

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
MEDICINOS AKADEMIJA

**Evelina Grušauskienė**

**PERIFERINIŲ NERVŲ SONOGRAFIJOS  
VERTĖ UŽDEGIMINIŲ  
POLINEUROPATIJŲ DIAGNOSTIKAI**

Daktaro disertacija  
Medicinos ir sveikatos mokslai,  
medicina (M 001)

Kaunas, 2026

Disertacija rengta 2021–2025 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto Neurologijos klinikoje.

### **Mokslinė vadovė**

prof. habil. dr. Daiva Rastenytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

### **Konsultantė**

doc. dr. Erisela Qerama Montvilas (Orhuso universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

**Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:**

### **Pirmininkė**

prof. dr. Rasa Ugenskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

### **Nariai:**

prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Viktorija Kenina (Rygos Stradinio universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Andrius Radžiūnas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Neringa Balčiūnienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2026 m. rugpjūčio 28 d. 13 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Neurologijos klinikos auditorijoje Nr. 7.  
Adresas: Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES  
MEDICAL ACADEMY

**Evelina Grušauskienė**

**THE VALUE OF PERIPHERAL NERVE  
SONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF  
INFLAMMATORY POLYNEUROPATHIES**

Doctoral Dissertation  
Medical and Health Sciences,  
Medicine (M 001)

Kaunas, 2026

Dissertation has been prepared at the Department of Neurology of the Faculty of Medicine of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2021–2025.

### **Scientific Supervisor**

Prof. Habil. Dr. Daiva Rastenytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

### **Consultant**

Assoc. Prof. Dr. Erisela Qerama Montvilas (Aarhus University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

**Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:**

### **Chairperson**

Prof. Dr. Rasa Ugenskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

### **Members:**

Prof. Dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Viktorija Kenina (Rīga Stradiņš University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Andrius Radžiūnas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Neringa Balčiūnienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences at 1 p.m. on August 28<sup>th</sup>, 2026 in the auditorium 7 of the Department of Neurology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos.  
Address: Eivenių 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania.

# TURINYS

SANTRUMPOS .....	7
ĮVADAS .....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	12
1.1. Periferinė nervų sistema .....	12
1.1.1. Periferinės nervų sistemos fiziologija.....	12
1.1.2. Periferinio nervo pažeidimai.....	13
1.2. Demielinizuojančios periferinės nervų sistemos ligos .....	15
1.2.1. <i>Guillain-Barré</i> sindromas ir jo variantai .....	15
1.2.2. Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija ir jos variantai .....	16
1.2.3. Daugiažidininė motorinė neuropatija .....	17
1.3. Periferinių nervų ultragarsinis tyrimas .....	19
1.4. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai.....	20
1.4.1. Ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (angl. <i>Ultrasound Pattern Sum Score</i> ) .....	21
1.4.2. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai „Bochumo ultragarso balas“ (angl. <i>“Bochum Ultrasound Score”</i> ).....	22
1.4.3. Europos neurologijos akademijos/Periferinių nervų draugijos rekomenduojamas protokolai lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikai .....	24
1.5. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems polineuropatijomis .....	26
1.5.1. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems įgytomis uždegiminėmis demielinizuojančiomis polineuropatijomis.....	26
1.5.2. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems kitomis polineuropatijomis.....	28
1.6. Nervų ultragarsinis tyrimas po taikyto gydymo, pacientams sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis.....	29
1.7. Biologiniai žymenys.....	34
1.7.1. Mielino pažeidimo biožymenys .....	34
1.7.2. Aksono pažeidimo biožymenys.....	35
1.8. MikroRNR tyrimai .....	36
2. METODIKA .....	39
2.1. Tyrimo dalyviai .....	39
2.2. Skalės ir klausimynai.....	43
2.3. Nervų ultragarsinio tyrimo metodika .....	44
2.3.1. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai.....	44
2.3.2. Echogeniškumo vertinimas.....	46
2.3.3. Skirtingų nervų ultragarsinio tyrimo protokolų lyginimas .....	47
2.4. Laboratoriniai tyrimai.....	49
2.4.1. Kraujo mėginiai fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės tyrimui ...	49
2.4.2. Kraujo mėginiai miRNR tyrimams.....	49
2.5. Statistinė analizė.....	51
2.5.1. Tiriamųjų skaičius ir jo pagrindimas .....	51

2.5.2. Statistinė duomenų analizė .....	51
3. REZULTATAI.....	53
3.1. Tiriamojo kontingento demografinės ir klinikinės charakteristikos.....	53
3.2. Matuojamų periferinių nervų parametrų sonografijoje referentiniai dydžiai.....	53
3.2.1. Periferinių nervų referentiniai dydžiai.....	53
3.2.2. Periferinių nervų echogeniškumo referentiniai dydžiai.....	60
3.3. Periferinių nervų sonografijos žymenys, būdingi pacientams su skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis.....	66
3.3.1. Uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos .....	66
3.3.2. Periferinių nervų skerspjūvio plotų ir skersmens dydžiai, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis .....	69
3.3.3. Periferinių nervų echogeniškumas, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis.....	73
3.3.4. Periferinių nervų echogeniškumo klasės, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis .....	76
3.3.5. Periferinių nervų ultragarsinio tyrimo tikslumas diagnozuojant uždegimines polineuropatijas .....	76
3.4. Periferinių nervų ultragarsinis tyrimas po imunomoduliuojamojo gydymo .....	86
3.4.1. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams sergantiems lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo .....	86
3.4.2. Nervų ultragarsinis tyrimas sergantiems daugiažidinine motorine neuropatija pacientams po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo .....	88
3.5. Skirtingų periferinių nervų ultragarsinio tyrimo protokolų diagnostinis tikslumas ..	91
3.6. Biocheminiai biožymenys uždegiminių polineuropatijų metu.....	99
3.6.1. Fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracijos tyrimas .....	99
3.6.2. MikroRNR raiškos pokyčiai pacientams, sergantiems lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis .....	101
4. REZULTATŲ APTARIMAS .....	103
IŠVADOS.....	115
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	117
SUMMARY .....	118
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS.....	145
PUBLIKACIJOS.....	159
MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ SĄRAŠAS .....	160
PRIEDAI.....	161
CURRICULUM VITAE .....	189
PADĖKA .....	190

## SANTRUMPOS

<b>AN</b>	– alkūninis nervas
<b>BN</b>	– blauzdinis nervas
<b>BON</b>	– blauzdos odos nervas
<b>BUS</b>	– Bochumo ultragarso balas (angl. <i>Bochum Ultrasound Score</i> )
<b>CMT</b>	– Charcot-Marie-Tooth polineuropatija
<b>CNS</b>	– centrinė nervų sistema
<b>C5</b>	– penktoji kaklinė nervinė šaknelė
<b>C6</b>	– šeštoji kaklinė nervinė šaknelė
<b>DMN</b>	– daugiažidininė motorinė neuropatija
<b>EAN/PNS</b>	– Europos neurologijos akademija/Periferinių nervų draugija
<b>ENMG</b>	– elektroneuromiografija
<b>GBS</b>	– <i>Guillain-Barré</i> sindromas
<b>GKK</b>	– gliukokortikoidai
<b>GP</b>	– gydomosios plazmaferezės
<b>I-RODS</b>	– uždegiminių neuropatijų bendrojo neįgalumo skalė sukurta Rasch metodu, (angl. <i>Inflammatory Rasch-built Overall Disability (I-RODS) Scale</i> )
<b>INCAT</b>	– uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė (angl. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale</i> )
<b>IvIg</b>	– intraveninis žmogaus imunoglobulinas
<b>kDNR</b>	– kopijinė deoksiribonukleorūgštis
<b>KMI</b>	– kūno masės indeksas
<b>KN</b>	– klajoklis nervas
<b>LUDP</b>	– lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija
<b>MADSAM</b>	– daugiažidininė įgyta demielinizuojanti sensorinė ir motorinė neuropatija (angl. <i>Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor (MADSAM) neuropathy</i> )
<b>MGUS</b>	– monokloninė gamapatija, kurios reikšmė nėra aiški (angl. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
<b>miRNR</b>	– mikroRNR
<b>MMN-RODS</b>	– daugiažidininės motorinės neuropatijos bendrojo funkcinio neįgalumo skalė sukurta Rasch metodu, (angl. <i>MMN-Rasch-built Overall Disability (MMN-RODS) Scale</i> )
<b>MRC</b>	– Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė (angl. <i>Medical Research Council</i> )

<b>NPV</b>	– neigiamoji prognozė vertė (angl. <i>Negative Predictive Value</i> )
<b>NS</b>	– nervų sistema
<b>NSP</b>	– nervo skrespjūvio plotas
<b>NUG</b>	– nervų ultragarsinis tyrimas
<b>NUP</b>	– neuropatijos ultragarso protokolas (angl. <i>Neuropathy Ultrasound Protocol</i> )
<b>PavSN</b>	– paviršinis stipininis nervas
<b>PavŠN</b>	– paviršinis šeivinis nervas
<b>PGR</b>	– polimerazės grandininė reakcija
<b>PN</b>	– periferinis nervas
<b>NF</b>	– neurofilamentai
<b>pNfH</b>	– fosforilinto neurofilamento sunkioji grandinė
<b>NfL</b>	– neurofilamento lengvoji grandinė
<b>PNS</b>	– periferinė nervų sistema
<b>RNR</b>	– ribonukleorūgštis
<b>SN</b>	– stipininis nervas
<b>SS</b>	– smegenų skystis
<b>ŠN</b>	– šeivinis nervas
<b>ŠL</b>	– Švano ląstelės
<b>TP</b>	– tarpląstelinės pūslelės
<b>TPV</b>	– teigiamoji prognozė vertė (angl. <i>Positive Predictive Value</i> )
<b>UPSS</b>	– ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (angl. <i>Ultrasound Pattern Sum Score</i> )
<b>ŪUDP</b>	– ūminė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija
<b>VidK</b>	– vidurinis kamienas
<b>ViršK</b>	– viršutinis kamienas
<b>VN</b>	– vidurinis nervas
<b>ΔCt</b>	– ciklų slenksčių skirtumas

## IVADAS

Polineuropatijos – tai grupė periferinės nervų sistemos (PNS) ligų, atsirandančių dėl daugybinio periferinių nervų (PN) pažeidimo. Polineuropatijos gali būti paveldėtos, bet daug dažniau įgytos – sukeltos autoimuninių procesų, metabolinių, toksinių ir kitų veiksnių. PNS gali būti pažeista imuninės sistemos sutrikimo, o skirtingos etiologijos uždegiminių polineuropatijų metu gali būti sutrikdomos PN mielino, aksono, Ranvjė sąsmaukos ar šalia jos esančių struktūrų funkcijos. Esant aksono pažeidimui sukeliama aksoninės polineuropatijos, Ranvjė sąsmaukos pažeidimai – paranodopatijos/nodopatijos, dažniausiu atveju stebimas mielino pakenkimas – uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos.

Uždegiminių demielinizuojančių polineuropatijų simptomus daugiausia sukelia sutrikusi Švano ląstelių (ŠL) funkcija [1], kai atsiranda intramielinė edema, deformuojamas mielino dangalas. Pažeistos nervinės skaidulos atrodo paburkusios, turi ryškiai padidėjusį PN skersmenį [2]. Uždegiminės polineuropatijos gali būti klasifikuojamos ne tik pagal ligos patofiziologiją (demyelinizuojančios ar aksoninės), veikimo mechanizmus (sukeltos imuninio atsako, sąlygotos genų mutacijų), bet ir pagal ligos eigą: ūminės ar lėtinės. Ūminei uždegiminei demielinizuojančiai polineuropatijai (ŪUDP) priskiriamas *Guillain-Barré* sindromas (GBS) bei jo variantai, lėtinėms – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija (LUDP) bei jos variantai. Kitų uždegiminių polineuropatijų oficialios klasifikacijos nėra [3], todėl jos skirstomos pagal pagrindinį patofiziologinį mechanizmą ar būklės galinčias jas sukelti: kitos imuninio atsako sukeltos neuropatijos (pvz., daugiažidininė motorinė neuropatija (DMN)), kurios neklasifikuojamos kaip LUDP, bei polineuropatijos, susijusios su hematologinėmis būklėmis [4].

Kadangi uždegiminės polineuropatijos yra ligų grupė, kuri apima įvairių ligų spektrą, bendras šios ligų grupės paplitimas nėra žinomas, literatūroje pateikiami tik dažniausių uždegiminių demielinizuojančių polineuropatijų epidemiologiniai rodikliai. LUDP yra reta liga, kurios nurodytas dažnumas ir paplitimas skirtinguose tyrimuose labai skiriasi. Atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje sergamumo LUDP rodiklis svyravo tarp 0,15–1,6 atveju 100 000 gyventojų per metus, o paplitimas – tarp 0,67–10,3 atvejų 100 000 gyventojų [5]. Kitoje sisteminėje apžvalgoje nurodytas GBS sergamumo rodiklis svyravo tarp 1,1/100 000–1,8/100 000 atvejų per metus [6]. Žinoma, kad DMN paplitimas visame pasaulyje yra mažesnis nei 1 iš 100 000 žmonių [7].

Nors techninės tyrimo galimybės gerėja, tačiau uždegiminių polineuropatijų diagnostika neretai užtrunka, o laiku netaikant gydymo ir progresuojant ligai – sukeliama negrįžtami procesai. Taip pat neretai sutrikdoma kasdienė

veikla, palaiapsniui sukeliama fizinė negalia, galiausiai paveikiamas žmogaus gebėjimas savarankiškai funkcionuoti. Elektroneuromiografija (ENMG) – aukso standartas diagnozuojant periferines neuropatijas, todėl ENMG įtraukta į visų aukščiau minėtų uždegiminių polineuropatijų diagnostikos kriterijus. ENMG laikoma svarbiausiu PNS ligų diagnostikos įrankiu, tačiau turi ir apribojimų: tyrimas sudėtingas, reikalinga didelė patirtis ir įdirbis, be to, dėl tyrimo skausmingumo kai kurių nervų ir raumenų vertinimas yra ribotas [8], ypač sudėtinga jį atlikti vaikams, todėl reikia kitų įrankių, galinčių vertinti PNS.

Nervų ultragarsinis tyrimas (NUG) – itin populiarėjanti neinvazinė technika, naudojama PN tirti. Nervo skerspjūvio plotas (NSP) ir PN skersmuo – dažniausi parametrai naudojami nervo struktūrai, dydžiui bei jų pokyčiams vertinti. Ultragarsinis tyrimas papildo klinikinį ir elektrodiagnostinį tyrimą – suteikia galimybę vertinti ne tik nervo struktūrą, bet ir aplinkinius audinius, nervo vientisumą, vaskuliarizaciją, echogeniškumą, paslankumą [9]. Taip pat atsiranda tyrimų, kurių metu bandoma susieti periferinių nervų sonografinės charakteristikos su biologiniais žymenimis, atspindinčiais autoimuninių procesų sutrikimus, pvz., mikroRNR raiškos pokyčiais [10], bei biologiniais žymenimis, atspindinčiais aksonų pakenkimą, tačiau tokių tyrimų atlikta pavieniai [11,12]. Manoma, kad kai kuriais atvejais ultragarsinis tyrimas gali būti naudingas renkantis gydymo taktiką [13]. Pastebėta, kad pacientams, kuriems nustatytos skirtingos PN echogeniškumo ir dydžio charakteristikos, sukeliamas ne vienodas atsakas į gydymą [14]. Nors tyrimai parodė ultragarsinio tyrimo naudą diagnozuojant uždegimines polineuropatijas, siūloma tik keletas NUG tyrimo protokolų [15–18]. Trūksta duomenų, kurie protokolai tikslesni nustatant ligą. Neatlikta tyrimų, lyginančių atskirus protokolus tarpusavyje, nėra daug duomenų ar NUG tyrimas gali būti vertingas tiriant PN po gydymo.

