
Apgrintų disertacinių darbų santraukos

Spontaninės mikroembolizacijos ir sutrikusios smegenų autoreguliacijos reikšmė, vertinant pakartotinių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų riziką (Medicinos daktaro disertacija apginta Kaune 2007 09 24)

T. Žuromskis

Insultas išsivysčiusiose šalyse yra trečioji pagal dažnumą mirtingumo priežastis po išeminės širdies ligos ir onkologinių ligų. Lietuvoje išeminė širdies liga ir insultas yra dvi pagrindinės priežastys, sukeliančios vidutinio amžiaus žmonių mirtį. Be to, šios ligos yra dažniausios invalidumo priežastys tarp darbingų žmonių. Pastaruosius du dešimtmečius Lietuvoje, kaip ir kitose Rytų Europos šalyse, sergamumas miokardo infarktu ir insultu bei mirtingumas nuo jų didėjo. D. Rastenytės ir kt. (2006) paskelbti tyrimo duomenys rodo, kad 1986–2002 metais vyrų sergamumas galvos smegenų insultu beveik nekito, tačiau moterų reikšmingai didėjo. Ekstrakranijinių ir intrakranijinių arterijų aterosklerozė yra neabejotinas ir pripažintas insulto rizikos veiksnys. Įrodyta, kad šių kraujagyslių stenoziniai pakitimai sukelia 15–20% visų išeminio insulto atvejų. Konvencinė kontrastinė angiografija yra tinkamiausias metodas („aukso standartas“) matuoti miego arterijos spindžio susiaurėjimą, tačiau naujais moksliniais darbais teigia, kad, vertinant miego arterijų pažaidos sunkumą, ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė sonografija (EKSS), magnetinio rezonanso angiografija ir kompiuterinė tomografinė angiografija jautrumu bei specifiškumu nenusileidžia. Vidinės miego arterijos (VMA) spindžio susiaurėjimas – pripažintas išeminio insulto rizikos veiksnys. Tačiau ši rizika didėja, didėjant stenozės laipsniui miego arterijoje. Sunkaus laipsnio VMA stenozė (> 70%) yra svarbi dviem patogenezės aspektais. Išopėjusi („nestabili“, netolygiu paviršiumi) aterosklerozinė VMA plokštelė tampa embolizacijos į intrakranijines arterijas šaltiniu, dėl to atsiranda reali grėsmė išsivystyti ūminiams išeminiams galvos smegenų sutrikimams. Ryškiai susiaurėjus VMA, ima veikti smegenų apsauginiai-kompensaciniai mechanizmai, padedantys palaikyti reikiamą nuolatinę intrakranijinę kraujotaką. Tačiau smegenų kraujotakos autoreguliacijos (SKA) mecha-

nizmai neretai būna sutrikę, kai VMA stenozės laipsnis pasiekia 70% ir daugiau. Nustatyta, kad ligoniams, kuriems rastas sunkaus laipsnio VMA susiaurėjimas ir išmatuota sutrikusi SKA, turi didesnę išeminio insulto riziką. Kasdienėje medicinos praktikoje transkranijinė doplerografija (TKD) taikoma smegenų hemodinamikai ir kraujotakos autoreguliacijai įvertinti, monitoruoti mikroembolizaciją į intrakranijines arterijas, diagnozuoti įvairias intrakranijinių kraujagyslių ligas. Kadangi pasaulyje nėra priimtose bendros nuomonės dėl TKD tyrimo vertės, esant simptominei sunkaus laipsnio VMA stenozei, todėl disertaciniame moksliniame darbe pasirinktas būtent šis perspektyvus ultragarsinis metodas.

Darbo tikslas

Įvertinti mikroembolizacijos į intrakranijines arterijas, smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimų ir neuro-radiologinių pakitimų galvos smegenyse reikšmę pakartotinių ūminių išeminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų išsivystymui ligoniams su simptominėmis sunkaus laipsnio vidinių miego arterijų stenozėmis.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti spontaninės mikroembolizacijos į intrakranijines arterijas priklausomybę nuo: aterosklerozinės plokštelės tipo vidinėje miego arterijoje, nustatomo ultragarsinio tyrimo metu; intrastenozinio maksimalaus sistolinio ir galinio diastolinio kraujotakos greičių, nustatomo ultragarsinio tyrimo metu; laiko tarpo nuo paskutinio ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo iki tyrimo pradžios; insulto rizikos veiksnių. 2. Įvertinti smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo priklausomybę nuo:

simptominės pusės vidinės miego arterijos stenozės laipsnio; priešingos (asimptominės) pusės vidinės miego arterijos stenozės laipsnio; akių arterijų (*aa. ophthalmicae*) kraujotakos kryptį; priekinės ir užpakalinės jungiančiųjų arterijų kraujotakos; insulto rizikos veiksnių. 3. Įvertinti ryšį tarp mikroembolizacijos į intrakranijines arterijas, smegenų autoreguliacijos sutrikimo ir neuroradiologinių pakitimų galvos smegenyse. 4. Nustatyti pakartotinių ūminių išeminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų riziką pacientams, turintiems simptominę sunkaus laipsnio vidinės miego arterijos stenozę.

