija kronične okluzije povezana z boljšim preživetjem, po posegu se izboljša funkcija levega prekata ter zmanjšajo simptomi angine pektoris. Revaskularizacija izboljša tudi prognozo morebitnega srčnega infarkta.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: chronic total occlusion, angioplasty, stent, contrast nephropathy, myocardial infarction

Chronic total occlusion is the complete obstruction of the coronary artery, which lasts for at least 3 months. The loss of blood supply, which is partly reduced by collateral circulation, leads to ischemia with symptoms such as angina pectoris as well as an increased incidence of arrhythmias and heart failure. The most important non-invasive diagnostic tests pointing to ischemia are the ECG and echocardiography, while a definitive diagnosis can be made with coronarography. Scintigraphy is important for the assessment

<sup>1</sup> Miha Mrak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; miha.mrak2@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

of myocardial viability. The treatment can be conservative, surgical or percutaneous. Despite technological advances and new techniques, CTO revascularizations represent only 10–15 % of all coronary procedures. Most procedures are made using an antegrade approach and, in difficult cases, using a retrograde approach through septal and epicardial collaterals. The site of the former occlusion is further protected by a drug eluting stent, which reduces the incidence of restenosis to less than 10 %. The incidence of complications is comparable to other interventional procedures, the most common being coronary artery perforation. Studies suggest that CTO revascularization improves survival, left ventricular function and reduces the symptoms of angina pectoris. Revascularization also improves the prognosis of possible myocardial infarction.

## UVOD

Kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*, CTO) je opredeljena kot popolna (> 99 %) obstrukcija native koronarne arterije, ki traja najmanj tri mesece. Posledica zapore je zmanjšan ali popolnoma odsoten pretok, kar na TIMI-lestvici (angl. *trombolysis in myocardial infarction*) ustreza stopnji 1 oz. 0 (1, 2) (tabela 1). Pri bolnikih s pomembno koronarno boleznijo jo odkrijemo pri 30–35 % koronarografij, kljub temu pa posegi na CTO predstavljajo le 10–15 % vseh angioplastik (2, 3, 5). Zaradi nizkega deleža perkutanih revaskularizacij so prav CTO najpogostejša indikacija za napotitev na premostitveni operativni poseg (angl. *coronary artery bypass graft*, CABG), bolniki z enožilno boleznijo in tisti, ki zaradi pridruženih bolezni niso primerni za operacijo, pa ostajajo zdravljeni le z medikamentozno terapijo (2).

Glavni vzroki za nizko število perkutanih posegov (angl. *percutaneous coronary*

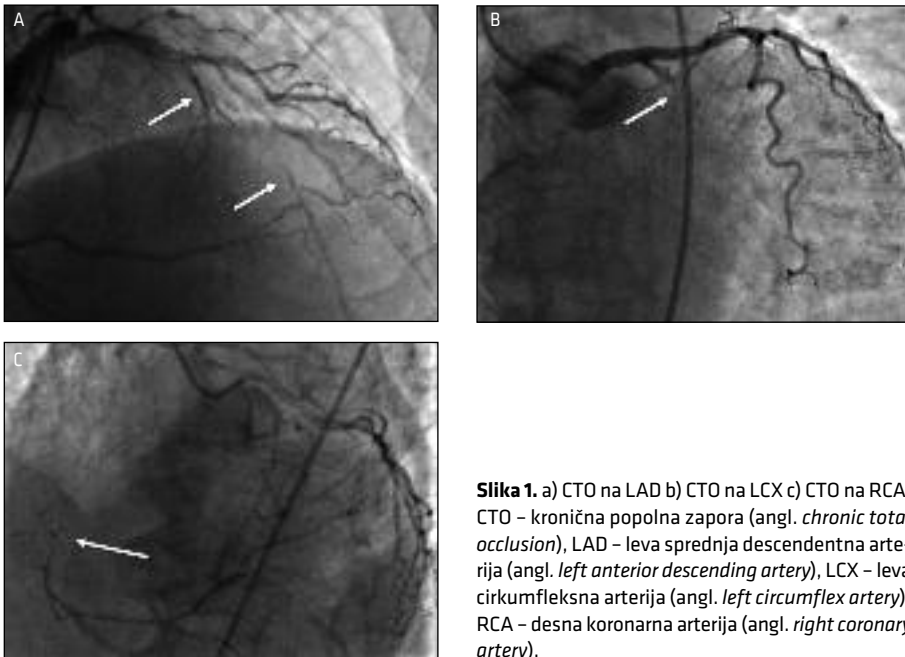
*intervention*, PCI) so nižja uspešnost zaradi tehnične zahtevnosti, večje število zapletov, pogostejše restenoze in dvom o dolgoročnih koristih (2, 4). Z uvedbo novih žic, mikrokateretov in retrogradne tehnike se je uspešnost v zadnjih letih povečala s 50–60 % na več kot 80 %. V nekaterih specializiranih centrih na Japonskem dosegajo že 90 % uspešnost, kar pa je še vedno manj od uspešnosti posegov na subtotálnih zožitvah (98 %) (2, 6).

## NASTANEK IN STRUKTURA CTO

CTO praviloma nastane v predhodno aterosklerotično spremenjeni arteriji. Ob razpoku aterosklerotičnega plaka pride do agregacije trombocitov in tvorbe okluzijskega tromba (7). Če okluzija vztraja, se z infiltracijo vnetnih celic in vraščanjem krvnih žil prične proces organizacije tromba. Od vnetnih celic prevladujejo makrofagi, monociti in limfociti T, ki izločajo številne angiogene mediatorje (8). Dodatni stimulus za

**Tabela 1.** TIMI-lestvica (angl. *trombolysis in myocardial infarction*). S TIMI-lestvico lahko ovrednotimo stopnjo zožitve koronarne arterije. V svetlino pred zožitvijo vbrizgamo kontrastno sredstvo in ocenimo polnitev žile in njenih vej za zožitvijo. Pri CTO ugotovimo pretok stopnje 0 ali 1 (CTO – kronična popolna zapora).

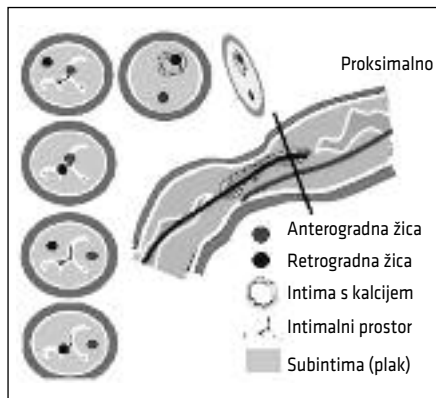
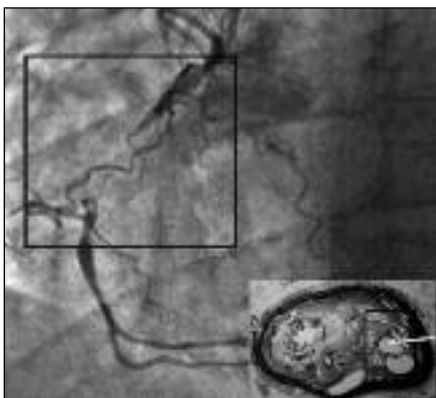
Stopnja	Angiografska slika
TIMI 0	popolna odsotnost pretoka preko zapore, brez polnitve distalnega vejevja
TIMI 1	šibak anterogradni pretok preko zapore, delna polnitev distalnega vejevja
TIMI 2	upočasnen pretok preko zožitve, distalno vejevje se polni v celoti
TIMI 3	normalen pretok, popolna polnitev distalnega vejevja



**Slika 1.** a) CTO na LAD b) CTO na LCX c) CTO na RCA. CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*), LAD – leva sprednja descendentna arterija (angl. *left anterior descending artery*), LCX – leva cirkumfleksna arterija (angl. *left circumflex artery*), RCA – desna koronarna arterija (angl. *right coronary artery*).

angiogenezo je ishemija, ki jo vnetni proces s svojo veliko metabolično aktivnostjo še dodatno poglobi. Glavni vir za vraščanje novih kapilar so žilna vasa vasorum, manjši del pa jih vznikne tudi iz progenitornih celic, ujetih v središču tromba (7). Nove kapilare vraščajo proti središču ter vzdolž lezije. Del kapilar, ki poteka vzdolžno se lah-

ko združi v večje, z endotelijem obdane prostore, ki lahko sčasoma premostijo in deloma rekanalizirajo okluzijo (8) (slika 2). Večina teh prostorov je tanjših od 200 µm, zato na angiografski sliki niso vidni (9). Glede na histološko sliko delimo lezije na mehke, trde in mešane. Mehke lezije so mlajše, sestavlja jih predvsem rahlo vezivo z depoziti



**Slika 2.** Spremembe v področju kronične popolne zapore koronarne arterije po remodeliranju žile. Lahko obstaja ozek kanal skozi zaporo. Lahko obstaja več kanalov, ki pa med seboj niso povezani. Obstoječi kanali lahko potekajo v prvotni svetlini nativne arterije ali pa zunaj nje.

holesterola in penastih celic, v trdih pa prevladujeta kolagen in kalcij (8).

## POMEN KOLATERALNEGA OBTOKA

Viabilnost miokarda v področju, ki ga oskrbuje zaprta arterija, zagotavlja kolateralni obtok (slika 3). Ta se razvije s progresivnim odpiranjem že prej prisotnih anastomoz med posameznimi koronarnimi arterijami (t. i. arteriogeneza) (10). Ker za razliko od angiogeneze arteriogeneze ne spodbuja ishemija, pač pa tlačna razlika, prisotnost kolateral ne pomeni nujno tudi viabilnega miokarda (11). Najpogosteje se za vrednotenje kolateralnega obtoka uporablja Rentropova lestvica (tabela 2).

Od razvitosti kolateral je poleg viabilnosti miokarda odvisna tudi funkcija žilnega segmenta neposredno za okluzijo. Brugalletta s sodelavci je v svoji raziskavi ugotovil tako disfunkcijo endotelija kot gladkih mišičnih celic. Neposredno po rekanalizaciji je v žilni segment za okluzijo apliciral acetylholin, niroglicerol in adenzin. Po aplikaciji acetylholina je prišlo do vazokonstrikcije, nitroglicerol in adenzin pa nista sprožila pričakovane vazodilatacije (1). Ta disfunkcija bi lahko pomenila še dodaten mehanizem za stopnjevanje ishemije. Ob povečani metabolični aktivnosti pride na nivoju manjših arteriol (30–60 µm) do miogene dilatacije, povečan pretok pa namesto vazodilatacije na nivoju večjih arteriol (120–130 µm) povzroči vazokonstrikcijo (10).

Medtem ko prekrvavitev preko kolateral pogosto zadostuje za ohranitev viabil-

nosti, pa le redko zadostuje za preprečitev obremenitvene ishemije (12). To je potrdila preiskava z magnetno resonanco, ki je primerjala žilne pretoke pred rekanalizacijo CTO in po njej. Medtem ko se je po posegu med hiperemično fazo (povzročeno z adenzinom) pretok zvečal, med mirovanjem ni prišlo do pomembnejšega povečanja (13).

## KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA CTO

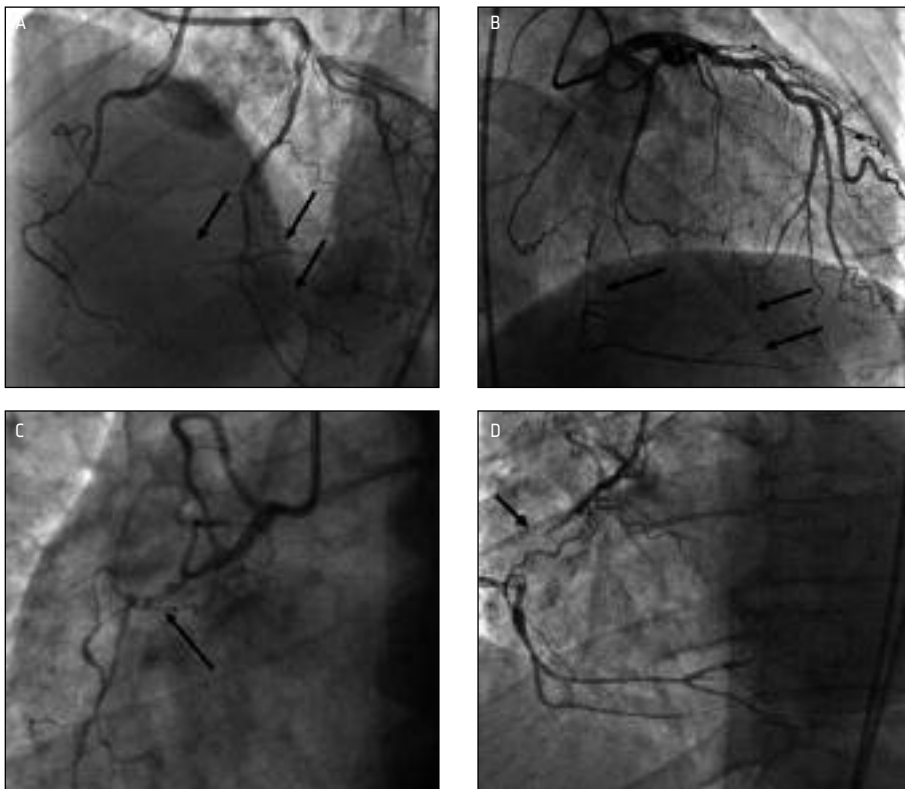
Ob nastanku okluzije se v področju, ki ga oskrbuje okludirana arterija, pojavi večji ali manjši miokardni infarkt (MI). Obseg je odvisen od števila in hitrosti odpiranja kolateral (1, 11). Od obsega kolateralne oskrbe je odvisna tudi klinična slika med kronično fazo. Če namreč potrebe po kisiku presežejo kapaciteto kolateralnega obtoka, se pojavijo simptomi in znaki, tipični za ishemično bolezen srca (IBS): angina pectoris, palpitacije (aritmije) ter zadihanost ob naporu (srčno popuščanje) (1, 3, 6, 14).

Najpomembnejša neinvazivna metoda v diagnostiki IBS je obremenitveno testiranje. Povečano obremenitev srčne mišice najpogosteje dosežemo s fizično aktivnostjo bolnika na tekočem traku ali sobnem kolesu. Pri obremenitvi mora bolnikova srčna frekvenca doseči vsaj 85 % maksimalne, starosti prilagojene frekvence. Če bolnik zaradi pridruženih boleznih tolikšnega napora ne zmora ali pa je fizična obremenitev kontraindicirana, lahko obremenitev dosežemo z uporabo farmakološkega sredstva (15). Najpogosteje apliciramo dobuta-

**Tabela 2.** Rentropova lestvica za oceno kolateral. Potrebna je kateterizacija t. i. donorske arterije, v katero vbrizgamo kontrastno sredstvo. Obseg distalne polnitve sprejemne (okludirane) arterije je neposredno odvisen od razvitosti kolateralnih povezav (1).

Stopnja	Angiografski prikaz
Rentrop 0	brez koronarografsko vidnih kolateral
Rentrop 1	polnitev stranskih vej sprejemne arterije
Rentrop 2	polnitev stranskih vej in distalnega epikardialnega dela sprejemne arterije
Rentrop 3	popolna retrogradna polnitev arterije, do distalnega dela zapore





**Slika 3.** CTO in kolaterale na RCA: a) L-D kolaterale b) L-D kolaterale c) in d) avtokolaterale. CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*), RCA – desna koronarna arterija (angl. *right coronary artery*), L – levo, D – desno.

min, ki s svojim kronotropnim in inotropnim učinkom poveča delo, s tem pa tudi potrebe srčne mišice po kisiku (16). Dobutaminu lahko dodamo atropin, ki zviša občutljivost preiskave, še posebno pri bolnikih, zdravljenih z betaantagonisti. Namesto dobutamina lahko uporabimo tudi dipiridamol in adozin, ki s svojim vazodilatatornim učinkom povečata pretok skozi koronarne arterije. Za razliko od štiri- do petkratno povečanega pretoka skozi prizadete žile se pretok skozi zožene arterije le malo poveča ali pa celo zmanjša. Posledica je relativna hipoperfuzija miokarda v področju prizadete žile (17).

Najbolj razširjena metoda za zaznavo morebitne obremenitvene ishemiije je spremljanje sprememb v električni aktiv-

nosti srca (EKG). Rezultat obremenitvenega testiranja obravnavamo kot pozitiven, če bolnik zaradi opešanosti ne doseže predpisane obremenitve, toži zaradi bolečin za prsnico, se v EKG pojavijo denivelacije ST-spojnice ali pa zabeležimo padec krvnega tlaka.

Če EKG-zapis ni dovolj poveden (levokračni blok, srčni vzpodbujevalnik, predhodne denivelacije ST-spojnice), lahko za oceno prekrvavitve srčne mišice med obremenitvijo uporabimo stresno ehokardiografijo. Z njo si prikažemo motnje v regionalnem krčenju miokarda. Pozorni smo na pojav novih dissinergij v predelu z normalno funkcijo v mirovanju (npr. pojav hipokinezij, akinezij ali diskinezij v predhodno normokinetičnem predelu) ali pa na poslabšanje

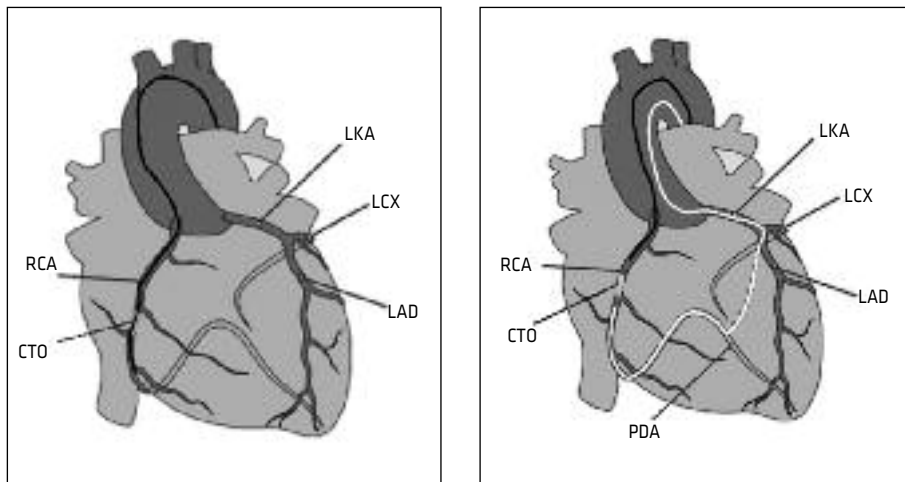
predhodne dissinerģije (hipokinezija prei - de v akinezijo ali diskinezijo). Poleg pojava same motnje krčenja so pomembni tudi njeno trajanje, obseg in stopnja izraženosti (18). Občutljivost in specifičnost stresne ehokardiografije sta približno 80 %. Kot lah - ko pričakujemo, občutljivost narašča s šte - vilom prizadetih žil, prav tako pa jo lahko povečamo z dodatkom intravenskega kontrasta, ki poudari notranje meje endokar - da (19). Zaradi relativno nizke negativne napovedne vrednosti (51 %), je preiskava primerna predvsem za potrjevanje ishemične bolezni, manj pa za njeno izključevanje (16). Poleg diagnostične ima ta metoda tudi prognozično vrednost. Marwick s sode - lavci je v svoji raziskavi primerjal umrlji - vost med skupinama s pozitivno in z nega - tivno ultrazvočno preiskavo. V prvih štirih

letih je bila v negativni skupini letna umrl - jivost zaradi srčnih vzrokov 1 %, celokup - na pa 8 %. Umrljivost v pozitivni skupini je bila višja, in sicer 8 oziroma 23 % (15).

Primerljiva preiskava je stresna scinti - grafija miokarda. Pri tej preiskavi bolniku apliciramo radiofarmak ter s pomočjo gama - kamere zaznamo morebitne motnje v per - fuziji miokarda. Na podlagi primerjave perfuzijskih defektov med mirovanjem in obremenitvijo lahko sklepamo tudi o ohr - njeni viabilnosti in s tem smiselnosti reva - skularizacije (17).

## PERKUTANA REVASKULARIZACIJA CTO

V preteklem desetletju je postopek perku - tanega razreševanja CTO napredoval od pre - prostejših anterogradnih do zahtevnejših



**Slika 4.** Shematski prikaz anterogradne in retrogradne tehnike pri revaskularizaciji CTO RCA. V RCA se nahaja popolna zapora (CTO) žilne svetline (rumeni defekt). a) Preprostejša, anterogradna tehnika rekanalizacije: Vodilna žica je vpeljana preko femoralne in iliakalne arterije ter vzdolž aorte. Nad aortno zaklopko vstopa v ustje RCA ter po anterogradni poti premosti CTO. b) Retrogradna tehnika: Osnovo retrogradni tehniki predstavljajo odprte kolaterale med okludirano (sprejemno) in donorsko arterijo. Večino retrogradnih posegov opravimo preko septalnih kolateral, ki povezujejo LAD in PDA. V tem primeru je poleg anterogradne žice (črna) vpeljana še retrogradna žica (rumena). Ta poteka skozi LKA in LAD ter preko septalnih kolateral v PDA, ki sicer sodi že v povirje okludirane RCA. V tem primeru je torej sprejemna arterija RCA, donor - ska pa LAD. Z retrogradno vpeljavo žice si zagotovimo dostop do lezije tudi z distalne strani. Sedaj se lahko poslužimo ene izmed retrogradnih tehnik za premostitev (retrogradni prehod žice, kissing tehnika, CART, obratni CART, slika 7). Primerjajte shemo s koronarografskimi posnetki na sliki 8. CTO – kronična popolna zapora, RCA – desna koronarna arterija, LKA – leva koronarna arterija, LCX – leva cirkumfleksna arterija, LAD – leva sprednja descendentna arterija, PDA – posteriorna descendentna arterija.

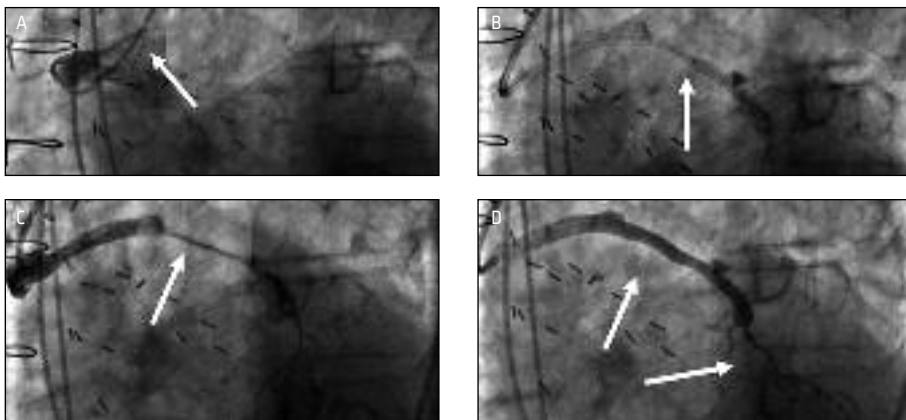
retrogradnih tehnik. Razvoj novih tehnik je bil v veliki meri pogojen z razvojem novih, specializiranih, žic in mikrokatetrov, njihov dolgoročni uspeh pa s pojavom novejših, z zdravilom prevlečenih stentov.

Osnovne značilnosti anterogradnih in retrogradnih tehnik so shematično prikazane na sliki 4.

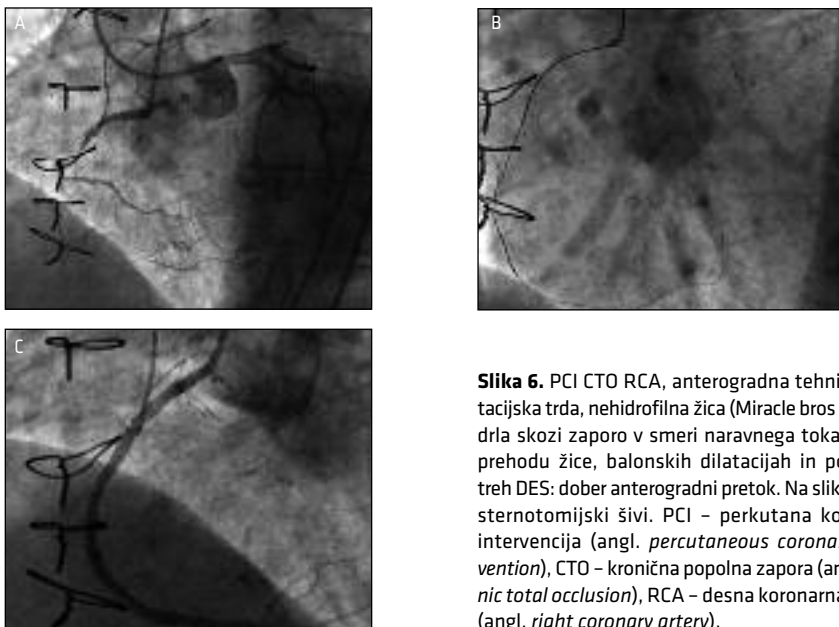
### Anterogradne tehnike

Pri razreševanju CTO najpogosteje uporabljamo anterogradni pristop (sliki 5 in 6). Primeren je predvsem za okluzije, ki so krajše od 20 mm ter imajo dobro vidno distalno svetlino.

Prvi cilj posega je premostitev lezije z žico. Prečni premer žic, ki jih pri tem



**Slika 5.** CTO venskega grafta (VG) na distalno OM: a) Proksimalna zapora VG na OM. b) Po prehodu žice se VG deloma prikaže. c) Po balonskih dilatacijah nastane pretočni kanal znotraj VG. d) Po vstavitvi treh DES-stentov je pretok dober. CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*), OM – leva marginalna arterija, VG – venski grafit, DES – z zdravili prevlečeni stent (angl. *drug eluting stent*).



**Slika 6.** PCI CTO RCA, anterogradna tehnika: dilatacijska trda, nehidrofilna žica (Miracle bro 6) je prodrla skozi zaporo v smeri naravnega toka krvi. Po prehodu žice, balonskih dilatacijah in postavitvi treh DES: dober anterogradni pretok. Na sliki so vidni sternotomijski šivi. PCI – percutaneus koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*), RCA – desna koronarna arterija (angl. *right coronary artery*).

uporabljam, je približno 0,3 mm. Običaj - no sprva poskusimo z mehkejšo žico. Če je proksimalni del okluzije čvrst ter se žica upogiba, uvedemo preko žice mikrokater, ki nudi konici dodatno oporo. Če prehod kljub podpori katetra ni uspešen, žico zame - njamo za tršo. Pri pravilni izbiri žice upo - šteevamo naravo lezije. Za natančnejšo opre - delitev lezije lahko v zahtevnejših primerih opravimo CT-slikanje koronarnih arterij. S to preiskavo prikažemo potek okludira - nega dela in obseg morebitnih kalcinacij. Pri izravnanih lezijah z jasnim potekom lah - ko uporabimo trše žice z ostro konico, pri nejasnem poteku pa je varneje uporabiti eno izmed mehkejših žic (20).

Napredovanje žice vzdolž lezije omogo - čajo mikrokanaali ter področja rahlega vezi - va. Če prehod vzdolž prvotne svetline ne uspe, lahko žico uvedemo v subintimalni prostor (med plakom in adventicijo), kjer zaradi rahle strukture tkiva lažje napredu - je. Oviro predstavlja prehod v distalno svet - lino, saj ga omejuje plak, ki nudi žici večji odpor kot okolno subintimalno vezivo. Pre - hod je najlažji na odcepiščih stranskih vej, predstavlja pa nevarnost za njihovo zapo - ro in posledično ishemijsko (21).

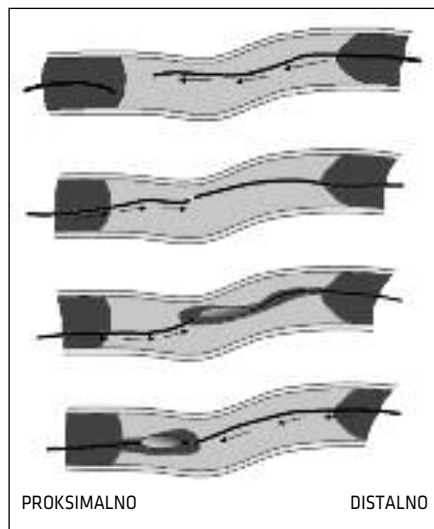
### Retrogradne tehnike

Vzrok za večjo uspešnost retrogradnih teh - nik je v distalnem koncu lezije, ki je za razli - ko od proksimalnega mehkejši ter konkavne oblike (21). Za uspešen retrogradni poseg so ključnega pomena primerne kolaterale, ki povezujejo okludirano (receptorno) in donorsko arterijo. Glede na potek delimo kolaterale v septalne in epikardialne. Za septalne kolaterale velja, da morajo biti predvsem čim manj zvijugane, sama širi - na svetline pa pri odločitvi o primernosti nima bistvenega pomena. Po drugi strani so epikardialne žile vedno zvijugane, odlo - čilen pa je prav njihov premer (22). Največ, kar 75 %, retrogradnih posegov se opravi preko septalnih kolateral, saj morebitna poš - kodba ne predstavlja nevarnosti za nasto -

nek tamponade, prav tako je manjše tudi tveganje za povzročitev dodatne ishemijske.

Prvi in odločilni del posega predstavlja uspešna uvedba žice preko kolateral do distalnega konca okluzije (slika 8). Za ta del postopka so primerne mehke in tope žice, preko katerih uvedemo poseben, retrogradnim posegom namenjen mikrokater, ki napredujoči žici predstavlja oporo, omogoča njeno menjavo in ščiti kolaterale pred poš - kodbami. Lezijo lahko premostimo z nasled - njimi tehnikami:

- Z retrogradnim prehodom žice (angl. *retrograde wire tracking*): Žica napreduje preko lezije, dokler ne dosežemo proksi - malne svetline. Zaradi ugodnejše zgradbe



**Slika 7.** Tehnike za retrogradno rekanalizacijo CTO. Vidna je močnejša konkavitev distalnega konca lezije. a) Retrogradni prehod žice: retrogradna žica napreduje vzdolž lezije vse do proksimalnega konca. b) Kissing tehnika: žici sta se sešli v leziji. Proksimalna žica bo nadaljevala proti distalnemu koncu, retrogradna ji pri tem nudi oporo in orientacijsko točko. c) CART: Z balonom, vstavljenim preko retrogradne žice, smo ustvarili subintimalni prostor, ki je povezan z distalno svetlino. Sledi prehod ante - rogradne žice skozi tako ustvarjeno svetlino do distalnega konca lezije. d) Obratni CART: balon je tokrat uveden proksimalno, retrogradna žica preide skozi tako ustvarjen prostor do proksimalnega dela lezije. CTO – kronična popolna zapora.

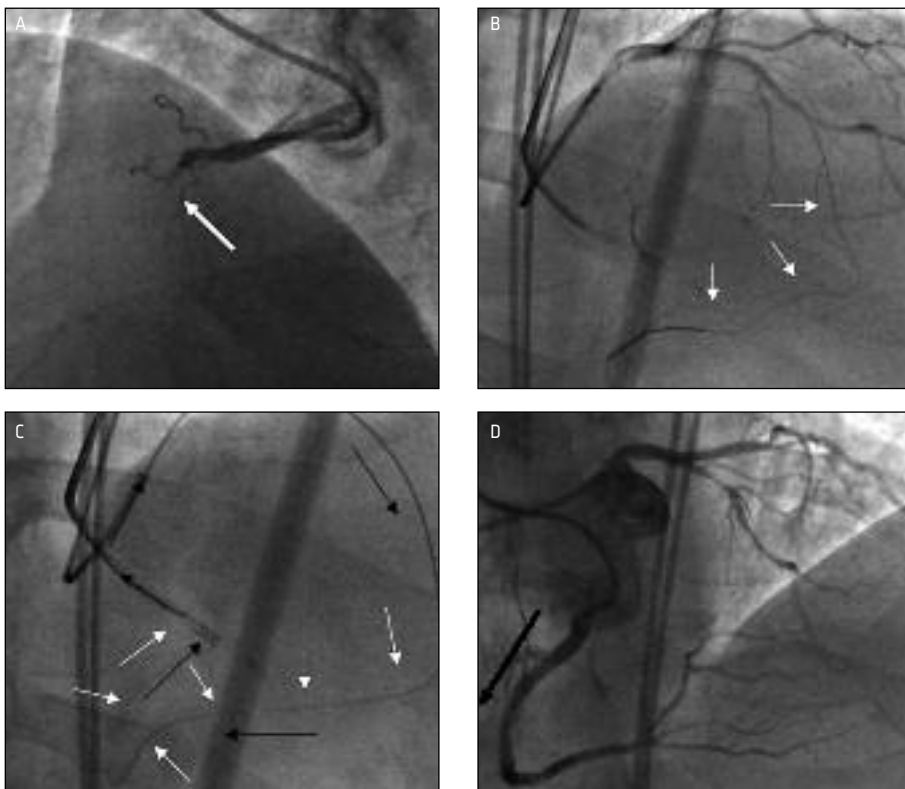
distalnega dela lezije je prehod žice lažji kot z anteriorne strani. Postopek ovira slabša vodljivost preko kolateral vpeljane žice (22, 23) (slika 7a).

- Kissing tehnika: Anterogradna in retrogradna žica se srečata v leziji, anterogradna žica napreduje distalno, retrogradna pa ji pri tem predstavlja oporo in orientacijsko točko (slika 7b).
- CART (angl. *controlled antegrade and retrograde subintimal tracking*): Preko retrogradne žice vstavljen balon ustvari subintimalni prostor, ki je povezan z distalno svetlino, v drugem koraku jo premostimo z anterogradno žico (slika 7c).

- Obratni CART (angl. *reverse CART*): Balon uvedemo preko anterogradne žice. V ustvarjeni subintimalni prostor in preko njega v proksimalno svetlino preide retrogradna žica (slika 7d).

## Uporaba žilnih stentov

Uspešnemu prehodu žice sledi dilatacija lezije z baloni, nato pa praviloma vstavev žilnega stenta. Izolirana balonska angioplastika, brez vstavitve žilnega stenta, je povezana z velikim številom restenoz in reokluzij. Prospektivna randomizirana študija Prison I, ki je vključevala 200 bolnikov z uspešno PCI CTO, je pokazala, da že



**Slika 8.** PCI CTO RCA, retrogradna tehnika: a) Anterogradni poskus PCI ni uspel. b) Retrogradni pristop: Preko septalne veje LAD, ki ima povezavo z distalnim delom RCA, napeljemo žico (bele puščice). c) Žico s posebno tehniko vodimo skozi CTO retrogradno. Žico na koncu speljemo v svetlino katetra v ostiju RCA (rdeče puščice). d) Žica, ki je speljana preko LAD, retrogradno skozi RCA in navzven, služi za anterogradno dilatacijo RCA (modra puščica). PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*), LAD – leva sprednja descendentna arterija (angl. *left anterior descending artery*), RCA – desna koronarna arterija (angl. *right coronary artery*).

vstavitve navadnega stenta (angl. *bare metal stent*, BMS) zmanjša potrebo po ponovnih revaskularizacijskih posegih. Incidenca koronarnografsko dokazanih restenoz po prvih 6 mesecih se je znižala s 33 na 22 %, potreba po ponovni revaskularizaciji (angl. *target lesion revascularization*, TLR) v prvem letu po vstavitvi stenta pa z 29 na 13 % (24).

Še večji napredek pri zmanjševanju števila restenoz je pomenila uvedba z zdravilom prevlečenih stentov (angl. *drug eluting stent*, DES). Ti stenti so prevlečeni s citostatiki (npr. sirolimus, paklitaksel, everolimus, biolimus), ki imajo protivnetne in antiproliferativne učinke (25). Študija Prison II, po izvedbi zelo podobna predhodni študiji Prison I, je pokazala, da vstavitvev DES-stenta v primerjavi z BMS-stentom zniža pojav restenoz s 36 na 7 % (26). Ugodnejše rezultate stentiranja z DES-stenti je potrdila tudi leta 2011 objavljena metaanaliza, ki pa je poleg tega zaznala tudi, da se njihova prednost pred BMS-stenti s časom zmanjšuje. Ta fenomen bi lahko bil posledica zakasnjene reendotelizacije, pozne endotelijske disfunkcije, hipersenzitivnosti, večjega števila zlomov ali pa preprosto dejstva, da so DES-stente pogosteje vstavljali bolnikom s kompleksnejšimi lezijami (27). Raziskava, ki je kohorto študije Prison II spremljala še nadaljnja tri leta, ni zaznala tega fenomena, je pa pokazala, da so boljše rezultati DES-stentov predvsem posledica manjšega števila restenoz v prvem letu. Po prvem letu je število novih dogodkov (restenoz, reokluzij in TLR) majhno in se med DES- in BMS-stenti bistveno ne razlikuje (28).

DES-stenti druge generacije so tanjši, manj poškodujejo žilo in imajo izboljšano biokompatibilnost (29). Valenti s sodelavci je v svoji raziskavi med drugim primerjal tudi število reokluzij med novjšimi DES-stenti (angl. *everolimus eluting stent*) in ostalimi DES-stenti. Pri kontrolni koronarografiji, narejeni 6–9 mesecev po posegu, je bilo število reokluzij v primerjavi

z DES-stenti prve generacije pomembno nižje (3 proti 10,1 %) (30).

Zaradi zaščite pred trombotičnimi zapleti je treba po posegu uvesti antiagregacijsko terapijo. Najpogostejša je dvotirna terapija z acetilsalicilno kislino in s klopidogrelom. Acetilsalicilno kislino (Aspirin) je treba jemati dosmrtno v dnevnem odmerku 100 mg. Po balonski dilataciji ali vstavitvi BMS-stenta je poleg tega potrebno še enomesečno, po vstavitvi DES-stenta pa še vsaj šestmesečno zdravljenje s klopidogrelom (Plavix) v odmerku 75 mg (31). Slabost klopidogrela je razmeroma nepredvidljiva farmakokinetika, nekateri bolniki pa so nanj celo neodzivni. Zadnjih nekaj let zato vedno pogosteje predpisujemo novejša inhibitorja trombocitnih ADP-receptorjev, prasugrel (Efient) (10 mg/d) in tikagrelor (Brilique) (2 × 90 mg/d). Njuna prednost je predvsem v predvidljivejši farmakokinetiki. Tikagrelor tudi ne potrebuje jetrne aktivacije. Za zdaj študij, ki bi potrjevale prednost tikagrelorja ali prasugrela pred klopidogrelom pri bolnikih z revaskularizacijo CTO, še ni.

## Uspešnost posega

Uspešnost posega je največkrat definirana kot vzpostavitev anterogradnega pretoka, ki ustreza stopnji TIMI 3. Uspeh je odvisen od narave lezije, bolnika in izkušenosti operaterja. Nižji je pri žilah s premerom, manjšim od 2,5 mm, ob prisotnem odcepišču stranske veje ter pri lezijah, ki so starejše od 12 mesecev, kalcinirane ali daljše od 20 mm (2, 8, 22, 32, 34). Uspeh je nižji pri moških, ne pa tudi pri starejših, čeprav so prav zanje značilne bolj kalcinirane in zvižugane žile (33).

Najpogostejša vzroka za neuspeh sta neuspešna pasaža žice (90 %) in balona (5 %). V 3,6 % ostane na mestu okluzije rezidualna stenoza (32).

## ZAPLETI

Študija, ki je zajela 498 bolnikov z opravljenim posegom na 528 CTO, je pokazala, da

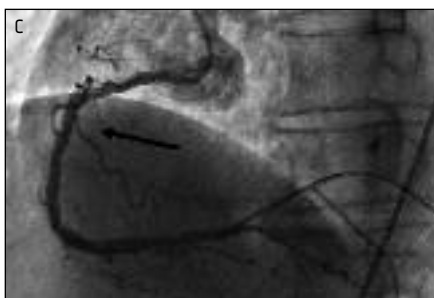
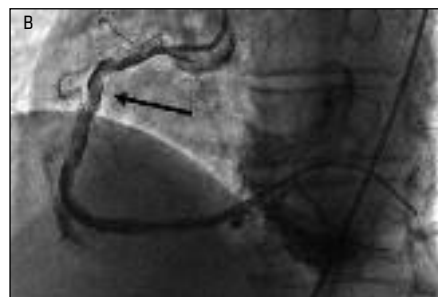
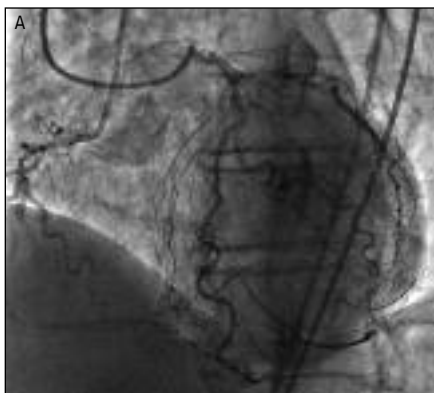
je število zapletov primerljivo z ostalimi interventnimi posegi. Najpogostejši zaplet je bila perforacija koronarne arterije (7,2%) (slika 9). Pogostejša je pri retrogradnih posegih (13,6%), ustavitve krvavitve pa je potrebna le v tretjini primerov. Klinično izražena tamponada je redka (0,4%). Infarkt z elevacijo ST-spojnice (angl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) so zaznali v 0,24%, infarkt brez elevacije (angl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) pa v 2,1% (31).

Za posege na CTO je značilna večja količina porabljenega kontrasta in zaradi daljšega postopka večja doza prejetega sevanja. Ta znaša v povprečju okoli 80 mSv, kar je ekvivalentno 4000 rentgenogramom prsnega koša oz. dozi, ki jo prejmemo v več kot 30 letih zaradi sevanja naravnega ozadja. V zgornji raziskavi je bila povprečna količina prejetega kontrasta 293 ml, povprečni čas fluroskopije pa 45 min. Pri retrogradni tehniki so zaradi uporabe mikro-

katetra, ki omogoča selektivnejši prikaz žil, porabe kontrasta nižje (31, 35).

### Kontrastna nefropatija

Kontrastna nefropatija je opredeljena kot akutno poslabšanje ledvične funkcije v 48 urah po aplikaciji kontrastnega sredstva, ki je ne moremo pripisati drugim vzrokom. Pri kontrastni nefropatiji gre lahko za pojav nove ali pa poslabšanje že prej prisotne ledvične odpovedi (36). O njej govorimo, če vrednosti kreatinina porastejo za vsaj 25% oz. za 44,2  $\mu\text{mol/l}$ . Najpomembnejši dejavniki tveganja za pojav kontrastne nefropatije so predhodno oslABLJENA ledvična funkcija, sladkorna bolezen, starost, srčno popuščanje, hipertenzija, dehidracija, sepsa in prejemanje nefrotoksičnih zdravil (37). V prospektivni raziskavi, ki je zajela 227 bolnikov, so kontrastno nefropatijo zasledili pri 0,88% (po kriteriju porasta kreatinina za vsaj 44,2  $\mu\text{mol/l}$ ) oziroma 6,16% bolnikov (po kriteriju porasta



**Slika 9.** Zaplet PCI CTO, perforacija žile: a) Anterogradna tehnika PCI. b) Med balonsko dilatacijo razpok oz. predrtje žilne stene z iztekanjem kontrasta. c) Po nekajminutni balonski dilataciji na mestu iztekanja kontrasta in vstavitvi stenta je iztekanje kontrasta prenehalo. PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), CTO – kronična popolna zapora (angl. *chronic total occlusion*).

kreatinina za vsaj 25 %). Huda ledvična okvara, s porastom kreatinina za več kot 50 %, se je pojavila pri 0,9 % bolnikov, nihče pa ni potreboval hemodialize. Relativno nizko incidenco ledvičnih okvar so pripisali dobri predhodni hidraciji, korekciji anemije ter ukinitvi nefrotoksičnih zdravil. Ugodno naj bi vplivala tudi dolžina posega. Kontrastno sredstvo, aplicirano na začetku preiskave, se namreč zaradi kratkega razpolovnega časa (2 uri) do naslednjih aplikacij že deloma izloči, bolnik pa med dolgotrajnim posegom prejme tudi več intravenskih infuzij tekočin (35).

### Radiacijski dermatitis

Po vsakem posegu je treba zabeležiti čas fluroskopije in prejeto dozo sevanja. V večini primerov se izrazitejša kožne spremembe pojavijo pri dozah nad 5 Gy. Če prejeta doza presega 10 Gy je treba bolnika spremljati. Spremembe se običajno pojavijo na zgornjem delu hrbta in v desni aksili. V akutnem obdobju postane koža pordela in stanjšana, pri kroničnih spremembah pa lahko pride do nekroze in ulceracij (38).

V že omenjeni študiji med bolnišničnim zdravljenjem niso zaznali nobenega primera radiacijskega dermatitisa, vzrok za to pa so pripisali pogostim spremembam projekcije med posegom (31).

### POMEN RAZREŠEVANJA CTO

V zadnjih letih se število študij, ki preučijo ugodne vplive revaskularizacije CTO na preživetje in kakovost življenja bolnikov, povečuje. Pri interpretaciji rezultatov in njihovi uporabi v klinični praksi predstavlja - jo oviro predvsem naslednja dejstva (36, 39):

- obstajajo le študije, ki primerjajo skupino uspešnih s skupino neuspešnih PCI CTO, ni pa študij, ki bi primerjale uspešno CTO z medikamentoznim zdravljenjem;
- študije so večinoma retrospektivne in nerandomizirane;

- med študijami se razlikuje opredelitev kronične okluzije, predvsem njeno časovno trajanje;
- med študijami in celo znotraj posameznih študij je postopek napredoval od balonske angioplastike, preko BMS- do DES-stentov, s tem pa se je izboljšalo tudi preživetje bolnikov.

### Boljše preživetje

Večina do sedaj opravljenih študij je pokazala, da je revaskularizacija CTO povezana z boljšim preživetjem. Skladno s tem je metaanaliza, ki je zajela 7288 bolnikov, vključenih v 13 različnih raziskav, pokazala, da uspešno izveden poseg zmanjša celokupno umrljivost za 44 % (39). Poleg primerjave med uspešnimi in neuspešnimi posegi so nekatere raziskave primerjale tudi preživetje glede na razširjenost koronarne bolezni in glede na prizadeto žilo. Jaguszewski s sodelavci (2012) je ugotovil, da uspešna revaskularizacija izolirane CTO ne izboljša preživetja. Do podobnih ugotovitev je prišla tudi skupina italijanskih raziskovalcev, ki je pokazala, da je izboljšano preživetje posledica manjše umrljivosti pri bolnikih z večžilno boleznijo, medtem ko je umrljivost v skupini z izolirano CTO majhna ne glede na uspešnost posega (36). Primerjava preživetja glede na lokacijo lezije je pomembno izboljšanje 5-letnega preživetja dokazala le za bolnike s posegom na LAD (leva sprednja descendentna arterija), ne pa tudi pri bolnikih z okluzijo RCA (desna koronarna arterija) ali LCX (leva cirkumfleksna arterija). Tveganje za smrt se je po uspešno razrešeni okluziji LAD znižalo za 39 %, pri LCX in RCA pa le za 14 oz. 18 % (40).

K učinkovitemu izboru bolnikov bi lahko pripomogla tudi leta 2012 zaključena študija, ki je pokazala pomemben vpliv sladkorne bolezni tipa I, kronične ledvične bolezni in nizkega iztisnega deleža levega prekata. Pri primerjavi umrljivosti v skupini z neuspešnim posegom so pri bolnikih z zgornjimi dejavniki tveganja ugotovili vsaj



štirikrat višjo umrljivost (41). Študija Tanake in sodelavcev je potrdila boljše preživetje tudi pri bolnikih, starejših od 75 let (33).

Boljše preživetje pri uspešno revaskulariziranih bolnikih je lahko posledica izboljšane funkcije levega prekata, upočasnitve škodljive remodelacije miokarda, manjše pojavnosti nevarnih motenj ritma in izboljšane tolerance za dodatne okluzivne dogodke (36, 39, 42).

### **Boljša funkcija levega prekata**

Večina bolnikov s CTO ima kljub razvitim kolateralam prisotno vsaj delno disfunkcijo levega prekata (11). Miokard v področju, ki ga oskrbuje okludirana arterija, je lahko funkcionalen, disfunkcionalen in viabilen (t. i. hibernirajoči miokard) ali pa disfunkcionalen in neviabilen (3). Izboljšanje funkcije je pogojeno s prisotnostjo hibernirajočega miokarda (5, 11). Kljub splošno sprejetemu dejstvu, da se funkcija levega prekata izboljšuje le prvih šest mesecev, so v novejši raziskavi s pomočjo magnetne resonance pokazali, da se funkcija izboljšuje še vsaj tri leta po posegu. Čas okrevanja je pogojen s stopnjo prizadetosti. Če miokard ne vsebuje strukturnih sprememb ali pa so le te majhne, pride do pomembnega izboljšanja že v prvem tednu po posegu. Nasprotno se pri razširjenih strukturnih spremembah okrevanje začne kasneje in traja dlje (3). Po revaskularizaciji se izboljša iztisni delež, zmanjšata se končni sistolni in diastolni volumen (5, 11).