Siekiant, kad NUG tyrimas būtų rekomenduotas kaip standartinis skirtingų uždegiminių polineuropatijų diagnostikos ar ligos eigos stebėjimo įrankis, būtini tyrimai, užtikrinantys jo standartizaciją. Svarbu NUG protokolo su geriausia diagnostine verte parinkimas bei NUG tyrimo imunomoduliuojamojo gydymo efektyvumui vertinimas. Bandant ieškoti ligos eigos prognozinių biologinių žymenų, tikslingi tolesni skirtingų PN sonografinių charakteristikų sąsajų su biologiniais žymenimis tyrimai.

### **Tyrimo tikslas**

Nustatyti periferinių nervų ultragarsinio tyrimo vertę uždegiminių polineuropatijų diagnostikai.

## **Tyrimo uždaviniai:**

1. Nustatyti nervų ultragarsinio tyrimo metu matuojamų periferinių nervų parametrų referentinius dydžius sveikiems asmenims.
2. Nustatyti periferinių nervų sonografijos žymenis, būdingus pacientams, sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis.
3. Nustatyti periferinių nervų sonografinius pokyčius po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo pacientams sergantiems uždegiminėmis lėtinėmis polineuropatijomis.
4. Palyginti skirtingų nervų ultragarsinio tyrimo protokolų diagnostinį tikslumą.
5. Nustatyti sonografijos žymenų sąsajas su fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija kraujo serume bei mikroRNR raiškos pokyčiais.

## **Tyrimo naujumas ir aktualumas**

Šiame tyrime nustatyta sveikų tiriamųjų periferinių nervų dydžių ir echogeniškumo referentinės reikšmės Lietuvos populiacijai. Atlikta PN parametrų analizė atsižvelgiant į skirtingus demografinius ir antropometrinius duomenis. Manome, kad tai yra pirmasis tokio pobūdžio tyrimas Baltijos šalyse. Ultragarsinis tyrimas atliktas itin plačiai – pagal kelis skirtingus ultragarsinio tyrimo protokolus, įvertintas šių protokolų diagnostinis tikslumas bei pateiktas naujas vietinis ultragarsinio tyrimo protokolai. Tyrime analizuoti galimi PN charakteristikų skirtumai skirtingų uždegiminių polineuropatijų metu. Duomenys apie PN skerspjūvio plotą, skersmens ir echogeniškumo pokyčius trumpuoju laiko periodu po taikyto aktyvaus imunomoduliuojamojo gydymo gali būti vertingi sonografiniai žymenis gydymo atsako vertinimui. Duomenys apie sonografijos charakteristikas ir jų sąsajas su biologiniais žymenimis, atspindinčiais autoimuninius procesus bei aksono pakenkimą leis geriau suprasti grįžtamąją ir negrįžtamąją nervų pažaidas. Tai padės ateityje planuoti tyrimus gydymo veiksmingumui vertinti pagal periferinių nervų sonografines charakteristikas, o NUG gali tapti neinvaziniu objektyviu gydymo tęsimo ar nutraukimo kriterijumi.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Periferinė nervų sistema

### 1.1.1. Periferinės nervų sistemos fiziologija

Somatinė periferinė nervų sistema – PNS dalis, jungianti centrinę nervų sistemą (CNS) su inervuojamais audiniais, susideda iš ventralinių ir dorsali-  
nių nervinių šaknelių, spinalinio nervo, priekinių ir užpakalinių šakų, nervi-  
nių rezginių bei PN [19].

Nervų sistema sudaryta iš ląstelių, vadinamų neuronais, kurie apdoroja ir perduoda informaciją. Neuronai susijungia tarpusavyje sinapsėmis, ir, daly-  
vaujant neuromediatoriams, informacija perduodama iš vieno neurono kitam. Receptinės neurono struktūros – dendritai (trumposios neurono ataugos) si-  
napsėmis jungiasi su kitais neuronais, perduodamos impulsą į neurono kūną. Toliau informacija perduodama impulsui plintant aksonu, anksčiau dėl struk-  
tūros vadintu „ašiniu cilindru“. Neurotransmiteriai arba fermentai, katalizuo-  
jantys jų biosintezę, yra sintetinami perikarione. Vykstant aksonoplazminiam  
transportui, neurotransmiteriai per aksoninius mikrovamzdelius pernešami į  
aksono galą. Neurotransmiterių molekulės yra saugomos sinapsinėse pūslelė-  
se presinapsiniame neurono gale. Distalinėje dalyje aksonas išsišakoja į dau-  
gybę terminalinių ataugų, kontaktuojančių su kitu neuronu [20], tokiu būdu  
impulsas išplinta tolyn neuronų tinklais.

Impulsai PN plinta skirtingais greičiais, o nervinių impulsų laidumas yra  
greičiausias tuose neuronuose, kurių aksonai turi storą mielino sluoksnį. PNS  
mielinas susidaro Švano ląstelei (ŠL) daug kartų apsisukus aplink aksoną,  
taip sudaromas izoliacinis mielino sluoksnis, o toks procesas vadinamas mie-  
linizacija [21]. ŠL yra pagrindinės PN glijos ląstelės, kilusios iš nervinės ke-  
teros – daugiafunkcės embrioninės struktūros, kuri taip pat diferencijuojasi  
į kitus pagrindinius glijos potipius PNS [22]. Mielinizacijai ŠL specifiskai  
atsirenka didesnius aksonus ( $>1 \mu\text{m}$ ) [23], o pats procesas prasideda nuo ry-  
šio su aksonu sukūrimo. Suaktyvėja mielino struktūrinių baltymų, tokių kaip  
mielino baltymas nulis (P0), periferinio mielino baltymo (PMP22), mielino  
bazinio baltymo (MBP) gamyba bei lipidų biosintezė [21]. Mielino suku-  
riama nervinio impulso plitimo apsauga (izoliacija) palengvina veikimo po-  
tencialų saltatorinį sklidimą tarp Ranvjė sąsmaukų [24]. Taigi laidumas yra  
greičiausias tuose neuronuose, kurių aksonai turi ne tik storą mielino sluoksnį,  
bet ir Ranvjė sąsmaukos yra išsidėsčiusios toli viena nuo kitos. Tuo tar-  
pu aksonuose, neturinčiuose mielino dangalo, sužadinimas plinta palyginti  
lėtai – plisdamas per visą aksono membraną. Pagal mielino kiekį aksonai

skirstomi į storai mielinizuotus, silpnai mielinizuotus ir nemielinizuotus. Šios klasės taip pat žymimos raidėmis (1.1.1.1 lentelė).

**1.1.1.1 lentelė.** *Nervinių skaidulų dydžių, impulso sklidimo greičių apžvalga (adaptuota pagal [25])*

Skaidulų grupė	Charakteristika	Skersmuo (μm)	Laidumo greitis (m/s)
Aα	Storai mielinizuotos (stambios skaidulos)	12–20	72–120
Aβ	Storai mielinizuotos (stambios skaidulos)	6–12	36–72
Aδ	Silpnai mielinizuotos (vidutinės skaidulos)	1–6	4–36
C	Nemielinizuotos (smulkios skaidulos)	0,2–1,5	0,4–2,8

PN sudarytas tiek iš mielinizuotų, tiek nemielinizuotų, somatinių ir autonominių nervinių skaidulų, sujungtų jungiamojo audinio dangalais – endoneuriumu, perineuriumu ir epineuriumu, o tiriant PN skerspjuvį stebimos atskiros nervinės skaidulos sugrupuotos į pluoštus, vadinamus fascikulais. Kiekvienas fascikulas apgaubtas perineuriumo – struktūros, sudarytos iš kelių perineurialinių ląstelių sluoksnių ir kolageno, kuri palaiko endoneuralinio skysčio, supančio atskiras mielinizuotas nervines skaidulas ir grupes nemielinizuotų skaidulų, homeostazę. Fascikulai įterpti į jungiamąjį audinį – epifascikulinių epineuriumą, kurio išoriniai sluoksniai sutankėja ir sudaro nervo dangalą. Fascikulų skaičius ir dydis nervuose labai varijuoja – ne tik tarp skirtingų nervų, bet ir tame pačiame nerve skirtingose jo eigos vietose. Todėl nervai gali būti vadinami monofascikuliniais, oligofascikuliniais arba polifascikuliniais [26]. Įvairūs tyrimo metodai parodė, kad PN fascikulų išsidėstymas galimas keliais būdais – stebima tiek kabelinė, tiek pleksiforminė fascikulų organizacija [27], todėl vaizdinių tyrimų metu net tame pačiame PN gali būti stebima skirtinga nervo struktūra.

### 1.1.2. Periferinio nervo pažaida

Kadangi siūlomos PN pažaidos klasifikacijos yra heterogeninės [28–34] pateikiama subendrinta klasifikacija (1.1.2.1 lentelė), o kasdienėje praktikoje dažniausiai naudojama klasifikacija pagal ligos patofiziologiją (demielinizuojanti arba aksoninė PN pažaida).

### 1.1.2.1 lentelė. Subendrinta periferinių nervų pažeidimo klasifikacija

Klasifikacija	Pažeidimo tipai
Pagal pakenktų PN skaičių [28]	Mononeuropatija Daugiažidininė mononeuropatija (lot. <i>Mononeuropatia multiplex</i> ) Polineuropatija
Pagal pakenktų nervinių skaidulų mielinizaciją (storį) [34]	Stambiųjų skaidulų polineuropatija Smulkiųjų skaidulų polineuropatija
Pagal etiologiją [34]	Toksinė polineuropatija Trauminė polineuropatija Autoimuninė polineuropatija Metabolinė polineuropatija Kitos polineuropatijos
Pagal įgijimą [34]	Įgytos polineuropatijos Įgimtos polineuropatijos
Pagal patofiziologinius radinius [29–33]	<b>Aksonopatija:</b> Wallerian degeneracija Aksoninė atrofija Aksoninė distrofija <b>Mielinopatija:</b> Segmentinė demielinizacija Demyelinizacija

PN – periferiniai nervai.

Demyelinizacija yra procesas apibūdinantis mielino dangalo praradimą, kai ŠL yra sunaikinamos arba atsiskiriamos nuo aksonų [33]. Demyelinizacija sukelia klinikinę neurologinę pažeidimą dėl atsirandančio laidumo bloko bei besivystančios aksonų degeneracijos [35]. Uždegiminių periferinių demielinizacinių ligų atveju demielinizacija gali būti segmentinė, kai mielino apvalkalą visiškai sunaikina makrofagai, arba gali įvykti dalinė mielino degeneracija pereinamosiose srityse abipus Ranvjė sąsmaukos dėl autoantikūnų atakos prieš ten esančias struktūras.

Vykstant segmentinei demielinizacijai makrofagai infiltruojasi į endoneuriumą ir įsiterpia tarp mielino plokštelių bei ŠL citoplazmos, tokiu būdu vėliau mielinas pašalinamas fagocitozės būdu. Makrofagams iš Ranvjė sąsmaukos ir šalia esančių sričių įsiskverbęs į ŠL citoplazmą, pažeistos ŠL persidiferencijuoja į uždegiminius demielinizuojančius ŠL tipus, kurie gali sukelti mielino sluoksnių atskyrimą, jo degeneraciją. Ir priešingai – pereinamosiose srityse, esančiose abipus Ranvjė sąsmaukų vykstanti demielinizacija, kurią sukelia autoantikūnai, nesukelia nuo uždegiminių demielinizuojančių ŠL tipų priklausomos makrofagų infiltracijos bei vėlesnės segmentinės nervo demielinizacijos [36].

Aksonopatija – procesas, kuriam būdingas struktūrinis arba funkcinis aksono pažeidimas. Polineuropatijų metu gali būti stebima aksoninė atrofija,

kuriai būdingas PN skersmens mažėjimas [37]. Aksoninė atrofija gali būti nu-  
lemta tiek pirminių aksonopatijų, tiek antrinių, atsirandančių dėl mielino pa-  
žaidos. Dėl nesugebėjimo užtikrinti maistinių medžiagų ir energijos poreikių  
distalinėse aksono dalyse pasireiškia pirminė aksonopatija (pvz., metabolinių  
ligų metu). Antrinė aksonopatija vystosi esant ryškiam mielino pakenkimui  
[38]. Šie procesai daro įtaką nervo dydžiui – nervo skersmuo mažėja [39].

**Apibendrinimas.** PNS – dalis, jungianti CNS su inervuojamais audiniais.  
Impulsai PN plinta skirtingais greičiais, o impulsų laidumas yra greičiausias  
tuose neuronuose, kurių aksonai turi storą mielino sluoksnį. Mielino danga-  
las ne tik suteikia galimybę impulsui plisti daug greičiau, tačiau gali keisti ir  
PN dydį. Galimas skirtingas fascikulų skaičius ir išsidėstymas, o tai nulemia  
skirtingą PN struktūrą tame pačiame nerve. PN pažaida gali vystytis dėl dau-  
gybės priežasčių. Svarbiausi patofiziologiniai procesai yra demielinizacija ir  
aksonopatija. Demielinizacijos metu skirtingi uždegiminiai (makrofagų in-  
filtracija arba autoantikūnų ataka) patogeneziniai mechanizmai sukelia PN  
struktūrinę pažaidą. Polineuropatijų metu gali būti stebimas aksono pakenki-  
mas, kuris gali būti tiek pirminis, tiek antrinis – sukeltas mielino pažaidos, dėl  
ko vystosi taip pat aksoninė atrofija, mažėja PN apimtis – nervo skersmuo.

## 1.2. Demielinizuojančios periferinės nervų sistemos ligos

Uždegiminės neuropatijos laikomos imuninės kilmės (angl. *immune-me-  
diated*) sutrikimų grupe [40]. Šios periferinės neuropatijos išsivysto, kai pra-  
randama imuninė tolerancija periferinio nervo struktūroms. Dažniausios au-  
toimuninės kilmės uždegiminės periferinės neuropatijos yra *Guillain-Barré*  
sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija, dau-  
giažidininė motorinė neuropatija, imunoglobulino M anti–mielinui asocijuo-  
to glikoproteino (MAG) antikūnų sukelta paraproteineminė neuropatija, taip  
pat neuropatijos, susijusios su vaskulitu ar virusinėmis infekcijomis [41,42].  
Nors kliniškai ir patogeneziskai autoimuninės periferinės neuropatijos yra he-  
terogeniškos, joms būdingas bendras bruožas – imuninis procesas, nukreiptas  
prieš periferinio nervo komponentus, kurį medijuoja aktyvuoti T limfocitai,  
makrofagai, komplemento sistema ar antikūnai. Šie veiksniai veikia atskirai  
arba tarpusavyje sąveikaudami ir sukelia demielinizaciją bei įvairaus laipsnio  
aksonų pažeidimą [43].

