

Apgintų disertacinių darbų santraukos

Imunogenetinių veiksnių reikšmė sergančiųjų išsėtine skleroze ligos eigos formai ir negaliai

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Renata Balnytė

Disertacija rengta 2007–2011 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Daiva Rastenytė.

Disertacija apginta viešame LSMU MA Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. birželio 6 d.

• • •

Išsėtinė sklerozė (IS) yra heterogeninė neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuria dažniausiai susergera jauni asmenys ir kuri viena iš dažniausių, sunkią negalią sukeliančių neurologinių ligų. IS yra daugiaveiksnė liga, nors iki šiol, nepaisant atliktų tyrimų gausos, ligos etiologija ir patogenezė nėra visiškai atskleistos. Potencialūs šios ligos rizikos veiksniai yra genetinis imlumas, persirgtos infekcijos, sukeltos Epšteino Baro, Herpes virusų, vitamino D trūkumas, kurie gali turėti įtakos ne tik ligai atsirasti, bet ir turėti reikšmės IS ligos eigai. Aplinkos veiksniai (gimimo mėnuo ir vitamino D koncentracija organizme), manoma, yra vieni svarbiausių, lemiančių IS išsivystymą. Didelis dėmesys skiriamas žmogaus leukocitų antigeno (angl. *Human leukocyte antigen*, HLA) komplekso II klasės genų reikšmės IS išsivystymo rizikai tyrimams, tačiau gaunami rezultatai yra nevienareikšmiai, galimai dėl tirtų populiacijų įvairovės tiek etninės kilmės, tiek gyvenamosios vietos prasme. Nėra aiškus ir HLA komplekso genų ryšys su IS ligos eiga. Nors žinoma, kad ligos atsiradimo tikimybė labai padidėja sergančių IS pacientų šeimos nariams, išlieka nemažai klausimų, susijusių su polinkio susirgti IS perdavimu (iš motinos ar tėvo) ir šio perdavimo ryšiu su HLA kompleksu. Iš imunologinių veiksnių, galinčių turėti įtakos IS ligos eigai, oligokloninės juostos (OGJ)

ir imunoglobulinas G bei jo indeksas yra tiriami dažniausiai. OGJ nustatymas smegenų skystyje gali būti siejamas su agresyvesne ligos eiga ir greitesniu negalios progresavimu, arba priešingai – su geresne ligos eiga ir lėtesniu negalios progresavimu. Padidėjęs imunoglobulino G indeksas gali rodyti ligos aktyvumą, tuo tarpu indekso sumažėjimas gali būti nustatomas taikant specifinį gydymą. Prognozinė oligokloninių juostų reikšmė taip pat gali būti susijusi ir su HLA komplekso genais, kas leistų galvoti apie genetinių ir imunologinių veiksnių tarpusavio sąveiką ir reikšmę IS atsirasti ir progresuoti. Iki šiol atliktų tyrimų rezultatai nevienareikšmiai, todėl aplinkos ir imunogenetinių veiksnių reikšmė išsėtinei sklerozei turi būti tiriama įvairiose populiacijose, ypač jei ši populiacija pasižymi genofondo grynumu.

Šio darbo tikslas buvo nustatyti imunogenetinių veiksnių reikšmę sergančiųjų išsėtine skleroze ligos eigai, eigos formai ir negaliai.

Į tiriamųjų pacientų grupę buvo atrinkti pacientai, sergantys išsėtine skleroze, kurie 2009–2010 m. buvo tirti ir gydyti LSMUL KK Neurologijos klinikoje. Įtraukimo kriterijus atitiko ir tyrime sutiko dalyvauti 120 sergančiųjų IS. Kontrolinės grupės tiriamieji nesirgo išsėtine skleroze, ir tas buvo patvirtinta paraklinikiniais tyrimais, ypač atlikus galvos ir (ar) nugaros smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Šie pacientai buvo tirti ir gydyti LSMUL KK Neurologijos klinikoje. Kontrolinę grupę sudarė 120 tiriamieji. Sergantiems IS tiriamiesiems buvo atlikta: kraujo tyrimas dėl HLA DRB1 alelių dažniui įvertinti; juosmeninė punkcija (JP) IS diagnozės nustatymo metu; oligokloninių juostų ir IgG kiekio ištyrimas iš smegenų

skysčio; negalios įvertinimas, naudojant Išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS). Kontrolinės grupės tiriamiesiems buvo atliktas kraujo tyrimas, ištiriant HLA alelių pasireiškimo dažnį. Apie kiekvieną sergantį IS pacientą buvo užpildyti individualūs klausimynai, kuriuose buvo pateikti klausimai apie demografinius ir klinikinius požymius. Atliekant tyrimą, peržiūrėta visa prieinama medicininė dokumentacija apie atliktus tyrimus (galvos / nugaros smegenų MRT, JP, SP) ir patikslinti demografiniai duomenys. Kontrolinės grupės tiriamųjų duomenys buvo gauti iš pačių tiriamųjų ir, naudojantis medicinine dokumentacija (apie atliktus tyrimus (galvos / nugaros smegenų MRT).