### **Izboljšanje angine pektoris**

Že omenjena metaanaliza je pokazala, da uspešna revaskularizacija zmanjša pojavnost angine pektoris za 55 % (39). Ugoden učinek so potrdili tudi pri revaskularizaciji izoliranih CTO, kjer so pomembno izboljšanje, za vsaj dva razreda na štiristopenjski lestvici CSS (angl. Canadian Cardiovascular Society), ugotavljali tudi še dve leti po posegu (32). Uspešno izvedeni poseg zniža število napotitev na CABG za 78 % (39).

### **Positiven učinek na prognozo MI**

Do danes je že več študij pokazalo, da predstavlja CTO pomemben negativni napovedni dejavnik za preživetje po prebolelem MI. V nizozemski študiji, ki je zajela 1463 bolnikov s STEMI, je bila pri bolnikih s CTO enoletna umrljivost pomembno višja (35 proti 9 %), prav CTO pa vzročni dejavnik za višjo umrljivost pri bolnikih z večžilno koronarno boleznijo (43). Skladno s tem so v nedavni retrospektivni študiji kitajski raziskovalci pokazali, da dodatna rekanalizacija CTO, opravljena v 7–10 dneh po akutnem MI, zmanjša 2-letno umrljivost z 20,4 na 8 % (44). CTO ima pomemben vpliv na umrljivost tudi pri bolnikih z NSTEMI (45).

Vzrokov za višjo poinfarktno umrljivost teh bolnikov je več. Praviloma so starejši, po predhodno prebolelem MI ter z anamnezo sladkorne bolezni. Pogosteje so sprejeti v kardiogenem šoku, koronarografsko imajo bolj kalcinirane žile, uspeh revaskularizacije akutno zaprte žile pa je slabši (87 %). Zaradi predhodno okvarjenega miokarda imajo slabšo kompenzacijsko rezervo, globlja ishemija pa pomeni večjo verjetnost za pojav prekatnih tahiaritmij (43, 45).

Pomembno izjemo predstavljajo bolniki s kronično ledvično odpovedjo. Pri teh bolnikih so, v primerjavi s splošno populacijo, kronične okluzije dvakrat pogostejše, njihova prisotnost pa ne vpliva na preživetje po MI. Poskus PCI CTO v akutnem obdobju bi lahko zaradi višje incidence kontrastne nefropatije preživetje celo poslabšal (46).

### **ZAKLJUČEK**

Perkutani posegi na kroničnih totalnih okluzijah predstavljajo enega izmed zadnjih izzivov interventne kardiologije. Pojav novih tehnik in razvoj specializiranih instrumentov sta omogočila velik napredek v uspešnosti posegov, vpeljava novejših stentov pa zagotavlja njihovo trajnost. Kljub večji uspešnosti in dokazom o boljšem preživetju in izboljšani kakovosti življenja pa okluzija pri več kot polovici bolnikov ostane

nerazrešena. Vzrokov za to je verjetno več in segajo od majhnega števila izkušenih operaterjev, ki obvladajo tudi zahtevnejše tehnike, do velikih obremenitev, ki jih dolžina in zapletenost posega predstavljata tako za laboratorij kot za bolnika. V času,

ko uspešnost posega v nekaterih centrih že presega 90 %, tako v ospredje vedno bolj stopa njegova učinkovitost, ki je bila prav med razvojem kompleksnih tehnik dolgo časa zanemarjena.

## LITERATURA

1. Brugaletta S, Martin-Yuste V, Padro T et al. Endothelial and Smooth Muscle Cells Dysfunction Distal to Recanalized Chronic Total Coronary Occlusions and the Relationship With the Collateral Connection Grade. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012; 5: 170–8
2. Borgia F, Viceconte N, Ali O et al. Improved cardiac survival, freedom from mace and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *International Journal of Cardiology* 2012; 161: 31–8
3. Kirschbau S W, Baks T, Van den Ent M et al. Evaluation of Left Ventricular Function Three Years After Percutaneous Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 101: 179–85
4. Patel V G, Brayton K M, Tamayo A et al. Angiographic Success and Procedural Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: A Weighted Meta-Analysis of 18,061 Patients From 65 Studies. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2013; 6 (2): 128–36
5. Baks T, Van Geuns R J, Duncker D J et al. Prediction of Left Ventricular Function After Drug-Eluting Stent Implantation for Chronic Total Coronary Occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 721–5
6. Mehran R, Claessen B, Godino C et al. Long-Term Outcome of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4: 952–61
7. Finn A V, Kolodgie F D, Virmani E. The Differences Between Neovascularization of Chronic Total Occlusion and Intraplaque Angiogenesis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 2: 806–10
8. Srivasta S S, Edwards W D, Boos C M et al. Histologic Correlates of Angiographic Chronic Total Coronary Artery Occlusions Influence of Occlusion Duration on Neovascular Channel Patterns and Intimal Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 955–63
9. Jaffe R, Leung G, Munce N R et al. Natural History of Experimental Arterial Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1148–58
10. Escaned J, Davies J E. Myocardial Circulation Distal to Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 5: 179–81
11. Werner G S, Surber R, Kueth F et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 2005; 149: 129–37
12. Werner G S, Surber R, Ferrari M et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2406–12
13. Cheng A S H, Selvanayagam J B, Herold M J et al. Percutaneous Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions Improves Regional Hyperemic Myocardial Blood Flow and Contractility Insights From Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; 1: 44–53
14. Kirschbau S W, Baks T, Van den Ent M et al. Evaluation of Left Ventricular Function Three Years After Percutaneous Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 101: 179–85
15. Marwick T H, Case C, Sawada S et al. Prediction of Mortality Using Dobutamine Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 754–60
16. Hennessy T G, Codd M B, McCarthy C et al. Dobutamine stress echocardiography in the detection of coronary artery disease in a clinical practice setting. *International Journal of Cardiology* 1997; 62: 55–62
17. Smart S C, Bhatia A, Hellman R et al. Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography and Dipyridamole Sestamibi Scintigraphy for the Detection of Coronary Artery Disease: Limitations and Concordance. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1265–73

18. Pingitore A, Picano E, Varga A et al. Prognostic Value of Pharmacological Stress Echocardiography in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease A Prospective, Large-Scale, Multicenter, Head-to-Head Comparison Between Dipyridamole and Dobutamine Test. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1769–77
19. Plana J C, Mikati I A, Dokainish H et al. A Randomized Cross-Over Study for Evaluation of the Effect of Image Optimization With Contrast on the Diagnostic Accuracy of Dobutamine Echocardiography in Coronary Artery Disease The OPTIMIZE Trial. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1: 145–52
20. Brilakis E S, Grantham J A, Rinfret S et al. A Percutaneous Treatment Algorithm for Crossing Coronary Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 367–79
21. Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M et al. Fundamental Wire Technique and Current Standard Strategy of Percutaneous Intervention for Chronic Total Occlusion With Histopathological Insights. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 941–51
22. Joyal D, Thompson C A, Grantham A et al. The Retrograde Technique for Recanalization of Chronic Total Occlusions A Step-by-Step Approach. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 1–11
23. Saito S. Different Strategies of Retrograde Approach in Coronary Angioplasty for Chronic Total Occlusion. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2008; 71: 8–19
24. Rahel B M, Suttorp M J, Laarmann G J et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: Final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004; 147: e22
25. Rahel B M, Laarmann G J, Suttorp M J. Primary stenting of occluded native coronary arteries II—Rationale and design of the PRISON II study: A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Am Heart J* 2005; 149: 414 e1–e3
26. Suttorp M J, Laarmann G J, Rahel B M, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II). A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114: 921–8
27. Niccoli G, Leo A, Giubilato S et al. A meta-analysis of first-generation drug-eluting vs bare-metal stents for coronary chronic total occlusion: Effect of length of follow-up on clinical outcome. *Int J Cardiol* 2011; 150: 351–4
28. Rahel B M, Laarmann G J, Kelder J C et al. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: A randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J* 2009; 157: 149–55
29. Schofer J. First-Generation Drug-Eluting Stents for Chronic Total Occlusion In Danger of Extinction?. *Am J Cardiol* 2013; 61: 551–2
30. Valenti R, Vergara R, Migliorini A et al. Predictors of Reocclusion After Successful Drug-Eluting Stent–Supported Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 545–50
31. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y et al. In-Hospital Outcomes of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Total Occlusion Insights From the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 143–51
32. Jaguszewski M, Targonski R, Fijalkowski M et al. Recanalization of isolated chronic total occlusions in patients with stable angina. *International Journal of Cardiology* 2013; 167: 1542–6
33. Tanaka Y, Takeshita S, Takahashi S et al. Comparison of Short- and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions Between Patients Aged ≥ 75 Years and Those Aged < 75 Years. *Am J Cardiol*. V tisku 2013.
34. Noguchi, T., Miyazaki MD, S., Morii et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2000; 49: 258–64.
35. Souto P A, Ferrante G, Del Furia F et al. Frequency and predictors of contrast-induced nephropathy after angioplasty for chronic total occlusions. *International Journal of Cardiology* 2010; 139: 68–74
36. Valenti R, Migliorini A, Signirini U et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *European Heart Journal* 2008; 29: 2336–42
37. Gleeson T G, Bulugahapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy. *AJR* 2004; 183: 1673–89
38. Spiker A, Zinn Z, Carter W H et al. Fluoroscopy-Induced Chronic Radiation Dermatitis. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1861–63
39. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160: 179–87

40. Safley D M, House J A, Marso S P et al. Improvement in Survival Following Successful Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusions: Variability by Target Vessel. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 295–302
41. Godino C, Bassanelli G, Economou FI et al. Predictors of cardiac death in patients with coronary chronic total occlusion not revascularized by PCI. *International Journal of Cardiology*. V tisku 2013.
42. Moses J W, Karpaliotis D. Percutaneous Revascularization of Chronic Total Coronary Occlusions. *Am J Cardiol* 2012; 4: 389–92
43. Van der Schaaf R J, Vis M M, Sjauw K D et al. Impact of Multivessel Coronary Disease on Long-Term Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Is Due to the Presence of a Chronic Total Occlusion. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1165–9
44. Yang Z K, Zhang R Y, Hu J et al. Impact of successful staged revascularization of a chronic total occlusion in the non-infarct-related artery on long-term outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2013; 165: 76–79
45. Gierlotka M, Tajstra M, Gasior M et al. Impact of chronic total occlusion artery on 12-month mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention (From the PL-ACS Registry). *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 250–4
46. Bataille Y, Plourde G, Machaalany J et al. Interaction of Chronic Total Occlusion and Chronic Kidney Disease in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2013; 112: 194–9

Prispelo 7. 1. 2014

Janja Pretnar - Oblak<sup>1</sup>

# Ishemična možganska kap pri mladih

## *Ischemic Stroke in Young People*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ishemična možganska kap, disekcija vratnih arterij, migrena, kardioembolizem, genetski vzroki možganske kapi, prezgodnja ateroskleroza, rehabilitacija po možganski kapi

Vzroki za ishemično možgansko kap pri mladih so številni in zelo raznoliki. Mlajši bolniki v primerjavi s starejšimi običajno zahtevajo precej bolj poglobljeno in obsežnejšo diagnostično obravnavo. Pomembno je, da se zavedamo, da je poglobljena diagnostika smiselna, saj je v večini primerov mogoče ponovne ishemične možganske kapi preprečiti. Najpogostejši vzroki ishemične možganske kapi pri mladih so disekcija zunajlobanjskih arterij, kardioembolizem, prezgodnja ateroskleroza, hematološke in imunološke motnje ter migrena. Tudi zloraba drog postaja vse bolj pomemben vzrok kapi. Tveganje za nekatere vrste možganske kapi je nekoliko povečano v nosečnosti. Izolirani angiitis osrednjega živčnega sistema, dedne motnje vezivnega tkiva in druge genetsko pogojene bolezni (Fabryjeva bolezen, CADASIL, mitohondrijske citopatije itd.) so redke, a prav tako pomemben vzrok ishemične možganske kapi. Diagnostika ishemične možganske kapi pri mladem sodi v okvir terciarnega centra oziroma jo najbolje opravi nevrolog, specializiran za vaskularno nevrologijo. V primeru, da kljub obširni diagnostiki vzroka ishemične možganske kapi ne pojasnimo, je tveganje za ponovno možgansko kap običajno nizko. Za uspešno vključevanje mladih bolnikov po kapi nazaj v njihovo okolje je bistvena intenzivna in včasih dolgotrajna rehabilitacija. Kljub temu da je rehabilitacijski potencial pri mlajših bolnikih zelo ugoden, posledice ishemične možganske kapi pogosto čutijo vse življenje.

### ABSTRACT

KEY WORDS: ischemic stroke, dissection of the neck arteries, migraine, cardio-embolism, genetic causes of stroke, premature atherosclerosis, stroke rehabilitation

The causes of ischemic stroke in young people are numerous and diverse. Younger patients require a much more in-depth and comprehensive diagnostic evaluation compared with the older ones. It is important to be aware of the fact that the in-depth diagnostics makes sense, since in most cases re-stroke can be prevented. The most common causes of ischemic stroke in young patients are dissection of the neck arteries, cardio-embolism, premature atherosclerosis, haematological disorders, immunological disorders and migraine. In addition, drug abuse is becoming an increasingly important cause of stroke. The risk of certain types of stroke slightly increases during pregnancy. Isolated angiitis of the central nervous system, heritable disorders of the connective tissue and other genetically determined disorders (Fabry disease, CADASIL, mitochondrial cytopathy etc.) are rare, yet important

<sup>1</sup> Doc. dr. Janja Pretnar - Oblak, dr. med, Oddelek za vaskularno nevrologijo in nevrološko intenzivno terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana; janja.pretnar@kclj.si

causes of ischemic stroke as well. The diagnostics of ischemic stroke in young patients should be done in a tertiary center by a neurologist who specializes in vascular neurology. In case that the cause of ischemic stroke remains unknown despite extensive diagnostics, the risk of a re-stroke is usually low. After stroke, intensive and sometimes long-term rehabilitation is necessary for a successful re-integration of young patients in their environment. Despite the fact that the rehabilitation potential in younger patients is favorable, the patients feel the consequences of a stroke for the rest of their lives.

## UVOD

Možganska kap (MK) je drugi najpogostejši vzrok smrti in, kar je morda še pomembnejše, najpogostejši vzrok invalidnosti v svetu (1). Predstavlja ogromen ekonomski strošek za večino držav. Običajno so bolniki starejši, vendar MK tudi pri mladem bolniku ni redkost. Letna incidenca MK pri mladih je okrog 11/100.000 (2). Študije kažejo, da se je v zadnjem času incidenca MK povečala za 25% prav pri mlajših bolnikih (1). To pripisujejo predvsem nezdravemu načinu življenja in epidemiji debelosti, ki se vedno bolj pojavlja tudi v nerazvitem svetu.

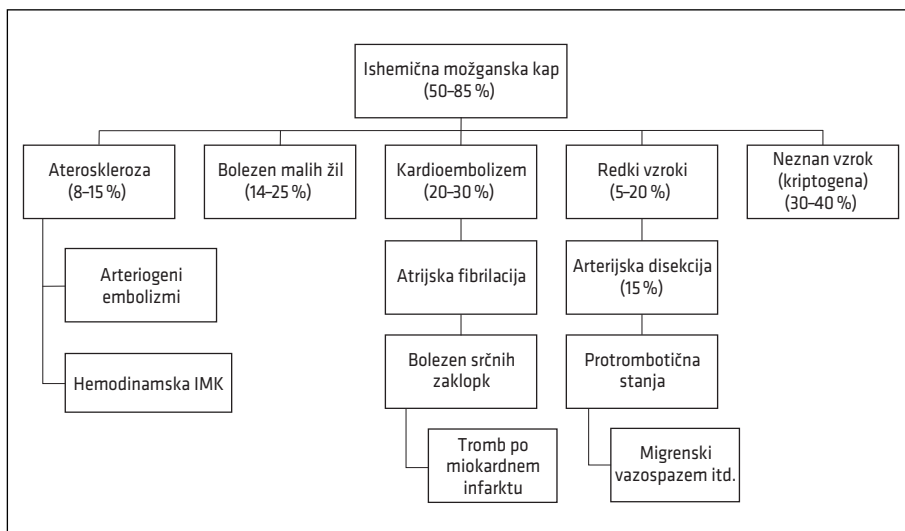
Za razliko od starejših je pri mladih odstotek hemoragičnih MK večji in ishemična možganska kap (IMK) je prisotna le

v 50% primerov (2). Velike razlike v obolevnosti po spolu ne ugotavljajo. Pred 30. letom pogosteje zbolevalo ženske, po 44. letu pa je pogostejša pri moških (2).

Večina raziskav postavlja mejo za mladega bolnika z IMK pri 45 letih. V kasnejših letih incidenca eksponentno naraste, spekter vzrokov se zoži, vse pomembnejši vzrok pa postaja ateroskleroza. Pestrost vzrokov IMK pri mladih bolnikih je bistveno večja kot pri starejših.

## VZROKI ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI PRI MLADIH

Pri starejših bolnikih z IMK velik delež zavzemata kardiogeni embolizem in degenerativna aterosklerotična bolezen, pri mlajših



**Slika 1.** Shema, ki prikazuje pogostnost posameznih vzrokov kapi pri mladih glede na splošno populacijo (2, 3). IMK – ishemična možganska kap.

bolnikov pa so vzroki pogosto drugačni (tabela 1) (2, 3). Problem predstavlja slabo poznavanje genetskih dejavnikov. Z dobro klinično obravnavo navadno najdemo vzrok IMK pri mladem, če pa ne najdemo pravega vzroka, je verjetnost ponovitve IMK pri mladem običajno majhna. Vzroke IMK pri mladem je velikokrat mogoče zdraviti. Pomembno je, da IMK zahteva takojšnjo diagnostično obravnavo in včasih zelo poglobljeno iskanje etiologije. Sledi seveda čim bolj usmerjeno zdravljenje, ob tem pa tudi svetovanje o prognozi IMK ter posvetovanje z namenom preprečevanja psiholoških posledic.

Poglejmo si najpogostejše vzroke nastanka IMK pri mladem.

### **GLAVNI VZROKI ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI PRI MLADIH Disekcija zunajlobanjskih arterij**

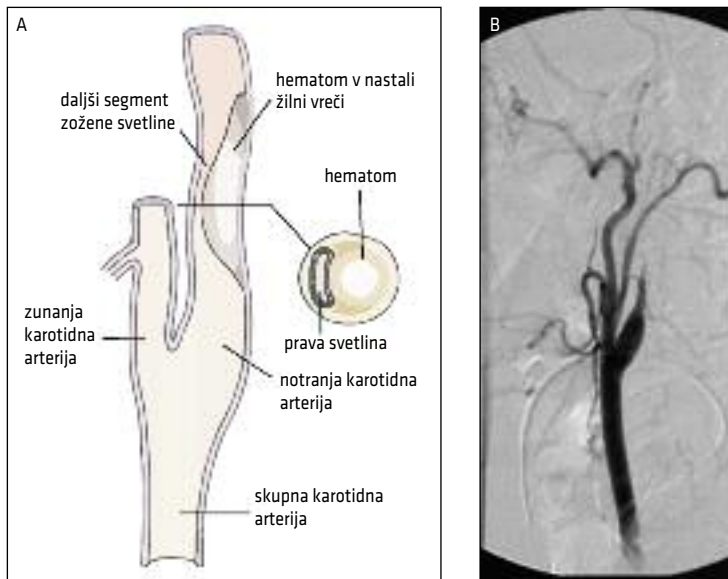
Disekcijo zunajlobanjskih arterij najpogosteje povezujemo s poškodbo. Poškodba je sicer pogosto res vzrok za nastanek disekcije, večinoma pa gre že prej za določeno nagnjenje posameznika k tovrstni poškodbi. Najpogosteje disekcija nastane pri ljudeh s povečanim tveganjem že po minimalni travmi. Disekcija karotidne in vertebralne arterije najpogosteje ostane etiološko nepojasnjena. Le redko je povezana z boleznimi vezivnega tkiva, kot so sindrom Ehlers-Danlos tipa IV, Marfanov sindrom, avtosomno-dominantna policistična bolezen ledvic in

osteogenesis imperfecta tipa I (4). Čeprav te dedne vezivne bolezni najdemo le pri 1–5% bolnikov, ima kar petina bolnikov klinično razpoznavno, za zdaj še neimenovano bolezen vezivnega tkiva. Približno 5% bolnikov s spontano disekcijo karotidnih in vertebralnih arterij ima vsaj enega svojca, ki je imel spontano disekcijo aorte ali njenih vej.

Disekcija arterije se začne z raztrganino v steni ene od glavnih vratnih arterij. Kri nato vstopi v arterijsko steno, razpre plasti žilne stene in povzroči bodisi zožitev ali anevrizmatsko razširjenje žile (slika 1). Incidenca disekcije karotidne arterije je 2,5–3/100.000 na leto, disekcija vertebralne arterije pa 1,5–2/100.000 na leto (5, 6). Po eni strani je to precej redka patologija, po drugi strani pa je eden najpogostejših vzrokov IMK pri mladem. V starostni skupini 15–45 let je disekcija karotidne arterije vzrok 10–25% kapi (tabela 1). IMK se lahko pojavi nekaj dni ali celo en mesec po disekciji, zaradi embolizacije iz raztrgane svetline. Najbolj tipična lokalna simptoma sta bolečina v vratu in polovici glave ter ipsilateralni Hornerjev sindrom (slika 1). Lahko se pojavi tudi pareza spodnjih možganskih živcev (IX, X, XII). Disekcija vertebralne arterije prav tako povzroči bolečino v vratu, poleg tega pa se lahko pojavijo znaki in simptomi IMK v posteriorni cirkulaciji. Če disekcija sega intrakranialno, lahko pride tudi do meningizma zaradi vstopa krvi v subarahnoidni prostor.



**Slika 2.** Bolnik z disekcijo leve notranje karotidne arterije in Hornerjevim sindromom na levem očesu. Vidimo ptozo, miozo, lahko tudi enoftalmus, anhidroza je prisotna le izjemoma.



**Slika 3.** Disekcija notranje karotidne arterije. A – shema, B – digitalna subtraksijska angiografija, ki prikazuje značilno obliko plamena z distalno okluzijo notranje karotidne arterije.

Za postavitev diagnoze uporabljamo kot presejalno metodo ultrazvok vratnih arterij, za dokončno potrditev diagnoze pa MRI glave in vratu ter MRI-angiografijo.

Smernic za zdravljenje disekcije vratnih arterij v literaturi ni. Uporabljamo lahko antiagregacijsko terapijo (aspirin) ali antikoagulantno terapijo (nizkomolekularni heparin in kasneje varfarin še šest mesecev). Za anti-koagulantno terapijo se odločamo predvsem takrat, kadar disekcija ne sega intrakranialno in če je bolnik utrpel prehodni ishemični napad (angl. *Transient ischemic attack*, TIA) ali manjšo IMK. Kirurškega ali endovaskularnega zdravljenja razen v izjemnih situacijah ne uporabljamo. Večina disekcij se spontano rekanalizira v roku 3–6 mesecev. Tveganje ponovne disekcije je 1 % letno (5, 6).

### Kardiogeni embolizem

Med 20 in 30 % kapi pri mladih je posledica kardioembolizma (embolus, ki izvira iz srca). To je podoben ali malo večji delež kot pri starejših bolnikih z IMK. Vzroki kardioembolizma so lahko podobni kot pri sta-

rejših: revmatična bolezen zaklopk, mehanske umetne zaklopke in atrijska fibrilacija. Poleg tega pa v tej skupini bolnikov pogosteje vidimo endokarditis, miokarditis, dilatativno kardiomiopatijo, anevrizmo atrijskega septuma, prolaps mitralne zaklopke in pa odprto ovalno okno (OOO).

Zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje ponovnih embolizmov, in sicer z odpravljanjem vzroka in antikoagulantnim zdravljenjem (v večini primerov z varfarinom). Posebej velja omeniti zapiranje odprtega ovalnega okna.

OOO kot ostanek fetalnega krvnega obtoka je prisoten kar pri 20–30 % zdravih odraslih ljudi in samo po sebi ne pomeni patologije (7). Kljub temu pa študije kažejo, da je prevalenca OOO med mlajšimi bolniki s kriptogeno IMK precej višja kot v splošni populaciji. Mehanizem nastanka IMK naj bi bil paradoksn embolizem in prehod venskega strdka iz desnega v levo srce preko OOO. Kriteriji za paradoksn embolizem vključujejo (8):

- dokaz arterijskega infarkta,



- odsotnost emboličnega materiala v levem srcu,
- dokaz venske tromboze/pljučne embolije in
- dokaz desno-levega obvoda.

Kriteriji so sicer izpolnjeni le v zelo redkih primerih. Vloga OOO pri bolniku s kriptogeno IMK tako ostaja precej nejasna. Poleg tega študije kažejo, da se kriptogena IMK pri bolnikih z dokazanim OOO zelo redko ponavlja. Smernice Ameriške akademije za nevrologijo (angl. *American Academy of Neurology*) tako priporočajo, da pri mlajših bolnikih s kriptogeno IMK in OOO predpišemo le aspirin kot sekundarno preventivo, smernice *European Stroke Organisation* (ESO) in *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) pa priporočajo kot potencialno bolj učinkovito zdravljenje tudi endovaskularno zapiranje OOO (9, 10, 11). Študij, ki bi sistematično ugotovljale prednost endovaskularnega zapiranja OOO v primerjavi s konzervativno terapijo za sekundarno preventivo IMK, za zdaj ni. Vsekakor pa se za zapiranje OOO odločamo le pri bolnikih, ki so mlajši od 45 let in imajo kljub razširjeni diagnostiki etiološko nepojasnjeno (kriptogeno) IMK (12).

### Zgodnja ateroskleroza

Zgodnja ateroskleroza je redek pojav pri zelo mladih bolnikih (tabela 1). Celo znotraj

skupine mlajših bolnikov z IMK je opaziti močan vpliv starosti, kar je v skladu z dejstvom, da je starost najpomembnejši dejavnik tveganja. Ateroskleroza je vzrok IMK le pri 2% bolnikov v starostni skupini 15–30 let in pri 30–35% v starostni skupini 30–45 let. Dejavniki tveganja za njen razvoj pa so poleg starosti še kajenje, hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes melitus, homocisteinurija (avtosomno recesivna bolezen v presnovi aminokislin), obsevanje vratu in glave (radioterapija tumorjev grla, glave itd.) (13). Sekundarna preventiva IMK se ne razlikuje od tiste pri starejših, je pa pri mladem še posebej pomembna stroga kontrola dejavnikov tveganja, saj na neugodno genetsko zasnovo ne moremo vplivati (10). Moderne študije sicer kažejo, da pri večini bolnikov z asimptomatsko karotidno boleznijo zadošča optimalno zdravljenje dejavnikov tveganja, ob tem pa je seveda zelo pomembno ultrazvočno spremljanje zožitve (slika 3) (14). V primeru simptomatske karotidne bolezni je potrebno invazivno kirurško ali endovaskularno zdravljenje čim prej (15).

### Migrena

Migrena je pogosta patologija in pri večini bolnikov seveda ne povzroča IMK. Migrenski infarkt je precej slabo opredeljena patologija. Študije navajajo zelo različne podatke in navajajo, da je vzrok od 4% pa celo do 20% IMK pri mladem (16, 17). Nekoliko bolj



**Slika 4.** Ultrazvočni prikaz hemodinamsko pomembno zožene notranje karotidne arterije. Debela puščica: obloge na žilni steni so pretežno hipoeohogene – nestabilne. Tanka puščica: tok krvi je turbulenten in hitrosti so visoke, kar vidimo kot pisan mozaičen vzorec takoj po največji zožitvi.

so ogroženi bolniki, ki imajo migreno z avro. Migreni podobne simptome imajo lahko bolniki z disekcijo notranje karotidne arterije.

IMK zaradi migrene se najpogosteje pojavlja v povirju zadajšnje možganske arterije (*a. cerebri posterior*) in nastane zaradi skrčenja (konstrikcije) arterije. Pogoji za postavitev diagnoze so, da ima bolnik z IMK tudi sicer migreno z avro in da smo izključili vse ostale možne vzroke. Ponovne IMK se pojavljajo kar pri tretjini bolnikov. Preventiva novih IMK je usmerjena v preventivo migrene, poleg tega pa bolnikom predpišemo vso potrebno sekundarno preventivo za IMK.

## Droge

Zloraba drog 11-krat poveča tveganje za IMK pri mlajših od 35 let. IMK je povezana z uporabo heroína, amfetaminov, kokaina in v splošnem simpatikomimetikov. IMK lahko nastane kot posledica obliterativnega arteritisa zaradi nalaganja imunskih kompleksov, bakterijskega endokarditisa pri intravenoznih uživalcih drog itd.

## Trombofilije

So redke bolezni, ki so večinoma podedovane: pomanjkanje proteina C, proteina S in antitrombina III. Pogoste so v heterozigotni obliki (1 : 200 do 1 : 2000), redkejša v homozigotni obliki (1 : 36.000) (18).

Kažejo se kot tromboza ven (večinoma ven na nogah, občasno lahko tudi venskih sinusov), zelo redko tromboza nastane v arterijskem sistemu. Tromboza venskih sinusov se kaže kot venski infarkt. Eden od možnih mehanizmov za nastanek IMK je paradokсна embolija in prehod strdka iz globokih ven na nogah preko OOO v arterijski obtok.

## Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je najpogostejša sistemska avtoimunska bolezen. Gre za kompleksen klinični sindrom na videz nepovezanih znakov: ponavljajoče se tromboze in spontani splavi oz. mrtvorojenost.

Za postavitev diagnoze je bistvena prisotnost antifosfolipidnih protiteles (angl. *Antiphospholipid antibodies*, aPL). Z antifosfolipidnim sindromom so povezana predvsem protitelesa proti beta-2-glikoproteinu I (anti-β2GPI) in proti protrombinu (aPT). Protitelesa anti-β2GPI sodelujejo tudi pri pospešeni aterosklerozi (19).

V nekaj več kot polovici primerov je antifosfolipidni sindrom samostojna bolezen (primarni AFS), lahko pa se pojavi v okviru sistemskega eritematoznega lupusa ali drugih revmatskih bolezni (sekundarni AFS). Prevalenca pozitivnih rezultatov aPL narašča s starostjo, vendar je večina bolnikov ob postavitvi diagnoze starih med 30 in 50 let. Med bolniki z AFS je okoli 80 % žensk (20).

Mehanizem ishemije možganov pri teh bolnikih je tromboza v majhnih arteriolah in kardioembolizem. Eden od možnih mehanizmov je paradokсна embolija in prehod strdka iz globokih ven preko OOO v arterijski obtok.

Zdravljenje AFS je predvsem preventivna tromboza z antikoagulantami (varfarin).

## Sistemske in izolirane vaskulitise osrednjega živčnega sistema

Vaskulitis lahko prizadene žile v sklopu sistemskih vaskulitisev (*poliarteritis nodosa*, Wegenerjeva granulomatoza itd.) ali pa kot samostojni izolirani vaskulitis osrednjega živčnega sistema (OŽS). Ostali vzroki arteritisev so lahko še nekatere avtoimunske bolezni (revmatoidni artritis, sistemske eritematozne lupus, skleroderma), različne okužbe (herpes zoster, citomegalovirus, HIV, tuberkuloza, sifilis), neoplazije (limfomi) in zdravila oziroma droge (kokain, amfetamini, simpatikomimetiki). Velja, da se arteritise zaradi okužb pri osebah, okuženih z virusom HIV, pojavljajo v hujši obliki.

Izolirani angiitis OŽS predstavlja izziv, saj ga je težko diagnosticirati. Je redka bole-

zen, ki enakomerno prizadene tako moške kot ženske vseh starostnih skupin. Pojavi se v akutni ali subakutni obliki kot fokalna ali difuzna encefalopatija (21). Bolniki so zmedeni, imajo glavobol, hemipareze, možna sta tudi TIA ali pa akutni infarkt. Sistemskih znakov praktično ni, občasno opisujejo le slabo počutje, hujšanje ali pa vročino. Preiskave krvi navadno ne pokažejo posebnosti (normalna sedimentacija, odsotnost avtoprotiteles), v likvorju pa najdemo le mononuklearno pleocitozo ali povišano vrednost proteinov. Elektroencefalogram je upočasnen, na MRI-posnetkih (T2-sekvenca) pa najdemo več žariščnih hiperintenzivnih področij, oboje pa je zelo nespecifično. Prav tako je nespecifična zožitev nekaterih možganskih arterij, ki jo najdemo pri angiografiji. Najbolj diagnostično uporabna je biopsija leptomening, vendar jo zaradi velike možnosti zapletov izvedemo le, kadar se bolniku stanje hitro slabša.

Angiitis OŽS zdravimo s prednizolonom in ciklofosamidom. Če bolezní ne zdravimo, ima po nekaterih ocenah kar 90% smrtnost.

### Nosečnost

Še pred desetletji so menili, da nosečnost predstavlja zelo visoko tveganje za MK. Raziskave te trditve ne potrjujejo in kažejo le majhne razlike v pojavljanju kapi pri nosečnicah v primerjavi z ženskami v rodni dobi (1/15.000) (22). Raziskave kažejo le, da je v nosečnosti povečano tveganje za trombozo venskih sinusov, ki se pojavlja predvsem v prvem trimesečju nosečnosti in v obdobju po porodu (23). Pomemben dejavnik tveganja predstavlja tudi eklampsija, ki v povezavi z visokim krvnim tlakom pripomore k tveganju za IMK.

### Genetske bolezni

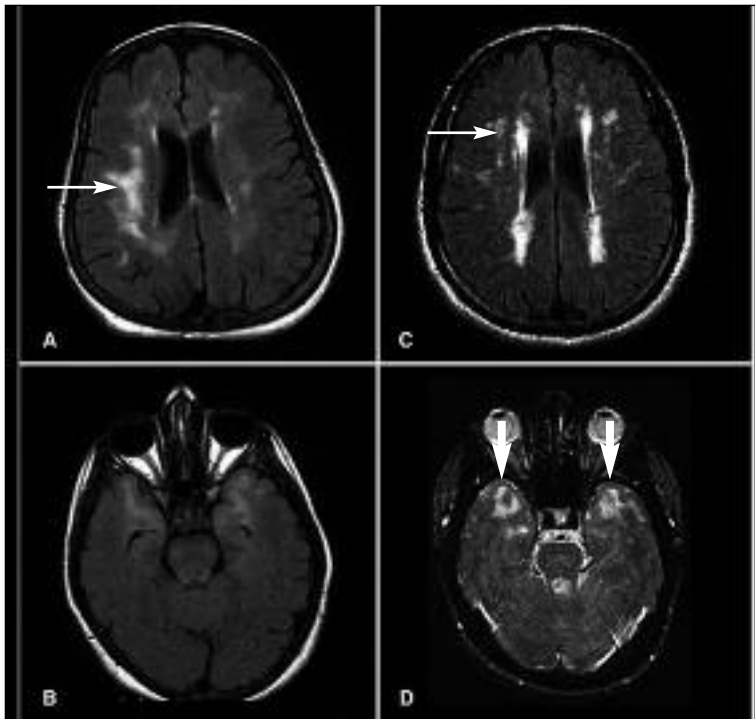
Znano je, da so bolezni, ki sicer ogrožajo OŽS (sladkorna bolezen tipa 2, hiperlipidemija, hipertenzija), genetsko pogojene. V teh primerih gre večinoma za poligeno dedovanje.

Obstajajo tudi nekatere monogeno pogojene bolezni, katerih posledica so ponavljajoče se IMK (24).

Najbolj znana je mutacija gena NOTCH3 in posledična možganska avtosomnodominantna dedna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy*, CADASIL) (24). Gen se nahaja na 19. kromosomu, na katerem je prisoten tudi genski zapis za družinsko obliko migrene. Bolniki imajo že kot otroci pogoste migrene, v tretji dekadi življenja imajo običajno ponavljajoče se TIA ali manjše infarkte. Kasneje sledi faza progresivne nevrološke prizadetosti z multiinfarktno demenco in psevdobulbarno paralizo. Na MRI glave vidimo številne male infarkte v beli substanci in precej značilno prisotnost teh lezij bilateralno temporopolarno. CADASIL predstavlja primarno genetsko bolezen, ki je odgovorna za možganskožilne dogodke pri mladih. CADASIL-u klinično in glede na preiskave povsem podobna bolezen z recesivnim načinom dedovanja je precej redkejša možganska avtosomnorecesivna dedna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *Cerebral Autosomal-Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy*, CARASIL).

IMK je lahko posledica tudi drugih genetsko posredovanih bolezni, povezanih z motnjami presnove. Sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktoacidoze, prizadetih rdečih mišičnih vlaken in kapem podobnimi epizodami (MELAS) je genetska mitohondrijska bolezen, ki se deduje izključno preko matere.

Sindrom Ehlers-Danlos tipa IV, Marfanov sindrom in osteogenesis imperfecta so sindromi, ki se dedujejo avtosomnodominantno in jih povezujejo z disekcijo arterij vratu. Za Fabryjevo bolezen (X-vezano recesivno dedovanje) je značilna okvara lizosomov, ki se kaže kot temno rdeče papule na



**Slika 5.** MRI-posnetek pri bolniku s CADASIL. Tanki puščici: difuzna levkopatija, debeli puščici: značilna prisotnost ishemičnih lezij v sprednjem delu senčničnih režnjev (temporopolarno).

koži spodnjega dela trupa, presredka in stegen. Pomanjkanje encima alfa-galaktozidaza pa prispeva h kopičenju stranskega produkta napačne presnove galaktoze v stenah krvnih žil. Bolezen naj bi pojasnila kar 1 % IMK pri mlajših bolnikih. Prepoznavanje je zelo pomembno, saj lahko z nadomeščanjem encima bistveno spremenimo potek bolezni.

### **POSEBNOSTI IN POUČENJE KLINIČNE OBRAVNAVE MLAJŠEGA BOLNIKA Z IMK Anamneza**

Bolnika je treba podrobneje povprašati po predhodnih pojavih globoke venske tromboze in pljučne tromboze bodisi pri njem ali pri svojcih (koagulopatije, dedne trombofilije). Vprašamo ga po bolečinah v sklepih (sistemski lupus), kožnih izpuščajih (vaskulitis, antifosfolipidni sindrom, Fabry-

jeva bolezen), spontanah splavih (antifosfolipidni sindrom), zlorabi drog.

Zelo smo pozorni na hitrost nastanka težav. Akuten začetek težav je zelo značilen za MK. Ob subakutnem nastanku pa je možna zamenjava z multiplo sklerozo, ki se lahko kaže kot podoben žariščen nevrološki izpad (npr. izolirana hemipareza), nastane pa mnogo počasneje (v najmanj 24–48 urah). Tudi migrenska avra ima značilen postopen začetek težav (razširjajoča se depresija možganske skorje), ki ji največkrat sledi značilen utripajoč glavobol s slabostjo, fonofobijo in fotofobijo. Le izjemoma je pri bolniku prisotna tudi migrenska avra brez glavobola.

### **Nevrološki status**

Poudarek je na živčnem in kardiovaskularnem sistemu. Pomembno je tipanje perifernih pulzov, ki morajo biti simetrični (koarktacija, stenoza arterije subklavije, Takayasu

arteritis). Pomagamo si lahko tudi z avskultacijo karotidnih arterij in drugih velikih žil. Ob hemodinamsko pomembnih zožitvah se pojavijo nad arterijami značilni šumi. Prepoznati moramo Hornerjev sindrom (disekcija karotidne arterije).

Pozorni smo na kožne znake hiperlipidemije (ksantomii), marfanoidno telesno gradnjo (Marfanov sindrom, homocisteinurija), hiperelastičnost kože, hipermobilnost sklepov (Ehlers-Danlosov sindrom, *pseudoxanthoma elasticum*), *livedo reticularis* (Sneddonov sindrom), vaskulitični izpuščaji, trnaste krva - vitve, oralne in genitalne ulceracije (Behcetova bolezen) ter znake vbodov igel.

Tudi pregled očesnega ozadja nam lahko da pomembne informacije: edem papile (cerebralna venska tromboza), holesterolni embolusi (karotidna stenoza), znaki vaskulitisa itd.

## Preiskave

S preiskavami poskušamo odgovoriti na nekaj ključnih vprašanj. Najprej nas zanima, ali gre za venski ali arterijski infarkt. Venski infarkt izvira iz tromboze venskih

sinusov ali kortikalnih ven. Običajno se razvije postopoma in MK je hemoragična ali ishemična s sekundarno hemoragično transformacijo.

Bistvena za opredelitev etiologije kapi je tudi lokalizacija. IMK v več različnih povirjih lahko že same po sebi vzbudijo sum na kardioembolične dogodke. Infarkt, ki se pojavi med dvema povirjema arterij, je značilen za hemodinamsko etiologijo. Če je infarkt izven povirja ene arterije, pa gre morda za vensko trombozo.

Nadaljnja diagnostika je seveda usmerjena zlasti v opredelitev vzroka. Preiskave, ki jih rutinsko izvajamo, so osnovne laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, glukoza, holesterol, trigliceridi, hitrost sedimentacije eritrocitov), EKG, RTG-slikanje prsnega koša, ultrazvok vratnih arterij in pa CT možganov. Specifične preiskave izberemo glede na klinične kazalce (tabela 2).

Cilj opisane obravnave bolnika je predvsem najti vzrok za nastanek IMK, saj nam to da možnost čim bolj uspešnega zdravljenja, preprečevanja zapletov in ponovitev IMK.

**Tabela 1.** Priporočene preiskave pri mladem bolniku z možgansko kapjo. VDRL – veneral disease research laboratory, TPHA – treponema pallidum hemagglutination assay.

Priporočene preiskave pri mladem bolniku z MK	
<p><b>Splošne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemogram</li> <li>• biokemične preiskave</li> <li>• sedimentacija eritrocitov</li> <li>• glukoza</li> <li>• holesterol in trigliceridi</li> <li>• EKG</li> <li>• rentgensko slikanje prsnega koša</li> <li>• ultrazvok vratnih arterij</li> <li>• CT glave</li> </ul>	<p><b>Specifične:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil strjevanja krvi; protein C in S, antitrombin III</li> <li>• protitelesa: antikardiolipinska, antinuklearna, dsDNA; VDRL/TPHA, HIV</li> <li>• urin: sledovi drog, koncentracija homocisteina</li> <li>• transtorakalna ehokardiografija</li> <li>• transezofagealna ekohardiografija</li> <li>• MRI (možgani in vrat)</li> <li>• MR-angiografija (znotraj- in zunajlobanskih arterij)</li> <li>• preiskava likvorja</li> <li>• klasična angiografija (znotraj- in zunajlobanskih arterij)</li> <li>• analiza DNA</li> <li>• drugo: mišična biopsija, biopsija možganovine ter leptomening (zelo invazivna preiskava)</li> </ul>

## **PROGNOZA ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI PRI MLADIH**

Prognoza je najbolj odvisna od mesta in velikosti IMK oziroma od stopnje prizadetosti struktur v osrednjem živčevju. Seveda pa so zelo pomembne tudi pridružene bolezni. Dolgoročna prognoza bolnika po IMK je predmet številnih študij (25).

Smrtnost kot posledica IMK pri mladih znaša 2–7 % in je večja pri tistih, ki imajo prizadete večje možganske žile (26). Posebnost velike IMK pri mladih je namreč posledično povišanje znotrajlobanjskega tlaka. Mlajši možgani reagirajo na akutno ishemijo z večjim edemom, kar je v odsotnosti atrofije lahko vzrok za povišanje znotrajlobanjskega tlaka, posledične herniacije in lahko celo smrtnega izida. Pravilno ukrepanje v terciarni ustanovi z aktivnim zdravljenjem akutne IMK, antiedematozno terapijo in po potrebi celo s kirurškim zdravljenjem lahko prepreči slab izid bolezni.

Mlajši bolniki z možganskožilnimi boleznimi imajo sicer precej boljšo možnost okrevanja v primerjavi s starejšimi. Možgani sicer nimajo sposobnosti regeneracije, so pa plastični in neprizadeti deli lahko v veliki meri prevzamejo funkcijo prizadetih delov. Plastičnost je seveda zelo odvisna od starosti in mladi bolniki se rehabilitirajo veliko bolje kot starejši. Od preživelih jih ima 75 % zelo malo oz. nič posledic, vendar se jih le 40 % lahko vrne nazaj na delovno

mesto (27). Za uspešno vključevanje mladih bolnikov po IMK nazaj v njihovo okolje je bistvena intenzivna in včasih dolgotrajna rehabilitacija (fizioterapija, delovna terapija, logopedska obravnava itd.).

Tveganje za ponovitev IMK znaša 1–3 % na leto, oziroma okrog 25 % v prvem desetletju. Večje je pri tistih, ki imajo zgodnjo aterosklerozo, manjše pa pri tistih bolnikih, pri katerih z različnimi preiskavami niso odkrili osnovnega vzroka kapi (28).

## **ZAKLJUČEK**

Pogled na diagnostiko in terapijo IMK se je v zadnjih desetletjih močno spremenil, kar še posebej velja za mlajše bolnike. Dokaz IMK je samo prva stopnja diagnostičnega procesa, vse pomembneje postaja najti njen vzrok. Novi načini slikanja nam omogočajo natančen prikaz zunaj- in znotrajlobanjskih arterijskih disekcij. Napredek v hematologiji in imunologiji omogoča postavitev diagnoze dednih in pridobljenih trombofilij. Razvoj genetike je omogočil identifikacijo posameznih monogenjskih motenj, ki se kažejo kot IMK. Vse večja zloraba drog je prav tako pogost vzrok za MK pri mladih. Možnosti za iskanje osnovnega vzroka kapi rastejo skupaj z napredkom tehnologije in znanja. Poleg tega so možnosti za terapevtske intervencije velike in jih ne smemo zamuditi, saj je pričakovana življenjska doba v tej starostni skupini visoka.

**LITERATURA**

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–128.
2. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, et al. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40 (8): 2698–703.
3. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32 (12): 2735–40.
4. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke*. 1994; 25 (4): 889–903.
5. Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987–1992. *Stroke*. 1993; 24 (11): 1678–80.
6. Giroud M, Fayolle H, André N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57 (11): 1443.
7. Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Stroke and patent foramen ovale in young individuals. *Eur Neurol*. 2013; 69 (2): 108–17.
8. Johnson BI. Paradoxical embolism. *J Clin Pathol*. 1951; 4 (3): 316–32.
9. O’Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, et al. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2009; 119 (20): 2743–7.
10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25 (5): 457–507.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Percutaneous closure of patent foramen ovale to prevent recurrent cerebral embolic events. Interventional procedures [internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14345/66095/66095.pdf>
12. Zaletel M, Koželj M, Podnar T, et al. Odprto ovalno okno. *Zdrav Vestn*. 2006; 75: 93–100.
13. O’Donnell M, Xavier D, Diener C, et al. Rationale and design of INTERSTROKE: a global case-control study of risk factors for stroke. *Neuroepidemiology*. 2010; 35 (1): 36–44.
14. Beckman JA. Management of asymptomatic internal carotid artery stenosis. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1612–8.
15. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325 (7): 445–53.
16. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, et al. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *ArchNeurol*. 1986; 43 (8): 793–6.
17. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992; 10 (1): 113–24.
18. Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23 (3): 171–6.
19. Ambrožič A, Rozman B. Antifosfolipidni sindrom. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Litterapicta; 2005. p. 1407–12.
20. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21 (5): 495–500.
21. Hankey GJ. Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis*. 1991; 1: 2–15.
22. Grosset DG, Ebrahim S, Bone I, et al. Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58 (2): 129–31.
23. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin*. 1992; 10 (1): 87–111.
24. Muqtadar H, Testai FD. Single gene disorders associated with stroke: a review and update on treatment options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012; 14 (3): 288–97.
25. Fromm A, Thomassen L, Naess H, et al. The Norwegian Stroke in the Young Study (NOR-SYS): rationale and design. *BMC Neurol*. 2013; 13 (1): 89.

26. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. Arch Neurol. 1987; 44 (5): 479–82.
27. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML, et al. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. Stroke. 1994; 25 (7): 1360–5.
28. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. Ann Neurol. 2010; 68 (5): 661–71.