### 1.2.1. *Guillain-Barré* sindromas ir jo variantai

*Guillain-Barré* sindromas (GBS) – ūminė autoimuninė nervų demieliniza-  
ciją sukelianti liga [44]. Daugumai GBS atvejų prieš tai pasireiškia viršutinių  
kvėpavimo takų arba virškinamojo trakto infekcijos [45]. Žinoma, kad GBS

susijęs buvusiomis su *C. jejuni* [20], *M. pneumoniae* infekcijomis, citomegalo viruso, Epštein-Barro, herpetinėmis ar gripo infekcijomis, taip pat anamnezėje buvusiomis traumomis, operacijomis, gydymu monokloniniais antikūnais ar vakcinacija [35]. Remiantis klinikiniais, ENMG radiniais ir morfologiniais požymiais, GBS yra klasifikuojamas į kelis potipius: ūminę uždegiminę demielinizuojančią poliradikuloneuropatiją (ŪUDP), ūminę motorinę aksoninę neuropatiją ir ūminę motorinę bei sensorinę aksoninę neuropatiją [46] bei GBS variantus, pažeidžiančius specifiskai tik tam tikrus periferinius nervus („regioniniai variantai“), ir Millerio-Fišerio sindromą [47,48]. Europoje ir Šiaurės Amerikoje dažniausia GBS forma – ŪUDP, o Azijos šalyse – ūminė motorinė aksoninė neuropatija [49,50]. ŪUDP metu stebima segmentinė PN demielinizacija su uždegiminiais (limfocitų ir makrofagų) infiltratais [51], o kliniškai būdingas kylantis paralyžius, jutimo sutrikimai, esant agresyviai ligos eigai – kvėpavimo funkcijos sutrikimas, kuris vystosi per kelias valandas ar dienas [52]. Kai kuriems pacientams taip pat pasireiškia ryški autonominės nervų sistemos disfunkcija: širdies ritmo sutrikimai, arterinė hipotenzija, virškinamojo trakto motorikos sutrikimai, šlapimo susilaikymas [53].

ENMG tyrimo metu maždaug 80 proc. pacientų ligos eigoje nustatomi nervinio impulso laidumo sulėtėjimo arba laidumo bloko požymiai: nervo laidumo greitis dažniausiai yra mažesnis nei 60 proc. normos, tačiau procesas yra židininis ir pažeidžiami ne visi nervai, stebimi prailgėję distaliniai motoriniai latentiniai laikai, pakitusios F bangos, tačiau net iki 20 proc. pacientų nervų laidumo tyrimai gali būti normalūs [54]. Nervo biopsija GBS pacientams atliekama retai, nes daugeliu atvejų diagnozė pakankamai patikimai nustatoma remiantis klinikiniais, elektrofiziologiniais ir smegenų skysčio (SS) tyrimų rezultatais. Tiriant pacientų PN bioptatą, nustatoma daugiažidininė ir atsitiktinai pasiskirsčiusios demielinizacijos sritys šalia Ranvjė sąsmaukų, lydimos židiniškai ryškesnės endoneuriumo limfocitinės infiltracijos ir endoneuriumo edemos [55].

### **1.2.2. Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija ir jos variantai**

Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija – įgyta autoimuninė PNS demielinizuojanti liga, kuriai būdinga laipsniškas motorinių ir sensorinių funkcijų praradimas [56]. Imuninė sistema pirmiausia atakuoja ir pažeidžia PN mielino dangalą, stebima segmentinė demielinizacija bei vėliau – aksonų degeneracija [35]. Tiksli LUDP patogenezė nėra iki galo aiški, tačiau, manoma, kad įtraukiami tiek ląstelinio, tiek humoralinio imunitetų mechanizmai [57]. LUDP simptomai vystosi lėtai, tačiau progresuoja, o neurologiniai sutrikimai pasiekia piką ne anksčiau nei po 8 savaičių nuo simpto-

mų atsiradimų pradžios [56], o kai kuriais atvejais ligos eiga gali būti recidyvuojanti – remituojanti. Liga dažniausia prasideda parestezijomis ir silpnumu distalinėse galūnėse bei sutrikusia eisena. Klinikinio tyrimo metu nustatomas progresuojantis simetriškas proksimalinių ir distalinių raumenų silpnumas, jutimų sutrikimas bei susilpnėję arba išnykę saugyslių – antkaulio refleksai. Tipinė LUDP dažniau nustatoma vyrams, gali išsivystyti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai nustatoma tarp 40 ir 60 metų amžiaus [15]. LUDP variantai – distalinis, daugiažidininis, židininis, motorinis, sensorinis – skiriasi pagal ligos eigą bei reikalauja papildomo ištyrimo ir turi atitikti specifinius diagnostinius kriterijus. Nėra žinoma, ar patogeneziniai mechanizmai skiriasi tarp tipinės LUDP ir jos variantų, tačiau yra duomenų, jog LUDP variantai laikui bėgant gali pereiti į tipinę LUDP formą [15,58–60].

Nervų laidumo tyrimai rodo demielinizacijos požymius, įskaitant sulėtėjusius motorinių nervų laidumo greičius, pailgėjusius distalinius motorinius latencijos laikus, uždelstas F bangų latencijas, taip pat dalinį motorinį laidumo bloką (mažiausiai 30–50 proc. proksimalinės amplitudės sumažėjimą) arba patologinę temporalinę dispersiją (proksimalinio motorinio atsako trukmės pailgėjimą 30 proc. ar daugiau) [61]. Išliekant neaiškiai diagnozei po ENMG tyrimo ar esant atipinei ligos eigai, gali būti atliekama nervo biopsija. Biopsijos radiniai sergant LUDP daugiausia apima demielinizaciją ir mononuklearinių ląstelių infiltraciją. Gali būti nustatoma antrinė aksoninė degeneracija, dažniausiai lydima regeneruojančių skaidulų sankaupų [62]. Taip pat būdingi vadinamieji „svogūno formos sustorėjimai“ (angl. „onion bulbs“) [63], kurie PN susidaro dėl pasikartojančios aksonų demielinizacijos, po kurios seka nesėkmingi remielinizacijos bandymai. Dėl šios priežasties aplink aksonus susiformuoja daugybiniai koncentriški ŠL ataugų ir pamatinių membranų sluoksniai. Nepaisant vykstančio remielinizacijos proceso, aksonai dažnai išlieka plonai mielinizuoti arba net visai nemielinizuoti [64], taip pat gana dažnas radinys – imunoglobulinų ir komplemento sankaupos [65].

### **1.2.3. Daugiažidininė motorinė neuropatija**

Daugiažidininė motorinė neuropatija (DMN), kitaip vadinama daugiažidininė motorinė neuropatija su laidumo blokais – reta įgyta uždegiminė polineuropatija, kuriai būdinga motorinė neuropatija, pasireiškianti progresuojančiu asimetrišku raumenų silpnumu be jutimo sutrikimo [66,67]. ENMG tyrimo metu stebimi laidumo blokai, dažnai ir tam tikras aksonų pakenkimas [68]. Skirtingais duomenimis, teigiami anti-GM1 antikūnų titrai randami apie 50 proc. DMN atvejų [69]. Žinoma, kad imuninė sistema vaidina svarbų vaidmenį ligos mechanizmuose, tačiau tiksli šios neuropatijos patogenezė taip pat lieka neaiški [70]. Manoma, kad laidumo blokus sukelia antikūnų

ataka, paveikianti natrio kanalus ir kitus PN komponentus Ranvjé sąsmaukose, ir taip sutrikdoma jonų kanalų funkcija [71–73].

Motorinis laidumo blokas laikomas pagrindiniu DMN elektrofiziologiniu požymiu ENMG tyrimo metu [74], tačiau kai kuriais, net kliniškai tipiniais DMN atvejais, laidumo bloko gali ir nepavykti nustatyti. Tai gali būti susiję su proksimaliniu laidumo bloku, dėl ko jį sunku patvirtinti EMNG tyrimo metu.

Nervo biopsija DMN atliekama retai ir paprastai nėra informatyvi, nes rutiniškai atliekama iš blauzdos odos nervo (BON) arba kitų sensorinių nervų, kurie DMN ligos atvejais dažniausiai išlieka kliniškai ir elektrofiziologiškai nepakitę [75]. Patologiniai sensorinių skaidulų pakitimai parodė, kad demielinizuojantis patofiziologinis procesas gali paveikti ir sensorines skaidulas, tačiau mažesniu laipsniu nei motorines [76]. Autoriai nurodė, kad nors DMN yra liga, turinti ryškų polinkį pažeisti motorines nervines skaidulas, tai nėra išimtinai motorinė patologija, nors kliniškai ir elektrofiziologiškai taip atrodytų. Šie kontraversiški radiniai reikalauja papildomo PN ištyrimo, bandant geriau suprasti sensorinių skaidulų pažaidą DMN metu.

Nervo biopsija iš motorinių nervų prieinama tik keliuose centruose ir neabejotinai yra labiau invazyvi nei sensorinio nervo biopsija [75]. Nobile-Orazio E. su bendraautoriais diagnostiniais tikslais 7 pacientams, sergantiems DMN, atliko 8 PN biopsijas nervo laidumo bloko vietoje. Septyniuose iš 8 tirtų ėminių nustatyti patologiniai pakitimai, įskaitant įvairaus laipsnio daugiažidininę nervinių skaidulų degeneraciją, sumažėjusį didelio skersmens skaidulų kiekį, padidėjusį remielinizuotų skaidulų skaičių bei ryškias regeneruojančių skaidulų sankaupas. Dviejuose ėminiuose buvo stebėti nedideli epineuriniai perivaskuliniai uždegiminiai infiltratai. Akivaizdžios segmentinės demielinizacijos ar „svogūno formos sustorėjimų“ (angl., *onion bulbs*) nurodančių remielinizaciją, nenustatyta [77].

Aprašyti radiniai skiriasi nuo tų, kurie histologiniuose tyrimuose nustatomi sergant LUDP, kai stebimas „svogūno formos sustorėjimo“ (angl., *onion bulbs*) formavimasis bei įvairaus laipsnio uždegiminių ląstelių infiltracija – demielinizacijos ir remielinizacijos požymiai nervinėse skaidulose. Šie skirtumai parodo, kad tarp LUDP ir DMN vyrauja skirtingi patofiziologiniai mechanizmai [78].

**Apibendrinimas.** GBS, LUDP ir DMN – tai imuninės kilmės uždegiminės polineuropatijos (angl. *immune-mediated*), kurias sukelia imuninės sistemos veiklos sutrikimai, o etiologija iki galo nėra žinoma. Ligos skiriasi eiga, klinika bei baigtimis. ENMG metu stebimas nervų laidumo sulėtėjimas, tačiau pakitimai nėra specifiški nei vienai uždegiminei polineuropatijai, o DMN metu patologiųjų pakitimų radimas gali būti itin sudėtingas. LUDP biopsijos

radiniai nurodo demielinizaciją ir aktyvius uždegiminius procesus, taip pat gali būti stebima ir antrinė aksoninė degeneracija bei vadinamieji „svogūno formos sustorėjimai“ (angl. „onion bulbs“). GBS metu nervo biopsijoje būdingi ryškūs uždegiminiai pakitimai, nustatomos daugiažidininės ir atsitiktinai pasiskirsčiusios demielinizacijos sritys, lydimos limfocitinės infiltracijos ir endoneuriumo edemos. Nors DMN metu nervo biopsijos atliekamos retai, tačiau atlikto tyrimo rezultatai patvirtino nežymius demielinizacijos/remielinizacijos pakitimus ir sensoriniuose nervuose. DMN bioptatuose radiniai nuo GBS ir LUDP skiriasi tuo, kad nestebima aktyvių uždegiminių pakitimų. Uždegiminių polineuropatijų metu atliktų biopsijų rezultatai nurodo tiek skirtingus, tiek persidengiančius šių ligų patogenezinius mechanizmus.

### 1.3. Periferinių nervų ultragarsinis tyrimas

Periferinių nervų ultragarsinis tyrimas – itin populiarėjanti neinvazinė technika, naudojama PN ištyrimui. NUG tyrimas naudojamas PN anatominei struktūrai tirti, vertinti aplinkinius audinius, nervo vientisumą, vaskuliarizaciją, echogeniškumą, jo paslankumą. Dėl palyginti nesudėtingo taikymo ir plataus prieinamumo NUG tapo domėjimosi objektu prieš maždaug du dešimtmečius [79], o per pastaruosius 10 metų paskelbta vis daugiau tyrimų, kuriuose aprašomas NUG tyrimo taikymas polineuropatijų diagnostikoje [80]. 2021 m. tam tikrų PN matavimo vietų nervo skersjūvio ploto (NSP) matavimai buvo įtraukti į Europos neurologijos akademijos ir Periferinių nervų (EAN/PNS) draugijos LUDP diagnostikos ir gydymo rekomendacijas kaip papildomas diagnostinis kriterijus [15]. Tai pabrėžia augančią NUG tyrimo kaip diagnostinio įrankio svarbą ir jo reikšmę.

Kadangi NUG tyrimas yra neinvazinis, atliekamas greitai ir yra pigus, jis galėtų tapti puikiu žymeniu tiriant dėl galimos skirtingos nervo pažaidos įvairių PNS ligų metu [81], tačiau tam reikalinga ne tik kompetencija, bet ir standarizuoti protokolai. Taip pat svarbi ir tyrėjo patirtis: tyrėjas turi būti susipažinęs su normaliu PN vaizdu atsižvelgiant į nervo dydį, nervo ir fascikulų anatomiją, echogeniškumą bei aplinkinių audinių morfologiją [79].

NUG tyrimu galima vertinti šiuos sonografinius parametrus 1) NSP, 2) NSP kitimą nervo anatominė eiga, 3) PN echogeniškumą, 4) PN vaskuliarizaciją ir 5) nervo judrumą [82].

Paprastiausias ir dažniausias naudojamas parametras yra NSP, kurio padidėjimas leidžia įtarti uždegiminį procesą, edemą ar nervo infiltraciją. NSP padidėjimas gali būti židininis (apsiribojantis trumpu PN segmentu), regioninis (apimantis didesnius segmentus) arba difuzinis (apimantis visą PN). Šie pokyčiai gali pasireikšti viename nerve (vienžidininiai), keliuose nervuose (daugiažidininiai) arba visuose nervuose ir nervinėse šaknelėse (generalizuo-

ti). Be to, PN padidėjimas gali turėti tam tikrą vyraujančią pasiskirstymą, pavyzdžiui, proksimalinį, apimančią nervines šakneles, rezginius ir proksimalinius PN segmentus [79]. Kartu su NSP padidėjimu, kartais stebimas pavienių ir kelių fascikulų padidėjimas.

Kitas dažnai naudojamas sonografijos parametras – PN echogeniškumas [83,84] gali būti vertinamas arba subjektyviai, remiantis tyrėjo patirtimi [82] arba taikant kiekybinius metodus [85]. PN ultragarsiniame tyrime gali atrodyti hiperechogeniški (ypač fascikulai dėl randinio audinio, fibrozės ar aksoninio pažeidimo) arba hipoechogeniški (dėl uždegimo ar edemos).

