

Strokovni članek / Scientific article

## **POMEN VZPOSTAVITVE REGISTRA ZA SPREMLJANJE OTROK Z ŽIVČNO- MIŠIČNIMI BOLEZNIMI, FIZIOTERAPEVSKA OBRAVNAVA IN PRIKAZ PRIMERA**

### **THE IMPORTANCE OF ESTABLISHING A REGISTER FOR MONITORING CHILDREN WITH NEUROMUSCULAR DISORDERS, PHYSIOTHERAPY TREATMENT AND A CASE STUDY**

T. Sabadin, M. Rogelj, A. Piskar

*Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### **IZVLEČEK**

Živčno-mišične bolezni so kronične genetske bolezni, ki od zdravstvenih delavcev zahtevajo poseben pristop in posebno obravnavo. Pomembno je, da se na tem področju znanstvenoraziskovalna dejavnost nadaljuje v smeri odkrivanja in razvijanja novih zdravil za zdravljenje in obravnavo otrok z živčno-mišičnimi boleznimi. Na Pediatrični kliniki zdravimo otroke z ŽMB in vodimo register otrok s tovrstnimi boleznimi. V prispevku predstavljamo primer otroka z infantilno spinalno mišično atrofijo tipa 1, potrjeno z genetskimi preiskavami, ki smo ga med prvimi pričeli zdraviti z novim zdravilom Spinraza® (nusinersen).

**Ključne besede:** živčno-mišične bolezni, otroci, ocenjevanje, funkcijske sposobnosti, register.

#### **ABSTRACT**

Neuromuscular diseases are chronic, genetic diseases that demand a specific approach from healthcare personnel. Continuation of scientific research activities to detect and develop new treatments for children with neuromuscular diseases is of great importance. At the Paediatric Clinic in Ljubljana, we treat children with neuromuscular diseases and maintain the register of children with such diseases. The case of a child with infantile spinal muscular atrophy type 1 (Werdnig-Hoffmann), confirmed by genetic tests, is presented in this article. He was among the first we started to treat with a new drug, Spinraza® (nusinersen).

**Key words:** neuromuscular disorders, children, assessment, functional abilities, register.

## UVOD

Živčno-mišične bolezni (ŽMB) so genetske, kronične, degenerativne in napredujoče bolezni (1), ki prizadenejo motorično enoto, mišico ali živčno-mišični stik, sprednji rog hrbtenjače ali periferne živce (2). Ker se precej razlikujejo od drugih nevroloških bolezni, zahtevajo poseben pristop in posebno obravnavo. Obravnava otrok z ŽMB se z razvojem zdravljenj in terapevtskih obravnjav ne preneha.

Skupni in poglaviti klinični znaki pri bolnikih z ŽMB so mišična oslabeledost, mišična atrofija in hipotonija. Tudi vzorec mišične oslabeledosti je odvisen od vrste bolezni, saj zmanjša otrokovo gibalno sposobnost, vodi v skrajšave in deformacijo hrbtenice ter povečuje tveganje osteopenije, zlomov in bolečin. Pridružijo se težave z dihanjem in srčno-žilni problemi (2). Velika težava je mišična oslabeledost, ki lahko vodi v hudo funkcijsko prizadetost in posledično odvisnost od tuje pomoči. Zato je izjemno pomembna obravnava bolnikov, s katero upočasnimo upadanje funkcijskih zmožnosti. Pomemben dejavnik je tudi poučevanje bolnika, saj lahko že z majhnimi ukrepi pomagamo, da bolnik živi bolj kakovostno in dlje. Programi celovite obravnave zahtevajo multidisciplinarno timsko obravnavo na terciarni ravni. V timu so zdravnik specialist genetik, pediater, nevrolog, pulmolog, gastroenterolog, kardiolog, endokrinolog, ortoped, fiziater, fizioterapevt, delovni terapevt, psiholog, logoped, socialni delavec, dietetik, ortotik, medicinska sestra itd. (1). Pred začetkom obravnave moramo natančno opredeliti diagnozo. Postavimo jo na osnovi anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijskega diagnosticiranja, elektromiografskega izvida ter histoloških in biokemijskih analiz biopsijskega vzorca mišice in živca. Danes bolezen dokončno potrdimo z genetsko preiskavo, saj je za mnoge bolezni možna analiza DNK. Po postavitvi diagnoze moramo bolnika in njegove svojce natančno seznaniti s predvidenim naravnim potekom bolezni, z možnimi zapleti in z načini zdravljenja (1).