Išanalizavę sergančiųjų IS ir kontrolinės grupės demografines ir kliniškes charakteristikas bei jų tarpusavio sąsajas, nustatėme, kad šios pacientų grupės nesiskyrė pagal lytį, amžių, išsilavinimą ir gyvenamąją vietą. Kontrolinės grupės vyrai dažniau dirbo fizinį ar (ir) protinį darbą nei vyrai, sergantys IS. Pacientų grupės moterys dažniau buvo namų šeimininkės, o vyrai – bedarbiai. Daugiausia sergančiųjų IS pacientų buvo gimę pavasario mėnesiais, mažiausiai – rudens, o kontrolinės grupės asmenys dažniau buvo gimę rudens ir žiemos mėnesiais ($p = 0,038$). Sergančiųjų IS motiną turėjo 24,2 % (95 % PI 17,1 % – 32,3 %), tėvą – 5,0 % (95 % PI 2,0 % – 9,9 %), brolių ar seserį – 2,5 % (95 % PI 0,6 % – 6,4 %) pacientų. Sergantys IS vyrai dažniau turėjo sergančias motinas nei tėvus ($p = 0,019$), kaip ir sergančios IS moterys ($p = 0,012$). Ligos pradžioje 45 % ligonių pasireiškė motorinės sistemos sutrikimais, 35 % skundėsi sensorinės sistemos sutrikimais, 35,8 % vargino pusiausvyros ir koordinacijos sutrikimai, 47,5 % – smegenų kamieno pažeidimo simptomai, 61,7 % – regėjimo funkcijos sutrikimai. Ketvirtadaliui (25,0 %) pacientų ligos pradžioje pasireiškė dviejų funkcinių sistemų pažeidimo simptomai, trečdaliui (33,3 %) – trijų funkcinių sistemų pažeidimo simptomai. Daugiau kaip 40 % visų sergančiųjų IS liga prasidėjo ūmiai, o 50,0 % simptomai progresavo palaipsniui. Moterims pirmieji ligos simptomai dažniau pasireiškė po patirtos psichinės traumos ($p = 0,037$), o vyrams – dažniau be priežasties ($p = 0,001$). Po gimdymo ir persirgtų infekcijų ligos pradžia buvo lėtesnė ($p = 0,05$ ir $p = 0,014$). Moterims diagnozės nustatymo metu dažnesnis buvo piramidinės sistemos pažeidimas negu vyrams ($p = 0,05$), dažniau pasireiškė nuovargis ($p = 0,016$).

Galvos ir (ar) nugaros smegenų MRT pakitimai dažniausiai buvo randami periventrikuliariai, *c. callosum* ir smegenų kamiene. Sutrikę RSP buvo 79,2 % pacientų, KSSKP – 47,5 % pacientų. OGJ rastos 73,3 %. IgG indeksas buvo $0,70 \pm 0,29$. RR IS ligos eigos forma buvo 50 % pacientų, AP – 40 %, o PP – 10 % pacientų. Vidutinis amžius ligos pradžioje buvo mažesnis RR IS eigos pacientų grupėje, nei PP IS eigos pacientams ($p = 0,018$). Sergančiųjų IS moterų negalia diagnozės nustatymo metu buvo didesnė nei vyrų ($p = 0,046$). RR IS sergančiųjų pacientų negalia buvo mažesnė nei PP IS pacientų diagnozės nustatymo metu ($p = 0,001$), ir mažesnė nei sergančiųjų AP ir PP eigos formomis paskutinio vizito metu

($p < 0,0001$). Progresuojančiomis ligos eigos formomis sergantys pacientai dažniau gavo simptominių gydymą, nei sergantys RR IS eigos forma ($p < 0,0001$). Mažesnė negalia tyrimo pradžioje ir paskutinio vizito metu buvo imunomoduliuojantį gydymą gaunantiems pacientams, nei gavusiems gydymą imunosupresantais ir simptominių gydymą ($p = 0,001$). Gydymą imunosupresantais gavę pacientai turėjo didesnę negalią tyrimo pradžioje ir paskutinio vizito metu, nei tie, kurie gavo imunomoduliuojantį ir simptominių gydymą (atitinkamai $p = 0,025$ ir $p = 0,021$).