Vertinant PN vaskuliarizaciją gali būti taikoma Doplerio ultragarsinio tyrimo technika. Nors normalūs PN spalvinio Doplerio signalo paprastai nerodo, tačiau esant PN kompresijai ar uždegimiams pokyčiams stebimas sustiprėjęs intraneuralinis kraujotakos signalas. Nervo judrumas paprastai vertinamas įstrigimo neuropatijų atvejais, pavyzdžiui, riešo kanalo ar kubitalinio kanalo sindromo metu [82].

Tam, kad būtų galima analizuoti galimus patologinius PN pokyčius, pirmiausia, itin svarbu turėti visų vertinamų PN referentines (normos) reikšmes. Nepaisant to, kad atlikta tyrimų įvairiuose pasaulio regionuose [86–88], kurių metu atlikti PN dydžių matavimai, vis dar išlieka neaišku, ar NUG tyrimo PN matavimų rezultatai skiriasi tarp skirtingų etninių, amžiaus grupių, ar įtakos turi antropometriniai rodikliai [86]. Kitas sonografijos parametras – PN echogeniškumas [83,84] – daugiausia analizuotas tik uždegiminių polineuropatijų metu [86].

**Apibendrinimas.** NUG tyrimas – neinvazinė technika, naudojama PN anatominei struktūrai tirti. Tyrimo atlikimui reikalingas technikos, protokolų išmanymas, svarbi tyrėjo patirtis. Dažniausia naudojami sonografijos parametrai – NSP ir nervo echogeniškumas. Tam, kad būtų galima analizuoti galimus patologinius PN pokyčius, pirmiausia itin svarbu turėti visų vertinamų PN dydžių ir echogeniškumo referentines reikšmes išvestas savo laboratorijoje.

#### 1.4. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai

Nors nemažai tyrimų parodė NUG tyrimo naudą diagnozuojant įvairias uždegimines polineuropatijas, kasdieniam naudojimui siūlomi tik keli ultragarsinio tyrimo protokolai [15,89–91]. Ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (angl. *Ultrasound Pattern Sum Score*) – UPSS, ultragarsinio tyrimo protokolai „Bochumo ultragarso balas (angl. *Bochum Ultrasound Score*)“ – BUS [92] ir išplėstinė BUS versija – neuropatijos ultragarso protokolai (angl. *Neuropathy Ultrasound Protocol*) – NUP [93] – yra geriausiai žinomi ir daž-

niausiai literatūroje aptariami protokolai, taikomi uždegiminių polineuropatijų diagnostikai.

#### **1.4.1. Ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (angl. *Ultrasound Pattern Sum Score*)**

Ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (angl. *Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS)*) yra gana platus protokolas, sudarytas iš trijų poskalių (A, B ir C), apimančių viršutinių ir apatinių galūnių sensomotorinių PN, kaklinių nervų šaknelių, klajoklinio nervo (KN) bei sensorinių nervų vertinimą. UPSS protokolas buvo sukurtas, kai Grimm su bendraautorais atliko tyrimą, kurio metu retrospektyviai išanalizavo 61 paciento, sergančio ūmine ar poūme neuropatija NUG tyrimo duomenis [94]. Rezultatai buvo palyginti su 28 sveikų kontrolinių asmenų duomenimis. Remiantis gautais duomenimis, buvo sukurta ultragarsinių vaizdų struktūros suminio balo sistema (UPSS) su trimis poskaliais: UPS-A sudarė sensomotoriniai nervai (vidurinis nervas (VN) žaste, ties alkūne ir dilbio viduryje, alkūninis nervas (AN) žaste bei dilbio viduryje, blauzdinis nervas (BN) pakinklyje ir ties čiurna, šėivinis nervas (ŠN) pakinklyje), UPS-B – penktos (C5) ir šeštos (C6) kaklinių nervinių šaknelių diametrai ir klajoklis nervas (KN), bei UPS-C – BON matavimas blauzdoje. Vėliau šios balų sistemos pritaikomumas buvo perspektyviai patikrintas 10 pacientų, sergančių lėtinėmis neuropatijomis, ir 14 pacientų, kuriems buvo neaiškios kilmės ūminės ar poūmės periferinės polineuropatijos. Tyrimo metu UPS-A poskalyje kiekvienas padidėjęs PN vertintas 1 balu, o jei nervo padidėjimas viršijo > 50 proc. slenkstinės vertės skirti 2 balai, UPS-B poskalyje kiekvienos nervinės šaknelės skersmens arba KN padidėjimas vertintas 1 balu, o UPS-C – blauzdos odos nervo padidėjimas taip pat vertintas 1 balu. Maksimalus galimas pradiniam UPSS protokolo įvertis buvo 20 balų (UPS-A – 16 balų, UPS-B – 3 balai, UPS-C – 1 balas). Šio tyrimo metu autoriai nustatė, kad UPS-A poskalis pasižymėjo didžiausiu jautrumu (80 proc.) ir specifiškumu (95,9 proc.), o bendras ne mažesnis kaip 7 iš 16 balų leido diagnozuoti LUDP tirtoje populiacijoje, esant 80 proc. teigiamajai prognozei (TPV). Nustatyta, kad UPS-A ir UPSS balai buvo reikšmingai didesni LUDP atvejais nei kitų neuropatijų ir kontrolinėje grupėje ( $p < 0,001$ ). Autoriai taip pat apskaičiavo, kad UPS-B  $\geq 1$  balas, kai kitose poskaliuose balai išlieka nepadidėję, UPS-B poskalis gali diagnozuoti GBS 63 proc. jautrumu ir 90,5 proc. specifiškumu. Pateiktos rekomendacijos, kad LUDP galima diagnozuoti, kai UPSS  $\geq 10$  balų ir/ arba UPS-A  $\geq 7$  balai, o GBS – kai UPS-B  $\geq 1$  balas, kai UPSS  $< 10$  balų ir/arba UPS-A  $< 7$  balai. UPSS-C poskaliaus balas buvo teigiamas visiems, išskyrus vieną, LUDP pacientams, tačiau taip pat buvo nustatytas ir kai kurių kitų neuropatijų atvejais, įskaitant

GBS pacientus, todėl, be UPS-A ir UPS-B, jis papildomai nepagerino diferencinės diagnostikos tarp skirtingų neuropatijų.

Nors UPSS protokolas iš pradžių buvo sukurtas siekiant atskirti GBS nuo LUDP, vėliau paaiškėjo, kad jis taip pat gali būti naudingas diagnozuojant kitas įgytas neuropatijas, tokias kaip DMN bei daugiažidininę įgytą demielinizuojančią sensorinę ir motorinę neuropatiją (angl. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor (MADSAM) neuropathy*), taip pat įvairias paveldimas bei su paraproteinemijomis susijusias polineuropatijas [79].

Vėliau Grimm ir bendraautoriai atliko UPSS protokolo slenkstinių verčių perskaičiavimą bei paties UPSS protokolo papildymą, kurio trukmė 30–40 min. Į šį tyrimą įtraukti 100 sveikų kontrolinių asmenų, kuriems atliktas NUG tyrimas. Remiantis naujais norminiais duomenimis, UPSS protokolas buvo pertvarkytas. Ribinės vertės buvo perskaičiuotos pagal gautus vidurkius, prie jų pridendant du standartinius nuokrypius. Pats UPSS protokolas papildytas į UPS-C posakį papildomai įtraukiant du sensorinių nervų matavimus: paviršinio stipininio nervo (PavSN) po atsiskyrimo ties alkūne ir paviršinio šėivinio nervo (PavŠN) skerspjūvio plotų matavimus. Atitinkamai maksimalus UPSS protokolo įvertis tapo 22 balai (UPS-A 16 balų, UPS-B 3 balai, UPS-C 3 balai) [91]. Kiekvienai PN reikšmei, kuri viršijo > 100 proc. slenkstinės ribos vertės, buvo skiriamas 1 balas, o viršijus > 150 proc. – 2 balai, o kiekvienas C5 ir C6 nervinių šaknelių bei KN bei sensorinių nervų skersmens padidėjimas taip pat buvo vertinamas 1 balu.

#### **1.4.2. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolas „Bochumo ultragarso balas“ (angl. „*Bochum Ultrasound Score*“)**

NUG tyrimo „Bochumo ultragarso balo“ (angl. „*Bochum Ultrasound Score*“ (*BUS*)) protokolas buvo sukurtas siekiant taip pat atskirti LUDP nuo GBS. Protokolas sukurtas po to, kai buvo ištirti 75 sveiki asmenys, 20 LUDP sergančių pacientų ir 20 pacientų, kurie anksčiau buvo persirgę GBS [95]. LUDP grupėje sonografinis įvertinimas buvo atliktas vidutiniškai po 4,55 metų (SN 3,5), o GBS grupėje – vidutiniškai po 3,4 metų (SN 2,91) nuo ligos pradžios. Atsižvelgiant į nustatytus skirtumus tarp šių ligų, į galutinį protokolą įtraukti šie NSP matavimai: AN Gijono kanale ir žaste, SN spiraliniame kanale ir BON blauzdoje tarp lateralinės ir medialinės dvilypio blauzdos raumens (lot. *musculus gastrocnemius*) galvų. Vertinimo sistema apėmė dvi taisykles: (1) pacientui buvo skiriamas 1 balas už kiekvieną iš minėtų anatominių vietų, kuriose nustatytas patologiškai padidėjęs NSP, lyginant su kontroline grupe; (2) jei pacientui to paties nervo patologiškai padidėjęs NSP plotas buvo nustatytas abiejose kūno pusėse, vis tiek buvo skiriamas tik 1 balas. Atsižvelgiant į tai, kiekvieno paciento bendras suminis balas galėjo svyruoti nuo 0 iki

4 balų. BUS protokolo diagnostinei vertei nustatyti NUG atliktas 10 pacientų, sergančių LUDP ir 21 pacientui, persirgusiam GBS. BUS slenkstinė vertė  $\geq 2$  balai, skyrė LUDP nuo GBS 90 proc. jautrumu ir 90,4 proc. specifiškumu (teigiamoji prognozinė vertė (TPV) 81,8 proc; neigiamoji prognozinė vertė (NPV) 95 proc.). Taip pat BUS tyrimas prospektyviai įvertintas, siekiant nustatyti jo pritaikomumą 8 pacientų grupėje, kurie buvo nukreipti dėl galimos ūminės/poūmės poliradikuloneuropatijos. Galutinė diagnozė kiekvienu iš 8 atvejų buvo nustatyta remiantis klinikiniu ir elektrofiziologiniu ištyrimu: 5 tiriamieji atitiko LUDP ir 3 – GBS diagnozę, NUG tyrimas atliktas praėjus 2,6 savaitėms (SN 1,8) nuo ligos pradžios. BUS slenkstinė vertė  $\geq 2$  balai, skyrė LUDP nuo GBS 80 proc. jautrumu ir 100 proc. specifiškumu (TPV 100 proc., NPV 75 proc.) [95].

Vėliau BUS protokolas (1 žingsnis), išplėstas Neuropatijos ultragarso protokolu (angl. *Neuropathy Ultrasound Protocol (NUP)* (2 ir 3 žingsniais), nurodant, kad BUS/NUP protokolai gali padėti nustatyti LUDP, DMN, GBS ir net vieną iš LUDP variantų – daugiažidininę įgytą demielinizuojančią sensorinę ir motorinę neuropatiją (angl. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor (MADSAM) neuropathy*), taip pat vaskulito sukeltą ar paraproteineminę neuropatiją [93]. Į tyrimą buvo įtraukti 110 pacientų, kurie po klinikinio ir ENMG tyrimų buvo sugrupuoti: 38 sirgo simetrine sensorine/motorine/sensomotorine polineuropatija, 25 pacientai – simetrine sensorine/motorine/sensomotorine aksonine polineuropatija, 22 – asimetrine sensorine/motorine/sensomotorine demielinizuojančia polineuropatija ir 25 asimetrine sensorine/motorine/sensomotorine aksonine polineuropatija. Vertinimo sistema liko tokia pati kaip BUS: pacientui skiriamas 1 balas už kiekvieną iš matuotų anatominių vietų, kuriose nustatomas NSP padidėjimas, o jei tam tikro NSP padidėjimas nustatomas abiejose kūno pusėse, pacientui vis tiek skiriamas tik 1 balas.

Pirmiausia atliekamas pirmas žingsnis (pagal BUS protokolą), jei BUS yra  $\geq 2$  balai, diagnozuojama LUDP, o jei BUS  $< 2$  balai, pereinama prie 2 žingsnio. Antro žingsnio metu vertinamas VN ir AN skerspūvio plotai dilbyje bei blauzdinio NSP čiurnoje (ties medialine kulkšnimi). Jei bent vienoje iš minėtų anatominių vietų nustatomas NSP padidėjimas, diagnozuojama DMN, o jei patologinių pokyčių nenustatoma, pereinama prie 3 žingsnio. Trečio žingsnio metu vertinamas VN skerspūvio plotas ties riešu ir AN skerspūvio plotas ties alkūne. Jei bent vienoje iš minėtų anatominių vietų nustatomas PN padidėjimas, diagnozuojama MADSAM (angl. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor neuropathy*), jei ne – pereinama prie 4 žingsnio. Remiantis tyrimu, manoma, kad pacientus, kurie pasiekė 4 žingsnį tikslinga tirti dėl kitos imuninės kilmės neuropatijos (pvz., vaskulitinės arba paraproteineminės). Tyrimo metu padaryta išvada, kad NUP leido teisingai

klasifikuoti 42 iš 49 (85,7 proc.) pacientų, sergančių LUDP, 13 iš 15 (86,9 proc.) pacientų, sergančių DMN, ir 5 iš 5 (100 proc.) pacientų, sergančių MADSAM (angl. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor neuropathy*) [93]. Remiantis protokolo autorių duomenimis, ištyrimas užtrunka apie 30 min. [93].

### **1.4.3. Europos neurologijos akademijos/Periferinių nervų draugijos rekomenduojamas protokolas lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikai**

Kuriant EAN/PNS gaires buvo išanalizuoti duomenys, gauti iš 12 kohortinių tyrimų, vertinusių ultragarsinio tyrimo naudą LUDP diagnozei, kuriuose nustatyta, kad LUDP nervų padidėjimas daugiausia stebimas proksimaliniuose rankų nervų segmentuose ir kaklinėse nervinėse šaknelėse. Kuriant rekomendacijas labiausia atsižvelgta į tuos tyrimus, kuriuose buvo apskaičiuotos slenkstinės vertės, galinčios atskirti uždegimines polineuropatijas nuo kliniškai panašių būklių.

Goedee ir bendraautorių atlikto tyrimo metu, iširti 75 anksčiau gydymo negavę pacientai su įtariama uždegimine polineuropatija (LUDP, Lewis-Sumner sindromu, DMN) ir 70 pacientų, sergančių aksoninėmis polineuropatijomis ar šonine amiotrofine skleroze, kurie sudarė kontrolinę grupę. Pacientams atliktas platus viršutinių ir apatinių galūnių bei petinio rezginio NUG. Nustatyta, kad VN padidėjimas dilbyje  $> 10 \text{ mm}^2$ , žaste  $> 13 \text{ mm}^2$  ir bet kurio petinio rezginio kamieno  $> 8 \text{ mm}^2$  buvo 99 proc. specifiskas lėtinėms uždegiminėms neuropatijoms. Sutrumpintas NUG tyrimo protokolas pasižymėjo dideliu jautrumu (83–95 proc.), TPV siekė 100 proc., NPV – 98 proc., diferencijuojant LUDP, Lewis-Sumner sindromą ir DMN nuo kliniškai panašių būklių, o tyrimo trukmė buvo tik apie 15min. Padarytos išvados, kad šis tyrimas suteikia II klasės įrodymus, kad nesant klinikinių požymių, rodančių paveldimą demielinizuojančią neuropatiją, NUG tyrimas, esant proksimalinių VN segmentų ir petinio rezginio padidėjimui, tiksliai nustato pacientus, sergančius įgytomis lėtinėmis uždegiminėmis neuropatijomis [96].