## OBLIKE ŽIVČNO-MIŠIČNIH BOLEZNI

Živčno-mišične bolezni (ŽMB) so bolezni motorične enote. Glede na to, kje je bolezenski proces, jih razdelimo na nevronopatije, miopatije, nevropatije in bolezni živčno-mišičnega stika (1).

### Spinalna mišična atrofija

Pri spinalni mišični atrofiji (SMA) gre za okvaro motoričnih živčnih celic v sprednjih rogovih hrbtenjače. Pri SMA razlikujemo SMA tipa 1 – infantilno obliko (t. i. Werdnig-Hoffmannovo bolezen), ki je huda oblika bolezni in navadno povzroči smrt pred drugim letom otrokove starosti; SMA tipa 2 – intermediarno obliko, ki se navadno pokaže s kliničnimi znaki med 6. in 18. mesecem starosti; SMA tipa 3 – juvenilno obliko (t. i. bolezen Kugelberg-Welander), pri kateri se bolezenski znaki pojavijo med 5. in 15. letom starosti; ter SMA tipa 4, ki se prične v odraslosti. Obstaja tudi SMA tipa 0, ki se prične že v obdobju novorojenčka in je oblika bolezni z najhujšim potekom. Večina SMA se deduje avtosomno recesivno. Nekatere redke oblike SMA prizadenejo samo distalne ali bulbarne mišice (1).

Več kot 98 % bolnikov s SMA tipov 0–3 ima mutacije eksonov 7 in 8 gena SMA1 (angl. *survival motor neuron*). Razširjenost SMA tipa 2 in SMA tipa 3 je približno 40 na milijon prebivalcev, v demografskih raziskavah pa opisujejo precejšnje razlike (3).

## REGISTER ZA SPREMLJANJE OTROK Z ŽIVČNO-MIŠIČNIMI BOLEZNIMI

Pediatrična klinika je skupaj s Kliničnim inštitutom za medicinsko genetiko in Nevrološko kliniko UKC Ljubljana postala del evropske referenčne mreže (angl. *European Reference Networks*, ERN) za redke živčno-mišične bolezni. Zdravljenje redkih bolezni (poznamo jih več tisoč), med katere uvrščamo tudi ŽMB, je v zadnjem času bistveno napredovalo. Zaradi uspešnega zdravljenja vse več otrok dočaka odraslost, saj lahko z zgodnjim odkrivanjem bole-

zni preprečimo ali celo povsem odpravimo pozne posledice bolezni.

Zdravila – sirote so namenjena zdravljenju bolezni, ki so tako redke, da jih sponzorji niso pripravljene razvijati pod običajnimi tržnimi pogoji. Tržni delež, ki ga zasedajo, je namreč tako majhen, da ne zagotavlja povrnitve stroškov raziskav in razvoja. Ker pa imajo bolniki z redkimi boleznimi enake pravice kot drugi bolniki, bi bilo nedopustno, da jih dosežki znanosti in zdravljenja obidejo (4).

Po nacionalnem dogovoru o delitvi dela med bolnišnicami (2011) je mesto vodenja in zdravljenja otrok z živčno-mišičnimi boleznimi na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Centralizacija zdravljenja omogoča boljše obravnavo in jasen pregled nad stanjem v državi.