Darbo naujumas ir praktinė reikšmė

TKD registruojamas spontantinės mikroembolizacijos į intrakranijines arterijas fenomenas nagrinėjamas daugiau kaip 10 metų. Atlikta daug darbų, vertinančių mikroembolinių signalų buvimą įvairių išeminių insultų atvejais. Tačiau mokslinių tyrimų išvados prieštaringos, vertinant spontantinės mikroembolizacijos reikšmę pakartotinių insultų išsivystymui. Šiame disertaciniame darbe buvo pasirinkta konkreti didelės rizikos pacientų grupė (ligoniai, turintys simptominę sunkaus laipsnio vidinės miego arterijos stenozę), kuriems 30 min. monitoruoti mikroemboliniai signalai. Vertinta mikroembolizacijos priklausomybė nuo insulto rizikos veiksnių, hemodinaminių pakitimų miego arterijose, ultragarsinių aterosklerozinės plokštelės ypatumų. Be to, nustatyta mikroembolinių signalų reikšmė pakartotinių ūminių išeminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų išsivystymui. Šiame darbe atliktas smegenų kraujotakos autoreguliacijos tyrimas didelės rizikos pacientams, taikant transkranijinę doplerografiją su bendrosios miego arterijos kompresiniu testu. Naudojant šį funkcinį diagnostinį mėginį, intrakranijiniai hemodinaminiai ypatumai mažai nagrinėti. Ankstesniuose moksliniuose darbuose nustatyti intrakranijinės kraujotakos doplerinių rodiklių normatyvai, dažniau pasitaikantys galvos smegenų kraujagyslių normos variantai ir asimptominiai pokyčiai. Svarbu paminėti, kad anksčiau smegenų kraujotakos autoreguliacijos pakitimai nustatyti tik ūmių išeminių galvos sutrikimų atvejais, jų neklasifikuojant pagal etiopatogenezę. Tačiau šiame moksliniame darbe intrakranijinės kraujotakos hemodinaminiai pakitimai vertinti konkrečiai apibrėžtoje simptominių pacientų grupėje – esant simptominei sunkaus laipsnio VMA stenozei. Be to, atliktu tyrimu buvo nustatomas ne tik smegenų autoreguliacijos sutrikimas kaip reiškinys, bet ir siekta įvertinti kitų veiksnių įtaką intrakranijiniams vazomotoriniams hemodinamikos rezervams. Šiame moksliniame darbe siekta nustatyti ryšį tarp transkranijine doplerografija registruojamų pakitimų ir išeminių židinių galvos smegenyse, nustatomų neuroradiologiniais tyrimais. Literatūroje paskelbta daug mokslinių darbų, vertinančių neuroradiologinius pakitimus insultų atvejais, randamus KT ar MRT tyrimų metu. Nurodoma, kad pacientams su simptomine sunkaus laipsnio VMA stenoze gali būti nustatomos kelių skirtingų patogenezinių mechanizmų išeminės pažaidos (leukoaraiozė, lakūniniai,

teritoriniai ir paribinių zonų infarktai). Tačiau skirtingo tipo išeminių pažaidų ryšys su embologinėmis miego arterijų plokštelėmis, ultragarsiniu metodu registruojamais mikroemboliniais signalais ir nustatomais smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimais iki šiol mažai tyrinėtas. Tikimės, kad šis mokslinis darbas padės stratifikuoti pacientus, turinčius didelę pakartotinio ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo riziką pacientams su simptomine sunkaus laipsnio VMA stenoze. Intrakranijinės kolateralinės kraujotakos ir smegenų hemodinamikos būklės įvertinimas, mikroembolizacijos į intrakranijines arterijas monitoravimas, greta neuroradiologinių pakitimų galvos smegenyse, galėtų palengvinti ligonių atranką chirurginiam arba konservatyviajam gydymui.

Tyrimo objektas ir metodai

Tyrimas atliktas Švedijos Geteborgo universiteto Sahlgrenska ligoninės klinikinės fiziologijos skyriuje 2004 m. sausio – 2005 m. liepos mėnesiais. 169 pacientai (33 moterys ir 136 vyrai), kurių amžius svyravo nuo 44 iki 82 metų (vidut. $69,1 \pm 8,7$ m.), su simptominėmis sunkaus laipsnio (70–99%) VMA stenozėmis nukreipti TKD intrakranijinės kraujotakos išsamiam ištyrimui. VMA stenozė laikyta simptomine tuo atveju, kai per paskutinius 6 mėn. buvo įvykęs ūminis išeminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis – PSIP, ir / arba galvos smegenų infarktas – GSI) patologinę VMA pusę atitinkančiame karotidiniame baseine. VMA stenozės laipsnis buvo įvertintas dviem skirtingais metodais: EKSS ir angiografija (magnetinio rezonanso ir / arba kompiuterine tomografinė angiografija). Ultragarsiniu būdu tirtos kaklo magistralinės arterijos, vertinant hemodinaminis miego arterijų pakitimus ir ultragarsinius aterosklerozinės plokštelės ypatumus (Gray-Weale skale, modifikuota pagal Geroulakos ir Sabetai). MES nustatymas atliktas, naudojant PMD100 (*Spencer Technologies, JAV*) TKD aparatą. Kiekvienam ligoniui atliktas 30 min. trukmės tyrimas. MES buvo verifikuojami remiantis dopleriniais baziniais kriterijais ir MES nustatymo rekomendacijomis daugiakanaliame (PMD) spektre. SKA tyrimui pasirinktas bendrosios miego arterijos kompresinis testas (BMA-komp). Kiekybiškai SKA vertintas apskaičiuojant tranzitorinės hiperemijos santykį (THS). Smegenų hemodinaminiai rezervai buvo laikomi pakankamais, jei THS viršijo 1,10. Tyrimai atlikti, laikantis standartizuotos metodikos. Galvos smegenų išeminiams židiniams verifikuoti visi pacientai buvo tiriami neuroradiologiniais metodais: MRT ir / arba KT. Pakitimai, MRT / KT rasti galvos smegenyse, suskirstyti į: 1. lakūninį infarktą, 2. teritorinį infarktą, 3. paribinių zonų (*low flow, s. Border zone, s. Watershed infarct*) infarktą, 4. leukoaraiozę – smegenų baltosios medžiagos pakitimai dėl smulkiųjų kraujagyslių pažeidimo. Ligoniai buvo stebimi nuo paskutinio ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo (ŪIGSKS) iki karotidinės endarterektomijos (KEA).

Statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta SPSS v.13 duomenų analizės paketu. Kintamieji išreikšti absoliučiais skaičiais ir procentais (%) arba aritmetiniais vidurkiais su imčių standartiniais nuokrypiais (SN). Nustatant kiekybinių požymių skirtumo reikšmingumą, kai pokyčiai skaičiuoti tarp dviejų grupių, taikytas Student'o *t*-kriterijus. Jei duomenų vidurkiai ir jų dispersijos buvo lyginami daugiau kaip tarp dviejų grupių, atlikta dispersinė analizė (ANOVA). Ryšys tarp 2 kokybinių dydžių vertintas neparametriniu chi kvadrato kriterijumi (χ^2). Somers'd asimetriškasis ranginis koreliacijos koeficientas skaičiuotas, kai lyginti ranginiai kintamieji dviejose ar didesniame kiekyje imčių. Statistiniuose skaičiavimuose Maknemaro testas taikytas, kai lygintos dvi priklausomos imtys. Daugiaveiksmė pažingsninė logistinė regresinė analizė naudota, vertinant įvairių veiksnių prognozinę reikšmę pakartotinių ūminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų išsivystymui. Visoms hipotezėms tikrinti taikytas reikšmingumo *p* lygmuo $< 0,05$. Kai reikšmingumo *p* lygmuo buvo tarp 0,05 ir 0,1, laikoma tendencija.

Pagrindiniai rezultatai

30 min. trukmės TKD monitoravimo metu 57 pacientams iš 169 (33,7%) registruoti spontaniniai MES simptominės VMA baseine ir tik 5 atvejais iš 160 (3,1%) – asimptominės priešingos pusės VMA baseine ($p < 0,0001$). Mikroembolizacijos nustatymas nebuvo susijęs su insulto rizikos veiksniais, intrastenotiniais hemodinaminiais pakitimais, ultragarsu nustatyto aterosklerozinės plokštelės tipu. MES tuo dažniau ir didesniu skaičiumi buvo registruojami, kuo anksčiau TKD tyrimas buvo atliekamas nuo paskutinių išeminių simptomų pradžios (Spirmeno koreliacijos koeficientas $-0,171$, $p = 0,029$). Smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimui išsivystyti didelę reikšmę turi simptominės ir asimptominės pusių VMA stenozijų laipsniai ($p < 0,05$). Patologinė (reversinė) kraujotakos kryptis akių arterijose dažniau randama tarp ligonių, kurie turi pakenktus intrakranijinius hemodinaminis rezervus ($p < 0,05$). Neuroradiologinių tyrimų metu teritoriniai infarktai dažniau nustatomi ligoniams, kuriems TKD tyrimo metu registruoti MES, paribinių zonų infarktai – tarp pacientų su sutrikusia smegenų kraujotakos autoreguliacija. Ligoniams, kuriems KT / MRT rasti teritoriniai arba teritoriniai kartu su paribinių zonų infarktais, turi didesnę galimybę susirgti pakartotiniu insultu.

Išvados

1. Pacientams, turintiems simptominę sunkaus laipsnio vidinės miego arterijos stenozę, spontaninė mikroembolizacija

į intrakranijines arterijas nebuvo susijusi su simptominės pusės vidinės miego arterijos aterosklerozinės plokštelės tipu ($p > 0,05$), intrastenozinių maksimaliu sistoliniu ($p > 0,05$) ir galiniu diastoliniu kraujotakos greičiais ($p > 0,05$) bei insulto rizikos veiksniais. Mikroemboliniai signalai buvo registruojami tuo dažniau ($p = 0,031$) ir didesniu skaičiumi ($p = 0,026$), kuo anksčiau buvo atliekamas mikroembolų monitoravimas po paskutinio ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo. Kiekviena diena, praėjusi po paskutinio išeminio epizodo, mažina galimybę nustatyti mikroembolinius signalus 2% ($p = 0,035$). Išeminio insulto rizikos veiksniai neturi įtakos spontaninei mikroembolizacijai į intrakranijines arterijas atsirasti ($p > 0,05$). 2. Pacientams, turintiems simptominę sunkaus laipsnio vidinės miego arterijos stenozę, smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimui išsivystyti turėjo įtakos didėjantys simptominės ($p < 0,0001$) ir asimptominės ($p = 0,038$) pusių vidinių miego arterijų stenozijų laipsniai. Esant smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimui, dažnai buvo randama patologinė (reversinė) kraujotakos kryptis akių arterijose, simptominėje ($p = 0,01$) ir asimptominėje ($p = 0,008$) pusėse. Didėjant simptominės pusės vidinės miego arterijos stenozės laipsniui 10%, smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo galimybė didėja 20% ($p = 0,03$). Jei simptominėje pusėje nustatoma patologinė (reversinė) kraujotakos kryptis akies arterijoje, tai galimybė, kad ligonis turės pakenktus intrakranijinius hemodinamikos rezervus, didėja beveik 4 kartus ($p = 0,03$). Ryšiai tarp smegenų hemodinaminių rezervų ir intrakranijinių jungiančiųjų (priekinė ir užpakalinė) arterijų kraujotakų nenustatyti ($p > 0,05$). Išeminio insulto rizikos veiksniai neturi įtakos smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimui išsivystyti ($p > 0,05$). 3. Simptominėje pusėje neuroradiologinių tyrimų metu nustatyti paribinių zonų infarktai turi ryšį su smegenų autoreguliacijos sutrikimu, nustatomu bendrosios miego arterijos kompresiniu testu ($p = 0,001$), o teritoriniai infarktai – su mikroembolizacija į intrakranijines arterijas, registruota 30 minučių monitoravimo metu ($p < 0,0001$). 4. Pacientams, turintiems simptominę sunkaus laipsnio vidinės miego arterijos stenozę, simptominėje pusėje nustatyti teritoriniai infarktai kartu su paribinių zonų infarktais daugiau kaip 6 kartus ($p = 0,001$) didino pakartotinio ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo išsivystymo galimybę. Simptominėje pusėje nustatyti teritoriniai infarktai pakartotinio galvos smegenų infarkto išsivystymo galimybę didino daugiau nei 4 kartus ($p = 0,033$). Teritoriniai infarktai kartu su paribinių zonų infarktais pakartotinio galvos smegenų infarkto išsivystymo galimybę didino beveik 12 kartų ($p = 0,001$). MRT / KT nustatyti tik paribinių zonų infarktai turėjo tendenciją didinti šią galimybę daugiau nei 4 kartus ($p = 0,096$).