Herraets ir bendraautorių atlikto tyrimo metu tirti 100 pacientų, kuriems kliniškai įtarta lėtinė uždegiminė polineuropatija. Visiems pacientams buvo atliktas NUG tyrimas, išsamūs standartizuoti nervų laidumo tyrimai ir kiti būtini diagnostiniai tyrimai. Lėtinės uždegiminės neuropatijos diagnozė buvo nustatoma, remiantis ENMG pakitimais arba NUG tyrimo rezultatais, remiantis aukščiau minėtu protokolu [96]. Šio tyrimo autoriai nurodo, kad NUG atliktas, matuojant standartizuotose vietose abipus: VN 1/3 dilbio, VN 1/2 žaste, matuotos C5, C6 ir C7 nervų šaknelės (tačiau ne petinio rezginio kamienai). NUG ištyrimas užtruko maždaug 20 minučių, o tyrimas buvo lai-

komas patologiniu, jei bent vienoje iš matuotų vietų buvo nustatytas vienpusis arba abipusis PN padidėjimas. Lėtinės uždegiminės neuropatijos diagnozė buvo nustatyta 38 pacientams. NUG tyrimo jautrumas ir specifiskumas nustatant uždegimines polineuropatijas buvo atitinkamai 97,4 proc. ir 69,4 proc. (NPV – 97,7 proc., TPV – 66,1 proc.). Papildoma NUG tyrimo vertė nustatant gydomą lėtinę uždegiminę neuropatiją buvo 21,1 proc, jei diagnozė buvo nustatoma tik remiantis ENMG. Padaryta išvada, kad NUG tyrimas ir ENMG yra viena kitą papildančios metodikos, o NUG įtraukimas reikšmingai pagerina lėtinių uždegiminių neuropatijų nustatymą. Šis tyrimas suteikė IV klasės įrodymus, kad NUG yra tikslus diagnostinis metodas nustatant lėtinės uždegimines neuropatijas [97].

Herraets ir bendraautorių perspektyvinio daugiacentrio tyrimo tikslas buvo patvirtinti anksčiau aprašyto sonografinio protokolo diagnostinį tikslumą [96] nustatant lėtinės uždegimines polineuropatijas bei nustatyti papildomą NUG tyrimo vertę diagnozuojant pacientus, kuriems efektyvus gydymas. Į tyrimą trijuose centruose įtraukta 100 pacientų, kuriems kliniškai įtarta lėtinė uždegiminė neuropatija. Tyrimo protokolą sudarė neurologinis ištyrimas, laboratoriniai tyrimai, nervų laidumo ir NUG tyrimai. Papildomai buvo validuotas sutrumpintas sonografinis protokolas (VN dilbyje ir žaste ir C5 kaklinė nervinė šaknelė). NUG tyrimas atliktas abipus ir tokio protokolo jautrumas ir specifiskumas nustatant lėtinės uždegimines polineuropatijas buvo atitinkamai 87,4 proc. ir 67,3 proc. NUG tyrimas leido nustatyti iki 25 proc. daugiau pacientų, kuriems efektyvus gydymas. Šis daugiacentris tyrimas taip pat pateikė IV klasės įrodymus, kad NUG tyrimas pagerina lėtinių uždegiminių polineuropatijų diagnostiką [98].

EAN/PNS gairėse nurodoma, kad LUDP diagnozė tampa labiau tikėtina, jei nustatomas nervo padidėjimas bent dviejose vietose proksimaliniuose VN segmentuose ir (arba) petiniame rezginyje (VN dilbyje  $> 10 \text{ mm}^2$ , VN žaste  $> 13 \text{ mm}^2$ , petinio rezginio kamienai  $> 9 \text{ mm}^2$  arba kaklinėse nervinėse šaknelėse  $> 12 \text{ mm}^2$ ) [99].

**Apibendrinimas:** Minėti protokolai skiriasi savo apimtimi: EAN/PNS rekomendacijose nėra aiškiai nurodyta, ar reikalingi abipusiai PN matavimai [98,100], BUS/NUP protokolas visais atvejais atliekamas tiriant abi puses, o UPSS protokolas atliekamas vienoje pusėje – dešinėje – esant simetrinėms neuropatijoms. Priklausomai nuo apimties, skiriasi ir pacientų ištyrimo trukmė. Nors ir stengiamasi sukurti kuo paprastesnį protokolą, vis dėlto BUS ir UPSS protokolai reikalauja nemažai papildomų žingsnių ir žinių interpretuojant rezultatus po paties atlikto tyrimo, EAN/PNS pasiūlytas protokolos atrodo tiek apimtimi, tiek interpretacija ženkliai paprastesnis. Tačiau EAN/PNS rekomendacijose taip pat tiksliai nenurodoma kelios nervinės šaknelės ar ka-

mienai turėtų būti matuojami, o tyrimų metodikos, kuriomis pagrįstas pats protokolas taip pat labai skiriasi. Skirtingų tyrimų metu akcentuojama itin aukšta protokolų diagnostinė vertė, tačiau, mūsų žinomis, iki šiol nėra atlikta tyrimų, kurie būtų palyginę juos vienoje pacientų kohortoje.

## **1.5. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems polineuropatijomis**

### **1.5.1. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems įgytomis uždegiminėmis demielinizuojančiomis polineuropatijomis**

Remiantis skirtingais šaltiniais [101] PN skerspjūvio padidėjimas, sergant LUDP yra dažnas ir stebimas nuo 64 iki 89 proc. atvejų. Paprastai vyrauja proksimalinių viršutinių galūnių PN segmentų ir petinio rezginio padidėjimas [93,94,102,103], o šių sričių PN dydžių vertinimas duoda didžiausią diagnostinę vertę [96,104,105]. Nurodoma, kad VN skerspjūvio padidėjimas dilbyje  $>10 \text{ mm}^2$ , žastyje  $>13 \text{ mm}^2$ , taip pat bet kurio petinio rezginio kamieno  $>8 \text{ mm}^2$  buvo 99 proc. specifiskas lėtinėms uždegiminėms neuropatijoms. Sutrumpintas didelės skiriamosios gebos ultragarso protokolas, skirtas šiam patologiniam nervų padidėjimui nustatyti, pasižymėjo dideliu jautrumu (83–95 proc.), teigiamąją prognozinę vertę (100 proc.) ir neigiamąją prognozinę vertę (98 proc.) atskiriant LUDP, Lewis-Sumner sindromą ir DMN nuo kliniškai panašių būklių [96].

Pagal NUG tyrimo rezultatus, pacientų, sergančių LUDP, periferiniai nervai (PN), atsižvelgiant ne tik į NSP, tačiau ir echogeniškumą, gali būti suskirstyti į tris klases: pirmai klasei priskiriami hipoechogeniški padidėję – rodantys aktyvų uždegimą – PN [80]. Gali būti matomos padidėjusios skaidulos arba PN gali atrodyti padidėjęs ir hipoechogeniškas be aiškios skaidulų struktūros. Antrai klasei – tiek hipoechogeniški, tiek ir hiperechogeniški padidėję PN (galbūt rodantys aksonų degeneraciją), ir trečiai – nesustorėję PN, kas nurodo „išsekusią“ arba „išgydytą“ ligą be aktyvaus uždegimo. Pastebėta, kad pacientams, kurių PN pagal NUG tyrimo rezultatus priskiriami pirmajai klasei, pasiekiami geresni gydymo rezultatai. O pacientams, sergantiems LUDP, kurių PN priskiriami antrajai ar trečiajai klasei – pasiekiami prastesni gydymo rezultatai arba iš vis negaunama atsako į skiriamą tokį patį gydymą [102].

Buvo pastebėta, kad NSP padidėjimas tampa homogeniškesnis esant ilgesei ligos trukmei nei naujai diagnozuotų LUDP atvejais, kuomet NSP padidėję segmentiškai. Kai kurių atliktų tyrimų duomenimis, NUG radiniai koreliuoja su ENMG radiniais, ligos trukme bei uždelstu gydymu, tačiau tyrimų, analizavusių PN dydžių sąsajas su klinika, o kartais ir ligos trukme, rezultatai

kontraversiški: Padua ir bendraautorai nustatė, kad NUG metu analizuoti PN dydžiai koreliuoja su ligos trukme: kaklinių nervinių šaknelių NSP vertės buvo atvirksčiai susijusios su ligos trukme (dešinė C5:  $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ; kairė C5:  $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ; dešinė C6:  $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ; dešinė C7:  $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ; dešinė C8:  $r = -0,84$ ,  $p < 0,01$ ) [106]. Padaryta išvada – kuo ilgesnė ligos trukmė, tuo mažesni kaklinių nervinių šaknelių NSP įverčiai. Zaidman ir bendra autorių atliktame tyrime stebėtas PN pokytis tarp pirminio ir paskutinio NUG matavimų rezultatų (vidutiniškai stebėta 24 mėnesiai (4–70 mėn.)) [107]. Nustatyta, kad remisijos metu nervų NSP normalizavosi arba sumažėjo daugiau nei tiems, kurie nepasiekė remisijos (10 iš 13, palyginti su 0 iš 10;  $p = 0,0001$ ). Taip pat, kad PN buvo nepadidėję arba sumažėję ( $> 30$  proc. sumažėjimas) dažniau pacientams, kurių plaštakos sugriebimo jėga pagerėjo arba išliko gera, palyginti su pacientais, kurių sugriebimo jėga silpnėjo (12 iš 16 vs. 0 iš 3;  $p = 0,04$ ). NSP dažniau normalizavosi pacientams, kuriems išnyko demielinizacijos požymiai ENMG, palyginti su pacientais, kuriems demielinizacija išliko (7 iš 7 vs. 6 iš 12;  $p = 0,04$ ). Laikui bėgant PN dydis labiau sumažėjo pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu buvo nustatytas NSP padidėjimas ir kurie pasiekė remisiją, nei tiems, kurie remisijos nepasiekė ( $-41$  proc. palyginti su  $7$  proc.,  $p = 0,04$ ). Kerasnoudis ir bendra autorių pateiktuose rezultatuose skelbiama, kad NUG nekoreliuoja nei su ENMG, nei su pacientų funkcijos sutrikimu [90]. Hong ir bendra autorai taip pat nerado ryšio tarp klinikinio vaizdo ir PN vaizdinių tyrimų rezultatų [104].

PN pokyčiai sergant GBS gali pasireikšti dar ankstyvoje ligos eigoje: kaklinių nervinių šaknelių, viršutinių, rečiau – apatinių galūnių PN bei klajoklio nervo (KN) padidėjimas [108–110] stebimas jau pirmosiomis dienomis [101] nuo simptomų atsiradimo [111] arba netgi dar prieš atsirandant PN laidumo pakitimams ENMG [105].

Didelės skiriamosios gebos NUG atskleidė daugiažidininį NSP padidėjimą esant DMN. Pastebėta, kad NUG duomenys nekoreliuoja nei su ligos klinikiškai išraiška, nei su elektrofiziologiniais radiniais [112]. DMN būdingas regioninis bei pavienių fascikulų padidėjimas, kai stebimi padidėję fascikulai šalia normalių toje pačioje PN vietoje [113]. NSP padidėjimas aptinkamas petiniaime rezginyje ir viršutinių bei apatinių galūnių dideliuose PN [114,115]. NUG tyrimo rezultatai, kai nustatomas daugiažidininis NSP padidėjimas, leidžia patikimai atskirti sergančiuosius DMN nuo sergančiųjų šonine amiotrofinė skleroze bei sveikų asmenų, pasižymėdami aukštu diagnostiniu jautrumu (87–100 proc.) ir specifiskumu (94–100 proc.) [81,114,116].

NUG tyrimo vaizdų sąsaja su radiniais PN biopatuose patvirtinta Hartig ir bendra autorių atliktame tyrime [117]. LUDP sergantiems pacientams pagal UPSS protokolą atliktas NUG tyrimas. Retrospektyviai buvo palyginta sono-

grafinė PN morfologija su nervo histologija. Tyrimo metu analizuota biopsija, kuri buvo atlikta 18 pacientų. 11 iš šių 18 biopsijų nustatyti ūminio uždegimo požymiai (pvz., makrofagai, T limfocitai, perineurinė edema) arba lėtinės demielinizacijos požymiai (pvz., „svogūno formos sustorėjimai“ (angl. „onion bulbs“). Derinant nervo ir fascikulų dydį, echogeniškumą ir histologinius duomenis pradinio įvertinimo metu, buvo išskirtos jau anksčiau minėtos trys PN klasės: hipoechogeninis nervo padidėjimas, PN padidėjimas su papildomais hiperechogeniniais fascikulais ar perifascikuliniu audiniu daugiau nei 50 proc. tirtų segmentų arba beveik nepastebimas nervo padidėjimas.

### **1.5.2. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams, sergantiems kitomis polineuropatijomis**

NUG tyrimo nauda tirta ir kitų polineuropatijų diagnostikoje. Analizuojant galimus PN pokyčius genetinių polineuropatijų metu, atlikta nemažai tyrimų, iš kurių daugiausia Charcot-Marie-Tooth (CMT) polineuropatija sergantiems pacientams. Daugiausia tirti pacientai, sergantys demielinizuojančiais CMT potipiais, rečiau – aksoninėmis formomis [80]. Vieno tyrimo metu tirti 24 pacientai (12 sergančių CMT1A, 7 – CMT2 bei 5 – CMT X polineuropatija), kuriems atlikus dešiniojo viduriniojo nervo (VN) dydžio matavimą dilbyje padaryta išvada, kad NUG tyrimas yra patikimas metodas, leidžiantis nustatyti PN hipertrofiją ir fascikulų padidėjimą pacientams, sergantiems CMT. Taip pat nustatyta, kad CMT1A sonografiškai gali būti atskiriama nuo kitų CMT potipių ir kontrolinės grupės [118]. Kitame atliktame tyrime 56 CMT1A pacientams atlikus NUG tyrimą nustatyta VN, alkūninio (AN) ir šėivinio nervų (ŠN) sustorėjimas bei stipri PN dydžio koreliacija su ligos sunkumu. Teigta, kad NSP gali būti potencialus biožymuo, atspindintis PN pažeidimo laipsnį ir ligos progresavimą sergant CMT1A [119]. Priešingai nei demielinizuojančiose CMT formose, aksoninėse CMT formose pastebimas tik minimalus PN padidėjimas [13,80,119]. Tyrimų metu, kurie analizavo pacientų, sergančių paveldima neuropatija su polinkiu į spaudimo paralyžius nustatyta, kad PN sustorėjimas stebimas ties galimomis PN suspaudimo vietomis (VN riešo kanale, AN alkūnėje, ŠN ties šėivikaulio galva) [120]. Šeiminės transtiretino amiloidinės polineuropatijos metu nustatomas PN sustorėjimas PN proksimaliniuose segmentuose, petiniame rezginyje. Tokie pakitimai nustatomi dar iki simptomų pasireiškimo pradžios [121]. Skirtingi PN radiniai stebimi pacientų PN skirtingų paraproteinemijų metu. Pacientams, sergantiems monoklonine gamapatija, kurios reikšmė nėra aiški (MGUS), gali būti stebimas nežymus, regioninis PN padidėjimas [101].