Prispelo 3. 1. 2014



Valentina Črne<sup>1</sup>, Miha Skvarč<sup>2</sup>

## Diagnostični pristop pri bolniku s sumom na okužbo s *Pneumocystis jirovecii*

### *Diagnostic Approach in Patients with Suspected Pneumocystis jirovecii Infection*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Pneumocystis jirovecii*, laktatna dehidrogenaza, beta-D-glukan, direktna imunofluorescenca, verižna reakcija s polimerazo v realnem času

*Pneumocystis jirovecii* pljučnica se pogosto pojavlja pri imunsko oslabeledih bolnikih. Povzroča veliko smrtnost, zato je pomembno, da nanjo pri teh bolnikih pomislimo ter uporabimo ustrezne diagnostične metode. Ob sumu nanjo opravimo slikovno diagnostiko (rentgenogram in včasih tudi računalniško tomografijo pljuč), odvzamemo kri za biokemične preiskave (laktatno dehidrogenazo in beta-D-glukan) ter izločke dihalnih poti za direktni mikroskopski prikaz (klasično barvanje in direktna imunofluorescenca) ali za verižno reakcijo s polimerazo. Najboljša kužnina je bronhoalveolarni izpirek, najboljčutljivejša in najbolj specifična metoda pa reakcija verižne polimeraze, s katero lahko zaznamo tudi kolonizacijo s *P. jirovecii*. Najboljši način, da ločimo kolonizacijo od simptomatske okužbe, je, da upoštevamo vse rezultate, ki jih dobimo z naštetimi metodami.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: *Pneumocystis jirovecii*, lactate dehydrogenase, beta-D-glucan, direct immunofluorescence, real-time polymerase chain reaction

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia is common in immunocompromised patients. It has significant mortality, which is why it is important to consider an infection with *P. jirovecii* in these patients and use appropriate diagnostic methods. When the clinical features indicate *P. jirovecii* pneumonia, we perform imaging studies (chest radiograph and chest computer tomography), take blood for biochemical analysis (lactate dehydrogenase and beta-D-glucan) and respiratory specimens for direct microscopic examination (conventional staining and direct immunofluorescence) or polymerase chain reaction. The best specimen is the bronchoalveolar lavage and the most sensitive and specific method is polymerase chain reaction, with which we can even detect colonization with *P. jirovecii*. The best way to differentiate colonization from a symptomatic infection is by taking into consideration several methods described above.

<sup>1</sup> Valentina Črne, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; tinacrne@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. dr. Miha Skvarč, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

## UVOD

*Pneumocystis jirovecii* je obligatorni zunanji celični mikroorganizem, ki spada med oportunistične glive kvasovke. Najprej so ga imenovali *Pneumocystis carinii*, pozneje pa so ga pri ljudeh preimenovali v *P. jirovecii*, saj so ugotovili, da *P. carinii* povzroča okužbo pri podganah, *P. jirovecii* pa pri ljudeh (1). Pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom lahko povzroči *P. jirovecii* pljučnico (angl. *pneumocystis pneumonia*, PCP), ki ima veliko smrtnost (2). Večino bolnikov s PCP v svetu še vedno predstavljajo bolniki, okuženi s HIV, vendar razširjenost PCP pri tovrstnih bolnikih od uvedbe kemoprofilakse in protiretrovirusnega zdravljenja upada (3). Povečuje pa se razširjenost pri osebah z imunskimi pomanjkljivostmi, ki niso okuženi s HIV, kot so bolniki po presaditvi čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic, bolniki z rakavimi ali revmatološkimi boleznimi, bolniki na terapiji z glukokortikoidi, purinskimi analogi, kalcinevrinskimi zaviralci, monoklonskimi protitelesi proti CD52 in CD20 ter antagonisti dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (4). Pre nos okužbe še ni popolnoma jasen, sprva so mislili, da gre za reaktivacijo latentne okužbe, pridobljene v otroštvu, vendar je vse več dokazov, da gre za *de novo* okužbo, ki se prenaša z bolnika na bolnika ter s koloniziranih oseb (osebe po preboleli PCP, zdravstveni delavci, otroci) (1, 2, 5). Kolonizacijo opredelimo kot odkritje *P. jirovecii* brez simptomov in znakov PCP (1). Rezultati raziskav so pokazali, da ima 83 % otrok v starosti štiri let protitelesa proti *P. jirovecii* in da je 20 % zdravih odraslih oseb koloniziranih s *P. jirovecii*. PCP se kaže z neznačilnimi simptomi in znaki, kot so dispneja ob naporu in suh kašelj, ki se z razvojem bolezni stopnjujeta, ter subfebrilna temperatura. Pri pregledu je bolnik tahipnoičen, tahikarden, hipoksemičen, pri avskultaciji pljuč ni patoloških fenomenov. Zanesljiva diagnostika, zdravljenje in kemoprofilaksa s trimetoprim/sulfametoksazolom (TMP/SMX) so

pomembni, saj je smrtnost PCP pri bolnikih, okuženih s HIV, 10 do 20 %, pri ostalih imunsko oslabilih pa 30 do 60 % (2). V član ku bomo obravnavali diagnostične postopke pri osebah, za katere sumimo, da imajo PCP.

## DIAGNOSTIČNE METODE

Diagnostične metode, ki so v podporo klinični sliki, so naslednje:

- slikovna diagnostika,
- nespecifične biokemične preiskave (laktatna dehidrogenaza (LDH)),
- glivno specifične biokemične preiskave (beta-D-glukan) ter
- mikrobiološke mikroskopske in molekularne preiskave.

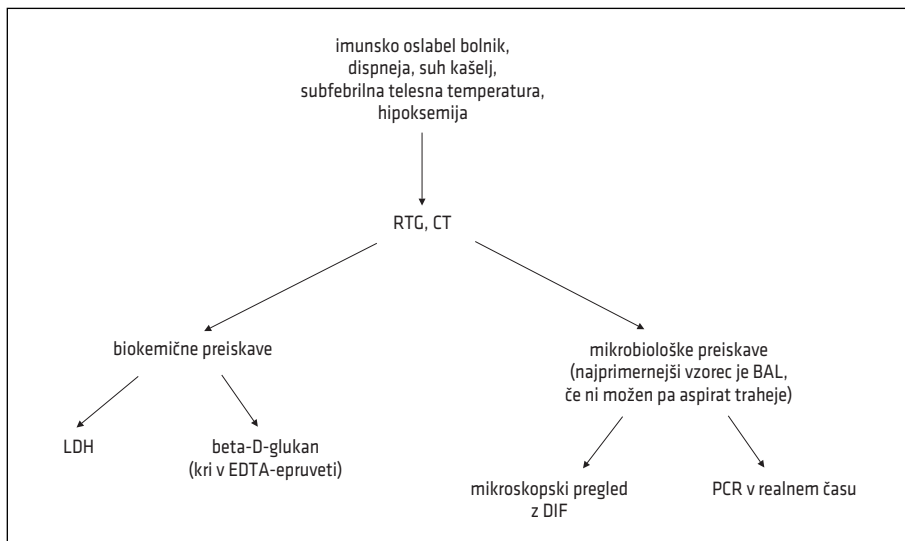
Zaradi nespecifične klinične slike nam je pri sumu na PCP v pomoč diagnostični protokol (slika 1).

### Slikovna diagnostika

Na RTG-sliki pljuč so najpogosteje prisotni obojestranski perihilarni infiltrati, ki dajejo sliko metulja. Infiltrati so z napredovanjem bolezni vedno bolj homogeni in difuzni. Redkeje vidimo posamezne ali številne nodule, infiltrate v zgornjih režnjih, pnevmotoraks ali plevralni izliv. Občutljivejša metoda je CT pljuč z značilno obojestransko sliko mlečnega stekla (2).

### Laktatna dehidrogenaza

Neinvazivni serološki označevalci so lahko v veliko pomoč pri diagnozi in spremljanju bolezni, še posebno, če invazivna diagnostika ni možna. LDH je citoplazemski encim, ki je prisoten v večini organskih sistemov in se sprošča iz celic ob poškodbi citoplazemske membrane (6). Pri bolnikih s PCP najdemo zvišane serumske koncentracije LDH, ki so posledica poškodbe pljuč, ki jo povzroči patogen. Zvišane koncentracije LDH imajo kot označevalec za PCP 78 do 100 % občutljivost in 45 do 78 % specifičnost. Biti pa moramo previdni, saj



**Slika 1.** Diagnostični protokol pri sumu na *Pneumocystis jirovecii* pljučnico. LDH – laktatna dehidrogenaza, EDTA – etilendiamintetraocetna kislina (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*), DIF – direktna imunofluorescenca, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*).

se zvišane koncentracije LDH pojavljajo tudi pri boleznih, ki zajemajo ostale organske sisteme, negativne vrednosti pa še ne izključijo okužbe (7).

### Beta-D-glukan

Je glivni označevalec, ki izvira iz celične stene različnih gliv in je najboljši serološki označevalec za diagnozo PCP (4). Serumske koncentracije so, poleg bolnikov s PCP, zvišane tudi pri bolnikih s kandidemijo, z aspergilozo, s fusariozo, trihosporiozo in histoplazmozo. Vendar so vrednosti pri tovrstnih bolnikih nižje kot pri PCP, kjer so vrednosti zelo visoke (8). Diagnostični test *Fun-gitell*<sup>®</sup> proizvajalca Associates of Cape Cod ima mejo pozitivnosti postavljeno pri 80 pg/mL (9). Občutljivost pri tej vrednosti testa je 92 %, specifičnost pa 65 % (10). Obetaven pristop, ko invazivna diagnostika ni možna, je kombinacija klinične slike, vrednosti LDH in beta-D-glukana (7).

### Mikroskopske diagnostične metode

*P. jirovecii* ni možno kultivirati na gojiščih, zato je potreben direktni mikroskopski dokaz

organizma v izločkih dihalnih poti, kot so izmeček, induciran izmeček, aspirat traheje, bronhoalveolarni izpirek (angl. *bronchoalveolar lavage*, BAL) ali vzorec biopsije pljuč (11). Občutljivost mikroskopskega prikaza je odvisna od kvalitete in vrste vzorca (12). Občutljivost barvanja pri BAL-vzorcih je 70 do 92 %, pri vzorcih izmečka pa le 38 do 53 % (13, 14). Zato je najbolj priporočljiv vzorec za diagnostiko BAL, saj pri osebi, ki je okužena, vsebuje najvišjo koncentracijo gliv. Aspirat traheje vsebuje nižjo koncentracijo gliv, najnižjo pa izmeček. Koncentracija gliv oz. glivno breme je lahko manjše pri imunsko oslabelih bolnikih brez okužbe s HIV, pri bolnikih, ki so na protiretrovirusnem zdravljenju, in pri bolnikih, ki prejema kemoprofilakso s TMP/SMX (2, 12). Trofične oblike dokažemo z modificiranim barvanjem po metodi Papanicolaou ali Wright-Giemsa. Ciste obarvamo s srebrenjem z Gomori metamin srebrom. Zaradi možne prisotnosti gliv kvasovk si s temi barvanji teže razlagamo rezultate v izmečkih dihal. Priporočljivejša je metoda direktne imunofluorescence (DIF), kjer obarvamo

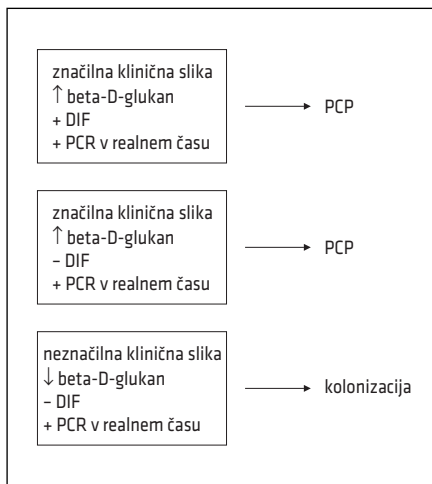
tako trofične kot cistične oblike, metoda pa ima večjo specifičnost in občutljivost kot navadno barvanje (2). Pri DIF uporabljamo s fluoresceinom označena monoklonska protitelesa, ki se vežejo na antigen na površini *P. jirovecii*. Za pozitiven rezultat štejemo prisotnost vsaj dveh fluorescentno zelenih cističnih formacij v vzorcu. Občutljivost DIF je 96 %, specifičnost pa 95 % (15). Večjemu številu bolnikov, ki imajo klinično sliko, značilno za PCP, mikroskopsko ne dokažemo okužbe s *P. jirovecii* (16). Zato so bile razvite molekularne metode, ki temeljijo na verižni reakciji s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR).

### Molekularne diagnostične metode

Metodo PCR uporabljamo za odkrivanje *P. jirovecii*, tarčni geni pa so dihidropteroat sintetaza (DHPS), dihidrofolat reduktaza (DHFR), notranji prepisujoči se distančnik (ITS), rRNK mitohondrijske velike podenote (mtLSU rRNK), 5S rRNK,  $\beta$ -tubulin, glavni površinski glikoprotein (angl. *major surface glycoprotein*, MSG) ter genski lokusi *kex-1* in *cdc2*. Občutljivost je večja pri PCR-protokolih, ki ciljajo na gene, prisotne v več kopijah v organizmu, kot sta MSG in mtLSU rRNK. Sprva smo za diagnostiko uporabljali standardni PCR, ki temelji na pomnoževanju specifičnega odseka DNK *P. jirovecii* in zaznavanju PCR-produkta s pomočjo elektroforeze. S to metodo zaznamo že zelo majhne količine DNK-pnevmociste, vendar ima lahko metoda majhno specifičnost, veliko lažno pozitivnih rezultatov in majhno pozitivno napovedno vrednost. Pri standardnem PCR je večja verjetnost kontaminacije vzorca zaradi odprtega sistema in številnejših korakov, ki so potrebni, da obdelamo vzorec. Zato smo začeli uporabljati verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*, qPCR). qPCR je hitrejša (manj kot 3 ure) in občutljivejša metoda. Raziskave so pokazale, da je občutljivost tovrstne

PCR od 82 do 100 %, specifičnost pa od 83 do 100 % (4).

Neujemanja med pozitivnim PCR-rezultatom in negativnim rezultatom barvanja so diagnostični problem pri bolnikih s sumom na PCP (12). Če v vzorcu z DIF odkrijemo značilne cistične formacije, hkrati pa je pozitiven tudi rezultat PCR, ima bolnik ob ustrezni klinični sliki skoraj zanesljivo PCP. Več težav imamo z določanjem, kdaj je prisotna kolonizacija. S standardnim PCR težko ločimo med simptomatsko okužbo in kolonizacijo, z raziskavami pa so pokazali, da bi s qPCR lahko ločili med kolonizacijo in PCP. Vendar je tudi s qPCR razlaga rezultatov v primeru kolonizacije lahko težavna. Metoda ni standardizirana, zato nimamo določenih primernih mejnih vrednosti in tarčnih genov, težava pa je tudi, da ne moremo nadzirati količine DNA v vzorcu dihalnih poti (4). Zato je za razlikovanje PCP in kolonizacije najprimerneje upoštevati kombinacijo klinične slike, vrednosti beta-D-glukana, barvanja z DIF in rezultatov qPCR, kar je prikazano na sliki 2 (4, 11, 12).



**Slika 2.** Razlikovanje *Pneumocystis jirovecii* pljučnice ter kolonizacije. PCP – *Pneumocystis jirovecii* pljučnica, DIF – direktna imunofluorescenca, PCR – verižna reakcija s polimerazo,  $\uparrow$  – visoka vrednost, + – pozitiven izvid, – – negativen izvid,  $\downarrow$  – nizka vrednost.

Metoda PCR je zelo pomembna tudi za genotipizacijo pnevmocist, ker na ta način lahko sledimo prenosom okužbe s človeka na človeka in načrtujemo ustrezno preventivo. Z metodo PCR so pri pnevmocisti odkrili tudi mutacijo na genu DHPS, ki povzroča odpornost na TMP/SMX (11).

## ZAKLJUČEK

Vse več je bolnikov z imunskimi pomanjkljivostmi, bodisi okuženimi s HIV ali pa je

imunska oslabelost posledica imunosupresivnih zdravil oziroma določenih bolezni. Pri tovrstnih bolnikih moramo ob pojavu dispneje, kašlja in subfebrilne telesne temperature (značilni trias za PCP) pomisliti na morebitno PCP in uporabiti ustrezen diagnostični protokol, saj zgodnja diagnoza in zdravljenje pomembno zmanjšata smrtnost bolezni.

## LITERATURA

- Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25 (2): 297–317.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2004; 350 (24): 2487–98.
- Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10 (10): 1713–20.
- Reid AB, Chen SC, Worth LJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24 (6): 534–44.
- Le Gal S, Damiani C, Rouille A, et al. A cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (7): 62–71.
- Glick JH Jr. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme and total lactate dehydrogenase values in health and disease, and clinical evaluation of these tests by means of discriminant analysis. *Am J Clin Pathol.* 1969; 52 (3): 320–8.
- Esteves F, Lee CH, de Sousa B, et al. (1-3)-Beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of *Pneumocystis pneumonia* (PcP) in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* V tisku 2014.
- Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for *pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50 (1): 7–15.
- Fungitell Assay [internet]. East Falmouth: Associates of Cape Cod; c1974-2014 [citirano 19. 3. 2014]. Dosegljivo na: <http://www.acciusa.com/clinical/fungitell/index.html>
- Morris AM, Masur H. A serologic test to diagnose *pneumocystis pneumonia*: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2011; 53 (2): 203–4.
- Durand-Joly I, Chabe M, Soula F, et al. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005; 45 (3): 405–10.
- Fan LC, Lu HW, Cheng KB, et al. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73099.
- Wakerfield AE, Pixley FJ, Banerji S, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. *Lancet.* 1990; 336 (8713): 451–53.
- Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, et al. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. *Lancet.* 1992; 340 (8813): 203–6.
- MERIFLUOR *Pneumocystis* [internet]. Cincinnati: Meridian Bioscience; c1977-2014 [citirano 19. 3. 2014]. Dosegljivo na: <http://www.meridianbioscience.com/diagnostic-products/respiratory/merifluor/merifluor-pneumocystis.aspx>
- Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, et al. Polymerase chain reaction for diagnosing *pneumocystis pneumonia* in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest.* 2009; 135 (3): 655–61.



Žiga Samsa<sup>1</sup>

# Sindrom conusa medullaris in cauda equine

## *Conus Medullaris and Cauda Equina Syndromes*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom conusa medullaris, sindrom cauda equine, zastajanje urina, uhajanje urina

Sindrom conusa medullaris in sindrom cauda equine sta relativno redki, a za bolnika resni zdravstveni stanji. Nastaneta zaradi utesnitve živčnih struktur v hrbteničnem kanalu ledvene hrbtenice. Najpogostejši vzroki so herniacija medvretenčne ploščice, poškodbe, iatrogene poškodbe in tumorji. Zaradi specifične anatomske strukture in lokacije je simptomatika raznovrstna in poleg bolečine so prisotne tudi motnje odvajanja vode in blata ter impotenca. Za postavitev pravilne diagnoze sta potrebna temeljita anamneza in nevrološki status, vendar je za dokončno diagnozo potrebna tudi slikovna diagnostika, pri čimer je nepogrešljivo magnetnoresonančno slikanje. Oskrba bolnika mora biti, odvisno od simptomov in hitrosti njihovega nastopa, urgentna ali vsaj hitra. Prognoza bolnika je na koncu najbolj odvisna od etiologije ter od hitrosti postavitve in pravilnosti diagnoze.

### ABSTRACT

KEYWORDS: conus medullaris syndrome, cauda equina syndrome, retention, incontinence

Conus medullaris syndrome and cauda equina syndrome are relatively rare, yet serious health conditions. They are caused by compression of neural structures in the lumbar spinal canal. They are most frequently caused by spinal disc herniation, trauma, iatrogenic injury and neoplasms. Because of their specific anatomic structure and location, the symptoms are complex and do not only result in lumbar pain, but often also in bladder and intestinal incontinence as well as impotence. To establish a correct diagnosis, we usually need thorough patient history, together with the neurologic status and imaging diagnostics, the latter mostly in the form of magnetic resonance imaging. Depending on the symptoms and the speed of their onset, patient care should be urgent or at least provided within reasonable time. In the end, patient prognosis is mostly dependent on etiology as well as establishing a quick and correct diagnosis.

<sup>1</sup> Žiga Samsa, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; samsa.ziga@gmail.com

## UVOD

Hrbtenjača se kavdalno zaključí s conusom medullarisom in s koreninskim snopom, cauda equino. V ne ravno pogostih primerih lahko pride do utesnitve v predelu obeh struktur, kar se klinično izrazi kot sindrom conusa medullaris (SCM) ali sindrom cauda equine (SCE). Stanje je kljub svoji redkosti resno in zahteva nujno ali pa vsaj hitro zdravljenje, saj lahko drugače hudo prizadene bolnika in posledično tudi njegovo neposredno okolico.

SCM in SCE imata sicer relativno specifično simptomatiko, a kljub vsemu pogosto ostane spregledana. Namen prispevka je predstavitev glavnih značilnosti obeh sindromov in razlik med njima.

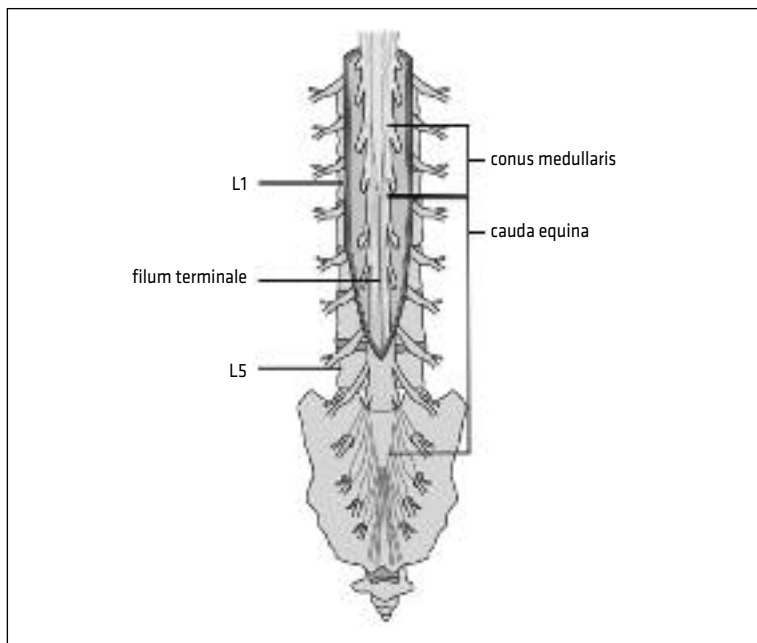
## ANATOMIJA

Hrbtenjača in hrbtenica sta do tretjega meseca starosti še enako dolgi. Z odraščanjem hrbtenica raste hitreje kot hrbtenjača, zaradi česar je pri odraslem hrbtenjača krajša od hrbteničnega kanala. Zašiljen

konec hrbtenjače imenujemo conus medullaris (medularni konus), pare živčnih korenin znotraj duralne vreče, ki nadaljujejo svoj potek do ustreznih izstopišč, pa cauda equina (t. i. konjski rep, kavda ekvina) (1).

Conus medullaris se v 51–68 % nahaja med srednjima tretjinama teles vretenc L1 in L2, v približno 30 % med Th12 in L1 ter v približno 10 % med L2 in L3 (2). Fibrozni podaljšek hrbtenjače, ki se nadaljuje navzdol vse do trtice, se imenuje terminalni filum (lat. *filum terminale*) in ne vsebuje nevrčnih struktur (slika 1) (3).

Cauda equina je snop, sestavljen iz parov korenin L2–L5, S1–S5 in para trtičnih korenin. Nahaja se v subarahnoidnem prostoru distalno od conusa medullaris. Medenični splanhični živci vsebujejo parasimpatična vlakna korenin S2–S3 in oživčujejo detruzor sečnega mehurja. Iz motoričnih korenin istih segmentov pa preko pudendalnega živca (lat. *nervus pudendus*) izhajajo somatski motorični živci za zunanji analni sfinkter in uretralni sfinkter. Preostali deli cauda



**Slika 1.** Shematski prikaz anatomije hrbtenice in hrbtenjače v področju conusa medullaris in cauda equine.



equine oživčujejo miotome spodnjih udov ter prenašajo senzorične informacije s spodnjih udov, perinealnega področja (3, 4).

Conus medullaris prehranjujejo pretežno spodnja hrbtenjačna arterija (lat. *arteria spinalis anterior*) ter obe stranski zadajšnji hrbtenjačni arteriji (lat. *arteriae spinales posteriores laterales*). Iz vsake anastomoze med sprednjo in isto stransko zadajšnjo hrbtenjačno arterijo izhajajo arterije caude equine (lat. *arteriae caudae equinae*), ki nato anastomozirajo še z lateralnimi križničnimi arterijami na isti strani (5). Cauda equi na se pretežno prehranjuje iz teh arterij, del prehrane pa domnevno dobi tudi preko difuzije iz okolnega likvorja (3).

## PATOFIZIOLOGIJA

Pri razumevanju SCM moramo biti pozorni na to, da je conus medullaris sestavljen iz hrbtenjače, ki je del osrednjega živčevja in, v svoji neposredni okolici, iz proksimalnih delov hrbtenjačnih korenin, ki so del perifernega živčevja. Zaradi tega poškodbe v predelu conusa medullaris navadno povzročijo kombinacijo poškodbe zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona s simptomi in z znaki v področju miotomov in dermatomov prizadetih segmentov (1, 3). Po drugi strani je lezija v področju caude equine lezija spodnjega motoričnega nevrona, ker so prizadete le korenine, ki so del perifernega živčevja.

SCE je lahko posledica kakršnekoli poškodbe, ki stisne korenine caude equine. Te korenine so še posebno dovzetne za poškodbe zaradi slabše razvitega epinevrija, za razliko od perifernih živcev, ki so precej boljše zaščiteni (6).

Patofiziologijo caude equine so preučevali na več različnih živalskih modelih (7, 8). Raziskava z uporabo balonske obremenitve hrbtenjačnih korenin je dokazala, da se venule v področju caude equine stisnejo v povprečju pri približno 4 kPa, kapilare pri 5,3 kPa in arteriole pri 7 kPa (7, 9–12). Akcijski potenciali aferentnih in eferentnih

vej živcev s področja caude equine ostanejo neprizadeti pri neposrednem stisnjenju korenine pri tlaku do 6 kPa, pri tlaku 13–25 kPa pa pride do obsežnejšega deficita (4, 13, 14). Te študije so pokazale, da je poleg jakosti pomembno tudi trajanje stisnjenja (9, 15). Stisnjenje caude equine na dveh nivojih pa hitreje in huje prizadene posamezen segment, huje pa so prizadete tudi vse neposredne veje živcev korenin med tema dvema nivojema (16).

## ETIOLOGIJA

SCM nastane zaradi zoženja hrbteničnega kanala v področju conusa medullaris in s tem stisnjenja distalnega dela hrbtenjače ter pogosto tudi proksimalnih delov korenin istega področja (17, 18). SCE nastane zaradi zoženja hrbteničnega kanala in posledičnega stisnjenja korenin živcev pod nivojem hrbtenjače (18).

Najpogosteje pride do zoženja hrbteničnega kanala zaradi herniacije, prolapsa ali sekvestracije medvretenčne ploščice v spodnjem ledvenem področju (18). Redkeje zaradi epiduralnega hematoma, okužbe, tumorjev (primarni in zasevki), poškodbe, pooperativno in po spinalnem bloku (19–26). Avtorji poročajo tudi o primerih SCE pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, trombozi spodnje votle vene (lat. *vena cava inferior*) in strelnih ter penetrantnih poškodbah (27–29).

## Herniacija medvretenčne ploščice

Pri herniaciji medvretenčne ploščice pride do SCE v primeru, kadar večji osrednji ali izluščen kos diska zasede večino hrbteničnega kanala (30–31). Nastop simptomov je lahko nenaden ali pa postopen (32). Bolniki s prirojeno zožitvijo kanala imajo večjo verjetnost, da že manjša herniacija povzroči simptomatsko okvaro caude equine ali conusa medullaris (33).

Posebna entiteta so herniacije v intraduralni prostor, ki so sicer redke, vendar imajo pogosto slabšo prognozo (34–36).

## Poškodbe

Zlomi in izpahi vretenc v področju conusa medullaris ali cauda equine lahko s svojim premikom povzročijo zožitev kanala in s tem SCM ali SCE (22, 23, 37, 38). Bolniki pogosto opisujejo predhodne padce, nezgode v prometu, dvigovanje težjih predmetov ali uteži itd. (31, 32, 39, 40). Do obeh sindromov lahko pride tudi v primeru manipulacije hrbtenice, če pride do subluksacije vretenc (41). Penetrantna poškodba lahko v redkih primerih povzroči SCM in v še redkejših SCE (42).

## Iatrogene poškodbe

Iatrogene poškodbe prispevajo k dobri desetini vseh primerov SCM in SCE. Med najpogostejšimi vzroki najdemo ledveno discektomijo, ledveno artrodezo, operativno fiksacijo ledvene hrbtenice, lumbalno punkcijo, spinalno anestezijo, fizioterapevtsko manipulacijo hrbtenice itd. (32, 43–45).

## Tumorji

SCM in SCE lahko nastaneta zaradi primarnih ali sekundarnih tumorjev (21, 46). Primarni tumorji hrbtenjače predstavljajo le okoli 5 % vseh tumorjev hrbtenjače (47–50). Med primarnimi tumorji, ki povzročajo SCE, najpogosteje najdemo miksopapilarne ependimome, švanome, ependimome in paragangliome (51–53).

V področje hrbtenjače najpogosteje zasevajo karcinomi pljuč. Pogosto zasevajo tudi karcinomi dojke, prostate, ledvic, debelega črevesa in danke ter limfomi. Kljub temu da največji delež zasevkov v hrbtenjači predstavljajo pljučni karcinomi, pa jih manj kot 1 % povzroči SCE (54, 55).

## EPIDEMIOLOGIJA

Študije večinoma obravnavajo poškodbe hrbtenjače v celoti, le redko pa zajamejo in ločijo med SCM in SCE (56).

Iz razpoložljive literature nam da najboljši pregled retrospektivna analiza bolnikov s SCM in SCE v Sloveniji med letoma

1996 in 2004. V tem obdobju je bila povprečna letna incidenca bolnikov s SCM 1,5 in s SCE 3,4 na milijon prebivalcev. Povprečna starost je bila 46,6 let in skoraj v vseh starostnih skupinah so prevladovali moški (od skupaj 87 bolnikov v tem obdobju je bilo med njimi 59 moških). Najpogostejši vzroki so bile herniacije medvretenčne ploščice (38 %), zlomi hrbtenice (31 %), iatrogene poškodbe (11 %) in tumorji hrbtenjače (7 %). SCM je bil pogostejši med mlajšimi moškimi, starimi pod 40 let, najpogosteje zaradi zloma hrbtenice, SCE pa pretežno v populaciji starejših od 40 let zaradi herniacije (40–60 let) ali kombinacije herniacije in iatrogene poškodbe (> 60 let) (57).

Tuje analize SCM navadno štejejo k drugim poškodbam hrbtenjače. Incidence SCE se v ZDA gibljejo med 1,5–3 na milijon prebivalcev v primerjavi z 1,8 v Sloveniji (56–59). Podatki niso popolnoma primerljivi med sabo, saj zajemajo omejene skupine prebivalcev in za razliko od slovenske analize ne zajemajo celotne populacije.

## KLINIČNA SLIKA

Bolniki imajo lahko simptome izoliranega SCM, izoliranega SCE ali pa kombinacije obeh. Simptomi SCE so navadno povezani s poškodbo spodnjega motoričnega nevrona, medtem ko so simptomi SCM kombinacija poškodbe spodnjega in zgornjega motoričnega nevrona. Dobra anamneza nam lahko ključno pomaga pri odkrivanju obeh sindromov in pri njihovi etiologiji. Predvsem moramo biti pozorni na motnje pri odvajanju vode in blata ter motnje zaznavanja občutka v obliki jahalnih hlač (60, 61).

Simptomi SCE lahko nastopijo akutno ali kronično, najpogosteje z močno bolečino v ledvenem delu hrbtenice in radikulo patijo (62, 63). Pri akutnem poteku je nastop bolečine nenaden. Prisoten je izpad senzorike v prizadetih dermatomih, z mišično oslabelostjo v prizadetih miotomih. Prisotno je zastajanje in/ali uhajanje urina (tabela 1) (31, 32, 39, 40).

Pri kroničnem poteku SCE simptomi nastopajo počasneje, bolečina je od začetka zmerna in se sčasoma stopnjuje. Tudi težave pri odvajanju vode in blata se pokažejo postopoma. Izpad senzorike in motorike je pogosto asimetričen. Okvara senzorike se navadno kaže v obliki jahalnih hlač (32, 60, 61). V prizadetih miotomih je pogosta atrofija in arefleksija. Zastajanje urina navadno nastopi pozno v poteku bolezni (64, 65). Motnje erekcije so redke, zaradi zmanjšane občutka lahko pride do težav pri ejakulaciji (17).

SCM nastopi nenadoma in je praviloma simetričen. V ospredju je bolečina v ledvenem predelu, radikularna bolečina je prisotna, vendar je načeloma blažja od bolečine pri SCE. Senzoričen izpad je simetričen in pogosteje lokaliziran v perianalnem področju (17, 22). Motorika je prav tako prizadeta obojestransko s hiperrefleksijo in distalno parezo spodnjih udov. Bulbokavernozni refleksi je ohranjen (66). Zastajanje urina (urinska retenca) in pretočno uhajanje urina (angl. *overflow urin incontinence*) ter atonični analni sfinkter z nezmožnostjo zadrževa-

nja blata se pojavijo zgodaj v poteku bolezni (67, 68). Impotenca je pogosta (17).

## DIAGNOSTIKA

Dobra anamneza in klinični nevrološki status sicer bistveno pripomoreta k postavitvi diagnoze SCM in SCE, vendar se je v preteklosti pokazalo, da je brez dodatnih preiskav ta pogosto napačna (69). Študija bolnikov s simptomi in znaki SCE v Veliki Britaniji iz leta 2008 je pokazala, da je bil SCE prisoten le v slabih 19% vseh klinično postavljenih diagnoz SCE (70). Ta podatek sovпада z drugimi podobnimi študijami, ki ugotavljajo, da je ta delež med 13 in 22% (60, 71). Po drugi strani je kar 95% pozitivnih najdb na MRI, ne glede na kliniko, tudi dokazanih z drugimi preiskavami in posegi (71).

Ob kliničnem sumu na SCM ali SCE so tako potrebne še dodatne diagnostične preiskave (4, 60, 72–78):

- MRI omogoča dobro ločevanje med mehkiimi strukturami, velja za zelo zanesljivo preiskavo,
- CT in mielografija sta v določenih primerih lahko bolj primerni od MRI,

**Tabela 1.** Primerjava pogostih simptomov in znakov sindromov conusa medullaris in caudae equine.

	Sindrom conusa medullaris	Sindrom caudae equine
Hrbtenjačni nivo	conus medullaris in korenine živcev v neposredni okolici	ledveno-križnične korenine živcev
Nivo vretenc	Th12–L2 <sup>a</sup>	L2 in nižje
Simetrija	simetrično	asimetrično
Motnje zaznavanja	v obliki jahalnih hlač (predvsem temperatura in bolečina), simetrično	v obliki jahalnih hlač, lahko asimetrično
Motorika	zmerno do hudo zmanjšanja funkcija, lahko spastična parapareza	zmerno do hudo zmanjšana funkcija, lahko flacidna pareza
Refleksi	simetrična hiperrefleksija	asimetrična hipo/arefleksija
Bulbokavernozni refleksi	ohranjen	lahko odsoten
Bolečina v ospredju	ledvena bolečina	radikularna bolečina
Motnje sfinktrov	zastajanje in pretočno uhajanje urina, atonija analnega sfinktra z nezmožnostjo zadrževanja blata	zastajanje urina
Impotenca	pogosto	redko, lahko motnje ejakulacije

<sup>a</sup> Podrobnejša razlaga anatomskega nivoja conusa medullaris se nahaja v poglavju Anatomija.

- laboratorijske preiskave – odvisno od predhodnih kliničnih najdb,
- lumbalna punkcija in preiskava likvorja – ob sumu na meningitis,
- elektromiografija (EMG) ali
- preiskava somatosenzornih evociranih potencialov.

Najpogostejši razlogi za pozno ali prepozno postavitev pravilne diagnoze so (63, 79–82):

- neprimerna začetna obravnava,
- napačna diagnoza,
- napotitev k specialistu druge stroke,
- odlašanje bolnika s prvim obiskom zdravnika,
- pomanjkljiv ali napačen nasvet ortopeda, nevrologa ali nevrokirurga,
- pomanjkanje prostih postelj,
- komorbidnost in
- nedostopnost MRI.

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pri bolnikih z znaki in s simptomi SCM in SCE moramo biti pozorni tudi na nekatera druga stanja, ki lahko povzročijo podobno klinično sliko.

Ishemična kap conusa medullaris se lahko klinično kaže enako kot SCM. V primeru, da ugotovimo ishemično kap v področju conusa medullaris, je treba ugotoviti izvor ishemije in pogosto izključiti morebitno anevrizmo abdominalne aorte (83).

Druge pogostejše bolezni, ki se klinično kažejo podobno kot SCM in SCE, so še (84–87):

- zasevki v hrbtenjači,
- lipomi v hrbteničnem kanalu,
- znotrajžilna lipomatoza,
- okužbe hrbtenjače in možganskih ovojnic,
- intermitentne klavdikacije in
- amiloidoza z depoziti znotraj hrbtenjače itd.

## ZDRAVLJENJE

Z zdravljenjem SCM je treba začeti čim prej. V primeru akutnega stisnjenja hrbtenjače je treba hrbtenjačo čim prej sprostiti s kirurškim posegom.

Pri sprejemu bolnika s poškodbo hrbtenjače je še nedavno veljalo, da naj v prvih osmih urah prejme visoke doze steroidov (88). Te trditve so v letu 2013 ovrgli. Aktualne raziskave zavračajo dajanje metilprednizolona znotraj 24–48 ur od nastanka poškodbe, in to zaradi pomanjkanja dokazov o koristnosti dajanja steroidov in obenem dokazani škodljivosti steroidov (89, 90).

Zgodnja operativna dekompresija in stabilizacija znotraj osmih ur dopuščata hitrejšo okrevanje in večjo možnost povrnitve nevroloških funkcij (91). Nekatere študije kažejo, da so rezultati operativnega zdravljenja znotraj 24 ur neprimerno boljše od rezultatov po tem obdobju (91–94).

Zdravljenje SCE je prav tako nujno. Mnenja o potrebi po operaciji in prednosti zgodnje operacije so različna. Avtorji so si bolj enotni pri SCE zaradi diskopatij, saj je tam operacija navadno indicirana, v nekaterih drugih primerih pa je zdravljenje lahko tudi konservativno oziroma kirurško odloženo (64, 80, 95).

Akutno stisnjenje korenin v področju cauda equine je absolutna kirurška urgenca in zahteva zgodnjo dekompresijo čim prej po nastopu simptomov (63, 96–98). Pri kroničnem stisnjenju se dekompresija lahko napravi, ko stanje bolnika to dopušča, ob upoštevanju, da zgodnja dekompresija zmanjša možnost ireverzibilne okvare korenin (63, 97, 99).

V zdravljenju obeh sindromov je treba čim hitreje vključiti fiziatra in fizioterapevta. Cilj fizioterapije je povečevanje vzdržljivosti bolnika in čimprejšnja povrnitev v samostojno vsakdanje življenje (100).

Bolnike z motnjami odvajanja vode ali impotenco dodatno spremljamo tudi v uroloških ambulantah zaradi preprečevanja zapletov po redni kateterizaciji mehurja (101).

## PROGNOZA

Obolevnost in smrtnost bolnika s SCM ali SCE sta odvisni od samega vzroka nastanka,

hitre in pravilne ugotovitve vzroka ter zgod - njega in primernega zdravljenja (88–94).

Velikost lezije ni nujno povezana s samo prognozo, saj lahko manjše lezije pustijo hude posledice in obratno (103).

## ZAKLJUČEK

SCM in SCE nista pogosti entiteti. Njuna pomembna značilnost pa je povsem jasna klinična nevrološka slika (57). Na žalost bolniki neradi govorijo o težavah pri odvajanju vode in blata ter o zmanjšanju občutka v področju spolovila. To povzroča težave pri

postavljanju diagnoze, saj so lahko, poleg bolečine, to edini opozorilni znaki. Diagnoza je tako pogosto nepravilna ali pa postavlje - na prepozno. Trajna nezmožnost samooskr - be in/ali motnje uriniranja in odvajanja blata lahko močno poslabšajo kakovost življenja. Le z dobrim poznavanjem klinične slike obeh sindromov in zgodnjo napotitvijo k ustreznemu specialistu bomo zmanjšali število spregledanih bolnikov in skrajšali čas od pojava simptomov ter obravnave bol - nika pri ustreznem specialistu.

---

## LITERATURA

1. Rydevik B, Brown MD, Lundborg G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine*. 1984; 9: 7–15.
2. Reimann AE, Anson BJ. Vertebral level of termination of spinal cord with a report of a case of sacral cord. *Anat Rec*. 1944; 88: 127.
3. Mauffrey C, Randhawa K, Lewis C, et al. Cauda equina syndrome: an anatomically driven review. *Br J Hosp Med*. 2008; 69: 344–7.
4. Rydevik B. Neurophysiology of cauda equina compression. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1993; 251: 52–5.
5. Standring S, ed. *Gray's Anatomy*. 40 th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p. 757–9.
6. McCracken Thomas, ed. *New Atlas of Human Anatomy*. China: Metro Books. 1999. p. 96–7.
7. Olmarker K, Rydevik B, Hansson T, et al. Compression-induced changes of the nutritional supply to the porcine cauda equina. *J Spinal Disord*. 1990; 3: 25–9.
8. Delamarter RB, Sherman JE, Carr JB. Cauda equina syndrome: neurologic recovery following immediate, early, or late decompression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16: 1022–9.
9. Olmarker K, Rydevik B, Holm S, et al. Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots. A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *J Orthop Res*. 1989; 7: 817–23.
10. Olmarker K, Holm S, Rosenqvist AL, et al. Experimental nerve root compression. A model of acute, graded compression of the porcine cauda equina and an analysis of neural and vascular anatomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16: 61–9.
11. Olmarker K, Holm S, Rydevik B. Importance of compression onset rate for the degree of impairment of impulse propagation in experimental compression injury of the porcine cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990; 15: 416–9.
12. Olmarker K, Rydevik B, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression. An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989; 14: 569–73.
13. Rydevik BL, Pedowitz RA, Hargens AR, et al. Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and structure. An experimental study of the pig cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16: 487–93.
14. Pedowitz RA, Garfin SR, Massie JB, et al. Effects of magnitude and duration of compression on spinal nerve root conduction. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992; 17: 194–9.
15. Metser U, Lerman H, Blank A, et al. Malignant involvement of the spine: assessment by 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2004; 45: 279–84.

16. Takahashi K, Olmarker K, Holm S, et al. Double-level cauda equina compression: an experimental study with continuous monitoring of intraneural blood flow in the porcine cauda equina. *J Orthop Res.* 1993; 11: 104–9.
17. Fujisawa H, Igarashi S, Koyama T. Acute cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation mimicking pure conus medullaris syndrome—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998; 38 (7): 429–31.
18. Kostuik JP. Medico-legal consequences of cauda equina syndrome: an overview. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 39–41.
19. Kebaish KM, Awad J. Spinal epidural haematoma causing acute cauda equina syndrome. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 1–4.
20. Cohen DB. Infectious origins of cauda equine syndrome. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 5–10.
21. Bagley C, Gokaslan ZL. Cauda equina syndrome caused by primary and secondary neoplasms. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 11–8.
22. Harrop JS, Hunt GE, Vaccaro AR. Conus medullaris and cauda equine syndrome as a result of traumatic injuries: management principles. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 19–23.
23. Issada T, Le H, Park J, Kim DH. Cauda equina syndrome in patients with low lumbar fractures. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 28–33.
24. Transfeldt E, White D, Bradford DS, et al. Delayed anterior decompression in patients with spinal cord and cauda equina injuries of the thoraco-lumbar spine. 1990; *Spine* 15: 953–7.
25. Jensen RL. Cauda equina syndrome as a post operative complication of lumbar spine surgery. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 34–8.
26. Ozgen S, Beyken N, Dogan IV, et al. Cauda equina syndrome after induction of spinal anaesthesia. *J Neurosurg Neurosurg Focus.* 2004; 16: 24–7.
27. Rubinstein DJ, Alvarez O, Ghelman B, et al. Cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis: MR features. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13: 511–3.
28. Flores LP, Nascimento Filho J deS, Pereira NA, et al. Prognostic factors related to gunshot wounds to the spine in patients submitted to laminectomy. *Arq De Neuro-Psyq.* 1999; 57: 836–42.
29. Widge AS, Tomycz ND, Kanter AS. Sacral preservation in cauda equina syndrome from inferior vena cava thrombosis. *J Neurosurg Spine.* 2009; 10: 257–9.
30. Scott PJ. Bladder paralysis in cauda equina lesions from disc prolapse. *J Bone Joint Surg.* 1965; 47B: 224–35.
31. Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, et al. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25: 1515–22.
32. Kostuik JP, Harrington I, Alexander D, et al. Cauda equina syndrome and lumbar disc herniation. *sol Joint Surg Am.* 1986; 68: 386–91.
33. Indrieri RJ. Lumbosacral stenosis and injury of the cauda equina. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988; 18: 697–710.
34. Koc RK, Akdemir H, Oktem IS, et al. Intradural lumbar disc herniation: Report of two cases. *Neurosurg Rev.* 2001; 24: 44–7.
35. Dinning TAR, Schaeffer HR. Discogenic compression of the cauda equina: a surgical emergency. *Aust N Z J Surg.* 1993; 63: 927–34.
36. Kshitij SC, Mihir RB. Conus medullaris syndrome due to an intradural disc herniation: A case report. *Indian J Orthop.* 2008; 42: 94–6.
37. Thongtrangan I, Le H, Park J, et al. Cauda equina syndrome in patients with low lumbar fractures. *Neurosurg Focus.* 2004; 16: 6.
38. Fisher RG. Sacral fracture with compression of cauda equina: surgical treatment. *J Trauma.* 1988; 28: 1678–80.
39. Shephard RH. Diagnosis and prognosis of cauda equina syndrome produced by protrusion of lumbar disk. *Br Med J* 1959; 2: 1434e9.
40. Solheim O, Jorgensen JV, Nygaard OP. Lumbar epidural hematoma after chiropractic manipulation for lower-back pain: case report. *Neurosurgery.* 2007; 61: 170–1.
41. Haldeman S, Rubinstein SM. Cauda equina syndrome in patients undergoing manipulation of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1992; 17: 1469–73.
42. Mikami YI, Tasaki A, Morita W, et al. Penetrating injury to the cauda equina: a case report and review of the literature. *J Spinal Disord Tech.* 2012; 25: 64–7.
43. Liu YC, Wu RS, Wong CS. Unexpected complication of attempted epidural anaesthesia: cauda equina syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2003; 31: 461–4.