Sudėtinio neurofiziologinio tyrimo reikšmė, nustatant kojų proksimalinių raumenų centrinės ir periferinės inervacijos sutrikimą (Medicinos daktaro disertacija apginta Kaune 2007 09 27)



M. Ališauskienė

Darbo tikslas

Darbo tikslas – pagrįsti sudėtinio neurofiziologinio tyrimo reikšmę, nustatant kojų proksimalinių raumenų centrinės ir periferinės inervacijos sutrikimą.

Uždaviniai

1. Ištirti centrinio ir periferinio motorinių neuronų laidumus ir nustatyti parametrų normatyvus kontrolinės grupės asmenims, koreguojant juos pagal ūgį ir / ar amžių.

2. Apskaičiuoti koreguotų parametrų tarpusinę asimetriją ir jos normatyvus kontrolinės grupės asmenims.

3. Įvertinti pacientų, turinčių centrinio motorinio neurono pažeidimą, parametrų kitimus, palyginti su kontroline grupe ir nustatyti jautriausius ir specifiskiausius parametrus centrinio motorinio neurono pažeidimui nustatyti.

4. Įvertinti pacientų, turinčių centrinio ir periferinio motorinių neuronų pažeidimus, parametrų kitimus, palyginti su kontroline grupe ir nustatyti parametrus, leidžiančius tiksliausiai atskirti centrinio ir periferinio pakenkimų komponentus.

5. Įvertinti parametrų kitimus pacientams, turintiems periferinio motorinio neurono pažeidimą, palyginti su kontroline grupe ir nustatyti jautriausius ir specifiskiausius parametrus periferiniam pakenkimui nustatyti.

6. Nustatyti jautriausius ir specifiskiausius parametrus, leidžiančius atskirti periferinį proksimalinį ir periferinį distalinį / difuzinį pažeidimą ir palyginti juos su kontroline grupe.

Darbo išvados

1. Naudojant sudėtinį neurofiziologinį tyrimą, nustatyti vienuolikos parametrų normatyvai. M latencija, M amplitudė, T / M amplitudžių santykis, SMP latencija ir PMLL

turėjo stiprų ryšį su ūgiu ir amžiumi, todėl buvo koreguoti, siekiant panaikinti šių rodiklių įtaką parametrų vertei. CMLL ir PMLLprox buvo koreguoti tik pagal ūgį, T / SMP amplitudžių santykis tik pagal amžių, o SMP / M amplitudžių ir T / SMP latencijų santykiai koreguoti nebuvo, nes nenustatytas ryšys su šiais požymiais. Lytis neturėjo įtakos parametrų kitimams.

2. Kiekvienam koreguotam parametrai buvo nustatyta tarpusinė asimetrija ir jos normos ribos. Mažiausia asimetrija stebėta tarp ilgiausių latencijų parametrų. Didžiausia asimetrija buvo nustatyta tarp amplitudžių parametrų, ypač T / M amplitudžių santykio (turinčio ir didžiausią kintamumą). Ūgis, amžius ir lytis neturėjo įtakos tarpusinei asimetrijai.

3. Patys jautriausi parametrai, padedantys nustatyti ar paneigti centrinio motorinio neurono pakenkimą, buvo CMLL, SMP / M amplitudžių santykis bei T / SMP amplitudžių ir latencijų santykiai. T ir SMP susiejimas padeda atskirti fiziologinę ir patologinę hiperrefleksiją.

4. Pacientams su kombinuotu centrinio ir periferinio motorinių neuronų pakenkimu parametrų reikšmės buvo išsibarsčiusios. Jautriausias parametras, leidžiantis nustatyti centrinį pakenkimo komponentą, buvo T / SMP amplitudžių santykis.

5. Jautriausias parametras, nustatant periferinį pažeidimą, buvo PMLL. Šis parametras kartu su PMLLprox, T / M ir T / SMP amplitudžių santykiais turėjo 100% specifiskumą, nustatant periferinį motorinį pažeidimą. Nenustatyta nė vieno klaidingai teigiamo rezultato.

