

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Elektroneurográfias vizsgálatok egyes központi, illetve környéki
idegrendszert érintő megbetegedésekben**

Dr. Hidasi Eszter

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Neurológiai Klinika



Témavezetők: Dr. Diószeghy Péter, Dr. Bereczki Dániel

Debrecen, 2008

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	2
1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK	4
1.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIA (ENG) SZEREPE A PERIFÉRIÁS IDEGEK KÁROSODÁSÁNAK KÖRISMÉZÉSÉBEN	4
1.2. DIABETES MELLITUS	5
1.3. SCLEROSIS MULTIPLEX (SM).....	6
1.4. MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEK.....	7
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
2.1. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS VASCULOPATHIA.....	7
2.1.1. A <i>diabeteses neuropathiák felosztása, tünettana</i>	8
2.1.2. A <i>diabeteses polyneuropathia kialakulásában szerepet játszó metabolikus tényezők</i>	9
2.1.3. A <i>diabetes macro- és microvascularis szövődményei és ezek hatása a központi és környéki idegrendszerre</i>	12
2.2. A PERIFÉRIÁS IDEGRENDSZER KÁROSODÁSA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN.....	14
2.3. A MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEK TÜNETEI ÉS DIAGNOSZTIKÁJA	16
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	17
3.1. AZ ENG VIZSGÁLAT.....	17
3.1.1. <i>Az elektroneurográfia</i>	17
3.1.2. <i>Az elektroneurográfias pontozóskála (ENG score)</i>	18
3.1.3. <i>Az elektroneurográfias pontozóskála validálása</i>	21
3.2. A DIABETESES BETEGEK	21
3.2.1. <i>Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggésének tanulmányozásában résztvevő betegek</i>	21
3.2.2. <i>A polyneuropathia súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás közötti összefüggés vizsgálatában résztvevő betegek</i>	22
3.3. A SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK.....	22
3.4. A MITOCHONDRIOPATHIÁS BETEGEK.....	23
3.5. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	24
3.5.1. <i>Motoros idegvezetési vizsgálatok</i>	24
3.5.2. <i>Szenzoros idegvezetési vizsgálatok</i>	24
3.5.3. <i>A hőmérsékletváltozás hatásának vizsgálata</i>	25
3.6. A CEREbroVASCULARIS REZERVkapacitás MÉRÉSE	25
3.7. A POLYNEUROPATHIA SÚLYOSSÁGA ÉS A CEREbroVASCULARIS REZERVkapacitás KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS TANULMÁNYOZÁSOKOR VÉGZETT LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK.....	26
3.8. STATISZTIKAI MÓDSZEREK.....	26
3.8.1. <i>Diabeteses betegek idegvezetési paramétereinek hőmérsékletfüggése</i>	26
3.8.2. <i>SM-es betegek idegvezetési paramétereinek hőmérsékletfüggése</i>	27
3.8.3. <i>Diabeteses polyneuropathia és a cerebrovascularis rezervkapacitás kapcsolatának vizsgálata</i>	27
4. EREDMÉNYEK.....	27
4.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA VALIDITÁSA	27
4.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE.....	28
4.2.1. <i>Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabetes mellitusban</i>	29
4.2.1.1. <i>A nervus medianus elektrofiziológiai paraméterei szobahőmérsékleten</i>	29
4.2.1.2. <i>A hőmérséklet változásának a nervus medianus vezetési paramétereire gyakorolt hatása</i>	31
4.2.1.3. <i>A nervus medianus vezetési paramétereinek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásai</i>	34
4.2.2. <i>Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése sclerosis multiplexben</i>	35
4.2.2.1. <i>A szobahőmérsékleten mért elektrofiziológiai paraméterek összehasonlítása a kiindulási vizsgálatok során és 3 évvel később</i>	36
4.2.2.2. <i>Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletváltozás hatására bekövetkező változásai</i>	38
4.2.2.3. <i>A környezeti hőmérséklet hatása az elektrofiziológiai paraméterekre – a kontrollok ill. a sclerosis multiplexes betegek közötti változások összehasonlítása</i>	41

4.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI KAPCSOLAT VIZSGÁLATA	44
4.3.1. Összefüggés a cukorháztartás kontrollja és a vizsgált paraméterek között	44
4.3.2. Összefüggés a cerebrovascularis rezervkapacitás és a vizsgált paraméterek között.....	45
4.3.3. Összefüggés a polyneuropathia súlyossági foka és a többi vizsgált paraméter között	46
4.4. A POLYNEUROPATHIA TÍPUSA ÉS SÚLYOSSÁGA MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN.....	48
5. MEGBESZÉLÉS.....	50
5.1. AZ ELEKTONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA	50
5.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE	51
5.2.1. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabetes mellitusban.....	51
5.2.2. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése sclerosis multiplexben	54
5.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KAPCSOLATA.....	58
5.3.1. A cerebrovascularis reaktivitás diabetesben	58
5.3.2. A neuropathia agyi vérkeringés szabályzására gyakorolt hatásának vizsgálata	59
5.4. ELEKTONEUROGRÁFIÁS ELTÉRÉSEK MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN	61
6. ÖSSZEFOGLALÁS.....	63
7. SUMMARY	64
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	65
9. TÁRGYSZAVAK.....	81
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	81
11. KÖZLEMÉNYJEGYZÉK	82
11.1. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK.....	82
11.2. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK	82
11.3. KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK.....	83

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

1.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIA (ENG) SZEREPE A PERIFÉRIÁS IDEGEK KÁROSODÁSÁNAK KÓRISMÉZÉSÉBEN

Az elektroneurográfia a perifériás motoros és szenzoros idegek működését kvantitatív módon mérhető paraméterek segítségével leíró klinikai elektrofiziológiai vizsgálat. Az idegeket felszíni (ritkán tű) elektróddal ingereljük és a mozgató (motoros) válaszokat a célizom fölé, az érző (szenzoros) válaszokat pedig az adott érzőideg fölé, a bőrfelszínre rögzített elektródokkal regisztráljuk. Meghatározható a motoros és szenzoros potenciálok latenciája, amplitúdója, tartama, területe, ill. a motoros és szenzoros idegvezetési sebességek. Ezen adatokat a normális értékekkel összevetve állapítható meg az idegi károsodás súlyossága és a pathológiai változások típusa (axonalis, demyelinisatós, vagy kevert típusú laesio). Az elektroneurográfia nem invazív, minimális kellemetlenséggel járó és relatíve egyszerűen kivitelezhető vizsgálat, ezért szükség szerint ismételhető, így hasznos segítséget nyújt a perifériás idegek károsodásának kórismézésében és a kórlefolyás követésében.

A perifériás idegrendszer működését három betegcsoportban vizsgáltuk: diabetes mellitusban, sclerosis multiplexben és mitochondrialis betegségekben. A diabeteses polyneuropathia döntően a perifériás idegrendszert érintő kórkép, a legmarkánsabb elektroneurográfias eltéréseket ebben a betegcsoportban vártuk. A sclerosis multiplex elsősorban a központi idegrendszer kórfolyamata, itt a perifériás idegrendszer érintettsége vitatott. Ebben a kórképben azt feltételeztük, hogy az elektroneurográfias paraméterekben vagy nem találunk különbséget az egészségesekhez képest, vagy olyan kis eltérések lesznek, melyeket csak a vizsgálat érzékenységeinek fokozásával (hőmérséklet változtatása, utánvizsgálat 3 év elteltével) tudunk kimutatni. A környéki, ill. a központi idegrendszer károsodásának vonatkozásában az előző két „modell betegség” között helyezkednek el a mitochondrialis betegségek, melyekről ismert, hogy mind a központi, mind a perifériás idegrendszert érinthetik. A perifériás idegrendszer károsodását tekintve ebben a csoportban az egyes mitochondrialis betegségek között kerestünk különbséget.

1.2. DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus a populáció 1-4%-át érintő megbetegedés, a WHO statisztikája szerint a betegség előfordulási gyakorisága 1995 és 2010 között megduplázódik, 100 millióról 200 millióra nő. Az előrejelzések szerint 2030-ra már 366 millió lesz a világon a cukorbetegek száma (WHO, 2006). Számos szövődménye közül a leggyakoribb a perifériás idegeket érintő polyneuropathia, a macro- és microangiopathia, a retinopathia és a nephropathia (Florkowski és mtsai, 1988; Bell és mtsai, 1992; Savage és mtsai, 1996; Rutter és mtsai, 1998). A kórkép hosszabb fennállása esetén a neuropathia a betegségben szenvedők csaknem 50%-át érinti. Több tanulmány igazolta, hogy az elektrofiziológiai vizsgálatok a diabeteses polyneuropathia értékelésének objektív módszerei, melyek diagnosztikus pontossága azzal növelhető, ha a károsodás súlyosságát pontozó skálákkal, kvantitatív módon fejezzük ki (England és mtsai, 2005).

Diabetes mellitusban mind a macro-, mind a microvascularis rendszer károsodhat. Az utóbbira utal például a cerebrovascularis reaktivitás csökkenése is (Fülesdi és mtsai 1997; Fülesdi és mtsai, 1999a). Diabetesben hasonló microvascularis eltéréseket találtak mind a központi idegrendszerben, mind a perifériás idegekben (Biessels, 1999). Valószínűnek tartottuk, hogy az erek közvetlen károsodása mellett a vegetatív idegrendszer érintettsége is szerepet játszhat a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) csökkenésében. Feltételeztük, hogy diabetes mellitusban a perifériás neuropathia súlyossága arányos a cerebrovascularis rezervkapacitás csökkenésével. Ha viszont a cerebrovascularis rezervkapacitás csökkenése független a neuropathia súlyosságától, akkor azt kell feltételeznünk, hogy diabetesben egyéb (pl. strukturális, vagy metabolikus) faktorok játszanak fontos szerepet a microvascularis cerebrális szövődmények kialakulásában.

Komplex elektrofiziológiai vizsgálataink első lépéseként célul tűztük ki egy megbízható, a polyneuropathia súlyosságát tükröző elektrofiziológiai pontozóskála kifejlesztését. Olyan elektrodiagnosztikai pontozóskála létrehozására törekedtünk, mely értékeli a polyneuropathia klinikai súlyosságát. England és munkatársai ajánlásának megfelelően (England és mtsai, 2005) az elektrofiziológiai pontozóskálánk validálásához egy egyszerű klinikai pontozórendszert használtunk. A diabeteses betegcsoportban a következő kérdésekre kerestük a választ:

- Az általunk kifejlesztett elektrofiziológiai pontozóskála jól tükrözi-e a diabeteses polyneuropathia klinikai súlyosságát?
- Az elektroneurográfias pontszám alapján elkülönített diabeteses betegcsoportokat egészséges kontrollokkal összevetve az idegvezetési paraméterek hőmérsékleti érzékenysége változik-e a neuropathia súlyosságával?
- Az elektroneurográfias vizsgálatokat kombinálva a cerebralis arteriolák funkcióját vizsgáló transcranialis Doppler vizsgálatokkal kérdés, hogy a cerebralis arteriolaris vasodilatációs károsodás mértéke arányos-e a diabeteses polyneuropathia elektrofiziológiaileg definiált súlyosságával?

1.3. SCLEROSIS MULTIPLEX (SM)

A sclerosis multiplex egyike a leggyakoribb neurológiai megbetegedéseknek. A betegség neuropatológiai alapja autoimmun gyulladás és degeneratív kórfolyamat (Peterson és Fujinami, 2007), ami a központi idegrendszerben okoz demyelinisatiót, amelyet azután remyelinisatio követ. Ez jellemzi a klinikailag leggyakoribb remittáló-relapszáló formát. A demyelinisatiohoz axonalis károsodás is társul, amely progresszív, és állandósuló neurológiai eltérésekhez vezet. A sclerosis multiplex primer progresszív formájában szintén kialakul axonpusztulás már a betegség korai fázisában (Bitsch és mtsai, 2000; Brück és Stadelmann, 2003; Rammohan, 2003; Brück és Stadelmann, 2005; Kieseier és mtsai, 2005).

Bár a sclerosis multiplex elsősorban a központi idegrendszer megbetegedése, a perifériás idegrendszer károsodásának lehetőségét már a múlt század elején felvetették. Feltételeztük, hogy a perifériás idegrendszer szintén érintett lehet SM-ben, mely eltérések kifejezettebbek lehetnek alacsonyabb, vagy magasabb hőmérsékleti tartományokban, ill. súlyosbodhatnak a betegség előrehaladásával. A sclerosis multiplexes betegek esetében a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul:

- Egészséges egyének és sclerosis multiplexben szenvedő betegek idegvezetési paraméterei szobahőmérsékleten különböznek-e egymástól?
- A hőmérséklet változása hasonló, vagy eltérő mértékben befolyásolja-e a perifériás idegrendszer idegvezetési paramétereit sclerosis multiplexes betegekben ill. egészségesekben?

- Hogyan változnak ezek a paraméterek 3 éves utánkövetés alkalmával?
- A klinikai kép súlyosbodását tükrözik-e az elektrofiziológiai paraméterek 3 év alatt bekövetkező változásai?

1.4. MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEK

A mitochondrialis megbetegedéseket az utóbbi időben egyre nagyobb tudományos érdeklődés övezi. Ezek a kórképek nem ritkák, és a modern diagnosztikus eljárások révén egyre több betegségről bizonyosodik be, hogy háttérében mitochondrialis működészavar áll. A mitochondrialis betegségek leggyakoribb tünetei a myopathia, a neuropathia, az encephalopathia, a retina pigmentált degenerációja, a hypacusis, az epilepsziás görcsök, valamint a szív ingerképzési és ingervezetési zavarai.

A polyneuropathia súlyosságának pontos értékelése céljából az általunk kifejlesztett elektroneurográfias pontozóskálát alkalmaztuk ebben a betegcsoportban is. Vizsgálataink célja az volt, hogy az elektroneurográfia alapján a következő kérdésekre kapjunk választ:

- Kimutatható-e perifériás idegkárosodás a mitochondrialis betegségekben?
- Ha kimutatható, milyen típusú és milyen súlyosságú az?
- Az általunk vizsgált három betegcsoportban - mitochondrialis myopathia (MM), chronicus progressiv externalis ophthalmoplegia (CPEO), mitochondrialis myopathia, encephalopathia, laktát acidózis és stroke-szerű tünetek (MELAS) – a perifériás idegek működésében van-e különbség?

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS VASCULOPATHIA

A neuropathia előfordulása és a diabetes típusa között ellentmondóak az adatok. Egyesek szerint a polyneuropathia gyakrabban jelentkezik inzulin dependens (I. típusú) diabetes

mellitusban (McClean és mtsai, 2005; Sima, 2006). Mások szerint nem inzulin dependens diabetes mellitusban (II. típus) gyakoribb a polyneuropathia (Kästenbauer és mtsai, 2004). Vannak olyan szerzők is, akiknek adatai szerint nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (Sangiorgio és mtsai, 1997; Vinik, 1999). Az idegi károsodást befolyásoló legfontosabb tényezők a diabetes fennállásának tartama és súlyossága, a nem megfelelően kezelt betegség és a nem jól beállított vércukor szint (Skyler, 1996; Adler és mtsai, 1997; Booya és mtsai, 2005; Huang és mtsai, 2005).

2.1.1. A DIABETESES NEUROPATHIÁK FELOSZTÁSA, TÜNETTANA

Definíció szerint a diabeteses neuropathia a „diabetesben szenvedő betegek esetén a neuropathiás panaszok és/vagy tünetek megléte, egyéb neuropathiát okozó tényezők kizárása után. A neuropathia a perifériás idegek szomatikus és/vagy autonóm részeinek működészavarával jellemezhető” (Boulton és mtsai, 2004). A neuropathia azonban nem pusztán a perifériás idegek betegsége. A gerincvelő hátsó szarvi spinothalamicus neuronjainak hiperszenzitivitása is fontos tényező, különösen a neuropathiás fájdalom kialakulásában (Eaton és mtsai, 2001; Chen és Pan, 2002; Kapur, 2003; Villetti és mtsai, 2003; Tomiyama és mtsai, 2005). A diabeteses neuropathia legjellemzőbb tünetei a fonákérzések (paraesthesia), a fájdalom (allodynia, amikor a normálisan fájdalomtalan ingerek fájdalomérzetet váltanak ki; hyperalgesia, amikor a fájdalominger a normálisnál erősebb fájdalomérzetet kelt; spontán fájdalom), az érzéscsökkenés, vagy kiesés, a mélyreflexek renyhébbé válása vagy kiesése, ill. az érintett idegek által beidegzett sima-, ill. harántcsíktolt izmok gyengesége, sorvadása. A fájdalmas diabeteses neuropathia többek között a vékony, myelinhüvely nélküli idegrostok károsodásának következménye. Mivel az elektroneurográfia a vastagabb motoros- és érzőrostok működését jelzi, így azon betegeknél, ahol a neuropathia tünetei között a fájdalom dominál, sok esetben nem mutatható ki eltérés az elektrofiziológiai vizsgálatok során (Dworkin és mtsai, 2003; Gilron és mtsai, 2006). A betegség előrehaladtával másodlagos szövödmények alakulhatnak ki, ezek közül kiemelhető a gyakran amputációhoz vezető „diabeteses láb”, mely polyneuropathia, macro-, ill. microangiopathia talaján alakul ki és az I. típusú diabeteses betegek körében a leggyakoribb halálozási ok. Macrovascularis károsodás következményei a cardio- és cerebrovascularis megbetegedések is. Ezek között kiemelkedő helyen áll a myocardium ischaemia és a stroke, melyek szintén

jelentős tényezők a diabeteses mortalitásban (Kannel és McGee, 1979; Asplund és mtsai, 1980; McCall, 1992; Gazis és mtsai, 2004; Cusick és mtsai, 2005).

A diabeteses neuropathiák besorolására többféle klasszifikáció létezik, egyesek inkább a klinikai, mások az anatómiai tényezőkön alapulnak. Ezek közül a leggyakrabban alkalmazott Dyck és Giannini (1996) felosztása :

- a. *diabeteses polyneuropathia* (DP): krónikus, szimmetrikus, szenzoros-motoros polyneuropathia, mely elsősorban az alsó végtagokat érinti, ezen belül is dominánsan a distalis régiókat.
- b. *proximalis diabeteses neuropathia* (PDN) (szinonímái: diabeteses amyotrophia, femoralis, femoralis-ischiadicus neuropathia). Leggyakrabban szubakut lefolyású, napokig, hetekig, hónapokig tartó, a comb elülső részén, ill. a fartájékon megjelenő fájdalommal, izomatropfiával jár. Elsősorban idősebbekben jelentkezik és nem mindig korrelál a diabetes súlyosságával, tartamával.
- c. *truncalis radiculopathia* (TR): a neuropathia egy idegtörzs, gyök, gerincvelői dúc, vagy perifériás ideg ellátási területére korlátozódik, leggyakrabban monofázikus lefolyású.
- d. *diabeteses autonóm neuropathia*: a szem, a szív, a gastrointestinalis tractus, verejték mirigyek, hólyag, bél, genitálék működészavarával járó monofázikus lefolyású kórkép, mely a vékony, vegetatív rostok érintettségével jellemezhető.
- e. *felső végtagi mononeuropathiák*: carpalis alagút szindróma, cubitalis alagút szindróma, Guyon alagút szindróma.
- f. *craniális neuropathiák*: leggyakrabban a n. oculomotorius érintettségével, melyben a pupillomotoros rostok megkíméltek.
- g. *hipoglikémiás neuropathia*: ismétlődő, súlyos hipoglikémiás epizódokat követően kialakuló generalizált, szimmetrikus, elsősorban az alsó végtagi idegeket érintő polyneuropathia, melyben dominálón az idegek distalis szakasza károsodik.

2.1.2. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ METABOLIKUS TÉNYEZŐK

A diabeteses polyneuropathia multifaktoriális eredetű, több folyamat kölcsönhatása eredményezi a kórkép kialakulását, alapvetően azonban a hiperglikémia határozza meg létrejöttét.

- a. Az akut hiperglikémia, a súlyos, hiperozmoláris kómához vezető vércukorszint emelkedés órákon belül idegvezetési sebesség csökkenéshez, az idegek kimutatható átmérőcsökkenéséhez vezet (Dyck és mtsai, 1981).
- b. Bizonyított, hogy a hosszantartó hiperglikémia tartama és mértéke egyértelműen összefügg a polyneuropathia súlyossági fokával (Dyck és mtsai, 1999; Carrington és mtsai, 2002). A hiperglikémia közvetlenül okoz Schwann sejt pusztulást, neuron és axon károsodást. Hátrányosan befolyásolja mind a gyors, mind a lassú axonalis transzport folyamatokat (Thomas és Tomlinson, 1993), emellett mind macro-, mind microvascularis laesiót okoz.
- c. Hiperglikémia hatására a poliol anyagcsere útvonal aktivitása fokozódik, nagy mennyiségű glükóz, szorbitol és fruktóz rakódik le a szövetekben, többek között a perifériás idegekben, mely összetett patomechanizmusok révén ezek károsodásához vezet (Dyck és mtsai, 1980; Mayhew és mtsai, 1983; Hale és mtsai, 1987; Kasajima és mtsai, 2001; Oates, 2002).
- d. A tartósan magas vércukorszint a foszfolipidek, az esszenciális zsírsavak és a prosztaglandinok kóros anyagcseréjéhez vezet, mely az idegsejtek membránjának degradációját okozza, ezáltal polyneuropathiát eredményez (Eliasson, 1964).
- e. Krónikus hiperglikémia hatására csökken a szöveti myoinozitol szint és a Na-K függő ATP-ase enzim aktivitása, mely idegvezetési károsodást is okoz (Sima és mtsai, 1986; Sima és mtsai, 1988).
- f. Az idegek és erek fehérje alkotórészeinek nem enzimátikus glikációja is fokozódik diabetesben (Brownlee és mtsai, 1988). Ezek a glikozilált végtermékek specifikus receptor-aktiválás révén monocyták és endothel sejtek citokin és adhézis molekula termelését indukálják (King, 2001). A glikozilált fehérjék szerepet játszanak a mátrix metalloproteinázok, az extracelluláris szignál által szabályzott kinázok és az epidermalis növekedési faktor által indukált autofoszforyláció diszregulációjában (King, 2001; McLennan és mtsai, 2002). A perineuriumban, az endoneurialis microerekben, a myelinhévely nélküli, ill. myelinizált idegrostokban fokozott mennyiségben található glikozilált fehérjék az idegrostok számának csökkenéséhez, neuropathiához vezetnek (Sugimoto és mtsai, 1997).