**Apibendrinimas:** PN skerspjūvio padidėjimas, sergant LUDP yra dažnas ir stebimas nuo 64 iki 89 proc. atvejų. Paprastai vyrauja proksimalinių viršutinių galūnių PN segmentų ir petinio rezginio padidėjimas. Pagal NUG tyrimo rezultatus (NSP ir echogeniškumą), pacientų, sergančių LUDP, PN gali būti suskirstyti į tris klases: pirmajai klasei priskiriami PN rodantys aktyvų uždegimą, antrajai – rodantys aksonų degeneraciją, trečiajai „išsekusią“ arba „išgydytą“ ligą be aktyvaus uždegimo. Šios sonografinės charakteristikos atitinka nervo biopsijos histologinio tyrimo rezultatus. Vis dėlto daugumos atliktų tyrimų duomenų sąsajos tarp NUG tyrimo rezultatų ir paraklininių tyrimų išlieka kontraversiškos. Ypač reikalingi detalesni tyrimai analizuojantys ryšį tarp NUG tyrimo rezultatų ir paciento funkcinės negalios, norint suprasti PN morfologinių pokyčių reikšmę klinikinei ligos išraiškai.

### **1.6. Nervų ultragarsinis tyrimas po taikyto gydymo, pacientams sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis**

Atliktame tyrime, į kurį įtraukti 54 pacientai, sergantys LUDP, o iš jų 21 pacientas stebėtas ilgiau nei 6 mėnesius, palyginus VN ir AL 10 matavimo vietų NSP tarp pirmojo ir paskutinio vizito reikšmingų skirtumų nenustatyta [14]. Kadangi laikui bėgant NSP pokyčių ir klinikinių simptomų tendencijos skyrėsi, pacientai buvo suskirstyti į 4 grupes. I, II ir III grupėse nustatytas klinikinis pagerėjimas arba stabilumas, o IV grupėje – klinikinis pablogėjimas. I grupėje NSP sumažėjo iki normos ribų, II grupėje NSP didėjo, III grupėje vidutiniškai padidėję NSP išliko stabilūs, IV – mažėjo arba padidėjo (į grupę pateko tik du tiriamieji). Visi pacientai, kuriems nustatyti ryškiai padidėję NSP, priklausė II grupei ir stebėjimo laikotarpiu jiems nustatytas tolimesnis NSP didėjimas. I – III grupėse stebėtas teigiamas atsakas į gydymą. IV grupės pacientų klinikinė ligos eiga buvo blogėjanti (1.6.1 lentelė).

Kitame tyrime pagal vyraujančią NUG vaizdą (NSP, echogeniškumą, fascikulų dydį) ir histologinius duomenis, pacientai taip pat suskirstyti į klases [117]. I klasė: reikšmingai padidėję nervai (padidėjimas apibrėžtas pagal UPSS protokolo įvertį, kai UPSS  $\geq 5$  balai) su vyraujančiais hipoechogeniškais fascikulais ir be jungiamojo audinio padidėjimo (atspindintis aktyvų uždegimą ir „svogūno formos sustorėjimo“ (angl. „onion bulbs“) tipo struktūras). II klasė: reikšmingai padidėję (UPSS  $\geq 5$  balai) PN, stebimi padidėję fascikulai bei padaugėję jungiamojo audinio (> 50 proc. matavimo vietų) – galimai atspindintys aksoninę degeneraciją. III klasė: nepadidėję PN arba padidėję neženkliai (UPSS < 5 balai), kartais stebimas padidėjęs PN echogeniškumas (atspindintis „išsekusią“ arba „išgydytą“ ligos stadiją be aktyvaus uždegimo). Nustatyta skirtinga vyraujanti PN charakteristika tarp negydytų ir gydytų pacientų pradinio matavimo metu: pacientų įtrauktą į tyrimą, ku-

rie prieš tai nebuvo gydyti, PN dažniau buvo padidėję ir hipoechogeniški (I klasė). Pastebėta, kad pacientams, kuriems PN pagal charakteristikas buvo priskirti taip pat I klasei, pasiektas geresnis gydymo efektas, todėl padaryta išvada, kad NUG tyrimas turi papildomą vertę ne tik diagnostikai, bet ir gali prognozuoti gydymo atsaką. Atliekant NUG tyrimą dinamikoje po 12 mėn., nustatyta, kad pacientų kurių PN buvo padidėję ir gautas teigiamas klinikinis efektas į gydymą, NSP dinamikoje sumažėjo. Ir atvirkščiai – pacientų, kurių NSP buvo padidėjęs, tačiau klinikinė būklė pablogėjo – PN apimtis dinamikoje dar padidėjo.

Fisse ir bendraautorių atliktame tyrime vertinta klinikos (stabili ir progresuojanti) ir PN echogeniškumo ryšys ligos eigoje [122]. Nustatyta, kad pacientai, kuriems pradinio NUG tyrimo metu nustatyti hipoechogeniški PN, turėjo geresnį atsaką į taikomą gydymą. Pacientams, kuriems nustatyti hiperechogeniški viršutinių galūnių nervai, klinikinis pablogėjimas pasireiškė dažniau, kai tuo tarpu pacientų su hipoechogeniškais viršutinių galūnių nervais laikui bėgant išliko stabilūs arba netgi pagerėjo. Atliekant pakartotinius matavimus ir stebint dinamikoje, pastebėta, kad nervo echogeniškumas dinamikoje nekinta. Remiantis tyrimo rezultatais, padaryta išvada, kad PN echogeniškumas yra tinkamas prognozinis veiksnys atsakui į gydymą prognozuoti (tikimasi geresnio gydymo rezultatų gydant pacientus, kurių PN hipoechogeniški), tačiau nėra efektyvus įrankis ligos eigos vertinimui.

Fionda ir bendraautorių atliktame tyrime, kurio metu pacientai, sergantys LUDP stebėti 3 metus, o kartojant NUG dinamikoje, pastebėta, kad ligos eigoje NSP didėja [123]. Autorių teigimu, ypač NSP didėja tuose segmentuose, kuriuose atliekant ENMG stebima demielinizacija. Tyrimo metu, padaryta išvada, kad NSP didėjimas siejamas su progresuojančiu uždegiminiu procesu.

Niu ir bendraautorių atlikto tyrimo metu daugiausia dėmesio skirta pacientų sergančių LUDP KN pokyčiams dinamikoje [124]. Nustatyta, kad KN NSP LUDP metu yra didesnis nei sveikų kontrolinių. Taip pat pastebėta, kad KN pokyčiai atsirandantys ligos eigoje koreliuoja su kitų PN (VN ir AN) pokyčiais. Nepaisant KN padidėjimo, autonominės nervų sistemos (NS) klinikinių požymių nestebėta.

Athanasopoulos ir bendraautorių [125] aprašytas klinikinis atvejis, kurio metu NUG naudotas PN būklei vertinti, stebint aktyvią ligos eigą bei jos remisiją. Pastebėta, kad aktyviu ligos periodu NSP buvo padidėjęs ir palaipsniui didėjo progresuojant ligai. Pasiekus remisiją nustatyta, kad PN ne tik nebedidėja, tačiau netgi ėmė mažėti. Tyrimo metu padaryta išvada, kad NUG gali būti vertingas kaip biožymuo ligos aktyvumui vertinti atipinės LUDP eigos metu.

Rattay ir bendraautorių atlikto tyrimo metu 17 pacientų, sergančių DMN, buvo atlikti pradiniai NUG tyrimai, iš kurių 12 pacientų buvo stebėti nuo 6 iki

12 mėn [112]. Nesamas arba tik regioninis nervo padidėjimas (pvz., normalūs segmentai greta padidėjusių to paties nervo segmentų) buvo vertinamas 0 balų, o nehomogeniškai padidėję nervai (t. y., segmentai, kuriuose padidėjimas viršijo 150 proc., buvo greta segmentų, kuriuose padidėjimas viršijo 100 proc.) – 1 balu. Homogeniškai padidėję nervai buvo vertinami 2 balais (jei padidėjimas visose nervo atkarpose viršijo 100 proc.) arba 3 balais (jei padidėjimas visose atkarpose viršijo 150 proc.). Visiems DMN sergantiems pacientams nustatytas bent lokalus, o dažniausiai – daugiažidininis NSP padidėjimas. Taip pat nustatyti padidėję pavieniai nervų fascikulai ( $> 3 \text{ mm}^2$ ) tiek kliniškai ir elektrofiziologiškai pažeistuose ( $> 90$  proc.), tiek nepažeistuose ( $> 70$  proc.) PN. Analizuojant galimus PN dydžių pokyčius dinamikoje, reikšmingo skirtumo tarp pradinio ir matavimo dinamikoje PN dydžių įverčių nenustatyta, tačiau pastebėta, kad beveik 40 proc. matuotų PN pasikeitė homogeniškumas: beveik 20 proc. PN tapo generalizuotai padidėję, nors fascikulų storis dinamikoje ir nesikeitė. Tyrimo metu, nustatytas teigiamas ryšys tarp prastesnės paciento raumenų jėgos ir nervo padidėjusio UPSS balų įverčio (1.6.1 lentelė).

**Apibendrinimas:** Atliktų tyrimų metu pastebėta, kad pacientai skiriasi pagal PN sonografinius parametrus, ligos eigą bei gautą atsaką į gydymą. Pacientus suskirsčius į 4 grupes nustatyta, kad grupėse, kuriose NSP sumažėjo iki normos ribų, NSP didėjo ar vidutiniškai padidėjo NSP išliko stabilūs, nustatytas klinikinis pagerėjimas arba stabilumas [14]. Panašūs rezultatai gauti ir kito tyrimo metu kai buvo pastebėta, kad pacientų kurių PN buvo padidėję ir gautas teigiamas klinikinis efektas į gydymą [117]. Analizuojant PN echo-geniškumą, nustatyta, kad pacientai, kuriems pradinio NUG tyrimo metu nustatyti hipoechogeniški PN, gauna geresnį atsaką į taikomą gydymą, o pacientai, kuriems nustatyti hiperechogeniški – klinikinis pablogėjimas pasireiškė dažniau [122]. Tiriant pacientus, sergančius DMN, dinamikoje pastebėta, kad reikšmingo skirtumo tarp pradinio ir matavimo dinamikoje nėra, tačiau keitėsi PN homogeniškumas [112]. Visi atlikti tyrimai PN pokyčius analizavo praėjus keliems mėnesiams nuo pradinio matavimo, taikant aktyvų imunomoduliuojamąjį gydymą, tačiau vis dėlto lieka neaišku, kaip greitai vyksta šie morfologiniai PN pokyčiai, todėl tikslingi tolimesni tyrimai analizuojant galimus PN pokyčius iškart po gydymo.

**1.6.1 lentelė.** Svarbiausi publikuoti, analizuojančių periferinių nervų dydžių ir echogeniškumo pokyčius po gydymo, tyrimų duomenys

Autorius	Data	Tiriamųjų skaičius, N, liga	Stebėtų tiriamųjų skaičius, n (gydymas stebėjimo metu)	Stebėjimo laikas (mėn.)	Matavimo vieta arba protokolas	Rezultatas
Niu ir kt. [14]	2019	54 LUDP, 54 kontr.	21 (5 GKK + kiti imunosupresantai, 6 GKK+ IvIg, 10 GKK)	> 6	VN ir AN NSP (10 segmentų abipus)	Sudarytos 4 grupės pagal NUG pokyčius ir kliniką. I, II, III grupėse gautas klinikinis pagerėjimas, IV – pablogėjimas. I–III nustatyti bendri bruožai: I NSP sumažėjo iki normos, II NSP padidėjo, III išliko NSP padidėjęs
Hartig ir kt. [117]	2018	80 LUDP	80 (54 IvIg, 9 GKK + imunosupresantai, 11 imunosupresantai + IvIg arba GKK, 6 gydymas neskirtas)	12	UPSS protokolas	Pagal NUG ir histologinius duomenis, sudarytos trys klasės. I klasė: reikšmingai padidėję PN su vyraujančiais hipoechogeniškais fascikulai ir be jungiamojo audinio padidėjimo. II klasė: reikšmingai padidėję PN, padidėję fascikulai bei padaugėję jungiamojo audinio. III klasė: nepadidėję PN arba padidėję neženkliai, kartais stebimas padidėjęs PN echogeniškumas. Negydytų pacientų, PN dažniau buvo padidėję ir hipoechogeniški (I klasė). I klasėje pasiektas geresnis gydymo efektas.
Rattay ir kt. [112]	2017	17 DMN, 17 kontr.	12 (IvIg)	6–12	UPSS protokolas	Negauta PN dydžių skirtumo tarp pradinio ir matavimo dinamikoje, tačiau 38,9 proc. atvejų pasiketė PN homogeniškumas – padidėjo homogeniškumo balas
Fisse ir kt. [122]	2019	20 LUDP	20 (Nenurodoma)	Iki 44 mėn	BN ir ŠN pakinklyje, VN ir AN žaste ir dilbyje, SN spiraliname kanale echogeniškumas (naudojant programinę įrangą ImageJ)	Pacientams, kuriems nustatyti hipoechogeniški PN gautas geresnis klinikinis atsakas į gydymą. PN echogeniškumas ligos eigoje nekito

### 1.6.1 lentelės tęsinys

Autorius	Data	Tiriamųjų skaičius, N, liga	Stebėtų tiriamųjų skaičius, n (gydymas stebėjimo metu)	Stebėjimo laikas (mėn.)	Matavimo vieta arba protokolas	Rezultatas
Fionda ir kt. [123]	2021	23 LUDP	23 (13 GKK, IvIg, GP arba imunosupretantais, iš jų 2 gydymą nutraukė. 9 gydymas netaikytas, tačiau anksčiau skirtas imunomoduliuojamasis gydymas, 1 gydymas netaikytas)	Iki 48	NSP VN ir AN abipus: pažastyje, žaste, dilbyje, ŠN pakinklyje	NSP koreliavo su ligos sunkumu, taip pat atvirkščiai koreliavo su nervo laidumo greičiu (NCV) ir sudėtinio raumens veikimo potencialo (cMAP) amplitude. Stebėjimo laikotarpiu NSP padidėjo 51 proc. nervų segmentų, ir šis padidėjimas koreliavo su INCAT balų didėjimu, taip pat su NCV ir cMAP sumažėjimu.
Niu ir kt. [124,125]	2020	43 LUDP, 8 CMT1A, 105 kontr.	18 (GKK)	< 20	KN, VN, AN NSP (matuota 10 segmentų)	Dinamikoje vertintas KN ir VN bei AN santykis dinamikoje, kuris arba didėjo arba mažėjo ligos eigoje.
Athanasopoulos ir kt. [125]	2020	1 nodopatija (anti – neurofascinas 155)	GP, rituksimabas, IvIg, GKK	12	BUS protokolas	NSP koreliavo su klinicine eiga: esant aktyviai ligos eigai stebimas PN NSP didėjimas, stabilizavus būklę – NSP mažėjimas. Naudojamas max NSP/min NSP santykis pokyčiams vertinti.