6. Patys jautriausi parametrai, nustatant proksimalinės periferinių nervų dalies pažeidimą, buvo PMLL, PMLLprox ir T / M amplitudžių santykis. Izoliuotai prailgėjęs PMLLprox be SMP latencijos prailgėjimo buvo specifinis rodiklis, būdingas juosmeninės srities šaknelių pakenkimui. Distaliniam ar difuziniam periferinių nervų pažeidimui nustatyti didžiausią jautrumą ir specifiskumą turėjo M amplitudė ir T / SMP amplitudžių santykis. M amplitudė parodo aksono pakenkimo laipsnį įvairios kilmės šlauninio nervo neuropatijos metu.

Praktinės rekomendacijos

Keturgalvio raumens sudėtinė neurofiziologinė technika (KST) – naujas ir efektyvus metodas, padedantis nustatyti centrinį ir periferinį motorinės nervų sistemos pažeidimus,

sukeliančius proksimalinių kojos raumenų silpnumą. Šis tyrimas suteikia daug informacijos ir leidžia:

- nustatyti centrinės ar periferinės nervų sistemos pakenkimo vietą;
- nustatyti pakenkimo tipą (aksonas ar mielinas);
- įvertinti laidumo sulėtėjimą ir laidumo blokus tiek centrinėje, tiek periferinėje nervų sistemoje;
- nustatyti ir įvertinti tarpusulinę asimetriją.

KST gali būti naudojama:

- periferinių mono- ir polineuropatijų metu. PMLLdist yra jautrus periferinio nervo distalinio segmento demielinizacijos rodiklis, prailgėjantis esant Guillain-Barré sindromui bei demielinizuojančiai polineuropatijai. Keturgalvio raumens M atsakas gali būti naudingas apskaičiuojant aksono pažeidimo laipsnį esant diabetinei, kompresinei ar trauminei šlauninio nervo neuropatijai;

- juosmens mono- ir poliradikulopatijų, pleksopatijų, proksimalinės motorinės neuropatijos (cukrinis diabetas), daugiažidininės neuropatijos su laidumo blokais metu bei kitais atvejais, kada pažeidžiama periferinio nervo proksimalinė dalis (nervo segmentas, esantis aukščiau kirkšnies raiščio). PMLL ir T/M amplitudžių santykis yra jautriausi parametrai, nustatant šios srities pažeidimą;

- centrinio motorinio neurono pažeidimo metu. Jautriausi parametrai, patvirtinantys šios srities pažeidimą, yra CMLL, SMP / M amplitudžių ir T / SMP amplitudžių bei latencijų santykiai. Be to, CMLL leidžia nustatyti subklinikinę žievės-nugaros smegenų (kortikospinalinio) laido demielinizaciją;

- hiperrefleksijos metu. Įvertinant T ir SMP amplitudes, galima atskirti fiziologiškai sustiprėjusius sausgyslių refleksus, kada abi amplitudės padidėjusios proporcingai, todėl jų santykis išlieka nepakitęs, nuo patologiškai sustiprėjusių sausgyslių refleksų, kai T amplitudė padidėja, bet SMP amplitudė sumažėja ir šių rodiklių santykis smarkiai padidėja;

- šoninės amiotrofinės sklerozės ir kitų motoneurono ligų metu. T / SMP amplitudžių santykis leidžia atskirti centrinį pakenkimo komponentą, kuris gali būti kliniškai paslėptas dėl ryškaus periferinių nervų pakenkimo. Tai svarbu motoneurono ligų diferencinei diagnostikai.

Pakitęs asimetriškumo koeficientas padeda aptikti nedidelį vienpusį pakenkimą, kai abiejų pusių parametrai atitinka normą. Jis naudingas tiksliai įvertinant vienpusį arba abipusį, bet asimetrinį pažeidimą.

KST gali būti naudojama ne tik diagnostikai, bet ir pakeitimams monitoruoti.

KST gali tapti įprastiniu tyrimu ENMG kabinete, atliekamu tuomet, kai pacientas skundžiasi neaiškios kilmės proksimalinių kojų raumenų silpnumu ar eisenos sutrikimu.

Miglė Ališauskienė
KMUK Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas: migle.alisauskiene@one.lt

HABILITACIJA

2007 m. rugsėjo 18 d. doc. dr. Valmantas Budrys viešame Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Tarybos posėdyje sėkmingai atliko habilitacijos procedūrą biomedicinos mokslų srities medicinos kryptyje (07B). Darbo tema – „Kognityviniai sutrikimai sergant epilepsija. Neurologiniai sutrikimai literatūros ir vaizduojamojo meno kūrinuose“.

Centrinės ir periferinės nervų sistemų pažeidimų ryšys sergant cukriniu diabetu

(Medicinos daktaro disertacija apginta Vilniuje 2007 09 28)

A. Klimašauskienė

Disertacija rengta 2001–2006 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre. Mokslinis konsultantas – docentas daktaras Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas). Disertacija buvo ginama viešame Vilniaus universiteto medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2007 m. rugsėjo mėn. 28 d. Tarybos pirmininkas – prof. habil. dr. Algirdas Venalis (Vilniaus universitetas); nariai – prof. habil. dr. Antanas Norkus (Kauno medicinos universitetas), doc. dr. Vaidotas Urbanavičius (Vilniaus universitetas), doc. dr. Diana Obelienienė (Kauno medicinos universitetas), doc. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas); oponentai – prof. habil. dr. Regina Parnarauskienė (Vilniaus universitetas), dr. Antanas Vaitkus (Kauno medicinos universitetas).