- g. A neurotrofinok specifikus idegsejt csoportok funkcióját befolyásolják: elősegítik morfológiai differenciálódásukat, regenerációjukat, stimulálják a neurotranszmitter képződést. Ide tartoznak többek között az ideg növekedési faktor (NGF), a neurotrofin-3, az inzulin-szerű növekedési faktorok (IGF) és a vascularis endothel specifikus növekedési faktor (VEGF). Szenzoros tünetek fennállásakor diabeteses betegek bőrében csökkent mennyiségben mutattak ki NGF-t (Anand és mtsai, 1996). Kompenzáló mechanizmusként emelkedett a NGF mRNS, a neurotrofin-3 mennyisége, valamint fokozódott a NGF és a neurotrofin-3 specifikus receptorainak - a trkA és trkC receptoroknak - az expressziója (Kennedy és mtsai, 1998; Diemel és mtsai, 1999; Terenghi és mtsai, 1999). Kísérletes eredmények alapján az IGF-ok mérséklék a glükóz mediálta apoptosist (Delaney és mtsai, 2001). Diabeteses patkányokban a súlyos hiperglikémia hatására csökkent a vérben keringő IGF-1 szint és a prevertebralis szimpatikus ganglionok idegvégződéseiben axonalis degeneráció alakult ki. Az endothel specifikus növekedési faktornak fontos szerepe van az angiogenezisben, ugyanakkor elősegíti az idegsejtek növekedését, túlélését, differenciálódását (Carmeliet és Storkebaum, 2002). Diabeteses patkányok neuronjaiban fokozott mennyiségben mutattak ki VEGF-t, mely endogén up-regulációs mechanizmus következménye lehet (Samii és mtsai, 1999).
- h. Az inzulin–C-peptid kölcsönhatás zavara igen fontos etiológiai tényező a diabeteses polyneuropathia kialakulásában. A C-peptidről korábban azt gondolták, hogy biológiailag inaktív. Kiderült azonban, hogy számos inzulin-szerű hatással rendelkezik anélkül, hogy a vércukor szintet befolyásolná. A kóros inzulin–C-peptid kölcsönhatás következtében csökken a Na-K függő ATP-ase enzim aktivitása, az endothel sejtek nitrogén oxid szintézise, a neurotrofinok expressziója, mindez az idegsejtek károsodásához, apoptosishoz vezet (Sima, 2003; Cotter és mtsai, 2003).
- i. II. típusú diabetes mellitusban szenvedő polyneuropathiás betegek szérumában egy olyan autoimmun eredetű immunglobulint találtak, mely komplement független, kalcium függő neuronális apoptosist okoz (Srinivasan és mtsai, 1998). Ezen citotoxikus faktor expressziójának mértéke arányos a polyneuropathia súlyosságával. Az autoantitestek és a hiperglikémia együttes hatása is felelős a szenzoros/autonóm neuronok károsodásáért diabetesben (Pittenger és mtsai, 1999).
- j. Az oxidatív stressz, a mitochondralis és extracellularis szuperoxid dizmutáz enzimeket (SOD2), (SOD3) kódoló gének polimorfizmusa hajlamosít a diabeteses

polyneuropathia kialakulására (Zotova és mtsai, 2003). A hiperglikémia a mitochondrialis elektrontranszport láncan keresztül fokozott szuperoxid képződést indukál, mely idegsejt pusztulást is eredményez (Cameron és mtsai, 2001). Emellett a szabadgyökök túlprodukciója oki tényező lehet a poliol anyagcsere útvonal, a nem enzimatis glikáció és a protein kináz C- β (PKC- β) fokozott aktivitásában is (Brownlee, 2001). Az oxidatív stressz kialakulásában csaknem valamennyi, előzőekben említett mechanizmus szerepel.

- k. A kapszaicin-érzékeny, TRPV1 (tranziens receptor potenciál vanilloid 1) receptort expresszáló érző neuronoknak az afferens működés mellett szisztémás efferens funkciójuk is van. Állatkísérletekkel igazolták, hogy TRPV1 receptor hiányos diabeteses patkányokban a neuropathiás fájdalom korábban és erőteljesebben jelentkezett, mint a vad típusokban. A TRPV1 receptorral rendelkező állatokban ugyanolyan intenzitású ingerek hatására enyhébb fájdalom jelentkezett és ezzel egyidőben a plazma somatostatin koncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint a receptor hiányosokban. A TRPV1 recetorok aktiválása diabeteses polyneuropathiában antinociceptív ellenregulációs mechanizmusokat indíthat be az érző idegsejtekből felszabaduló somatostatin útján (Cortright és Szállási, 2004; Bölcskei és mtsai, 2005; Davidson és mtsai, 2006; Hong és Wiley, 2005).

2.1.3. A DIABETES MACRO- ÉS MICROVASCULARIS SZÖVŐDMÉNYEI ÉS EZEK HATÁSA A KÖZPONTI ÉS KÖRNYÉKI IDEGRENDSZERRE

A diabetes mellitus egyaránt érinti a macro- és microvascularis rendszert. Az agyi erek *macrovascularis* változásai stenoticus, occlusiv betegségekben nyilvánulnak meg, amelyek a carotis és vertebralis artériákat, valamint a Willis kör ütőereit érintik, ezáltal csökkent cerebrális vérátáramlást okozva az érintett artériák ellátási területében. Ezen eltéréseket még az aszimptomás fázisban jól lehet diagnosztizálni ultrahangos és angiográfias vizsgálati technikákkal (Widder és mtsai, 1990).

A perifériás idegek oxigén- és tápanyag ellátásában fontos kiserek, a vasa nervorum szerkezete is átalakul diabetesben. A *microvascularis* károsodás lényege, hogy a kis átmérőjű artériák, vénák és kapillárisok bazális membránja megvastagszik, az erek falában poliszacharidok rakódnak le, ez a pericyták degenerációjához és az endoneurialis

vérátáramlás csökkenéséhez vezet (Bergstrand és Bucht, 1957; Farquhar és mtsai, 1959; Toussaint és Dustin, 1963; Dachs és mtsai, 1964; Friederici és mtsai, 1966; Giannini és Dyck, 1993; Giannini és Dyck, 1994). Egyes megfigyelések szerint diabetesben az endoneurialis kapillárisok jelentős hányadát thrombusok zárják el (Thimperly és mtsai, 1976; Williams és mtsai, 1980; Malik és mtsai, 1989).

A macro- ill. microvascularis károsodás magasabb rizikót jelent többek között az ischaemiás stroke súlyosabb kimenetelére (Kannel és McGee, 1979; Asplund és mtsai, 1980; Weinberger és mtsai, 1983; Helgason, 1988; McCall, 1992; Biessels és mtsai, 1994; Lai és mtsai, 1994; Alter és munkatársa, 1997). A morfológiai elváltozások mellett enzimatikus tényezőknek is szerepet tulajdonítanak a hipoxiás idegkárosodás kialakulásban. Ilyen hatása van a hiperglikémia által indukált protein kináz C- β (PKC- β) fokozott aktivitásának, mely az endothel sejtekre hatva – ma még pontosan nem tisztázott mechanizmus alapján - csökkenti a vasa nervorum vérátáramlását (Nishikawa és mtsai, 2000; Cameron és Cotter, 2002; Eichberg, 2002).

A cerebrovascularis reaktivitás mind inzulin dependens, mind nem inzulin dependens diabetes mellitus esetében károsodik (Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi mtsai, 1999a), ami a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC, ami egy standard stimulust követő maximális véráramlási sebesség növekedés) változásában nyilvánul meg. Ez jól mérhető transcranialis Dopplerrel (American Academy of Neurology, 1990), de ezen eltérések pontos patofiziológiai magyarázata nem ismert. Vasodilatációs inger (iv. adott acetazolamid, CO₂ belélegeztetés) alkalmazásakor kisebb növekedést találtak a cerebrális vérátáramlásban diabeteses betegek esetében - ami a cerebrális arteriolák szintjén csökkent vasodilatációs készséget jelez -, mint diabetesben nem szenvedő egyéneknél (Bentsen és mtsai, 1975; Zunker és mtsai, 1996; Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi 1999a).

Azt is igazolták, hogy a diabetesesek mindkét csoportjában a vazoreaktivitás és a betegség tartama között negatív korreláció van (Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi és mtsai, 1999a). Továbbá I. típusú diabetes mellitusban a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodása összefüggött a vizelet microalbumin-, ill. a szérum emelkedett fibrinogén szintjével (Fülesdi és mtsai, 1997). Ilyen kapcsolatot nem tudtak kimutatni II. típusú diabetesben (Fülesdi 1999a). Nem találtak összefüggést a glikozilált hemoglobin szint, az aktuális vércukorszint és az inzulin koncentráció, valamint a cerebrovascularis rezervkapacitás között sem I., sem II.

típusú diabetes mellitusban (Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi és mtsai, 1999a; Fülesdi és mtsai, 1999b).

A diabeteses neuropathia is szerepet játszhat a diabetes mellitusban szenvedő betegek cerebrális arteriolaris működésének károsodásában. A diabeteses neuropathia és a microvascularis károsodás közötti összefüggés egy másik aspektusa lehet, hogy az idegi szerkezet és működés eltéréseiben a microcirculatio zavarai is szerepet játszanak. A diabeteses polyneuropathia egyik kóroki tényezője a progresszív microvascularis károsodás (Zochonde, 1999). Kóros vérátáramlást és csökkent idegi oxigenisatiót mutattak ki diabeteses neuropathiában (Ibrahim és mtsai, 1999), emellett a neuropatológiailag bizonyított microvascularis károsodás súlyossági foka összefüggött a neuropathia elektrofiziológiai módszerekkel mért súlyosságával (Malik és mtsai, 1989).

Mindezidáig azonban nem ismert, hogy a microvascularis hemodinamika kóros neurogén szabályozása, vagy a microvascularis rendszer direkt strukturális károsodása játssza-e a fő szerepet a diabetes mellitusban észlelt csökkent cerebrovascularis rezervkapacitás kialakulásában.

2.2. A PERIFÉRIÁS IDEGRENDSZER KÁROSODÁSA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

Sclerosis multiplexben (SM) a perifériás idegrendszer károsodásáról már több, mint 100 éve írtak (Strahuber, 1903; Schob, 1907; Fleteau és Koelichen, 1911). Nagyobb esetszám neuropatológiai elemzéséről 1958-ban számoltak be (Hasson és mtsai, 1958). Ez az elemzés 20 SM-es beteg vizsgálata alapján részletes értékelést adott a perifériás idegrendszer érintettségéről. A betegek több, mint felénél demyelinisatiós típusú károsodást észleltek a perifériás idegrendszerben, és ezeket a változásokat malnutritio következményének tartották.

Sclerosis multiplexes betegek perifériás idegrendszerének károsodásáról számos elektrofiziológiai és neuropatológiai tanulmányban számoltak be az elmúlt évtizedekben is. Elsősorban megnyúlt distalis latenciát, csökkent amplitúdót és idegvezetési sebességet, megnyúlt jittert, a myelinhévely elvékonyodását, segmentális demyelinisatiót, a perifériás idegek hypertrophiás axonális, vagy demyelinisatiós típusú károsodását említették (Strahuber,

1903; Pollock és mtsai, 1977; Schoene és mtsai 1977; Weir és mtsai, 1980; Rosenberg és Bourdette, 1983; Rubin és mtsai, 1987; Macovei és mtsai, 1990; Shefner és mtsai, 1992; Waxman, 1993; Sarova-Pinhas és mtsai, 1995; Di Trapani és mtsai, 1996; Couratier és mtsai, 2004). Sarova-Pinhas és munkatársai SM-ben a perifériás idegek kb. 15%-át érintettnek találták, 22 beteg közül 10-nél észleltek legalább két ideg esetében idegvezetési abnormalitásokat (Sarova-Pinhas és mtsai, 1995). Anlar és munkatársai 20 SM-es beteg vizsgálata során 91 ideg közül 15 esetében találtak elektrofiziológiai eltéréseket (Anlar és mtsai 2003). Pogorzelski és munkatársai 70 sclerosis multiplexes beteget vizsgáltak, akiknek klinikailag nem voltak neuropathiára utaló tünetei, ugyanakkor elektrofiziológiai módszerekkel legalább egy perifériás ideg károsodását mutatták ki a betegek 74%-ában (Pogorzelski és mtsai, 2004). Minden közlemény megállapítja, hogy az elektrofiziológiai eltérések nincsenek szoros kapcsolatban az SM neurológiai tüneteinek súlyosságával.

Jól ismert, hogy az idegvezetési paraméterek (latencia, amplitúdó, tartam, terület, vezetési sebesség) változnak a hőmérséklet változásával (Denys, 1991; Rutkove és mtsai, 1997; Rutkove, 2001; Nelson és mtsai 2004). Ez nem meglepő, hiszen a neuromuscularis rendszer számos eleme, köztük az ioncsatornák, az acetilkolinészteráz enzim szintén hőmérséklet-érzékenyek. Minden struktúra saját hőmérsékleti sajátossággal rendelkezik, ezért a hűtés, ill. melegítés hatása komplex (Rutkove, 2001).

A sclerosis multiplexben szenvedő betegek tünetei a hőmérséklet emelkedésével progrediálhatnak (Uhthoff jelenség; Uhthoff, 1890), mivel a központi idegrendszerben a demyelinizált rostokon idegvezetési blokkok alakulhatnak ki. A magas hőmérséklet központi idegrendszerre gyakorolt hatásáról, valamint a perifériás idegrendszer vezetési paramétereinek hőmérsékletfüggéséről egészséges emberek és polyneuropathiában szenvedő betegek esetén több közleményben számoltak be (Greathouse és mtsai, 1989; Diószeghy és Stalberg, 1992; Chaudhry és mtsai, 1993; Rutkove és mtsai, 1997; Franssen és mtsai 1999; Nelson és mtsai 2004), de tudomásunk szerint a sclerosis multiplexben szenvedő betegek perifériás idegrendszerét jellemző elektrofiziológiai paraméterek hőmérsékletváltozás hatására (hűtés, melegítés) bekövetkező változásairól utánkövetéses vizsgálat még nem jelent meg.

2.3. A MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEK TÜNETEI ÉS DIAGNOSZTIKÁJA

A mitochondrialis betegségek leggyakoribb tünetei a myopathia, a neuropathia, encephalopathia, a retina pigmentált degenerációja, a hypacusis, az epilepsziás görcsök, valamint a szív ingerképzési és ingervezetési zavarai. A legismertebb szindrómák a mitochondrialis myopathia (MM); a chronicus progressiv externalis ophthalmoplegia (CPEO); a mitochondrialis myopathia, epilepsia, ragged red fibre syndrome (MERRF) és a mitochondrialis encephalomyopathia, laktát acidózis, stroke-szerű epizódok által jellemzett MELAS.

A mitochondrialis betegségek következménye leggyakrabban a postmitotikus szövetekben manifesztálódik, így központi, ill. környéki idegrendszeri, váz- és szívműködési zavarok, endokrin kórkép, hepatopathia alakul ki, ugyanis e szerveknek magas az energiaigényük és parenchymás sejtjeiknek nincs fiziológias turn-overük. A diagnózis komplex fizikális, biokémiai (szérum laktátszint mérés), elektrofiziológiai (elektromiográfia, elektroneurográfia), morfológiai (a vázizmok és perifériás idegek fény-, illetve elektronmikroszkópos vizsgálata) és molekuláris genetikai (a mitochondrialis genom mutációinak igazolása PCR, Southern blot, vagy direkt szekvencia-analízis technikával) vizsgálatok segítségével állítható fel (Peyronnard és mtsai, 1980; Anderson és mtsai, 1981; Egger és Wilson, 1983; Sengers és mtsai, 1984; DiMauro és mtsai, 1985; Mechler és mtsai, 1986; Yiannikas és mtsai, 1986; DiMauro és mtsai, 1987; Holt és mtsai, 1988; Wallace és mtsai, 1988; Gerbitz és mtsai, 1990; Morgan-Hughes és mtsai, 1990; Shoffner és mtsai, 1990; Zeviani és mtsai, 1990; Cormier és mtsai, 1991; Goto és mtsai, 1991; Mizusawa és mtsai, 1991; Torbergson és mtsai, 1991; Goto és mtsai, 1992; Sparaco és mtsai, 1993; Schröder, 1993; Manfredi és mtsai, 1995; Mita és mtsai, 1995; Molnár és mtsai, 1995).

A nyugalmi, illetve fizikai terhelést követő szérum laktátszint általában kórosan emelkedett. Számos közlemény foglalkozik a mitochondrialis betegek elektrofiziológiai eltéréseivel. Elektromiográfiával elsősorban miogén, kisebb arányban neurogén, vagy kevert mintájú károsodást észleltek az izmokban (Fawcett és mtsai, 1982). Az elektroneurográfias vizsgálatok döntően szenzoros és axonalis dominanciájú, enyhe polyneuropathiát igazoltak (Eymard és mtsai, 1991; Mizusawa és mtsai, 1991; Torbergson és mtsai, 1991; Haltia és mtsai, 1992; Arpa és mtsai, 1994; Schubert és mtsai, 1994; Chu és mtsai, 1997; Lindner és mtsai,

1997; Girlanda és mtsai, 1999; Finsterer és Fuglsang-Frederiksen, 1999; Colomer és mtsai, 2000). Fénymikroszkóppal a vázizmokban látható ún. "ragged red" rostok és a citokróm oxidáz C (COX) negatív rostok jelenléte patognomikus. Elektronmikroszkóppal kóros számú, alakú, ill. szerkezetű mitochondriumok észlelhetők. A fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok is igazolták, hogy a perifériás idegek is károsodhatnak, méghozzá döntően axonalis típusú polyneuropathia formájában. A perifériás neuropathia eredete még nem tisztázott. Az idegek vasa nervorumának falában lévő endothelben és a perivascularis simaizomsejtekben ill. pericytákbán található kóros számú és szerkezetű mitochondriumok egyrészt közvetlenül microangiopathiát okozva felelősek a polyneuropathia kialakulásáért, másrészt az idegek károsodását szisztémás mitochondrialis cytopathia is előidézhetheti (Molnár és mtsai, 1995).

Vannak egyéb, a mitochondriopathiák diagnosztikáját gazdagító funkcionális vizsgálatok. Ilyenek a cerebrovascularis rezervkapacitást vizsgáló acetazolamid stimulációs transcranialis Doppler szonográfia (Kodaka és mtsai, 1996; Molnár és mtsai, 1998), a központi idegrendszer meghatározott területeinek működészavarát jelző vizuális, agytörzsi, szomato-szenzoros és mágneses kiváltott válasz vizsgálatok (Schubert és mtsai, 1994; DiLazzaro és mtsai, 1997; Molnár és mtsai, 1998), a ^{31}P -MR spektroszkópia (Salvan és mtsai, 1998; Bendahan és mtsai, 2006), vagy a cerebrális metabolikus folyamatok változását igazoló F-DG pozitron emissziós tomográfia (Molnár és mtsai, 1998).

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. AZ ENG VIZSGÁLAT

3.1.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIA

Az elektroneurográfia a perifériás idegek működését kvantitatív módon értékelő vizsgálóeljárás. Vizsgálható az idegek károsodásának foka és jellege, ill. meghatározható a sérülés helye. A leggyakrabban különböző etiológiájú polyneuropathiák, mononeuropathiák, radicularis károsodások, alagút szindrómák, traumás és kompressziós idegsérülések kórismézésében használjuk. Az idegeket felszíni (ritkán tű) elektródon keresztül, elektromos

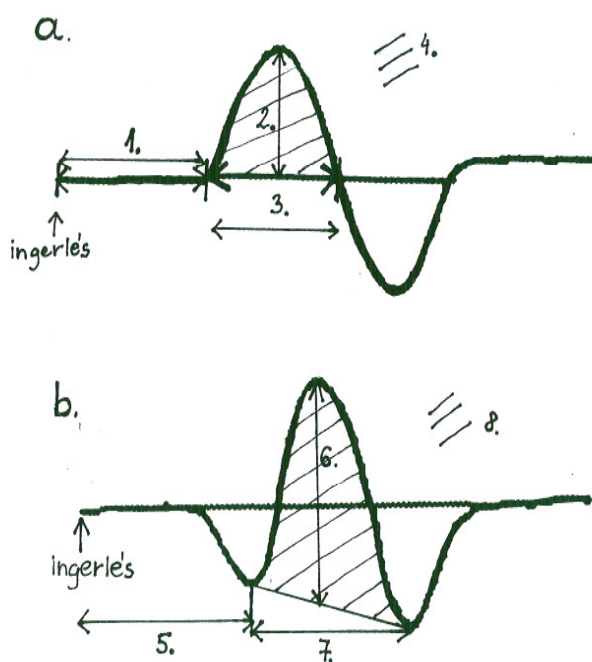
impulzusokkal ingereljük és a mozgató (motoros) válaszokat a célizom fölé, az izomhas közepére (véglemeske zóna) rögzített, az érző (szenzoros) válaszokat pedig az adott érzőideg fölé, a bőrfelszínre rögzített elektródokkal regisztráljuk.

Meghatározható a motoros és szenzoros potenciálok latenciája, amplitúdója, tartama, területe (**1. ábra**), ill. a motoros és szenzoros idegvezetési sebességek. A motoros akciós potenciál (CMAP) jellemzői: a latencia (1) az ingerlés kezdetétől a potenciál felszálló szárának (negatív fázis) kezdetéig mért tartam, az amplitúdó (2) a potenciál negatív pólusa és az alapvonal közötti szakasz, a tartam (3) a felszálló szár kezdetétől a leszálló szár alapvonallal való kereszteződésig számított távolság, a terület (4) a negatív fázis és az alapvonal közötti integrált területként kalkulálható, a vezetési sebesség egy motoros idegszakasz hosszának és az akciós potenciál ezen a szakaszon mért terjedési idejének a hányadosa. A szenzoros potenciál jellemzői: a latencia (5) az ingerlés kezdetétől az első pozitív csúcsig, vagy ha ez hiányzik, akkor a negatív csúcs kezdetéig tartó szakasz, az amplitúdó (6) a potenciál negatív csúcspontja ill. az ebből a csúcsból induló, alapvonalra merőleges egyenesnek és a szenzoros potenciál első és második pozitív csúcsát összekötő egyenesnek a metszéspontja közötti távolság, a tartam (7) a pozitív csúcsok közötti távolság, a terület (8) a negatív csúcs alatti integrált tér, melynek alsó határa az első és második pozitív csúcsot összekötő egyenes, a vezetési sebesség egy szenzoros idegszakasz hosszának és az akciós potenciál ezen a szakaszon mért terjedési idejének a hányadosa.