Pavasario mėnesiais dažniau buvo gimę progresuojančiomis ligos eigomis (AP ir PP) sergantys IS pacientai, nei RR IS eigos formos pacientai (40,0 % ir 28,0 %), o RR IS eigos pacientai dažniau buvo gimę rudens mėnesiais nei progresuojančiomis eigomis sergantys pacientai. Sergantys RR IS eigos forma pacientai dažniau turėjo universitetinį išsilavinimą nei AP ir PP IS eigos formos sergantys pacientai ($p = 0,0032$), o spec. vidurinį išsilavinimą dažniau turėjo sergantieji PP ir AP IS eigos formomis, nei sergantieji RR IS eigos forma ($p = 0,034$). Mažesnę negalią paskutinio vizito metu dažniau turėjo pacientai su universitetiniu išsilavinimu, nei su viduriniu ($p = 0,01$), ir pacientai, kurie dar mokėsi ar studijavo, nei turintys spec. vidurinį išsilavinimą ($p = 0,008$). Fizinį ar protinį darbą dažniau dirbo RR IS eigos forma sergantys pacientai, o sergantys AP ir PP IS eigos formomis dažniau buvo namų šeimininkai ir bedarbiai ($p = 0,0001$). Negalia tarp dirbančiųjų ir studijuojančių IS pacientų tiek diagnozės nustatymo, tiek paskutinio vizito metu buvo mažesnė nei tarp namų šeimininkų ir bedarbių ($p < 0,05$).

Pacientams, kuriems pirmieji simptomai buvo piramidinės sistemos pažeidimas, dažniau turėjo didesnę negalią diagnozės nustatymo ir paskutinio vizito metu nei tie, kurie šios sistemos pažeidimo neturėjo (atitinkamai $p < 0,0001$ ir $p = 0,001$). Dubens organų disfunkcija taip pat turėjo įtakos didesnei negaliai diagnozės nustatymo metu ($p < 0,0001$) ir paskutinio vizito metu ($p = 0,02$). Piramidinės ir smegenėlinės simptomatikos, žievinų funkcijų sutrikimas ir skausminis sindromas ligos pradžioje buvo susiję su didesniu negalios progresavimu ($p < 0,05$). Sutrikę RSP buvo susiję su pakitimais periventrikulinėje srityje ($p = 0,007$) ir su *c. callosum* pažeidimu ($p = 0,05$), o sutrikę KSSKP – su smegenėlių pažeidimu ($p = 0,011$) ir smegenų kamieno pažeidimu ($p = 0,014$). Didesnė negalia diagnozės nustatymo ir paskutinio vizito metu buvo tų pacientų, kuriems židiniai rasti smegenų kamiene ir nugaros smegenyse ($p < 0,05$). Randami pažeidimai smegenų kamiene ir smegenėlėse bei subkortikalieji buvo susiję su didesniu negalios progresavimu ($p < 0,05$). Sutrikę RSP buvo dažniau randami progresuojančiomis IS eigos formomis sergantiems pacientams. Diagnozės nustatymo metu didesnė negalia buvo nustatyta pacientams, kuriems rasti sutrikę RSP.

Išanalizavę HLA DRB1 alelių pasireiškimo dažnį, nustatėme, kad sergantiesiems IS dažniau buvo randami HLA DRB1*08 ir *15 aleliai nei kontrolinės grupės asmenims (atitinkamai $p = 0,026$, ir $p < 0,0001$). Kontrolinės

nės grupės tiriamiesiems dažniau randami, t. y. apsauginiai IS atžvilgiu aleliai, buvo HLA DRB1*01 ($p < 0,0001$), *03 ($p = 0,034$) ir *16 ($p = 0,014$). Sergančiųjų IS grupėje HLA DRB1*15 buvo dažniau randamas sergančioms IS moterims nei vyrams ($p = 0,001$), o HLA DRB1*03 alelis dažniau buvo randamas sergantiems IS vyrams nei IS moterims ($p = 0,001$). HLA DRB1*08 alelis buvo dažnesnis sergančiųjų IS grupės vyrams nei kontrolinės grupės vyriškos lyties pacientams ($p = 0,053$). O HLA DRB1*01 alelio pasireiškimas dažniau buvo randamas kontrolinės grupės vyrams nei sergančių IS pacientams vyrams ($p = 0,032$). Kontrolinės grupės moterims dažniau buvo nustatomi HLA DRB1*03, *01 ir *16 aleliai, nei sergančiosioms IS (atitinkamai $p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,023$). Homozigotinis HLA DRB1*15 buvo rastas 14,2 % sergančiųjų, ir 3,3 % kontrolinės grupės asmenims (GS 2,78, 95 % PI 1,14–6,77; $p = 0,003$). Heterozigotinis HLA DRB1*15 alelis nustatytas 41,7 % sergančių IS pacientų ir 6,7 % kontrolinės grupės asmenų (GS 4,56, 95 % PI 2,37–8,78; $p = 0,001$). 74,6 % sergančių IS pacientų buvo heterozigotiniai HLA DRB1*15 alelio atžvilgiu, 25,4 % – homozigotiniai ($p < 0,0001$).