Neurologinės cukrinio diabeto (CD) komplikacijos neapsiriboja vien tik periferine somatine ir autonomine nervų sistemomis. CD taip pat susijęs su funkciniu ir struktūriniu centrinių nervų sistemos pažeidimais, kuriuos sukelia ūmūs ir lėtiniai kraujotakos ir medžiagų apykaitos sutrikimai. Ūminės ligos, hipoglikemijos ir hiperglikemijos sukelti encefalopatijos sindromai bei galvos smegenų kraujotakos sutrikimai yra gerai žinomi. Mažiau žinoma apie lėtai besivystančius ir dėl to sunkiau atpažįstamus CD sukeltus pažeidimus centrinėje nervų sistemoje (CNS) – galvos ir nugaros smegenyse. Kaupiasi duomenys, kad CNS taip pat yra organas-taikinys, kuriame gali palaiptu vystytis lėtinė hiperglikemija ir dėl jos atsiradusių medžiagų apykaitos pokyčių sukelti neurologiniai sutrikimai. Ši santykinai mažai žinoma komplikacija vadinama lėtine diabetine encefalopatija, arba „centrinė“ neuropatija, pabrėžiant tai, kad pažeidimas neapsiriboja tik galvos smegenimis, bet gali paliesti ir nugaros smegenis. Jos buvimas įrodomas atliekant elektrofiziologinius tyrimus (pailgėję sukeltųjų potencialų latentiniai periodai) bei neuroradiologiniais tyrimais aptinkant daug dažnesnę bei labiau išreikštą smegenų atrofiją ir periventrikulinius baltosios medžiagos pakitimus. Ypač mažai žinoma apie nugaros smegenų pažeidimą sergant CD. Manoma, kad jei nugaros smegenų pažeidimas išsivysto CD eigoje, tai jis yra vėlyva ir kliniškai nereikšminga komplikacija.

Neaišku, kiek nugaros smegenų pažeidimas susijęs su diabetine simetrine distaline neuropatija (DSDN) – ar tai atskiri susirgimai, ar nugaros smegenys pažeidžiamos kar-

tu su periferiniais nervais. Jei taip, tai ar tas pažeidimas DSDN atžvilgiu pirminis, ar antrinis. Tiriamos abi hipotezės: pirminio periferinio pažeidimo, kai periferinio nervo pažeidimas sukelia antrinį nugaros smegenų aksonų sutrinkimą ir žūtį, ir kita, kuri teigia, kad pirminis pažeidimas yra nugaros smegenyse, dėl ko vystosi centro-periferinė distalinė aksonopatija. Taip pat neatmetama galimybė, kad periferinių nervų, šaknelių, galvos ir nugaros smegenų pokyčiai vystosi nepriklausomai vienas nuo kito ir gali „išsimėtyti“ skirtingose struktūrose, nesisiedami tarpusavyje.

Šio darbo tikslas buvo nustatyti ankstyvą centrinių nervų sistemos pažeidimą sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu, jo sąsają su diabetine simetrine distaline neuropatija, klinikiniais jos simptomais ir elektrofiziologiniais nuokrypiais periferinėse nervų sistemos dalyse, taip pat įvertinti galimus nugaros smegenų pažeidimo simptomus bei palyginti periferinių nervų ir centrinių nervų sistemos pažeidimų skirtumus neilgos trukmės 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems ligoniams.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti ankstyvą klinikinį ir elektroneurografijos metu aptinkamą subklinikinį periferinės nervų sistemos pažeidimą (diabetinę simetrinę distalinę neuropatiją) pacientams, sergantiems neilgos trukmės cukriniu diabetu.

2. Patikrinti, kurie elektrofiziologiniai rodikliai keičiasi, esant skirtingo išreikštumo diabetiniam periferinės nervų sistemos pažeidimui, bei įvertinti jų skirtumus tarp cukrinio diabeto tipų.

3. Naudojant somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimą, nustatyti, ar sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu galimas nervinio impulso laidumo sulėtėjimas centrinėje nervų sistemoje.

4. Patikrinti, ar centrinio laidumo laiko prailgėjimas siejasi su elektrofiziologiniais nuokrypiais periferinėje nervų sistemoje ir klinicine neuropatija.

5. Patikrinti, kurie iš pripažintų diabetinės neuropatijos rizikos veiksnių – paciento amžius, cukrinio diabeto trukmė, glikemijos lygmuo – siejasi su neuropatijos buvimu bei somatosensorinių sukeltųjų potencialų pokyčiais, esant neilgai cukrinio diabeto trukmei.

6. Įvertinti, kokios klinikinės būklės ir kurie neuropatijos simptomai siejasi su elektrofiziologiniais pokyčiais centrinėje nervų sistemoje.

Darbas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre 1999–2004 metais. Į tyrimą įtraukti ligoniai nuo 18 iki 60 metų amžiaus, sergantys 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu iki 5 metų. Kontrolinę grupę sudarė sveiki atitinkamo amžiaus ir ūgio asmenys. Kontrolinės grupės rinktos atskirai 1 ir 2 tipo CD ligoniams. Į tiriamųjų grupę sergantieji CD nebuvo įtraukiami, jei jie sirgo kitomis ligomis, kurios gali komplikuoti polineuropatija, kitomis neurologinėmis ligomis, esant kitiems neuropatijos sindromams, susijusiems su CD, nesant pulsacijos palpuojant nugarinę pėdos arteriją (*a. dorsalis pedis*). Iš viso ištirtas 101 pacientas, sergantis CD, ir 90 kontrolinių asmenų. Visiems pacientams ir kontroliniams asmenims atlikti klinikinis neurologinis bei elektroneurografijos ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimai. Elektroneurografijos tyrimo metu tirti staibinis (*n. suralis*) ir blauzdinis (*n. tibialis*) nervai abipus. Sukeltuosius somatosensorinius potencialus registravome stimuliuodami *n. tibialis* abipus.