44. Diaz JH. Permanent paraparesis and cauda equina syndrome after epidural blood patch for postdural puncture headache. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1515–7.
45. Lambert DH. Bupivacaine spinal block cauda equina syndrome: why did it happen? *Anesthesiology*. 2005; 102: 1285–6.
46. Walid MS, Ajjan M, Johnston KW, et al. Cauda Equina Syndrome—Think of Cancer. *Permanente J*. 2008; 12: 48–51.
47. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS): Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2000–2004 [internet]. Dosegljivo na: <http://www.cbtrus.org/reports//2007-2008/2007report.pdf>
48. Helseth A, Mørk SJ. Primary intraspinal neoplasms in Norway, 1955 to 1986. A population-based survey of 467 patients. *J Neurosurg*. 1989; 71: 842–5.
49. Kaye AH, Giles GG, Gonzales M. Primary central nervous system tumours in Australia: a profile of clinical practice from the Australian Brain Tumour Register. *Aust N Z J Surg*. 1993; 63: 33–8.
50. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the spinal cord and spinal meninges in Los Angeles County, 1972–1985. *Neuroepidemiology*. 1990; 9: 106–11.
51. Schweitzer JS, Batzdorf U. Ependymoma of the cauda equina region: diagnosis, treatment, and outcome in 15 patients. *Neurosurgery*. 1992; 30: 202–7.
52. Anderson JR, Gullan RW. Paraganglioma of the cauda equina: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50: 100–3.
53. Kagaya H, Abe E, Sato K, et al. Giant cauda equina schwannoma. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25: 268–72.
54. Ampil FL, Mills GM, Burton GV. A retrospective study of metastatic lung cancer compression of the cauda equina. *Chest*. 2001; 120: 1754–5.
55. Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol*. 2006; 49: 429–40.
56. Chris L, Andrew J, James WM, et al. Cauda equina syndrome. *BMJ*. 2009; 338: 881–4.
57. Podnar S. Epidemiology of cauda equina and conus medullaris lesions. *Muscle Nerve*. 2007; 35: 529–31.
58. Schoenfeld AJ, Bader JO. Cauda equina syndrome: an analysis of incidence rates and risk factors among a closed North American military population. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114: 947–50.
59. Radcliff KE, Kepler CK, Delasotta LA, et al. Current management review of thoracolumbar cord syndromes. *Spine J*. 2011; 11: 884–92.
60. Bell DA, Collie D, Statham PF. Cauda equina syndrome: what is the correlation between clinical assessment and MRI scanning? *Br J Neurosurg*. 2007; 21: 201–3.
61. Ma B, Wu H, Jia LS, et al. Cauda equina syndrome: a review of clinical progress. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122: 1214–22.
62. Shapiro S. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Neurosurgery*. 1993; 32: 743e7.
63. McCarthy MJ, Aylott CE, Grevitt MP, et al. Cauda equina syndrome: factors affecting long-term functional and sphincteric outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32: 207e16.
64. Gleave JR, Macfarlane R. Cauda equina syndrome: what is the relationship between timing of surgery and outcome? *Br J Neurosurg*. 2002; 16: 325e8.
65. Podnar S, Trsinar B, Vodusek DB. Bladder dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Neurourol Urodyn*. 2006; 25: 23e31.
66. Ertekin C, Reel F, Mutlu R, et al. Bulbocavernosus reflex in patients with conus medullaris and cauda equina lesions. *J Neurological Sci*. 1979; 41: 175–81.
67. Lewandrowski KU, McLain RF, Lieberman I, et al. Cord and cauda equina injury complicating elective orthopedic surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31: 1056–9.
68. Ratto C, Doglietto GB. *Fecal Incontinence: Diagnosis and Treatment*. New York: Springer; 2007. p. 296–7.
69. Tantorski ME, Tromanhauser SG, Parazin S, et al. *Diagnosis and Treatment of Cauda Equina Syndrome*. *The Spine J*. 2013; 13 (9): 162.
70. Balasubramanian K, Kalsi P, Greenough CG, et al. Reliability of clinical assessment in diagnosing cauda equina syndrome. *British J Neurosurg*. 2010; 24 (4): 383–6.
71. Domen PM, Hoffman PA, van Santbrink H, et al. Predictive value of clinical characteristics in patients with suspected cauda equina syndrome. *Eur J Neurol*. 16: 416–9.
72. Coscia M, Leipzig T, Cooper D. Acute cauda equina syndrome. Diagnostic advantage of MRI. *Spine*. 1994; 19 (4): 475–8.

73. Maillieux R, Redant C, Milbouw G. MR diagnosis of transdural disc herniation causing cauda equine syndrome. *JBR-BTR*. 2006; 89 (6): 303–5.
74. Rooney A, Statham PF, Stone J. Cauda equina syndrome with normal MR imaging. *J Neurol*. 2009; 256 (5): 721–5.
75. Mathew P, Todd NV. Diagnosis of intradural conus and cauda equina tumours. *Br J Hosp Med*. 1993; 50 (4): 169–74.
76. Balzer JR, Rose RD, Welch WC, et al. Simultaneous somatosensory evoked potential and electromyographic recordings during lumbosacral decompression and instrumentation. *Neurosurgery*. 1998; 42 (6): 1318–24.
77. Podnar S. Electromyography of the anal sphincter: which muscle to examine?. *Muscle Nerve*. 2003; 28 (3): 377–9.
78. Kikuchi M, Nagao K, Muraosa Y, et al. cauda equina syndrome complicating pneumococcal meningitis. *Pediatr Neurol*. 1999; 20 (2): 152–4.
79. Shapiro S. Medical realities of cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine*. 2000; 25 (3): 348–52.
80. Hussain SA, Gullan RW, Chitnavis BP. Cauda equina syndrome. Outcome and implications for management. *Br J Neurosurg*. 2003; 17 (2): 164–7.
81. Jalloh I, Minhas P. Delays in the treatment of Cauda Equina Syndrome due to its variable clinical features in patients presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2007; 24 (1): 33–4.
82. Qureshi A, Sell P. Cauda equina syndrome treated by surgical decompression: the influence of timing on surgical outcome. *Eur Spine J*. 2007; 16: 2143–51.
83. Kamano S, Yonezawa I, Arai Y, et al. Acute abdominal aortic aneurysm rupture presenting as transient paralysis of the lower legs: a case report. *J Emerg Med*. 2005; 29 (1): 53–5.
84. Keskin F, Kalkan E, Erdi MF, et al. Intradural Intramedullary Conus Medullaris Metastasis of Colorectal Adenocarcinoma: A Case Report. *J Neurol Sci*. 2012; 29 (2): 410–6.
85. Blount JP, Elton S. Spinal Lipomas. *Neurosurg Focus*. 2001; 10: e3.
86. Wohlgenuth WA, Rottach KG, Stoehr M. Intermittent claudication due to ischaemia of the lumbosacral plexus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 793–5.
87. Matsui H, Kanamori M, Miaki K. Expansive laminoplasty for lumbar intradural lipoma. *Int Orthop*. 1997; 21 (3): 185–7.
88. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA*. 1997; 277: 1597–604.
89. Anderson P. New CNS/AANS Guidelines Discourage Steroids in Spinal Injury [internet]. Medscape Medical News; c1994–2014 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/781669>
90. Hadley MN, Walters BC. Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries. *Neuro - surgery*. 2013; 72 (Suppl 2): 1–259.
91. Gaebler C, Maier R, Kutscha-Lissberg F, et al. Results of spinal cord decompression and thoracolumbar pedicle stabilisation in relation to the time of operation. *Spinal Cord*. 1999; 37 (1): 33–9.
92. Bagnall AM, Jones L, Duffy S, et al. Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 23 2008; CD004725.
93. Mirza SK, Krengel WF 3rd, Chapman JR, et al. Early versus delayed surgery for acute cervical spinal cord injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 359: 104–14.
94. Vaccaro AR, Daugherty RJ, Sheehan TP, et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine*. 1997; 22: 2609–13.
95. Olivero WC, Wang H, Hanigan WC, et al. Cauda equina syndrome (CES) from lumbar disc herniations. *J Spinal Disord Tech*. 2009; 22: 202–6.
96. Donovan DJ, Polly DW Jr, Ondra SL. The removal of a transdural pedicle screw placed for thoracolumbar spine fracture. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996; 21: 2495–8.
97. O'Laoire SA, Crockard HA, Thomas DG. Prognosis for sphincter recovery after operation for cauda equina compression owing to lumbar disc prolapse. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282 (6279): 1852–4.
98. Weninger P, Schultz A, Hertz H. Conservative management of thoracolumbar and lumbar spine compression and burst fractures: functional and radiographic outcomes in 136 cases treated by closed reduction and casting. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129: 207–19.



99. Sayegh FE, Kapetanos GA, Symeonides PP, Symeonides PP, et al. Functional outcome after experimental cauda equina compression. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79 (4): 670-4.
100. Fraser S, Roberts L, Murphy E. Cauda equina syndrome: a literature review of its definition and clinical presentation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90 (11): 1964-8.
101. Gleave JR, MacFarlane R. Prognosis for recovery of bladder function following lumbar central disc prolapse. *Br J Neurosurg.* 1990; 4 (3): 205-9.
102. Shaw A, Anwar H, Targett J, et al. Cauda equina syndrome versus saddle embolism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008; 90 (6): W6-8.
103. Robinson RG. Massive protrusions of lumbar discs. *British J Surg.* 1965; 523: 858-65.

Prispelo 1. 4. 2014



Andraž Dovnik<sup>1</sup>, Faris Mujezinović<sup>2</sup>, Iztok Takač<sup>3</sup>

# Vpliv vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka

## *Influence of Vitamin D on Maternal, Fetal and Neonatal Health*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, nosečnost, novorojenček, fiziologija, pomanjkanje

Različne opazovalne študije so prikazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda, novorojenčka in otroka. Pomanjkanje vitamina D bi se lahko odražalo v višji pojavnosti nosečnostne sladkorne bolezni, preeklampsije, zastoja plodove rasti in različnih bolezni v otroštvu, kot so okužbe spodnjih dihalnih poti in ekcem. Natančnejši podatki o pojavnosti pomanjkanja in vsebnosti vitamina D v serumu v različnih življenjskih obdobjih za slovensko prebivalstvo še niso znani. Smernice za nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih v Sloveniji že obstajajo, za nosečnice pa jih še nimamo. V prispevku predstavljamo fiziologijo vitamina D v nosečnosti in vpliv zadostne koncentracije vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka.

### ABSTRACT

KEYWORDS: vitamin D, pregnancy, neonate, physiology, deficiency

Various observational studies implicated the potential role of vitamin D in maternal, fetal, neonatal and infant health. Vitamin D deficiency could influence the development of gestational diabetes, pre-eclampsia, fetal growth restriction and different childhood diseases such as lower respiratory tract infection and eczema. We do not yet have any exact data on the prevalence of vitamin D insufficiency in different age and risk subgroups of the Slovenian population. While Slovenian guidelines for vitamin D supplementation in infants already exist, there are no guidelines for vitamin D supplementation in pregnant women. This article explains vitamin D physiology in pregnancy and the role of sufficient vitamin D concentration in the health of pregnant women, fetuses and neonates.

<sup>1</sup> Andraž Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; andrazdovnik@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Faris Mujezinović, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

## UVOD

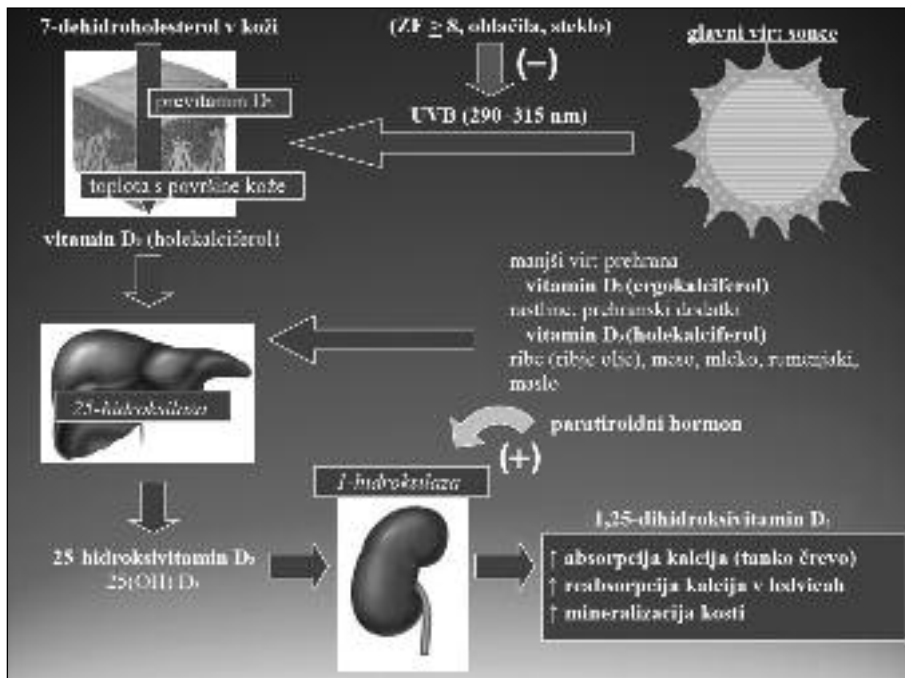
Številne raziskave so pokazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje matere, ploda in novorojenčka. Vitamin D ima mnoge skeletne in izvenskeletne funkcije. Tuje raziskave opozarjajo na visoko pojavnost pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, za Slovenijo pa podatkov o tem še nimamo. Prav tako še nimamo izdelanih smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti.

## FIZIOLOGIJA VITAMINA D

Vitamin D je ključnega pomena za razvoj in ohranjanje zdravega skeleta in ima vlogo pri številnih drugih fizioloških procesih (1, 2). Glavni viri vitamina D so sončna svetloba, hrana in nadomestki vitamina D (3). V epidermisu se pod vplivom sončne svetlobe valovne dolžine 280–320 nm 7-dehidroholesterol pretvori v holekalciferol (vitamin D v ožjem pomenu besede) (4) (slika 1, slika 2). V tej obliki se prenese v jetra, kjer

pride do hidroksilacije v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), ali pa se prenese v maščobno tkivo, kjer se skladišči (3). 25(OH)D predstavlja krožečo obliko vitamina D in ga uporabljamo kot pokazatelja zaloga vitamina D v telesu (3, 5).

Aktivno obliko vitamina D predstavlja 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), ki nastaja s hidroksilacijo 25(OH)D z encimom 1 $\alpha$ -hidroksilazo (6). Večino krožečega 1,25(OH)<sub>2</sub>D tvorijo ledvice (7). Encim 1 $\alpha$ -hidroksilaza pa je aktiven tudi v številnih drugih tkivih, npr. v epidermisu, postelji ci, kosteh, dendritičnih celicah in obščitnici (8, 9). Keratinociti v epidermisu so edine celice, v katerih lahko poteka celotna presnovna pot vitamina D (7). 1 $\alpha$ -hidroksilaza je v keratinocitih bolj izražena kot v ledvičnih proksimalnih tubulih, vitamin D, ki nastane v koži, pa je lokalno aktiven (7). Aktivnost ledvične 1 $\alpha$ -hidroksilaze uravnava serumske koncentracije 1,25(OH)<sub>2</sub>D, kalcija, fosfata in parathormona (3).



**Slika 1.** Presnova vitamina D. ZF – zaščitni faktor.

1,25(OH)<sub>2</sub>D se veže na receptor vitamina D, ki se nahaja v številnih tkivih, kar posredno dokazuje številne vloge vitamina D v različnih sistemih (2). Ob vezavi na receptor pride do prepisa različnih genov, katerih promotorji vsebujejo specifične odseke DNA, to so elementi, ki se odzovejo na vitamin D (angl. *vitamin D response elements*, VDRE) (10).

Vitamin D ima preko svojega vpliva na metabolizem kalcija in fosfata pomembno vlogo pri vzdrževanju ustrezne ravni mineralov za mineralizacijo kosti in presnovne funkcije (3). S pomočjo interakcije s transkripcijskim dejavnikom retinoidnim receptorjem X (angl. *retinoid X receptor*, RXR) vitamin D ob vezavi na receptor poveča resorpcijo kalcija iz črevesa s povečanjem izraženosti kalcijevih kanalčkov (11, 12).

Vitamin D ima tudi posredni vpliv na metabolizem kalcija in fosfata preko vpliva na raven paratiroidnega hormona (PTH) (2). Ta zmanjša resorpcijo fosfata in poveča resorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih. Z vplivom na osteoklaste PTH in 1,25(OH)<sub>2</sub>D mobilizirata zaloge kalcija iz kosti (6). Obščitnica vsebuje receptor vitamina D. Nizka serumska koncentracija kalcija, ki je povezana s pomanjkanjem vitamina D, poveča nastajanje PTH, medtem ko visoka koncentracija vitamina D poviša koncentraci-

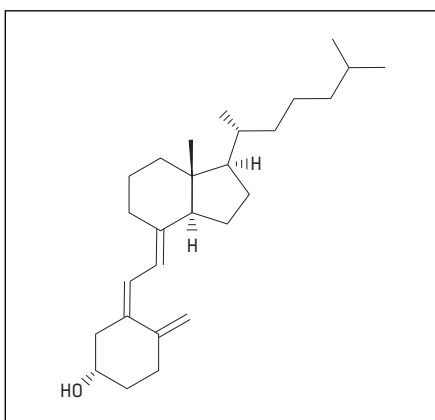
jo kalcija in posledično zniža tvorbo PTH (13, 14). Vezava aktivne oblike vitamina D na receptor zavre prepisovanje gena za PTH (15). Pomanjkanje vitamina D privede do od PTH odvisnega nastajanja aktivne oblike vitamina D, pride do sekundarnega hiperparatiroidizma z normalnimi ali povišanimi nivoji 1,25(OH)<sub>2</sub>D (3). Aktivno obliko vitamina D tako uporabljamo pri zdravljenju sekundarnega hiperparatiroidizma v sklopu kronične ledvične odpovedi, saj lahko na ta način preprečimo hiperplazijo paratiroidnih celic (16, 17).

## VPLIV VITAMINA D NA POJAV BOLEZNI PRI ODRASLIH

Vitamin D poveča mineralizacijo in izgradnjo kosti s povečanjem aktivnosti osteoblastov (18). Sekundarni hiperparatiroidizem, do katerega pride ob znižanju nivoja 25(OH)D, pa vodi v povečano resorpcijo kostnine zaradi nastajanja osteoklastov, kar pri odraslih lahko vodi v osteopenijo in osteoporozo (19).

Pomanjkanje vitamina D vodi v proksimalnih mišičnih skupinah do mišične šibkosti, upočasnjenega mišičnega dela in mišične bolečine, kar je lahko posledica sekundarnega hiperparatiroidizma in z njim povezane hipofosfatemije (20, 21). Te simptome povzročata tudi atrofija mišičnih vlaken tipa II (22).

Proučevali so tudi vpliv vitamina D na pojavnost bolezni srca in ožilja. Nekatere raziskave so pokazale obratno povezavo med nivojem vitamina D in temi boleznimi (23, 24). Vzrok temu še ni znan. Manj telesno aktivni ljudje, ki se manj zadržujejo na soncu, imajo verjetno nižjo koncentracijo vitamina D in prav tako večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja. Možna razlaga povezave med nižjo koncentracijo vitamina D in srčno-žilnimi boleznimi pri debelih ljudeh je volumsko razredčenje vitamina D v maščobah (25). Raziskave kažejo tudi na obratno povezavo med nivojem vitamina D in hipertenzijo. Zviševanje



**Slika 2.** Kemijska formula vitamina D (holekalciferol).

25(OH)D ob izpostavljenosti ultravijoličnim (UV) žarkom ali z nadomeščanjem je privedlo do antihipertenzivnega učinka (26, 27). Vitamin D bi lahko preko svojega receptorja, ki je prisoten na endotelnih celicah, kardiomiocitih in žilnih gladkih mišičnih celicah, varoval pred aterosklerozo. Možni mehanizmi te zaščitne funkcije bi bili preprečevanje nastajanja penastih makrofagov, zmanjšana adhezija molekul na endotelij in preprečevanje proliferacije gladkih mišičnih celic (25, 28).

Poročali so tudi o obratni povezavi med koncentracijo 25(OH)D in pojavom nekaterih rakavih obolenj, predvsem dojke in debelega črevesa (29, 30). Povezava še ni povsem pojasnjena, saj gre za več vzrokov, ki se prepletajo, vključno z debelostjo in pomanjkanjem telesne dejavnosti (31).

Vitamin D naj bi tudi okreplil prirojeno imunost proti nalezljivim boleznim, kot so npr. tuberkuloza, okužbe zgornjih dihalnih poti in gripa, saj deluje kot regulator imunskega sistema (32). Zmanjšana izpostavljenost UV-žarkom in posledično manjše nastajanje vitamina D bi lahko imelo vlogo tudi pri nastanku nekaterih avtoimunih obolenj. Nekateri raziskave so prikazale povezavo med prevalenco multiple skleroze, Crohnove bolezni ter sladkorne bolezni tipa 1 in večjo zemljepisno širino, ki naj bi pomenila manjšo izpostavljenost UV-žarkom (33).

## **FIZIOLOGIJA VITAMINA D V NOSEČNOSTI**

Koncentracija 25(OH)D je najzanesljivejši pokazatelj stanja vitamina D v telesu (3, 5, 34). Koncentracija 25(OH)D v serumu nosečnice se le malo spreminja, razen pri spremenjeni endogeni sintezi ali spremenjenem vnosu (35). V nosečnosti je smiselno strogo upoštevati k doseganju zadostnih količin vitamina D, da preprečimo pomanjkanje vitamina D pri otroku ob porodu in v zgodnjem otroštvu ter tudi hipovitaminozo D pri plodu (34).

Koncentracija vitamina D pri plodu je v celoti odvisna od koncentracije vitamina D pri materi, ker 25(OH)D prehaja skozi posteljico. Če je pri materi prisotno pomanjkanje vitamina D, bo pomanjkanje trpel tudi plod, saj so koncentracije 25(OH)D v popkovnični krvi običajno nižje kot v materini krvi (36). Koncentracija 25(OH)D v popkovnični krvi naj bi znašala okoli 60–89 % vrednosti koncentracije v materini krvi (34). Aktivna oblika vitamina D pa ne prehaja preko posteljice.

Koncentracija aktivnega metabolita 1,25(OH)<sub>2</sub>D se pri materi med nosečnostjo poveča na dvakratnik običajnih vrednosti. Zato pride v tem obdobju do povečane absorpcije kalcija iz črevesja (34). Povečanje koncentracije 1,25(OH)<sub>2</sub>D pa ni edini vzrok za povečano absorpcijo kalcija, saj pride do podvojene absorpcije kalcija iz črevesja že zgodaj v nosečnosti, še preden se poveča koncentracija 1,25(OH)<sub>2</sub>D (37). Najvišje vrednosti aktivne oblike vitamina D so prisotne v zadnjem trimesečju, koncentracija pa se začne dvigovati med 10. in 12. tednom nosečnosti (35, 36). Kljub 100-odstotnemu povečanju koncentracije 1,25(OH)<sub>2</sub>D pa se serumska koncentracija kalcija ne poviša (38). Kaj povzroči to povišanje koncentracije 1,25(OH)<sub>2</sub>D, še ni jasno. Koncentracija PTH, ki sicer poveča tvorbo vitamina D, se v nosečnosti namreč ne spremeni (35). Pri ženskah izven nosečnosti sicer obstaja obratna povezava med 25(OH)D in PTH, ki pa v nosečnosti ni tako očitna (39). Aktivna oblika 1,25(OH)<sub>2</sub>D nastaja v nosečnosti lokalno v posteljici, ki vsebuje encim 1 $\alpha$ -hidroksilazo (40). Povečanje plodove koncentracije 1,25(OH)<sub>2</sub>D je verjetno povezano s sintezo tega metabolita v posteljici in fetalnih tkivih (34).

Nastajanje aktivnega metabolita 1,25(OH)<sub>2</sub>D v nosečnosti torej ni pod nadzorom običajnih regulatorjev, kot so PTH, kalcij in fosfat (41). Izven nosečnosti pride ob pomanjkanju vitamina D z namenom vzdrževanja primerne koncentracije kalcija do sekundar-

nega hiperparatiroidizma. PTH tudi poveča aktivnost  $1\alpha$ -hidroksilaze. V nosečnosti bi bil lahko signal za povečano nastajanje aktivnega metabolita vitamina D ob odsotnosti povišane koncentracije PTH. PTH-ju sorodni peptid (angl. *PTH-related peptide*, PTHrP), ki nastaja v posteljici in obščitničnih žlezah (35). Do zvišanih koncentracij  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  bi lahko prišlo zaradi povečane aktivnosti ledvične  $1\alpha$ -hidroksilaze ali zaradi večjega nastajanja v posteljici. Koncentracije pa se ne povečajo ob ustreznih posteljični aktivnosti in okvarjenem ledvičnem nastajanju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , zato je za povišanje nivoja  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  v nosečnosti bolj verjetno odgovorna ledvična  $1\alpha$ -hidroksilaza (41). Koncentracija tega aktivnega metabolita je določena z encimsko aktivnostjo  $1\alpha$ -hidroksilaze in 24-hidroksilaze.  $1\alpha$ -hidroksilaza je proizvod gena CYP27B1 in je v nosečnosti najbolj izražena v ledvicah, decidui in posteljici. 24-hidroksilaza pa je katabolni encim, ki ga kodira gen CYP24A1 (42). Odgovoren je za nastanek manj aktivnih derivatov vitamina D. Vzrok povišane koncentracije aktivne oblike vitamina D v nosečnosti bi lahko bila metilacija katabolnega gena CYP24A1. Novakovic in sodelavci so ugotovili, da metilacija promotora gena CYP24A1 povzroči zmanjšano aktivnost tega gena in posledično zmanjšano aktivnost katabolnega encima 24-hidroksilaze (42). Povečano koncentracijo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pa bi lahko povzročil tudi kalcitonin, katerega koncentracija je v nosečnosti povišana. Kalcitonin poveča aktivnost  $1\alpha$ -hidroksilaze in s tem nastajanje  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ob normalnih koncentracijah kalcija oz. neodvisno od koncentracije kalcija (43).

Obstajajo tudi drugi regulatorji izgradnje vitamina D in homeostaze kalcija, kot so že omenjeni kalcitonin, placentarni laktogen, prolaktin in osteoprotegerin (35). Dvig koncentracije kalcitonina v drugem trimesečju naj bi imel vlogo pri varovanju materinega skeleta pred preveliko resorpcijo kalcija. Placentarni laktogen in prolak-

tin naj bi spodbujala tvorbo PTHrP in  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , povečala črevesno absorpcijo kalcija in zmanjšala izločanje kalcija v urinu. Osteoprotegerin naj bi prav tako deloval preko zmanjševanja aktivnosti osteoklastov in s tem zmanjševal resorpcijo kalcija iz kosti (35).

## **VPLIV POMANJKANJA VITAMINA D NA ZDRAVJE NOSEČNICE, PLODA IN NOVOROJENČKA**

Pomanjkanje vitamina D v nosečnosti bi lahko privedlo do različnih skeletnih in izvenskeletnih zapletov (34).

### **Vpliv na okostje nosečnice**

Raziskave nakazujejo, da pomanjkanje vitamina D vpliva na skeletno zdravje nosečnic (34). Indijska raziskava je poročala o nivojih  $25(\text{OH})\text{D}$ , serumskih koncentracijah kalcija in fosfata, PTH in alkalne fosfataze pri nosečnicah pred porodom (44). Ugotovili so visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D; kar dve tretjini nosečnic je imelo koncentracijo  $25(\text{OH})\text{D}$  manjšo od  $37,5 \text{ nmol/l}$ . Pri 14 % nosečnic je bila raven alkalne fosfataze zvišana, kar je ob drugih parametrih, kot sta na primer povišan PTH in znižana koncentracija fosfata, značilnost biokemičnega profila osteomalacije. Nobe na od teh nosečnic pa ni imela bolečine v kosteh in proksimalne mišične šibkosti, kar bi tudi klinično kazalo na osteomalacijo (44).

### **Vpliv na okostje ploda**

Prav tako so si nasprotujoči dokazi glede vpliva statusa vitamina D matere na razvoj plodovega skeleta (34). Finska študija je obravnavala vpliv koncentracije vitamina D v nosečnosti na vsebnost mineralov v novorojenčkovih golenici, presek golenice in mineralno kostno gostoto te kosti (45). V dve skupini so razdelili 125 novorojenčkov, meja pa je bila mediana vrednost  $25(\text{OH})\text{D}$  pri nosečnicah, ki je znašala  $42,6 \text{ nmol/l}$ .

Med skupinama niso ugotovili razlik v mineralni kostni gostoti, so pa imeli novorojenčki mater z višjo koncentracijo vitamina D večji presek golenice in tudi večjo vsebnost mineralov v golenici (45).

V angleški raziskavi so na 424 nosečnicah proučevali vpliv materinega vitamina D na rast stegenice pri plodu (46). V 19. in 34. tednu nosečnosti so opravili 3D ultrazvočno preiskavo plodove stegenice z meritvami dolžine in preseka distalne metafize stegenice. Izračunali so tudi razmerje med presekom distalne metafize in dolžino stegenice. V 34. tednu so določili koncentracijo vitamina D v materini krvi. Nižje koncentracije vitamina D so bile povezane z večjim presekom distalne stegenice in višjim razmerjem med presekom in dolžino, ne pa tudi s samo dolžino stegenice. Takšni rezultati so analogni stanju pri otrocih z rahitisom. Morfologija plodove stegenice bi bila torej lahko uporabna pri določanju tveganja za rahitis v otroštvu (46).

Različne druge klinične in opazovalne študije niso dokazale vpliva nadomeščanja vitamina D nosečim materam na razvoj skeleta pri plodu in vpliva na porodno težo. Potrebna bi bila prospektivna randomizirana raziskava z večjim vzorcem, da bi proučili, kako koncentracija oz. nadomeščanje vitamina D vpliva na razvoj skeleta pri plodu (34). Glede na večino raziskav na ljudeh in živalih je bolj verjetno, da ima pomanjkanje vitamina D pri nosečnicah malo vpliva na razvoj plodovega skeleta (47).

### **Zunajskeletni zapleti ob pomanjkanju vitamina D**

Poročali so o različnih izvenskeletnih komplikacijah za mater, plod in otroka, do katerih bi lahko prišlo ob pomanjkanju vitamina D. Pomanjkanje bi bilo lahko povezano s povečanim tveganjem za nosečnostno sladkorno bolezen, preeklampsijo, zastoj rasti pri plodu, carski rez, bakterijsko vaginozo in s povečanim tveganjem za okužbe spodnjih dihalnih poti pri otrocih (34).

### **Preeklampsija**

Ameriška raziskava na 241 nosečnicah (43 primerov in 198 kontrol) je proučevala vpliv pomanjkanja vitamina D v srednji tretjini nosečnosti na razvoj hude preeklampsije (48). Hudo preeklampsijo so definirali kot krvni tlak, višji od 160/110 mmHg, izmerjen dvakrat v razmiku šestih ur, in proteinurijo (1+ ali več od 300 mg v 24-urnem urinu) ali pa 5 g proteinov v urinu v 24 urah ob dvakrat izmerjenem tlaku nad 140/90 mmHg v razmiku šestih ur. Kot kontrolno skupino so uporabili ženske, ki so rodile v terminu. Vzorce krvi za določitev vitamina D so odvzeli med 15. in 20. tednom nosečnosti. Ugotovili so obratno povezavo med koncentracijo 25(OH)D v drugem trimesečju in tveganjem za hudo preeklampsijo. Pri nosečnicah, ki so razvile hudo preeklampsijo, je bila v primerjavi z ženskami, ki so rodile v terminu, mediana vrednost serumске koncentracije 25(OH)D 23 % nižja. Med bolnicami s hudo preeklampsijo je bil večji tudi delež pomanjkanja vitamina D, ki so ga definirali s serumsko koncentracijo, manjšo od 50 nmol/l (48).

Do podobnih ugotovitev je prišel Bodnar s sodelavci v raziskavi, ki je vključevala 274 nosečnic, med katerimi je bilo 55 bolnic s preeklampsijo. 25(OH)D so določili pred 16. tednom nosečnosti. Povprečna koncentracija 25(OH)D pri ženskah, ki so razvile preeklampsijo, je bila 45,4 nmol/l v primerjavi s 53,1 nmol/l v kontrolni skupini, razlika je bila statistično značilna (49).

### **Nosečnostna sladkorna bolezen**

Vitamin D v nosečnosti naj bi bil povezan tudi s pojavnostjo nosečnostne sladkorne bolezni. Poel in sodelavci so opravili meta-analizo sedmih opazovalnih študij, ki so proučevale pomen statusa vitamina D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo. Ugotovili so pomembno nižjo serumsko koncentracijo 25(OH)D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) v primerjavi z ženskami z normalno glukozno tole-



rancu (50). Prospektivna raziskava na 57 bolnicah z NSB in 114 zdravih nosečnicah, ki so jo opravili Zhang in sodelavci, je razkrila povprečno 20 % nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so razvile NSB. Vzorec krvi za vitamin D so odvezli okoli 16. tedna. Nosečnice s koncentracijo 25(OH)D manj kot 50 nmol/l so imele 3,7-krat večje tveganje za razvoj NSB v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami 25(OH)D, višjimi od 75 nmol/l (51).

Obstajajo različni mehanizmi, preko katerih bi lahko bilo pomanjkanje vitamina D povezano s povečanim tveganjem za NSB. Vitamin D lahko s spodbujanjem izražanja inzulinskih receptorjev poveča občutljivost na inzulin. Z vezavo na receptorje na  $\beta$ -celicah trebušne slinavke lahko aktivna oblika 1,25(OH)<sub>2</sub>D vpliva na njihovo izločanje. Vpliva tudi na dotok kalcija v celice in s tem na znotrajcelični kalcij, kar je v tkivih, kjer deluje inzulin, pomembno za znotrajcelične procese, odvisne od inzulina. Možno pa je, da na to obratno povezavo vplivajo tudi drugi dejavniki, kot je na primer fizična aktivnost. Ljudje, ki so bolj telesno dejavni, se dalj časa zadržujejo na soncu, imajo posledično več vitamina D, ki nastaja v koži. Telesna dejavnost pa ščiti pred NSB in razvojem odpornosti na inzulin (51).

### Vpliv na rast ploda

Različne raziskave so proučevale tudi vpliv vitamina D na rast ploda in poročale o zelo različnih rezultatih. Nekatere niso pokazale prednosti nadomeščanja vitamina D, medtem ko so druge prikazale pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na plodovo težo (34).

Metaanaliza treh raziskav iz leta 2012 je prikazala, da imajo ženske, ki prejemajo nadomestke vitamina D, nižje tveganje, da bodo rodile otroka, lažjega od 2.500 g (52). Ameriška raziskava je predlagala koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/l, kot mejo, pod katero se zviša tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost (53).

Nizozemska raziskava pa je prikazala večje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, pri ženskah, ki so imele koncentracijo vitamina D nižjo od 30 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracijo višjo od 50 nmol/l. Vrednosti, višje od 50 nmol/l, so opredelili kot zadostno koncentracijo, vrednosti pod 30 nmol/l pa kot pomanjkanje vitamina D (54). Podobne rezultate so prikazali tudi Bowyer in sodelavci, ki so ugotovili višje tveganje za nizko porodno težo pri nosečnicah s koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/l (55). Pittsburška raziskava pa je pokazala najnižje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, v območju koncentracij med 60 in 80 nmol/l. Povezava med koncentracijo 25(OH)D in tveganjem za rojstvo otroka, majhnega za nosečnostno starost, je bila v obliki črke U (56). Mehta s sodelavci pa je poročal, da koncentracija vitamina D, nižja od 80 nmol/l, ni povezana s povečanim tveganjem za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, nizko porodno težo in prezgodnji porod (57).

### Vpliv na imunski sistem matere

Vitamin D naj bi vplival tako na prirojeni kot na pridobljeni imunski sistem (38). Liu in sodelavci so pokazali, da pride v sistemu prirojene imunosti preko aktivacije receptorja, podobnega genu Toll (angl. *Toll-like receptor*, TLR), na površini monocitov in makrofagov ob vdoru mikrobov do od vitamina D odvisnega nastajanja protimikrobnega peptida katelicidina (58). V makrofagih in monocitih je prišlo do pretvorbe iz 25(OH)D v 1,25(OH)<sub>2</sub>D preko 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Protimikrobna pot preko TLR je bila odvisna od 25(OH)D. V primerih nizke koncentracije 25(OH)D prepis mRNA katelicidina ni bil mogoč, ob nadomeščanju vitamina D pa je bil prepis mRNA, ki ga je sprožil ligand TLR2/1, ponovno mogoč (58). Specifični odseki DNA – VDRE, ki se ob vezavi vitamina D prepisujejo na receptor, so prisotni v promotorju gena za katelicidin. Sposobnost

za vzbuditev izražanja katelicidina imata tako aktivna oblika  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kot tudi  $25(\text{OH})\text{D}$  (38).

Podobno raziskavo je opravil Fabri s sodelavci (59). Poročali so o od vitamina D odvisni aktivnosti limfocitov T, ki preko sproščanja interferona  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) vzbudijo tvorbo protimikrobnega peptida katelicidina in aktivirajo dozorevanje fagosomov, ter o od vitamina D odvisni protimikrobni aktivnosti proti bakteriji *Mycobacterium tuberculosis* v človeških makrofagih. IFN  $\gamma$  preko interlevkina-15 aktivira pretvorbo  $25(\text{OH})\text{D}$  v  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  preko  $1\alpha$ -hidroksilaze v monocitno-makrofagnem sistemu. Aktivacija receptorja za vitamin D vodi v nastajanje fagosomov in nastajanje protimikrobnih peptidov, kar omogoči obrambo pred mikrobi. Ugotovili so, da pride do takšne od IFN  $\gamma$  odvisne imunosti v primerih zadostne koncentracije vitamina D, medtem ko ob pomanjkanju vitamina D ne pride do takšne zaščite. Ob nadomeščanju vitamina D je prišlo do povrnitve protimikrobne aktivnosti, nastajanja protimikrobnih peptidov ter zlivanja fagosomov in lizosomov (59).

Bodnar s sodelavci je obravnaval pomen statusa vitamina D v povezavi s tveganjem za bakterijsko vaginozo v nosečnosti (60). Bakterijsko vaginozo je imelo 23 % žensk s serumskimi koncentracijami vitamina D, višjimi od 80 nmol/l, v primerjavi s 57 % žensk s koncentracijami, nižjimi od 29 nmol/l. Ob izboljšanju statusa vitamina D se je zmanjšala tudi pojavnost bakterijske vaginoze (60).

Vitamin D ima torej vpliv na procese prirojene imunosti, kjer pride do aktivacije TLR na makrofagih, monocitih in epitelnih celicah različnih organov. Ob aktivaciji tega receptorja pride do nastajanja različnih reaktivnih kisikovih spojin in protimikrobnih peptidov, med katere spada tudi katelicidin. V epitelnih celicah in mieloidnih celicah  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aktivira nastajanje protimikrobnih peptidov. Receptor za vita-

min D in  $1\alpha$ -hidroksilaza se nahajata v makrofagih in epitelnih celicah, kar pomeni, da lahko vitamin D vpliva na funkcijo teh celic in da lahko te celice tvorijo aktivno obliko vitamina D. Ob poškodbi epitelnih celic ali pri vdoru mikrobov v makrofage pride do aktivacije TLR, ki aktivira prepis genov za  $1\alpha$ -hidroksilazo in genov za receptor vitamina D. Za nastajanje potrebnih količin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  je treba vzdrževati ustrezno koncentracijo  $25(\text{OH})\text{D}$ .

Vitamin D pa vpliva tudi na procese pridobljene imunosti. Ti vključujejo dejavnost antigen predstavitev celic, ki predstavljajo antigen limfocitom T in B, ki posledično tvorijo protitelesa in citokine. Z delovanjem vitamina D so ti procesi na različne načine zavrti (61).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  blokira proliferacijo celic T pomagalk, ki lahko aktivirajo makrofage z nastajanjem IFN  $\gamma$  in IL-2. S tem je zavrti proliferacija celic T in privabljanje novih celic T. Prav tako aktivna oblika vitamina D zavira pretvorbo limfocitov B v plazmatke in nastajanje protiteles. Te aktivnosti vitamina D naj bi bile koristne pri preprečevanju avtoimunskih procesov. Nadomeščanje  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  je v različnih eksperimentalnih študijah preprečilo ali zdravilo različna avtoimuna obolenja, kot so na primer multipla skleroza, avtoimuna sladkorna bolezen in vnetni artritis (61).

### **Vpliv na imunski sistem otroka**

Camargo in sodelavci so poročali o obratni povezavi med koncentracijo vitamina D v nosečnosti in tveganjem za okužbo dihalnih poti pri novorojenčkih (62). Belderbos s sodelavci je proučeval vpliv pomanjkanja vitamina D na razvoj bronhiolitisa, povzročene z respiratornim sincicijskim virusom (63). Ugotovili so, da so imeli novorojenčki s koncentracijami  $25(\text{OH})\text{D}$ , nižjimi od 50 nmol/l, šestkrat večje tveganje za razvoj okužbe spodnjih dihalnih poti z respiratornim sincicijskim virusom v prvem letu starosti v primerjavi z novorojenčki, rojenimi s koncentracijami nad 75 nmol/l (63).

O takšni povezavi so poročali tudi Roth in sodelavci (64). Primerjali so koncentracije vitamina D pri otrocih z akutno okužbo spodnjih dihalnih poti in kontrolno skupino ter ugotovili, da so imeli otroci z okužbo nižjo povprečno vrednost vitamina D kot kontrolna skupina (64). Proučevali so tudi vpliv vitamina D na prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka (57). Otroci mater, ki so imele nizke koncentracije vitamina D med 12. in 27. tednom nosečnosti, so imeli v starosti šestih tednov 50 % višje tveganje za prenos HIV z matere na otroka. Otroci mater s pomanjkanjem vitamina D, ki so bili v starosti šestih tednov neokuženi, pa so imeli dvakrat višje tveganje za prenos okužbe v obdobju dojenja (57).

Obravnavali so tudi vpliv vitamina D na razvoj alergijskih bolezni, kot so atopija, astma in seneni nahod. V angleški raziskavi niso prikazali vpliva nizkih koncentracij vitamina D v 34. tednu nosečnosti na kasnejši razvoj astme ali senenega nahoda pri otrocih, starih eno, tri in šest let (65). Jones in sodelavci so ugotovili, da je tveganje za razvoj ekcema večje pri otrocih s popkovnično koncentracijo vitamina D, nižjo od 50 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imeli koncentracije višje od 75 nmol/l (66). O drugačnih rezultatih so poročali Gale in sodelavci (67). V njihovi raziskavi je bilo tveganje za astmo v starosti devetih let in ekcem v starosti devetih mesecev večje pri otrocih mater, ki so imele v pozni nosečnosti koncentracije vitamina D višje od 75 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracije nižje od 30 nmol/l (67). Do podobnih rezultatov so prišli tudi finski raziskovalci. Ugotovili so, da nadomeščanje vitamina D v otroštvu poveča tveganje za alergijski rinitis in atopijo kasneje v življenju (68).

## ZADOSTNE KONCENTRACIJE VITAMINA D V NOSEČNOSTI

Mnenja glede najugodnejših koncentracij vitamina D v nosečnosti se razlikujejo. Sku-

pina 25 strokovnjakov na področju vitamina D je na podlagi obstoječih dokazov predlagala najugodnejšo koncentracijo 25(OH)D v nosečnosti nad 75 nmol/l. Nad to koncentracijo naj bi bili doseženi ugodni vplivi vitamina D na kostje in drugi izvenskeletni učinki. Predlagani dnevni odmerek vitamina D za doseganje teh koncentracij je 1.500–2.000 mednarodnih enot (IE) (69). Mednarodno endokrinološko združenje je prav tako predlagalo koncentracijo 75 nmol/l kot mejo, nad katero lahko pričakujemo ugodne izvenskeletne učinke vitamina D in ustrezno absorpcijo kalcija (70). Sicer je pomanjkanje vitamina D v nosečnosti v večini raziskav določeno kot koncentracija krožečega 25(OH)D pod 50 nmol/l, koncentracije med 50 in 80 nmol/l pomenijo nezadostno koncentracijo, koncentracije nad 80 nmol/l pa zadostno koncentracijo vitamina D (41). Medicinski inštitut ZDA pa je za ustrezno zdravje kosti in homeostazo kalcija pri odraslih kot primerno navedel koncentracijo 25(OH)D 50 nmol/l ali več (71).

Različne raziskave so razkrile, da imajo v razvitih državah ženske s temnejšo poltjo in iz tistih kultur, ki nosijo več oblačil, največkrat pomanjkanje vitamina D (34). Ameriška raziskava iz leta 2002 je prikazala, da ima koncentracije vitamina D, nižje od 37,5 nmol/l, v ZDA kar 42 % temnopoltih žensk v reproduktivni dobi (72). V drugi ameriški raziskavi so ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijo pod 20 nmol/l pri kar 68,3 % temnopoltih nosečnic. Tako nizke koncentracije vitamina D so bile pri belopoltnih nosečnicah prisotne samo v 18,8 % (73). Melanin se je namreč evolucijsko razvil kot zaščita pred UV-žarki pri ljudeh, živečih v ekvatorialnem področju (74). Še vedno pa tudi temno pigmentirana koža prepušča minimalno količino UVB-žarkov, ki pri temnopoltih Afričanih, stalno izpostavljenih močnemu soncu, zadošča za tvorbo primerne količine vitamina D v koži. Temnopolti ljudje, ki so kasneje migrirali na območja večje zemlje -

pisne širine in prevzeli tudi tamkajšnji način oblačenja, pa imajo zato pogosteje pomanjkanje vitamina D (74). Različne raziskave po svetu so poročale o zelo različni pojavnosti hudega pomanjkanja vitamina D v nosečnosti. Koncentracije, nižje od 25 nmol/l, so ugotovili pri 61 % nosečnic na Novi Zelandiji, 80 % v Iranu, 18 % v Veliki Britaniji, 25 % v Združenih arabskih emiratih, 60–84 % med priseljenkami na Nizozemskem in 89,5 % na Japonskem (34, 38), medtem ko so na Danskem poročali o koncentracijah vitamina D 13–24 nmol/l le pri 1,4–4,3 % nosečnic (75).

## **SMERNICE ZA NADOMEŠČANJE VITAMINA D**

Hollis in sodelavci so v svoji randomizirani raziskavi primerjali vpliv nadomeščanja vitamina D v različnih količinah na status vitamina D (41). V raziskavo so vključili nosečnice pod 16. tedni nosečnosti. Vse nosečnice so prejemale dnevno dve tabletki. Osnovni dozi 400 IE vitamina D je bil dodan placebo, doza 1.600 IE ali doza 3.600 IE. Pred dodajanjem so izmerili koncentracijo krožnega vitamina D in vse nosečnice s koncentracijami od 100 nmol/l do 150 nmol/l vključili v skupini, ki sta prejemale 4.000 IE ali 2.000 IE, ženske z začetnimi koncentracijami nad 150 nmol/l pa so bile vključene v skupino, ki je prejemale 400 IE. Koncentracijo 25(OH)D so ponovno izmerili en mesec pred porodom in ob porodu. Najvišji nivo 25(OH)D je bil dosežen v skupini, ki je prejemale 4.000 IE. Povprečna koncentracija vitamina D en mesec pred porodom je bila pri tej skupini 118,5 nmol/l v primerjavi s 105,4 nmol/l pri skupini, ki je prejemale 2.000 IE, in 79,4 nmol/l v skupini, ki je prejemale 400 IE. Zadostno koncentracijo vitamina D ob porodu, ki so jo definirali kot 80 nmol/l ali več, so ugotovili pri 50 % žensk, ki so prejemale 400 IE, 70,8 % tistih, ki so prejemale 2.000 IE, in 82 % nosečnic, ki so prejemale 4.000 IE vitamina D dnevno. Zaključili so, da je nadomeščanje 4.000 IE

najučinkovitejše in z njim varno dosežemo ustrezen status vitamina D pri novorojenčku in materi. Nadomeščanje v takšnih količinah je povezano tudi z največjo produkcijo 1,25(OH)<sub>2</sub>D (41). Ista raziskovalna skupina je ugotovila, da nadomeščanje vitamina D v odmerku 4.000 IE zniža tveganje za pre-zgodnji porod, preeklampsijo in NSB (76).

Nekatere raziskave nakazujejo, da želeno koncentracijo vsaj 50 nmol/l 25(OH)D kljub nadomeščanju visokih odmerkov vitamina D težko dosežemo v skupinah z visoko pojavnostjo pomanjkanja vitamina D (34). V angleški raziskavi iz leta 2002 je sodelovalo 80 nosečnic iz neevropskih etničnih manjšin, ki so imele pri prvem pregledu v nosečnosti koncentracijo vitamina D nižjo od 20 nmol/l. Pri teh nosečnicah so vitamin D nadomeščali v dozi 800 IE, ki so jo nato v 36. tednu povečali na 1.600 IE, če je bila koncentracija vitamina D še vedno nizka. Kljub nadomeščanju visokih koncentracij vitamina D se je povprečna koncentracija 25(OH)D povečala s 14,4 nmol/l samo na 28,5 nmol/l (77).

Yu in sodelavci so v svoji prospektivni randomizirani raziskavi primerjali različne režime nadomeščanja vitamina D (78). 180 nosečnic različnih rasnih pripadnosti so v 27. tednu nosečnosti naključno razporedili v tri skupine. V prvi nosečnice niso prejemale dodatkov vitamina D, v drugi so prejemale dnevno dozo 800 IE od 27. tedna do poroda, v tretji skupini pa so prejele enkratno dozo 200.000 IE vitamina D. Koncentracijo vitamina D so merili nosečnicam v 27. tednu in ob terminu ter v popkovnični krvi. Srednja koncentracija vitamina D ob terminu je bila 27 nmol/l pri ženskah, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, 34 nmol/l pri ženskah z enkratno dozo in 42 nmol/l pri ženskah z dnevno dozo nadomestkov vitamina D. Podobne statistično značilne razlike med skupinami so ugotovili pri vrednostih vitamina D v popkovnični krvi. Kljub temu pa je zadostno koncentracija nad 50 nmol/l doseglo le 30 % noseč-

nic, ki so prejemale dnevne nadomestke 800 IE vitamina D (78).