Jeseni leta 2017 smo vse zdravstvene ustanove v Sloveniji, kjer zdravijo otroke, obvestili, da smo na Pediatrični kliniki posodobili način spremljanja otrok in mladostnikov z ŽMB. Vse otroke enkrat na leto sprejmemo na dvodnevno obravnavo, kjer jih temeljito pregledajo številni specialisti, opravimo pa tudi vrsto preiskav. Vzpostavili smo tudi register otrok z ŽMB. Do danes smo v podatkovno bazo (register) vpisali večino otrok s tovrstnimi boleznimi v Sloveniji, skupaj približno 100. Register omogoča sistematično zbiranje in shranjevanje podatkov na enem mestu, s čimer zagotavlja enako kakovostno obravnavo za vse bolnike, ne glede na regijo, v kateri prebivajo. Načrt baze podatkov in njen namen je pregledala in odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje. Vpis otroka v podatkovno bazo otrok z živčno-mišičnimi boleznimi je prostovoljen in ga starši oz. skrbniki potrdijo s podpisom. Vse podatke ob rednih pregledih skrbno beležimo v register, posebej podatke pred začetkom novih diferentnih zdravljenj in po njih (npr. nusinersen za zdravljenje spinalne mišične atrofije in ataluren za zdravljenje določenih oblik Duchennove mišične distrofije).

Otroke in mladostnike z ŽMB najmanj enkrat na leto povabimo na dvodnevno obravnavo na Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo ali ob potrebi po dihalni podpori v Službo za pljučne bolezni Pediatrične klinike. Pogostost obravnav je odvisna od obdobja bolezni, saj se potrebe po oskrbi s časom spreminjajo. Bolnike moramo obravnavati multidisciplinarno ob sodelovanju specialistov različnih področij, koordinatorka zdravstvene obravnave, diplomirana medicinska sestra, pa v okviru svojih pristojnosti te dejavnosti usklajuje in klinično oskrbo prilagaja posamezniku. Redke bolezni namreč pogosto prizadenejo različne organe. Z ustrezno obravnavo lahko potek bolezni upočasnimo in preprečimo nastanek zapletov, ki zahtevajo dodatno obravnavo, vključno z obravnavo dietetika, ortopeda, okulista itd. Otroci z redkimi boleznimi imajo v primerjavi z zdravimi vrstniki več psihosocialnih težav, kar vpliva na kakovost življenja otrok in njihovih družin, zato je v obravnavo vključena tudi psihološka podpora otroku in družini.

Pregledi subspecialistov različnih področij in standardne preiskave, merjenje kostne gostote, spremljanje srčne funkcije z elektrokardiografijo (EKG), ultrazvočna preiskava (UZ) srca, spremljanje pljučne funkcije s spirometrijo, nočna poligrafija in laboratorijske preiskave si po protokolu sledijo po terminskem načrtu tako, da v relativno kratkem času opravimo vse, kar otrok oz. mladostnik potrebuje. Stanje spremljamo s testi motoričnih sposobnosti, z lestvicami za določeno bolezen pa lahko ocenimo stopnjo napredovanja bolezni in prepoznamo morebitna odstopanja. Hkrati lahko merimo tudi učinkovitost zdravljenja z zdravili za zdravljenje osnovne bolezni. Vse to je pomembno, da lahko predvidimo morebitne zaplete in jih v čim večji meri tudi preprečimo.

Želimo, da nas otroci in starši označijo kot prijazno ustanovo, zato jih dan ali dva pred sprejemom pokličemo po telefonu in preverimo trenutno otrokovo zdravstveno stanje oz. načrtovani prihod k nam.

Zgodi se, da zaradi različnih vzrokov, največkrat zaradi akutne okužbe dihal pri otroku, ne morejo priti. Takrat pokličemo drugega bolnika, s čimer skušamo dogovorjene termine preiskav optimalno izkoristiti.

Povratne informacije naših uporabnikov kažejo, da smo na dobri poti. Strnjena obravnava največ pomeni tistim bolnikom, pri katerih sta glavni oviri oddaljenost od naše ustanove in transport, če otrok za gibanje potrebuje voziček. Pri bolnikih, za katere je obravnava v enem sklopu preveč naporna, na željo staršev uskladimo termine na različne dneve. Prav osebni pristop staršem in bolnikom resnično veliko pomeni.