Balandžio mėnesį gimę IS pacientai dažniau turėjo HLA DRB1*15 alelį – 16,4 %, rečiau šį alelį turėjo gimusieji spalio mėnesį – 3,0 %, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Sergančiųjų IS, kuriems rastas HLA DRB1*15 alelis, pirmieji simptomai pasireiškė jaunesniame amžiuje, lyginant su tais pacientais, kurie šio alelio neturėjo ($p = 0,043$), ir tiems pacientams, kurie turėjo HLA DRB1*13 alelį, lyginant su tais, kuriems jis nebuvo nustatytas ($p = 0,003$). Smegenų kamieno pažeidimo požymiai, kaip pirmieji simptomai, pasireiškė dažniau pacientams, kurie turėjo HLA DRB1*15 alelį, negu tiems, kurie šio alelio neturėjo ($p = 0,008$). HLA DRB1*08 alelį turintys pacientai rečiau turėjo smegenų kamieno pažeidimo simptomų ($p = 0,027$), šis alelis dažniau buvo randamas pacientams su RR IS eigos forma ($p = 0,05$), o HLA DRB1*15 alelis dažniau buvo randamas pacientams, kurie sirgo PP ligos eigos formomis ($p = 0,076$). HLA DRB1*08 alelį turintys sergantys IS pacientai turėjo mažesnę paūmėjimų dažnį ($p = 0,043$). Mažesnę negalia paskutinio vizito metu turėjo pacientai, kuriems buvo rastas HLA DRB1*08 alelis ($p = 0,006$), o didesnė negalia buvo pacientams, kuriems buvo rastas HLA DRB1*15 alelis ($p = 0,047$). HLA DRB1*01, *04, *07 ir *15 aleliai buvo susiję su didesniu negalios progresavimu nuo diagnozės nustatymo iki paskutinio vizito ($p < 0,05$). Sergantiems IS pacientams randamas HLA DRB1*15 alelis buvo susijęs su MRT pakitimais smegenų kamieno ($p = 0,001$) ir su sutrikusiais RSP ($p = 0,022$). HLA DRB1*08 alelį turintys pacientai turėjo mažesnę IgG indeksą nei jo neturintys ($p = 0,04$). HLA DRB1*15 alelis dažniau buvo nustatomas tiems IS pacientams, kuriems buvo randamos smegenų skystyje OGJ ($p = 0,043$). HLA DRB1*15 alelį dažniau turėjo tie pacientai, kurių sergančios buvo motinos, rečiau kai sergantis buvo tėvas ($p = 0,1$), tuo tarpu sergančios IS moterys dažniau turėjo HLA DRB1*15 alelį ir sergančias motinas, nei ser-

gantys IS vyrai ($p = 0,14$), tačiau pateiktos sąsajos nebuvo statistiškai reikšmingos. Heterozigotinis šio alelio paveldėjimo tipas buvo susijęs su šeimoje sergančiomis motinomis ($p = 0,045$).

Pacientai, kuriems smegenų skystyje buvo rastos OGJ, pirmųjų simptomų atsiradimo metu buvo jaunesni nei tie, kuriems OGJ nerastos ($p = 0,024$). Piramidinės sistemos pažeidimo simptomai buvo dažnesni sergantiems IS, kuriems buvo rastos OGJ, nei tiems, kuriems OGJ nebuvo ($p = 0,06$). Žievinų funkcijų sutrikimai ligos pradžioje buvo dažnesni pacientams, kuriems buvo rastos OGJ ($p = 0,01$). Didesnė negalia paskutinio vizito metu ($p = 0,002$), didesnis paūmėjimų dažnis ($p < 0,0001$), PP IS ligos eigos formos ($p = 0,036$) dažniau buvo tiems sergantiems IS, kuriems buvo rastos OGJ, bei jiems dažniau buvo randami pakitimai smegenų kamieno ir subkortikaliai MRT ($p = 0,017$). Sergantiems IS, kuriems nustatytos OGJ, buvo nustatomas ir didesnis IgG indeksas, nei tiems, kuriems OGJ nerasta ($p = 0,0001$). Padidėjęs IgG indeksas ($> 0,70$) buvo nustatytas 52,5 % pacientų. RR IS eigos forma sergantys pacientai turėjo mažesnę IgG indeksą nei pacientai, kurie sirgo PP IS ligos eigos forma ($p = 0,038$). Padidėjęs IgG indeksas ($> 0,7$) buvo susijęs su didesne negalia diagnozės nustatymo ir paskutinio vizito metu bei su didesniu paūmėjimų skaičiumi per metus ($p < 0,05$). Gydytų gliukokortikoidais sergančiųjų IS IgG indeksas buvo mažesnis, nei negydytų ($p = 0,07$). Pacientų, gydytų plazmos aferezėmis, IgG indeksas buvo didesnis, lyginant su pacientų, kuriems šis gydymo metodas buvo netaikytas ($p = 0,008$).