3.1.2. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA (ENG SCORE)

A neuropathia súlyosságát több idegen végzett mérés alapján kívántuk kvantitatív módon leírni. A motoros és szenzoros paramétereket a nervus medianus és nervus ulnaris esetén egy oldalon, míg a nervus peroneus motoros és nervus suralis szenzoros válaszát mindkét oldalon vizsgáltuk. Mivel az elektrofiziológiai vizsgálatokat a nervus ulnaris és nervus peroneus esetén 2 ideg szegmentumon, míg a nervus medianus motoros és szenzoros rostjain, ill. a nervus ulnaris és nervus suralis szenzoros rostjain 1 szakaszon végeztük, így összesen 11 ideg szegmens analízise történt meg. Mértük a motoros és szenzoros vezetési sebességeket, ill. a potenciálok amplitúdóit és – mivel a polyneuropathia általában legkifejezettebben az alsó végtagi idegeket és a distalis szegmenseket érinti – a nervus peroneusok distalis latenciáit (**2. ábra**). A talált értékeket az általánosan elfogadott normál értékekkel vetettük össze

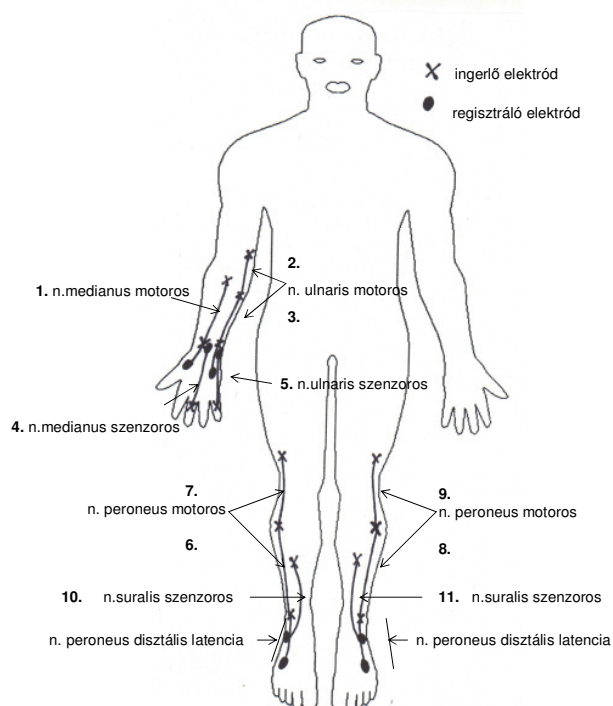
(Oh, 1984). A vezetési sebesség, az amplitúdó és a distalis latencia értékek alapján a súlyossági foknak megfelelő pontszámot adtuk (**1. táblázat**). E skála (Hidasi és mtsai, 1996) segítségével értékeltük a fent említett 11 motoros és szenzoros idegszakasz működési sajátságait. A diabeteses polyneuropathia súlyosságát az egyes szegmentumokra adott pontszám összegeként, 0-tól 79-ig pontoztuk. Ha a vezetési sebesség, amplitúdó és distalis latencia minden vizsgált ideg esetében normális volt, akkor a pontozóskála alapján az összpontszám 0. Hogyha egyetlen motoros, ill. szenzoros ideg sem volt ingerelhető, akkor a maximális elektroneurográfias pontszámot adtuk, azaz az ENG score 79 pont volt. Ezen pontszámok alapján a polyneuropathia súlyosságát 3 csoportba soroltuk: a polyneuropathia 1 és 26 pont között enyhe, 27 és 52 pont között közepesen súlyos, 53 és 79 pont között súlyos.



1. ábra

a. a motoros akciós potenciál (CMAP) és b. a szenzoros potenciál jellemzői

A vizsgált 11 idegszegmentum és a nervus peroneus distalis latenciák



2. ábra

Az általunk létrehozott elektrofiziológiai pontozóskála vizsgált idegszegmensei

1. táblázat A polyneuropathia súlyossági fokát értékelő elektroneurográfias pontozóskála

vezetési sebesség		amplitúdó		distalis latencia	
	pont		pont		pont
normál érték	0	normál érték	0	normál érték	0
a normál érték 75-99 % -a	1	a normál érték 50-99 % -a	1	megnyúlt latencia, vagy nincs válasz	1
a normál érték 50-74 % -a	2	kevesebb, mint a normál érték 50 %-a	2		
kevesebb, mint a normál érték 50 %-a	3	nincs válasz	3		
nincs válasz	4				

3.1.3. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA VALIDÁLÁSA

A validálás során azt vizsgáltuk, hogy az *elektroneurográfias* skálán elért pontszám tükrözi-e a neuropathia *klínikai* vizsgálattal meghatározott súlyosságát. A neuropathia *klínikai* súlyossági fokát az alapján határoztuk meg, hogy voltak-e eltérések az érző működésben, a reflexeknél, ill. találtunk-e paresist vagy atrophiát. Attól függően, hogy találtunk-e a *klínikai* vizsgálat során kórosat, avagy nem, 0, vagy 1 pontot adtunk mind a három tünetcsoportban. Így a *klínikai* pontozóskála alapján 0 pontot adtunk akkor, ha szenzoros eltérést (szubjektív és/vagy objektív érzészavart), hipo-/areflexiát és paresist vagy atrophiát sem észleltünk, ill. a *klínikai* pontszám 3 volt akkor, ha a betegnél szenzoros problémákat (szubjektív és/vagy objektív érzészavart), hipo-/areflexiát és paresist vagy atrophiát is találtunk. A *klínikai* és az elektroneurográfias pontozást két független vizsgáló végezte. Az elektroneurográfias pontozóskála validálására 11 egészséges kontroll és 77 diabeteses beteg elektroneurográfias és *klínikai* vizsgálatát végeztük el, majd ennek alapján megállapítottuk az elektrofiziológiai és *klínikai* pontszámokat. Ezután az elektrofiziológiai pontszámokat összehasonlítottuk a *klínikai* súlyosság alapján 5 csoportba osztott betegek esetében a *klínikai* tünetekre adott pontszámmal. Az öt *klínikai* csoport a következőképpen alakult: (1). egészséges kontrollok, (2). diabeteses betegek a polyneuropathia *klínikai* tünetei nélkül, diabeteses betegek enyhe (3)., közepes (4)., illetve súlyos (5). *klínikai* tünetekkel.

Egyrészt vizsgáltuk, hogy az 5 *klínikai* csoportban az ENG score különbözik-e, másrészt a Spearman rank tesztet alkalmaztuk annak eldöntésére, hogy a *klínikai* és elektrofiziológiai pontozóskála jól korrelál-e.

3.2. A DIABETESES BETEGEK

3.2.1. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSÁBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának I. sz. Belgyógyászati Klinikáján, ill. a Neurológiai Klinikán kezelt I. és II. típusú diabeteses betegeket vontunk be a vizsgálatba. Miután elmagyaráztuk a vizsgálat menetét, minden beteg beleegyezett a

részvételbe. Azon személyeket, akiknek perifériás neuropathiát okozó egyéb megbetegedése, vagy ENG-vel igazolt carpalis alagút syndromája volt, kizártuk a tanulmányból. A vizsgálati periódusban 77 diabeteses beteg ENG vizsgálata történt meg. Az általunk létrehozott elektrofiziológiai pontozóskála alapján a betegeket a polyneuropathia súlyossága alapján enyhe, közepes, és súlyos csoportokba soroltuk. A hőmérséklet érzékenységi vizsgálatokba a betegek bevonása consecutiv módon történt. Amikor elérte a betegek száma a 10-et, akkor befejeztük a betegek bevitelét az adott csoportba. Ennek megfelelően tehát a hőmérsékletvizsgálatokban 10 betegnek volt enyhe, 10-nek közepes, és 10-nek súlyos polyneuropathiája. A Neurológiai Klinika egészséges dolgozói, ill. hozzátartozói voltak a kontroll személyek.

3.2.2. A POLYNEUROPATHIA SÚLYOSSÁGA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATÁBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának II. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 20 (10 férfi, és 10 nő) II. típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba. A beválogatási kritériumok a következők voltak: 18 évnél idősebb életkor, az anamnézisben korábbi stroke és egyéb cerebrovascularis megbetegedés sem szerepelhetett. A betegeket a vizsgálat előtt Duplex ultrahangos vizsgálattal szűrtük és azokat, akiknél hemodinamikailag szignifikáns szűkületet észleltünk a carotis-, illetve a vertebralis artériák területén, szintén kizártuk a vizsgálatból. Tizenkét beteg volt hipertóniás, retinopathiát 16 betegnél találtunk.

3.3. A SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK

Betegeink - akik kontrollra jelentkeztek a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Neurológiai Klinikájának Neuroimmunológiai Szakrendelésén 2001. december 6. és 2002. február 7. között - mindegyike a sclerosis multiplex relapszáló-remittáló formájában szenvedett. Közülük vontuk be a résztvevőket a vizsgálatba. Az SM diagnózisát a szakrendelésen a Poser (Poser és mtsai, 1983) és McDonald-féle (McDonald és mtsai, 2001)

kritériumok szerint állították fel. Mind a kezdeti, mind pedig a követéses vizsgálatok idején minden beteg remisszióban volt. Miután elmagyaráztuk a vizsgálat menetét, a betegek mintegy 75%-a döntött úgy, hogy részt vesz a vizsgálatban. A 13 SM-es közül 11 immunmoduláns kezelésben részesült (5 beteg β 1 interferont, 4 beteg β 1A interferon kezelést, 2 pedig glatiramer acetate-ot kapott), ketten semmilyen gyógyszeres kezelésben nem részesültek. Azokat, akiknek bármilyen perifériás neuropathiát okozó egyéb betegségük, vagy ENG-vel igazolt carpalis alagút syndromája volt, kizártuk a tanulmányból. A Neurológiai Klinika dolgozói voltak a kontroll egyének.

3.4. A MITOCHONDRIOPATHIÁS BETEGEK

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Neurológiai Klinikáján átvizsgált és kezelt 12 mitochondriopathiás beteg elektroneurográfias vizsgálatát végeztük el. A diagnózist részletes klinikai, laboratóriumi, morfológiai, esetenként molekuláris genetikai vizsgálatok alapján állítottuk föl. A 12 vizsgált beteg közül 6 mitochondrialis myopathiában (MM), 4 chronicus progressiv externalis ophthalmoplegiában (CPEO), 2 pedig MELAS-ban (mitochondrialis myopathia, encephalopathia, laktát acidózis és stroke-szerű tünetek) szenvedett. Közülük 8 volt nő, 4 férfi. Az átlag életkor 42 év volt (a legfiatalabb 25, a legidősebb 68 éves). Vizsgálatainkban nem vettek részt olyan betegek, akiknél a mitochondrialis betegségen kívül egyéb etiológia is szerepelt volna a polyneuropathia hátterében (pl. alkohol, diabetes mellitus, stb.).

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága támogatta, és minden résztvevő személy aláírt egy hozzájárulási nyilatkozatot, miután elolvasta a betegtájékoztatót és megértette a vizsgálat célját.

3.5. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA

3.5.1. MOTOROS IDEGVEZETÉSI VIZSGÁLATOK

A jobb nervus medianust ingereltük bipoláris felszíni elektródákkal 0,1 ms tartamú négyszög-impulzusokat alkalmazva. Az ingerlést a csukló (a regisztráló elektródtól minden esetben 8 cm távolságra), ill. a könyök magasságában végeztük. A regisztráló felszíni elektródot a musculus abductor pollicis brevis felszínén az izomhas közepére (véglemezke zóna), a referencia elektródot a hüvelykujj distalis interphalangealis ízületére helyeztük.

A különböző hőmérsékleti tartományokban a következő motoros paramétereket vizsgáltuk: a motoros akciós potenciál (CMAP) latenciáját, amplitúdóját, tartamát, területét és a motoros idegvezetési sebességet. Ezen paramétereket a 3.1.1. fejezetben leírtak szerint számítottuk ki. A latencia, az amplitúdó, a tartam és a terület attól függően volt distalis vagy proximalis, hogy az ingerlés a csuklónál, vagy a könyöknél történt-e. A motoros vezetési sebességet a csuklónál és a könyöknél végzett ingerlés közötti idegszakaszra számítottuk.

3.5.2. SENZOROS IDEGVEZETÉSI VIZSGÁLATOK

A jobb nervus medianust bipoláris felszíni elektróddal, 0,1 ms tartamú négyszög-impulzusokkal, ortodróm módon ingereltük a harmadik kezujj radiális felszínén. A szenzoros potenciálokat bipoláris felszíni elektródokkal vezettük el. A regisztráló elektródot pontosan oda helyeztük, ahol a motoros ingerlés történt, a csukló felszínére, 14-15 cm távolságra az ingerlő elektródtól.

A különböző hőmérsékleti tartományokban a következő szenzoros paramétereket vizsgáltuk: a szenzoros potenciál latenciáját, amplitúdóját, tartamát, területét, ill. a csukló és a 3. ujj közötti idegszakaszra kalkulált szenzoros vezetési sebességet. Ezen paramétereket a 3.1.1. fejezetben leírtak szerint számítottuk ki.

3.5.3. A HŐMÉRSÉKLETVÁLTOZÁS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Miután az első motoros és szenzoros méréseket szobahőmérsékleten elvégeztük, az alkart egészen könyökig 20C°-ra lehűtött vízfürdőbe helyeztük 10 percig. A kart ezután kiemeltük a vízfürdőből, gyorsan leitattuk a nedvességet, az elektródokat visszahelyeztük a már korábban, szobahőmérsékleten végzett méréseknél megjelölt pontokra és megmértük a bőrhőmérsékletet. Az elektroneurográfias regisztrátumok elkészítése után az alkart ismét visszamerítettük a vízfürdőbe, és melegítést kezdtünk. A vízfürdő hőmérsékletét lépésenként 25, 30, 35 és 40 fokra emeltük. Az elektrofiziológiai vizsgálatok előtt minden egyes hőmérsékleti tartományban 10 percig tartott az alkar melegítése.

A bőrhőmérsékletet közvetlenül az elektrofiziológiai mérések előtt határoztuk meg digitális infravörös hőmérővel (TFI 497 IR bőrhőmérő, Ebro Electronic, Ingolstadt). A hőmérőnek 0,5C°-os pontossága és $t < 1$ sec késedelmi ideje volt.

3.6. A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS MÉRÉSE

A méréseket a DE OEC Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumának munkatársai végezték. A betegeket fekvő helyzetben vizsgálták 2 MHz frekvenciájú DWL-7 típusú transcranialis Dopplerrel (DWL, Sipplingen, Németország). Az arteria cerebri mediát a temporalis ablakon keresztül 50 mm-es mélységben detektálták. A csúcs, a közép és a diasztolés véráramlási sebességet, a pulzatilitási indexet mérték legalább 5 perces, fekvő helyzetben történő pihenést követően. Miután megmérték a nyugalmi vérátáramlási sebességet, 1000 mg acetazolamidot injektáltak lassan intravénásan. A vérátáramlási sebesség mérését az injekciót követően 5, 10, 15, illetve 20 perc múlva megismételték. A cerebrális vazoreaktivitást úgy definiáltuk, mint az arteria cerebri mediában mért átlagos vérátáramlási sebesség maximális %-os növekedése, és a következőképpen számoltuk ki:

$$CRC = \frac{(MCAV_{max} - MCAV_{nyug}) \times 100}{MCAV_{nyug}} ,$$

ahol a $MCAV_{max}$ az arteria cerebri médiában mért maximális átlagos vérátáramlási sebességet, a $MCAV_{nyug}$ az arteria cerebri mediában nyugalomban mért átlagos vérátáramlási sebességet és a CRC a cerebrovascularis rezervkapacitást jelezte (%).

3.7. A POLYNEUROPATHIA SÚLYOSSÁGA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS TANULMÁNYOZÁSOKOR VÉGZETT LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A laboratóriumi vizsgálatokhoz a vérvétel az acetazolamid beadása előtt történt. Mértük a vércukorszintet (glükóz oxidáz-peroxidáz módszer, HITACHI 717 műszer; HITACHI Kyoto, Japán), a glikozilált hemoglobin (HbA1C) szintet (DIAMAT; Biorad, Hercules, CA, USA), az aktuális inzulin koncentrációt (125 I-inzulin radioimmun assay, JNG 403 RIJA multidetektor számláló; VILLA, Spisska Nova Ves, Szlovákia), a VIII-faktor-függő antigén szintjét (immunoturbiditás teszt, STA Compact koagulométer; Diagnostica STAGO, Asnieres, Franciaország) és az α_2 -macroglobulin koncentrációt (Laurell rocket immunoforézis). A vizelet microalbumin tartalmát 24 órás gyűjtött mintából határoztuk meg.

3.8. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

3.8.1. A DIABETESES BETEGEK IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREINEK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

A folyamatos változók eloszlását a Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. Mivel szinte minden vizsgált paraméternél normál eloszlást találtunk, a továbbiakban az ANOVA tesztet alkalmaztuk. Az ismételt mérések ANOVA tesztet használtuk a hőmérsékletváltozás hatásának vizsgálatára. Az egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó idegvezetési paraméter változások összehasonlítására normál eloszlás esetén a páratlan, vagy a páros t-tesztet, nem normál eloszlás esetén a Mann-Whitney-tesztet és a Wilcoxon páros tesztet alkalmaztuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eltérést akkor, ha $p < 0,05$ volt. A Statistica For Windows v. 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) programot használtuk az analízishez.

3.8.2. SM-ES BETEGEK IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREINEK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

A folyamatos változók normalitását Shapiro-Wilk tesztel vizsgáltuk. A változók eloszlásától függően a páros, ill. páratlan t-tesztet, a Mann-Whitney tesztet, vagy a Wilcoxon páros tesztet alkalmaztunk. A hőmérsékletváltozás hatásainak elemzésére ismételt méréses ANOVA analízist végeztünk. Az elektrofiziológiai paraméterek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált értékeit szintén analizáltuk. Statisztikailag szignifikánsnak tartottuk az eltéréseket ha $p < 0,05$ volt. A Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) statisztikai programot alkalmaztuk a számításokhoz.

3.8.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA

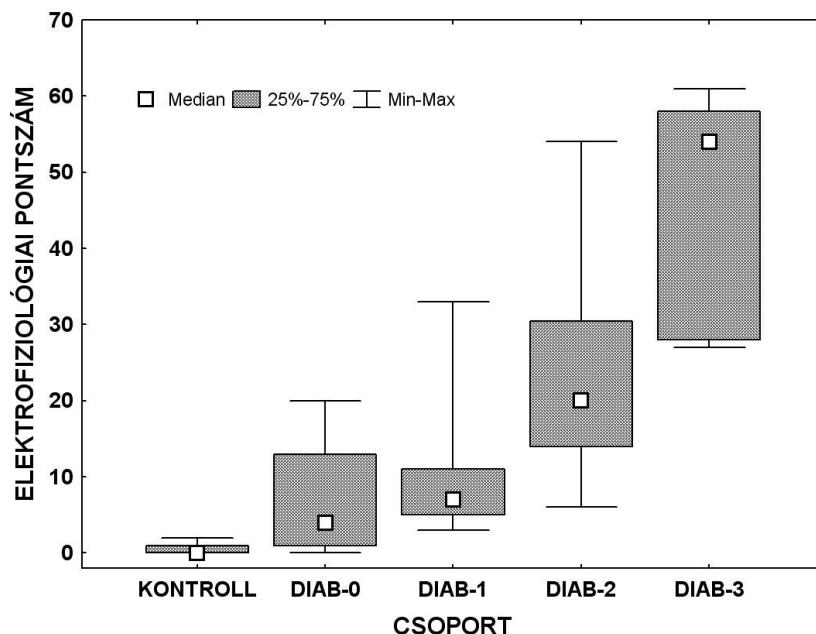
Az átlag $\pm$ standard deviáció (SD) értékeket rögzítettük. A paraméterek normalitás vizsgálatát a Shaphiro-Wilk tesztel végeztük. Többszörös regressziós analízist alkalmaztunk annak eldöntésére, hogy van-e összefüggés a neuropathiás pontszám, ill. a cerebrális rezervkapacitás, a betegek életkora, a diabetes tartama, az aktuális vércukor szint, az inzulin koncentráció, az α_2 -macroglobulin szint és a VIII-faktor-függő antigén mennyisége között. Az ANOVA tesztet használtuk az alcsoportok paramétereinek összehasonlítására. A statisztikai szignifikancia határának a $p < 0,05$ értéket tartottuk. A Statistica for Windows 5.5 (StatSoft, Tulsa, USA) programot alkalmaztuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA VALIDITÁSA

Az elektrofiziológiai pontozóskála validálásához először azt vizsgáltuk, hogy az ezzel meghatározott pontszámok különböznek-e a klinikai tünetek alapján eltérő súlyosságú

diabeteses polyneuropathiás csoportok között. A **3. ábrán** látszik, hogy az elektrofiziológiai pontszám (ENG score) magasabb a súlyosabb tünetekkel járó diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegeknél ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA). A Spearman korreláció szintén jól tükrözte, hogy a súlyosabb klinikai tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el (Spearman $R=0,82$, $p < 0,01$).



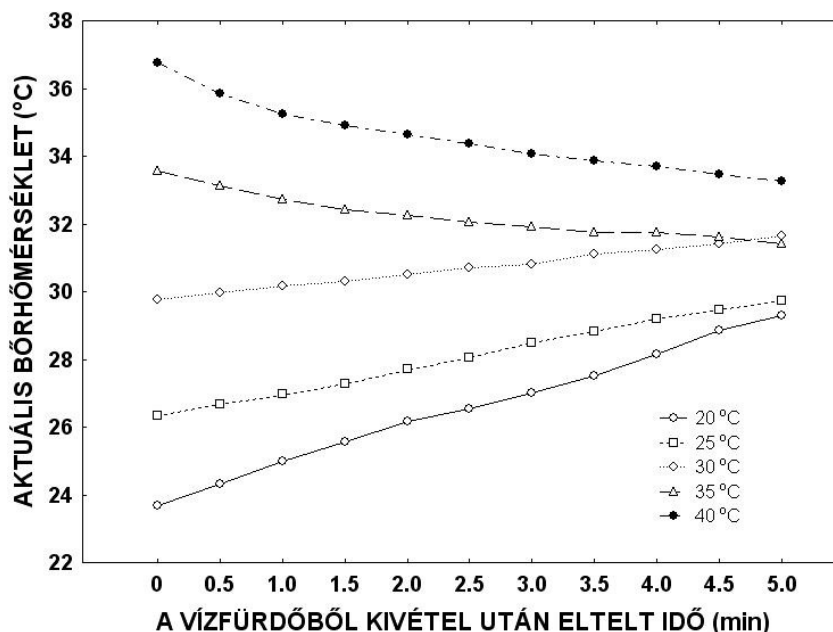
3. ábra

Az elektrofiziológiai pontszám eloszlása a klinikai tünetek alapján egészséges kontroll egyének (N=11) és 77 diabeteses beteg esetében. DIAB-0: diabeteses betegek a neuropathia klinikai tünetei nélkül (n=7), DIAB-1: diabeteses betegek a neuropathiát tükröző egy tünettől (érző, vagy reflex, vagy motoros eltérés) (n=27), DIAB-2: diabeteses betegek a polyneuropathia két tünetével (n=32), DIAB-3: diabeteses betegek a polyneuropathia mindhárom klinikai tünetével (n=11). Szignifikáns eltéréseket találtunk a csoportok között (Kruskal-Wallis ANOVA $p < 0,01$).