Pričakovanja svojcev glede obravnave so odvisna od različnih dejavnikov, kot so napoved izida bolezni, možnosti zdravljenja ter izgledi za bolnikovo prihodnost. Bolnikovi svojci v procesu obravnave pričakujejo varnost, zanesljivost in odgovornost zaposlenih, spoštovanje človekovega dostojanstva in strokovnost, izvajanje zdravstvene nege ter upoštevanje posameznikovih potreb (5). Medicinska sestra je ključna oseba, ki s svojci vzpostavi dialog in jih vključi v proces obravnave, s čimer prevzame tudi odgovornost za transparentno in kakovostno zdravstveno nego (6, 7).

### Fizioterapevska obravnava

Pri ocenjevanju okvar kostno-mišičnega sistema si pomagamo s standardiziranimi merilnimi orodji, s katerimi ocenjujemo funkcijo sklepov in mišic ter testiramo motorične sposobnosti.

V nadaljevanju naštevamo in opisujemo teste, ki jih uporabljamo v sklopu registra ŽMB.

Mera gibalne sposobnosti (angl. *Motor Function Measure*, MFM) je funkcijska ocenjevalna lestvica, ki so jo oblikovali posebej za ocenjevanje funkcij-

skih zmogljivosti bolnikov z ŽMB ter za spremljanje napredovanja bolezni (8). Vključuje 32 izvedbenih testov s funkcijskimi dejavnostmi, ki jih bolnik izvaja v ležečem, sedečem in stoječem položaju. Za otroke, mlajše od sedmih let, uporabljamo skrajšano različico MFM 20, ki vključuje 20 izbranih izvedbenih testov.

Mera grobih gibalnih funkcij (angl. *Gross Motor Function Measure*, GMFM) je lestvica za ocenjevanje grobe motorike, ki so jo razvili otroke s cerebralno paralizo (9), a je veljavna in zanesljiva tudi pri otrocih s spinalno mišično atrofijo (SMA) tipa 2 in SMA tipa 3 med 5. in 18. letom (10). Vključuje 88 izvedbenih testov, z njo pa ocenjujemo dejavnosti v ležečem, sedečem klečečem in stoječem položaju ter sposobnost hoje.

Hammersmithova lestvica gibalnih sposobnosti (angl. *Hammersmith Functional Motor Scale*, HFMS) je lestvica za ocenjevanje funkcijske motorične sposobnosti otrok s SMA tipa 2 in SMA tipa 3 pri otrocih, starejših od 30 mesecev (11). Vključuje 20 izvedbenih testov.

North Star (angl. *North Star Ambulatory Assessment*, NSAA) je lestvica za oceno funkcijskih motoričnih sposobnosti otrok z Duchennovo mišično distrofijo (12).

Motorične sposobnosti ocenjujemo enkrat letno, pri hitreje napredujočih oblikah bolezni pa pogosteje.

Z ustrežno obravnavo lahko upočasnimo potek bolezni in preprečimo nastanek zapletov. Potrebno je redno gibanje (hoja, stoja, gibanje na vozičku in plavanje), raztezanje skrajšav in izvajanje dihalnih vaj. Tako ohranjamo optimalno psihofizično kondicijo. Na voljo imamo številne tehnične pripomočke, ki bolniku omogočajo večjo samostojnost in ob dobri psihofizični kondiciji vplivajo na kakovost življenja.