Nustatėme, kad HLA DRB1*08 alelis turėjo tendenciją būti susijęs su mažesne negalia, kiti HLA DRB1 aleliai, neatsižvelgiant į OGJ, reikšmės negaliai neturėjo. Oligokloninės juostos buvo nepriklausomas ir reikšmingas veiksnys, kuris turėjo įtakos negaliai, neatsižvelgiant į HLA DRB1*04, *07, *08, *11, *13, *15 ir *16 alelius. Nustatyta HLA DRB1*07 alelio ir OGJ tarpusavio sąveikos reikšmė negaliai. HLA DRB1*08 alelis turėjo tendenciją būti susijęs su mažesne negalia, neatsižvelgiant į IgG indeksą. IgG indeksas buvo susijęs su didesne negalia, neatsižvelgiant į HLA DRB1*07, *08, *11 ir *15 alelius. Šie aleliai savarankiškos reikšmės negaliai neturėjo. Amžius pirmųjų simptomų atsiradimo metu ir ligos trukmė buvo nepriklausomi ir reikšmingi veiksniai ligos eigai tapti progresuojančia visuose logistinės regresijos modeliuose, kai į modelį buvo įvedamas vis kitas HLA DRB1 alelis (išskyrus modelius su *07, *11, *13, *14 aleliais, kai amžius pirmųjų simptomų atsiradimo metu buvo tik ribinio statistinio reikšmingumo). HLA DRB1*08 alelis buvo susijęs su 75 % mažesne galimybe, kad RR IS pereis į progresuojančią ligos eigos formą, neatsižvelgiant į kitus analizuotus veiksnius. Esant *08 aleliui, imunologiniai veiksniai neturėjo reikšmės pasikeisti ligos eigai. Oligokloninių juostų radimas smegenų skystyje didino perėjimo iš RR į progresuojančią ligos eigą galimybę visais atvejais, išskyrus modelį, kuriame buvo *08 alelis.

IŠVADOS

1. Sergantieji išsėtine skleroze dažniau buvo namų šeimininkai ir bedarbiai nei kontrolinės grupės tiriamieji, bei dažniau buvo gimę pavasario mėnesiais ir turėjo išsėtine skleroze sergančias motinas. Pirmųjų simptomų provokuojantys veiksniai buvo psichinė trauma arba jie pasireiškė be priežasties. Sergantieji remituojančia recidyvuojančia eigos forma dažniau dirbo fizinį ir (ar) protinį darbą bei turėjo mažesnę pažeistų sistemų skaičių ir mažesnę negalią, nei sergantieji progresuojančiomis formomis. Piramidinės sistemos, dubens organų disfunkcija bei demielinizaciniai židiniai infratentorialiai turėjo įtakos didesniam negalios progresavimui.
2. Sergantiems išsėtine skleroze dažniau buvo randami HLA DRB1*08 ir HLA DRB1*15 aleliai, o kontrolinės grupės asmenims – HLA DRB1*01, HLA DRB1*03 ir HLA DRB1*16 aleliai.
3. HLA DRB1*15 alelis dažniau nustatytas pacientams, kuriems pirmieji simptomai pasireiškė jaunesniame amžiuje, turintiems progresuojančias ligos eigos formas, didesnę paūmėjimų skaičių, didesnę negalią ir pakitimus smegenų kamiene; o HLA DRB1*08 alelis dažniau nustatytas sergantiesiems remituojančia recidyvuojančia ligos eigos forma, turintiems mažesnę paūmėjimų dažnį, mažesnę negalią ir mažesnę IgG indeksą.
4. Oligokloninės juostos dažniau rastos pacientams, kuriems pirmieji simptomai pasireiškė jaunesniame amžiuje, ligos pradžioje buvo piramidinės sistemos ir žievinųjų funkcijų sutrikimai; turintiems didesnę paūmėjimų skaičių, didesnę negalią bei progresuojančią ligos eigos formą, pažeidimus smegenų kamiene ir subkortikaliai, bei tiems, kuriems buvo rastas HLA DRB1*15 alelis. Mažesnę IgG indeksą turėjo remituojančia recidyvuojančia eigos forma sergantys pacientai, o didesnis IgG indeksas buvo susijęs su didesne negalia.
5. HLA DRB1 aleliai, neatsižvelgiant į oligoklonines juostas, reikšmės negaliai neturėjo, o oligokloninės juostos turėjo reikšmės negaliai, neatsižvelgiant į HLA alelius. HLA DRB1*07 alelio ir oligokloninių juostų tarpusavio sąveika buvo reikšminga negaliai. IgG indeksas buvo susijęs su didesne negalia, neatsižvelgiant į HLA DRB1 alelius. HLA DRB1*08 alelis buvo susijęs mažesne galimybe, kad remituojanti recidyvuojanti forma pereis į progresuojančią ligos eigos formą, o oligokloninės juostos didino perėjimo į progresuojančią ligos eigą galimybę.