4.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

Mivel a felső végtag hőmérséklete a hűtés, ill. melegítés után a külvilágban gyorsan változik, a méréseket a kar vízfürdőből való kiemelését követően 2 percen belül elvégeztük.

Öt független személyt vizsgálva azt találtuk, hogy a karnak a vízfürdőből való kiemelését követő két percen belül a bőrhőmérséklet kevesebb, mint 2C° -ot változik ($1,6 \pm 0,8\text{C}^\circ$) (**4. ábra**).



4. ábra

Az alkarnak a különböző vízhőmérsékleteken a vízfürdőből történt kiemelését követően bekövetkező bőrhőmérsékleti változásai. Minden mérési pont az öt egészséges kontroll egyén átlag értékeit jelöli.

4.2.1. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE DIABETES MELLITUSBAN

4.2.1.1. A nervus medianus elektrofiziológiai paraméterei szobahőmérsékleten

A kontroll egyének és a betegek klinikai adatait a **2. táblázat** tartalmazza. Először csoportok közötti összehasonlítást végeztünk a nervus medianus szobahőmérsékleten történt ingerlésével nyert elektrofiziológiai paraméterekben. Azt vizsgáltuk, hogy van-e statisztikailag szignifikáns eltérés a kontrollok, ill. a három diabeteses csoport között. A nervus medianus ingerlésével szobahőmérsékleten mért elektrofiziológiai paramétereket a **3. táblázat** foglalja össze.

Statisztikailag szignifikáns eltéréseket találtunk csaknem minden paraméterben. A motoros akciós potenciál distalis ($p=0,063$) és proximalis ($p=0,059$) tartama és proximalis területe ($p=0,082$) a szignifikancia határán állt. A distalis és proximalis motoros latenciák, a szenzoros latenciák, illetve a szenzoros potenciálok tartama hosszabb volt a diabeteses betegek esetében a kontrollokhöz képest, és az ezen értékekben tapasztalt megnyúlás annál kifejezettebb volt, minél súlyosabb volt a polyneuropathia. A motoros akciós potenciálok distalis és proximalis amplitúdója, tartama, és területe, a motoros vezetési sebességek, ill. a szenzoros potenciálok amplitúdója, területe és a szenzoros vezetési sebességek kisebbek voltak diabeteses betegekben a kontrollokénál, és a csökkenés ezekben az értékekben is kifejezettebb volt súlyosabb polyneuropathia esetén.

2. táblázat A vizsgált csoportok klinikai adatai

Adatok	Kontrollok	Diabeteses betegek		
		enyhe Θ	kp. súlyos Θ	súlyos Θ
A vizsgált személyek száma	13	10	10	10
Életkor (évek, átlag $\pm$ SD, min.-max.)	47,46 $\pm$ 12,75 (22-75)	43,9 $\pm$ 10,8 (22-59)	52,4 $\pm$ 7,36 (39-66)	58,8 $\pm$ 6,92 (50-75)
Férfi:nő	6:7	4:6	6:4	5:5
Betegségtartam (évek, átlag $\pm$ SD)	N/A	6,3 $\pm$ 4,2	10,1 $\pm$ 4,0	15,2 $\pm$ 3,8
Diabetes típusa (I. típus: II. típus)	N/A	5:5	3:7	4:6
Polyneuropathiás (ENG) score (átlag $\pm$ SD)	0,45 $\pm$ 2,67	7,3 $\pm$ 4,0	28,6 $\pm$ 3,0	54,5 $\pm$ 3,3
Klinikai score (átlag $\pm$ SD)	0	1,3 $\pm$ 0,67	2,3 $\pm$ 0,48	2,7 $\pm$ 0,48

Rövidítések: N/A: nem alkalmazott,
 Θ a polyneuropathia súlyossága

3. táblázat A nervus medianus szobahőmérsékleten mért elektrofiziológiai paramétereit

Elektrofiziológiai paraméterek	Kontrollok	Diabeteses betegek			Csoportok közötti szignifikancia érték (p)
		enyhe Θ	kp. súlyos Θ	súlyos Θ	
Distalis motoros latencia (msec)	3,45 $\pm$ 0,37	4,04 $\pm$ 0,54	4,29 $\pm$ 0,76	5,68 $\pm$ 0,81	<0,001*
CMAP distalis amplitúdó (mV)	8,87 $\pm$ 2,74	7,8 $\pm$ 2,94	6,48 $\pm$ 2,83	3,38 $\pm$ 1,15	<0,001*
CMAP distalis tartam (msec)	6,25 $\pm$ 0,72	5,86 $\pm$ 0,94	5,20 $\pm$ 0,26	4,95 $\pm$ 0,57	0,063
CMAP distalis terület (mVmsec)	30,26 $\pm$ 11,37	23,91 $\pm$ 9,36	19,90 $\pm$ 8,94	18,26 $\pm$ 5,32	0,015*
Proximalis motoros latencia (msec)	7,20 $\pm$ 0,54	7,73 $\pm$ 1,01	8,62 $\pm$ 0,88	10,49 $\pm$ 1,87	<0,001*
CMAP proximalis amplitúdó (mV)	8,49 $\pm$ 2,96	7,62 $\pm$ 2,85	5,84 $\pm$ 2,59	3,24 $\pm$ 1,2	<0,001*
CMAP proximalis tartam (msec)	6,21 $\pm$ 0,83	5,90 $\pm$ 1,16	5,46 $\pm$ 1,29	4,98 $\pm$ 0,79	0,059
CMAP proximalis terület (mVmsec)	27,63 $\pm$ 13,18	24,49 $\pm$ 9,12	19,72 $\pm$ 7,74	18,03 $\pm$ 4,48	0,082
Motoros vezetési sebesség (m/sec)	55,02 $\pm$ 3,17	51,44 $\pm$ 3,20	47,62 $\pm$ 3,65	33,35 $\pm$ 8,46	<0,001*
Szenzoros latencia (msec)	3,42 $\pm$ 0,43	3,94 $\pm$ 0,45	4,19 $\pm$ 0,40	7,61 $\pm$ 1,73	<0,001*
Szenzoros amplitúdó (μ V)	13,24 $\pm$ 5,36	6,22 $\pm$ 3,09	3,04 $\pm$ 1,21	1,12 $\pm$ 0,40	<0,001*
Szenzoros tartam (msec)	1,33 $\pm$ 0,24	1,51 $\pm$ 0,29	1,67 $\pm$ 0,18	2,17 $\pm$ 0,30	<0,001*
Szenzoros terület (μ Vmsec)	7,25 $\pm$ 2,29	4,11 $\pm$ 1,58	2,60 $\pm$ 0,68	2,37 $\pm$ 0,24	<0,001*
Szenzoros vezetési sebesség (m/sec)	58,4 $\pm$ 4,59	48,44 $\pm$ 4,38	45,65 $\pm$ 5,39	22,64 $\pm$ 4,55	<0,001*

Az értékek átlag $\pm$ SD szerint vannak feltüntetve.

Rövidítések: CMAP: motoros akciós potenciál.

*: statisztikailag szignifikáns különbség (ANOVA $p < 0,05$) a csoportok között.

Θ a polyneuropathia súlyossági foka

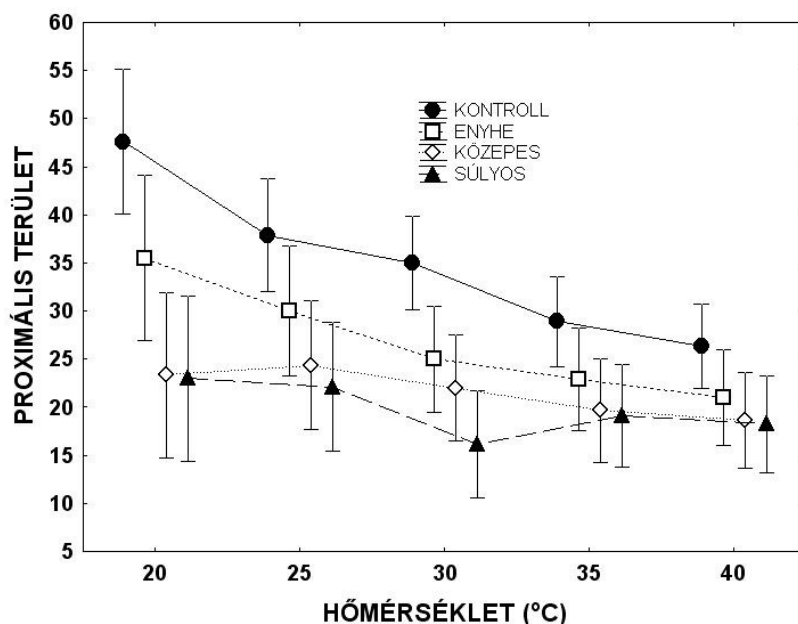
4.2.1.2. A hőmérséklet változásának a nervus medianus vezetési paramétereire gyakorolt hatása

A jobb nervus medianus vezetési paramétereit 5C°-os lépésenként vizsgáltuk 20-40C° között változtatva a hőmérsékletet. A distalis és proximalis motoros, ill. szenzoros latenciák, a motoros és szenzoros potenciálok amplitúdója, tartama, és területe megnövekedett, a motoros és szenzoros vezetési sebességek csökkentek az alacsonyabb hőmérsékleti pontokon mind a

kontroll, mind a diabeteses csoportokban (az egyes hőmérsékleti pontokon mért idegvezetési paramétereket táblázatban nem szemléltetjük).

Ismételt méréses variancia analízist használtunk annak összehasonlítására, hogy a hőmérséklet változásával hogyan változnak az egyes elektrofiziológiai paraméterek a három diabeteses csoportban, ill. a kontrollokban. Ezen méréseknél a termosztát vízhőmérsékletét használtuk, mint környezeti hőmérsékletet. Az analízis alkalmával a csoport főhatást, a hőmérsékleti főhatást, ill. ezek interakcióját tanulmányoztuk. Ha szignifikáns csoport főhatást észleltünk, az azt jelentette, hogy a különböző hőmérsékleti szinteken észlelt mérési eredményeket egy csoporton belül összevontan elemezve, a három diabeteses csoportban, ill. a kontrollokban mért értékek különböztek egymástól. Amennyiben szignifikáns hőmérsékleti főhatást tapasztaltunk, az azt jelentette, hogy a betegeket, ill. a kontroll csoportot összevontan elemezve a mért paraméterek különböztek egymástól a különböző hőmérsékleti pontokon. Amennyiben szignifikáns csoport-hőmérséklet interakciót tapasztaltunk, az pedig azt jelentette, hogy a különböző elektrofiziológiai paraméterek nem futottak párhuzamosan a kontrollok, illetve a betegcsoportok esetében a hőmérséklet változásakor. Ezt grafikus formában szemlélteti a proximalis terület vonatkozásában az **5. ábra**.

A **4. táblázat**ban megadtuk a csoport főhatásokra, a hőmérsékleti főhatásokra, illetve a csoport-hőmérséklet interakciókra vonatkozó p értékeket. Minden mért értéknél szignifikáns csoport főhatást és szignifikáns hőmérsékleti főhatást tapasztaltunk. Szignifikáns csoport-hőmérséklet interakciót a motoros distalis és proximalis területek ($p < 0,01$ mindkettő esetén), a szenzoros területek ($p < 0,01$), és a szenzoros vezetési sebességek ($p < 0,01$) esetében találtunk.



5. ábra

A hőmérséklet változásának a proximalis motoros területekre gyakorolt hatása kontroll egyének, illetve enyhe, közepesen súlyos és súlyos elektrofiziológiai eltérésekkel jellemzett polyneuropathiás betegek esetében. Ismételt mérések ANOVA analízis: szignifikáns a csoport-, ill. hőmérsékleti főhatás ($p < 0,01$ mindkettő esetében), valamint a csoport-hőmérséklet interakció ($p < 0,01$) is.

4. táblázat: a csoport főhatásokra, a hőmérsékleti főhatásokra, illetve a csoport-hőmérséklet interakciókra vonatkozó p értékek

Elektrofiziológiai paraméterek	Csoport főhatás	Hőmérsékleti főhatás	Csoport-hőmérséklet interakció
Distalis motoros latencia (msec)	<0,001*	<0,001*	0,838
CMAP distalis amplitúdó (mV)	0,001*	<0,001*	0,127
CMAP distalis tartam (msec)	0,016*	<0,001*	0,977
CMAP distalis terület (mVmsec)	0,002*	<0,001*	<0,001*
Proximalis motoros latencia (msec)	<0,001*	<0,001*	0,153
CMAP proximalis amplitúdó (mV)	0,005*	<0,001*	0,060
CMAP proximalis tartam (msec)	0,006*	<0,001*	0,813
CMAP proximalis terület (mVmsec)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Motoros vezetési sebesség (m/sec)	<0,001*	<0,001*	0,060
Szenzoros latencia (msec)	<0,001*	<0,001*	0,096
Szenzoros amplitúdó (μV)	<0,001*	<0,001*	0,368
Szenzoros tartam (msec)	<0,001*	<0,001*	0,070
Szenzoros terület (μVmsec)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Szenzoros vezetési sebesség (m/sec)	<0,001*	<0,001*	<0,001*

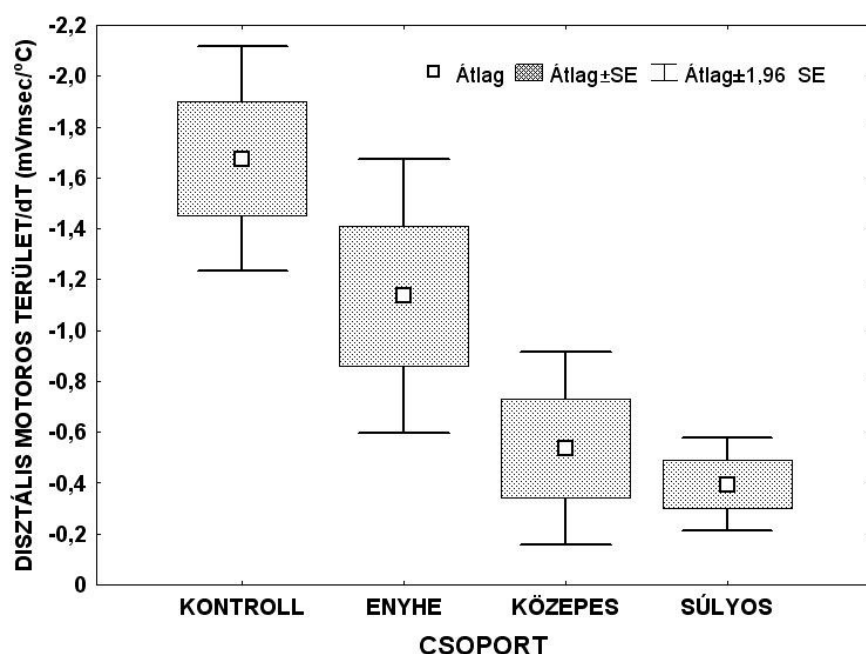
Rövidítés: CMAP: motoros akciós potenciál

*: statisztikailag szignifikáns csoport és hőmérsékleti főhatások, ill. csoport-hőmérséklet interakciók

4.2.1.3. A nervus medianus vezetési paramétereinek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásai

Csoportok közötti összehasonlítást alkalmaztunk, amikor a 20 és 40°C közötti tartományban az idegvezetési paraméterek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásait elemeztük. A csoportok között ugyanazon paraméterekben találtunk statisztikailag

szignifikáns eltérést, mint a csoport-hőmérséklet interakciós analízisben (4. táblázat): a motoros distalis és proximalis területekben ($p < 0,01$ mindkét értéknél), a szenzoros területekben ($p = 0,02$), és a szenzoros vezetési sebességekben ($p < 0,01$). Ezt grafikus formában szemlélteti az **6. ábra** a motoros distalis területek esetében. Minél súlyosabb volt a polyneuropathia, annál kisebb változás következett be 1C° hőmérséklet változásakor.



6. ábra

Az egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált distalis motoros területben bekövetkezett változások. A polyneuropathia súlyosságának fokozódásakor kisebb a distalis motoros területben 1C° -ra jutó változás. Szignifikáns különbségeket találtunk a csoportok között (ANOVA $p < 0,01$).

4.2.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

A betegek és kontroll egyének klinikai adatait az **5. táblázat** tartalmazza.

5. táblázat Az SM-es betegek és a kontrollok klinikai adatai a kezdeti vizsgálatok idején

Adatok	Kontrollok	SM-es betegek
A vizsgált személyek száma	13	13
Életkor (évek, átlag $\pm$ SD)	44,6 $\pm$ 12,73	46,1 $\pm$ 8,7
Férfi:nő	6:7	6:7
Betegség tartam (évek, átlag $\pm$ SD)	N/A	12,5 $\pm$ 5,9
EDSS score (átlag $\pm$ SD)	N/A	4,3 $\pm$ 2,3
EDSS score (medián és IQR):	N/A	3,5 (2,5 – 6,0)

Rövidítések: SM: sclerosis multiplex, N/A: nem alkalmazható, EDSS: Expanded Disability Status Score (Kurtzke, 1983), IQR: interquartilis tartomány (range)

4.2.2.1. A szobahőmérsékleten mért elektrofiziológiai paraméterek összehasonlítása a kiindulási vizsgálatok során és 3 évvel később

A kiindulási mérések idején a betegek klinikai állapotát jelző EDSS pontértéke $4,3 \pm 2,3$ volt. 3 évvel később statisztikailag szignifikáns progressziót észleltünk a neurológiai státuszban (EDSS: $4,8 \pm 2,3$, Wilcoxon páros teszt $p=0,04$). A szobahőmérsékleten végzett elektrofiziológiai mérések adatait a vizsgálatok kezdetén ill. 3 évvel később a **6. táblázat** szemlélteti.

Először (a.) csoportok közötti összehasonlítást végeztünk mind a kiindulási, mind a 3 évvel későbbi méréseknél, majd összehasonlítottuk (b.) mind a kontroll, mind a betegcsoportban a kezdeti mérések adatait az utánkövetéses vizsgálatok megfelelő adataival.

6. táblázat Szobahőmérsékleten mért idegvezetési paraméterek

Elektrofiziológiai paraméterek	kontrollok		SM-es betegek	
	Kiinduláskor	3 év múlva	Kiinduláskor	3 év múlva
Distalis motoros latencia (msec)	3,43±0,36	3,45±0,37	3,82±0,59	3,73±0,53
CMAP distalis amplitúdó (mV)	6,33±1,15	6,05±0,72	6,10±1,43	6,13±1,03
CMAP distalis tartam (msec)	8,3±2,57	8,87±2,74	8,22±1,88	9,36±2,53
CMAP distalis terület (mVmsec)	29,92±10,27	30,26±11,37	29,13±7,90	33,00±8,96*
Proximalis motoros latencia (msec)	7,06±0,68	7,20±0,54	7,61±0,91	7,77±0,92
CMAP proximalis amplitúdó (mV)	6,46±1,29	8,34±7,38	6,03±1,33	6,57±1,06
CMAP proximalis tartam (msec)	7,95±3,14	8,49±2,96	7,66±1,91	9,11±2,47*
CMAP proximalis terület (mVmsec)	29,04±11,56	27,63±13,18	26,88±8,99	33,28±9,65*
Motoros vezetési sebesség (m/sec)	55,90±4,12	55,02±3,17	55,68±5,35	55,20±4,94
Szenzoros latencia (msec)	3,36±0,42	3,42±0,43	3,63±0,54	3,48±0,30
Szenzoros amplitúdó (μV)	14,16±5,99	13,24±5,36	11,98±5,98	12,56±5,59
Szenzoros tartam (msec)	1,28±0,19	1,33±0,24	1,44±0,32	1,44±0,25
Szenzoros terület (μVmsec)	7,58±2,43	7,25±2,29	7,26±2,74	7,43±3,32
Szenzoros vezetési sebesség (m/sec)	58,97±7,96	58,40±4,59	55,98±7,68	59,14±4,94

Az értékek átlag±SD szerint vannak feltüntetve. Rövidítések: CMAP: motoros akciós potenciál.

*: statisztikailag szignifikáns különbség a 3 évvel későbbi adatokat a kiindulásiakkal összevetve ($p<0,05$) a csoportokon belül.

a. Statisztikailag szignifikáns eltérést nem találtunk a vizsgált idegvezetési paraméterekben a kontroll- és betegcsoport között kiinduláskor és 3 évvel később (6. táblázat). Közel szignifikáns eltérések azonban voltak: a kiindulási méréseknél a distalis (3,43±0,36 és 3,82±0,59 msec, $p=0,058$) és a proximalis (7,06±0,68 és 7,61±0,91 msec, $p=0,09$) motoros latenciák megnyúlását észleltük az SM-es csoportban a kontrollokkal összevetve. A 3 évvel későbbi méréseknél is ezt találtuk a proximalis latenciák esetében (7,2±0,54 és 7,77±0,92 msec, $p=0,06$).

b. A kontroll csoport kiindulási és 3 évvel későbbi méréseit összehasonlítva semmilyen statisztikailag szignifikáns eltérést nem találtunk a motoros és szenzoros paraméterekben. Ezzel szemben a sclerosis multiplexes betegeknél a motoros potenciál distalis területe ($29,13 \pm 7,9$ és $33 \pm 8,96$ mV msec, $p=0,026$) és proximalis területe ($26,88 \pm 8,99$ és $33,28 \pm 9,65$ mV msec, $p=0,007$), ill. a motoros proximalis tartam ($7,66 \pm 1,91$ és $9,11 \pm 2,47$ msec, $p=0,023$) szignifikánsan megnőtt a 3 éves utánkövetés során, valamint a motoros distalis tartam is közel szignifikánsan magasabb lett ($8,22 \pm 1,88$ és $9,36 \pm 2,53$ msec, $p=0,074$). Az SM-es csoportban a szenzoros paraméterekben nem találtunk szignifikáns változást a 3 éves utánkövetés során.