Randomizirana raziskava iz Združenih arabskih emiratov je primerjala nadomeščanje 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE vitamina D (79). Vitamin D so nadomeščali od naključne razvrstitve, med 12. in 16. tednom nosečnosti, do poroda. Koncentracije v materini in popkovnični krvi so bile pomembno višje v skupinah, ki so prejemale 2.000 IE oz. 4.000 IE (34, 79).

Kanadske smernice svetujejo nadomeščanje nosečnicam 2.000 IE vitamina D dnevno ter nadomeščanje dojenčkom 400 IE dnevno v času dojenja, slednje pa zadošča le v primeru, da se novorojenček rodi z normalno koncentracijo vitamina D (80). Ameriške smernice prav tako priporočajo nadomeščanje 400 IE vsem dojenčkom, rojenim z normalno koncentracijo vitamina D (71). Najugodnejše koncentracije vitamina D v serumu matere in otroka (nad 80 nmol/l) pa naj bi bilo mogoče doseči tudi z dnev-

nim nadomeščanjem 4.000 IE vitamina D doječim materam (71). Sicer ameriška priporočila priporočajo dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za nosečnice 600 IE in maksimalni odmerek 4.000 IE. Povprečen potreben odmerek je ocenjen na 400 IE vitamina D dnevno (71).

Tudi po slovenskih smernicah je priporočen dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za dojenčke 400 IE (81). Smernic za nadomeščanje vitamina D nosečnicam v Sloveniji še nimamo.

## ZAKLJUČEK

Glede na tuje podatke je pomanjkanje vitamina D med nosečnicami po svetu zelo pogosto in bi lahko bilo povezano z različnimi boleznimi v nosečnosti in pri novorojenčku. Pogostnost pomanjkanja vitamina D pri slovenskih nosečnicah je treba še raziskati, na podlagi tega pa bi bilo smiselno pripraviti smernice za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti tudi v Sloveniji.

## LITERATURA

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011; 12 (1): 4–18.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111–48.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81.
4. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13 (1): 3–19.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30.
6. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2009; 7 (1): 2–19.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347 (1-2): 80–9.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (2): 888–94.
9. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, et al. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 130 (1-2): 73–80.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012; 33 (3): 456–92.
11. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523 (1): 73–6.
12. Christakos S, Dhawan P, Porta A, et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347 (1-2): 25–9.
13. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116 (8): 2062–72.
14. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporosis Int*. 2005; 16 (1): 109–13.
15. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006; 70 (4): 654–9.
16. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 10: 10–9.
17. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol*. 2005; 18 (1): 5–8.
18. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int*. 2005; 16 (7): 713–6.
19. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (3): 362–71.
20. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 18–28.
21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int*. 2009; 20 (2): 315–22.
22. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75 (4): 611–5.
23. Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012; 109 (3): 359–63.
24. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010; 51 (3-4): 228–33.
25. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 2012; 98 (8): 609–14.
26. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27 (10): 1948–54.
27. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2011; 29 (4): 636–45.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117 (4): 503–11.

29. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (9): 1502–8.
30. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (17): 1301–10.
31. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011; 364 (15): 1385–7.
32. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009; 15 (5): 438–49.
33. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12 (2): 127–36.
34. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 333–43.
35. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 202 (5): e421–e429.
36. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74068.
37. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 520S–528S.
38. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012; 4 (3): 208–30.
39. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, et al. The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75 (3): 309–14.
40. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11 (5): 263–71.
41. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (10): 2341–57.
42. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem.* 2009; 284 (22): 14838–48.
43. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 2009; 284 (17): 11059–69.
44. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (5): 1060–4.
45. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (4): 1749–57.
46. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (1): 14–9.
47. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 520S–528S.
48. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (11): 5105–9.
49. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3517–22.
50. Poel YH, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (5): 465–9.
51. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3 (11): e3753.
52. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD008873.
53. Burriss HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol.* 2012; 22 (8): 581–6.
54. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010; 104 (1): 108–17.
55. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical Endocrinology.* 2009; 70 (3): 372–7.

56. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010; 140 (5): 999–1006.
57. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis.* 2009; 200 (7): 1022–30.
58. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311 (5768): 1770–3.
59. Fabri M, Stenger S, Shin DM, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (104): 104ra102.
60. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009; 139 (6): 1157–61.
61. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 26–34.
62. Camargo CA, Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127 (1): e180–e187.
63. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011; 127 (6): e1513–e1520.
64. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (3): 389–93.
65. Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax.* 2012; 67 (11): 950–6.
66. Jones AP, Palmer D, Zhang G, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics.* 2012; 130 (5): e1128–e1135.
67. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62 (1): 68–77.
68. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1037: 84–95.
69. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9 (11): 709–15.
70. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
71. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (7): 633–8.
72. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–94. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (1): 187–92.
73. Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32 °N. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 917428.
74. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (1): 51–108.
75. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med.* 2011; 40 (1): 57–61.
76. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92 (2): 128–139.
77. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *BJOG.* 2002; 109 (8): 905–8.
78. Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70 (5): 685–90.
79. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, et al. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (6): 2337–46.
80. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health.* 2007; 12 (7): 583–98.
81. Bratanič B, Fidler Mis N, Hlastan Ribič C, et al. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010.



Barbara Gradišek<sup>1</sup>, Uroš Ahčan<sup>2</sup>, Boštjan Sluga<sup>3</sup>, Dragica Maja Smrke<sup>4</sup>

## Kompartiment sindrom

### *Compartment Syndrome*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni kompartiment sindrom, kronični kompartiment sindrom, mišične lože, motnje prekrvitve, tlak, zdravljenje, fasciotomija

Kompartiment sindrom opredelimo kot moteno delovanje organov ali tkiv, ki je posledica zmanjšane dotoka krvi zaradi povišanega tlaka znotraj kompartimenta. V osnovi lahko kompartiment sindrome delimo na primarne in sekundarne ter akutne in kronične. Akutni imajo običajno dramatično klinično sliko, pri kateri je nujna hitra prepoznavna in pravočasno ukrepanje. Vzroki akutnega kompartiment sindroma so večinoma travmatološki, žilni, iatrogeni ali mehko tkivni, kronični pa se običajno pojavlja pri profesionalnih športnikih zaradi pretirane uporabe okončine. Glavna patofiziološka procesa sta nezadostna prekrvitev in oksigenacija tkiv/organov znotraj zaprtega prostora. Posledice, ki jih ima zvišan tlak na tkivo, so brez posredovanja ireverzibilne. Prepoznavna akutnega kompartiment sindroma je odvisna predvsem od velikega kliničnega suma. Najznačilnejša sta bolečina, ki se ne odziva na zadostno količino protibolečinskih zdravil, in bolečina ob pritisku na kompartiment ali ob pasivni raztegnitvi mišice. Diagnozo potrdimo z merjenjem tlakov znotraj kompartimenta. Dogovorjena meja za kirurško ukrepanje je tlak [DELTA] – razlika med diastoličnim krvnim tlakom in tlakom v kompartimentu, ki je nižji ali enak 30 mmHg. Cilj zdravljenja je znižanje tlaka v kompartimentu, povrnitev krvnega obtoka in minimalizacija poškodb tkiva in izgube funkcije. Če lahko, najprej uporabimo konservativne pristope, drugače je edina metoda izbora kirurška sprostitev kompartimentov s fasciotomijo. Pri bolnikih z visokim tveganjem jo lahko naredimo tudi preventivno, da nastanek zapletov preprečimo. Nezdravljen, zvišan tlak znotraj kompartimenta vodi v obsežno mišično poškodbo, katere posledice so mioglobinurija, ledvična odpoved, metabolna acidoza, hiperkalemija in na koncu nastanek kontraktur ali izguba okončine.

<sup>1</sup> Barbara Gradišek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; barbara.gradisek@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Uroš Ahčan, dr. med., Klinični oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. dr. Boštjan Sluga, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** acute compartment syndrome, chronic compartment syndrome, muscle compartments, inadequate tissue perfusion, pressure, therapy, fasciotomy

Compartment syndrome is a condition in which increased pressure within the confined space of a compartment impairs blood flow and causes organ or tissue dysfunction. Compartment syndrome can be primary or secondary, acute or chronic. If acute, it has an urgent clinical presentation which requires prompt surgical intervention. Common causes of acute compartment syndrome are trauma, vascular, iatrogenic or soft tissue causes, while the chronic compartment syndrome usually occurs in professional athletes due to excessive exercise. Two main pathophysiologic mechanisms are inadequate tissue/organ perfusion and oxygenation inside a confined space. Without proper intervention, the tissue damage caused by increased pressure is irreversible. A high index of suspicion is required to make the diagnosis. The most important clues are disproportionate pain that is unresponsive to analgesics and pain caused by passive movement of an extremity. The diagnosis is confirmed with intracompartmental pressure measurement. Pressure, equal or lower than 30 mmHg [DELTA] (diastolic blood pressure – compartment pressure), requires surgical intervention. The goal of the treatment is to decrease tissue pressure, restore blood flow as well as minimize tissue damage and functional loss. If possible, conservative approaches can be used; otherwise, the only treatment is surgical fasciotomy. In high risk patients, fasciotomy can also be preventive. Untreated increased intracompartmental pressure leads to massive muscle damage resulting in metabolic acidosis, myoglobinuria, renal failure, hyperkalemia and contracture formation or loss of limb.

## UVOD

Kompartiment sindrom (KS) opredelimo kot moteno delovanje organov ali tkiv, ki je posledica zmanjšanega dotoka krvi zaradi povišanega tlaka znotraj kompartmenta (mišične lože) (1). Nevarnosti zvišanega tlaka znotraj kompartmenta je opazoval že Hiperkrat, natančneje pa je KS leta 1881 opisal Volkmann, ki je opazil, da pretesni povoji na podlahti zmanjšajo pretok krvi do mišic in povzročajo ishemično nekrozo, opisal je tudi kontrakturo, ki je pogosta posledica (2).

Kompartimenti s fiksiranimi stenami v človeškem telesu ločujejo in ščitijo vitalne organe. Njihove stene predstavljajo mišične ovojnice (fascije) in vezivno tkivo (mišični kompartimenti, osrčnik, visceralni organi z ovojnicjo) ali pa kost in vezivno tkivo (možgani, hrbtnjača, očesna votlina). Vezivno tkivo z visoko vsebnostjo kolage -

na je manj podajno kot koža in mišice ter zato določa prostornino kompartmenta (1). Stanja, kot so zvišan intrakranialni tlak, tenzijski pnevmotoraks, masivni hematotoraks in tamponada srca, imajo enake patofiziološke mehanizme nastanka, vendar pod pojmom KS večinoma obravnavamo poškodbe okončin in abdominalni, redko tudi torakalni KS (1).

## ETIOLOGIJA

V osnovi lahko KS delimo na primarne – patološki proces ali poškodba znotraj kompartmenta – in sekundarne – patološki proces ali poškodba izven kompartmenta. Delimo jih tudi na akutne in kronične, pri čemer imajo akutni burno klinično sliko, ki zahteva urgentno ukrepanje, kronični pa pogosto ne potrebujejo nobenega zdravljenja (1, 2).

Glede na mesto delimo KS na (1):

- KS očesne votline, ki nastane po poškodbah očesne votline in predstavlja eno izmed najhujših stanj v oftalmologiji.
- Torakalni KS/sindrom tesnega mediastinuma, ki se pojavlja zelo redko, predvsem po operacijah na odprtem srcu. Zaradi pritiska osrčnika in prsnice po sternotomiji pride do motene diastolične funkcije in motene polnitve desnega prekata, kar vodi v tampo-nado srca in subendokardialno ishemijo. Za ponovno vzpostavitev hemodinamske stabilnosti je nujna urgentna sternotomija.
- Abdominalni KS je po akutnem KS okončin drugi najpogostejši in je posledica zvišanega tlaka znotraj trebušne votline (> 20 mmHg v povezavi z odpovedjo ali moteno funkcijo organa). Primarni je povezan s poškodbo ali patološkim procesom v trebušno-medenični regiji in pogosto zahteva zgodnjo kirurško intervencijo, sekundarni pa je posledica stanj, ki izvirajo izven trebušno-medenične regije. Opredeljujemo ga tudi po nujnosti kliničnega stanja (akutni, subakutni, kronični) in etiologiji (potravmatski, posledica sepse, opeklin, anevrizme trebušne aorte). Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih v enotah intenzivne terapije.
- Akutni KS okončin lahko nastane zaradi povečane prostornine in posledično tlaka znotraj kompartmenta, ali pa zaradi zunanega pritiska, ki posredno zvišuje tlak v kompartmentu. Možna je tudi kombinacija obeh. Vsaka okončina ima več različnih kompartmentov, v katerih se lahko pojavi zvišan tlak.

### Vzroki nastanka

Vzroki nastanka KS so lahko:

- travmatološki,
- iatrogeni,
- žilni ali
- mehko tkivni.

Od travmatoloških vzrokov se KS najpogosteje (v 75 %) pojavlja kot zaplet zlomov.

Najpogostejši je pri zlomih golenice, distalne koželjnice pri odraslih in suprakondilarnih zlomih nadlaktice pri otrocih. Pri politravmatiziranih bolnikih so lahko poškodovani tudi glutealna regija, stegno in stopalo (1, 3). Pogostejši je pri zaprtih zlomih, vendar se lahko pojavlja tudi pri odprtih zlomih ali penetrantnih poškodbah, saj odprta rana ne zagotavlja nujno zadostne dekompresije vseh kompartmentov. Potencialno najnevarnejši so zdrobljeni, dislocirani zlomi proksimalne golenice ali proksimalne nadlaktice, kjer večja količina mišičja in čvrstejša mišična ovojnica v kombinaciji z večjim območjem za potencialno krvavitev in visokimi prenosi energije predstavljajo večje tveganje za razvoj KS (1). Vzrok KS na okončinah niso vedno zlomi. Čeprav redko, je taka klinična slika lahko tudi posledica zvinov ali izpahov – npr. zvin gležnja pri igranju nogometa (4).

Od žilnih vzrokov lahko npr. poškodba poplitealnih arterij in ven ob sočasnem zlomu na goleni pogosto povzroči akutni KS. Če sta poškodovani tako arterija kot vena, potrebuje fasciotomijo več kot 50 % bolnikov. V 21 % pride do KS tudi pri posegih, kot so embolektomija, tromboliza ali obvodna operacija. V teh primerih gre za poishemični KS, ki je posledica revaskularizacijskega posega po dolgotrajni ishemiji. Ponovna prekrvitev tkiv povzroči otekanje tkiva in zvišanje tlaka v kompartmentu. KS je lahko tudi posledica iliofemoralne tromboze (2). Do poškodbe poplitealne arterije pride tudi kar pri tretjini bolnikov z izpahom kolena, tudi če pred strokovno oskrbo pride do spontane repozicije sklepa. Ker poplitealna arterija nima kolateralnih vej, ki bi zagotavljale alternativno preskrbo goleni in stopala, moramo biti pri takem tipu poškodbe posebej pozorni na prisotnost ali odsotnost stopalnih pulzov in v primeru sumljive klinične slike narediti preventivno fasciotomijo (5).

Od iatrogenih vzrokov je eden najpogostejših vzrokov nepravilno intravensko ali

intraarterijsko injiciranje učinkovin. Tveganje predstavlja pretesno povijanje ali mavčenje poškodovanih okončin, intramedularna osteosinteza ali pa bolnikovo neupoštevanje navodil, naj prizadeto okončino dvigne nad nivo srca. Do kompresije okončin lahko pride tudi pri dolgotrajnih operacijah ali zaradi pooperativne sedacije ali pa zaradi položaja okončine v trakciji ali litotomijemskem položaju (1, 2). Perioperativno tveganje predstavlja nepazljivo injiciranje infuzijskih tekočin pod tlakom. Skupino ljudi z večjim tveganjem predstavljajo bolniki na trajni antikoagulantni terapiji ali bolniki s hemofilijo. Pri njih je večja verjetnost za nastanek spontane krvavitve v mišico ali za krvavitev po poškodbi, opisan pa je tudi nastanek KS zaradi obilne krvavitve po zamenjavi velikih sklepov (2).

Od mehkotkivnih vzrokov se otekanje mehkih tkiv lahko pojavlja po neposrednem hudem udarcu v mišico ali *crush* poškodbi, predvsem pri bolnikih s koagulopatijami, na antikoagulantnem zdravljenju ali z znanimi motnjami strjevanja krvi. Pri kontu-

zijskih poškodbah nadaljnja aktivnost poškodovanih mišic povzroči vedno večjo krvavitev in naraščanje tlaka v kompartmentu (2). Tudi globoke opeklina lahko zaradi sekundarne konstrikcije tkiva, esharja, edema in velikih premikov tekočin povzročijo zvišan tlak v kompartmentu (1). Pri intraarterijskem vbrižgavanju barbituratov ali intravenoznem vbrižgavanju diazepama lahko pride do žilnih poškodb, pri stuporju zaradi zlorabe alkohola ali drog pa tudi do netravmatske rhabdomiolize, ki zaradi pritiska teže telesa samega na okončino privede do kompresije žile in mišične skupine. KS je lahko tudi posledica ugriza kač ali drugih strupenih živali (2). Najpogostejši vzroki so prikazani v tabeli 1.

### Kronični kompartiment sindrom

Kronični KS se pogosto pojavlja pri profesionalnih športnikih in je posledica ponavljajočega se napora ali pretirane uporabe mišičnih skupin. Med mišično aktivnostjo se zviša tlak znotraj prizadetega kompartmenta in okončina postane otekla in boleča, kar

**Tabela 1.** Najpogostejši vzroki kompartiment sindroma.

Travmatološki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zlom golenice</li> <li>• distalni zlomi koželjnice in/ali podlahtnice</li> <li>• suprakondilarni zlomi nadlahtnice</li> <li>• zlomi stegenice in petnice</li> </ul>
Iatrogeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenozno ali intraarterijsko injiciranje učinkovin</li> <li>• pnevmatična manšeta</li> <li>• hemofilija</li> <li>• antikoagulacijsko zdravljenje</li> <li>• ekstravazacija tekočin po artroskopskem posegu</li> <li>• podaljšan čas operacije</li> </ul>
Žilni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poškodbe arterij in/ali ven</li> <li>• revaskularizacijski posegi</li> <li>• <i>phlegmasia caerulea dolens</i> (oblika globoke venske tromboze)</li> <li>• intraaortna balonska črpalka</li> <li>• izolirana prekrvitev okončine</li> </ul>
Mehkotkivni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>crush</i> poškodbe brez zlomov</li> <li>• opeklina</li> <li>• edem ali intramuskularni hematomi</li> <li>• stupor, povzročen z zlorabo alkohola in/ali drog</li> <li>• kačji ugriz</li> </ul>

preprečuje nadaljnjo aktivnost. Simptomi minejo nekaj minut po počitku in običajno bolniki nimajo nobenih posledic. Težava se pojavi, kadar stanje postane resnejše in zvišani tlaki povzročijo relativno mišično ishemijo. Najpogosteje se pojavlja pri tekačih, baletnih plesalcih in nogometaših (6).

## ANATOMIJA

### Nadlaket

Na nadlahti se nahajata dva kompartmenta – anteriorni (fleksija) in posteriorni (ekstenzija). Omejujeta ju medialni in lateralni intermuskularni septum. V anteriornem kompartmentu se nahajata dolga in kratka glava mišice *biceps brachii*, mišica *brachialis*, mediani, ulnarni in muskulokutani živec ter brahialna arterija in njene pripadajoče vene. V posteriornem kompartmentu so dolga, lateralna in medialna glava mišice *triceps brachii*, radialni živec ter arteriji *radialis collateralis* in *medialis collateralis* s pripadajočimi venami (7). Slika 1 prikazuje shemo prečnega prereza nadlahti.

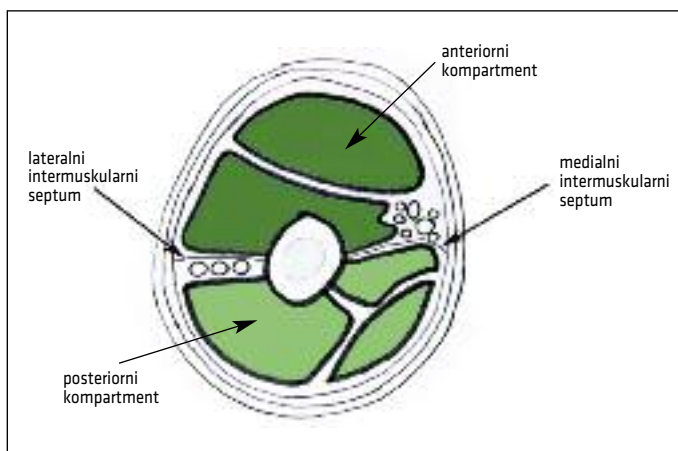
### Podlaket

Na podlahti najdemo tri kompartmente – volarnega, dorzalnega in lateralnega. Volarni kompartment se nahaja anteriorno od lateralnega intermuskularnega septuma,

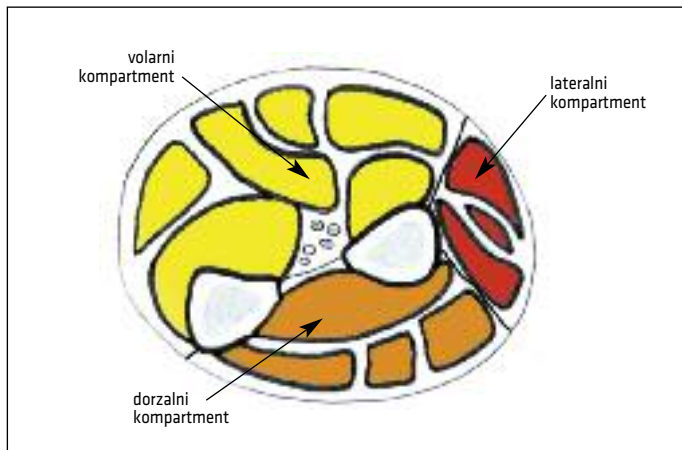
koželjnice, medkostne opne, podlahtnice in medialnega intermuskularnega septuma. Od lateralnega kompartmenta ga ločujejo radialni živec ter radialna arterija in veni. V volarnem kompartmentu se nahajajo povrhnje mišice *flexor carpi radialis*, *palmaris longus*, *flexor carpi ulnaris*, *flexor digitorum superficialis* in *pronator teres* ter globoke mišice *flexor digitorum profundus*, *flexor pollicis longus* in *pronator quadratus*. V različnih nivojih se nahajajo tudi mediani in ulnarni živec, globoka veja radialnega živca, radialna arterija in veni, ulnarna arterija in veni ter anteriorni interosalni živec, arterija in veni.

Dorzalni kompartment se nahaja posteriorno od lateralnega intermuskularnega septuma, koželjnice, medkostne opne, podlahtnice in medialnega intermuskularnega septuma. Vsebuje povrhnjo skupino, ki vključuje mišice *extensor digitorum communis*, *extensor carpi ulnaris* in *extensor digiti minimi*, ter globoko skupino, ki vključuje mišice *abductor pollicis longus*, *extensor pollicis brevis* in *longus*, *extensor indicis* in *supinator*. Poleg tega se v njem nahajajo tudi posteriorni interosalni živec, arterija in vene.

Lateralni kompartment leži superiorno od lateralnega intermuskularnega septuma in ga od volarnega loči povrhnji radialni



Slika 1. Shema prečnega prereza nadlahti s kompartmenti.



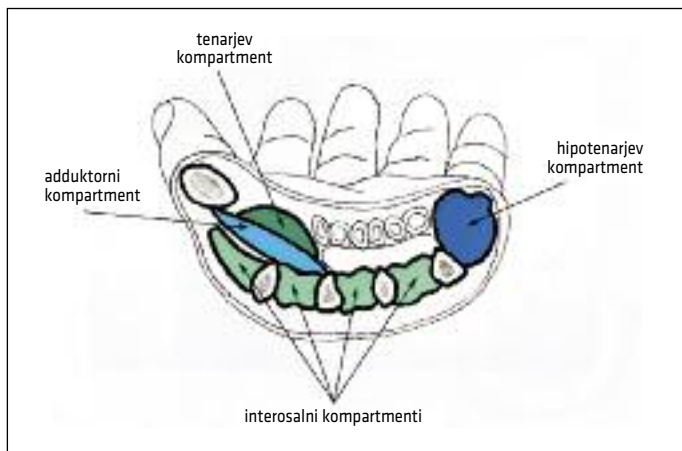
**Slika 2.** Shema prečnega prereza podlahti s kompartmenti.

živec ter radialna arterija in veni. Vsebuje mišice *brachioradialis*, *extensor carpi radialis longus* in *brevis*, ne pa pomembnih vej živcev ali arterij (7). Slika 2 prikazuje shemo prečnega prereza podlahti.

## Roka

Na roki se nahaja tenarjev, hipotenarjev, adduktorni, štirje dorzalni in trije volarni interosalni kompartmenti in karpalni kanal. V tenarjevem kompartmentu se nahaja - jo mišice *flexor pollicis brevis*, *abductor pollicis brevis* in *opponens pollicis*, obdane pa so

s tenarjevo mišično ovojnico. Oživčuje jih veja medianega živca in nekatere veje ulnarnega živca. V hipotenarjevem kompartmentu, ki ga obdaja hipotenarjeva fascija, se nahajajo mišice *abductor digiti minimi*, *flexor digiti minimi brevis* in *opponens digiti minimi*, motorično inervacijo pa zagotavlja ulnarni živec. Adduktorni kompartment je lociran med volarnimi interosalnimi mišicami in lumbrikalnimi mišicami na radialni strani roke. Mišica *adductor pollicis* je obdana z volarno in dorzalno mišično ovojnico in oživčena prek ulnarnega živca.



**Slika 3.** Shema prečnega prereza kompartmentov na roki.

Interosalnih kompartmentov je sedem – štiri dorzalni in trije volarni. Karpalni kanal palmarno omejuje transversalni karpalni ligament, koščici *trapezius* in *scaphoideus* radialno ter koščici *pisiformis* in *hamatum* ulnarno. Dno karpalnega kanala sestavljajo volarni ekstrinzični radiokarpalni ligamenti. Skozi kanal potekajo tetive mišic *flexor digitorum superficialis* in *profundus*, *flexor pollicis longus* in *medius* živec. Pri različnih posameznikih se pogosto pojavljajo tudi anatomske variacije glede števila kompartmentov (7, 8). Odnose med posameznimi kompartmenti na roki prikazuje slika 3.

### Stegno

Na stegnu najdemo tri anatomske predele – anteriornega, posteriornega in medialnega. Meje anteriornega kompartmenta sta medialni in lateralni intermuskularni septum, vsebuje pa mišice *quadriceps femoris* (*rectus femoris*, *vastus medialis*, *vastus intermedius*, *vastus lateralis*), *sartorius* in femoralni živec.

Meje posteriornega kompartmenta sta lateralni intermuskularni septum in medialno slabo razvit posteriorni intermuskularni septum. Vsebuje mišice *biceps femoris*, *semitendinosus*, *semimembranosus* in ishialni živec.

Meje medialnega kompartmenta sta posteriorni in medialni intermuskularni septum. Vsebuje mišice *adductor longus*, *adductor brevis*, *adductor magnus*, *pectineus*, *gracilis* in obturatorni živec (7). Slika 4 prikazuje shemo prečnega prereza stegna.

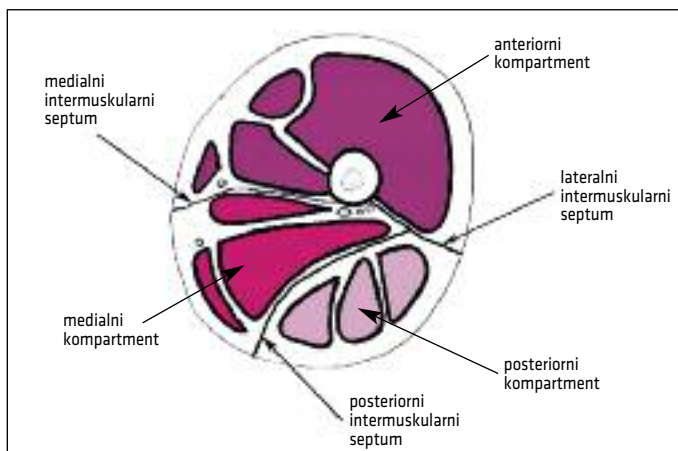
### Golen

Na goleni so štiri anatomske predele – anteriorni (ekstenzija prstov in gležnja), lateralni (plantarna fleksija in everzija stopala), povrhnji posteriorni (fleksija kolena in gležnja) in globoki posteriorni (fleksija prstov in inverzija stopala).

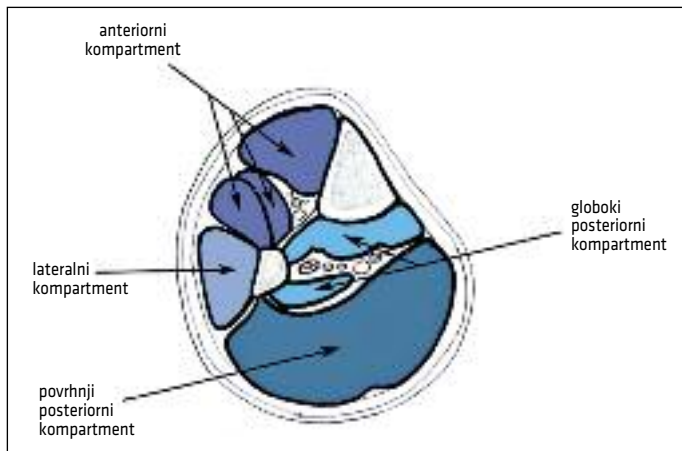
Meje anteriornega kompartmenta so golenica medialno, anteriorni intermuskularni septum lateralno in medkostna opna posteriorno. V njem se nahajajo mišice *tibialis anterior*, *extensor hallucis longus*, *extensor digitorum longus*, *peroneus tertius*, globoka veja peronealnega živca in arterija *tibialis anterior* s pripadajočimi venami.

Meji lateralnega kompartmenta predstavljata anteriorni in posteriorni intermuskularni septum. Vsebuje mišice *peroneus longus* in *peroneus brevis* ter povrhnji peronealni živec.

Meje povrhnjega posteriornega kompartmenta so posteriorni intermuskularni septum posterolateralno, tranzveralni inter-



**Slika 4.** Shema prečnega prereza stegna s kompartmenti.



**Slika 5.** Shema prečnega prereza goleni s kompartmenti.

muskularni septum anteriorno in globoka mišična ovojnica goleni posteriorno. V njem se nahajata mišici *gastrocnemius*, *soleus*, kita mišice *plantaris* in suralni živec.

Meje globokega posteriornega kompartmenta so anteriorno golenica, medkostna opna in mečnica, posteriorno pa transverzalni intermuskularni septum. Vsebuje mišice *flexor hallucis longus*, *flexor digitorum longus*, *tibialis posterior*, tibialni živec, arterijo *tibialis posterior* in pripadajoče vene ter peronealno arterijo in pripadajoče vene (7). Slika 5 predstavlja shemo prečnega prereza goleni.

## Stopalo

Anatomija kompartmentov v stopalu ima več različnih opisov, vendar je najpogosteje uporabljan koncept, ki sta ga opisala Manoli in Weber, ki opisuje devet kompartmentov v stopalu, od katerih jih je pet omejenih na sprednji del stopala, trije potekajo skozi celotno stopalo, eden pa je omejen na zadnji del stopala (9).

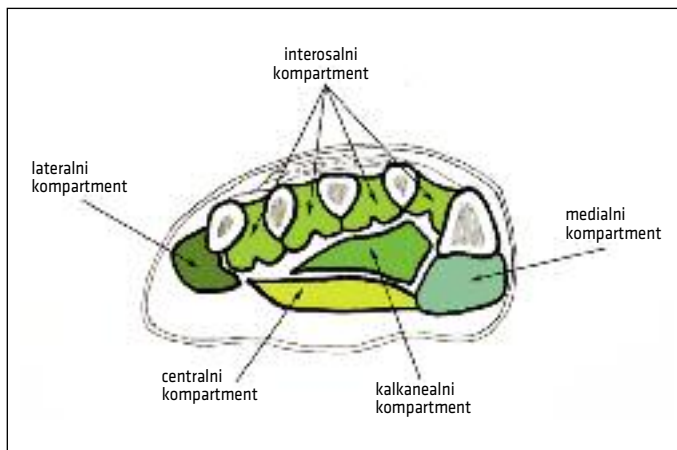
Medialni, povrhnji in lateralni kompartment potekajo čez celotno dolžino. Meji medialnega kompartmenta sta mišična ovojnica mišice *abductor hallucis* in medialni intermuskularni septum. Znotraj sta mišici *abductor hallucis* in *flexor hallucis bre-*

*vis*. Povrhnji kompartment omejujejo plantarna mišična ovojnica in medialni ter lateralni intermuskularni septum. V njem so mišice *flexor digitorum brevis*, distalna tetiva *flexor digitorum* in štiri lumbrikalne mišice. Lateralni kompartment omejujeta lateralno mišična ovojnica mišice *abductor digiti minimi* in medialno intermuskularni septum. Znotraj sta mišici *abductor digiti minimi* in *flexor digiti minimi*.

Adduktorni kompartment je omejen na sprednji del stopala in vsebuje mišico *adductor hallucis*. Štirje posamezni interesalni kompartmenti so prav tako omejeni na sprednji del in njihove meje predstavljajo globoka mišična ovojnica adduktornega kompartmenta ali povrhnji kompartment spodaj, metatarzalne kosti medialno in lateralno ter interesalna mišična ovojnica zgoraj.

Kalkanealni kompartment je edini omejen v zadnjem delu stopala in njegove meje so na površini mišične ovojnice med intermuskularnimi septumi, medialno in lateralno intermuskularni septumi in v globini kosti *talus* in *calcaneus*. Znotraj se nahaja mišica *quadratus plantae* (7). Slika 6 predstavlja shemo prečnega prereza stopala.





**Slika 6.** Shema prečnega prereza stopala s kompartmenti.

## PATOFIZIOLOGIJA

Glavni patofiziološki proces je nezadostna prekrvitev in oksigenacija tkiv/organov znotraj zaprtega prostora. Lokalni pretok krvi je premo sorazmeren z arterio-vensko razliko tlakov in obratno sorazmeren z žilnim uporom.

Dve splošno sprejeti teoriji sta: ishemično-reperfuzijski sindrom in teorija arterijsko-venskega gradienta. Kljub temu da sta teoriji komplementarni, je splošno bolj sprejeta teorija arterijsko-venskega gradienta.

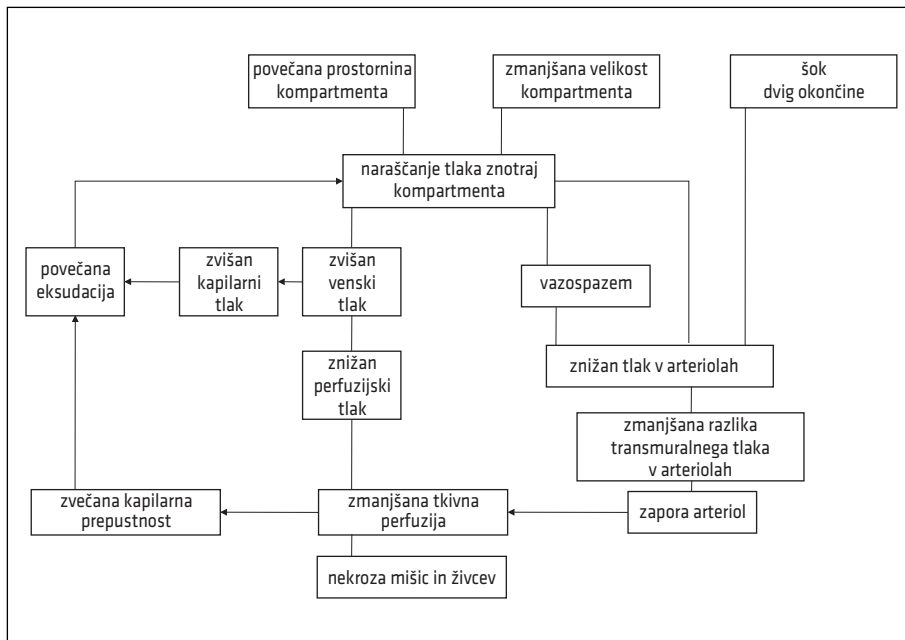
Prekrvitev tkiv v kompartmentu ovira dvig tlaka intersticijske tekočine nad nivo kapilarne tlaka. Kapilarna tlaka na arterijski in venski strani sta približno 30 in 10 mmHg. Odvisno od normalnega intersticijskega tlaka v organu in njegovega potenciala za avtoregulacijo, je tlak v kompartmentu, ki povzroči moteno delovanje organa, med 15 in 25 mmHg. V večini kompartmentov tlak, višji od 30 mmHg, kritično okvari prekrvitev organa. Funkcionalni izpadi živčevja se začnejo pojavljati pri 40 mmHg, pri vrednosti 50 mmHg pa motorično in senzorično živcev povsem odpove. Pretok skozi kompartment se popolnoma ustavi, ko tlak v kompartmentu doseže vrednost diastoličnega tlaka. Pri bolnikih s povi-

šanim krvnim tlakom so kritični tlaki običajno višji za 20 mmHg. Ko je prekrvitev kompartmenta prizadeta, se začne pozitivna povratna zanka hipoksije, anaerobnega metabolizma, edema, nadaljnega dviga tlaka in zmanjšanega kapilarne pretoka. Proces je brez primerne posredovanja ireverzibilen (1).

Senzorične spremembe v živcih, kot so parestezije in hipostezije, se pojavijo po 30 minutah ishemije, ireverzibilne poškodbe živcev pa po 12–48 urah popolne ishemije. Ireverzibilne funkcijske spremembe v mišicah se začnejo po 4–8 urah (2). V primeru, da se razvijeta nekroza ali okužba, je lahko potrebna amputacija uda (1).

Relativno ishemično stanje kompartmenta je lahko posledica povečane zahteve po kisiku zaradi športne aktivnosti, poškodbe, sepse, lahko pa prekrvitev omeji tudi periferna vazokonstrikcija kot posledica vazopresornih zdravil. Absolutna ali relativna ishemija lahko tako vodita do masivnega edema in KS zaradi učinka po ponovni prekrvitvi (1).

Poishemični oz. reperfuzijski KS je posledica bifazne ishemično-reperfuzijske poškodbe, kjer se poškodba tkiva, začeta v ishemični fazi, nadaljuje s ponovnim prilivom oksigenirane krvi. Poškodba tkiva je v tem



**Slika 7.** Dejavniki, ki omogočajo nastanek kompartment sindroma.

primeru posledica interakcij med kisikovimi prostimi radikali, endotelijskimi dejavniki in nevtrofilci, ki peroksidizirajo lipidno komponento celičnih membran in povzročijo povečano kapilarno prepustnost (2). Dejavnike, ki omogočajo nastanek KS, prikazuje slika 7.

## KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

### Akutni kompartment sindrom

Prepoznava akutnega KS je odvisna predvsem od velikega kliničnega suma. Komponente kliničnega pregleda so inspekcija, palpacija in pasivni razteg mišic v kompartmentu, ocena senzorične in motorične funkcije ter ocena krvnega pretoka v okončini (7).

Otekline predstavlja nespecifično najdbo, saj je pri inspekciji prisotna pri večini poškodovancev z zlomi, izpahi in udarninami brez sočasne prisotnosti utesnitve. Prav tako včasih ni možno opaziti otekline v anteriornem in globokem posteriornem kompartmentu na goleni in globokem volarnem kompartmentu podlahti. Prav tako je lah-

ko zavajajoča prisotnost odprtega zloma, saj lahko utesnitev spregledamo (7).

Najpomembnejša znaka sta bolečina, večja od pričakovane glede na mehanizem poškodbe, in bolečina ob pritisku na kompartment ali pasivni raztegnitvi mišice znotraj kompartmenta (bolnik okončino sam težko premika ali je sploh ne more premakniti). Tak tip bolečine najdemo predvsem pri bolnikih po revaskularizacijskih posegih, reponiranju izpahnjenelega sklepa ali naravnavi dislociranega zloma. Sicer ju je težko ločiti od akutne bolečine pri zlomu, vendar je bolečina pri KS tipično topa (ishemična) in se ne odziva na običajno uporabljane analgetike. Bolečina ob pritisku je lahko zavajajoča, saj je poškodovano mesto običajno boleče že samo po sebi, zato se bolj osredotočamo na bolečino ob pasivnem raztegu. Pojavi se že pri minimalnem gibanju roke in prstov, pri pasivni plantarni fleksiji prstov na nogi in stopala ali pri gibanju katerega drugega dela prizadete okončine. Po določenem času bolečina zaradi napredu-

joče okvare živca in nekroze mišičja izgine in v tem primeru tudi odsotnost bolečine ne izključi diagnoze (1, 7).

Živci v kompartmentu so zelo občutljivi na zmanjšano vsebnost kisika, tako da se morebitne parestezije pojavljajo že zgodaj in so pomemben klinični kazalec. So posledice okvare celične membrane živcev, ki potekajo skozi kompartment, v področju senzorične inervacije se lahko pojavljajo hipostezija ali parestezija, ki postopno napredujejo v popolno anestezijo. Zmanjšana je tudi dvotočkovna senzorična diskriminacija istega področja. Pareza ali oslajbljeno delovanje posamezne mišične skupine kaže na prepozno postavljeno diagnozo KS, na proksimalno poškodbo motoričnega živca ali na prisotnost *crush* poškodbe (1, 7).

Za lažje prepoznavanje navajajo v literaturi načelo petih P-jev, vendar so ti precej nezanesljivi in jih moramo vedno upoštevati v kliničnem okvirju (1):

- bolečina (angl. *pain*),
- parestezije (angl. *paresthesia*),
- paraliza (angl. *paralysis*),
- bledica (angl. *palor*) in
- odsotnost pulza (angl. *pulselessness*).

Samo bolečina in morebitne parestezije sta simptoma, ki lahko nakazujeta reverzibilni KS, ostali so včasih pomotoma pripisani periferni arterijski insuficienci. Parestezije se pri napredovanju ishemije lahko nadaljujejo kot anestezija in popolna paraliza. Bledica sicer potrdi odsotnost

prekrvitve, vendar je nezanesljiva, saj so tudi pri KS prsti včasih še vedno topli in rožnati. Odsotnost pulza je značilna za arterijsko zaporo, drugače pa jo opazimo samo v zelo poznem stadiju. Pogosteje je kazalec arterijske poškodbe ali pozno postavljene diagnoze. Odsotnost pulza brez vidne poškodbe arterij in paraliza sta pozna znaka in sta ireverzibilno povezana z izgubo funkcije (1, 2).

Čeprav je kapilarna polnitev zmanjšana, so pri akutnem KS vedno prisotni tipni periferni pulzi, razen če gre za pridruženo poškodbo arterije. Če so vrednosti bolnikovega krvnega tlaka v mejah normale, je namreč malo verjetno, da bo pritisk v kompartmentu narastel dovolj, da bo popolno ma prekinil sistolični tlak v glavni arteriji, ki ga prehranjuje (1). V tabeli 2 so opisane razlike v klinični sliki pri diferencialni diagnozi. Slika 8 prikazuje KS roke.



Slika 8. Kompartment sindrom roke.

Tabela 2. Diferencialne diagnoze kompartment sindroma.

	Kompartment sindrom	Arterijska zapora	<i>Crush</i> poškodba	Nevrapraksija
Tesen kompartment	+	-	-/+	-
Bolečina ob raztegnitvi	+	+	?	-
Parestezije ali anestezija	+	+	+	+
Pareza ali paraliza	+	+	+	+
Prisotnost pulza	+	-	+	+

## Merjenje tlakov v kompartmentu

V diagnostiki KS je od leta 1975 v uporabi merjenje pritiska v posameznem kompartmentu (1). Potrebujemo ga predvsem takrat, ko je klinična slika nejasna, ko je bolnik nezavesten, ne sodeluje ali je otrok (2).

Za merjenje se uporabljajo najrazličnejše naprave, preiskavo lahko opravimo ob bolnikovi postelji, v posamezne kompartmente vstavljamo sterilno iglo, ki je povezana z merilno napravo. Ker se KS lahko razvija več ur, je smiselno pri bolnikih, pri katerih obstaja utemeljen klinični sum, beležiti delovanje mišic, občutljivost in obseg okončine v določenih časovnih intervalih (10). Pomembno je, da kožo razkužimo z antiseptično raztopino in podkožje infiltriramo z lokalnim anestetikom. Izogibati se moramo kakršnemu koli injiciranju v mišico, saj lahko s tem umetno zvišamo tlak v kompartmentu.

Najvišje tlake običajno izmerimo v globokem posteriornem in anteriornem kompartmentu na goleni ter v okolici zloma, 5 cm od prelomljene kosti (2). Še vedno ni kliničnega dogovora o vrednostih tlaka, ki bi natančno potrdile diagnozo ali določale zdravljenje. Običajni tlaki znotraj kompartmenta so med 0 in 8 mmHg, simptomi in znaki KS pa se začnejo razvijati pri tlakih, višjih od 20 mmHg (1). Tlaki med 30 in 50 mmHg so že prepoznani kot kritični in lahko trajno okvarijo okončino (2).

Nekateri kirurgi uporabljajo mejo 30 mmHg, ki temelji na teoriji, da je kapi-

larni tlak nezadosten, da bi vzdrževal kapilarni pretok v mišicah, tlak v tkivu, višji od 30 mmHg, pa močno zmanjša podajnost mišičnih ovojníc (2). Ostali za mejo uporabljajo tlak [DELTA] – razliko med diastoličnim krvnim tlakom in tlakom v kompartmentu, ki je nižji ali enak 30 mmHg, saj naj bi se na ta način izognili veliko nepotrebnim fasciotomijam (1, 2).

Naredimo tudi preiskave krvi, kjer iščemo povišane označevalce mišične (mioglobina, laktata, kreatin kinaza) in ledvične okvare (1). Na sliki 9 je prikazana naprava za merjenje tlaka znotraj kompartmentov.

## ZDRAVLJENJE AKUTNEGA KOMPARTMENT SINDROMA

Cilj zdravljenja je znižanje tlaka v kompartmentu, povrnitev krvnega obtoka in minimalizacija poškodb tkiva in izgube funkcije. Če lahko, najprej uporabimo konservativne pristope – odstranimo kakršen koli zunanji pritisk (mavec ipd.), ki lahko ogroža okončino, začasno lahko slednjo tudi dvignemo (2).

Če KS ne moremo preprečiti ali pa napreduje, je edina metoda izbora kirurška sprostitev kompartmentov s fasciotomijo. Pri bolnikih z zelo visokim tveganjem – izpahi, *crush* poškodba, reimplantacije itd. – jo lahko naredimo tudi preventivno, da nastanek KS vnaprej preprečimo (1).

Absolutne indikacije za fasciotomijo so (2):

- klinična slika akutnega KS,



**Slika 9.** Naprava za merjenje tlaka znotraj kompartmentov.

- tlak v kompartmentu, višji od 30 mmHg, pri bolniku s pridruženo klinično sliko in
- moten arterijski pretok v okončini več kot 4 ure.

Poleg klasične odprte tehnike, ki je tudi najbolj priporočena in najpogosteje uporabljana, imamo na voljo tudi subkutano in endoskopsko fasciotomijo. Subkutane fasciotomije niso tako anatomske natančne – lahko poškodujemo povrhnje živce – in ne zagotavljajo zadostne dekompresije pri akutni klinični sliki, zato se jim izogibamo. Endoskopske tehnike so uporabne pri zdravljenju kroničnega KS. Predvsem je pomembno, da v dovolj kratkem času natančno prekinemo tako kožo kot mišično ovojnico in se na ta način izognemo tako imenovanemu *rebound* fenomenu – poishemični oteklini po sprostitvi samo ene od ovojníc (7).