Neinvazinių ultragarsinių intrakranijinio spaudimo matavimo metodu klinikinė vertė

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vaidas Matijošaitis

Disertacija rengta 2007–2011 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Daiva Rastenytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija apginta viešame LSMU MA Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. birželio 6 d.

• • •

TYRIMO MOKSLINĖ PROBLEMA

Intrakranijinis slėgis (IKS) suprantamas kaip slėgis kaukolės viduje, arba tiksliau – kaip smegenų skysčio, užpildančio smegenų skilvelius ir povoratinklinį tarpą, slėgis. IKS dydis nustatomas atskaitos tašku imant atmosferos slėgį ir išreiškiamas mm Hg. Geriau išaiškinti IKS padidėjimo mechanizmai galvos smegenų traumų ir kitų ligų atvejais leido suprasti IKS didėjimo priežastis ir galimus padarinius, viršijus kritines šio dydžio ribas. Pripažinta, kad, jei IKS viršija kritinę 20 mm Hg ribą, blogėja smegenų kraujotaka, tada reikalingos neatidėliotinos gydymo priemonės, siekiant išvengti antrinės smegenų išemijos. IKS dažnai lyginamas su kitais kasdienėje medicininėje praktikoje matuojamais rodikliais, tokiais kaip AKS. Moksliniais įrodymais pagrįsta IKS matavimo reikšmė sunkios galvos smegenų traumos ir subarachnoidinės kraujosruvos atvejais.

IKS stebėjimas galėtų būti naudingas ir daugelio kitų ligų diagnostikai bei gydymui, kadangi vienas iš ligos progresavimo rodiklių yra būtent IKS. Tačiau tokiam matavimui nėra visuotinai pripažintų rekomendacijų. IKS stebėjimas galėtų būti naudingas gydant didelės apimties išeminių smegenų insultą, intracerebrinę kraujosruvą, idiopatinę intrakranijinę hipertenziją, hepatinę encefalopatiją, Alzheimerio ligą ir kitas neurodegeneracines ligas. Kartu sudėję šių ligų paplitimą visuomenėje, gauname didžiulį kiekį atvejų, kai IKS vertės žinojimas galėtų pagerinti šių ligų diagnostiką ir gydymą. Nenuostabu, kad daugeliui minėtų ligų nėra priimtų rekomendacijų stebėti IKS, kadangi šiuo

metu esantys matavimo metodai yra invaziniai. Galima teigti, kad platesnį IKS matavimą šiuolaikinėje medicinoje labiausiai riboja metodo invazyvumas. Siekdami pašalinti neigiamas invazinio IKS matavimo metodo pasekmes, mokslininkai jau kelis dešimtmečius ieško neinvazinių IKS matavimo metodų. Tačiau iki šiol nėra klinikinėje praktikoje pripažinto patikimo ir tikslaus neinvazinio IKS matavimo metodo, kuris galėtų pakeisti invazinį matavimą. Tyrime nagrinėti penki neinvaziniai ultragarsiniai metodai ir jų rodiklių ryšys su IKS palygintas atliekant smegenų skysčio spaudimo matavimą juosmeninės punkcijos metu, kuris atspindi IKS, kai smegenų skysčio cirkuliacija nesutrikusi. Mūsų klinikiniame tyrime naudojome ir Kau-no technologijos universiteto mokslininkų sukurtą ir JAV bei ES patentuotą neinvazinį IKS absoliutinės vertės matuoklį, leidžiantį įvertinti IKS absoliučiais matavimo vienetais realiame laike. Šis technologiškai inovatyvus neinvazinis ultragarsinis prietaisas tyrime panaudotas pirmą kartą.

TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti neinvazinių ultragarsinių intrakranijinio spaudimo matavimo metodų klinikinę vertę.

TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Ištirti intrakraniospinalinių pulsinių bangų pokyčius pagal intrakranijinio slėgio kitimą keičiant kūno padėtį.
2. Nustatyti neinvazinio intrakranijinio spaudimo absoliutinės vertės metodo tikslumą ir matavimų pasikartojamumą, lyginant su smegenų skysčio spaudimu, išmatuotu juosmeninės punkcijos metu.
3. Nustatyti ryšį tarp smegenų skysčio spaudimo, Goslingo pulsacijos indeksų ir kitų kraujotakos parametrų vidurinėse smegenų arterijose ir įvertinti Goslingo pulsacijos indekso matavimo metodo tikslumą padidėjusiam smegenų skysčio spaudimui nustatyti.

4. Įvertinti ryšį tarp smegenų skysčio spaudimo ir regos nervo dangalų diametro tiriamiesiems, sergantiems skirtingomis neurologinėmis ligomis bei nustatyti regos nervo dangalų diametro matavimo metodo tikslumą padidėjusiam smegenų skysčio spaudimui nustatyti.
5. Nustatyti bendrųjų miego arterijų intimos medijos storio įtaką vidurinių smegenų arterijų Goslingo pulsacijos indeksų dydžiui ir smegenų skysčio spaudimui.
6. Palyginti tarpusavyje neinvazinio intrakranijinio spaudimo absoliutinės vertės matavimo, regos nervų dangalų diametro, Goslingo pulsacijos indeksų vidurinėse smegenų arterijose ir intimos medijos storio bendrosiose miego arterijose matavimų rezultatų ryšių su smegenų skysčio slėgiu stiprumą ir šių neinvazinių metodų diagnostinę vertę padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui nustatyti.

METODIKA

Į tiriamųjų grupę buvo atrinkti 18–80 metų amžiaus asmenys, gydyti 2008–2011 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės VšĮ Kauno klinikų Neurologijos klinikoje. Tyrimui asmenys buvo atrinkami pagal indikacijas juosmeninei punkcijai ir SS spaudimo matavimui. Kadangi juosmeninė punkcija yra invazinis tyrimas, tai, remiantis klinikinio tyrimo protokolu, buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems šis tyrimas buvo indikuotinas pagal šiandienos klinikinę praktiką diagnostiniais tikslais patvirtinti ar paneigti ligos diagnozei. Iš klinikoje tirtų ir gydytų pacientų atrankos kriterijus atitiko ir tyrime sutiko dalyvauti 101 tiriamasis. Taip pat tirta 13 sveikų savanorių grupę vertinant intrakraniospinalinių bangų pokyčius keičiant kūno padėtį, neatliekant juosmeninės punkcijos. Prieš pradėdant tyrimo procedūras, tiriamieji buvo supažindinti su tyrimo tikslais bei metodais ir pasirašė Informuotojo asmens sutikimo formoje.

Į tyrimą įtrauktus pacientus galima suskirstyti į grupes pagal indikacijas juosmeninei punkcijai. Taigi išskiriamos šios tiriamųjų grupės: a) tiriamieji, kuriems juosmeninė punkcija atliekama įtariant idiopatinę intrakranijinę hipertenziją (IIH), esant lėtiniam galvos skausmam, b) tiriamieji, kuriems įtariamas demielinizuojantis susirgimas, c) tiriamieji, kuriems juosmeninė punkcija atlikta įtariant hidrocefaliją ar pažinimo funkcijų sutrikimus.

Šiame moksliniame eksperimentiniame tyrime atrinktiems tiriamiesiems atlikti penki ultragarsiniai neinvaziniai tyrimai. Tai intrakraniospinalinių tūrinių bangų registravimas keičiant kūno padėtį, neinvazinis intrakranijinio slėgio absoliutinės vertės matavimas, kraujotakos parametrų matavimas TKD vidurinėse smegenų arterijose, regos nervų dangalų diametrų matavimas ir bendrųjų miego arterijų intimos-medijos sluoksnio storio matavimai.

Neinvazinis absoliučios IKS vertės matavimo metodas yra lyg ir kartotinas AKS matavimo atradimo analogas, tačiau čia spaudimui įvertinti naudojama akinė arterija. Aki-

nė arterija gali būti naudojama kaip puikus analogas žastinei arterijai, nes akinę arteriją sudaro du segmentai: intrakranijinis, veikiamas IKS ir išorinis (ekstrakranijinis) veikiamas išorinio slėgio. Anotomiškai akinės arterijos intrakranijinį ir ekstrakranijinį segmentus atskiria kietasis smegenų dangalas optinio nervo kanalo viduje. IKS veikia intrakranijinį akinės arterijos segmentą, kartu nuo IKS priklauso ir šio segmento diametras, kraujotakos greitis, pulsacijos indeksas ir keletas kitų kraujotakos parametrų, registruojamų transkranijinės doplerografijos metodu. Tam, kad vienu metu šiuose akinės arterijos segmentuose būtų įvertinta kraujotaka, metode naudojamas dviejų gylių detekcijos transkranijinio Doplerio prietaisas, leidžiantis įvertinti doplerinius kraujotakos parametrus intrakranijiniame ir ekstrakranijiniame akinės arterijos segmentuose, ir nustatytas pusiausvyros taškas, kada šie parametrai tampa beveik lygūs. Užfiksavus pusiausvyros tašką, IKS būna lygus tuo metu buvusiam išorinės slėgio kameros slėgiui.