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikulopatija; kontr. – kontrolė; NUG – nervų ultragarsinis tyrimas; IvIg – intraveninis žmogaus imunoglobulinas; PN – periferinis nervas; NSP – nervo skerspjūvio plotas; VN – vidurinis nervas; AN – alkūninis nervas; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; PN – periferiniai nervai; BN – blauzdinis nervas; ŠN – šėvinis nervas; SN – stipinis nervas; GP – gydymosi plazmaferėzės; ENMG – elektroneuromiografija; CMT1A – Charcot-Marrie-Tooth 1A tipas; GKK – gydymas gliukokortikoidais; KN – klajoklis nervas; UPSS – ultragarso vaizdo struktūros suminis balas; BUS – Bochumo ultragarsinis balas; NCV – nervo laidumo greitis; cMAP – sudėtinio raumens veikimo potencialo amplitudė; INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė.

## 1.7. Biologiniai žymenys

Kai kuriais atvejais, ypač kai stebima atipinė uždegiminės polineuropatijos eiga, itin greitas, ar atvirkščiai, itin lėtas ligos progresavimas, gali būti sunku vertinti ligos eigą atliekant tik neurologinį ištyrimą, ar naudojant klausimus. Paraklininiai bei intervenciniai tyrimai atliekami ne visuose centruose, todėl kartais diagnostinis ištyrimas gali būti ne visada lengvai prieinamas. Taip pat svarbu, kad ir patys tiksliausi tyrimai (tokie kaip ENMG) tam tikroje ligos stadijoje gali būti ne tokie informatyvūs, dėl to gali būti sunku priimti teisingus sprendimus. Tokiais atvejais būtų vertinga turėti paprastai ir greitai atliekamus biožymenis, pavyzdžiui, iš biologinių skysčių.

Žinoma, kad yra biožymenų kandidatų, kurie atspindi struktūrinius PN pažeidimus skirtingų polineuropatijų metu. Tyrimų metu vertinama ne tik jų diagnostinis jautrumas, tačiau daug dėmesio skiriama ir ieškant žymenų, galinčių vertinti ir atsaką į gydymą [126]. Sergant PNS ligomis gali būti pažeidžiamos skirtingos PN struktūros, todėl reikalingi biožymenys, kurie atspindėtų jų pažeidimą [127].

### 1.7.1. Mielino pažeidimo biožymenys

Šiuo metu yra žinomi bent keli biologinių skysčių žymenys, atspindintys demielinizaciją [128]. Ekstraląstelinis sfingomielinas – sfingolipidas, esantis mielino apvalkale tiek periferinėje, tiek centrinėje NS. Sergant tiek GBS, tiek LUDP, nustatyta didesnė sfingomielino koncentracija SS palyginti su įvairiais neuždegiminiais neurologiniais sutrikimais bei aksoninėmis polineuropatijomis [129].

Neuralinės ląstelių adhezijos molekulė, kitaip CD56, (angl. *Neural cell adhesion molecule, NCAM*) – imunoglobulinų superšeimos narys, ekspresuojamas kelių tipų nervinėse ląstelėse, įskaitant ŠL [127]. Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad sergant demielinizuojančiomis polineuropatijomis (tiek uždegiminėmis, tiek CMT1A), NCAM molekulių kiekis kraujo serume buvo didesnis nei sveikų asmenų ar sergančiųjų aksoninėmis neuropatijomis [127,130].

Serumo p75 neurotrofinio receptoriaus (angl. *P75 neurotrophin receptor*) – transmembraninio baltymo, ekspresuojamo ŠL (bei kai kuriuose centrinės nervų sistemos (CNS) neuronuose) – kiekis buvo padidėjęs sergant uždegiminėmis demielinizuojančiomis neuropatijomis [127,128], o transmembranazė serino proteazė 5 – transmembraninis baltymas, ekspresuojamas ŠL, padidėjęs CMT1A sergančių pacientų kraujo serume [131].

## 1.7.2. Aksono pažaidos biožymenys

Gliocitinis fibrilinis rūgšties baltymas (angl. *Glial fibrillary acidic protein (GFAP)*) – filamentų baltymas, ekspresuojamas astrocituose CNS ir nemielinizuojančiose ŠL PNS. Manoma, kad šio baltymo kiekis ŠL padidėja po aksono pažeidimo, todėl jis gali būti netiesioginis aksonų pažeidimo žymuo [127,132].

S-100B yra kitas glijos baltymas, ekspresuojamas CNS glijos ląstelėse ir ŠL PNS. Nustatyta, kad S-100B kiekis SS yra padidėjęs sergant GBS [127,133–135], o viename tyrime jo koncentracija SS koreliavo su pasveikimo trukme [133].

Osteopontinas – plačiai ekspresuojamas baltymas, taip pat randamas ŠL, dalyvaujantis uždegiminiuose procesuose ir, tikėtina, aksonų regeneracijoje [136]. Padidėjęs osteopontino kiekis SS buvo nustatytas GBS, o didesnis kiekis koreliavo su didesniu neįgalumu ūmios fazės metu [127,137].

NF – pagrindinės neuronų citoskeleto sudedamosios dalys, atliekančios svarbų vaidmenį palaikant neuronų struktūrinį vientisumą ir funkciją. Šie ilgi, siūliški baltymai sudaryti iš kelių skirtingų subvienetų: neurofilamento lengvosios (NfL), vidurinės, ir sunkiosios grandinių (NfH), taip pat  $\alpha$ -interneksino ir periferino [138]. Žinoma, kad NF suteikia struktūrinę atramą itin asimetriškai neuronų geometrijai ir ypač ryškiam mielinizuotų aksonų radialiniam plėtimuisi, kuris yra esminis faktorius efektyviam nervinio impulso laidumo greičiui užtikrinti.

Žinoma, kad NF koncentracijos didėjimas įvairių neurologinių ligų metu yra nespecifiškas, nes NF subvienetų funkcijos praradimas gali sukelti neuronų struktūrinius pakitimus.

Iki šiol geriausiai ištirtas aksonų pažeidimo biožymuo neurodegeneracinių ligų (pvz., Alzheimerio ligos, išsėtinės sklerozės, Parkinsono ligos ir kt.) metu yra NfL. NfL – citoskeleto baltymas, kuris patenka į SS ir kraują esant įvairiems CNS sutrikimams bei periferinėms neuropatijoms [127]. NfL koncentracijos padidėjimas SS ir/arba kraujo serume GBS metu laikomas blogos ligos baigties prognozinio rodikliu [139,140]. Pacientams, sergantiems LUDP (tiek gydytiems, tiek negydytiems), skirtingų tyrimų metu ištyrus NfL, gauti kontraversiški rezultatai, kurie galėtų būti paaiškinami skirtingu aksonų pažeidimu skirtingose LUDP formose [127,141,142].

NfH kaip aksono pažaidos žymuo buvo aprašytas gerokai anksčiau nei NfL. Atlikti tyrimai, parodė, kad didesnės NfH koncentracijos SS prognozuoja aksoninį pažeidimą ir blogesnę ligos baigtį pacientams sergantiems GBS [127,134,135,143]. Taip pat nustatyta, kad serumo NfH kiekis buvo didesnis sergant cukrinio diabeto sąlygota polineuropatija, lyginant su tais, kuriems nustatytas cukrinis diabetas be polineuropatijos [144]. Žinoma, kad NfH pa-

šalinimas iš neurono pelėms, sumažino didelio skersmens aksonų diametrą ir sukėlė su amžiumi susijusią motorinių aksonų atrofiją [145].

**Apibendrinimas:** Šiuo metu yra žinomi bent keli biologinių skysčių žymenys, tokie kaip, sfingolipidas, NCAM, serumo p75 neurotrofinio receptoriaus transmembraninis baltymas, atspindintys mielino pažeidimą, bei gliocitinis fibrilinis rūgštis baltymas, S-100B, osteopontinas, NF, atspindintys aksono pažeidimą. Atsižvelgiant į tai, kad antrinė aksono pažeidima yra būtent tas procesas dėl kurio vystosi ženkli negalia progresuojant uždegiminėms polineuropatijoms, tikslinga papildomi tyrimai bandant surasti geriausią biologinį žymenį, kuris atspindėtų ankstyvą aksono griūtį. Nei vienas iš aukščiau minėtų biožymenų nėra specifiškas PNS. Daugiausia tyrimų įvairių neurodegeneracinių ligų metu atlikta analizuojant NF pokyčius, PNS ligų atvejais daugiausia tyrimų atlikta su NfL, tačiau tyrimų su NfH, kurio pašalinimas iš neurono sukelia aksonų skersmens diametro mažėjimą ir atrofiją nėra daug. Turint biologinį žymenį, kuris atspindėtų aksonų skersmens diametro mažėjimą, tikslinga tolimesnė sąsajų paieška su PN vaizdiniais tyrimais.

## 1.8. MikroRNR tyrimai

MikroRNR (miRNR) yra genų reguliavimo molekulės, kurios po transkripcijos slopina jų baltymus koduojančių taikinių genų raišką [146]. Remiantis „miRBase“ duomenų bazės duomenimis žmogaus organizme yra nustatytos apie 2700 subrendusios miRNR [147]. MiRNR iš ląstelių gali patekti į kraujotaką susijungusios su baltymais ar supakuotos į tarpląstelines pūsleles (TP) [148].

MiRNR yra viengrandės, nekoduojančios, genus reguliuojančios molekulės, susidariusios iš dvigrandžių pirmtakų. MiRNR yra maždaug 21–23 nukleotidų ilgio molekulių grupė, kuri potranskripciniu būdu reguliuoja genų raišką ir taip prisideda prie daugelio sudėtingų ir su liga susijusių ląstelių procesų, įskaitant ląstelių proliferaciją, ląstelių judrumą, ląstelių ciklo kontrolę, neovaskuliarizaciją, apoptozę ir streso atsaką, moduliacijos. Šių molekulių svarbą rodo tai, kad daugiau nei trečdalį baltymus koduojančių genų žmogaus ląstelėse reguliuoja miRNR [149–151]. MiRNR aptinkama kraujyje, plazmoje arba serume arba TP. Tai ląstelių kilmės egzocitozuotų dalelių grupė, kuri aptinkama visuose žmogaus biologiniuose skysčiuose [152]. MiRNR tyrimai tapo vienu iš daugelio tyrimų objektų ieškant įvairių ligų gydymo metodų [153,154].

Pakitusi miRNR raiška siejama su įvairiomis ligomis, ypač autoimuninėmis [155] bei uždegiminėmis ligomis [156], o miRNR raiškos tyrimai padeda

geriau suprasti įvairių autoimuninių ligų patomechanizmą ir atitinkamai sudaryti sąlygas kurti naujas terapines priemones [151].

Daug dėmesio skiriama įvairioms ligoms būdingų miRNR raiškų pokyčių identifikavimui: onkologinių ligų, virusinių infekcijų, nervų sistemos ligų (šoninė amiotrofinė sklerozė, fragilios X sindromas, Toureto sindromas, Alzheimerio bei Parkinsono ligos), širdies ir kraujagyslių bei kitoms ligoms [157]. Žinoma, kad miRNR atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant imunines reakcijas ir imuninių ląstelių vystymąsi [158].

Wang su bendraautoriais, naudodami naujos kartos sekoskaitą, atliko CMT1A pacientų ir kontrolinių asmenų plazmos ėminių atrankinę analizę, siekdami identifikuoti miRNR, kurių koncentracija padidėja CMT1A metu. Vėliau pasirinktų miRNR (miR-1, miR-133a, miR-133b ir miR-206) ekspresija patvirtinta kiekybine PGR. Manoma, kad kai kurios iš šių miRNR gali atspindėti ŠL vykstančius procesus, lemiančius ligos patogenezę [159].

Neseniai atlikto tyrimo, kuriame LUDP sergantiems pacientams vertinta miR-31-5p raiška serume bei jos raiškos pokyčių sąsajos su klinikiniu vaizdu, elektrofiziologiniais bei biocheminiais parametrais, rezultatai, parodė, kad miR-31-5p stipriai susijusi su autoimuniniais procesais sergant LUDP. Taip pat nustatyta teigiama koreliacija tarp didesnės miR-31-5p raiškos bei IvIg gydymo trukmės [151]. Atlikti tyrimai rodo, kad miR-31 gali reguliuoti ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir aktyvumą, veikdama skirtingais keliais bei kai kuriuos citokinų signalinius kelius [149–151,160].

Pacientams, sergantiems įvairios etiologijos neuropatijomis (ūmine motorine ir sensorine aksonine neuropatija, lėtine idiopatine aksonine polineuropatija, LUDP, daugiažidininė įgyta demielinizuojančia sensorine ir motorine neuropatija (angl. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor (MADSAM) neuropathy*), DMN, nesisteminė vaskulitine neuropatija, progresuojančia idiopatine aksonine neuropatija, smulkiųjų skaidulų neuropatija, ūmine motorine ir sensorine aksonine neuropatija) analizuota miR-21, miR-146a ir miR-155 raiška leukocituose, BON ir odos biopstatuose. Sergančiųjų polineuropatija leukocituose nustatyta didesnė miR-21 ir miR-146a raiška, tačiau mažesnė miR-155 raiška, palyginus su sveikais kontroliniais asmenimis. Skausmingų neuropatijų atvejais BON biopsijose nustatyta didesnė miR-21 raiška nei neskausmingų neuropatijų atvejais. Be to, miR-146a ekspresija buvo sumažėjusi odos biopstate, kuris paimtas iš blauzdos distaliai, ir tik skausmingų neuropatijų atvejais [161]. Žinoma, kad miR-146a yra viena gausiausių miRNR, ekspresuojama CNS, todėl su jos ekspresijos pokyčiais siejama daugelis neurodegeneracinių bei autoimuninių CNS ligų [162]. Ji taip pat siejama su kitų autoimuninių ligų vystymusi [163], nes yra sintetinama ir įvairiose imuninėse ląstelėse [164].

Zubrickaitė ir bendraautorai tyrė pacientus, sergančius lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis (tirta 13 pacientų, sergančių LUDP bei 10 pacientų, sergančių DMN) bei pagal amžių ir lytį suderintą kontrolinę grupę. Periferiniame veniniame kraujyje miR-146a-5p ir miR-31-5p raiškos skirtumų tarp grupių nenustatyta, tačiau lyginant serumo TP miRNR skirtumus, nustatyta sumažėjusi minėtų miRNR raiška sergančiųjų grupėje. Padaryta išvada, kad periferiniame veniniame kraujyje sudėtinga aptikti miR-146a-5p ir miR-31-5p raiškos skirtumus, o kraujo serumo TP turi diagnostinį potencialą diferencijuojant lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis sergančius pacientus nuo kontrolinės grupės pagal miR-146a-5p ir miR-31-5p raišką [165,166].

Tyrimų, analizuojančių PN sonografinius parametrus ir miRNR raiškos pokyčių sąsajas, iki šiol beveik nėra. Qiao ir bendraautorai atliko tyrimą, kurio metu analizuotos PN dydžio (NSP) ir miRNR raiškos pokyčių sąsajos, ir nustatė, kad diabetine polineuropatija sergantiems pacientams randamas padidėjęs serumo miR-92a-3p kiekis ir VN, AN bei BN NSP padidėjimas, o jų derinys pasižymėjo aukšta diagnostine verte, tačiau duomenų apie galimas sąsajas tarp miRNR raiškos pokyčių ir PN sonografinių charakteristikų uždegiminių polineuropatijų metu rasti nepavyko [10].