### Nadlaket

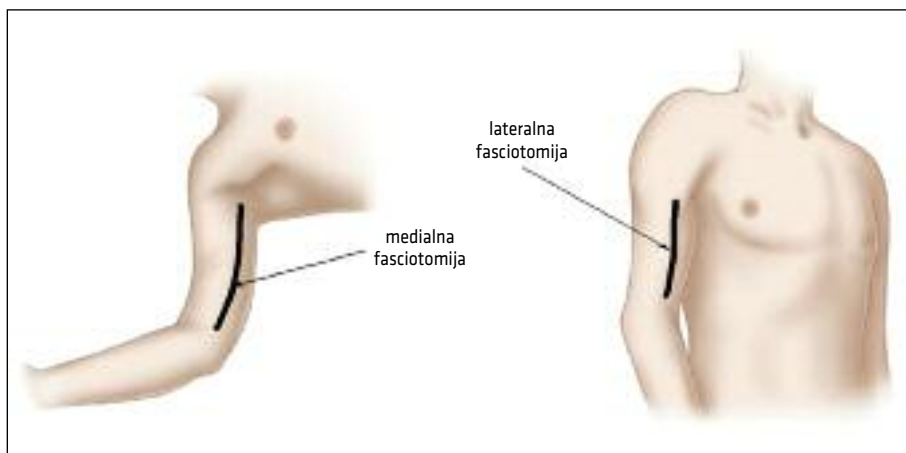
Pri metodi z enim rezom naredimo 15 cm kožni rez nad medialnim intermuskularnim septumom, pri čimer se previdno izognemo spodaj potekajočim živcem. Kožo in podkožno tkivo umaknemo anteriorno in posteriorno in nato mišično ovojnico nad anteriornim kompartmentom v dolžini kož-

nega reza odpremo na sredini med zgornjo mejo mišice *biceps brachii* in medialnim intermuskularnim septumom. Mišično ovojnico nad posteriornim kompartmentom odpremo na sredini med posteriorno mejo mišice *triceps brachii* in medialnim intermuskularnim septumom.

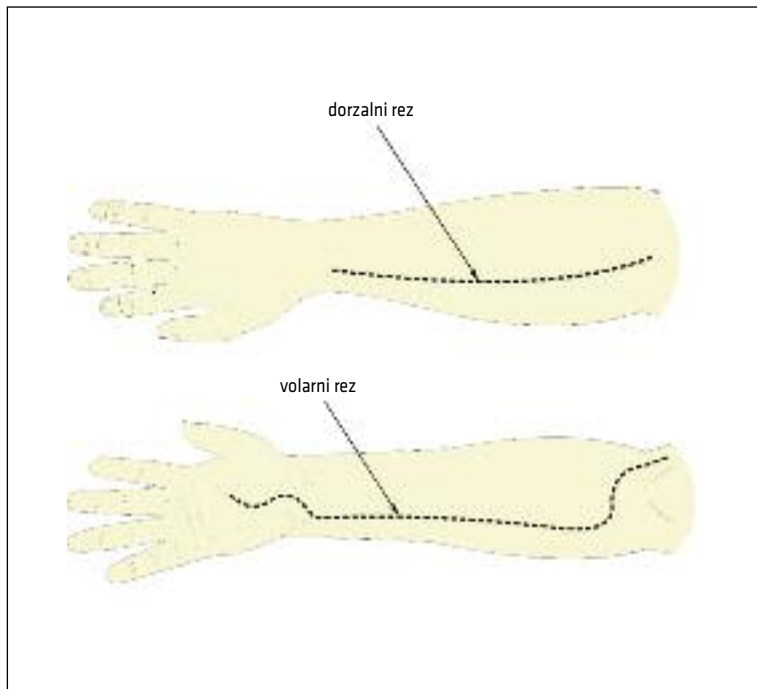
Pri metodi z dvema rezoma začnemo 15 cm kožni rez medialno od bicipitalnega sulkusa in ga nadaljujemo anteromedialno do akromiona in skozi mišično ovojnico, da sprostimo anteriorni kompartment. Drugi 15 cm dolg rez začnemo na konici olekronona in nadaljujemo posterolateralno skozi mišično ovojnico, da sprostimo posteriorni kompartment (7). Linije za fasciotomijo na nadlahti prikazuje slika 10.

### Podlaket

Pri volarno-ulnarnem pristopu distalno od kubitalne gube začnemo prečni rez na radialni strani podlahti in jo nadaljujemo na ulnarne stran in nato zasukamo za 90°. Longitudinalno komponento reza razširimo navzdol na ulnarne stran, dokler ne doseže zapestja, kjer medialno zavije do sredine volarnega zapestja. Rez nato razširimo in ukrivimo čez tenarjevo skupino na dlani. Ko razpremo mišično ovojnico, na začetku prečnega reza sprostimo mišice lateralnega



**Slika 10.** Linije za fasciotomijo na nadlahti.



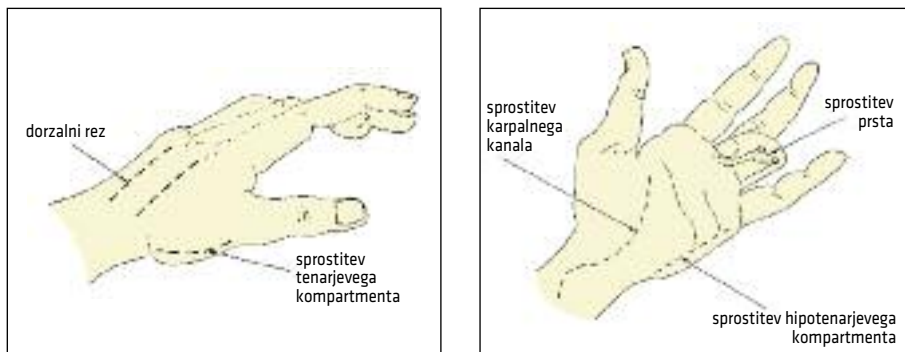
**Slika 11.** Linije za fasciotomijo na podlahti.

kompartimenta. Z odprtjem mišične ovojnice na longitudinalni in zapestni komponenti sprostimo povrhnje fleksorje in karpalni kanal. Ko razpremo mišici *flexor carpi ulnaris* in *flexor digitorum superficialis*, se prikaže ulnarni živec in arterija na globokem fleksornem kompartmentu. Ko ju umaknemo lateralno, lahko longitudinalno prerežemo spodaj ležečo mišično ovojnico.

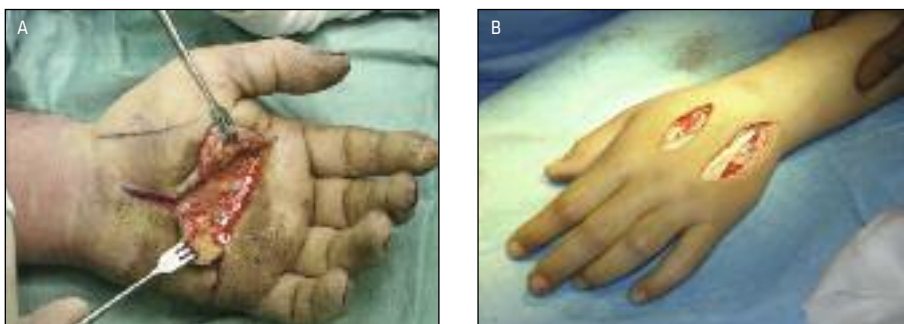
Običajno se ob sprostitvi volarnega in lateralnega kompartimenta normalizirajo tudi tlaki v dorzalnem. V nasprotnem primeru naredimo fasciotomijo dorzalnega kompartimenta z longitudinalnim rezom 2 cm lateralno in 2 cm distalno od lateralnega epikondila nadlahtnice do sredine hrbtni strani zapestja. Fasciotomijo za sprostitev mišic dorzalnega kompartimenta naredimo med mišicama *extensor carpi radialis brevis* in *extensor digitorum communis* (7). Linije za fasciotomijo na podlahti prikazuje slika 11.

## Roka

Na dorzumu roke čez metakarpalni kosti kazalca in prstanca naredimo dva 4 cm longitudinalna reza. Na obeh straneh metakarpalnih kosti nato naredimo reze mišičnih ovojnic in na ta način sprostimo štiri interosalne mišice. Prvi palmarni interosalni in adduktorni kompartment sprostimo z rezom čez ulnarno stran metakarpalne kosti kazalca. Drugi in tretji palmarni interosalni kompartment sprostimo z rezom radialne strani metakarpalnih kosti prstanca in mezince. Nato naredimo longitudinalni rez po radialni strani prve metakarpalne kosti in tako sprostimo še tenarjev kompartment. Hipotenarjev kompartment sprostimo z rezom po ulnarni strani metakarpalne kosti mezince (7). Linije za fasciotomijo na volarni in dorzalni strani roke prikazuje slika 12, kirurški pristop do kompartmentov na volarni strani dlani slika 13a, na dorzalni strani dlani pa slika 13b.



Slika 12. Linije za fasciotomijo na roki.



Slika 13. A. Kirurški pristop do kompartmentov na volarni strani dlani. B. Kirurški pristop do kompartmentov na dorzalni strani dlani.

## Stegno

Anteriorni kompartment sprostimo s 30 cm dolgim anterolateralnim rezom kože, ki poteka od intetrohanterne linije lateralno do lateralnega kondila stegenice. Nato odpremo še mišično ovojnico (lat. *fascia lata*) nad mišico *vastus lateralis* po celotni dolžini kožnega reza. S tem zagotovimo zadostno dekompresijo mišic *rectus femoris* in *vastus lateralis*. Nato mobiliziramo mišico *vastus lateralis* navzgor in medialno in na ta način izpostavimo lateralni intermuskularni septum, na katerem naredimo rez v dolžini kožnega reza in na ta način poskrbimo za dekompresijo posteriornega kompartmenta. Tlaki v medialnem kompartmentu se pogosto znižajo do normalnih vrednosti po dekompresiji anteriornega in posteriornega kompartmenta. V nasprotnem primeru

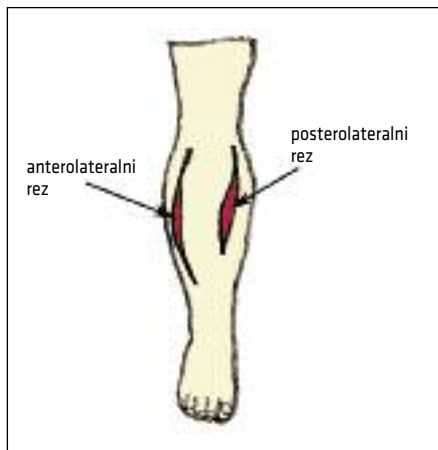


Slika 14. Linija za fasciotomijo na stegnu.

naredimo še eno kožni rez nad potekom vene *saphene magne* do medialnega kondila stegenice. Poiščemo in anterolateralno rotiramo mišico *sartorius* in medialni kompartment odpremo z longitudinalnim rezom mišične ovojnice v dolžini kožnega reza (7). Zapiranje kožne vrzeli običajno traja najmanj sedem dni, s počasnim približevanjem robov rane. V primeru obsežne izgube mehkih tkiv lahko uporabimo kožne presadke (11). Linijo za fasciotomijo na stegnu predstavlja slika 14.

## Golen

Najpogosteje se za dekompresijo uporablja tehnika z dvema rezoma. Za sprostitev anteriornega in lateralnega kompartmenta najprej naredimo 25–30 cm dolg anterolateralni rez 2 cm anteriorno od mečnice. Nato



Slika 15. Linije za fasciotomijo na goleni.



Slika 16. Kirurški pristop do kompartmentov na goleni.

dvignemo kožo in podkožno tkivo anteriorno in lateralno, da popolnoma izpostavimo anteriorni in lateralni kompartment. Z manjšim tranzverzalnimi rezom izpostavimo anteriorni mišični septum in nato z rezom v dolžini kožnega reza odpremo mišično ovojnico nad anteriornim kompartmentom v sredini med anteriornim mišičnim septumom in anteriorno mejo golenice. Mišično ovojnico nad lateralnim kompartmentom odpremo v sredini med anteriornim mišičnim septumom in telesom mečnice, prav tako v dolžini kožnega reza. Posebno pozornost moramo nameniti prekinjanju mišične ovojnice v distalni tretjini lateralnega kompartmenta, saj v tem delu skozi njo prehaja povrhnji peronealni živec, ki ga lahko poškodujemo.

Za sprostitev povrhnjega posteriornega kompartmenta naredimo 25–30 cm dolg rez 2 cm posteriorno od posteromedialnega roba golenice, od tibialnega tuberkla do približno 2 cm proksimalno od medialnega maleola. Posebej pozorni moramo biti, da ohranimo veno *sapheno magno* in živec v podkožnem tkivu. Nato z rezom v dolžini kožnega reza prekinemo mišično ovojnico nad kompartmentom 2 cm posteriorno od posteromedialnega roba golenice.

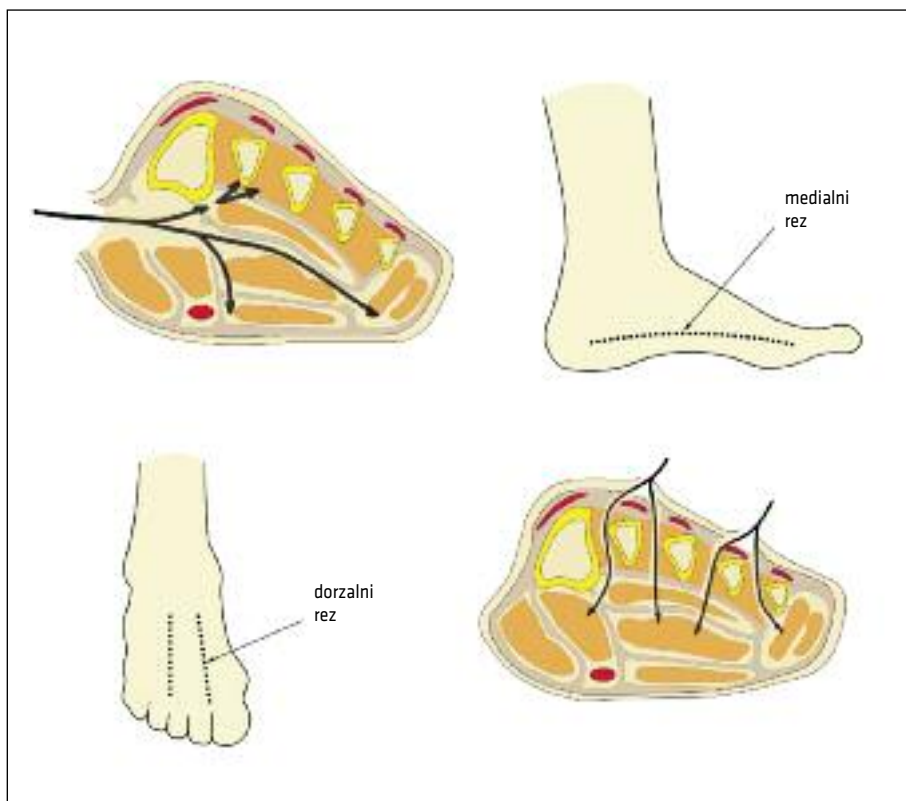
Globoki posteriorni kompartment je v zgornji tretjini prekrit z mišicama *gastrocnemius* in *soleus*, zato ju moramo najprej umakniti, nato pa lahko v dolžini kožnega reza sprostimo kompartment (7). Linije za fasciotomijo na goleni predstavlja slika 15, slika 16 pa kirurški pristop.

## Stopalo

Ovisno od mehanizma poškodbe in potrebe po številu sproščenih kompartmentov uporabljamo metodo z dvema ali tremi rezi. Za sprostitev vseh devetih kompartmentov se uporablja tri reze.

Prvi rez naredimo medialno čez peto, paralelno in 3 cm nad plantarno površino. Rez se nadaljuje do mišične ovojnice medialnega kompartmenta, ki je longitudinalno





**Slika 17.** Linije za fasciotomijo in pristop do kompartmentov na stopalu.



**Slika 18.** Prikaz namestitve negativnega tlaka.

odprt z rezom 1 cm superiorno od njenega spodnjega roba. Preostali centimeter traku mišične ovojnice pustimo kot označevalec za globlje reze. Mišico *abductor hallucis* umaknemo navzgor in odpremo lateralno mišično ovojnico medialnega kompartmenta. Prerežemo tudi mišično ovojnico nad trakom in se pri tem izogibamo lateralnemu plantarnemu živcu in arteriji. Rez podaljšamo, da sprostimo kalkanealni kompartment. Pod trakom naredimo drugi globoki rez in s tem dobimo dostop do lateralnega kompartmenta, ki ga sprostimo z rezom inferomedialnega dela njegove mišične ovojnice. Sprednji del stopala sprostimo z dvema rezoma na dorzumu stopala čez telo druge in četrte metatarzalne kosti. Podkožno tkivo dvignemo medialno in lateralno skozi vsak rez, da razgalimo vse štiri interesalne kompartmente, ki jih nato longitudinalno odpremo. Umaknemo tudi dorzalno in plantarno interesalno mišico med prvo in drugo metatarzalno kostjo, da s tem dosežemo še adduktorni kompartment. Nazadnje longitudinalno sprostimo še njegovo mišično ovojnico (7). Linije za fasciotomijo in pristop do kompartmentov prikazuje slika 17.

Optimalna izbira zaprtja ran po fasciotomiji ni natančno določena, vendar se pri poroču zgodnje sekundarno zapiranje vrzeli tretji do četrti dan po operaciji, ob stalnem spremljanju tlakov znotraj kompartmenta. Že takoj po fasciotomiji lahko na rano apliciramo V.A.C. (angl. *vacuum assisted closure*) in s pomočjo negativnega tlaka olajšamo celjenje, nato pa rano zapremo z odloženim šivom ali uporabimo kožne presadke (2, 3, 7). Slika 18 prikazuje metodo namestitve negativnega tlaka.

## ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA KOMPARTMENT SINDROMA

Kronični KS načeloma ne potrebuje zdravljenja ali pa ga najprej skušamo zdraviti konzervativno z razbremenitvijo in s počitkom prizadete okončine. Sploh pri športnikih lahko najprej poskusimo s spremembo

programa treningov, raztezanjem, menjavo obutve ali injekcijami ksilokaina na mesto največje občutljivosti. Če ti ukrepi ne pomagajo, pride v poštev fasciotomija za sprostitev prizadetih področij, vendar so rezi v tem primeru manjši kot pri akutnih stanjih (6).

## ZAPLETI IN PROGNOZA

Nezdravljen, zvišan tlak znotraj kompartmentov vodi v obsežno mišično poškodbo, katere posledice so mioglobinurija, ledvična odpoved, metabolna acidoza, hiperkalemija in na koncu nastanek kontraktur ali izguba okončin (2). Veliko zapletov je povezanih s samo fasciotomijo – lahko pride do poškodbe živcev, okužb, pooperativnih hematov, ponovitve klinične slike zaradi nepopolne sprostitve kompartmentov, kozmetično nesprejemljivih brazgotin, anestetičnih občutkov, adhezij na mišičnih ovjnicah, otekanja, limfokel ali krvavitve (6). Dolgoročno se lahko razvijejo tudi kontrakture, nevrološki primanjkljaj, kronični regionalni bolečinski sindrom in gangrene prstov zaradi poškodovanega arterijskega obtoka (3). Predvsem pogosta je Volkmannova kontraktura, ki je posledica nadomestitve poškodovanega mišičnega tkiva z vezivom, kar privede do kontraktur in motenega delovanja živcev znotraj posameznega kompartmenta (8).

Katastrofalni klinični rezultati so nezogibni, če s fasciotomijo odlašamo več kot 12 ur, pri dekompresiji znotraj 6 ur po diagnozi pa so rezultati odlični in bolniki večina popolnoma okreva. Kronični KS ima običajno odlično prognozo, vendar pa se pri kirurškem zdravljenju lahko pojavijo enaki zapleti kot pri akutnem (2, 6).

## ZAKLJUČEK

KS je resno klinično stanje, ki se pogosto pojavlja pri poškodbah okončin zaradi zvišanega tlaka znotraj posameznih mišičnih kompartmentov. Potrebna je zgodnja diagnostika, ki običajno temelji predvsem na klinični sliki, ter hitro in pravilno kirurško

ukrepanje. Pri slednjem je zelo pomembno natančno poznavanje anatomije posameznih kompartmentov ter tehnik fasciotomije. Za razliko od stanj, pri katerih ukrepamo hitro in imajo dobro prognozo, ima nezdravljen KS usodne posledice, ki lahko privedejo

do izgube okončine ali celo bolnikove smrti. Ko klinična slika po uspešnem zdravljenju izzveni, pride v poštev rekonstruktivna kirurgija, kjer poiščemo najbolj optimalno rešitev za premostitev tkivnih ali kožnih vrzeli.

---

## LITERATURA

1. Balogh ZJ, Butcher NE. Compartment syndromes from head to toe. *Crit Care Med.* 2010; 38 (9 Suppl): S445–51.
2. Gourgiotis S, Villias C, Germanos S, et al. Acute limb compartment syndrome: a review. *J J Surg Educ.* 2007; 64 (3): 178–86.
3. Kalyani BS, Fisher BE, Roberts CS, et al. Compartment syndrome of the forearm: a systematic review. *J Hand Surg Am.* 2011; 36 (3): 535–43.
4. Cortina J, Amat C, Selga J, et al. Isolated medial foot compartment syndrome after ankle sprain. *Foot Ankle Surg.* 2014; 20 (1): 1–2.
5. Steele HL, Singh A. Vascular injury after occult knee dislocation presenting as compartment syndrome. *J Emerg Med.* 2012; 42 (3): 271–4.
6. Moushine E, Garofalo R, Moretti B, et al. Two minimal incision fasciotomy for chronic exertional compartment syndrome of the lower leg. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006; 14: 193–7.
7. Dente CJ, Wyrzykowski AD, Feliciano DV. Fasciotomy. *Curr Probl Surg.* 2009; 46 (10): 779–839.
8. Leversedge FJ, Moore TJ, Peterson BC, et al. Compartment syndrome of the upper extremity. *J Hand Surg Am.* 2011; 36 (3): 544–59.
9. Manoli A, Weber TG. Fasciotomy of the foot: an anatomical study with special reference to release of the calcaneal compartment. *Foot Ankle.* 1990; 10: 267–75.
10. Power RA, Greengross P. Acute lower leg compartment syndrome. *Br J Sports Med.* 1991; 25 (4): 218–20.
11. Ojike NI, Roberts CS, Giannoudis PV. Compartment syndrome of the thigh: a systematic review. *Injury.* 2010; 41 (2): 133–6.

Prispelo 26. 5. 2014



Bogdan Vidmar<sup>1</sup>, Tadeja Pintar<sup>2</sup>

# Crohnova bolezen s težjim potekom - prikaz primera

## *Severe Crohn's Disease - Case Report*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Crohnova bolezen, operativno zdravljenje, konservativno zdravljenje, vnetje

Crohnova bolezen je kronično potekajoča bolezen neznane etiologije, ki jo skupaj z ulceroznim in intermediarnim kolitisom uvrščamo med kronične vnetne črevesne bolezni. Najpogosteje se pojavlja v industrijsko razvitih državah. Čeprav je bolezen neozdravljiva, jo lajšamo s konservativno in z operativno terapijo. Na začetek in razvoj bolezni vplivata tako dedna kot tudi okoljska komponenta, vendar osnovni vzroki in razmerje med njimi še niso popolnoma raziskani. Za opredeljevanje patomorfologije in aktivnosti bolezni uporabljamo Montrealsko klasifikacijo in Indeks aktivnosti Crohnove bolezni. V članku nazor prikazujemo potek težko potekajoče Crohnove bolezni in njeno zdravljenje od diagnoze do konca sledenja.

### ABSTRACT

KEY WORDS: Crohn's disease, surgical management, conservative treatment, inflammation

Crohn's disease is a chronic disease of unknown etiology. Together with ulcerative colitis and intermediate colitis, it forms the classification group of inflammatory bowel diseases. It is most prevalent in industrialized countries. Although by definition incurable, the disease is usually treated conservatively and surgically. The onsets and progression are influenced by genetic and environmental components; nevertheless, this has yet to be fully clarified. To make it easier to quantify pathomorphology and disease activity, the Montreal classification and the Crohn's Disease Activity Index are widely used. We used a case report to illustrate the disease's natural course and its treatment from diagnosis through to the end of our follow-up.

<sup>1</sup> Bogdan Vidmar, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; vidmar.bogdan@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je ime za skupino bolezni, katerih skupni značilnosti sta vnetje v prebavnem traktu in neznana etiologija. Imajo kroničen potek z značilnimi zagoni in vmesnimi remisijami. Ločimo ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB) s številnimi podobnostmi v kliničnem poteku, simptomih, znakih, morfoloških značilnostih in v odzivnosti na zdravlila. V nekaterih primerih razmejitev ni mogoča; takrat bolezen imenujemo intermedijarni kolitis (1). CB je kronično poteka-joča črevesna bolezen, ki bolnikom močno zmanjša kakovost življenja. Svetovna zdravstvena organizacija je vpliv CB na življenje ocenila z utežjo (angl. *disability weigh*) 0,224, kar jo postavlja ob bok bolezenskim stanjem, kot so gluhost, zastojno srčno popuščanje in terciarni sifilis (2).

## Epidemiologija

CB je pogostejša v razvitejših državah kot v državah v razvoju, njena pojavnost in pogostnost pa zadnje desetletje naraščata. V Avstraliji so leta 2005 ocenili pojavnost na 140/100.000 prebivalcev in pogostnost na 3,8/100.000, v Kanadi je pojavnost leta 2006 znašala 200/100.000, pogostnost pa 14,7/100.000 (3). Ob spremljanju podatkov napovedujejo do leta 2020 v Avstraliji dvig pojavnosti za 19,6%. Na Šrilanki je pojavljanje CB občutno nižje: leta 2010 so ocenili pojavnost na 1,2/100.000 in pogostnost na 0,09/100.000 prebivalcev (4). Zanesljivih epidemioloških podatkov za Slovenijo ni. Ferkolj in sodelavci (3) so na podlagi povernih anket po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas 1.150 bolnikov s KVČB. Ocenjena pojavnost obeh bolezni skupaj je bila tako 50/100.000, kar nas uvršča na dno evropske lestvice (3, 5). Pogosteje za CB zbolijo ženske, vrh zbolelosti pa se pri obeh spolih pojavi med 20. in 35. letom (1, 6, 7).

## Etiologija

Objavljeni so številni medicinski prispevki o poteku in zdravljenju, vendar mehanizma, ki pripelje do nastanka in vzdrževanja CB, znanstveniki še niso uspeli dokazati z gotovostjo. Raziskovalci se večinoma strinjajo, da so zunanje okolje, bolnikova genetska zasnova, črevesna mikrobna flora in imunski sistem kot vzroki med seboj prepleteni. Na podlagi rezultatov epidemioloških in laboratorijskih raziskav so se oblikovale skupine zagovornikov treh teorij o nastanku CB, čeprav se njihove trditve med seboj tudi dopolnjujejo (8).

### Teorija o avtoimunosti oz. neuravnoveženem imunskem odgovoru

CB je bila leta opredeljena kot avtoimuna bolezen. Telo naj bi imunski odgovor namesto na škodljive mikrobe usmerilo na lastne antigene oz. naj bi se imunost prebavne cevi, ki je usmerjena proti črevesni mikrobni flori, v primeru CB prekomerno aktivirala. Predpogoj za avtoimuno reakcijo je po tej teoriji genetska predizpostavljenost (9).

Teorija predvideva napake v regulatornih mehanizmih, kar se odraža v pretiranem številu limfocitnih celic T-pomagalk tipa 1 (Th1) v primerjavi s Th2 na mestu prekomernega imunskega odgovora. Odkrita je bila tudi nova vrsta celic pomagalk, Th17, ki se v večjem številu pojavlja v črevesnem tkivu bolnika s CB v primerjavi z zdravimi ljudmi. Do nepravilnega razmerja med celicami Th naj bi prišlo zaradi neznačilnih koncentracij pro-vnetnih in protivnetnih citokinov. Citokini nadzorujejo črevesno vnetje po več različnih medsebojno prepletenih poteh. Mikrobna stimulacija v epiteljskih celicah, dendritnih celicah in makrofagih spodbudi sproščanje citokinov interferona-gama, interlevkina-12 in interlevkina-23, ki imajo receptorje na še nediferenciranem limfocitu Th. Slednje sproži pretvorbo nediferenciranega limfocita Th v limfocit Th tipa 1 (10).

### Teorija o mikroorganizmih

Strokovnjaki so sprva domnevali, da je vzrok za nastanek kronične vnetne bolezni sprememba v sestavi mikrobne flore v prebavni cevi. Metagenomske raziskave so s preiskovanjem dednega materiala mikrobov dokazale spremembo v ravnovesju med različnimi in škodljivimi bakterijami pri bolnikih s CB oz. z dizbiozo (angl. *dysbiosis*). Kljub temu je zelo verjetno prvi vzrok za izgubo obrambne sposobnosti črevesne sluznice določen invazivni endocelični infektivski patogen. Raziskave opisujejo najdbe bakterij *Micobacterium avium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.* in virusa Epstein-Barr, virusov *Cytomegalovirus*, virusa herpesa simpleksa tipa 1 in 2, adenovirusov, virusa varicella-zoster in drugih (11, 12).

Bakterija *M. Tuberculosis* je v raziskavah o etiologiji CB opisovana najpogosteje. V svoji lipidni celični steni ima molekule, ki ji omogočajo fizično obrambo, onemogočajo zlitje fagosomov in lizosomov v makrofagih ter otežujejo uravnavanje normalnega imunskega odgovora s citokinskim signaliziranjem. Posebna pozornost je bila usmerjena na vrsto *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP), za katero je že dolgo znano, da povzroča Johnovo bolezen, tj. kronični enteritis pri govedu in drugi živini (13).

### Teorija nezadostnega imunskega odziva

Teorija predpostavlja, da je primarni vzrok za nastanek CB napaka v nespecifičnem imunskem odzivu, predvsem v nefunkcionalnih nevtrofilnih granulocitih. Kot posledica tega naj bi nastal kompenzator, še okrepljen imunski odgovor, gnan s pomočjo limfocitov Th1. Do zmanjšanja učinkovitih nevtrofilcev naj bi prišlo zaradi dednih ali okoljskih dejavnikov, morda celo zaradi eksotoksinov iz črevesne flore. Teorija ne trdi, da je za bolezen kriv določen patogen organizem, vendar domneva, da nefunkcio-

nalni nevtrofilci omogočijo organizmom, kot je MAP, uspešno okužbo, kar naj bi pripeljalo do CB (13).

Da bi teorijo potrdili, so znanstveniki 81 bolnikom osem tednov vsak dan vbrizgavali spodbujevalni dejavnik rasti kolonij granulocitov in makrofagov (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). Rezultati so pokazali 48 % izboljšanje v skupini z GM-CSF v primerjavi s 26 % izboljšanjem v kohorti s placebom (14).

### Asociacijske raziskave celotnega genoma

Raziskave dvojčkov so ugotovile, da genetski dejavnik prispeva več kot 50 % k nastanku CB, zato se že vrsto let odvijajo številne raziskave, ki poskušajo poiskati povezaivo med genetskimi mutacijami in klinično sliko (15). Leta 2001 so prišli do prvega pomembnega odkritja: gen *NOD2/CARD15* na kromosomu 16 je bil zaporedno dokazan v več raziskavah. Leta 2003 so s projektom Human Genome Project dokončno razkrili zaporedje DNA. To je omogočilo razmah asociacijskih raziskav celotnega genoma (angl. *genome-wide association studies*, GWAS) po letu 2005, v katerih so s pomočjo tehnologije biočipov poiskali polimorfizme v človeškem genomu, ki so statistično povezani s pojavljanjem CB in drugih bolezni nepoznanega vzroka (16). Potrdili so *NOD2/CARD15*, našli pa so vsaj še šest pomembnih genov: *ATG16L1*, *IL23R*, *IL12B*, *SLC22A4*, *SLC22A5* in *IRGM* (17, 18). *ATG16L1* in *IRGM* sta genetska zapisa za proteina, ki sodelujeta pri fagocitozi v makrofagih in monocitih, *SLC22A4* in *SLC22A5* sta genetska zapisa za proteina OCTN1 in OCTN2, transmembranska transporterska proteina za pozitivno nabite ione, *IL12B* in *IL23R* pa imata ključno vlogo pri citokinskem vnetnem odzivu in pomnoževanju limfocitnih celic Th17 (19, 20).

Brez dvoma ima CB močno genetsko komponento, vendar k njenemu nastanku prispeva več genov in tudi več polimorfizmov znotraj posameznega gena. Razlike se

pojavnjajo tako med posamezniki kot tudi med različnimi geografskimi področji in državami. Na Kitajskem so npr. našli statistično značilno ujemanje popolnoma drugih polimorfizmov gena za zapis beljakovine IL23R kot v evropskih raziskavah (21).

## Patomorfologija

Bolniki s CB imajo lahko prizadet katerikoli del prebavne cevi od ust do danke, a je prizadetost zgornjega dela veliko redkejša kot prizadetost spodnjega dela. Približno ena tretjina bolnikov ima prizadet terminalni ileum, ena tretjina kolon, ostali pa oba predela. V drugih predelih so vnetne spremembe manj pogoste. Prebavna cev je prizadeta v pasovih z vmesnimi zdravimi predeli. Morfološke značilnosti razvite bolezni so: ostro omejeno vnetje v celotni debelini stene črevesja s poškodovano sluznico, v od 40 do 60 % prisotnost nenekrozantnih granulomov ter ozke in globoke fisure, ki dajejo vtis tlakovane ceste (22).

Ločimo tri različne vzorce, s katerimi lahko opredelimo potek bolezni (23):

- Pri vnetni obliki CB je prisotna predvsem zadebelitev stene prebavne cevi kot posledica vnetnega edema.
- Pri strikturni obliki CB je najbolj izrazito brazgotinjenje, ki zožuje svetlino prebavne cevi in povzroča motnje prehodnosti.
- Pri penetrantni obliki CB se tvorijo globoke razjede, ognjoki in fistule. Nastanejo lahko povezave svetline prebavne cevi s peritonealno votlino, povezave med črevesnimi vijugami, povezave med svetlino prebavne cevi in sosednjimi organi ter preko kože z zunanostjo.

Našteti vzorci se pogosto med seboj prepletajo. V začetnem poteku bolezni je prevladujoča vnetna oblika, z napredovanjem bolezni pa lahko pričakujemo, da se bosta pojavili tudi strikturna in penetrantna oblika. Vzorec bolezni in višina prizadetosti v prebavni cevi narekujeta klinično sliko, s katero se bo CB pokazala (24).

## Klinična slika

Prvi znaki so po navadi utrujenost in hujšanje. Bolezen se nadaljuje z rahlo povišano telesno temperaturo, izgubo apetita, slabim počutjem, driskami in bolečinami v trebuhu, ki so lahko stalne ali v obliki krčev (6).

Prizadetost zgornje prebavne cevi se kaže s slabostjo, bruhanjem, težkim in bolečim požiranjem (25). Pri bolezni tankega črevesa je v 90 % prisotna bolečina v trebuhu, izguba teže (zaradi izgube apetita ali izogibanja hranjenju) ter napet in boleč trebuh. Simptomi pri prizadetosti debelega črevesa so tekoče odvajanje blata s primesjo krvi ali brez, bolečina v trebuhu, vročina in meteorizem. Simptomi zaradi prizadetosti analnega predela so prisotni pri 40 % bolnikov s CB in se kažejo s perianalnim iztekanjem črevesne vsebine, bolečinami pri odvajanju blata, hipertrofičnimi izpuščaji po koži ob zadnjiku in s težavami s težkim odvajanjem/zadrževanjem blata (26).

Pogosto se pojavljajo tudi zunajčrevesna bolezenska znamenja; najpogosteje artritis, ankilozirajoči spondilitis ter spremembe na koži in očeh. Prizadetost sklepov je precej pogosta in časovno sovпада z aktivnostjo črevesne bolezni. Najpogosteje so prizadeti kolenski, skočni in zapestni sklep, značilne pa so bolečine v križu (1, 6).

Za lažjo opredelitev od leta 2005 uporabljamo Montrealsko klasifikacijo CB (tabela 1), ki bolnike deli na podlagi lokalizacije, vzorca poteka bolezni in starosti bolnika ob postavitvi diagnoze CB (27). Namen klasifikacije je omogočiti pregled nad kliničnim stanjem bolnika, oceno prognoze, izbor najprimernejšega zdravljenja in standardizacijo za raziskave.

Največja pomanjkljivost Montrealske klasifikacije je dejstvo, da je CB dinamičen proces, saj se aktivnost bolezni s časom neprestano spreminja. Slednjo zato opredelimo z Indeksom aktivnosti CB (angl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) (tabela 2) (28).



**Tabela 1.** Montrealska klasifikacija Crohnove bolezni (27).

Kategorija	Oznaka	Opis
Starost ob diagnozi	A1	16 let in manj
	A2	med 17 in 40 let
	A3	41 let in več
Lokalizacija	L1	ileum
	L2	kolon
	L3	ileum in kolon
	L4	izolirana zgornja prebavna cev
Vzorec poteka bolezni	B1	nestenozirajoča, neperforantna
	B2	stenozirajoča
	B3	perforantna
	p <sup>a</sup>	perianalna prizadetost <sup>a</sup>

<sup>a</sup> - Podrazred p dodajamo k oznakam B1-B3, kadar je prisotna tudi perianalna prizadetost.

**Tabela 2.** Indeks aktivnosti Crohnove bolezni opredeljuje, ali je bolnik v fazi remisije ali zagona bolezni. Vsota točk pod 150 pomeni, da je bolnik v popolni klinični remisiji. Vsota točk nad 450 pomeni, da je bolnik v fazi akutnega zagona bolezni. Vsota točk 150–450 opredeljuje linearno skalo aktivnosti bolezni med remisijo in akutnim zagonom (28).

Kategorija	Opis	Utež
Tekoče ali zelo mehko blato	Vsota vseh odvajanj tekočega ali mehkega blata v zadnjih sedmih dneh.	2
Bolečina v trebuhu	Vsota zadnjih sedmih dni. Jakost bolečine za vsak dan pomnožite z utežjo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brez bolečine = 0,</li> <li>• blaga bolečina = 1,</li> <li>• zmerna bolečina = 2 ali</li> <li>• močna bolečina = 3.</li> </ul>	5
Splošno dobro počutje	Vsota zadnjih sedmih dni. Oceno počutja za vsak dan pomnožite z utežjo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobro počutje = 0,</li> <li>• slabše kot po navadi = 1,</li> <li>• slabo = 2,</li> <li>• zelo slabo = 3 ali</li> <li>• nevzdržno = 4.</li> </ul>	7
Zunajčrevesna bolezenska znamenja	Pojav katerega od naštetih zunajčrevesnih bolezenskih znamenj v zadnjih sedmih dneh: <ul style="list-style-type: none"> <li>• artritis ali bolečine v sklepih,</li> <li>• razjede kože ali ustne sluznice,</li> <li>• iritis ali uveitis,</li> <li>• analna fisura, fistula ali perianalni ognojek;</li> <li>• druge fistule kože in</li> <li>• telesna temperatura nad 37,8 °C.</li> </ul>	20 vsaka alineja
Opiatno zdravljenje tekočega odvajanja blata	V primeru opiatnega zdravljenja – vse točke.	30
Rezistenca v trebušni votlini	Ugotovitev ob tipanju trebuha se pomnoži z utežjo.	10
Hematokrit	Če ima moški hematokrit nad 0,47 in ženske nad 0,42 – vse točke.	6
Telesna teža	$100 \times [1 - (\text{telesna teža} / \text{standardna teža}^a)]$	1

<sup>a</sup> - Standardna teža je opredeljena glede na višino (npr. za 180 cm visokega moškega je standardna teža 78 kg).

## Diagnostika

Na CB pomislimo pri bolnikih s kronično drisko, s primesjo krvi ali brez, bolečinami v trebuhu, oslABLJENO absorpcijo, perianal -nimi spremembami in značilnimi zunajčrevesnimi znaki. Za diagnozo je najprimernejša kombinacija neinvazivnih testiranj z endoskopijo in/ali slikovnimi metodami (1, 6).

Krvni testi zdravnika usmerjajo oz. napeljujejo na sum, niso pa dovolj specifični za končno diagnozo. Pogosto ugotavljamo levkocitozo, povišane vrednosti sedimentacije krvnih teles in C-reaktivnega proteina, v zadnjem času pa tudi protitelesa ASCA (angl. *anti-saccharomyces cerevisiae antibodies*) in p-ANCA (angl. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) v krvi ter proteina kalprotektin in laktoferin v blatu. Slednja se ob intestinalnem vnetju sproščata iz nevtrofilnih granulocitov. Kot kazalca KVČB imata dobro občutljivost, vendar slabo specifičnost, zato ju uporabljamo za izključevanje CB (29).

Ileokolonoskopije in biopsije ostajajo zlati standard pri postavitvi diagnoze. V preteklih nekaj letih so se inštrumenti občutno tehnično izboljšali. Sodobne tehnike s kapsulo ali z dvojnimi balonom omogočajo tudi pregled tankega črevesa (6, 29).

Rentgensko kontrastna preiskava debelega črevesa, irigografija, je v obdobju videoendoskopije izgubila svoj odločilni pomen, poleg tega je v zgodnji fazi CB pogosto neznačilna. Preiskava je indicirana le, kadar kolonoskopija ni mogoča ali je celo kontraindicirana. Rentgenski kontrastni preiskavi tankega črevesa, jejunoileografija in enteroklizna, sta pomembna diagnostična postopka tega dela prebavil pri CB. Pri jejunoileografiji bolnik popije kontrast, pri enteroklizi pa ga doziramo po nazogastrični cevki. Radioizotopsko preiskavo z označenimi levkociti lahko uporabimo kot dopolnilno endoskopskim in rentgenskim preiskovalnim tehnikam (1).

Enterografija z računalniško tomografijo (angl. *CT-enterography*) in mangnetno

resonančna (MR) enterografija sta slikovni diagnostični metodi za tanko črevo, ki se vedno bolj uveljavljata tudi za diagnostiko CB. S pomočjo izboljšane časovne in prostorske ločljivosti metodi omogočata prepoznavo skritih črevesnih krvavitev, malih črevesnih novotvorb in nekroz, predvsem pa sta uporabni za ločevanje med aktivnimi in kroničnimi vnetnimi procesi v črevesu. Slednje veliko pripomore k pravilni izbiri farmakološkega zdravljenja in odločitvi za kirurški poseg (30).

## Zdravljenje

### Konservativno zdravljenje

Zdravljenje je usmerjeno v blaženje simptomov ter doseganje in podaljševanje remisij, saj etiologija bolezni še ni pojasnjena. V prvih zagonih, ko je diagnoza še dvomljiva, drisko kratkotrajno zdravimo z anti-diaroičnimi zdravili (loperamid, atropin) in hkrati poskušamo zmanjšati trebušne krče (propantelin, diciklomin) (6). Če izboljšanja ni, v zdravljenje kmalu vpeljemo kombinacijo antibiotikov, najpogosteje metronidazola in ciprofloksacina. Črevesno simptomatiko, pri kateri z antibiotičnim zdravljenjem ne uspemo doseči izboljšanja, začnemo zdraviti s protivnetnimi zdravili. Prva izbira je sulfasalazin samostojno ali v kombinaciji z mesalazinom oralno in lokalno (kadar je prizadeta rektosigma), ob dobri aplikaciji lahko tudi descendenti kolon (31). Če je opisano zdravljenje neuspešno oz. če je aktivnost CB zmerna do huda, primarni terapiji dodamo kratkotrajno kortikoidno zdravljenje ali jo z njim začnemo. Zdravilo izbora je prednisonol. Kortikosteroide zaradi številnih stranskih učinkov uporabljamo le kratek čas. Kadar so neučinkoviti oz. imajo prehude stranske učinke, uporabimo imunomodulatorje (azatioprin, metotreksat). Če sumimo na sočasno okužbo bližnjih organov ali sepso, v zdravljenje ponovno vpeljemo antibiotik metronidazol. Indiciran je predvsem pri bolnikih, ki imajo prizadet tudi perianalni predel (6, 31).

Omejena uspešnost konvencionalnih terapevtskih pristopov je v zadnjem desetletju botrovala poskusom razvoja novih bioloških učinkovin, pri čemer so se znanstveniki opirali na znanje o imunoloških mehanizmih. Infliksimab je himerno človeško-murino protitelo, ki se veže in blokira topne in transmembranske oblike dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ). Za učinkovite so se v kliničnih preizkusih in zadnje čase tudi pri zdravljenju na ljudeh pokazala tudi rekombinantna človeška protitelesa proti TNF- $\alpha$  (adalimumab). Fragmenti monoklonskih protiteles proti TNF- $\alpha$  (certolizumab pergol), fuzijski proteini s topnimi receptorji TNF- $\alpha$  (etanercept, onercept), rekombinantni človeški protivnetni citokin interleukin-10 (ilodekain) in protitelesa proti interferonu-gama (fontolizumab), receptorju za interleukin-2 in interleukin-12 so še v fazi kliničnih preizkusov. Potekajo klinične raziskave o uporabnosti bioloških učinkovin, ki preprečujejo dostop vnetnih celic do mesta vnetja, omejujejo tkivne poškodbe zaradi vnetja in spodbujajo obnovo tkiv (31).

### Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje CB je simptomatsko in je indicirano le ob neuspehu zdravljenja z zdravili, krvavitvi, perforaciji, fistuli, ognojku, toksični dilataciji, zapori, pojavu malignega procesa, zunajčrevesnih bolezenskih znakov in zastoju v rasti. Od pojava prvih simptomov do dvajsetega leta se v Združenih državah Amerike operativno zdravi 75 % bolnikov z diagnozo CB. Kadar je prizadet terminalni ileum oz. vzpenjajoči se del debelega črevesa, operativno zdravijo kar 90 % bolnikov (32).

### Kirurške tehnike

Intestinalna resekcija je najpogosteje uporabljen poseg, saj z njim zdravnik kirurg hkrati odstrani vnetno žarišče in izključi možnost prehodnostne motnje zaradi brazgotinjenja. Oblikovanje perkutane stome je

umetna povezava črevesne svetline z zunanostjo, preko katere črevesna vsebina zapusti prebavno cev. Kirurška tehnika je pogosto uporabljena pri operacijah bolnikov s CB. Začasna stoma ščiti distalno postavljeno anastomozo pred obremenitvijo s črevesno vsebino in jo s kasnejšim kirurškim posegom odstranimo. Stalno stomo uporabimo v primeru težko potekajoče perianalne bolezni in nadomesti delovanje analnega sfinktra pri odvajanju blata. Strikturoplastika je poseg, s katerim omogočimo razrešitev zožitve brez skrajšanja črevesa (32). Poznamo Heinecke-Mikuliczevo tehniko za kratke zožitve ter Finneyjevo in Jaboulayjevo tehniko za strikturo, ki so daljše. Strikturoplastike zmanjšajo verjetnost nastanka sindroma kratkega črevesa, vendar se poveča verjetnost ponovitve bolezenskega procesa. Nekateri kirurgi svetujejo, da je pri oblikovanju anastomoz pri bolnikih s CB bolje uporabiti tehniko stranskih stikov (angl. *side-to-side anastomosis*) kot pa tehniko združevanja koncev (angl. *end-to-end anastomosis*), vendar se mnenja med seboj pogosto razlikujejo (33).

### Laparoskopija

Indikacije za laparaskopsko operacijo CB so enake kot za laparatomijsko. V zadnjih letih se je izkazala za varno in uspešno tehniko. Najprimernejša je za mlade bolnike v pretežno dobri fizični kondiciji, ki si želijo čim manjšo pooperativno brazgotino. Primerna je tudi za bolnike, ki bodo verjetno potrebovali ponovne operacije v kasnejšem postopku zdravljenja. Laparaskopska operacija je težko izvedljiva ob obsežnem vnetju, zadebeljenem mezenteriju, prisotnosti zarastlin, ognojkov in fistul ter prisotnosti številnih vnetnih področjih, vendar je kontraindicirana samo, kadar je bolnik tako kritično bolan, da ne bi prenesel višjega tlaka plinov v peritoneju ob operaciji. Kontraindikacija je tudi močno vnetno spremenjena anatomija trebušne votline (32).

Kirurg vedno odstrani zgolj oboleni predel, saj se želimo izogniti sindromu kratkega

črevesa, ki se pojavi zaradi obsežnih operativnih resekcij. Široke resekcije oz. daljši varnostni rob ne izboljša poteka CB oz. ne zmanjša umrljivosti bolnikov (32).

## **PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA S TEŽJE POTEKAJOČO CROHNOVO BOLEZNIJO**

Mladi gospod do 20. leta starosti ni imel težav z zdravjem. Razen endoskopske operacije kolena namreč ni imel drugih posegov. Njegovi sorodniki do drugega kolena niso imeli kroničnih obolenj prebavil, bolezen ni prebavil s pomanjkanjem prebavnih sokov, sladkorne bolezni, malignih bolezni, bolezni imunske pomanjkljivosti ali endokrinih motenj. Tudi druga dedna obolenja se v družini ne pojavljajo. Večkrat je imel v jesenskem času težave z redkim odvajanjem blata in meteorizmom, ki so vedno doslej izzvenele brez dodatnega zdravljenja. Pripisoval jih je virusnim okužbam. Živi v večstanovanjskem objektu v mestu.