IŠVADOS

1. Intrakraniospinalinių pulsinių bangų amplitudės sveikiems savanoriams buvo reikšmingai mažesnės horizontalioje kūno padėtyje ir kvėpavimo sulaikymo mėginio metu, lyginant su vertikalia kūno padėtimi. Normalizuotos intrakraniospinalinės bangos P2 ir P3 pobangiai buvo didesni (atitinkamai 18 ir 11 %) tiriamiesiems esant horizontalioje padėtyje, lyginant su vertikalia.

2. Intrakranijinio spaudimo reikšmė, išmatuota neinvaziniu intrakranijinio spaudimo absoliutinės vertės matavimo metodu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo smegenų skysčio spaudimo matavimo reikšmės juosmeninės punkcijos metu (gauta matavimų skirtumų sisteminė paklaida buvo 0,23 mm Hg). Tyrimo preciziškumas, išreikštas kaip atsitiktinių paklaidų standartinis nuokrypis, buvo 2,21 mm Hg. Neinvazinio intrakranijinio spaudimo absoliutinės vertės matavimo metodas buvo labai specifiškas (83,8 %) ir vidutiniškai jautrus (66,7 %), nustatant padidėjusį smegenų skysčio spaudimą. Metodas pasižymėjo didele diagnostine verte (plotas po kreive – 0,864) ir pasikartojamumu (skirtumų tarp pirmojo ir antrojo nIKS matavimų vidurkis lygus 1,09 mm Hg ($p = 0,229$), vidurkio standartinė paklaida – 0,8 mm Hg, kartotinių matavimų skirtumų vidurkis – 95 % pasikliautinąjo intervalo ribos nuo –0,8 mm Hg iki 3,0 mm Hg).

3. Goslingo pulsacijos indeksų ir kitų vidurinių smegenų arterijų kraujotakos parametrų ryšys su smegenų skysčio spaudimu tiriamųjų grupėje buvo silpnas. Visi nagrinėti vidurinės smegenų arterijos kraujotakos parametrai, išskyrus Goslingo pulsacijos indeksą kairėje, priklausė nuo tiriamųjų amžiaus. Eliminavus amžiaus įtaką, nustatyta silpna tiesioginė priklausomybė tarp Goslingo pulsacijos indekso kairėje vidurinėje smegenų arterijoje ir Goslingo pulsacijos indeksų vidurkio bei smegenų skysčio spaudimo reikšmės. Goslingo pulsacijos indekso nustatymo metodas buvo mažai jautrus (18,52 %) tačiau gana specifiškas

(79,36 %) padidėjusiam smegenų skysčio spaudimui nustatyti.

4. Nagrinėjant regos nervų dangalų diametro ryšį su smegenų skysčio spaudimu, nenustatyta ryšio tarp šių parametrų demielinizuojančių ligų grupės tiriamiesiems. Šis ryšys buvo stiprus tarp hidrocefalijos grupės tiriamųjų ($r = 0,87$, $p = 0,024$), vidutinio stiprumo ($r = 0,361$, $p = 0,008$) idiopatinės intrakranijinės hipertenzijos tiriamiesiems. Visų tiriamųjų grupėje regos nervo dangalo diametro matavimo metodo diagnostinis jautrumas buvo 37,03 %, specifiškumas – 58,46 % padidėjusiam smegenų skysčio spaudimui nustatyti.

5. Intimos medijos storio ryšys su Goslingo pulsacijos indeksais vidurinėse smegenų arterijose buvo silpnas bendroje tiriamųjų grupėje, tačiau tarp 50 metų ir vyresnių tiriamųjų šis ryšys buvo vidutinio stiprumo. Nenustatyta ryšio tarp intimos medijos storio ir smegenų skysčio spaudimo.

6. Atlikdami mokslinį neurologinių pacientų tyrimą, statistiškai patikimai nustatėme, kad iš mūsų nagrinėtų neinvazinių diagnostinių metodų smegenų skysčio spaudimą ir su juo susijusį intrakranijinį spaudimą geriausiai atspindėjo neinvazinis intrakranijinio spaudimo absoliutinės vertės matavimų metodas. Šis metodas pasižymėjo didžiausiu jautrumu ir specifiškumu bei diagnostine verte.