4.2.2.2. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletváltozás hatására bekövetkező változásai

a. Az egészséges kontroll- és az SM-es csoportok közötti összehasonlításakor az egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek közül néhányban közel szignifikáns eltérést találtunk. A motoros akciós potenciál distalis és proximalis tartamának és területének egységnyi hőmérsékletkülönbségre jutó változása közel szignifikánsan ($p<0,1$) nagyobb volt az SM-es betegekben, mint a kontrollokban a kezdeti és a 3 évvel későbbi vizsgálatok során is (7. táblázat). A CMAP distalis területének egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó változása látható a 7. ábra-n.

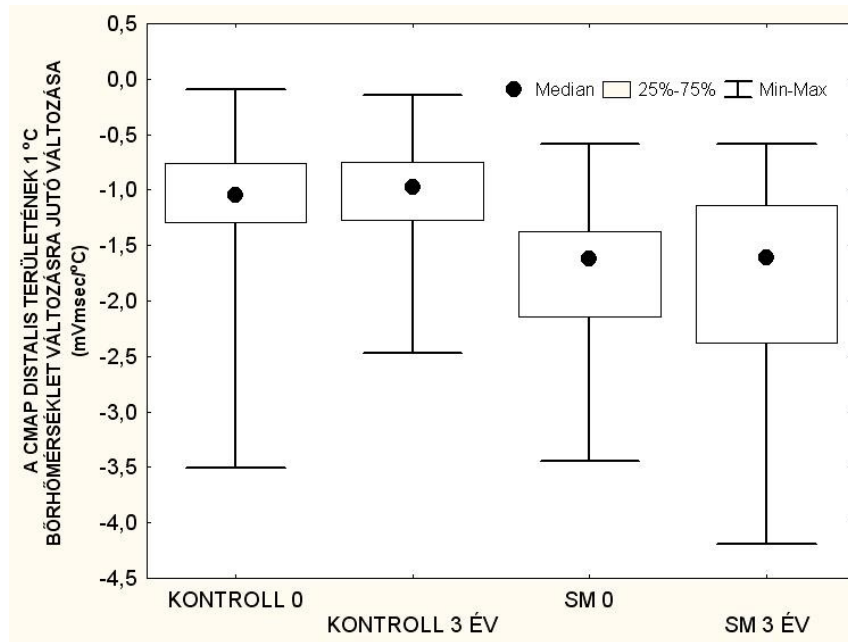
7. táblázat Hőmérsékletre normalizált idegvezetési paraméterek (a hőmérséklet 25 és 40 °C között változott)

Normalizált idegvezetési paraméterek	Kiinduláskor			3 év múlva		
	kontrollok	SM-es betegek	p csoportok között	kontrollok	SM-es betegek	p csoportok között
Distalis motoros latencia (msec)/°C	-0,18±0,03	-0,19±0,04	0,335	-0,16±0,05	-0,15±0,04*	0,649
CMAP distalis amplitúdó (mV)/°C	-0,22±0,07	-0,24±0,18	0,801	-0,19±0,10	-0,23±0,09	0,762
CMAP distalis tartam (msec)/°C	-0,03±0,30	-0,17±0,15	0,081	-0,02±0,17	-0,18±0,29	0,106
CMAP distalis terület (mVmsec)/°C	-1,34±1,05	-1,74±0,69	0,057	-1,15±0,70	-1,87±1,01	0,064
Proximalis motoros latencia (msec)/°C	-0,23±0,06	-0,27±0,05	0,138	-0,22±0,11	-0,25±0,07	0,801
CMAP proximalis amplitúdó (mV)/°C	-0,21±0,10	-0,19±0,11	0,578	-0,19±0,10	-0,21±0,10	0,879
CMAP proximalis tartam (msec)/°C	-0,06±0,20	-0,16±0,15	0,057	-0,04±0,17	-0,17±0,22	0,090
CMAP proximalis terület (mVmsec)/°C	-1,39±0,89	-1,55±0,92	0,578	-1,16±0,82	-1,76±0,93	0,081
Motoros vezetési sebesség (m/sec)/°C	0,75±0,53	1,07±0,55	0,222	0,87±0,50	0,94±0,44	0,686
Szenzoros latencia (msec)/°C	-0,16±0,04	-0,17±0,04	0,762	-0,14±0,07	-0,14±0,05*	0,649
Szenzoros amplitúdó (μV)/°C	0,08±0,38	-0,22±0,58	0,138	-0,06±0,34	-0,28±0,52	0,362
Szenzoros tartam (msec)/°C	-0,08±0,05	-0,07±0,02	0,762	-0,06±0,04	-0,06±0,03	0,879
Szenzoros terület (μVmsec)/°C	-0,22±1,45	-0,65±0,52	0,649	-0,49±0,21	-0,60±0,57	1,000
Szenzoros vezetési sebesség (m/sec)/°C	2,07±0,86	2,21±0,65	0,762	1,97±0,81	2,10±0,77	0,335

Az értékek középérték±SD szerint vannak feltüntetve. Rövidítések: CMAP: motoros akciós potenciál.

Ott, ahol a $p \leq 0,1$ a Mann-Whitney, ill. A Wilcoxon teszt alapján, az értékeket megvastagítással kiemeltük.

*: statisztikailag szignifikáns különbség a 3 évvel későbbi adatokat a kiindulásiakkal összevetve ($p < 0,05$) a csoportokon belül.



7. ábra

A motoros akciós potenciálok distalis területeinek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásai 25 és 40°C közötti tartományban, a kezdeti és a 3 évvel későbbi méréseknél, kontroll egyénekben és az SM-es csoportban. A 0 a kezdeti mérést jelenti, a 3 év az ismételt méréseket jelenti ugyanazon személyek esetében, 3 évvel később. A kontroll és az SM-es csoportok között mind a kiindulási, mind a 3 évvel későbbi értékekben közel szignifikáns a különbség.

b. A kontroll csoportban egyetlen hőmérsékleti ponton sem találtunk szignifikáns eltérést az idegvezetési paraméterekben a kiindulási és a 3 évvel későbbi mérések között. Az SM-es betegek csoportjában szignifikáns, vagy közel szignifikáns növekedést találtunk a distalis és proximalis motoros tartamokban és területekben szinte minden hőmérsékleti ponton a 3 évvel későbbi méréseket a kiindulásiakkal összevetve. Nem volt azonban statisztikailag szignifikáns eltérés a sclerosis multiplexes csoport szenzoros paramétereiben egyetlen hőmérsékleti ponton sem a két mérési időpontot összehasonlítva (az egyes konkrét hőmérsékleti pontokon mért idegvezetési paramétereket nem tüntettük fel).

Az idegvezetési paraméterek változásait egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizálva nem találtunk különbséget a kontroll csoportban a kiindulási méréseket a 3 évvel későbbi mérésekkel összehasonlítva. Az SM-es csoportban az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó idegvezetési értékek közül a distalis motoros latenciákban és a szenzoros latenciákban

tapasztaltunk szignifikáns csökkenést a kezdeti méréseket a 3 évvel későbbiekkel összehasonlítva ($0,19 \pm 0,04$ és $0,15 \pm 0,04$ msec/C°, $p=0,006$; $0,17 \pm 0,04$ és $0,14 \pm 0,05$ msec/C°, $p=0,045$), azaz a betegség előrehaladtával beszűkült a hőmérséklet emelkedése által okozott latenciacsökkenés mértéke (**7. táblázat**).

4.2.2.3. A környezeti hőmérséklet hatása az elektrofiziológiai paraméterekre – a kontrollok ill. a sclerosis multiplexes betegek közötti változások összehasonlítása

Ismételt méréses variancia analízist használtunk, hogy összehasonlítsuk a hőmérséklet hatását a különböző elektrofiziológiai paraméterekre kontrollok és SM-es betegek esetében. Az analízis során a csoport főhatást (azaz: kontrollok ill. sclerosis multiplexes betegek között) a hőmérsékleti főhatást, és ezek interakcióját vizsgáltuk. A distalis és proximalis motoros latencia volt az a két paraméter, amely mind szignifikáns csoport főhatást, mind szignifikáns csoport-hőmérséklet interakciót mutatott, azaz: ezen paraméterek esetében a különböző hőmérsékleti szinteken észlelt mérési eredményeket összevontan elemezve, az SM-es csoportban, ill. a kontrollokban mért értékek különböztek egymástól, valamint a distalis és proximalis motoros latencia értékek nem futottak párhuzamosan a kontrollok, illetve a betegcsoportok esetében a hőmérséklet változásakor (**8. ábra**). Az ismételt méréses ANOVA analízis mérési eredményeit a **8. táblázatban** foglaltuk össze. A táblázatban a fent említett két paramétert megvastagítással emeltük ki.

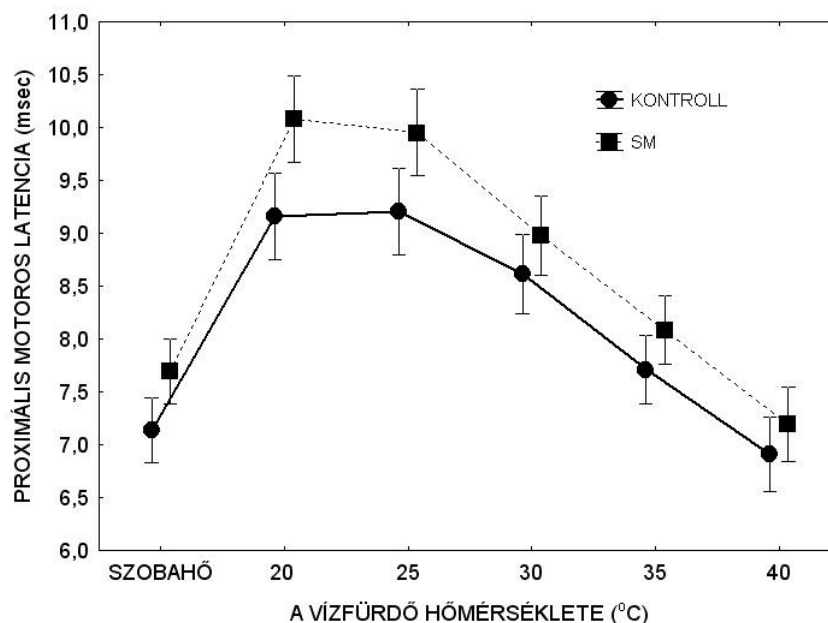
8. táblázat Az ismételt mérés ANOVA teszt során észlelt statisztikai szignifikancia szintek

Elektrofiziológiai paraméterek	Csoport főhatás (p)	Hőmérsékleti főhatás (p)	Csoport-hőmérséklet interakció (p)
Distalis motoros latencia (msec)	0,040*	<0,001*	0,046*
CMAP distalis amplitúdó (mV)	0,565	<0,001*	0,011*
CMAP distalis tartam (msec)	0,803	<0,001*	0,066
CMAP distalis terület (mVmsec)	0,830	<0,001*	0,085
Proximalis motoros latencia (msec)	0,024*	<0,001*	0,0004*
CMAP proximalis amplitúdó (mV)	0,647	<0,001*	0,014*
CMAP proximalis tartam (msec)	0,646	<0,001*	0,380
CMAP proximalis terület (mVmsec)	0,868	<0,001*	0,169
Motoros vezetési sebesség (m/sec)	0,529	<0,001*	0,011*
Szenzoros latencia (msec)	0,295	<0,001*	0,0174*
Szenzoros amplitúdó (μV)	0,209	0,634	0,079
Szenzoros tartam (msec)	0,284	<0,001*	0,201
Szenzoros terület (μVmsec)	0,157	<0,001*	0,026*
Szenzoros vezetési sebesség (m/sec)	0,880	<0,001*	0,112

Rövidítés: CMAP: motoros akciós potenciál.

*: statisztikailag szignifikáns csoport és hőmérsékleti főhatások, ill. csoport-hőmérséklet interakciók

A proximalis motoros latenciák változását szemlélteti a 8. ábra.



8. ábra

A proximalis motoros latenciák hőmérsékletváltozás hatására bekövetkező változásai. A betegek, illetve a kontroll egyének értékei szignifikánsan különböznek ($p=0,024$). Az elektrofiziológiai paraméterek különböző hőmérsékleti tartományokban szintén szignifikáns eltérést mutatnak ($p<0,0001$), ill. szignifikáns csoport-hőmérséklet interakció is észlelhető ($p=0,00047$) (azaz: a proximalis motoros latencia nem párhuzamosan változik a hőmérséklet változásával SM-es betegek, illetve kontrollok esetében).

4.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI KAPCSOLAT VIZSGÁLATA

A betegek legfontosabb klinikai jellemzőit a **9. táblázatban** foglaltuk össze.

9. táblázat A vizsgált betegek fő klinikai jellegzetességei.

Paraméterek	Eredmények
Betegszám (nő/férfi)	20 (10/10)
Életkor (év)	52,2±14,0
Diabetes tartam (év)	17,9±10,3
Aktuális vércukor szint (mmol/l)	10,9±4,8
Aktuális inzulin koncentráció (mIU/l)	34,1±25,0
HbA1c (%)	8,1±2,3
Vizelet microalbumin koncentráció (mg/day)	23,0±11,9
Alpha-2 macroglobulin (%)	156,4±61,1
VIII-factor függő antigén (%)	120,4±34,5
Cerebrovascularis rezerv kapacitás (%)	42,5±16,3
ENG-score	15,3±9,4
Retinopathia (igen/nem)	16/4
Értékek: átlag±SD	

4.3.1. ÖSSZEFÜGGÉS A CUKORHÁZTARTÁS KONTROLLJA ÉS A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK KÖZÖTT

A glikozilált hemoglobin koncentráció alapján betegeinket két alcsoportba osztottuk: azon betegek csoportja, ahol a korábbi vércukorszintek jók voltak ($HbA_{1C} \leq 10\%$), ill. azon betegek csoportja, ahol a vércukor háztartás nem volt jól beállítva ($HbA_{1C} > 10\%$). A **10. táblázat** szemlélteti e két csoportban a különböző paraméterek eltéréseit. Azon betegeknél, ahol a

vércukor beállítás nem volt megfelelő, szignifikánsan magasabb aktuális vércukor szintet, vizelet microalbumin és szérum von-Willenbrand antigén (VIII-faktor-függő antigén) koncentrációt találtunk. A cerebrális rezervkapacitásban, amely az agyi microvascularis működést tükrözi, nem találtunk szignifikáns különbséget a két alcsoportban, míg a diabeteses neuropathia kevésbé volt súlyos a jól beállított vércukorszintű betegek esetében ($13,0 \pm 8,3$, $20,6 \pm 10,2$, $p=0,096$).

10. táblázat A különböző klinikai és laboratóriumi paraméterek összevetése abban a két csoportban, ahol a $HbA_{1C} \leq 10\%$, ill. ahol a $HbA_{1C} > 10\%$ volt.

Paraméterek	HbA1c $\leq 10\%$	HbA1c $> 10\%$	p
Betegszám	11	9	NSZ
Életkor (évek)	$49,0 \pm 15,6$	$59,8 \pm 4,4$	NSZ
Diabetes tartam (évek)	$17,3 \pm 11,6$	$19,1 \pm 6,7$	NSZ
Aktuális vércukorszint (mmol/l)	$9,4 \pm 4,6$	$14,5 \pm 3,2$	$p < 0,05$
Aktuális inzulinszint (mIU/l)	$32,5 \pm 26,5$	$37,9 \pm 23,0$	NSZ
Vizelet microalbumin (mg/nap)	$18,2 \pm 10,4$	$34,2 \pm 6,3$	$p < 0,01$
Alpha-2 macroglobulin (%)	$170,2 \pm 68,0$	$124,3 \pm 20,2$	NSZ
VIII-faktor függő antigén (%)	$110,3 \pm 28,8$	$143,3 \pm 37,9$	$p < 0,05$
Cerebrovascularis rezerv (%)	$41,9 \pm 17,0$	$43,9 \pm 16,0$	NSZ
ENG-score	$13,0 \pm 8,3$	$20,6 \pm 10,2$	NSZ

Rövidítések: az NSZ a nem szignifikáns eltéréseket jelzi

4.3.2. ÖSSZEFÜGGÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS ÉS A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK KÖZÖTT

Nem találtunk összefüggést a CRC és az életkor ($p=0,13$), a diabetes tartama ($p=0,12$), az aktuális vércukorszint ($p=0,55$), az aktuális inzulin koncentráció ($p=0,79$), a HbA1C szint ($p=0,62$), a microalbuminuria ($p=0,54$), az α_2 -macroglobulin szint ($p=0,89$) és a VIII-faktor-

függő antigén mennyisége ($p=0,52$) között. Ugyanakkor, ha a betegeket a diabetes tartama alapján két alcsoportra osztottuk (≤ 15 év, ill. >15 év), akkor abban az alcsoportban, ahol hosszabb volt a diabetes tartama, szignifikánsan súlyosabban károsodott a cerebrális rezervkapacitás ($35\pm 14\%$, $50\pm 15\%$, $p=0,036$). A fenti megosztás alapján mindkét alcsoportba 10-10 beteg került.

4.3.3. ÖSSZEFÜGGÉS A POLYNEUROPATHIA SÚLYOSSÁGI FOKA ÉS A TÖBBI VIZSGÁLT PARAMÉTER KÖZÖTT

Az elemzéshez lineáris regressziós analízist használtunk, amit a **11. táblázat** szemléltet. Ennek során a microalbuminuria kivételével nem találtunk összefüggést az elektroneurográfia segítségével pontozott diabeteses neuropathia súlyossági foka, valamint a vizsgált paraméterek között. A hosszabb betegségtartamú (>15 év) alcsoportban az elektroneurográfias pontozóskála által jelzett idegi károsodás közel szignifikánsan súlyosabb volt a másik alcsoporttal (≤ 15 év) összevetve ($19,1\pm 10,5$, $11,5\pm 6,7$, $p=0,07$).

11. táblázat Összefüggés a diabeteses polyneuropathia súlyossága, ill. a klinikai és laboratóriumi paraméterek között.

Összehasonlítás	R	p
ENG score vs. életkor	0,38	NSZ
ENG score vs. diabetes tartam	0,36	NSZ
ENG score vs. vércukorszint	0,25	NSZ
ENG score vs. inzulinszint	0,06	NSZ
ENG score vs. HbA1C	0,19	NSZ
ENG score vs. microalbuminuria	0,46	p=0,03
ENG score vs CRC	0,05	NSZ
ENG score vs. VIII factor függő antigén	0,32	NSZ
ENG score vs. alpha-2 macroglobulin	0,03	NSZ

Rövidítések: R: regressziós koefficiens, p: valószínűség, NSZ: nem szignifikáns különbség

Amikor betegeinket a polyneuropathia súlyossága alapján két alcsoportra osztottuk (az ENG score a: >15 pont, ill. b: ≤15 pont, n=10 mindkét alcsoportban), a microalbuminuria kifejezettebb volt a súlyosabb polyneuropathiás alcsoportban (a: 28,8±11,7; b: 17,2±9,4 mg/nap; p=0,02). A cerebrális rezervkapacitás nem különbözött szignifikánsan ezen két alcsoport esetében (a: 48±17%; b: 38±15%; p=0,18).

Többszörös variancia analízist alkalmaztunk, hogy vizsgáljuk olyan paraméterek hatását, mint a hipertónia, a betegek életkora, ill. a diabetes tartama (mely köztudottan befolyásolja a cerebrális rezervkapacitást), ill., hogy tanulmányozzuk ezen paraméterek szerepet játszottak-e a CRC változása és a súlyosabb polyneuropathia létrejöttében. Először a hipertóniát vettük figyelembe, mint egyedüli változót, majd az életkor, ill. a diabetes tartama is a vizsgált változók közé került. Minden esetben függetlennek találtuk a cerebrovasculáris rezervkapacitást a perifériás neuropathia ENG score-ral mért súlyosságától (p=0,41; p=0,24).

Ennek alapján tehát statisztikailag szignifikáns összefüggést csak a neuropathia ENG score által jelzett súlyossági foka és a nephropathia között találtunk. Nem találtunk viszont szignifikáns összefüggést a diabeteses polyneuropathia súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodásának mértéke között, ami arra utal, hogy az agyi vazoreaktivitás csökkenéséért nem (vagy csak kis mértékben) felelősek a neurogén faktorok II. típusú diabetes mellitusban. (**11. táblázat**).

4.4. A POLYNEUROPATHIA TÍPUSA ÉS SÚLYOSSÁGA MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN

A **12. táblázat** betegeink klinikai adatait tartalmazza. Feltüntettük a betegek életkorát a betegség kezdetekor, a legfontosabb klinikai tüneteket, a laktát terhelés eredményét, illetve azt, hogy az izmok elektronmikroszkópos elemzésekor voltak-e patológiás mitochondriumok.

12. táblázat A mitochondrialis betegek klinikai adatai

Beteg száma	Diagnó-zis	Élet -kor év	Kezdet év	Nem	Tünetek	Laktát terhelés	EM patológiás mitochondriumok
1.	MM	68	32	ffi	myopathia	kóros	+
2.	MM	38	33	nő	myalgia, myopathia, generalizált lipomatosis	kóros	+
3.	MM	36	28	nő	myalgia, myopathia, ataxia	kóros	-
4.	MM	52	45	nő	myopathia, polyneuropathia, törzsataxia	norm.	+
5.	MM	33	25	ffi	myalgia, polyneuropathia, generalizált lipomatosis	kóros	nem vizsgáltuk
6.	MM	40	38	nő	myalgia	kóros	+
7.	CPEO	37	27	ffi	ptosis, ophthalmoplegia externa	nem vizsg.	+
8.	CPEO	34	14	nő	ptosis	nem vizsg.	+
9.	CPEO	38	28	ffi	ptosis, ophthalmoplegia externa, dysphagia, myopathia	nem vizsg.	+
10.	CPEO	25	21	nő	ptosis, ophthalmoplegia externa, dysphagia, myalgia	kóros	+
11.	MELAS	48	39	nő	ophthalmoplegia externa, nystagmus, bo. hemiparesis,	kóros	nem vizsgáltuk
12.	MELAS	48	46	nő	amaurosis fugax, ataxia	kóros	-

Rövidítések: MM: mitochondrialis myopathia, CPEO: chronicus progressiv externalis ophthalmoplegia, MELAS: mitochondrialis myopathia, encephalopathia, laktát acidózis és stroke-szerű tünetek

Elektroneurográfias vizsgálataink a 12 beteg közül 9 esetben jeleztek axonális, 2 esetben kevert típusú, axonális túlsúlyú és 1 esetben kevert, demyelinisatiós túlsúlyú polyneuropathiát, ami döntően a szenzoros rostokat érintette. A károsodás súlyosságát értékelő ENG score alapján betegeink esetében 1-15 pontig terjedő értékeket kaptunk, tehát minden betegünk enyhe polyneuropathiában szenvedett (lsd. korábban: az ENG score alapján a polyneuropathia 1 és 26 pont között enyhe). Ezek a pontértékek annyira alacsonyak voltak, hogy a vizsgált személyeket további két alcsoportra osztottuk: 7 pont esetén, vagy efelett enyhének, ill. ez alatt igen enyhének véleményyeztük az idegi érintettséget (**13. táblázat**).