## PRIKAZ PRIMERA ŽIVČNO-MIŠIČNE BOLEZNI

Ž. M. je bila rojena decembra 2015 po drugi, normalno potekajoči nosečnosti, 4 dni po roku, po naravnih poti, s porodno težo 2610 g, porodno dolžino 46 cm in obsegom glave 33 cm. Po rojstvu je zaradi dehidracije prejemala infuzijo tekočinske mešanice. Septembra 2016 je bila hospitalizirana na Pediatrični kliniki, Kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo zaradi hipotonije in zaostanka v motoričnem razvoju, ki sta se začela kazati v prvih šestih mesecih življenja. Oktobra 2016 so ugotovili infantilno spinalno mišično atrofijo in jo potrdili z genetskimi preiskavami. Prepoznali so homozigotno delecijo 7 in 8 gena SMN1. Marca 2017 je bila hospitalizirana za prvo intratekalno dajanje zdravila nusinersen (Spinraza®).

Nusinersen (Spinraza®) je modificiran protismiselni oligonukleotid. Veže se na pre-mRNK gena SMN2 in omogoča vključitev eksona 7. Posledica je nastajanje popolnoma funkcionalnega proteina SMN. Predklinične raziskave na živalskih modelih so potrdile porast proteina SMN v celici, izboljšanje motorične funkcije ter povečanje preživetja (13). Nusinersen moramo dajati intratekalno, torej neposredno v možgansko tekočino (likvor), ker molekula ne prehaja krvno-možganske pregrade. Marca 2016 so bili objavljeni rezultati prve klinične raziskave, ki je vključevala bolnike s SMA ter potrdila varnost, prenosljivost, farmakokinetiko ter in preliminarne klinične učinke nusinersena. Zdravilo so prejemali otroci s SMA tipa 2 in SMA tipa 3, stari 2–14 let. Rezultati glede varnosti in prenosljivosti zdravila so ugodni in ohrabrujoči za nadaljnje raziskovanje, saj ima zdravilo potencial za pomembno izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s SMA (14).

Zdravilo nusinersen še vedno raziskujejo v tekočih kliničnih preskušanjih, da bi določili profil varnosti in učinkovitosti. Ker zdravilo dajemo intratekalno, mora zdravnik opraviti lumbalno punkcijo.

Na začetku otrok potrebuje štiri odmerke zdravila v razmikih, in sicer 0., 15., 30. in 60. dan po prvem dajanju zdravila, nato pa vzdrževalne odmerke 180., 300., 420., 540. in 660. dan po prvem dajanju zdravila.

Pred prvim dajanjem zdravila nusinersen marca 2017 smo opredelili nevrološki status in ugotovili, da Ž. M. vzpostavi dober socialni stik. Obseg glave je bil 45,5 cm, glava normocefalna, velika fontanela zaprta. Zenici sta bili simetrični in odzivni. Ugotovili smo slabše izzvan žrelni refleks ter fascikulacije jezika. Bulbomotorika je bila spontana in brez nistagmusa. Mimika obraza je bila simetrična. Ž. M. je z rokama posegala po igrački v srednji liniji, jo prijela in preprijemala, sicer pa je bilo spontanega gibanja izredno malo, saj z nogami praktično ni gibala. Glavice ni dvignila od podlage in ni izkazovala spontanega gibanja na trebuhu, tonus je bil generalizirano znižan. Kitnih refleksov ni bilo. V sedečem položaju je slabo nadzorovala glavo, ob opori ledvene hrbtenice pa vendarle sedela, sicer ne samostojno; prestreznih reakcij ni bilo.

Ž. M. so v vmesnem obdobju obravnavali na Pediatrični kliniki na Kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo po protokolu za dajanje zdravila nusinersen. V nadaljevanju opisujemo nevrološki status in materino mnenje po šestem dajanju zdravila nusinersen.

Nevrološki status, januar 2018, po šestem dajanju zdravila nusinersen: Dveletna Ž. M. razume navodila in na vprašanja odgovarja s posameznimi besedami. Vzpostavi očesni stik in sledi s pogledom. Ugotovljamo znižano moč zgornjih in spodnjih udov ter trupa, kot tudi tonus in grobo motoriko. Če jo poležemo na hrbet, giba s stopali, roke dvigne od podlage in z njimi posega po predmetih. V desno roko prime zamašek stekleničke in z njim zapre stekleničko. Ob potegu v sedeč položaj ima dober nadzor nad glavo in samostojno sedi, vendar je ob sedenju hrbtenica ukrivljena naprej.