V starosti 21 let se je v jesenskem času pojavila bolečina v trebuhu, odvajanje mehkega blata in meteorizem, vendar močnejše kot večinoma doslej. Prve bolečine so se pojavile ob fizični aktivnosti, zatem so se sčasoma stopnjevale. Postajal je slaboten, bolečine so bile izrazito močne ob kašljanju in spremembah položaja, medtem ko v mirovanju bolečin ni imel. V zadnjih dveh mesecih je izgubil 5 kg telesne teže. Ker so simptomi trajali več kot 14 dni, ga je pregledal izbrani osebni zdravnik. Izmeril je telesno temperaturo 38,5 °C in vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) 237 mg/l, zato ga je napotil na Klinični oddelek za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (KOG), kjer je bil sprejet na bolnišnično zdravljenje.

Ob kliničnem pregledu so odkrili na dotik bolečo oteklino v levem spodnjem kvadrantu. Laboratorijski izvidi so potrdili aktivno vnetje, blago anemijo in trombocitemijo – vrednost trombocitov v krvi je bila povišana ( $950 \times 10^9/l$ ), prav tako število lev-

kocitov ( $11,7 \times 10^9/l$ ), hematokrit in vrednosti krvnega hemoglobina sta bila znižana (85 g/l in 0,276); povprečna velikost rdečih krvnih telesc je bila pod spodnjo mejo (69,0 fl). Urinokultura po Sanfordu ni pokazala rasti na gojišču, negativne so bile tudi hemokulture. Rentgenski pregled prsnega koša ni pokazal posebnosti. Ob pregledu blata znakov za okužbo s paraziti niso opazili, po nanosu blata na gojišče (koprokultura) so izolirali glive kvasovke.

Kljub uvedbi dvotirne antibiotične terapije s ciprofloksacinom in z metronidazolom ter antimikotične terapije bolniku v tednu dni ni upadla telesna temperatura. Pri preiskavi s kolonoskopijo so ugotovili za CB značilne spremembe v rektumu, cekumu in terminalnem ileumu. Po uvedbi zdravljenja z metilprednizolonom je v roku 24 ur telesna temperatura upadla pod 37 °C, zniževati so se začele vrednosti vnetnih parametrov, medtem ko sta hematokrit in hemoglobin blago porastla. Bolnika so v izboljšanem stanju odpustili v domačo oskrbo z navodili, naj odmerke kortikosteroidov zmanjšuje do prenehanja jemanja. Postavili so diagnozo CB.

Leto dni po prvem zdravljenju v bolnišnici se je poslabšanje ponovilo z enakimi bolezenskimi znaki, le da je tokrat opazil tudi vnetje sluznice ustne votline, pretirano slinjenje in pekoče požiranje. Med bolnišničnim zdravljenjem so po uvedbi antibiotične terapije s ciprofloksacinom, antimikotične terapije s flukonazolom ter po protivnetnem zdravljenju z metilprednizolonom in azatioprinom vnetni parametri ponovno upadli; črevesne težave in težave z ustno sluznico so izzvenele. Test absorpcije železa je pokazal slabo absorpcijsko sposobnost prebavne cevi, zato je prejel tudi preparate železa v parenteralni obliki. Odpuščen je bil v domačo oskrbo z navodili, naj se zgleda na rednih pregledih. Sčasoma je opustil vsa zdravila, razen zdravljenja z azatioprinom 50 mg dvakrat dnevno.

Leto in pol po drugem zdravljenju v bolnišnici se je ponovil zagon CB. Tokrat so že

poznane simptome spremljale krčevite bolečine v levem spodnjem kvadrantu trebušne votline, boleče odvajanje blata in novonastala perianalna fistula. Z MR so potrdili obstoj perianalne fistule, ognjok in močno vnetno spremenjeno sluznico sigmoidnega dela debelega črevesa. Na kirurškem konziliju so odločili, da je indicirano operativno zdravljenje.

Na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (KOAK) so napravili resekcijo sigme z ognjokom in zaprtje perianalne fistule. Bolnik je po operaciji uspešno okreval. Prejemal je infuzije glukosaliničnih raztopin, analgetike, antibiotike (ciprofloksacin in metronidazol), antitrombotično in antiulkužno zaščito. Osem dni po operaciji so bolnika odpustili v domačo oskrbo. Doma je prejemal terapijo sulfasalazin 500 mg 3 tablete dnevno in azatioprin 50 mg 2 tableti dnevno ter zdravila za osteoporozo (kalcijev karbonat in alfacalcidol). Na 3–4 mesece je bil naročen na kontrolo hemograma in jetrnih testov.

Naslednji dve leti in pol je bolnik preživel v remisiji z enim samim zagonom, ki ga je prebolel ambulantno ob antibiotični terapiji z metronidazolom. Ves ta čas je prejemal azatioprin 50 mg 3 tablete dnevno.

Pri starosti 29 let je ponovno prišlo do močnega poslabšanja CB. Sprva so se simptomi kazali z retropubično bolečino, meteorizmom in slabšim apetitom. Ob pregledu na KOGA so našli tudi mikrocitno anemijo. Ponovno so uvedli začasno zdravljenje z železovim (III) proteinsukcinatom, metilprednizolonom, ciprofloksacinom in metronidazolom. Po kratkotrajnem izboljšanju so se čez tri mesece simptomi ponovili, tokrat se je pojavila tudi pekoča bolečina ob odvajanju vode, v urinu je opazil sledove krvi in mehurčke zraka. Po posvetu z infektologom so uvedli intravenozno zdravljenje s ceftriaksonom. MR trebušne votline je prikazala 2 × 2,5 cm velik infiltrat na mestu, kjer so bile ozkočrevesne vijuge zlepljene

s steno sečnega mehurja. Cistografija s kontrastnim sredstvom je potrdila obstoj fistule. Na kirurškem konziliju je bilo sklenjeno, da je indicirano operativno zdravljenje. Na KOAK so v splošni anesteziji napravili ileocekalno resekcijo, levo hemikolektomijo, holecistektomijo in zašitje sečnega mehurja. Okrevanje je bilo zelo podobno kot pri predhodnem operacijskem posegu. Že osmi dan po operaciji je bil odpuščen v domačo oskrbo. Histopatološka preiskava je prikazala za CB značilne bolezenske spremembe. Znakov malignega procesa niso našli.

Po operaciji je ponovno prišlo do remisije bolezni. Prvo leto bolnik ni prejemal nobene terapije, a kljub temu ni imel nobenih simptomov, značilnih za CB. Pol leta po drugi operaciji so mu uvedli oralno zdravljenje z mesalazinom 500 mg trikrat dnevno, kljub temu da niti klinično niti laboratorijsko ni bilo znakov novega zagona bolezni. Občasno je še prejemal železov (III) proteinsukcinat, s pomočjo katerega so bile vrednosti hemoglobina in hematokrita v okviru normalnih.

Po približno treh letih popolne remisije je nato nenadoma prišlo do ponovnega močnega zagona bolezni z visoko temperaturo, mrzlico, motnjami prebave in bolečino v trebušni votlini. Tokrat je bolnik odklonil zdravljenje z azatioprinom in metronidazolom, saj naj bi ju slabo prenašal. Mesalazin se je izkazal za neučinkovitega. Tokrat so uvedli zdravljenje z budenozidom in metotreksatom, saj se je bolezen izkazala za odvisno od metilprednizolona, ter antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom. Hitro so se pokazali stranski učinki metotreksata (vnetje ustne sluznice, predvsem po jeziku in dlesnih; novonastale eflorescence po koži; v laboratorijskem izvidu ugotovljena znižana vrednost levkocitov in trombocitov), zato ga je bolnik prenehal jemati. Po mesecu blagega izboljšanja so se simptomi ponovno vrnil. Kontrolna kolonoskopija je pokazala močno aktivno bolezen, posamezne afte

in pordelo anastomozo z ulkusom. Zaradi izčrpanja drugih možnosti zdravljenja se je bolnik ob zdravniškem nasvetu odločil za zdravljenje z biološkimi zdravili. Zdravljenje je nadaljeval z budenozidom in infliksimabom, pred tem pa je opravil še presejalne teste za HIV in tuberkulozo.

Mesec dni od začetka zadnjega zagona, pri starosti 33 let, je prejel prvi odmerek intravenoznega infliksimaba 400 mg, zdravljenje z budenozidom pa je opustil. Ko se je čez 14 dni zgledal na drugo aplikacijo infliksimaba, je poročal o neverjetno dobrem občutku: simptomi so skoraj v celoti izzveneli, stranskih učinkov ni opazil. Tretjo aplikacijo je prejel po štirih tednih, nato pa so aplikacije infliksimaba sledile v razmaku osmih tednov. Ob tem je občasno jemal preparate železa. CB je bila ves čas v remisiji, bolnik se je počutil odlično.

Pol leta po uvedbi bioloških zdravil so laboratorijsko preverili vrednosti vnetnih parametrov. CRP in hitrost sedimentacije eritrocitov sta bila blago povišana (24 mg/l in 16 mm/h), vrednosti levkocitov so bile normalne. Ker bolnik znakov bolezni ni imel, je nadaljeval z enakim zdravljenjem. Posamezne vmesne kontrole so pokazale, da so vnetni parametri vztrajali na približno enakih vrednostih.

Leto dni od uvedbe bioloških zdravil je bolnik prejel deseto aplikacijo infliksimaba. Dobro počutje je vztrajalo, znakov aktivne CB bolnik ni imel. Kljub temu je laboratorijsko izmerjena vrednost CRP tudi tokrat znašala 33 mg/l, povišano je bilo tudi število levkocitov v krvi ( $12,7 \times 10^9/l$ ). Zaradi omenjenih izvidov so se ambulantno odločili za novo kontrolno kolonoskopijo. Slednja je prikazala ponovno aktivno bolezen v predelu kolona in anastomoze. Zaradi očitnega popuščanja zdravljenja z biološkimi zdravili so se odločili za zmanjšanje razmika med aplikacijami infliksimaba na šest tednov. Ob zadnji kontroli je bil bolnik brez simptomov CB, le pri globoki palpaciji je začutil bolečino v levem spodnjem

kvadrantu trebušne votline. Nadaljujejo s sledenjem.

## RAZPRAVA

Opisan potek bolezni lahko opredelimo kot CB s težkim potekom. Kljub aktivnemu sodelovanju pri vseh vrstah zdravljenja bolnik namreč od začetka bolezni do sedaj doseže največ triletno remisijo. Bolnik sam ocenjuje, da v povprečju preboli en zagon letno. Občutek ima, da bolezen s časom napreduje in da so bolezenski znaki ob zagonih vedno močneje izraženi. CB močno vpliva na kakovost njegovega življenja, saj meni, da je močno omejen pri vsakodnevnih dejavnostih tako iz zasebnega kot poklicnega vidika. Poleg tega mora veliko pozornosti posvetiti pravilnemu prehranjevanju. Bolezen se je začela že pri 21 letih, torej je breme bolezni veliko.

Patomorfološko lahko opisani primer bolezni opredelimo kot perforantno in vnetno CB. Anatomsko je omejena na prebavno cev distalno od terminalnega ileuma, a vseeno poteka področno (prizadetost rektosigme, terminalnega ileuma, anastomoze) z vmesnimi predeli zdrave črevesne sluznice – patomorfološko značilno za CB. Po Montrealski klasifikaciji bi bolnika lahko uvrstili v razred A2L3B2-B3<sup>P</sup>. Aktivnost bolezni pri bolniku neprestano niha: pri aktivnih zagonih CDAI močno preseže 450 točk, medtem ko se v času remisij spuсти pod 150 točk. Znaki za zunajčrevesno CB niso prepričljivi: ulkusi ustne sluznice bi lahko bili virusnega ali glivičnega izvora, odzvali so se na tarčno zdravljenje in se v kasnejšem poteku bolezni niso več pojavljali.

Sum na diagnozo CB je bil postavljen že v času prve bolnišnične obravnave zaradi značilne klinične slike in potrjen z izločitvijo patološkega povzročitelja, slikovnih preiskovalnih metod (gastroskopija, MR) in odzivom na protivnetno zdravljenje.

Pri bolniku so bili med potekom bolezni uporabljeni številni načini zdravljenja:

- V začetku je zadostovalo zdravljenje z imunosupresivom azatioprinom (100–150 mg).
- Akutne zagone so umirili s kombinacijo antibiotičnega in kortikosteroidnega zdravljenja – z azatioprinom za vzdrževalno zdravljenje po doseženi remisiji. Zdravljenje se je začelo po smernicah z visokim odmerkom metilprednizolona (32 mg) z znižanjem vsake tri dni po 4 mg do prenehanja. Antibiotično zdravljenje izbora za CB je kombinacija ciprofloksacina in metronidazola. Pri bolniku je bila uporabljena pri zagonih s povišanimi vrednostmi vnetnih kazalnikov, povišano telesno temperaturo in mrzlico.
- Zaradi zapletov vnetnega dogajanja v črevesni steni je bil bolnik zdravljen z operacijskim posegom. V obeh primerih je bila narejena laparatomija, saj je močno vnetno spremenjena anatomija prebavne poti kontraindikacija za laparaskopsko metodo. Uporabljena je bila metoda resekcije, s katero so bili odstranjeni najbolj prizadeti deli črevesa. Fistule na mehurju so bile zaprte z enostavnimi šivi.
- Po izčrpanju drugih možnosti zdravljenja je bilo uvedeno zdravljenje z biološkimi zdravili. Sprva zelo uspešno zdravljenje je po letu in pol uporabe (dokler smo bolnika še sledili) začelo kazati prve znake popuščanja učinkov: počasna rast vnetnih kazalnikov, znaki vnetja pri kolonoskopskem pregledu in pri zadnjem pregledu blaga bolečina pri globoki palpaciji trebuha.

## ZAKLJUČEK

S klinični primerom smo želeli ponazoriti nepredvidljivost procesa in vpliv bolezni na

kakovost življenja pri bolnikih s težko potekajočo CB, ki je neodzivna na konservativno zdravljenje. Pri našem bolniku, žal, kljub upoštevanju kliničnih smernic in aktivnemu sodelovanju bolnika nismo uspeli doseči zadovoljive remisije. K sreči CB ne prizadene vseh bolnikov z enako jakostjo. Pri nekaterih lahko že nizki odmerki povzročijo dolgoročne remisije in posledično blažji klinični potek z redkejšimi zapleti.

Ker je etiologija CB še vedno nepojasnjena, vzročnega zdravljenja ne poznamo. Vse vrste zdravljenja, ki se jih poslužujemo pri delu s takšnimi bolniki, so zgolj blaženje in odpravljanje bolezenskih simptomov. Žal zdravljenje ne prinaša zgolj koristi. Večina zdravilnih učinkovin ne vpliva le na imunski odziv prizadetega dela prebavne cevi, ampak oslabi tudi imunsko obrambo celotnega organizma, to pa poveča možnost oportunističnih okužb. Citostatska zdravila in kortikosteroidi imajo ob pretirani uporabi številne neprijetne stranske učinke. Antibiotično zdravljenje spremeni mikrobiotsko ravnovesje črevesne flore in povzroči dodatne motnje v presnovi. Ravno zato mora biti zdravljenje prilagojeno vsakemu bolniku posebej in odmerki določeni tako, da omogočijo najboljše razmerje med terapevtskimi in neželenimi učinki.

Trud, ki je bil zadnja leta vložen v odkrivanje vzrokov CB, je že omogočil preboj na področju dedne predizpostavljenosti, vloge mikropatoloških dejavnikov in okvar celičnih mehanizmov. Prihodnost zdravljenja CB je zagotovo skrita v boljšem poznavanju skrivnostih bolezni, ki je za nas v veliki meri še misterij.

**LITERATURA**

1. Markovič S. Bolezni prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS; 1998. p. 394–400.
2. World Health Organization: Disability weights, discounting and age weighting of DALYs [internet]. Geneva, Switzerland: WHO; c2013 [citirano 2013 Nov 23]. Dosegljivo na: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/daly\\_disability\\_weight/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/)
3. Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne bolezni. *Gastroenterolog*. 1998; 2: 5–6.
4. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 25–32.
5. Pintar T, Carli T, Jelenc F, et al. Epidemiološke posebnosti operiranih bolnikov s Crohnovo boleznijo v slovenski populaciji. *Gastroenterolog Ljubl*. 2010; 15: 24–34.
6. eMedicine: Crohn Disease [internet]. New York: WebMD; c1994–2010 [citirano 2010 Mar 17]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview/>
7. Australian Crohn's and Colitis Association (ACCA). Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis [internet]. Sydney: Access Economics; 2007 [citirano 2011 Jul 23]. Dosegljivo na: <http://www.crohnsandcolitis.com.au/access-economics.php/>
8. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis*. 2007; 8: 171–8.
9. Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the ethiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit*. 2006; 12: RA27–33.
10. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005; 6: 1133–41.
11. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2193–201.
12. Knösel T, Schewe C, Petersen N, et al. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol Res Pract*. 2009; 205: 223–30.
13. Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the ethiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit*. 2006; 12: RA27–33.
14. Marteau P, Chaput U. Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. *Dig Dis*. 2011; 29: 166–71.
15. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun*. 2005; 6: 637–45.
16. Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig Dis*. 2009; 27: 226–35.
17. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008; 40: 955–62.
18. Potocnik U. Odkrivanje genov za kronične vnetne črevesne bolezni – model za genetske študije kompleksnih bolezni? In: Filipič M, Zajc I. *Genetika 2006*, 4. Kongres Slovenskega genetskega društva in 2. srečanje Slovenskega društva za humano genetiko, z mednarodno udeležbo; 2006 Sep 28–Oct 1; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko genetsko društvo; 2006.
19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 314 (5804): 1461–3.
20. Wang K, Zhang H, Kugathasan S, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet*. 2009; 84: 399–405.
21. Bin C, Zhirong Z, Xiaoqin W, et al. Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. *J Genet*. 2009; 88: 191–6.
22. Robbins SI. The Oral Cavity and the Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, et al, eds. *Robbins basic pathology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 579–80.
23. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6: 8–15.
24. Steinhart AH, Girgrah N, McLeod RS. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4: 228–34.
25. Decker GA, Loftus EV, Jr, Pasha TM. Crohn's disease of the esophagus: Clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7: 113–9.



26. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979; 77: 898–906.
27. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749–53.
28. Thia K, Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, et al. Short CDAI: development and validation of a shortened and simplified Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 105–11.
29. Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician*. 2009; 38: 956–61.
30. Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, et al. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics*. 2010; 30 (7): 1955–70.
31. Ferkolj I. Novosti v terapiji KVČB. In: Vidali P, ed. 2. kongres Združenja internistov SZD, novosti in aktualnosti; 2005 Oct 21–22; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Interna medicina; 2005.
32. Hazabent M, Ivanecz A, Koželj M, et al. Kirurško zdravljenje zapletov Crohnove bolezni. *Med Mes*. 2007; 3: 65–70.
33. Parray FQ, Wani ML, Bijli AH, et al. Crohn's disease: a surgeon's perspective. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17 (1): 6–15.

Prispelo 26. 11. 2013



Nejc Pavšič<sup>1</sup>, Bojan Štrus<sup>2</sup>, Tomaž Ključevšek<sup>3</sup>

## Priapizem in prikaz kliničnega primera

### *Priapism and Clinical Case Presentation*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: erekcija, ishemični priapizem, neishemični priapizem, erektilna disfunkcija

Priapizem je stanje nehotene delne ali popolne erekcije, ki traja več kot štiri ure in lahko sledi spolni stimulaciji ali pa z njo ni povezan. Poznamo tri tipe priapizma: ishemični (nizkopretočni), neishemični (visokopretočni) in intermitentni tip priapizma. Ishemični priapizem predstavlja utesnitveni sindrom penisa in je urološka urgenca, saj lahko vodi v trajno okvaro erektilne funkcije. Neishemični priapizem je običajno posledica travmatško povzročene arteriovenske fistule, ki vzdržuje dolgotrajno erekcijo. Za intermitentni priapizem, ki je pogost pri bolnikih s homozigotno obliko srpastocelične anemije, so značilne ponavljajoče se in vedno daljše epizode ishemičnega priapizma. Prepoznava stanja in hitro ukrepanje sta nujna. Zdravljenje je za posamezne tipe priapizma različno in je lahko konzervativno, farmakološko, interventno radiološko ali kirurško. Članek obravnava patofiziologijo, klinično sliko, diagnostiko in zdravljenje priapizma ter prikazuje klinični primer neishemičnega priapizma.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: erection, priapism, ischemic, nonischemic, erectile dysfunction

Priapism is the condition of an unwanted erection that persists for more than four hours. There are three different types of priapism: ischemic (low-flow), nonischemic (high-flow) and intermittent (stuttering) priapism. The ischemic type, which represents a form of the compartment syndrome, is the most dangerous form, because it can lead to permanent erectile dysfunction if not treated promptly. The nonischemic type is usually caused by trauma that leads to the formation of an arteriovenous fistula, which is the cause of a permanent erection. Intermittent priapism presents as repetitive and prolonging episodes of ischemic priapism. The treatment of each type of priapism is different and can be either conservative, pharmacological, interventional or surgical. This article describes the pathophysiology, clinical picture, diagnostic approach and treatment options for all three types of priapism. It also presents a case of nonischemic priapism at our clinic.

<sup>1</sup> Nejc Pavšič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nejc.pavsic@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. Bojan Štrus, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

<sup>3</sup> Tomaž Ključevšek, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

## UVOD

Erekcija je stanje povečanja in otrdelosti moškega spolnega uda oz. penisa. Gre za nevrovaskularni odziv, pri katerem je glavni mediator dušikov oksid (NO) (1). NO povzroči relaksacijo gladkih mišičnih celic sinusoidnih prostorov v kavernozi telesih in gladkih mišičnih celic v arterijah, ki napajajo kavernoza telesa. Tako pride do napolnitve sinusoidnih prostorov s krvjo in posledično do erekcije. Ob tem se vene stisnejo ob trdo fibrozno ovojnico penisa (*tunica albuginea*), kar vzdržuje erekcijo (1). Posledica napake v opisanem mehanizmu pritoka in/ali odtoka krvi v kavernozi telesih penisa je priapizem.

Priapizem je stanje nehotene delne ali popolne erekcije, ki traja več kot štiri ure po spolni stimulaciji ali pa s spolno stimulacijo ni povezan (2–4). Ime je dobil po grškem mitološkem bogu Priapu, bogu plodnosti in zaščitniku živine ter vrtov, ki se je zaradi uroka rodil s povečanim spolovilom (3).

Gre za redko stanje, raziskava obiskov urgentnih ambulant v Ameriki kaže, da na 100.000 obiskov urgence obravnavajo 8,05 primerov priapizma (5). Na podlagi teh

podatkov lahko sklepamo, da v Sloveniji letno obravnavamo le nekaj primerov priapizma. Najpogosteje se pojavlja pri moških od 20. do 50. leta starosti, lahko pa prizadene vse starostne skupine (tudi novorojenčke) (6, 7). Etiologija priapizma je različna in je prikazana v tabeli 1, v veliko primerih pa ostaja vzrok neznan (idiopatski priapizem) (2, 8, 9). Glede na patofiziološki mehanizem nastanka in klinične značilnosti ločimo tri tipe priapizma:

- ishemični (nizkopretočni, venookluzivni priapizem),
- neishemični (visokopretočni, arterijski priapizem) in
- intermitentni tip (rekurentni priapizem).

Opredeleitev tipa priapizma je ključna za nadaljnjo obravnavo in zdravljenje teh bolnikov (2).

## TIPI PRIAPIZMA

### Ishemični priapizem

Najpogostejša oblika priapizma je ishemični priapizem, ki predstavlja kar 95 % vseh primerov (2). Po patofiziološkem mehanizmu nastanka je ishemični priapizem enak

**Tabela 1.** Vzroki priapizma (2, 4, 8, 10–22).

#### Zloraba psihoaktivnih substanc:

- kokain
- alkohol
- amfetamini

#### Psihiatrične bolezni:

- bipolarna motnja
- shizofrenija
- depresija
- anksiozne motnje

#### Zdravila:

- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (papaverin, alprostadil, prostaglandin E1, inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5)
- antidepresivi (trazodon)
- antipsihotiki (klorpromazin, fenotiazin, klozapin)
- blokatorji  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev
- antikoagulanti
- hormoni (testosteron)

#### Nevrološke bolezni:

- poškodba glave ali hrbtenjače
- multipla skleroza
- nevrosifilis

#### Hematološke bolezni:

- srpastocelična anemija in druge hemoglobinopatije (talasemija, pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ...)

#### Maligne bolezni (maligni priapizem):

- kronična mieloična levkemija, druge levkemije in malignomi (prostate, sečnice, testisov, rektuma, pljuč ...)

#### Poškodbe, udarci, iatrogeni posegi v predelu spolovila ali presredka

#### Idiopatski primeri

mišičnemu utesnitvenemu sindromu (2, 4). Vzrok je v venski obstrukciji, ki privede do zastoja venske krvi v kavernoznih telesih penisa (23). Temu sledi intersticijski edem, ki z zvišanim tlakom zmanjša ali popolnoma prekine dotok po arterijah, kar vodi v ishemično kavernoznih teles in vedno hujšo bolečino. Posledice ishemije so napredujoča lokalna hipoksija, hiperkapnija in acidoza, ki že po 12 urah vodijo v poškodbo zunajceličnega matriksa in gladkih mišičnih celic kavernoznih teles (24). V kolikor ishemičnega priapizma ne razrešimo, sledi uničenje endotelija sinusoidov kavernoznih teles s koagulacijo krvi in z nastankom trombov v sinusoidnih prostorih. V 48 urah pride do nekroze gladkih mišičnih celic sinusoidnih prostorov in razrasta fibroznega tkiva (23). Posledici fibroze kavernoznih teles sta skrajšanje dolžine penisa in trajna erektilna disfunkcija (ED) (2, 4).

Značilnost tega tipa priapizma je dolgotrajna, popolna in boleča erekcija (2, 4). Etiologija ishemičnega priapizma je pogosto neznana (idiopatski ishemični priapizem). Pri odraslih bolnikih je najpogostejši znani vzrok ishemičnega priapizma uporaba intrakavernoznih injekcij (alprostadil, papaverin, fentolamin) pri bolnikih z ED (25). Pri teh bolnikih se v 1–5 % kot stranski učinek pojavlja priapizem. Nekaj primerov so zabeležili tudi ob uporabi oralnih zdravil za ED (inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5: sildenafil, tadalafil, vardenafil) (12). Opisani pa so tudi posamezni primeri ishemičnega priapizma zaradi uporabe antipsihotikov, anti-depresivov, antikoagulantov, drugih zdravil itd. (8, 16, 21, 22). Pogost znani vzrok ishemičnega priapizma je tudi zloraba alkohola in drugih psihoaktivnih substanc (kokain, amfetamini) (8). Povezava med zlorabo psihoaktivnih substanc in ishemičnim priapizmom še ni znana. Domnevajo, da je povezana z delovanjem teh substanc na  $\alpha$ -adrenergične receptorje (8, 26). Pogosto imajo ti bolniki tudi psihiatrična obolenja, kot so bipolarna motnja, shizofrenija, depre-

sija in anksiozne motnje (8). Pomemben vzrok nastanka ishemičnega priapizma je tudi srpastocelična anemija, ki je pri nas redka bolezen, a je v svetu zelo razširjena (20–25 milijonov ljudi, največ v Podсахarski Afriki) (27). Incidenca priapizma med temi bolniki je velika in glede na različne raziskave znaša od 20 do 35 % (5, 18). Točen mehanizem nastanka priapizma pri srpastocelični anemiji še ni znan, poleg venske obstrukcije s srpastimi eritrociti naj bi imela pomembno vlogo tudi motena regulacija NO (28).

### Intermitentni tip priapizma

Intermitentni tip priapizma predstavlja ponavljajoče se epizode ishemičnega priapizma, ki običajno spontano izzvenijo (29). Najpogosteje se pojavijo ponoči, erekcija pa nato zjutraj še nekaj časa ne popusti. Trajanje epizod se podaljšuje in na koncu preide v pravi ishemični tip priapizma (29). Značilen je za bolnike s homozigotno obliko srpastocelične anemije, pri katerih se v 75 % začne že pred 20. letom (18).

### Neishemični priapizem

Neishemični priapizem je redka oblika priapizma, ki največkrat nastane zaradi poškodbe ali udarca v področje spolovil ali presredka (30). Posledica je poškodba kavernoarne arterije penisa z nastankom arteriovenske (arteriosinusoidalne) fistule. Ta patološka povezava z velikim pretokom krvi v sinusoidne prostore vzdržuje dolgotrajno erekcijo (30). Do neishemičnega priapizma lahko pride tudi več ur ali dni po poškodbi, ki je topa ali penetrirajoča (udarec v mednožje, travma ob spolnem odnosu, zlom medenice itd.). Nastane lahko tudi kot posledica iatrogenih posegov v področju spolovil in presredka (diagnostični posegi, kirurški posegi, intrakavernoarne injekcije, itd.) (30). Za ta tip je značilna neboleča delna erekcija z ohlapnim glansom penisa, le redko so vidne pulzacije penisa (4).

## DIAGNOZA

Pri diagnozi tipa priapizma si pomagamo z anamnezo, s kliničnim pregledom, z laboratorijskimi izvidi ter s slikovno diagnostiko (tabela 2) (2, 31). Pri anamnezi smo pozorni na čas trajanja erekcije ter prisotnost bolečine (4). Za diagnozo priapizma mora biti erekcija nehotena in daljša od štiri ur. Poleg tega je čas trajanja erekcije izredno pomemben pri ishemičnem priapizmu, saj lahko le s pravočasnim ukrepanjem preprečimo nastanek fibroze in s tem trajnih okvar erektilne funkcije. V različnih raziskavah so ugotovili, da so okvare erektilne funkcije bolnikov z ishemičnim priapizmom s trajanjem erekcije dlje kot 36 ur trajne in se jim tudi ob razrešitvi priapizma zmožnost spontane erekcije ne povrne (2). Bolečina je prisotna pri ishemičnem in intermitentnem tipu, medtem ko je pri neishemičnem tipu običajno ni. Pri ishemičnem priapizmu je bolečina znak progresivne ishemiije in s trajanjem postaja vedno hujša (4). Bolnike povprašamo tudi o poškodbah in udarcih v predel spolovil in presredka, saj te skupaj s trajno nebolečo erekcijo kažejo na neishemični tip priapizma. Prav tako povprašamo o predhodnih epizodah priapizma, ki kažejo na intermitentni tip priapizma, njihovi erektilni funkciji, morebitnih zdraviilih za ED ter drugih zdravilih.

S kliničnim pregledom se osredotočimo na pregled spolovila, presredka in trebuha. Iščemo sledi udarcev in poškodb, preverimo bolečnost spolnega uda, pozorni smo

tudi na znake malignih bolezni (4). Od laboratorijskih izvidov sta najpomembnejša hemogram in diferencialna krvna slika, kjer smo pozorni na znake hematoloških bolezni (hemoglobinopatije in levkemije). Po potrebi lahko naredimo urinotoksikološke teste (kokain, marihuana) (31, 32).

Tip priapizma zanesljivo opredelimo s plinsko analizo aspirata krvi iz kavernoznih teles in s preiskavo penisa z barvnim Dopplerjevim ultrazvokom. V prid ishemičnemu priapizmu pri plinski analizi govorijo nižji pH krvi (< 7,25), nižji  $pO_2$  (< 30 mmHg) in višji  $pCO_2$  (> 60 mmHg), medtem ko je plinska analiza aspirata krvi pri neishemičnem priapizmu normalna. Na ultrazvočnem pregledu z barvno doplersko preiskavo išče mo pretok v kavernoznih arterijah penisa. Pri ishemičnem tipu priapizma pretoka ni, pri neishemičnem pa je normalen ali povečan zaradi prisotnosti arteriovenske fistule (31, 32).

## ZDRAVLJENJE

Zanesljiva diagnoza tipa priapizma je ključna za izbiro načina zdravljenja, saj je zdravljenje posameznih tipov različno. Ishemični priapizem je urološko urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje, saj lahko le tako preprečimo trajne okvare erektilne funkcije (31, 33). Prvi korak v zdravljenju je aspiracija krvi iz kavernoznih teles (31). Uporabimo iglo z metuljčkom velikosti 19 G ali 21 G, ki jo uvedemo v spodnjo dorzolateralno tretjino kavernoznega telesa penisa.

**Tabela 2.** Klinične in diagnostične značilnosti ishemičnega in neishemičnega tipa priapizma (2).

Značilnost	Ishemični tip	Neishemični tip
Erekcija	boleča, popolna	običajno neboleča in le delna
Podatek o poškodbah, udarcu v predel spolovila ali presredka	redko	pogosto
Plinska analiza aspirata krvi iz kavernoznih teles penisa	nenormalna (acidoza, hipoksija, hiperkapnija)	normalna
Prikaz pretoka v kavernozni arteriji na pregledu z barvnim Dopplerjevim ultrazvokom	ni pretoka	normalen ali povečan pretok zaradi arteriovenske fistule

Z aspiracijo krvi zmanjšamo intrakavernozni pritisk (dekompresija), s tem se zmanjša erekcija ter omili bolečina. Aspiracijo lahko po potrebi večkrat ponovimo. V 36 % primerov že sama aspiracija zadostuje pri razrešitvi ishemičnega priapizma (31). V nasprotnem primeru aspiraciji sledijo intrakavernozne injekcije zdravil s simpatikomimetičnim delovanjem (fenilefrin, noradrenalin, adrenalin). Te povzročijo skrčenje gladkih mišič žil in sinusoidnih prostorov v kavernoznih telesih penisa, kar iztisne kri ter zmanjša erekcijo. Med aplikacijo je potrebno sledenje zaradi mogočih stranskih učinkov simpatikomimetikov (glavobol, akutna hipertenzija, tahikardija) (31). Smernice Ameriškega urološkega združenja priporočajo uporabo fenilefrina, ki je selektivni agonist  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptorjev (31). Ta ne deluje na  $\beta$ -adrenergične receptorje, kar zmanjša število stranskih učinkov. Če po eni uri zdravljenja z aspiracijo in intrakavernoznimi injekcijami nismo uspešni, sledi kirurško zdravljenje (31, 33). Namen kirurškega zdravljenja je vzpostavitev spoja med kavernoznimi telesi in glansom penisa, spongioznim telesom penisa ali veno (npr. *vena saphena*) (31). S tem se poveča venski odtok, kar povzroči dekompresijo kavernoznih teles in povečanje oksigenacije gladkih mišičnih celic kavernoznih teles. Tehnik vzpostavitve spoja je več. Zaradi preprostosti se na začetku najpogosteje vzpostavi spoj med *glansom penisa* (spongioznim telesom) in enim ali obema kavernoznima telesoma (distalni spoj) (34). Skoraj polovica bolnikov potrebuje več kot en spoj za prekinitve priapizma, zato se ob neuspehu z distalnim spojem poskuša še z drugimi zahtevnejšimi posegi (npr. spoj med kavernoznim telesom in *veno sapheno* – proksimalni spoj) (33, 35). Možni zapleti teh kirurških posegov so ED, poškodba sečnice in vnetje (31, 33). Prognoza ishemičnega priapizma je kljub tem možnostim zdravljenja slaba, največkrat zato, ker bolniki pomoč poiščejo prepozno. Med tistimi, pri katerih

priapizem traja več kot 24 ur, ima 90 % trajno okvaro erektilne funkcije (36). Pri bolnikih s priapizmom, neodzivnim na zdravljenje, ali z dolgo trajajočim ishemičnim priapizmom, kjer je prognoza glede spontanih erekcij zelo slaba, je možna tudi takojšnja vstavev proteze penisa (36). Zaradi fibroze, ki sledi ishemiji, je kasnejša vstavev proteze tehnično veliko zahtevnejša in včasih celo neizvedljiva (36). Takojšnja vstavev proteze obenem izboljša kvaliteto življenja bolnikov, saj pripomore k hitrejši vrnitvi k njihovem spolnemu življenju (36).

Posamezne ponavljajoče se epizode ishemičnega priapizma, ki predstavljajo intermitentni priapizem, zdravimo kot pravi ishemični priapizem z aspiracijo, intrakavernoznimi injekcijami simpatikomimetikov in kirurgijo (2, 37). Obenem pa z zdravljenjem poskušamo zmanjšati število epizod priapizma. V ta namen se uporablja več zdravil (33, 37, 38):

- intrakavernozne injekcije simpatikomimetikov, ki si jih bolnik ob epizodi injicira sam,
- finasterid (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktaze),
- sildenafil in tadalafil (inhibitorja fosfodiesteraze tipa 5),
- baklofen (agonist receptorjev za  $\gamma$ -amino masleno kislino (angl.  *$\gamma$ -aminobutyric acid*, GABA) in
- hormonska terapija z antiandrogeni, agonisti gonadoliberina ter estrogenom.

Trajno zdravljenje s temi zdravili ni vedno učinkovito, poleg tega se morajo bolniki zavedati tudi stranskih učinkov teh zdravil (33, 37, 38).

Zdravljenje neishemičnega priapizma ne predstavlja urgence, saj običajno ne povzroča dolgoročnih posledic (2). Erekcija v približno 60 % primerov mine spontano, zato je zdravljenje najprej večinoma konzervativno (39). Bolnik naj počiva, penis pa hladi z obkladki. Če erekcija ne popusti, lahko prikažemo arteriovensko fistulo z arteriografijo in jo zapremo z intervencijskim

radiološkimi posegi s selektivno arterijsko embolizacijo (31, 40). Opisane so začasne (želatinske gobice, avtologni krvni strdki) in trajne embolizacijske tehnike z uporabo kovinskih mikrospiral (angl. *micro coils*) (33, 39). Rezultati teh posegov so zelo dobri, saj erekcija po posegu običajno popolnoma popusti (40). Stranski učinek tega posega je lahko ED, ki naj bi se po nekaterih raziskavah pojavila kar v 15 % posegov (2). Druga možnost je kirurški poseg s podvezanjem (ligacijo) kavernozne arterije ali s kirurško odstranitvijo arteriovenske fistule. Oba posega lahko povzročita ED, a je pri odstranitvi fistule ta možnost manjša (2, 39).

## PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Bolnik JV, star 37 let, je bil v sprejemni ambulanti Kliničnega oddelka za urologijo pregledan zaradi deset dni trajajoče nehotene erekcije. Gospod je povedal, da se je pred desetimi dnevi ob preskoku ovire udaril v predel presredka. V predelu poškodbe ga je močno bolelo, za tem sta se pojavila tudi krvavkast izcedek iz sečnice (uretroragija) in nekoliko krvavkasto obarvan urin (hematurija). Še isti dan se je pojavila erekcija, ki do zdajšnjega pregleda ni izzvenela. Gospod je bil do sedaj zdrav, brez pridruženih bolezni in redne terapije. V preteklosti težav z erekcijo ni imel.

V splošnem somatskem statusu pri gospodu ni bilo opaziti posebnosti. Trebuh je bil mehak, neboleč, brez tipnih patoloških rezistenc. Pri pregledu spolovila je bila vidna delna otrdelost (tumescenca) kavernoznih teles, medtem ko je bil glans v celoti ohlapen. Pregled skrotuma ni bil boleč, testisa sta bila prisotna in primerne velikosti. V predelu presredka je bila vidna manjša kontuzijska značka, ki je bila na dotik boleča.

Bolnika so zaradi kliničnega suma na neishemični (visokopretočni) priapizem sprejeli na urološko kliniko. Na oddelku so

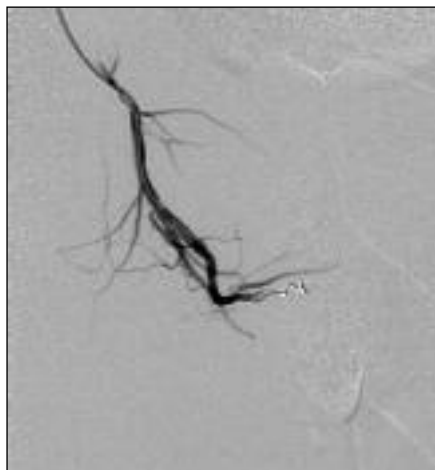
odvzeli kri za laboratorijske preiskave (biokemija, hemogram, diferencialna krvna slika in elektroliti), ki niso pokazale posebnosti. Bolniku so nato naredili ultrazvočno preiskavo kavernoznih teles z barvnim Dopplerjevim ultrazvokom, ki je pokazala 17 mm veliko arteriovensko fistulo v desnem kavernoznem telesu. Ta povezava je z velikim pretokom vzdrževala stalno erekcijo, kar je potrdilo diagnozo neishemičnega priapizma. Ultrazvočno sicer niso ugotovili drugih sprememb, *tunica albuginea* je bila nepoškodovana. Ker je bila možnost spontane razrešitve priapizma zaradi dolgotrajnega poteka majhna, so erekcijo najprej poskušali zmanjšati z injiciranjem razredčenega adrenalina (v dozi 1 ml adrenalina v 9 ml fiziološke raztopine). Po 2,5 ml razredčenega adrenalina je prišlo do začasne uplahnitve penisa, čemur je po nekaj urah sledila ponovna erekcija. Zaradi neuspeha so se odločili za interventni radiološki poseg z embolizacijo. Poseg je bil čez tri dni uspešno opravljen. Arteriografija je pokazala arteriovensko povezavo v povirju desne arterije pudende interne (slika 1). Prikazu je sledila superselektivna katetrizacija z mikrokatetrom ter embolizacija te povezave z mikrospiralo (slika 2, slika 3). Penis je po posegu popolnoma uplahnil. Vsi laboratorijski izvidi po posegu so bili v mejah normale (glukoza 6,0 mmol/l, sečnina 3,7 mmol/l, kreatinin 98 μmol/l, celoten bilirubin 20 μmol/l, direktni bilirubin 7 μmol/l, elektroliti v mejah normale). Naslednji dan je bila opravljena kontrolna ultrazvočna preiskava kavernoznih teles, na kateri je bila še vedno vidna povezava, a je bil pretok minimalen. Bolnika, ki se je počutil dobro, so zato odpustili v domačo oskrbo.

Na kontrolnem pregledu v urološki ambulanti čez deset dni se je gospod počutil dobro, po operaciji ni imel težav. Gospod je povedal, da so jutranje erekcije prisotne, a so mogoče nekoliko slabše. Spolnega odnosa v dneh po odpustu še ni imel. V kliničnem statusu ni bilo posebnosti, spolo -





**Slika 1.** Arteriografski prikaz arteriovenske fistule, ki vzdržuje stalno erekcijo, v povirju desne arterije pudende interne.



**Slika 2.** Vstavitvev mikrospirale v arteriovensko fistulo.

vilo ter predel presredka sta bila na dotik neboleča. Zaključili so, da so te erekcijske motnje le prehodne narave ter da gospod zaradi tega v danem trenutku ni potreboval posebne terapije. Naročili so mu, da naj se v primeru vztrajajočih težav z erekcijo zgłosi v ambulanti za erekcijske motnje.

## RAZPRAVA

Neishemični priapizem je stanje, ki ga pri nas vidimo zelo redko. Opisan primer je tipičen, saj opisuje nastanek neishemičnega priapizma po udarcu v presredok. Udarci v predel spolovila ali presredka so najpogostejši vzrok nastanka tega tipa priapizma. Otrdelost penisa se lahko pojavi šele nekaj dni po udarcu, tako da bolniki včasih ne povezujejo obeh dogodkov. Zaradi udarca se pogosto pojavita tudi uretroragija in hematurija. Gospod je na pregled v urološko ambulanto prišel šele po desetih dneh erekcije. Takšni in še daljši zamiki pred obiskom zdravnika so zaradi sramu ob tej občutljivi temi pogosti. Že anamneza in klinični status sta zadoščala za delovno diagnozo neishemičnega priapizma. Potrjevali so jo delna erekcija z ohlapnim glansom penisa, nebolečnost samega penisa ter

podatek o udarcu v presredok z vidno kontuzijsko značko v tem predelu. Čeprav je osnovno zdravljenje neishemičnega priapizma konzervativno, so se v našem primeru zaradi dolgotrajnega poteka (deset dni trajajoča erekcija) odločili za takojšno razrešitev erekcije z injiciranjem adrenalina. Ker je bil uspeh z adrenalinom le kratkotrajen, je bila opravljena arteriografija z embolizacijo



**Slika 3.** Prikaz mikrospirale v arteriovenski fistuli. Iztekanja kontrasta sedaj ni več, visokopretočna povezava je zaprta.

arteriovenske fistule. Po zaprtju te visoko pretočne povezave je ud popolnoma uplahnil. Gospod se je po posegu počutil dobro, prav tako ni navajal težav na ponovnem pregledu. Poročal je o jutranjih erekcijah, kar kaže na povrnitev normalne erektilne funkcije. ED kot zaplet neishemičnega priapizma je redka in je pogostejše stranski učinek intervencijskega ali kirurškega zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

Kljub svoji redkosti je priapizem urološko stanje, ki ga je pomembno prepoznati. Diagnoza priapizma, za katero zadostujeta že anamneza in klinični pregled bolnika, ni zahtevna. Za odločitev o primernem zdravljenju je treba diagnostično opredeliti tip priapizma (ishemični, neishemični ali intermitentni tip), saj je zdravljenje posameznih tipov različno. Z zdravljenjem poskušamo prekiniti dolgotrajno erekcijo, omiliti bolečino ter preprečiti nastanek trajnih okvar erektilne funkcije.

---

## LITERATURA

1. Awad A, Alsaid B, Bessede T, et al. Evolution in the concept of erection anatomy. *Surg Radiol Anat.* 2011; 33 (4): 301–12.
2. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010; 7: 476–500.
3. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, et al. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J.* 2006; 82 (964): 89–94.
4. Pryor J, Akkus E, Alter G, et al. Priapism. *J Sex Med.* 2004; 1 (1): 116–20.
5. Stein DM, Flum AS, Cashy J, et al. Nationwide emergency department visits for priapism in the United States: emergency department visits for priapism. *J Sex Med.* 2013 [citirano Dec 26 2013]; 10 (10): 2418–22.
6. Dust N, Daboval T, Guerra L. Evaluation and management of priapism in a newborn: a case report and review of the literature. *Paediatr Child Health.* 2011; 16 (1): 6–8.
7. Aktoz T, Tepeler A, Gündoğdu EO, et al. Priapism in the newborn: management and review of literature. *Andrologia.* 2011; 43 (1): 65–7.
8. Gottsch HP, Berger RE, Yang CC. Priapism: comorbid factors and treatment outcomes in a contemporary series. *AdvUrol.* 2012; 2012: 672624. doi: 10.1155/2012/672624.
9. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. *Br J Urol.* 1986; 58 (2): 113–8.
10. Roberts JR, Price C, Mazzeo T. Intracavernous epinephrine: a minimally invasive treatment for priapism in the emergency department. *J Emerg Med.* 2009; 36 (3): 285–9.
11. Burnett AL. Anxiety disorders in patients with idiopathic priapism: risk factor and pathophysiologic link? *J Sex Med.* 2009; 6 (6): 1712–8.
12. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996; 155 (3): 802–15.
13. Sinkeviciute I, Kroken RA, Johnsen E. Priapism in antipsychotic drug use: a rare but important side effect. *Case Rep Psychiatry.* 2012; 2012:496364. doi: 10.1155/2012/496364.
14. Pradhan T, Hardan A. Priapism associated with risperidone in a 21-year-old male with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23 (5): 367–8.
15. Spagnul SJT, Cabral PHO, Verndi DO, et al. Adrenergic  $\alpha$ -blockers: an infrequent and overlooked cause of priapism. *Int J Impot Res.* 2011; 23 (3): 95–8.