13. táblázat A mitochondriopathiás betegek polyneuropathiájának súlyossági foka és típusa

BETEG	PONT	SÚLYOSSÁGI FOK	TÍPUS
MM			
1.	10	enyhe	axonalis
2. *	1	igen enyhe	axonalis
3.	7	enyhe	kevert, axonális túlsúlyú
4. *	15	enyhe	axonalis
5. *	4	igen enyhe	axonalis
6.	8	enyhe	axonalis
CPEO			
7.	3	igen enyhe	axonalis
8.	1	igen enyhe	axonalis
9.	8	enyhe	kevert, axonális túlsúlyú
10. *	11	enyhe	kevert, demyelinisációs túlsúlyú
MELAS			
11.	7	enyhe	axonalis
12.	5	igen enyhe	axonalis

Rövidítések: MM: mitochondrialis myopathia, CPEO: chronicus progressiv externalis ophthalmoplegia, MELAS: mitochondrialis myopathia, encephalopathia, laktát acidózis és stroke-szerű tünetek

*azon esetek, amelyekben morfológiai és elektrofiziológiai összevetés történt

Mindhárom betegcsoportban megközelítően azonos arányban fordult elő enyhe és igen enyhe polyneuropathia, nem találtunk lényeges különbséget ebből a szempontból a három különböző kórkép között.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. AZ ELEKTONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA

Komplex elektrofiziológiai vizsgálataink első lépéseként egy megbízható, a polyneuropathia súlyosságát tükröző elektrofiziológiai pontozóskálát dolgoztunk ki. 11 motoros és szenzoros idegszegmens analízise alapján állapítottuk meg az ENG score-t, melynek minimum értéke 0,

maximuma 79 pont volt. Ezen pontszámok alapján a polyneuropathia súlyosságát 3 csoportba soroltuk: a polyneuropathia 1 és 26 pont között enyhe, 27 és 52 pont között közepesen súlyos, 53 és 79 pont között súlyos.

England és munkatársai ajánlásának megfelelően (England és mtsai, 2005) az elektrofiziológiai pontozóskálánk validálásához egy egyszerű klinikai pontozórendszert használtunk. A neuropathia klinikai súlyossági fokát az alapján határoztuk meg, hogy voltak-e eltérések az érző működésben, a reflexeknél, ill. találtunk-e paresist vagy atrophíát. Az ENG score validálására 11 egészséges kontroll és 77 diabeteses beteg elektroneurográfias és klinikai vizsgálatát végeztük el, majd ennek alapján megállapítottuk az elektrofiziológiai és klinikai pontszámokat. A statisztikai elemzések jelezték, hogy a súlyosabb klinikai tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el, azaz az elektroneurográfias pontozóskálánk valid.

5.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

5.2.1. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE DIABETES MELLITUSBAN

A polyneuropathia a diabetes mellitus egyik leggyakoribb szövődménye. Vizsgálataink során a jobb nervus medianuson tanulmányoztuk az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggését 30 diabeteses beteget 13 kontroll egyénnel összevetve. Betegeinket három csoportba osztottuk egy általunk kidolgozott és validált elektrofiziológiai pontozóskála segítségével meghatározott idegi károsodás alapján.

Diabeteses polyneuropathiában a motoros és szenzoros potenciálok latenciája, tartama növekszik, az amplitúdó és a terület, ill. a vezetési sebesség csökken az egészséges egyének perifériás idegi működésével összehasonlítva. A latencia megnyúlása és a vezetési sebesség lassulása a myelinhévely degenerációjának következménye. A potenciálok amplitúdója a működő axonok számától függ, az amplitúdó csökkenése az axonális károsodásnak és a temporalis diszperzióknak a következménye. A potenciálok tartamának megnyúlása a temporalis diszperzió következtében alakul ki, amikor az ideget alkotó idegrostok vezetési sebességeinek különbsége patológiásan széles tartományba tolódik. A terület integrált érték,

két paraméter határozza meg: az amplitúdó és a tartam (Dyck és mtsai, 1984; Poncelet, 1998). Minél súlyosabb az idegi károsodás, annál kifejezettebbek ezek az eltérések. Szobahőmérsékleten a nervus medianus minden vizsgált idegvezetési paraméterében - a distalis és proximalis motoros tartamok kivételével, ahol azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak - az irodalomban ismertett változásokat észleltük. A legkifejezettebb eltéréseket a distalis és proximalis motoros amplitúdókban és a szenzoros amplitúdókban, valamint a motoros és szenzoros vezetési sebességekben találtuk. Ezen paraméterek tükrözik legérzékenyebben a diabeteses polyneuropathia súlyosságát.

Tanulmányoztuk továbbá a nervus medianus idegvezetési paramétereinek hőmérsékletváltozás hatására bekövetkező eltéréseit. Ennek során is ugyanazt észleltük, amit az irodalomban számos esetben leírtak (Denys, 1991; Diószeghy és Stalberg, 1992; Rutkove és mtsai, 1997; Rutkove, 2001; Nelson és mtsai, 2004). A hűtés a vezetési sebesség lassulását, a motoros és szenzoros potenciálok latenciájának megnyúlását, az amplitúdó, a tartam, ill. a terület növekedését eredményezte mind a 3 diabeteses csoportban, mind kontrollok esetében. Megkülönböztethetünk kétféle hideghatást. Az ideg hűtése lehet lokális, ilyenkor a regisztráló elektód régiójának hőmérsékletét csökkentjük, és lehet szegmentális, amikor az ingerlő és regisztráló elektód közötti idegszakasz hőmérsékletét redukáljuk. A lokális hűtés a potenciál amplitúdójának növekedését (Ricker és mtsai, 1977; Lang és Puusa, 1981, Diószeghy és Stalberg, 1992) a szegmentális hűtés temporalis diszperziót, azaz a potenciál tartamának megnyúlását eredményezi (Lang és Puusa, 1981, Diószeghy és Stalberg, 1992). Vizsgálataink során e kétféle hűtés együttes hatása érvényesült, azaz a hőmérsékletváltozás során észlelt amplitúdó és tartamváltozások ezek eredőjeként jöttek létre.

A hőmérséklet változása elsősorban a nátrium csatornák kinetikáját érinti. Alacsonyabb hőmérsékleten a nyitási idejük megnyúlik, így hosszabb ideig tart, amíg a depolarisáció az egyik velőshüvely befűződéstől a másikig elér. Hűtés hatására a nátrium csatornák inaktivációja lassúbbá válik, ezáltal a csatornák hosszabb ideig vannak nyitva, következményesen több nátrium ion áramlik a sejtek belsejébe, amely nagyobb depolarisációt eredményez. Emiatt az akciós potenciálok amplitúdója, tartama, területe és fölszállási ideje megnő (Hodgkin és Katz, 1949; Brown, 1984; Diószeghy és Stalberg, 1992; Rutkove, 2001).

Analizáltuk a vízfürdő hőmérsékletének 20 és 40C° közötti tartományában az 1C°-os hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek alakulását csoportok közötti összehasonlítással. Ugyanazon elektrofiziológiai paraméterekben találtunk szignifikáns eltérést a csoport-hőmérsékleti interakciós vizsgálatok során, mint a hőmérsékletre normalizált értékek esetében: a distalis és proximalis motoros területekben, a szenzoros területekben és a szenzoros vezetési sebességekben.

Az egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó distalis és proximalis motoros területek és szenzoros területek, ill. szenzoros vezetési sebességek a legnagyobbak voltak az egészséges kontrollokban és a legkisebbek a súlyos neuropathiás csoportban. Egyes szerzők szerint egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó idegvezetési sebesség változás ($\Delta v/\Delta T$) kisebb, amikor az idegvezetési sebesség csökken szobahőmérsékleten az idegi károsodás következtében (Fransen és mtsai, 1999). Vizsgálataink során mi nem csak a nervus medianus vezetési sebességeit, de a motoros akciós potenciálok distalis és proximalis latenciáját, amplitúdóját, tartamát és területeit, valamint a szenzoros potenciálok latenciáját, amplitúdóját, tartamát és területeit is vizsgáltuk. Az egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó elektrofiziológiai paraméter-változások nemcsak azért voltak kisebbek, mert az alapértékek szobahőmérsékleten alacsonyabbak voltak. Feltételezésünk szerint ez inkább azt tükrözi, hogy egyes idegvezetési paraméterek hőmérsékleti érzékenysége csökken a diabeteses polyneuropathia súlyosbodásával.

Köztudott, hogy diabetesben a perifériás idegek ischaemiával szembeni rezisztenciája fokozódik a csökkent energiaigény, ill. az anaerob glikolízis hatásfokának növekedése miatt (Low és mtsai, 1985; Kuriya és mtsai, 1986; Low és mtsai, 1986; Price és mtsai, 1987; Masson és mtsai, 1988, Hampton és mtsai, 1989). Súlyosabb diabeteses polyneuropathia esetén az ischaemiás rezisztencia nagyobb. Ez a változás párhuzamos lehet a fokozottabb hőmérsékleti rezisztenciával.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a proximalis és distalis motoros területek, ill. a szenzoros területek tükrözik ezen hőmérsékleti rezisztenciát a legérzékenyebben. Korábban említettük már, hogy a potenciálok területe integrált érték, két paramétertől függ: egyrészt a potenciál amplitúdójától, másrészt a tartamától. Így ezen paraméter sokkal stabilabb,

pontosabban tükrözheti az axonvesztést, ill. ennek megfelelően a polyneuropathia súlyossági fokát.

5.2.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

Célunk volt, hogy elektrofiziológiai módszerekkel vizsgáljuk sclerosis multiplexben szenvedő betegek perifériás idegrendszerének lehetséges érintettségét 3 éves utánkövetéses vizsgálat során. Az egészséges kontrollok ill. sclerosis multiplexes betegek között talált különbséget négy fő pontban foglalhatjuk össze:

- a. Statisztikailag közel szignifikáns eltéréseket találtunk SM-ben a perifériás idegrendszerben a kontrollokkal összevetve szobahőmérsékleten: a distalis és proximalis motoros latencia megnyúlását tapasztaltuk a kezdeti vizsgálatok során ($p=0,058$, $p=0,09$). 3 évvel később ugyanezt a tendenciát észleltük a proximalis motoros latencia értékek esetében ($p=0,06$).
- b. A kontroll csoportban a kiindulási és a 3 évvel későbbi vizsgálatokat összehasonlítva nem találtunk különbséget szobahőmérsékleten, ill. a hőmérséklet változtatása során egyetlen elektrofiziológiai paraméterben sem. SM-ben a perifériás idegrendszer károsodásában progresszió jeleit észleltük az utánkövetéses vizsgálatok során: statisztikailag szignifikáns, vagy közel szignifikáns növekedést észleltünk a motoros akciós potenciálok distalis és proximalis motoros tartamaiban ($p=0,074$ és $p=0,023$), ill. a distalis és proximalis területeiben ($p=0,026$ és $p=0,007$) szobahőmérsékleten és szinte minden hőmérsékleti ponton összevetve a kezdeti vizsgálatokat a 3 éves követéses vizsgálatok eredményeivel.
- c. A hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek értékelése során (azaz: az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó idegvezetési változások analízisekor) az SM-es betegekben a kontrollokkal összevetve a motoros distalis és proximalis tartamok, ill. területek közel szignifikáns növekedését észleltük mind a kiindulási, mind pedig a 3 éves utánkövetéses méréseknél ($0,05 < p < 0,1$).

Az SM-es csoporton belül a latenciaváltozás mértékének beszűkülését találtuk a 3 évvel későbbi méréseket a kiindulásiakkal összevetve.

- d. Míg a kontrollokban a hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek nem különböztek egymástól a kiinduláskor és 3 évvel később, addig az SM-es betegekben az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó distalis motoros latencia és szenzoros latencia értékek szignifikánsan csökkentek a 3 éves utánkövetés során. Ez a hőmérsékleti érzékenység csökkenését jelzi SM-ben.
- e. A környezeti hőmérséklet 20C°-ról 40C°-ra való emelése során a distalis és proximális motoros latenciák esetében szignifikáns csoport főhatást és csoport-hőmérsékleti interakciót észleltünk. Azaz ezen paraméterek szignifikánsan különböztek a betegeknél és az egészséges kontrolloknál ($p=0,04$ és $p=0,024$), ill. a hőmérsékletváltozás során lefutásuk nem volt párhuzamos a betegek és a kontrollok csoportjában ($p=0,046$ és $p=0,0004$).

Elektroneurográfias vizsgálataink során a környezeti hőmérséklet megváltozásakor az idegvezetési paraméterekben ugyanazt a változási tendenciát észleltük, amit korábban már mások is publikáltak egészséges egyének és különböző etiológiájú polyneuropathiás betegek esetében. Ahogy azt korábban (5.2.1. fejezet) leírtuk, a hűtés a vezetési sebesség lassulását, a motoros és szenzoros potenciálok latenciájának megnyúlását, az amplitúdó, a tartam, ill. a terület növekedését eredményezi (Denys, 1991; Rutkove és mtsai, 1997; Rutkove, 2001; Nelson és mtsai, 2004).

Jól ismert, hogy SM-ben a neurológiai tünetekért immunpatológiai mechanizmusok és degeneratív folyamatok felelősek (Lucchinetti és mtsai, 1998; Brück és Stadelmann, 2005; Peterson és Fujinami, 2007). E kórképben a perifériás idegrendszer károsodásához különböző okok vezethetnek. Közös kórokokat feltételeznek SM-ben és az akut demyelinisációs neuropathiában (Nikita és mtsai, 2004). SM, ill. a hereditár motoros és szenzoros neuropathia (HMSN) esetében is lehetnek közös vonások a patomechanizmusban (Acar és mtsai, 2004), bár míg sclerosis multiplexben a genetikai tényezők csak predisponálnak a megbetegedésre, addig a HMSN kialakulásában a génhiba a primer ok. Emellett a GM1 antitestek szintjének emelkedését találták mind SM-es betegekben, mind pedig multifokális motoros neuropathiában (Bansal és mtsai, 1994). Sclerosis multiplexben használt bizonyos kezelések szintén okozhatnak neuropathiát. A 13 SM-es betegünk közül 11 immunmoduláns kezelésben részesült. Ez mai tudásunk szerint nem okoz perifériás neuropathiát, nem említik az immunmoduláns kezelés gyakori mellékhatásai között (U.S. FDA, 2006).

A prospektív vizsgálatok hiánya lehet az egyik oka annak, hogy a sclerosis multiplex és a perifériás idegi károsodás közötti összefüggésben több ellentmondás található (Couratier és mtsai, 2004). A mi prospektív vizsgálatunk során a fenti pontokban (a., b., c., d., e.) összefoglalt eredményeket találtuk.

Ezek az eltérések egyrészt arra utalnak, hogy SM-ben a perifériás idegekben is kialakulhat demyelinatio (a latencia megnyúlása a myelinhüvely károsodását jelzi), ami a betegség előrehaladtával fokozódik.

Másrészt azt tükrözik, hogy sclerosis multiplexben megváltozhat a nátrium csatornák kinetikája. Feltételezhető, hogy SM-ben – szemben az egészséges egyénnel - még magasabb hőmérsékleti tartományokban is lelassul a nátrium csatornák nyitási és zárási folyamata, ami a motoros akciós potenciál tartamának és területének növekedésében nyilvánul meg. A betegség progressziója során ezen a változás egyre kifejezettebb lesz. A nátrium csatornák jelentőségét támasztja alá, hogy a közelmúltban számoltak be egyes nátrium csatorna izoformok fontos szerepéről az SM patológiájában (Waxman és mtsai, 2006; Smith és mtsai, 2007)

Emellett azt találtuk, hogy SM-ben a motoros és sensoros latenciák hőmérsékleti érzékenysége 3 év elteltével csökken, míg kontrollokban nem változik.

Az amplitúdó és area a működő axonok számától függ. Az amplitúdó csökkenése axonkárosodásra utal. A potenciál tartamának növekedését temporális diszperzió okozhatja, melynek hátterében az egyes idegrostok vezetési sebességeinek jelentős különbsége, azaz kórosan széles tartományban történő szóródása áll. Az egységpotenciál területe integrált paraméter: a potenciál amplitúdója és tartama határozza meg. Ezért érzékenyebben jelezheti a kóros változásokat, mint az amplitúdó, vagy tartam önmagában.

Ellentétben a motoros paraméterekkel, csak kevés és nem szignifikáns eltérést észleltünk a szenzoros értékekben (csökkent szenzoros latencia, megnőtt szenzoros vezetési sebesség).

Tanulmányunk jelentősége a prospektív jelleg, ill. a részletes elektrofiziológiai analízis. Emellett vizsgálatainknak több korlátja is van. Az első az, hogy a vízfürdőben a végtagot 10 percig tartottuk és ez az idő esetleg nem elég hosszú ahhoz, hogy a bőr a várt hőmérsékletű legyen 20 C°-on. Több szerző azt ajánlja, hogy a bőr melegítését 40 C°-os vízfürdőben 45 percig, 37 C°-on 30 percig, a hűtést pedig 25 C°-on 45 percig kell elvégezni, hogy elérjük a kívánt hőmérsékletet (Franssen és mtsai, 1999). A betegek komfort érzetének igénye és az időbeli korlátok miatt ez nem volt megoldható vizsgálataink során. A második, hogy

bőrhőmérsékletet mértünk, nem közvetlenül „ideg melletti” hőmérsékletet. Az „ideg melletti” hőmérséklet természetesen különbözhet a bőrhőmérséklettől, de ez a tényező mind az egészséges kontrollokat, mind az SM-es betegeket egyformán érintette. Végezetül hátrányt jelentett a betegek limitált száma, ill. a méréseknek - technikai okokból - egy idegre való korlátozása. Emiatt a vizsgálat érzékenysége talán nem volt elégséges minden esetben az eltérések statisztikailag is szignifikáns szinten történő kimutatásához.

Vizsgálataink során sclerosis multiplexes betegeket kontrollokkal összehasonlítva eltéréseket találtunk néhány idegvezetési paraméterben. Olyan tendenciát is észleltünk, hogy egyes idegvezetési paraméterek különbözőképpen reagálnak a hőmérséklet változására SM-es betegeken, mint egészségesekben.

Végül eredményeink arra utalnak, hogy 3 éves követéses vizsgálat során az idegvezetési paraméterek változnak sclerosis multiplexben, de nem változnak az egészséges kontrolloknál. Ez alátámasztja azt a feltételezést, hogy a perifériás idegrendszer érintett ebben a betegségben és a kórfolyamat a periférián is progrediál. Az még nem eldöntött, hogy miért a motoros idegek károsodnak elsősorban SM-ben. Feys és mtsai arról számoltak be, hogy SM-es betegeken a motoros vezetési sebesség még 20 perccel a mély, ill. közepes fokú hűtés befejezését követően is lassult maradt, míg a sensoros vezetési sebesség ezen idő elteltével normalizálódott (Feys és mtsai, 2005). A motoros idegek károsodásával SM-ben más, a közelmúltban megjelent cikk is foglalkozik (Boerio és mtsai, 2000). Számos egyéb mechanizmus között megemlíthető még az extracellularis matrix proteinek reorganisatiója (Acar és mtsai, 2004), a chondroitin-szulfát (Briani és mtsai, 2000), a myelin asszociált glikoprotein (Nakane és mtsai, 1998), ill. a gangliozid ellenes antitestek szerepe (Bansal és mtsai, 1994; Simonetti és Capello, 1998). Egyebek mellett ezek a legfontosabb faktorok, amelyek a perifériás motoros idegek érintettségét okozhatják sclerosis multiplexben. Bár SM-ben az idegvezetési paraméterekben észlelt változás enyhe, azonban ennek a lehetőségét minden esetben figyelembe kell venni, amikor ilyen betegek elektrofiziológiai vizsgálatait végezzük.

5.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KAPCSOLATA

5.3.1. A CEREBROVASCULARIS REAKTIVITÁS DIABETESBEN

Köztudott, hogy mind az I., mind a II. típusú diabetes mellitus a véráramlás károsodását okozza mind a periférián (Stansberry és mtsai, 1997), mind a központi idegrendszerben (Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi és mtsai, 1999a). Sok közleményben számolnak be arról is, hogy a diabeteses polyneuropathia kapcsolatba hozható a vazomotoros működések károsodásával (Stansberry és mtsai, 1996). Ebből kiindulva feltételeztük, hogy diabetesben az agyi rezisztencia erek autonóm beidegzésének károsodása okozhatja a csökkent cerebrális reaktivitást. Mivel diabetes mellitusban a neuropathia a motoros, szenzoros és vegetatív idegeket egyaránt érintheti (Kennedy és mtsai, 1995), azt vártuk, hogy a polyneuropathia súlyosbodásával párhuzamosan romlik a cerebrális rezervkapacitás. Ezen feltevésünket kvantitatív módszerekkel vizsgáltuk (értsd: transcranialis Doppler és idegvezetési vizsgálatok). Ismereteink szerint ezt az összefüggést korábban még nem tanulmányozták.

A polyneuropathia klinikai súlyossági foka, ill. az elektroneurográfias paraméterekben észlelt eltérések nincsenek minden esetben párhuzamban (Sangiorgio és mtsai, 1997) és az ENG tükrözi a legpontosabban az idegi károsodás mértékét (Perkins és mtsai, 2001). Ezért vizsgálatainkban az idegi károsodás elektroneurografiával jelzett mértékét használtuk annak eldöntésére, hogy a polyneuropathia súlyossága párhuzamba állítható-e a cerebrovascularis reaktivitás károsodásával. Hipotézisünkkel ellentétben nem találtunk összefüggést a cerebrális rezervkapacitás károsodása és a neuropathia súlyossági foka között diabeteses egyéneknél.

A nem megfelelő vércukorszint meghatározó szerepet játszik a microvascularis károsodás kialakulásában. A vizelet microalbumin-, ill. a szérum VIII-faktor-függő antigén szint magasabb volt a rosszul beállított vércukorszintű diabeteses betegekben. Mások megfigyeléséhez hasonlóan (Fülesdi és mtsai, 1997; Fülesdi és mtsai, 1999a) vizsgálataink alapján azt állapíthatjuk meg, hogy az aktuális vércukorszint és a diabetes nem megfelelő beállítása nem befolyásolja szignifikánsan a cerebrovascularis rezervkapacitást, bár az

irodalmi adatokkal egyezően mi is észleltük azt a tendenciát, hogy a rosszul beállított vércukorszint összefüggésbe hozható a súlyosabb polyneuropathiával ($p=0,096$).