## ZAKLJUČEK

Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je od leta 2011 mesto vodenja in zdravljenja otrok z ŽMB po nacionalnem dogovoru o delitvi dela med bolnišnicami. Centralizacija zdravljenja omogoča boljšo obravnavo otrok in boljši pregled nad stanjem v državi. Otroci z ŽMB potrebujejo celostno timsko obravnavo različnih zdravstvenih profilov, ki omogoča najboljšo zdravstveno obravnavo. Motorične sposobnosti ocenjujemo enkrat letno, pri hitreje napredujočih oblikah bolezni pa pogosteje. V našem primeru je bilo vidno izboljšanje oziroma napredovanje poslabšanja nevrološkega stanja ob intratekalnem zdravljenju z zdravilom Spinraza®. Starši so opazili, da se bolezensko stanje ne poslabšuje, kar je bistvenega pomena za vse bolnike z Werdnig-Hoffmannovo boleznijo, saj je bolezen do danes veljala za neozdravljivo, otroci pa so do 2. leta starosti največkrat že umrli.

Dosedanja obravnava je slonela na preprečevanju zapletov mišične oslabelosti in njihovem zdravljenju ter vzdrževanju kakovosti življenja. Z novimi možnostmi zdravljenja se bosta pri bolnikih pomembno izboljšali preživetje in kakovost življenja.

Dokončno ozdravitev bi bolnikom omogočilo šele gensko zdravljenje s popravo okvarjenega gena. Točnega števila vseh bolnikov z ŽMB v slovenskem prostoru ne poznamo, saj enotnega registra na nacionalni ravni (še) nimamo.

Ta hip največja želja staršev bolnih otrok je čim prejšnji dostop do zdravila, ki bi bolnikom dokazano pomagalo. »V našem genskem zapisu se je zgodila napaka, zato nam odmirajo nevroni«, je povedal mladostnik. In kaj bi ti pomenilo zdravilo? »Vse,« je odgovoril.

## LITERATURA

1. Zupan A. Rehabilitacija bolnikov z živčno-mišičnimi boleznimi. *Rehabilitacija* 2010; 9(1): 128–37.
2. Martin ST, Kessler M. *Neurologic interventions for physical therapy* 2nd ed. Saunders elsevier, 2007: p. 202–11.
3. Ocepek J, Debeljak M, Zupan A. Vpliv elektronske podporne tehnologije na izvedbo aktivnosti pri osebi z zelo oteženim gibanjem – prikaz primera. *Rehabilitacija* 2012; 11(2): 67–74.
4. Orphanet. Dosegljivo na <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=en>.
5. Gaugler EJ, Kane LR. Families and Assisted Living. *Gerontologist* 2007; 47(1): 83–99.
6. Ryan AA, Scullion HF. Family and staff perceptions of the role of families in nursing homes. *J Adv Nurs* 2000; 32(3): 626–34.
7. Seifert M. *Elternals Partner-Qualitätsmerkmal von Einrichtung der Behindertenhilfe*. 6 Alsterdorfer Fachforum: 22. november 2001. Hamburg; 2001.
8. Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005; 15(7): 463–70.
9. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C et al. The gross motor function measure: a mean to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31(3): 341–52.
10. Nelson L, Owens H, Hynan LS, Iannaccone ST. The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disord* 2006; 16(6): 374–80.
11. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7(4): 155–9.

12. Scott E, Eagle M, Mayhew A et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int* 2012; 17: 101–9.
13. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, Narasimhan J et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science* 2014; 345: 688–93.
14. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890–7.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Tina Sabadin, dipl. m. s., mag. zdrav. nege  
Klinični oddelek za otroško, mladostniško  
in razvojno nevrologijo,  
Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Ljubljana,  
Slovenija

**Prispelo / Received: 26. 3. 2018**

**Sprejeto / Accepted: 6. 4. 2018**