Tiriamieji buvo suskirstyti į 1 ir 2 tipo CD grupes. Elektrofiziologiniai rodikliai palyginti abiejų tipų CD pogrupių pagal DSDN buvimą tarpusavyje ir atskirai kiekvieno pogrupio su kontrolinių asmenų tam CD tipui grupe. Taip pat buvo sudarytos grupės pagal somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimo rezultatus.

Atlikus šį darbą, nustatyta, kad daugeliui ligonių, sergančių neilgos trukmės cukriniu diabetu, elektrofiziologiniais tyrimo metodais galima įrodyti ne tik periferinių nervų, bet ir nugaros smegenų pažeidimą (nustatytas centrinio laidumo laiko pailgėjimas). Taip pat įrodyta, kad centrinio laidumo laiko pailgėjimas, CNS pažeidimas, susijęs su klinikinės polineuropatijos buvimu sergant 2 tipo cukriniu diabetu. Pagal šio darbo rezultatus, vibracijos jutimo susilpnėjimo ir pablogėjusio padėties jutimo, sergant 2 tipo CD, neįmanoma paaiškinti vien periferinių nervų pažeidimu. Šis giliųjų jutimų sutrikimas siejasi ir su nugaros smegenų pažeidimu.

Šiame darbe pirmą kartą grindžiama hipotezė apie nugaros smegenų pažeidimo reikšmę vystantis giliųjų jutimų sutrikimams sergant CD.

Darbo rezultatai ir išvados:

1. Neilgai (iki 5 metų) sergant cukriniu diabetu, diabetinė simetrinė distalinė neuropatija po detalaus neurologinio ir elektrofiziologinio ištyrimo nustatyta 42% pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, ir 30,8% – 1 tipo cukriniu diabetu. Vyrauja sensorinis pažeidimas, klinikinių motorinės neuropatijos simptomų ir požymių nebuvo.

Dažniausiai nustatyti neuropatijos simptomai, esant neilgai cukrinio diabeto trukmei, buvo vibracijos jutimo susilpnėjimas ir hipestezija skausmui. Arefleksija tarp mūsų pacientų pasitaikė tik 18,8% tirtų asmenų. Skundus, susijusius su neuropatija, išsakė 30,7% visų mūsų pacientų, tuo tarpu kai diabetinė simetrinė distalinė neuropatija diag-

nozuota 37,6% visų tirtų ligonių. Bent vienas neuropatinis požymis nustatytas net 70,3% ligonių.

2. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu, ankstyvoje ligos eigoje sulėtėja nervinio impulso laidumo greitis periferiniuose nervuose, klinikinių simptomų atsiradimas susijęs su jutiminių nervų atsakų amplitudžių sumažėjimu. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, jutiminio nervo atsako amplitudė sumažėja dar nesant klinikinės neuropatijos; esant klinikiniams simptomams, nustatomas sulėtėjęs nervinio impulso laidumo greitis bei sumažėjusios jutiminių ir motorinių nervų atsakų amplitudės.

3. Sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimu nustatytas centrinės nervų sistemos (nugaros smegenų) pažeidimas 25,8% pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, ir 12,8% – 1 tipo, kai kuriems jų – dar nesant periferinės nervų sistemos pažeidimo požymių.

Sergančiųjų 1 tipo CD somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimo rezultatus palyginus su kontrolinių asmenų, visi elektrofiziologiniai rodikliai, atspindintys tiek periferinį laidumo laiką, tiek centrinį laidumo laiką, nustatyti statistiškai patikimai ilgesni sergančiųjų 1 tipo CD grupėje. 1 tipo CD pacientų be DSDN pogrupio nervinio impulso plitimo laikas periferiniuose nervuose vis tiek yra lėtesnis negu sveikų kontrolinių asmenų. Tačiau, nesant klinikinį ir subklinikinių DSDN požymių, centrinis laidumo laikas statistiškai patikimai nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų. 1 tipo CD pogrupyje su DSDN centrinis laidumo laikas buvo statistiškai patikimai ilgesnis už kontrolinių asmenų, bet nesiskyrė nuo pogrupio be DSDN.

Sergant 2 tipo CD, nesant klinikinį ir subklinikinių periferinės DSDN požymių, centrinis ir periferinis laidumo laikai statistiškai patikimai nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų grupės. Sergant 2 tipo CD, komplikuoju DSDN, statistiškai patikimai pailgėjęs nustatytas ne tik periferinis, bet ir centrinis nervinio impulso laidumo laikas, lyginant su kontrolinių asmenų grupe bei grupe be DSDN.

4. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, centrinio laidumo laiko pailgėjimas siejasi su periferinio laidumo laiko pailgėjimu, esant neuropatijai, bei klinikinės neuropatijos buvimu, tačiau šio ryšio nebuvo sergantiesiems 1 tipo cukriniu diabetu.

Vertinant centrinio laidumo laiko ir elektroneurografinių rodiklių ryšį, taip pat nustatyta, kad sergančiųjų CD grupėse centrinis laidumo laikas labai silpnai, bet statistiškai patikimai koreliavo su nervinio laidumo greičiais sensoriniais ir motoriniais nervais, 1 tipo CD grupėje dar ir su motorinio nervo distaliniu latentiniu periodu, o 2 tipo CD grupėje – su jutiminio nervo atsako amplitude.

5. Nė vienas iš pripažintų diabetinės neuropatijos rizikos veiksnių nesisieja su jos buvimu ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų nuokrypiais, esant neilgai ligos trukmei.