5.3.2. A NEUROPATHIA AGYI VÉRKERINGÉS SZABÁLYZÁSÁRA GYAKOROLT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Az agyi vérkeringésnek számos olyan jellegzetessége van, ami megkülönbözteti más szervek érrendszerének szerkezeti és működési jellegzetességeitől. Ezen különbségek között szerepel pl. a vér-agy gát jelenléte, amely védi az agyat a vérben észlelhető ionális és humorális változásoktól. A nagy rezisztenciájú erek sokkal gazdagabban hálózák be az agyat, mint más szerveket. Emellett az agyi erek sokkal érzékenyebben reagálnak az artériás vérnyomás változásaira és a kémiai ingerekre, mint más területek erei, ugyanakkor az agyi ereknek a neurális ingerekre adott válaszai korlátozottak (Heistad és Kontos, 1983).

Mivel diabetesben a polyneuropathia az egyik leggyakoribb szövődmény (Tsfaye és mtsai, 1996), és mivel a cerebrális artériás tónus neuronális hatások befolyása alatt is áll (Strandgaard és Paulson, 1984), a károsodott neurogén működés szerepét próbáltuk indirekt módon tisztázni a cerebrovascularis rezervkapacitás beszűkülésének kialakulásában. Feltevésünket, hogy kapcsolat van a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodása és a neuropathia súlyossági foka között, Bodmer és munkatársainak megfigyelésére alapoztuk (Bodmer és mtsai, 1994), akik szignifikáns összefüggést mutattak ki kézháti vénák vizsgálata során a perifériás vascularis reaktivitás károsodása és a felső és alsó végtagi motoros és érzőideg vezetési sebesség csökkenése között diabeteses betegekben. A fenti szerzőkkel ellentétben mi nem tudtunk szignifikáns összefüggést bizonyítani a neuropathia súlyossági foka és a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodásának mértéke között.

Ezen különbségekben módszertani okok is szerepet játszhatnak: míg Bodmer és munkatársai (Bodmer és mtsai, 1994) a nervus medianus idegvezetési paramétereit vizsgálták, addig mi egy objektív, részletesen kidolgozott elektrofiziológiai pontozóskálát alkalmaztunk a neuropathia súlyossági fokának megítélésére. Mivel a közlemények szerint az elektrofiziológiai eltérések közül a diabeteses neuropathia legérzékenyebb jelzője a nervus

peroneus működésének károsodása (Kennedy és mtsai, 1995), megismételtük többváltozós elemzésünket, kiemelve az összes vizsgált paraméter közül a nervus peroneus adatait. Ez a statisztikai feldolgozás sem változtatta meg a következtetésünket. Így sem találtunk összefüggést a cerebrovascularis rezervkapacitás és a nervus peroneus vezetési paraméterei között (distalis latencia, amplitúdó, vezetési sebesség).

A korábbi megfigyelésekhez hasonlóan (Stansberry és mtsai, 1996; Sangiorgio és mtsai, 1997; Fülesdi és mtsai, 1999b; Perkins és mtsai, 2001) szignifikáns összefüggést találtunk a microalbuminuria mértéke és az elektroneurográfias pontozóskálával észlelt idegkárosodás súlyossági foka között.

A 11 egészséges kontroll és 77 diabeteses beteg elektroneurográfias és klinika vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az elektroneurográfias pontozóskálánk valid, pontosan tükrözi a diabeteses idegi károsodás súlyossági fokát, ill. elég érzékeny ahhoz, hogy jelezze a kapcsolatot a polyneuropathia súlyossága és a microalbuminuria között. Ez alátámasztja azt, hogy az általunk észlelt megfigyelés, miszerint nincs összefüggés az idegi károsodás súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás beszűkülésének mértéke között, nem az elektroneurográfias pontozóskálán alapuló vizsgálatok módszertani hibájának következménye.

A cerebrovaszkularis rezervkapacitás mérésének módszertani hibája szintén szerepet játszhatott a talált eredményekben: az agyi erek reaktivitása köztudottan károsodik különböző cerebrovascularis betegségekben szenvedő egyének esetében (Molina és mtsai, 1999). Agyi képalkotó eljárásokat (CT, MRI) nem használtunk a vizsgálati protokollunkban, de azon betegeket, akiknek cerebrovascularis betegségre utaló tünetei voltak, kizártuk a tanulmányból. Mivel nem minden betegünkönél készült korábban agyi képalkotó vizsgálat, ezért nem tudtuk biztosan megállapítani, hogy az aszimptomás cerebrovascularis laesiók befolyásolhatták-e az agyi erek rezervkapacitását.

Az idegvezetési paraméterek és a vazoreaktivitás közötti szignifikáns összefüggés hiányának legvalószínűbb magyarázata az lehet, hogy a vérkeringés szabályozása jelentősen különbözik a periférián, ill. az agyban. Az agyban az arteriolák tónusát elsősorban a cerebralis autoreguláció és a cerebralis metabolikus faktorok befolyásolják. Az agyi arteriolák szűkülésének és tágulásának az extracelluláris pH, a $p\text{CO}_2$, és a $p\text{O}_2$ változásai a legfőbb

ingerei (Hegedűs és mtsai, 1992; Pallas és Larson, 1996). Vizsgálataink során a vazoreaktivitás tesztelésére alkalmazott módszer (acetazolamid teszt) fokozta ezen triggerhatásokat, csökkentve az extracellularis pH-t, és emelve az extracellularis pCO₂ koncentrációt (Vorstup és mtsai, 1989). Neuronális faktoroknak is kétségtelenül szerepük van a cerebrális artériás tónus szabályzásában, hatásuk feltehetően nem ennyire kiszámítható (Pallas és Larson, 1996). Valószínűsíthető, hogy a polyneuropathia az agyi arteriolákat beidegző vegetatív rostok működését a perifériás idegekhez hasonló módon érinti, mégis ezen megváltozott neurogén aktivitás csak csekély, ha egyáltalán meglévő szerepet játszik a cerebrális vazoreaktivitás változásaiban.

Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy II. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben nincs összefüggés a perifériás neuropathia súlyossági foka és a csökkent cerebrovascularis rezervkapacitás között. A csökkent CRC diabetesben inkább a rezisztencia erek szerkezeti változásainak és metabolikus okoknak, nem pedig a neurogén faktoroknak a következménye. In vivo körülmények között az agyi érrendszert ellátó idegek károsodásának vizsgálata számos korlátba ütközik. Bár diabetesben a korábbi, ill. jelen adatok megkérdőjelezzik a szignifikáns összefüggést a polyneuropathia - mint lehetséges ok – és a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodása között, további vizsgálatok szükségesek a cerebrális ereket közvetlenül innerváló idegek működésének megítélésére neuropathiás betegekben. Így újra feltehető a kérdés, hogy van-e összefüggés a cerebrális vazoreaktivitás beszűkülése és az idegi károsodás foka között diabetesben.

5.4. ELEKTRONEUROGRÁFIÁS ELTÉRÉSEK MITOCHONDRIÁLIS BETEGSÉGEKBEN

A neurográfia valamennyi mitochondriopathiás betegünk esetében kóros volt és döntően axonális típusú neuropathiát igazolt, ami elsősorban a szenzoros rostokat érintette. Mindez összhangban van más szerzők adataival, akik mitochondriális betegek elektrofiziológiai vizsgálata során jelentős részben miogén, kisebb arányban neurogén, vagy kevert mintájú károsodást észleltek az izmokban, ill. döntően szenzoros és axonális dominanciájú enyhe polyneuropathiát az idegek ingerlésekor (Fawcett és mtsai, 1982; Eymard és mtsai, 1991; Mizusawa és mtsai, 1991; Torbergson és mtsai 1991; Haltia és mtsai, 1992; Arpa és mtsai, 1994; Schubert és mtsai, 1994; Chu és mtsai, 1997; Lindner és mtsai, 1997; Finsterer és

Fuglsang-Frederiksen, 1999; Girlanda és mtsai, 1999; Colomer és mtsai, 2000). A károsodás súlyosságát értékelő ENG score alapján betegeinknél 1-15 pontig terjedő értékeket kaptunk, tehát mindannyiuknak enyhe volt a polyneuropathiája. A vizsgált személyeket további két alcsoportra osztottuk: enyhe és igen enyhe polyneuropathiában szenvedőkre. Mindhárom betegcsoportban (MM, CPEO, MELAS) megközelítően azonos arányban fordult elő enyhe és igen enyhe polyneuropathia, nem találtunk lényeges különbséget ebből a szempontból a három különböző kórkép között.

Az elektroneurográfias eredmények elemzéséhez kidolgozott pontozóskálával pontosan mérhetővé vált az idegi károsodás mértéke. Így sorozat ENG vizsgálatokkal a kórlefolyással párhuzamosan jobban lehet követni a perifériás idegek működésének változását. A gyakorló neurológus számára fontos, hogy ha egy személy vizsgálatakor az EMG eltérések ellentmondóak, azaz egyes izmokban miogén, másokban neurogén károsodás látható, vagy myopathiát jelző EMG-hez enyhe axonalis neuropathiára utaló elektroneurográfias lelet társul és emellett multiszisztémás érintettség észlelhető (pl. pajzsmirigy funkciózavar, diabetes mellitus, hypacusis, pigmentált retina, cardiomyopathia), akkor mindig gondolni kell mitochondrialis betegség lehetőségére. Az elektrofiziológiai vizsgálatok figyelemfelkeltőek lehetnek e betegségek differenciáldiagnosztikájában. Azonban a biztos kórisméhez a morfológiai (kórszövettani) és a molekuláris biológiai vizsgálatok is elengedhetetlenek.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertációban három, a központi, ill. környéki idegrendszert érintő betegcsoport perifériás idegeinek érintettségét elemeztük elektroneurográfias vizsgálatainkkal. A **diabetese**s polyneuropathia döntően a perifériás idegrendszert érintő kórkép, a **sclerosis multiplex** elsősorban a központi idegrendszer kórfolyamata. Az előző két „modell betegség” között helyezkednek el a **mitochondriális betegségek**, melyek mind a központi, mind a perifériás idegrendszert érinthetik.

Diabetese betegek és egészséges kontrollok elektroneurográfias és klinikai vizsgálatával dolgoztunk ki és validáltunk egy elektroneurográfias pontozóskálát (ENG score). Hőmérséklet érzékenységi vizsgálatok során a nervus medianus elektrofiziológiai paramétereinek a hőmérséklet változásával párhuzamosan kialakuló eltéréseit tanulmányoztuk diabetese és SM-es betegekben, valamint egészséges személyekben. Elemeztük, hogy van-e összefüggés a diabetese betegekben a polyneuropathia súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) károsodásának foka között. Az általunk kidolgozott ENG score segítségével vizsgáltuk mitochondriopathiás betegek perifériás idegeinek károsodási fokát.

- A súlyosabb klinikai tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el, azaz az elektroneurográfias pontozóskálánk valid.
- Egyes idegvezetési paraméterek (leginkább a potenciálok területének) hőmérsékleti érzékenysége csökken a diabetese polyneuropathia súlyosbodásával.
- Diabetes mellitusban nem találtunk összefüggést a perifériás neuropathia súlyossági foka és a csökkent CRC között. A csökkent CRC diabetesben inkább a rezisztencia erek szerkezeti változásainak és metabolikus okoknak a következménye.
- Három éves követéses vizsgálat során mind kiinduláskor, mind a későbbi mérésekkor a distalis és proximalis latenciák szobahőmérsékleten megnyúltak az SM-es csoportban a kontrollokhoz képest, ami arra utal, hogy a demyelinisatio a peripheriás idegeket is érintheti SM-ben. Egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizálva egyes idegvezetési paraméterek változása (motoros tartamok, ill. területek) a perifériás idegek károsodásának progressziójára utalnak SM-ben, de nem változnak az egészséges kontrolloknál. Mindez alátámasztja azt a feltételezést, hogy a perifériás idegrendszer érintett ebben a betegségben.
- A neurográfia és az ENG score valamennyi mitochondriopathiás betegünk esetében döntően axonális típusú, elsősorban a szenzoros rostokat érintő, enyhe polyneuropathiát igazolt.

7. SUMMARY

We evaluated the involvement of the peripheral nerves in patients with **diabetes mellitus**, **multiple sclerosis** and **mitochondrial disorders** with electroneurography. The diabetic polyneuropathy predominantly affects the peripheral nervous system, whereas the MS is first of all the disease of the central nervous system. The mitochondriopathies are „borderline cases” in this point of view, affecting both the central and the peripheral nervous system.

First we constructed and validated an electroneurographic (ENG) score. Then we examined the thermal sensitivity of the median nerve with electroneurography in diabetic and MS patients compared with healthy controls.

The possible correlation between the decreased cerebrovascular reserve capacity and the severity of polyneuropathy in diabetes mellitus was also evaluated.

Finally we analysed the degree of the peripheral nerve involvement in patients with mitochondriopathies.

- The statistical analyses verified the validity of our ENG score: patients with more severe clinical symptoms had significantly higher ENG score.
- We found that the thermal sensitivity of some of the nerve conduction parameters (first of all the areas of the motoros and sensory potentials) decreased with the progression of diabetic polyneuropathy.
- We have found increased distal and proximal motor latencies during the first and also the follow-up measurements in MS patients compared with the healthy controls, which could be the sign of demyelination of the peripheral nerves in MS. Worsening in some of the nerve conduction parameters (in the distal and proximal durations and areas of the CMAP) of MS patients was also observed, but we couldn't find any statistical significant changes in healthy controls in a three year follow-up study. These findings support the involvement of the peripheral nervous system in multiples sclerosis.
- We didn't find correlation between the severity of polyneuropathy and the impairment of cerebrovascular reserve capacity (CRC) in diabetes. Decreased CRC in diabetic patients might be rather due to structural changes of resistance arteries or to metabolic than to neurogenic factors.
- The ENG results were abnormal in every patient suffering from mitochondriopathy. The electroneurography revealed predominantly axonal and sensory type of polyneuropathy. The severity of the nerve damage - based on our ENG score - was mild in each case.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Acar G, Tanriover G, Demir N, Kayisli UA, Sati GL, Yaba A, Idiman E, Demir R. Ultrastructural and immunohistochemical similarities of two distinct entities; multiple sclerosis and hereditary motor sensory neuropathy. *Acta Histochem* 2004; 106:363-71.
2. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20:1162-1167
3. Alter M, Lai SM, Friday G, Singh V, Kumar VM, Sobel E. Stroke-recurrence in diabetics. Does control of blood glucose reduce the risk? *Stroke* 1997; 28:1153-1157.
4. American Academy of Neurology Assessment: transcranial Doppler. *Neurology* 1990; 40:680-681
5. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 1996; 2:703-707
6. Anderson S, Bankier AT, Barell BG. Sequence and organisation of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290:457-465
7. Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2003; 43:349-351
8. Arpa J, Campos Y, Cruz MA, Gutierrez MM, Arenas J, Alonso M, Plaza I, Morales C, Palomo F, Barriero P. Clinical and investigative approaches in mitochondrial diseases. A review of 15 cases. *Neurologia* 1994; 9:324-336
9. Asplund K, Hägg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO. The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand* 1980; 207:417-424
10. Bansal AS, Abdul-Karim B, Malik RA, Goulding P, Pumphrey RS, Boulton AJ, Holt PL, Wilson PB. IgM ganglioside GM1 antibodies in patients with autoimmune disease or neuropathy, and controls. *J Clin Pathol* 1994; 47:300-302.
11. Bell DS, Ketchum CH, Robinson CA, Wgenknecht LE, Williams BT. Microalbuminuria associated with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15:528-531
12. Bendahan D, Mattei JP, Guis S, Kozak-Ribbens G, Cozzone PJ. Non-invasive investigation of muscle function using ³¹P magnetic resonance spectroscopy and ¹H MR imaging. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:467-484
13. Bentsen N, Larsen B, Lassen NA. Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke* 1975; 6:497-502

14. Bergstrand A, Bucht H. Electron microscopic investigations on the glomerular lesions in diabetes mellitus. *Lab Invest* 1957; 6:293-300
15. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37:643-650
16. Biessels GJ. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. *Neth J Med* 1999; 54:35-45
17. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-1183
18. Bodmer CW, Masson EA, Savage MW, Benbow S, Patrick AW, Williams G. Asymptomatic peripheral nerve dysfunction and vascular reactivity in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetologia* 1994; 37:1056-1061
19. Boerio D, Creange A, Hogrel JY, Lefaucheur JP. Alteration of motoros nerve recovery cycle in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 118:1753-1758
20. Bölcskei K, Helyes Z, Szabó A, Sándor K, Elekes K, Németh J, Almási R, Pintér E, Pethő G, Szolcsányi J. Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain* 2005; 117:368-376
21. Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology* 2005; 10:5-24
22. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27:1458-1486
23. Briani C, Santoro M, Latov N. Antibodies to chondroitin sulfates A, B, and C: clinico-pathological correlates in neurological diseases. *J Neuroimmunol* 2000; 108:216-220.
24. Brown WF. The physiological and technical basis of electromyography. 1984; Butterworth, Boston, MA.
25. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosilation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-1321
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820
27. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24:265-267
28. Brück W, Stadelmann C. The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:221-224
29. Cameron NE, Cotter MA. Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular

- dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:315–323
30. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44:1973–1988
 31. Carmeliet P, Storkebaum E. Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 3:39–53
 32. Carrington AL, Abbott CA, Shaw JE, Vileikyte L, Van Schie CHM, Boulton AJM. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 2002; 25:2010–2015
 33. Chaudhry V, Crawford TO, Derossett SE. Thermal sensitivity in demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 1993; 16:301–306
 34. Chen SR, Pan HL. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J Neurophysiol* 2002; 87: 2726–2733
 35. Chu CC, Huang CC, Fang W, Chu NS, Pang CY, Wei YH. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 1997; 37:110–115
 36. Colomer J, Iturriaga C, Bestue M, Artuch R, Briones P, Montoya J, Pineda M. Aspects of neuropathy in mitochondrial diseases. *Rev Neurol* 2000; 30:1117–1121
 37. Cormier V, Rotig A, Tardieu M, Colonna M, Saudubray JM. Autosomal dominant deletions of the mitochondrial genome in a case of progressive encephalomyopathy. *Am J Hum Genet* 1991; 48:643–648
 38. Cortright DN, Szállási A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004; 271:1814–1819
 39. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthetase inhibition. *Diabetes* 2003; 52:1812–1817
 40. Couratier P, Boukhris S, Magy L, Traore H, Vallat JM. Involvement of the peripheral nervous system in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160:1159–1163
 41. Cusick M, Meleth AD, Agron E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, Barton FB, Davis MD, Ferris FL, Chew EY. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care* 2005; 28:617–625.
 42. Dachs S, Churg J, Mautner W, Grisham E. Diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 1964; 44:155–161

43. Davidson EP, Coppey LJ, Yorek MA. Activity and expression of the vanilloid receptor 1 (TRPV1) is altered by long-term diabetes in epineurial arterioles of the rat sciatic nerve. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:211-219
44. Delaney CL, Russell JW, Cheng HL, Feldman EL. Insulin-like growth factor-I and over-expression of Bcl-xL prevent glucose-mediated apoptosis in Schwann cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:147-160
45. Denys EH. The influence of temperature in clinical neurophysiology. *Muscle Nerve* 1991; 14:795-811
46. Di Trapani G, Carnevale A, Cioffi RP, Massaro AR, Profice P. Multiple sclerosis associated with peripheral demyelinating neuropathy. *Clin Neuropathol* 1996; 15:135-138
47. Diemel LT, Cai F, Anand P, Warner G, Kopelman PG, Fernyhough P, Tomlinson D. Increased nerve growth factor mRNA in lateral calf skin biopsies from diabetic patients. *Diabet Med* 1999; 16:113-118
48. DiLazzaro V, Restuccia D, Servidei S, Valeriani M, Nardone R, Manfredi G, Silvestri G, Ricci E, Tonali P. Functional involvement of central nervous system in mitochondrial disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105:171-180
49. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nagagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17:521-538
50. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Servidei S, DeVivo DC, Schon EA. Mitochondrial myopathies. Section IV: Mitochondrial defects - diagnosis and treatment. *J Inherited Metab Dis* 1987; 10:113-128
51. Diószeghy P, Stalberg E. Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal and diseased nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:229-235
52. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-34.
53. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22:1479-1486
54. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A

- review. *J Neuropath Exp. Neurol* 1996; 55:1181-1193
55. Dyck PJ, Lambert EH, Windebank AJ, Lais AA, Sparks MF, Karnes J, Sherman WR, Hallcher LM, Low PA, Service FJ. Acute hyperosmolar hyperglycaemia causes axonal shrinkage and reduced nerve conduction velocity. *Exp Neurol* 1981; 71:507-514
 56. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, Palumbo PJ, Swanson CJ. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980; 8:590-596
 57. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. *Peripheral neuropathy*. 1984; Vol I-II. WB Saunders, Philadelphia
 58. Eaton SE, Harris ND, Rajbhandari SM, Greenwood P, Wilkinson ID, Ward JD, Griffiths PD, Tesfaye S. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 2001; 358:35-36
 59. Egger J, Wilson J. Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease. *N Engl J Med* 1983; 309:142-146
 60. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? *Int Rev Neurobiol* 2002; 50:61-82
 61. Eliasson S. Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1964; 43:2353-2357
 62. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fischer MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. Distal symmetrical polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64:199-207
 63. Eymard B, Penicaud A, Leger JM, Romero N, Marsac C, Fardeau M, Brunet P. Clinical and electrophysiologic study of the peripheral nerve in 28 cases of mitochondrial disease. *Rev Neurol* 1991; 147:508-512
 64. Farquhar MG, Hopper J, Moon HD. Diabetic glomerulosclerosis: Electron and light microscopic studies. *Am J Pathol* 1959; 35:721-753
 65. Fawcett PRW, Mastaglia FL, Mechler F. Electrophysiological findings including single fibre EMG in a family with mitochondrial myopathy. *J Neurol Sci* 1982; 53:397-410
 66. Feys P, Helsen W, Liu X, Mooren D, Albrecht H, Nuttin B, Ketelaer P. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:373-379

67. Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Macro-EMG in mitochondriopathy. Clin Neurophysiol 1999; 110:1466-1470
68. Flateau E and Koelichen J. Über die multiplen Sklerose. Archiv f mikr Anat 1911; 78:103-143
69. Florkowski CM, Jennings PE, Rowe B, Lawson B, Nightingale S, Barnett AH. Microalbuminuria in diabetic subjects with chronic peripheral neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1988; 19:45-48
70. Franssen H, Notermans NC, Wieneke GH. The influence of temperature on nerve conduction in patients with chronic axonal polyneuropathy. Clin Neurophysiol 1999; 110: 933-940
71. Franssen H, Wieneke GH, Wokke JHJ. The influence of temperature on conduction block. Muscle Nerve 1999; 22:166-173
72. Friederici HHR, Tucker WR, Schwartz TB. Observations on small blood vessels of skin in the normal and in diabetic patients. Diabetes 1966; 15:233-250
73. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth Gy, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. Diabetes. 1997; 46: 1840-1845
74. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Káplár M, Molnár Cs, Kappelmayer J, Neuwirth Gy, Csiba L. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 1999(a); 13:191-199
75. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Molnar Cs, Michels RPJ, Leanyvary Zs, Csiba L. No relationship between cerebral blood flow velocity and cerebrovascular reserve capacity and contemporaneously measured glucose and insulin concentrations in diabetes mellitus. Acta Diabetol 1999(b); 36:191-195
76. Gazis A, Pound N, Macfarlane R, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Mortality in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy (Charcot foot). Diabet Med 2004; 21:1243-1246
77. Gerbitz KD, Oberhaimer-Kusser B, Zierz S, Pongratz D, Müller-Höcker J, Lesteinne P. Mitochondrial myopathies: divergences of genetic deletions, biochemical defects and the clinical syndromes. J Neurol 1990; 237:5-10
78. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. Ann Neurol 1994; 36:408-415
79. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric features of human sural nerve endoneurial microvessels. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52:361-369

80. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006; 175:265-75
81. Girlanda P, Toscano A, Nicolosi C, Sinicropi S, Picciolo G, Macaione V, Quartarone A, Messina C. Electrophysiological study of neuromuscular system involvement in mitochondrial cytopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1284-1289
82. Goto Y, Horai S, Matsuoka T. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992; 42:545-550
83. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mitochondrial DNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Acta* 1991; 1097:238-240
84. Greathouse DG, Currier DP, Joseph BS, Shippee RL, Matulionis DH. Electrophysiologic responses of human sural nerve to temperature. *Phys Ther* 1989; 69: 914-922
85. Hale PJ, Nattrass M, Silverman SH, Sennit C, Perkins CM, Uden A, Sundkvist G. Peripheral nerve concentrations of glucose, fructose, sorbitol and myoinositol in diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 1987; 30:464-467
86. Haltia M., Suomalainen A., Majander A., Somer H. Disorders associated with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Brain Pathol* 1992; 2:133-139
87. Hampton KK, Alani SM, Wilson JJ, Price DE. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:1303-1305
88. Hasson J, Terry RD, Zimmerman HM. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *Neurology* 1958; 8:503-510
89. Hegedüs K, Fekete I, Molnár L. Effects of carbon dioxide inhalation on cerebral blood flow and oxygen tissue level in spontaneously hypertensive rabbits. *Stroke* 1992; 23:569-575
90. Heistad DD, Kontos HA. Cerebral circulation. In: *Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular System. Volume III. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, Part 1.* Eds: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983:137-182
91. Helgason CM. Blood glucose and stroke. *Stroke*. 1988; 23:1-6
92. Hidasi E, Diószeghy P, Fülesdi B, Mechler F. Electroneurographic examinations in insulin- and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol 1996; 99:303
93. Hodgkin AL, Katz B. The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol* 1949; 109:240-249
 94. Holt IJ, Harding EA, Cooper JM. Mitochondrial myopathies: Clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1988; 26:699
 95. Hong S and Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005; 280: 618-627.
 96. Huang CC, Chen TW, Weng MC, Lee CL, Tseng HC, Huang MH. Effect of glycemic control on electrophysiologic changes of diabetic neuropathy in type 2 patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21:15-21
 97. Ibrahim S, Harris ND, Radatz M, Selmi F, Rajbhandari S, Brady L, Jakubowski J, Ward JD. A new minimally invasive technique to show nerve ischaemia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1999; 42:737-742
 98. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*. 1979; 241:2035-2038
 99. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19 (Suppl 1); S9-15
 100. Kasajima H, Yamagishi S, Sugai S, Yagihashi N, Yagihashi S. Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients. *Virchows Arch* 2001; 439:46–54
 101. Kästenbauer T, Irsigler P, Sauseng S, Grimm A, Prager R. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2004; 18:27-31
 102. Kennedy AJ, Wellmer A, Facer P, Saldanha G, Kopelman P, Lindsay RM, Anand P. Neurotrophin-3 is increased in skin in human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:393–395
 103. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45:773-780
 104. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung H-P. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:211-220
 105. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol* 2001; 54:400–408

106. Kodaka R, Itagaki Y, Matsumoto M. A transcranial Doppler ultrasonography study of the cerebrovascular CO₂ reactivity in mitochondrial encephalomyopathy. *Stroke* 1996; 27:1350-1353
107. Kuriya N, Mori M, Miyake S, Takamori M, Nagataki S. Effect of ischaemia on peripheral nerve function in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1986; 2:277-282
108. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452
109. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25:958-962
110. Lang AH, Puusa A. Dual influence of temperature on compound nerve action potential. *J Neurol Sci* 1981; 51:81-88
111. Lindner A, Hofmann E, Naumann M, Becker G, Reichmann H. Clinical, morphological, biochemical and neuroradiological features of mitochondrial encephalomyopathies. Presentation of 19 patients. *Mol Cell Biochem* 1997; 174:297-303
112. Low PA, Schmelzer JD, Ward K, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1986; 250:94-99
113. Low PA, Ward K, Schmelzer JD, Brimijoin S. Ischemic conduction failure and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1985; 248:457-462
114. Lucchinetti CF, Brueck W, Rodriguez M, Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Semin Neurol* 1998; 18:337-349
115. Macovei M, Popa C, Alexianu M, Alexianu ME. Multiple sclerosis associated with axonal neuropathy. *Rom J Neurol Psychiatry* 1990; 28:305-313
116. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Jennings A, Ah-See AK, Mayhew TM, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia* 1989; 32:92-102
117. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromusc Disord* 1995; 5:391-398
118. Masson EA, Church SE, Woodcock AA, Hanley SP, Boulton AJ. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988; 31:762-765
119. Mayhew JA, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects. *Diabetologia* 1983; 24:13-15
120. McCall AL. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes* 1992; 41:557-570

121. McClean MT, Andrews WJ, McElnay JC. Characteristics associated with neuropathy and/or retinopathy in a hospital outpatient diabetic clinic. *Pharmacy World & Sci* 2005; 27:154-158
122. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thomson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127
123. McLennan SV, Martell SK, Yue DK. Effects of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities: possible role in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002; 51:2612-2618
124. Mechler F, Mastaglia FL, Serena M. Mitochondrial myopathies. A clinicopathological study of cases with and without extraocular muscle involvement. *Aust NZ J Med* 1986; 16:185-192
125. Mita S, Tokunaga M, Kumamoto T. Mitochondrial DNA mutation and muscle pathology in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes. *Muscle Nerve* 1995; Suppl:113-118
126. Mizusawa H, Ohkoshi N, Watanabe M, Kanazawa I. Peripheral neuropathy of mitochondrial myopathies. *Rev Neurol* 1991; 147:501-507
127. Molina C, Sabin JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: A case-control study. *Stroke* 1999; 30:2296-2301
128. Molnár M, Hidasi E, Gulyás B, Valikovics A, Molnár S, Mechler F. Correlative multimodal functional assesment of mitochondrial disorders. A potential tool for prognosis. *Muscle and Nerve* 1998; 21 (Suppl.7); S176
129. Molnár M, Neudecker S, Schroder JM. Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21:432-439
130. Morgan-Hughes JA, Cooper JM, Holt IJ, Harding AE, Schapira AH, Clark JB. Mitochondrial myopathies: Clinical defects. *Biochem Soc Trans* 1990; 18:523-526
131. Nakane S, Furuya T, Shirabe S, Nakamura T, Yoshimura T. A case of multiple sclerosis associated with myelin associated glycoprotein neuropathy. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38:1042-1048
132. Nelson R, Agro J, Lugo J, Gasiewska E, Kaur H, Muniz E, Nelson A, Rothman J. The

- relationship between temperature and neuronal characteristics. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004; 44:209-216
133. Nikitina VV, Skoromets AA, Barbas IM, Iantareva LI, Pospelova ML. Comparative analysis of clinical and neurophysiological indices in patients with multiple sclerosis and acute demyelinating polyneuropathy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2004; 104:52-54
 134. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000; 404:787-790
 135. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50:325-392
 136. Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve conduction studies*. University Park Press, Baltimore 1984:93-112
 137. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion* 1996; 11: 363-370
 138. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250-256
 139. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007; 184:37-44
 140. Peyronnard J-M, Charron L, Bellavance A, Marchand L. Neuropathy and mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1980; 7:262-268
 141. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, Boulton AJ, Vinik AI. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1839-1844
 142. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38:257-264.
 143. Pollock M, Calder C, Allpress S. Peripheral nerve abnormality in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1977; 2:41-48.
 144. Poncelet AN. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *Am Family Phys* 1998; 15:755-764
 145. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple

- sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231
146. Price DE, Alani SM, Carrington A, Stickland MH, Wales JK. The relationship between peripheral nerve resistance to ischaemia and diabetic control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1671-1673
147. Rammohan KW. Axonal injury in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3:231-237
148. Ricker K, Hertel G, Stodieck G. Increased voltage of the muscle action potential of normal subjects after local cooling. *J Neurol* 1977; 216:33-38
149. Rosenberg NL, Bourdette D. Hypertrophic neuropathy and multiple sclerosis. *Neurology* 1983; 33:1361-1364
150. Rubin M, Karpati G, Carpenter S. Combined central and peripheral myelinopathy. *Neurology* 1987; 37:1287-1290
151. Rutkove SB, Kothari MJ, Shefner JM. Nerve, muscle and neuromuscular junction electrophysiology at high temperature. *Muscle Nerve* 1997; 20:431-436
152. Rutkove SB. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle Nerve* 2001; 24:867-882
153. Rutter MK, Brady S, Marshall SM. Autonomic neuropathy in asymptomatic subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Clin Auton Res* 1998; 8:251-257
154. Salvan A, Vion-Dury J, Confort-Gouny S, Sangla I, Pouget J, Cozzzone PJ. Brain metabolic profiles obtained by proton MRS in two forms of mitochondriopathies: Leber's hereditary optic neuropathy and chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eur Neurol* 1998; 40:46-49
155. Samii A, Unger J, Lange W. Vascular endothelial growth factor expression in peripheral nerves and dorsal root ganglia in diabetic neuropathy in rats. *Neurosci Lett* 1999; 262:159-162
156. Sangiorgio L, Iemmolo R, Le Moli R, Grasso G, Lunetta M. Diabetic neuropathy: prevalence, concordance between clinical and electrophysiological testing and impact of risk factors. *Panminerva Med* 1997; 39:1-5
157. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:234-238
158. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RE. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retino-, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:1243-1248

159. Schob F. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose. *Monatsschr f Psychiat u Neurol* 1907; 22:62-86
160. Schoene WC, Carpenter S, Behan PO, Geschwind N. 'Onion bulb' formations in the central and peripheral nervous system in association with multiple sclerosis and hypertrophic polyneuropathy. *Brain* 1977; 100:755-773
161. Schröder JM. Neuropathy associated with mitochondrial disorders. *Brain Pathol* 1993; 3:177-190
162. Schubert M, Zierz S, Dengler R. Central and peripheral nervous system conduction in mitochondrial myopathy with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:304-312
163. Sengers RCA, Stadhouders AM, Trijbels JMF. Mitochondrial myopathies. Clinical, morphological and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1984; 141:192-207
164. Shefner JM, Carter JL, Krarup C. Peripheral sensory abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1992; 15:73-76
165. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS. Myoclonic epilepsy and ragged red fibers (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990; 348:651-653
166. Sima AA. C-peptide and diabetic neuropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:1471-1488
167. Sima AA. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: can we slow the process? *Cur Opinion Invest Drugs* 2006; 7:324-337
168. Sima AAF, Lattimer SA, Hagihashi S, Greene DA. Axoglial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly-reversible nerve conduction slowing in the spontaneously-diabetic Bio-breeding rat. *J Clin Invest* 1986; 77:474-485
169. Sima AAF, Nathaniel V, Bril V, McEwen TAJ, Greene DA. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin dependent diabetes, and demonstration of axoglial dysjunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988; 81:349-364
170. Simonetti S, Capello E. Acute pure motor neuropathy with antibodies to gangliosides in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol.* 1998; 245:617-619.
171. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1996; 25:243-254
172. Smith KJ. Sodium channels and multiple sclerosis: roles in symptom production, damage and therapy. *Brain Pathol* 2007; 17:230-242
173. Sparaco M, Bonilla E, DiMauro S, Powers JM. Neuropathology of mitochondrial

- encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:1-10
174. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 1998; 102:1454–1462
175. Stansberry KB, Hill MA, Shapiro SA, McNitt PM, Bhatt BA, Vinik AI. Impairment of peripheral blood flow responses in diabetes resembles an enhanced aging effect. *Diab Care* 1997; 20:1711-1716
176. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AI. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diab Care* 1996;19:715-721
177. Strahuber A. Ueber Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei multiplen Sklerose des Nervensystem, nebst Bemerkungen zur Aetiologie und Pathogenese der Erkrankung. *Beitrag z. path. Anat u z allg Path* 1903; 33:409-415
178. Strandgaard S and Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15: 413-416
179. Sugimoto K, Nishizawa Y, Horiuchi S, Yagihashi S. Localization in human diabetic peripheral nerve of N (epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation end product. *Diabetologia* 1997; 40:1380–1387
180. Terenghi G, Mann D, Kopelman PG, Anand P. trkA and trkC expression is increased in human diabetic skin. *Neurosci Lett* 1999; 228:33–36
181. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377-1384
182. Thimperly WR, Ward JD, Preston FE, Duckworth T, O'Mally BC. Clinical and histological studies in diabetic neuropathy: A reassessment of vascular factors in relation to vascular coagulation. *Diabetologia* 1976; 12:237-243
183. Thomas P, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycaemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993; 1219-1250
184. Tomiyama M, Furusawa K, Kamijo M, Kimura T, Matsunaga M, Baba M. Upregulation of mRNAs coding for AMPA and NMDA receptor subunits and metabotropic glutamate receptors in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of diabetes mellitus. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136:275-281
185. Torbergesen T, Stalberg E, Bless JK. Nerve-muscle involvement in a large family with

- mitochondrial cytopathy: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1991; 14:35-41
186. Toussaint D, Dustin P. Electron microscopy of normal and diabetic retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1963; 70:96-108
187. U. S. Food and Drug Administration: Drugs@FDA. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Accessed: March 3, 2006.
188. Uhthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Arch Psychiat Nervenkr* 1890; 21:303–410.
189. Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, Bolzoni PT, Maiorino M, Pietra C, Rondelli I, Chamiot-Clerc P, Simonato M, Barbieri M. Antinociceptive activity of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:804-814
190. Vinik AI. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med* 1999; 15:293-320
191. Vorstrup S, Jensen KE, Thomsen C, Henriksen O, Lassen N, Paulson OB. Neuronal pH regulation: constant normal intracellular pH is maintained in brain during low extracellular pH induced by acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:417-421
192. Wallace DC, Zheng XX, Lott MT. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological and biochemical characterisation of mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988; 55:601-610
193. Waxman SG. Peripheral nerve abnormalities in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1993; 16:1-6
194. Waxman SG. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:932-941
195. Weinberger J, Biscarra V, Weisberg MK, Jacobson JH. Factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels: the role of diabetes. *Stroke* 1983; 14:709-712
196. Weir A, Hansen S, Ballantine JP. Motor unit potentials abnormalities in multiple sclerosis: further evidence for a peripheral nervous system defect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:999-1004
197. Widder B, Paulat K, Hackspacher J. Morphological characterisation of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning., *Ultrasound Med Biol*. 1990; 16:349-354
198. Williams E, Timperly WR, Ward JD, Duckworth T. Elektron microscopic studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980; 33:462-470

199. World Health Organization: Diabetes Programme. URL: www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html. Accessed 14/08/2006.
200. Yiannikas C, McLeod JG, Pollard JD, Baverstock J. Peripheral neuropathy associated with mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1986; 20:249-257
201. Zeviani M, Gellera C, Pannacci M, Uziel G, Prella A, Servidei S, DiDonato S. Tissue distribution and transmission of mitochondrial DNA deletions in mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1990; 28:94-97
202. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999; 9:369-391
203. Zotova EV, Chistiakov DA, Savost'ianov KV, Bursa TR, Galeev IV, Stokov IA, Nosikov VV. Association of the SOD2 Ala(-9)Val and SOD3 Arg213Gly polymorphisms with diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Mol Biol (Mosk)* 2003; 37:404–408
204. Zunker P, Schick A, Buschmann HS, Georgiadis D, Nabavi DG, Edelmann M, Ringelstein EB. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996; 27:219-223

9. TÁRGYSZAVAK

elektroneurográfia, ENG score, hőmérsékletérzékenység, polyneuropathia, cerebrovascularis rezervkapacitás, diabetes mellitus, sclerosis multiplex, mitochondriális betegségek

electroneurography, ENG score, temperature sensitivity, polyneuropathy, cerebrovascular reserve capacity, diabetes mellitus, multiple sclerosis, mitochondrial disorders

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A disszertációban szereplő vizsgálatok részben a DOTE MEC 15/99., az ETT 130/2003., az ETT 178/2006. és az Öveges program NKTH OMFB-01458/2006 sz. kutatási pályázatok támogatásával készültek. Köszönettel tartozom munkahelyi vezetőim, témavezetőim és családom támogatásáért is.

11. KÖZLEMÉNYJEGYZÉK

11.1. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

Hidasi E, Molnár M, Diószeghy P, Mechler F. Elektroneurografiás és elektromyographiás eltérések mitochondriális megbetegedésekben. Ideggyógy Sz 2001; 54:165-171

Hidasi E, Káplár M, Diószeghy P, Bereczki D, Csiba L, Limburg M, Fülesdi B. No correlation between impairment of cerebrovascular reserve capacity and electrophysiologically assessed severity of neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 2002;16:228-234. **IF: 1,649**

Hidasi E, Mechler F, Bereczki D. A diabéteszes polyneuropathia etiológiája, klinikuma, patomechanizmusa és terápiája. Metabolizmus 2006; 3:217-221

Hidasi E, Diószeghy P, Csépany T, Mechler F, Bereczki D. Changes in nerve conduction parameters with temperature in multiple sclerosis. A three year follow-up study. Közlésre elfogadva (Med Hypotheses) **IF: 1,276**

Hidasi E, Diószeghy P, Káplár M, Mechler F, Bereczki D. Temperature sensitivity of some nerve conduction parameters decreases with the severity of diabetic polyneuropathy. Közlésre benyújtva (Exp Clin Endocrinol Diabetes)

7.2. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Mechler F, Diószeghy P, Glaub D, **Hidasi E**. A levodopa hatásának vizsgálata Parkinson kórban. Ideggyógy Sz 1996; 49:175-180

Hidasi E, Boczán J, Mechler F. Elektrofiziológiai vizsgálatok amyotrophiás lateralsclerosisban. Ideggyógy Sz 1999; 52:388-394

Diószeghy P, **Hidasi E**, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999; 39:101-105.

Hidasi E, Soltész P. Plazmaferézis és kombinált immunmoduláns terápia hatása súlyos tünetekkel járó Guillain-Barre szindrómás betegek kórlefolysára. Orvosi Hetilap 2001; 142:335-339

Amadio S, Leocani L, Barnes M, Whittiker J, Bihari K, Anda J, Bogucki A, Jaworska-Chrebelska T, Burguera JA, Solis , Csala B, Tasnádi E, Csiba L, **Hidasi E**, Szabó A, Diószeghy P, Jónás C, Ferreira J, Costa , Coelho , Hefter H, Wunderlich G, Frohlich R, Moll M, Heywood P, Filipovic , Hyman N, Nairne A, Burton E, Lee M, Kukumberg P, Richter D, Benetin J, Lainez JM, Pascual , Ponz , Moore P, Tyne H, Rogg D, Murri L, Ludice A, Calabrese R, Reichel G, Hoffmann M, Ruhling J, Stenner A, Sangla S, Trocello JM, Selmaj K, Bieniek M, Berkowicz T, Serrano RA, Montes , Tugnoli V, Eleopra R, Swiatkiewicz J, Wierzbicki T, Szczudlik A, Rudzinska M, Banach M, Krygowska-Wajs A, Veselá D, Kahancova E, Wender M, Tokarz-Kupczyk E, Wygladalska-Jernas H. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naive patients with cervical dystonia: randomized, double-blind, noninferiority trial. Mov Disord 2008; 23(4):510-517. **IF: 3,207**

7.3. KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. A Centrális motoros vezetés meghatározása. Fiatal Neurológusok X. Fóruma 1995

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. A silent periodus, a motoros latencia és amplitudó változása mágneses ingerlést követően Duellinnel (L-dopa) kezelt Parkinsonos betegekben. Fiatal Neurológusok XI. Fóruma 1996

Hidasi E, Diószeghy P, Fülesdi B, Mechler F. Electroneurographic examinations in insulin and non insulin dependent diabetes mellitus. Electroenceph Clin Neurophysiol 1996; Vol. 9, No. 4:103.

Molnár M, **Hidasi E**, Gulyás B, Valikovics A, Molnár S, Mechler F. Correlative multimodal functional assesment of mitochondrial disorders. A potential tool for prognosis. Muscle Nerve 1998; 21 (Suppl.7); S176

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. Elektroneurográfias vizsgálatok insulin dependens és nem insulin dependens diabetes mellitusban; Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság Országos Kongresszusa 1998

Hidasi E, Csépany T, Boczán J, Mechler F. Kiváltott válasz vizsgálatok sclerosis multiplexben immunmoduláns terápia alatt. Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság Országos Kongresszusa 1999, Ideggyógy Sz 2000; 53:59

Hidasi E, Molnár M, Mechler F. X kromoszóma inaktiváció és dystrophin expresszió Duchenne típusú izomdystrophia carrierben. Magyar Ideg és Elmeorvosok Társasága XXXXIII. Nemzeti Nagygyűlés 2000

Hidasi E. A diabetes peripheriás neuromuscularis szövődményeinek elektrodiagnosztikája. Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 40. Kongresszusa 2001

Hidasi E, Bereczki D, Csépany T, Mechler F, Diószeghy P. Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal subjects and patients with multiple sclerosis. 2002 EFNS Eur J of Neurol 9 (Suppl. 2):145

Hidasi E. Ergot és nem- ergot dopaminagonisták. Átállítási lehetőségek. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság konferenciája 2006