16. Nagathan DS, Pahwa HS, Kumar A, et al. Anticoagulant-induced priapism progressing to penile gangrene: a devastating complication! *BMJ Case Rep.* 2012; 2012. pii: bcr2012007073. doi: 10.1136/bcr-2012-007073.
17. Todd NV. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011; 49 (10): 1033–5.
18. Adeyolu AB, Olujuhunbe AB, Morris J, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications – an international multicentre study. *BJU Int.* 2002; 90: 898–902.
19. Rodgers R, Latif Z, Copland M. How I manage priapism in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2012; 158 (2): 155–64.
20. Ahmed H, Elsamra S, Sigman M. Case of malignant priapism and review of the literature. *Med Health R I.* 2012; 95 (1): 14–5.
21. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 (5): 362–6.
22. Zargooshi J. Priapism as a complication of high dose testosterone therapy in a man with hypogonadism. *J Urol.* 2000; 163 (3): 907.
23. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol.* 1986; 135 (1): 142–7.
24. Costa WS, Felix B, Cavalcanti AG, et al. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. *BJU Int.* 2010; 105 (6): 838–41.
25. El-Bahnasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2002; 89 (3): 285–0.
26. Munarriz R, Hwang J, Goldstein I, et al. Cocaine and ephedrine-induced priapism: case reports and investigation of potential adrenergic mechanisms. *Urology.* 2003; 62 (1): 187–92.
27. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med.* 2012; 9 (1): 88–103.
28. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, et al. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism: pathophysiology of sickle-cell priapism. *J Sex Med.* 2012; 9 (1): 79–87.
29. Kheirandish P, Chinegwundoh F, Kulkarni S. Treating stuttering priapism. *BJU Int.* 2011; 108 (7): 1068–72.
30. Brock G, Breza J, Lue TF, et al. High flow priapism: a spectrum of disease. *J Urol.* 1993; 150 (3): 968–71.
31. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol.* 2003; 170 (4): 1318–24.
32. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, et al. A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian J Androl.* 2013; 15 (1): 20–6.
33. Shrewsbury A, Weiss A, Ritenour CWM. Recent advances in the medical and surgical treatment of priapism. *Curr Urol Rep.* 2010; 11: 405–13.
34. Lue TF, Pescatori ES. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med.* 2006; 3 (4): 749–52.
35. Nixon RG, O'Connor JL, Milam DF. Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. *J Urol.* 2003; 170: 883–6.
36. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol.* 2009; 56 (6): 1033–8.
37. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep.* 2012; 13 (4): 268–76.
38. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl.* 2011; 14 (1): 156–63.
39. Tay YK, Spernat D, Rzetelski-West K, et al. Acute management of priapism in men. *BJU Int.* 2012; 109 (3): 15–21.
40. Liu B, Xin Z, Zou Y, et al. High-flow priapism: superselective cavernous artery embolization with microcoils. *Urology.* 2008; 72 (3): 571–3.



Rok Kučan<sup>1</sup>

## Otrok s ponavljajočimi se krčevitimi bolečinami v trebuhu

*V ambulantno pride oče z leto in pol starim fantkom, ki že drugi dan toži nad bolečinami v trebuhu. Bolečine so vedno hujše, količine, trajajo do tri minute, potem spontano izzvenijo in se približno na vsako uro znova pojavijo. Fantek ni imel povišane telesne temperature, od včeraj zavrača hrano. Danes je oče v plenici opazil mehkejšo blato, ki je bilo mestoma krvavkasto, temno rdeče barve. Sicer fantek doslej ni imel nobenih hujših zdravstvenih težav, cepljen je redno, po programu. Oče zanika alergije. Pri kliničnem pregledu je deček slabše razpoložen, afebrilen in slabše hidriran. Koža je bleda in potna, turgor nekoliko zmanjšan. Trebuh je tipno občutljiv v desnem spodnjem kvadrantu, peristaltika je med avskultacijo nekoliko slabše slišna, drugih posebnosti v statusu pa ne najdemo. V laboratorijskih izvidih krvi najdemo povišane vrednosti levkocitov in C-reaktivnega proteina. Opravimo tudi ultrazvočni pregled trebuha, ki pokaže zadebeljene vijuge tankega črevesa, še posebej na prehodu v slepo črevo, in povečane mezenterialne bezgavke. Fantek v tem obdobju ni navajal bolečin.*

### Vprašanja

1. Na katero bolezen bi pomislili ob opisanih težavah?
2. Katere bolezni ali motnje bi diferencialnodiagnostično še lahko povzročale tako klinično sliko?
3. Ali bi bilo smiselno otroka s takimi težavami sprejeti na bolniški oddelek? Kateri življenjski ogrožajoči zaplet nas skrbi?
4. V tem času fantek znova začne navajati bolečine. Odločite se ponoviti klinični pregled in ultrazvočni pregled trebuha. Kakšne ugotovitve bi govorile v prid vaši delovni diagnozi?
5. Pri fantku potrdite vašo delovno diagnozo. Kaj boste predlagali očetu glede zdravljenja otroka?
6. Kaj bi opredelili kot možen vzrok nastanka bolezni?

<sup>1</sup> Rok Kučan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.kucan@gmail.com

## Odgovori

1. Z opisanimi simptomi in znaki se pri otrocih te starosti običajno kaže invaginacija oz. intususcepcija tankega črevesja, tj. uvihanje proksimalnega dela prebavne poti v sosednji, distalni del.
2. Podobno klinično sliko bi lahko povzročilo tudi vnetje slepiča, razni vnetni gastroenteritisi, vnetje sečil, zožitev pilorusa.
3. Da, otroka bi sprejeli na oddelek na zdravljenje. Najhujši zaplet invaginacije je predrtje črevesja, ki nastane kot posledica ishemične nekroze ob vkleščanju mezenterialnega žilja.
4. Na mestu prej opisanih težav bi zatipali podolgovato tumorsko tvorbo. Izvid ultrazvočne preiskave bi pokazal invaginacijo in mezenterialni limfadenitis.
5. Na oddelku ga primerno hidriramo ter dajemo protibolečinska zdravila. Konservativno zdravljenje predstavlja poskus dezinvaginacije s hidrokolonom. Kirurško zdravljenje predstavlja ročna razrešitev uvihka, z odstranitvijo odmrlega tkiva in anastomozo v primeru, da pride do odmrtega tkiva.
6. V veliki večini vzroka za invaginacijo črevesa ne najdemo, nekoliko večje tveganje za razvoj bolezni je po adenovirusni in rotavirusni okužbi ter po drugih gastroenteritisih. Redko se invaginacija pojavi ob Meckelovem divertiklu, črevesnih polipih, nevrobromih, hemangiomih, limfomih ali po operativnih posegih.

---

## LITERATURA ZA DODATNI ŠTUDIJ

1. Bishop WP, Ebach DR. The Digestive System: In: Marcandante KJ, Kleigman RM, eds. Nelson Essentials of Pediatrics. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2015. p. 417–29.
2. Orel R. Bolezni tankega in debelega črevesa: In: Kržišnik C, et al, eds. Pediatrija. Ljubljana: DZS; 2014. p. 329–34.
3. Jiang J, Jiang B, Parashar U, et al. Childhood intussusception: a literature review. PLoS One. 2013; 8(7): e68482.
4. Ogulin M, Mali S, Gvardijančič D. Invaginacija črevesa – pogost vzrok pridobljene obstrukcije ozkega črevesa pri otroku. In: Gričar M, Vajd R, eds. Urgentna medicina: izbrana poglavja: zbornik 13. mednarodnega simpozija o urgentni medicini. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2006. p. 126–9.

## **ACC 2014: koronarna bolezen srca pri bolnikih s celiakijo dvakrat pogostejša kot pri posameznikih brez celiakije**

*American College of Cardiology, marec 2014*

Bolniki s celiakijo imajo koronarno bolezen srca dvakrat pogosteje kot posamezniki brez te bolezni, je na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology, ki je potekalo marca v Washingtonu, poročala skupina raziskovalcev iz bolnišnice Cleveland Clinic (Cleveland, ZDA). Ugotovitve znova odpirajo razpravo o pomenu kroničnega vnetja za nastanek srčno-žilnih bolezni.

Raziskovalci so preučili elektronske medicinske zapise več kot 22 milijonov odraslih posameznikov, obravnavanih v 13 zdravstvenih sistemih. V statistični analizi so primerjali podatke za 24.530 bolnikov s celiakijo in podatke za preostale bolnike brez celiakije. Skupini sta bili razmeroma dobro urav-

noteženi glede demografskih značilnosti in razširjenosti dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Bolniki s celiakijo so imeli pogosteje zvišano koncentracijo holesterola, a manj pogosto zvišan krvni tlak.

Razširjenost koronarne bolezni srca je bila pri bolnikih s celiakijo 9,5 %, pri kontrolnih bolnikih pa 5,6 %. Izračun, v katerem so upoštevali medsebojne vplive več dejavnikov, je potrdil statistični pomen te razlike (razmerje obetov 2,0; 95 % razpon zaupanja 1,8–2,1). Razmerja med skupinama so bila podobna in so ohranila statistični pomen tudi v analizah, ki so jih omejili na starejše od 65 let (28,6 % proti 13,2 %) in na starostno skupino 18 do 65 let (4,5 % proti 2,4 %).

## **ACC 2014: slepa raziskava ni potrdila obetov perkutane denervacije ledvic pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo (raziskava SYMPPLICITY HTN-3)**

*American College of Cardiology, marec 2014*

Leta 2010 so pritegnili veliko pozornosti obetavni rezultati raziskave SYMPPLICITY HTN-2 (AHA 2010: kateterska denervacija ledvic pomembno zniža krvni tlak pri bol-

nikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo). Raziskava, ki je bila opravljena brez zaslepitve, je pokazala razmeroma veliko znižanje krvnega tlaka v 6 mesecih po kateterski

radiofrekvenčni denervaciji ledvic pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo v primerjavi z intenzivnim zdravljenjem z zdravili. Cilj raziskave SYMPPLICITY HTN-3, ki je potekala v 88 središčih v ZDA, je bil zato preseči metodološke omejitve dosedanjih kliničnih raziskav te metode in potrditi njihove rezultate. Izsledki, ki jih je na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v Washingtonu predstavil dr. Deepak L. Bhatt iz bolnišnice Brigham and Women's Hospital v Bostonu (ZDA), žal kažejo, da je raziskovalcem uspelo le prvo. Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Washingtonu objavljeno na spletni strani revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2014; 10; 370 (15): 1393–401.).

Skupaj 535 bolnikom s trdovratno, na zdravljenje z zdravili neodzivno arterijsko hipertenzijo (zdravljenje z največjim odmerkom, ki so ga bolniki še prenašali, z vsaj tremi zdravili, med katerimi je bil tudi diuretik), so opravili angiografijo ledvičnih arterij, ob tem pa pri 364 naključno izbranih bolnikih še radiofrekvenčno denervacijo. Bolniki, ki so bili na slepo razporejeni, so bili stari povprečno približno 57 let in so imeli sistolični krvni tlak, izmerjen v ambulantni, povprečno približno 180 mm Hg. Po posegu so vsi bolniki nadaljevali dotedanje zdravljenje z zdravili, katerega sprememba je bila dovoljena le, če je bilo to klinično potrebno.

V 6 mesecih po posegu se je vrednost sistoličnega krvnega tlaka, izmerjenega v ambulantni, v skupini z denervacijo zmanjšala za povprečno  $14,13 \pm 23,93$  mm Hg, v skupini brez denervacije pa za povpreč-

no  $11,74 \pm 25,94$  mm Hg glede na izhodiščno vrednost. Absolutna razlika  $2,39$  mm Hg v prid denervacije ni imela statističnega pomena (95 % razpon zaupanja od  $-6,98$  do  $2,21$  mm Hg). Med skupinama tudi ni bilo statistično značilne razlike v zmanjšanju povprečne 24-urne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka glede na izhodiščno vrednost ( $6,75 \pm 15,11$  mm Hg proti  $4,79 \pm 17,25$  mm Hg).

Dr. Bhatt je zaključil, da je raziskava potrdila varnost perkutane radiofrekvenčne denervacije ledvic, ni pa pokazala, da bi poseg statistično značilno vplival na krvni tlak. Tak rezultat je po njegovem mnenju tudi opozorilo o pomenu zaslepitve v kliničnem raziskovanju novih metod zdravljenja ali naprav. Slednje velja tudi za nadaljnje raziskave zdravljenja bolnikov s trdovratno arterijsko hipertenzijo s perkutano radiofrekvenčno denervacijo ledvic, katere korist bo treba potrditi v skrbno načrtovanih in izpeljanih kliničnih raziskavah. Veliko manj sta bila do te metode zdravljenja prizanesljiva avtorja uvodnika, ki sta v reviji *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2014; 370 (15): 1454–7.) komentirala rezultate. Opozorila sta na velike besede, ki so spremljale rezultate prvih raziskav, in jih primerjala s suho ugotovitvijo raziskovalcev SYMPPLICITY HTN-3 o odsotnosti statistično pomenljivega učinka na krvni tlak po 6 mesecih sledenja. Velike razlike v učinku med posameznimi bolniki sicer odpirajo vprašanje, ali bi bil poseg učinkovitejši pri izbranih bolnikih (in kako jih izbrati), predstavljeni rezultati pa ne glede na to močno zvišujejo merila, po katerih bo treba to metodo, če se bo obdržala v praksi, presojati v prihodnje.



## ACC 2014: perkutana zamenjava aortne zaklopke s samorazširljivo protezo za ogrožene bolnike boljša izbira kot kirurški poseg

*American College of Cardiology, marec 2014*

Raziskava PARTNER, katere rezultati so bili prvič predstavljeni leta 2011, je pokazala, da je perkutani poseg z balonsko širitvijo zožitve in vsaditvijo proteze (angl. *transcatheter aortic-valve replacement*, TAVR) pri zelo ogroženih bolnikih s hudo zožitvijo aortne zaklopke enakovreden kirurški zamenjavi zaklopke. Še obetavnejši pa so za te bolnike rezultati raziskave, v kateri so kirurško zamenjavo zaklopke pri zelo ogroženih bolnikih primerjali s perkutano vsaditvijo samorazširljive bioproteze (CoreValve), predstavljene na zasedanju American College of Cardiology v Washingtonu, ZDA.

Raziskava, katere cilj je bil potrditi hipotezo, da je TAVR s samorazširljivo bioprotezo klinično enakovredna kirurški zamenjavi zaklopke glede umrljivosti v 1 letu po posegu, je potekala v 45 središčih v ZDA. Vanjo so vključevali bolnike s hudo zožitvijo aortne zaklopke (površina ustja največ  $0,8 \text{ cm}^2$  ali indeks površine ustja največ  $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in gradient tlaka na zaklopki vsaj 40 mm Hg ali hitrost toka skozi zaklopko vsaj 4,0 m/s) in srčnim popuščanjem (vsaj razred NYHA II), pri katerih je bilo kirurško zdravljenje glede na točkovnik Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS PROM) in nekatere druge dejavnike tvegano. Povprečna starost skupaj 995 bolnikov, ki so jih naključno razporedili bodisi za TAVR (394 bolnikov) bodisi za kirurško zdravljenje (401 bolnik), je bila približno 83 let, deleža moških in žensk sta bila približno enaka. Več kot 85 % bolnikov je bilo glede na težo srčnega popuščanja

v funkcijskem razredu NYHA III ali IV, tveganje za smrt v 30 dneh po kirurškem posegu, ocenjeno s točkovnikom STS PROM, pa je bilo približno 7,5 %. Perkutani poseg so dejansko opravili pri 390, kirurško zamenjavo zaklopke pa pri 357 bolnikih.

V 1 letu po posegu je umrlo 14,2 % bolnikov, ki so jim opravili TAVR, in 19,1 % bolnikov, ki so jim opravili kirurško zamenjavo zaklopke. Razlika 4,9 odstotnih točk v prid TAVR je bila statistično značilna. Rezultat je bil podoben tudi v analizi, opravljeni po načelu namena zdravljenja (angl. *intention-to-treat*), v katero so zajeli vse naključno razporejene bolnike ne glede na to ali je bil načrtovan poseg opravljen ali ne. Razlika v umrljivosti je ostala skoraj enaka tudi v 2 letih po posegu. Pojavnost možganske kapi je bila v 1 letu po perkutanem posegu statistično podobna (8,8 % proti 12,6 %), pojavnost vseh večjih srčno-žilnih dogodkov v istem obdobju pa statistično pomembno manjša (20,4 % proti 27,3 %) kot po kirurški zamenjavi zaklopke. TAVR je bil tudi glede drugih opazovanih izidov, kot so ehokardiografski izvid, funkcijsko stanje bolnika in kakovost življenja, vsaj enakovreden kirurški zamenjavi zaklopke, in analize po podskupinah bolnikov niso razkrile odstopanj od predstavljenih rezultatov.

Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Washingtonu objavljeno na spletni strani revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2014; 370 (19): 1790–8.).

# ACC 2014: z občutljivo metodo nemerljiva koncentracija srčnega troponina in odsotnost ishemičnih sprememb v elektrokardiogramu zanesljivo izključujeta srčni infarkt pri bolnikih z bolečino v prsih

*American College of Cardiology, marec 2014*

Temelja diagnoze srčnega infarkta pri bolnikih, ki iščejo nujno zdravniško pomoč zaradi bolečine v prsih, sta prikaz ishemičnih sprememb v EKG in izplavljanja bioloških označevalcev srčno-mišičnega razkroja, najpogosteje srčnega troponina. Novejši zelo občutljivi testi zaznajo minimalno zvišanje koncentracije srčnega troponina v krvi nekaj ur pred testi starejše generacije, zato ponavljanje meritev morda ni potrebno. Švedski raziskovalci s Karolinska Institutet v Stockholmu so v retrospektivni raziskavi preverili hipotezo, da je mogoče bolnike z bolečino v prsih brez znakov ishemiije v EKG in z zelo občutljivim testom nemerljivo koncentracijo troponina T (manj kot 5 ng/l) varno odpustiti domov.

S pregledom bolnišničnih podatkov njih zbirki so zbrali podatke za vse bolnike, starejše od 25 let, ki so iskali zdravniško pomoč zaradi bolečine v prsih na urgentnem oddelku univerzitetne bolnišnice v dveletnem obdobju od decembra 2010 do decembra 2012. Vsem so med obravnavo opravili vsaj eno meritev srčnega troponina z zelo občutljivo metodo. Od skupaj 14.636 bolnikov jih je imelo koncentracijo srčnega troponina manj kot 5 ng/l 8.907 (povprečna starost 47 let, 53 % žensk), po obravnavi na urgentnem oddelku jih je bilo 21 % sprejetih v bolnišnico, 79 % pa odpuščenih domov. V 30 dneh po obravnavi je utrpelo srčni infarkt 39 bolnikov (0,44 %) z nemerljivo koncentracijo srčnega troponina,

od katerih jih 15 (0,17 %) ni imelo ishemičnih sprememb v EKG, posnetem ob obravnavi na urgentnem oddelku. Raziskovalci so izračunali, da je bila negativna napovedna vrednost nemerljive koncentracije srčnega troponina in odsotnosti ishemičnih sprememb v EKG za srčni infarkt v 30 dneh po obravnavi na urgentnem oddelku 99,8 % (95 % razpon zaupanja 99,7–99,8 %), negativna napovedna vrednost za smrt v 30 dneh pa 100 %. 77 % bolnikov z nemerljivo koncentracijo srčnega troponina, ki so bili sprejeti v bolnišnico, je bilo odpuščenih še isti ali naslednji dan. Odpustna diagnoza je bila pri približno polovici neznčilna bolečina v prsih, pogostejši odpustni diagnozi sta bili še fibrilacija predvorov (6 %) in angina pectoris (5 %). Kombinacija prve izmerjene koncentracije srčnega troponina manj kot 5 ng/l in odsotnost znakov ishemiije v EKG izključujeta srčni infarkt s skoraj 100 % zanesljivostjo. Rutinsko odpuščanje teh bolnikov domov bi razbremenilo urgentni oddelek in zmanjšalo pogostnost nepotrebne bolnišnične ga zdravljenja. Samo v bolnišnici, v kateri so opravili raziskavo, bi zaradi tega z urgentnega oddelka v bolnišnico letno sprejeli 500–1000 bolnikov manj.

Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Washingtonu objavljeno na spletni strani revije Journal of the American College of Cardiology (J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (23): 2569–78.).

## ACC 2014: zdravljenje z acetilsalicilno kislino ne zmanjša pojavnosti srčno-žilnih dogodkov ob večji operaciji zunaj srca

*American College of Cardiology, marec 2014*

Srčni infarkt je najpogostejši in neredko tudi usoden zaplet po večjem kirurškem posegu zunaj srca. Randomizirana kontrolirana raziskava POISE-2 (Perioperative Ischemic Evaluation 2), ki je potekala v 135 središčih v 23 državah, je bila zato zasnovana z namenom preučiti, ali bi z zdravljenjem, ki zmanjša aktivnost trombocitov oziroma simpatičnega živčevja, lahko zmanjšali pojavnost usodnih in neusodnih srčno-žilnih zapletov pri bolj ogroženih kirurških bolnikih. Rezultati veje raziskave, ki je preučevala zdravljenje z acetilsalicilno kislino, so bili predstavljeni na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v Washingtonu, ZDA. Poročilo o rezultatih je hkrati objavila tudi revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2014; 370 (16): 1494–503.).

Od julija 2010 do decembra 2013 so v raziskavo zajeli 10.010 bolnikov, pri katerih je bil načrtovan večji kirurški poseg zunaj srca. V nekaj manj kot dveh petinah primerov je šlo za ortopedsko, v približno četrtini primerov za splošno, v nekaj manj kot petini pa za urološko ali ginekološko operacijo. Bolniki so bili stari povprečno nekaj manj kot 69 let, delež moških je bil nekaj odstotnih točk večji kot delež žensk, približno tretjina jih je imela znano srčno-žilno bolezen. Po naključnem izboru so bolnike v dvojno slepi raziskavi razporedili v štiri skupine, ki so prejemale acetylsalicilno kislino in klonidin, acetilsalicilno kislino in placebo, klonidin in placebo ali dva pripravka placeba. Bolniki, ki prej niso jemali acetilsalicilne kisline, so vzeli prvi odmerek 200 mg neposredno pred operaci-

jo in nadaljevali zdravljenje s 100 mg dnevno 30 dni. Bolniki, ki so to zdravilo jemali že pred operacijo, so zdravljenje pred operacijo prekinili za 3 dni, neposredno pred operacijo prejeli odmerek 200 mg in nadaljevali zdravljenje s 100 mg dnevno 7 dni, nato pa prešli nazaj na odmerek zdravila, ki so ga jemali pred vključitvijo v raziskavo.

Skupna pojavnost smrti in neusodnega srčnega infarkta v 30 dneh, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti, je bila 7,0% pri bolnikih, ki so prejeli acetilsalicilno kislino, in 7,1% pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Razlika ob točkovni oceni razmerja tveganj 0,99 in njenem 95% razponu zaupanja 0,86–1,15 ni imela statističnega pomena. Skupna pojavnost smrti, neusodnega srčnega infarkta in neusodne možganske kapi se med skupinama prav tako ni pomembno razlikovala (7,2% proti 7,4%), tudi analize pojavnosti posameznih opazovanih dogodkov niso pokazale razlike med učinkom acetilsalicilne kisline in učinkom placeba. Rezultati so bili pri bolnikih, ki so acetilsalicilno kislino jemali že pred vstopom v raziskavo, podobni kot pri ostalih.

Večjo krvavitev je utrpelo statistično značilno več bolnikov, ki so prejeli acetilsalicilno kislino (4,6% proti 3,7%). Za natančnejšo opredelitev tveganja za krvavitev so opravili dodatne analize podatkov, ki so pokazale, da je bil pojav večje ali življenje ogrožajoče krvavitve pomemben napovednik pojava srčnega infarkta po operaciji (razmerje tveganj 1,82; 1,40–2,36). Tveganje za večjo ali življenje ogrožajočo krvavitev se je povečalo za 1,0–1,3 odstotne točke, če so bolniki začeli (ponovno) jemati

acetilsalicilno kislino v 2 dneh po operaciji, ponoven pričetek zdravljenja s tem zdravilom 8 dni po operaciji pa je tveganje povečal le za 0,3 odstotne točke. Zato so zaključili, da naj bolniki, ki potrebujejo zdravljenje

z acetilsalicilno kislino, to zdravilo ponovno pričnejo jemati 8–10 dni po operaciji. Zdravljenje z acetilsalicilno kislino samo z namenom preprečevanja srčno-žilnih dogodkov ob operaciji pa ni utemeljeno.

## **ACC 2014: odmerek metilprednizolona med operacijo srca ne zmanjša umrljivosti in pogostosti zapletov**

*American College of Cardiology, marec 2014*

Odmerek metilprednizolona med operacijo ne zmanjša umrljivosti in pogostosti zapletov po operaciji srca z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka in je lahko celo škodljiv, je v predavanju na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v Washingtonu, povedal dr. Richard Whitlock z Univerze McMaster v kanadskem Hamiltonu. Preprečevalno odmerjanje tega zdravila ogroženejšim bolnikom tako po njegovih besedah ni utemeljeno.

Dr. Whitlock je predstavil rezultate randomizirane kontrolirane raziskave SIRS (Steroids In CaRdiac Surgery), v kateri so hipotezo, da bo odmerek metilprednizolona zmanjšal pojavnost škodljivih dogodkov ob operaciji, preverili pri skupaj 7.507 bolnikih, ki so jim opravili operacijo srca z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Po metodi naključnega izbora so jih v dvojno slepi raziskavi razporedili v dve skupini, ki sta med operacijo prejeli intravenski odme-

rek bodisi 500 mg metilprednizolona bodisi placebo.

V 30 dneh po operaciji je umrlo 4,1 % bolnikov, ki so prejeli metilprednizolon, in 4,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (relativno tveganje 0,88; 95 % razpon zaupanja 0,71–1,09). Razlika ni imela statističnega pomena, enako so ugotovili tudi za skupno pojavnost smrti, neusodnega srčnega infarkta, neusodne možganske kapi, na novo nastale okvare delovanja ledvic in odpovedi dihanja v enakem obdobju, ki je bila v skupini z metilprednizolonom 24,3 %, v placebo skupini pa 23,3 % (1,04; 0,96–1,13). Analiza po posameznih opazovanih dogodkih je pokazala, da so bolniki, ki so prejeli metilprednizolon, statistično značilno pogosteje utrpeli neusodni srčni infarkt (potrjen z dokazom izplavljanja srčne kreatinske kinaze) kot bolniki, ki so prejeli placebo (13,5 % proti 11,2 %).

## ACC 2014: analiza sodobnih podatkov potrdila zanesljivost novih ameriških enačb za oceno srčno-žilne ogroženosti

*American College of Cardiology, april 2014*

Združenji American College of Cardiology (ACC) in American Heart Association (AHA) sta konec leta 2013 na Znanstvenem zasedanju AHA v Dallasu predstavili smernice za oceno srčno-žilne ogroženosti, ki temeljijo na enačbah za izračun verjetnosti za pojav aterosklerotične srčno-žilne bolezni v 10 letih. Nove enačbe (angl. *Pooled Cohort risk equations*) so izpeljane iz združenih podatkov več ameriških populacijskih kohortnih raziskav, v katere so bili s ciljem ovrednotiti 10-letno tveganje za smrt zaradi srčno-žilne bolezni ter neusodnega srčnega infarkta ali možganske kapi zajeti tako belopolti kot temnopolti preiskovanci. Na teh enačbah temelji tudi odločanje glede pričetka zdravljenja s statini kot primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni pri odraslih po prav tako konec lanskega leta predstavljenih smernicah za zdravljenje ob zvišani koncentraciji holesterola združenj ACC in AHA.

Poročila, da so izračuni z novimi enačbami močno precenili stopnjo ogroženosti v treh starejših velikih raziskavah primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni, so vzbudila skrb, da bodo novi izračuni močno razširili krog posameznikov, pri katerih bi bilo potrebno primarno preprečevalno zdravljenje s statini. Ameriški raziskovalci z University of Alabama v Birminghamu so zato zanesljivost ocene ogroženosti po teh enačbah ovrednotili z uporabo sodobnejših podatkov za odrasle preiskovance, ki so bili v letih 2003–2007 vključeni v raziskavo REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke).

Analiza je zajela 10.997 preiskovancev, starih 45–79 let, pri katerih bi bilo po oceni ogroženosti po novih enačbah potrebno premisliti o preprečevalnem zdravljenju s statinom (posamezniki brez očitne aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali sladkorne bolezni s koncentracijo LDL-holesterola med 1,81 in 4,89 mmol/l oziroma med 70 in 189 mg/dl). Preiskovance, ki niso prejeli statinov, so sledili do konca decembra 2010 in v tem obdobju zabeležili 192 primerov koronarnih dogodkov in 146 primerov možganske kapi.

Izračuni so pokazali razmeroma dobro ujemanje dejanske in ocenjene pojavnosti aterosklerotičnih srčno-žilnih dogodkov. V skupini z 10-letno stopnjo ogroženosti manj kot 5 % sta bili tako dejanska kot ocenjena pojavnost 1,9 primerov na 1.000 oseb let, v skupini s stopnjo ogroženosti od 5 % do 7,5 % pa 4,8 primerov na 1.000 oseb let. V skupini s stopnjo ogroženosti 7,5 % do 10 % je bila dejanska pojavnost 6,1 primerov, ocenjena pa 6,9 primerov na 1.000 oseb let, v skupini s stopnjo ogroženosti več kot 10 % pa dejanska pojavnost 12,0 primerov in ocenjena pojavnost 15,1 primerov na 1.000 oseb let. Analiza, ki so jo omejili le na skupino 3.333 zavarovancev sistema Medicare, je pokazala podobno ujemanje.

Ujemanje med dejansko in ocenjeno pojavnostjo aterosklerotičnih srčno-žilnih dogodkov v vseh skupinah kaže, da so nove enačbe dobro umerjene na populacijo, za katero so bile zasnovane in da imajo zmerno do dobro sposobnost razločevanja. Precenjenost ogroženosti v nekaterih poročilih bi utegnila biti po njegovem mnenju posledica

nepopolnega beleženja aterosklerotičnih srčno-žilnih dogodkov in vključitve preiskovancev, ki so prejeli statine.

Poročilo o rezultatih je bilo hkrati s predavanjem dr. Muntnerja v Washingtonu objavljeno na spletni strani revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2014; 311 (14): 1406–15.). Na spletni strani te revije pa je bilo isti dan objavljeno tudi poročilo o analizi zanesljivosti

ocene ogroženosti po novih enačbah s podatki, zbranimi v raziskavi Rotterdam Study (JAMA. 2014; 311 (14): 1416–23.). Rezultati te analize, ki sicer niso bili predstavljeni na kongresu v Washingtonu, so pokazali, da nove enačbe močno precenijo stopnjo ogroženosti v evropski populaciji, saj bi po njih zdravljenje s statini potrebovali skoraj vsi v analizo vključeni moški in dve tretjini žensk.

## **EULAR 2014: disekcijo aorte utrpi približno desetina bolnikov z velikoceličnim arteritisom in anevrizmo aorte**

*European League Against Rheumatism, junij 2014*

Anevrizma aorte z ali brez disekcije je znan zaplet velikoceličnega arteritisa. Ameriški raziskovalci s klinike Mayo v Rochestru so v enem prvih predavanj znanstvenega programa letošnjega evropskega revmatološkega kongresa EULAR 2014 predstavili rezultate retrospektivne raziskave, v kateri so ocenili pogostost disekcije pri teh bolnikih, dejavnike tveganja zanjo in njen klinični razplet.

Raziskovalci so preučili medicinsko dokumentacijo 195 bolnikov z velikoceličnim arteritisom in anevrizmo aorte, ki so jih v omenjeni ustanovi obravnavali v letih 2000–2012. Njihova povprečna starost ob diagnozi je bila 74 let, nekaj manj kot dve tretjini je bilo žensk, skoraj vsi so bili belopolti. Anevrizma je bila pri 161 bol-

nikih (82 %) v ascendentnem delu aorte, pri 21 bolnikih (11 %) oziroma 13 bolnikih (7 %), pa v prsnem oziroma trebušnem delu descendentne aorte. Povprečni premer aorte v teh odsekih ob diagnozi je bil 50,1 mm, 51,3 mm in 35,7 mm in se je v prvih 3 letih po diagnozi povečeval s hitrostjo povprečno 1,59 mm/leto. Med sledenjem je prišlo pri 14 bolnikih do disekcije, pri enem bolniku pa do raztrganja aorte, v vseh primerih v prsnem košu. Ob dogodku jih je približno 60 % prejelo sistemske kortikosteroide, nekaj več kot 80 % pa zavirale adrenergičnih receptorjev beta.

Povprečna vrednost premera aorte na mestu disekcije ali raztrganja je bila  $54 \pm 11$  mm (razpon 41–80 mm), disekciji tipa A in B sta bili enako pogosti. Nujen

kirurški poseg so opravili pri približno 60 %, v 30 dneh po dogodku sta umrla 2 bolnika (14 %).

Raziskovalci so zaključili, da je pogostost akutnih aortnih zapletov v tej razmeroma veliki seriji bolnikov 8 %. Največji premer aorte na mestu disekcije ali raztr-

ganja je po mnenju raziskovalcev manjši kot pri bolnikih z nevnetno anevrizmo, kar ob nekaterih drugih značilnostih teh bolnikov morda pomeni, da smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo aorte niso povsem ustrezne.

## **Tveganje za pojav fibrilacije preddvorov narašča sorazmerno z vnosom alkohola**

*Journal of the American College of Cardiology, julij 2014*

Pitje alkoholnih pijač, tudi v zmerni količini, je dejavnik tveganja za pojav fibrilacije preddvorov, so v julijski številki revije *Journal of the American College of Cardiology* (*J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 281–9) poročali švedski raziskovalci z medicinske fakultete Karolinska Institutet v Stockholmu. Doslej je bilo znano, da je velik vnos alkohola povezan z večjo pojavnostjo te motnje ritma, so zapisali, manj zanesljivi pa so bili podatki o povezavi med njeno pojavnostjo pri posameznikih, ki alkohol uživajo malo ali zmerno.

Raziskovalci so preučili podatke, zbrane v kohortnih raziskavah COSM (Cohort of Swedish Men) in SMC (Swedish Mammography Cohort) v letih 1998–2009 za 79.019 moških in žensk, ki ob vstopu v raziskavo niso imeli fibrilacije preddvorov. Med sledenjem so vsi odgovorili na vprašalnik, ki je obsegal tudi vprašanja za oceno vnosa alkohola in prisotnosti dejavnikov tveganja za kronične bolezni.

V skupaj 859.420 oseba-letih sledenja je prišlo do pojava fibrilacije preddvorov pri 7.245 preiskovancih. Statistični izračuni so pokazali, da je bila pojavnost fibrilacije preddvorov pri preiskovancih, ki so v povprečju popili 1–6 odmerkov, 7–14 odmerkov, 15–21 odmerkov oziroma več kot 21 odmerkov alkoholne pijače tedensko 1,01-krat (95 % razpon zaupanja 0,94–1,09), 1,07-krat (0,98–1,17), 1,14-krat (1,01–1,28) oziroma 1,39-krat (1,22–1,58) večja kot pri preiskovancih, ki so v povprečju popili manj kot 1 odmerek alkoholne pijače tedensko.

Metaanaliza rezultatov 7 raziskav, ki so jih odkrili s poizvedbami po bibliografski zbirki PubMed, v katerih so zabeležili skupaj več kot 12.000 primerov fibrilacije preddvorov, je prav tako potrdila, da je tveganje za njen pojav naraščalo sorazmerno z vnosom alkohola.

# Randomizirani kontrolirani raziskavi potrdili učinkovitost sekukinumaba pri bolnikih z luskavico

*The New England Journal of Medicine, julij 2014*

Sekukinumab, popolnoma človeško monoklonsko protitelo proti interlevkinu-17A, je bilo v dveh randomiziranih kontroliranih raziskavah pri zdravljenju bolnikov z luskavico v lehah učinkovitejše tako od placeba kot od etanercepta, je zapisano v prispevku, objavljenem v julijski številki revije *The New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med.* 2014; 371: 326–38). Raziskavi, ki sta potekali v okviru kliničnega preizkušanja sekukinumaba faze 3, tako potrjujejo, da je interlevkin-17A, ki je pomembno vpleten v bolezenski proces luskavice, ustrezna terapevtska tarča.

Raziskavi sta zajeli odrasle bolnike z zmerno do težko luskavico v lehah, ugotovljeno pred vsaj 6 meseci, pri katerih boleznini ni bilo mogoče zadovoljivo obvladati z lokalnimi zdravili, fototerapijo, sistemskim zdravljenjem ali kombinacijo teh ukrepov. V raziskavi ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*) so 738 bolnikov naključno razporedili v skupine, ki so prejemale 150 mg oziroma 300 mg sekukinumaba v podkožnih injekcijah (prvih 5 tednov vsak teden, nato vsake 4 tedne) ali placebo, v raziskavi FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*) pa so

1.306 bolnikov naključno razporedili v skupine, ki so prejemale manjši oziroma večji odmerek sekukinumaba ali placebo, ter v skupino, ki je prejemala etanercept prvih 12 tednov v dveh, kasneje pa v enem tedenskem odmerku 50 mg.

Delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli odgovor na zdravljenje po merilu PASI 75 (glavno merilo učinkovitosti), so bili v raziskavi ERASURE ob zdravljenju z manjšim oziroma večjim odmerkom sekukinumaba 71,6% oziroma 81,6%, ob zdravljenju s placebom pa 4,5%. V raziskavi FIXTURE so bili ti deleži 67,0% oziroma 77,1% in 4,9%, ob zdravljenju z etanerceptom pa 44,0%. Razlika je bila v vseh primerjavah statistično značilno v prid zdravljenju s sekukinumabom in je zadostila statističnim merilom za večjo učinkovitost (oziroma klinično enakovrednost, kjer so ocenjevali le-to). Podobno so ugotovili tudi v analizi celostne klinične ocene teže luskavice. Odgovor na zdravljenje se je po 12. tednu še nekoliko povečal, po 16. tednu pa se ustalil na doseženi ravni. Delež bolnikov z infekcijskim zapletom je bil ob zdravljenju z sekukinumabom 26,7–30,9%, ob zdravljenju s placebom 16,2 oziroma 19,3% in ob zdravljenju z etanerceptom 24,5%. Pogostost resnih neželenih učinkov je bila v vseh skupinah podobna.



## Uporabniki statinov manj zavzeti pri prehranskih ukrepih za zmanjševanje srčno-žilne ogroženosti?

*JAMA Internal Medicine, julij 2014*

Pri zmanjševanju ogroženosti zaradi srčno-žilnih bolezni so pomembni tako zdravljenje s statini kot ukrepi za spremembo življenjskega sloga. Izsledki japonskih raziskovalcev, predstavljeni v julijski številki revije *JAMA Internal Medicine* (*JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1038–45), pa nakazujejo, da imajo morda posamezniki, ki jim predpišejo statine, lažjen občutek varnosti in so zato manj zavzeti pri prehranskih ukrepih.

Raziskovalci so opravili presečno analizo podatkov, zbranih v ameriški raziskavi *National Health and Nutrition Examination Survey* v letih 1999–2010. V statistični analizi so primerjali vnos energije in maščob s hrano pri preiskovancih, ki so prejeli statine, in preiskovancih, ki niso prejeli teh zdravil, ter ocenili časovno spremenljivost tega razmerja.

Ugotovili so, da je bil vnos energije s hrano v letih 1999–2000 pri preiskovan-

cih, ki so prejeli statine, statistično značilno manjši kot pri ostalih (povprečno 2.000 kcal/dan proti 2.179 kcal/dan). Razlika je do obdobja 2005–2006 izgubila statistični pomen. V letih 2009–2010 je bil vnos energije s hrano pri preiskovancih, ki so prejeli statine, v povprečju z 9,6% večji kot v letih 1999–2000, pri preiskovancih, ki niso prejeli statinov, pa se glede na izhodiščno vrednost ni bistveno spremenil. Podobno so ugotovili tudi za vnos maščob s hrano, ki je bil v letih 1999–2000 v povprečju manjši pri preiskovancih, ki so prejeli statine (71,7 g/dan proti 81,2 g/dan). Do leta 2010 se je vnos maščob s hrano pri teh preiskovancih povečal za 14,4%, pri ostalih pa je ostal na približno enaki ravni. Prirastek indeksa telesne mase je bil v opazovanem obdobju pri preiskovancih, ki so jemali statine, večji kot pri ostalih.



# Seznam diplomantov, ki so diplomirali na medicinski fakulteti od 30. aprila do 1. septembra 2014

## Diplomanti medicine

Zorec Rok	5. 5. 2014	Gradecki Živa	24. 6. 2014
Kolmančič Kaja	5. 5. 2014	Fratnik Andreja	26. 6. 2014
Sirnik Kristijan	6. 5. 2014	Velagić Zinka	26. 6. 2014
Rudež Katarina	9. 5. 2014	Stravnik Špela	27. 6. 2014
Trontelj Žan	13. 5. 2014	Berlec Anže	30. 6. 2014
Vergot Katarina	13. 5. 2014	Gavrić Aleksandar	30. 6. 2014
Sredojević Mirjana	13. 5. 2014	Možina Marko	30. 6. 2014
Škafar Mojca	14. 5. 2014	Merčun Nuša	30. 6. 2014
Miller Eva	19. 5. 2014	Petek Bojana	30. 6. 2014
Kokalj Jošt	20. 5. 2014	Martinčič Žiga	30. 6. 2014
Bregar Janez	21. 5. 2014	Petrič Andrej	30. 6. 2014
Lavtar Mateja	21. 5. 2014	Maček Aljoša	1. 7. 2014
Prezelj Neža	27. 5. 2014	Švagan Blaž	1. 7. 2014
Opara Anže	28. 5. 2014	Vipotnik Saša	2. 7. 2014
Vinkšcl Mateja	28. 5. 2014	Lah Niko	4. 7. 2014
Bogataj Jan	3. 6. 2014	Upelj Ajda	7. 7. 2014
Bizjak Daša	3. 6. 2014	Starič Neža	8. 7. 2014
Tomašević Anja	3. 6. 2014	Gomišček Alja	8. 7. 2014
Čebašek Andreja	3. 6. 2014	Rus Mihael	8. 7. 2014
Ogris Mariša	3. 6. 2014	Krvavica Klara	8. 7. 2014
Skalja Jerneja	3. 6. 2014	Milenković Kikelj Nina	8. 7. 2014
Nagode Primož	3. 6. 2014	Mudrovčič Neja	9. 7. 2014
Robek Domen	4. 6. 2014	Skutnik Nuša	10. 7. 2014
Žolger Danaja	11. 6. 2014	Wutti Lena Maria	11. 7. 2014
Černoša Jasna	11. 6. 2014	Begić Mirela	11. 7. 2014
Gulič Kaja	12. 6. 2014	Gavrić Ana Uršula	14. 7. 2014
Šinigoj Uroš	12. 6. 2014	Kobal Matej	17. 7. 2014
Budimlić Irma	13. 6. 2014	Krivec Anja	18. 7. 2014
Polončič Petra	17. 6. 2014	Robič Maša	18. 7. 2014
Mirnik Dani	17. 6. 2014	Carli Tanja	18. 7. 2014
Praprotnik Klara	17. 6. 2014	Tostovršnik Klara	22. 7. 2014
Mučič Matej	17. 6. 2014	Može Vanja	22. 7. 2014
Orsag Aleša	18. 6. 2014	Pelicon Katarina	22. 7. 2014
Boh Jakob	18. 6. 2014	Piletič Žiga	24. 7. 2014
Šibli Ina	18. 6. 2014	Devetak Petra	7. 8. 2014
Ivančič Mojca	19. 6. 2014	Ilovar Anja	21. 8. 2014
Novak Mojca	19. 6. 2014	Hojski Eva	29. 8. 2014
Sušanj Petra	24. 6. 2014	Kropivšek Luka	3. 9. 2014

**Diplomanti dentalne medicine**

Vrenko Niki	9. 5. 2014	Slavec Ajda	16. 6. 2014
Barič Natalija	9. 5. 2014	Ereš Katja	17. 6. 2014
Markelj Katja	23. 5. 2014	Slivar Tina	17. 6. 2014
Jerman Matic	23. 5. 2014	Kobe Tom	19. 6. 2014
Vodopivec Andreja	30. 5. 2014	Pokeršnik Veronika	26. 6. 2014
Kulašević Tijana	11. 6. 2014	Dolinar Manca	23. 7. 2014

## Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

### PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljene v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

### Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

### Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

### Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

### Strukutra prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

### Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi aka-demskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

### Izvleček in ključne besede

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

### Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

### Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

### Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

### **Razprava, zaključek**

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

### **Tabele**

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

### **Slike**

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif, ipd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr ipd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimenova-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

### **Merske enote**

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

### **Kratice in okrajšave**

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

### **Literatura**

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dostopen na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dostopen na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj prime - rov pravilnega citiranja literature:

#### *Članek v reviji*

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

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

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

#### *Članek v reviji, kjer je avtor organizacija*

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

#### *Volumen s suplementom*

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

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

#### *Številka s suplementom*

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

#### *Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)*

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

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

#### *Knjiga*

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

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

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

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

#### *Poglavje v knjigi*

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

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

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

#### *Poročila s kongresov*

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

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



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

#### *Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge*

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

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

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

#### *Pravne listine in zakoni*

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

#### *Internetna stran*

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

#### *Članek na internetu*

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

#### *Knjiga na internetu*

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

#### *Podatkovna baza na internetu*

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

#### *Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.*

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

#### *Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.*

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

#### *Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.*

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

#### *Neobjavljeni prispevek*

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

## **ODDAJA PRISPEVKA**

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov [prispevki@medrazgl.si](mailto:prispevki@medrazgl.si)

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: [http://www.medrazgl.si/arhiv/mr\\_izjava\\_o\\_avtorstvu.pdf](http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf)

## UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

## Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

### MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

### Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

### Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

### Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under meth-

ods the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

## Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

### First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

### Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

### Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

### Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

### **Results**

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

### **Discussion, conclusions**

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

### **Tables**

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

### **Figures**

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

### **Units of measurement**

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

### **Abbreviations**

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

### **References**

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

*Journal article*

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

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

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

*Journal article with organization as author*

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

*Journal article volume with supplement*

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

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

*Journal article issue with supplement*

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

*Journal article with type of article indicated*

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

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

*Book*

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

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

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

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

*Chapter in a book*

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

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

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

*Conference proceedings*

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

*Dissertations and theses, scientific reports*

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

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

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

*Legal documents*

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

*Web sites*

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

*Journal articles on the internet*

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

*Books on the internet*

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

*Databases on the internet*

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

*Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk*

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

*Books on CD-ROM, DVD, or Disk*

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

*Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk*

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

*Forthcoming journal articles*

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

**SUBMISSION OF MANUSCRIPTS**

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to [prispevki@medrazgl.si](mailto:prispevki@medrazgl.si)

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at [http://www.medrazgl.si/arhiv/mr\\_statement\\_of\\_authorship.pdf](http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf)

## **EDITORIAL WORK**

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>



## **MEDICINSKI RAZGLEDI**

Biomedical research, professional and review articles

---

### **EDITORIAL OFFICE**

Društvo Medicinski razgledi  
Korytkova ulica 2  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**T** +386 1 524 23 56   **F** +386 1 543 70 11  
**E** info@medrazgl.si  
**W** www.medrazgl.si  
**POR: 02014-0050652588**

---

### **EDITOR-IN-CHIEF**

Jernej Drobež

### **MANAGING EDITOR**

Matej Goričar

### **PRODUCTION EDITORS**

Valentina Ahac, Rok Kučan,  
Urban Neudauer

### **EDITORIAL BOARD**

Ana Dovč, Tjaša Gortnar, Saša Ilovar,  
Jan Jamšek, Anja Kovač, Ožbej Kunšič,  
Andraž Nendl, Miha Oražem, Saša  
Štupar, Lana Vodnik, Dinko Zavrl, Črt  
Zavrnik, Hana Zavrtanik, Jan Žmuc,  
Danaja Žolger

### **READERS FOR SLOVENIAN**

Mateja Hočevar Gregorič, Matej Klemen

### **READER FOR ENGLISH**

Lara Vidmar

---

### **DTP**

SYNCOMP d. o. o.

### **PRINTING PRESS**

Tiskarna Pleško d. o. o.

### **FRONT COVER**

Rok Horvat

### **MEDICINSKI RAZGLEDI IS**

#### **ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY**

Biological Abstracts, Biomedicina  
Slovenica, Bowker International,  
Chemical Abstracts, Nutritional  
Abstracts

#### **SUPPORTED BY**

Medicinska fakulteta UL  
Javna agencija za raziskovalno  
dejavnost RS

---

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.  
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

---

#### **COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2014**

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



- 303 Introduction
- 305 Simulation of Acute Left Ventricular Systolic and Diastolic Failure – *Nadja Kobold, Tanja Černe*
- 319 Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries: Clinical Significance and Percutaneous Treatment – *Miha Mrak, Matjaž Bunc*
- 335 Ischemic Stroke in Young People – *Janja Pretnar - Oblak*
- 347 Diagnostic Approach in Patients with Suspected *Pneumocystis jirovecii* Infection – *Valentina Črne, Miha Skvarč*
- 353 Conus Medullaris and Cauda Equina Syndromes – *Žiga Samsa*
- 365 Influence of Vitamin D on Maternal, Fetal and Neonatal Health – *Andraž Dovnik, Faris Mujezinović, Iztok Takač*
- 379 Compartment Syndrome – *Barbara Gradišek, Uroš Ahčan, Boštjan Sluga, Dragica Maja Smrke*
- 399 Severe Crohn's Disease – Case Report – *Bogdan Vidmar, Tadeja Pintar*
- 413 Priapism and Clinical Case Presentation – *Nejc Pavšič, Bojan Štrus, Tomaž Ključevšek*
- 423 Diagnostic Challenge
- 425 News
- 437 List of Graduated Students
- 445 Guidelines for Authors