Tarp mūsų tirtų ligonių neišryškėjo statistiškai patikimų skirtumų tarp grupių su DSDN ir be jos abiejų tipų CD sergantiesiems asmenims, vertinant tokius DSDN rizikos faktorius kaip CD trukmę, paciento amžių, ūgį, glikeminę kontrolę, svorį ir kūno masės indeksą.

Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimo metu nustatytas centrinio laidumo laiko ilgėjimas taip pat nesisiejo su tokiais galimais diabetinio nervų sistemos pažeidimo rizikos veiksniais kaip CD trukmė, ligonio amžius, gliukeminė kontrolė.

6. Giliųjų jutimų (vibracijos ir padėties) susilpnėjimas, sergant 2 tipo cukriniu diabetu, nėra paaiškinamas vien tik periferinių nervų pažeidimu, jis siejasi su pailgėjusiu centrinio laidumo laiku, rodančiu nugaros smegenų pažeidimą.

Palyginus šiuos jutimus tarp grupių su ilgesniu ir trumpesniu centrinio laidumo laiku, nustatyta, kad ilgesnio laidumo laiko grupėje padėties jutimas turi tendenciją blogėti, o vibracijos jutimas statistiškai patikimai susilpnėjęs ir yra koreliacija tarp jo susilpnėjimo ir centrinio laidumo laiko ilgėjimo. Ši koreliacija išliko įtraukus į regresijos modelius amžių bei periferinių nervų būklę atspindinčius rodiklius.

Praktinės rekomendacijos:

1. Remdamiesi darbo rezultatais, konstatuojame, kad tikslinga atlikti elektroneurografiją cukriniu diabetu sergantiems pacientams su minimaliais neuropatijos simptomais. Jei randami normalūs, bet maži nervinio laidumo greičiai, šie ligoniai yra didesnės DSDN išsivystymo rizikos grupėje. Jiems siūlytume šį tyrimą kartoti kasmet, nes nervinių atsakų amplitudžių sumažėjimas susijęs su kliniškai reikšmingos polineuropatijos išsivystymu.

2. Įvertinę visus duomenis, manome, kad ypač ankstyvoje ligos eigoje DSDN diagnozė turėtų būti nustatoma po kompleksinio ištyrimo, nes nėra vieno absoliučiai patikimo diagnostinio testo, leidžiančio anksti aptikti neabejotinus DSDN simptomus. Be to, daugumai pacientų, atliekant detalią ištyrimą, galima nustatyti nors vieną polineuropatijos požymį ar simptomą, kurio nepakanka diagnozuoti DSDN. Detalus ištyrimas leistų išvengti klaidingo DSDN diagnozės nustatymo remiantis tik vienu požymiu, taip pat padėtų diagnozuoti atvejus, kurie pasireiškia kitais simptomais, negu vertinami vieninteliame pasirinktame diagnostiniame teste.

3. Daliai asmenų, neilgai sergančių CD, somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas įrodo periferinės nervų sistemos pažeidimą nesant kitų DSDN diagnostinių kriterijų (klinikinių simptomų ir požymių, elektroneurografinių nuokrypių), todėl, esant galimybei, tikslinga atlikti šį

tyrimą ieškant CD komplikacijų, nes net paties paciento ir jį gydančio gydytojo dėmesio atkreipimas į neuropatijos problemą atitolina „diabetinės pėdos“ išsivystymą bei mažina mirtingumą dėl CD. Taip pat esant abejonių dėl DSDN diagnozės, somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas papildytų elektroneurografijos duomenis.

4. Atliekant įprastinę elektroneurografiją, nėra jokio rodiklio nuokrypio, kuriuo remiantis būtų galima rekomenduoti atlikti somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimą ieškant CNS pažeidimo. Šį tyrimą siūlytume atlikti 2 tipo CD sergantiems pacientams, kuriems vibracijos jutimo susilpnėjimas ryškus.

Publikacijų disertacijos tema sąrašas:

1. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Budrys V. Ankstyvas periferinių nervų pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. Neurologijos seminarai 2003; 2 (18): 32–8.
2. Klimašauskienė A. Ankstyvas centrinės nervų sistemos pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. Neurologijos seminarai 2003; 2 (18): 39–46.
3. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Kaubrys G, Budrys V. Early involvement of peripheral nerves in diabetic patients with short duration of diabetes. Abstracts of 4th Baltic Congress of Neurology. Tartu, Estonia, May 8–10, 2003; 25.
4. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Kaubrys G, Budrys V. Early involvement of central nervous system in diabetic patients with short duration of diabetes. Abstracts of 7th EFNS Congress. Helsinki, Finland, August 30–September 2, 2003. Eur J Neurol 2003; 10 (suppl 1): 122–3.
5. Klimašauskienė A, Kaubrys G, Budrys V. Involvement of the central nervous system in diabetic patients with short duration of disease and diabetic neuropathy. Abstracts of 8th EFNS Congress. Paris, France, September 4–7, 2004. Eur J Neurol 2004; 11 (suppl 2): 133.
6. Klimašauskienė A, Kaubrys G, Budrys V. Early involvement of the central nervous system in diabetic patients and its relationship to diabetic neuropathy. Abstracts of 5th Baltic Congress of Neurology. Riga, Latvia, June 1–3, 2006; 36.
7. Klimašauskienė A, Kaubrys G, Budrys V. Nugaros smegenų pažeidimas ir galima jo klinikinė išraiška sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. Neurologijos seminarai 2006; 11(30): 223–36.

Aušra Klimašauskienė
VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas: ausra.klimasauskiene@santa.lt