**Apibendrinimas:** MiRNR – genų reguliavimo molekulės, kurios po transkripcijos slopina jų baltymus koduojančių taikinių genų raišką. Remiantis „miRBase“ duomenų bazės duomenimis žmogaus organizme yra nustatytos apie 2700 subrendusios miRNR, tačiau iki šiol nėra žinoma kokias funkcijas jos atlieka. Siekiant atsirinkti miRNR kaip potencialius biožymenis dažnai atsižvelgiama į jų dalyvavimą atskirų ligų patogenezės mechanizmuose, pvz., autoimuniniuose procese. Nors ir žinoma, kad miR-146a yra viena gausiausių miRNR, o su jos raiškos pokyčiais gali būti siejami su autoimuninių ligų vystymusi, vis dėlto išlieka neaišku ar jos raiškos mažėjimas ar didėjimas gali turėti įtakos autoimuninių polineuropatijų patogenezei ir bendras sutarimas dėl miR-146a svarbos autoimuniniuose procesuose vis dar nepasiektas [167]. MiR-31-5p taip pat galėtų būti susijusi su autoimuninių polineuropatijų patogenezės mechanizmais, tačiau iki šiol atlikta labai nedaug tyrimų, kurių metu šis galimas ryšys būtų analizuotas.

## 2. METODIKA

Šis tyrimas buvo atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto (LSMU MA MF) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMU ligoninė KK) Neurologijos klinikoje 2021–2025 metais. Tyrimui atlikti gautas Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimai (Nr. BE-2-29, išduotas 2022 m. balandžio 14 d. bei Nr. BE-2-27, išduotas 2024 m. gegužės 9 d.). Tyrimas buvo atliktas vadovaujantis Helsinkio deklaracija, visi dalyviai pateikė rašytinį informuotą sutikimą dalyvauti tyrime.

### 2.1. Tyrimo dalyviai

Pacientų grupę sudarė suaugę pacientai, kuriems diagnozuota lėtinė ar ūminė demielinizuojanti polineuropatija, daugiažidininė motorinė neuropatija, ir kurie atitiko įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus (2.1.1 lentelė). GBS diagnozė buvo nustatyta remiantis papildytais nacionalinio neurologinių sutrikimų ir insulto instituto (angl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*) [46] diagnostiniais kriterijais (1 priedas), DMN diagnozė buvo nustatyta remiantis Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) ir Periferinių nervų draugijos (PNS) (2010m.) [168] atnaujintais diagnostiniais kriterijais (2 priedas). LUDP diagnozė nustatyta remiantis Europos neurologijos akademijos ir Periferinių nervų draugijos (EAN/PNS) (2021m.) diagnostiniais kriterijais (3 priedas) [15].

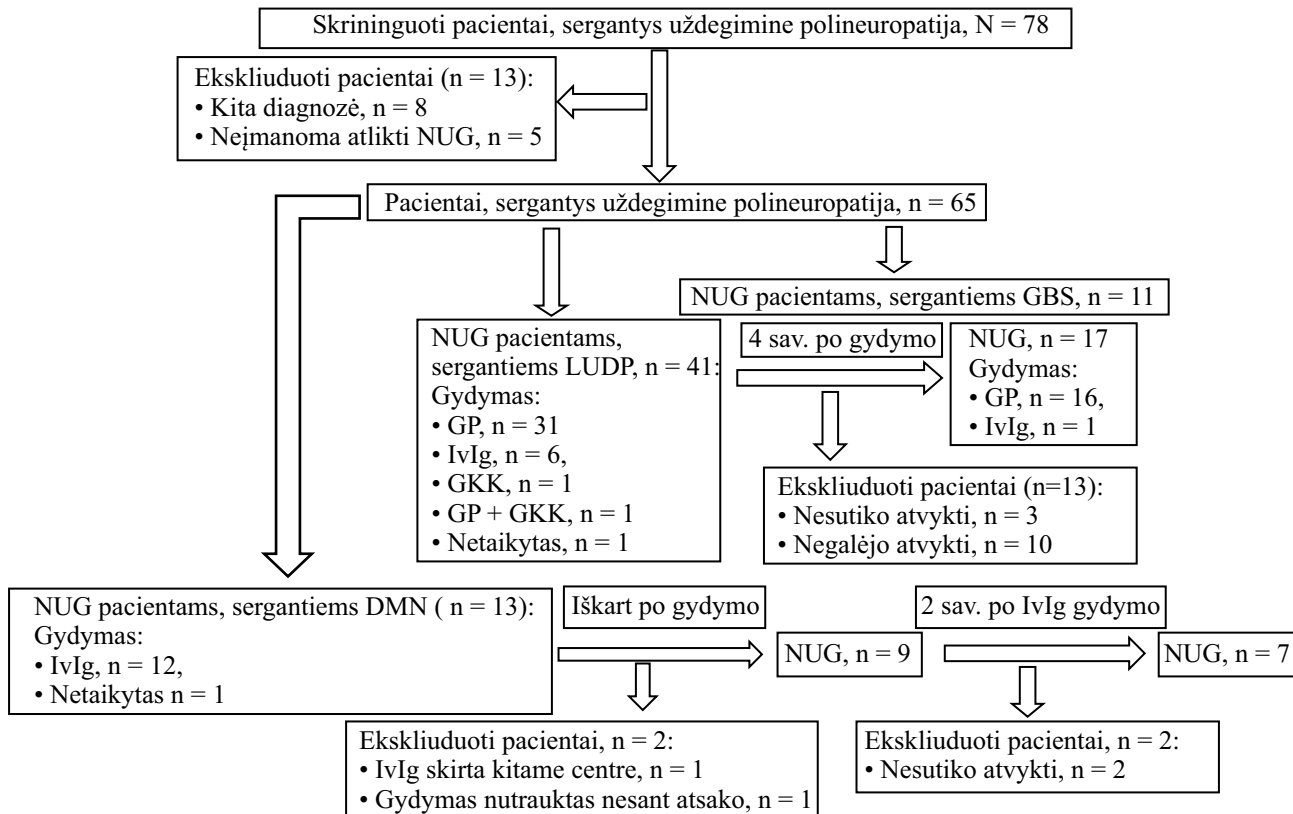
Tiriamiesiems atliktas neurologinis ištyrimas, svorio ir ūgio matavimai, skalėmis (Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skale (angl. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale*), Uždegiminių neuropatijų bendrojo neįgalumo skale sukurta Rasch metodu, (angl. *Inflammatory Rasch-built Overall Disability (I-RODS) Scale*), Daugiažidininės motorinės neuropatijos bendrojo funkcinio neįgalumo skale sukurta Rasch metodu, (angl. *MMN-Rasch-built Overall Disability Scale (MMN-RODS)*)) vertinta funkcinė būklė, atliktas NUG tyrimas, paimti kraujo ėminiai pNfH koncentracijos bei miRNR tyrimams. Surinkti duomenys apie ligos trukmę, taikomą gydymą.

### 2.1.1 lentelė. Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai
<b>Tiriamųjų grupė:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 metų amžius</li> <li>• Lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikulopatijos diagnozė (kriterijai: EANS/PNS, 2021 m.)</li> <li>• Ūminės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnozė (kriterijai: papildyti NINDS, 2016 m.)</li> <li>• Daugiažidininės motorinės neuropatijos diagnozė (kriterijai: EFNS/PNS, 2010 m.)</li> </ul>	<b>Tiriamųjų grupė:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paciento nesutikimas dalyvauti</li> <li>Nesugebėjimas priimti sprendimo, pasirašyti sutikimo formos</li> <li>Sunki somatinė būklė</li> <li>Negalėjimas atlikti ultragarsinio tyrimo (dėl paciento priverstinės padėties, kontraktūrų ir kita)</li> </ul>
<b>Sveiki tiriamieji (kontrolinė grupė):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 m. sutinkantys dalyvauti sveiki, nusiskundimų neturintys asmenys, medicininis personalas ar dėl kitų ligų besikreipiantys pacientai</li> </ul>	<b>Sveiki tiriamieji (kontrolinė grupė):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asmenys su žinomomis neuropatijomis</li> <li>• Asmenys sergantys cukriniu diabetu</li> <li>• Asmenys atžymintys dažną alkoholio vartojimą</li> <li>• Asmenys atžymintys neurotoksinių vaistų vartojimą anamnezėje</li> <li>• Pacientai sergantys kitomis endokrininėmis ligomis, būklėmis, galinčiomis sąlygoti malabsorbciją, onkologiniais susirgimais</li> </ul>

EANS/PNS – Europos neurologijos akademijos ir Periferinių nervų draugija; NINDS – Nacionalinis neurologinių sutrikimų ir insulto institutas.

Tolimesnis pacientų, sergančių uždegiminėmis polineuropatijomis, ištyrimo protokolais kiek skyrėsi priklausomai nuo ligos bei taikomo gydymo tyrimo metu. Pacientai, sergantys LUDP, kuriems taikytas aktyvus gydymas, pagal tą patį tyrimo protokolą buvo tiriami du kartus, sergantys GBS – vieną kartą, pacientai, sergantys DMN – tris kartus. Pacientai, kuriems paaiškėjo kitos kilmės polineuropatija iš tyrimo pašalinti, duomenys neanalizuoti (2.1.1 pav.).



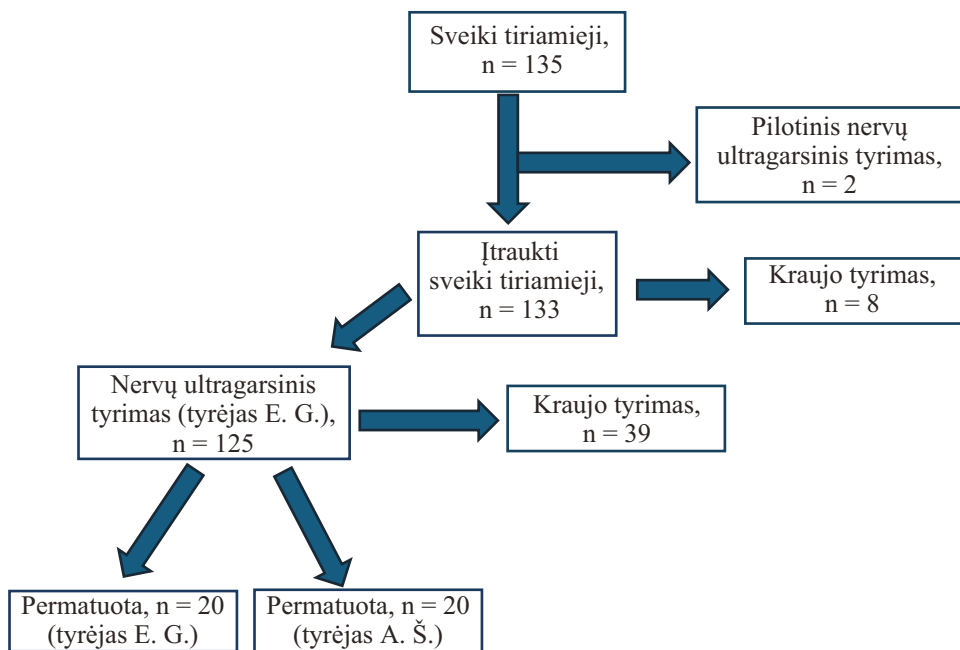
**2.1.1 pav. Tiriamųjų, sergančių uždegiminėmis polineuropatijomis, kuriems perspektyviai atliktas nervų ultragarsinis tyrimas tėkmės diagrama (N = 78)**

NUG – nervų ultragarsinis tyrimas; IvIg – intraveninis žmogaus imunoglobulinas; GP – gydymosi plazmaferezės; GKK – gliukokortikoidai; LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas.

Kontrolinė grupė buvo sudaryta iš sveikų asmenų, kurių amžius apėmė plačias ribas – nuo 25 iki 80 metų. Vadovaujantis Amerikos neuroraumeninės ir elektrodiagnostinės medicinos asociacijos darbo grupės rekomendacijomis, siekiant nustatyti aukštos NUG tyrimo kokybės norminius rodiklius į tyrimą siekta įtraukti > 100 sveikų tiriamųjų [169]. Dalyvauti buvo kviečiami medicinos personalo nariai bei pacientai, gydyti Neurologijos skyriuje dėl ligų, neturinčių įtakos PNS (epilepsija, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), insultas, galvos skausmai). Pacientams gydytiems dėl epilepsijos, PSIP, insulto, galvos skausmų, kraujo tyrimas NfH koncentracijos tyrimui imtas nebuvo, negalint atmesti, kad NfH koncentracija galėtų kisti dėl CNS pažaidos, imtas tik medicinos personalo nariams.

Sveikiems kontroliniams asmenims ultragarsinis tyrimas atliktas vieną kartą, nors daliai pacientų kartota du kartus tyrimo atsikartojamumui įvertinti.

Kontrolinės grupės asmenų amžius ir lytis buvo derinami pagal tiriamosios grupės charakteristikas, todėl keliems kontrolinės grupės tiriamiesiems buvo paimtas tik kraujo tyrimas pNfH koncentracijai nustatyti, nors NUG jiems nebuvo atliktas. Sveikų tiriamųjų įtraukimo procesas pavaizduotas 2.1.2 paveiksle.



**2.1.2 pav.** Sveikų tiriamųjų, kuriems atliktas nervų ultragarsinis tyrimas ir (arba) kraujo tyrimas tėkmės diagrama (N = 135)

Šių tiriamųjų duomenys įtraukti į galutinę analizę.

E. G. – Evelina Grušauskienė, A. Š. – Agnė Šmigelskytė.

Visi tyrimo dalyviai buvo baltaodžiai, o sveikų tiriamųjų grupėje vyrų ir moterų skaičius tyrime buvo subalansuotas – grupės, suskirstytos pagal lytį, buvo suskirstytos kas dešimt metų, o į kiekvieną grupę įtraukta daugiau nei 20 sveikų asmenų.

## 2.2. Skalės ir klausimynai

INCAT (angl. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale*) neįgalumo skalė susideda iš dviejų dalių – viršutinių ir apatinių galūnių vertinimo balais [170]. INCAT neįgalumo skalė vertina paciento veiklos apribojimus. Remiantis paciento rankų ir kojų funkcijos sutrikimo lygiu, kiekviena dalis įvertinama nuo 0 iki 5 balų. Bendra INCAT neįgalumo skalės balų suma gali svyruoti nuo 0 iki 10. Viršutinių galūnių funkcija vertinama remiantis paciento subjektyviu gebėjimo atlikti keturias smulkiosios motorikos užduotis: sagų ir užtrauktukų užsegimą, plaukų plovimą ar šukavimą, raktų pasukimą spynoje bei smulkių monetų laikymą. Kiekviena užduotis įvertinama kaip „nepaveikta“ (0 balų), „paveikta, bet netrikdo atlikti veiklos“ (1 balas), „apsunkina, bet leidžia atlikti užduotį“ (2 balai), „neleidžia atlikti vienos ar dviejų iš anksčiau minėtų funkcijų“ (3 balai), „neleidžia atlikti trijų ar visų išvardytų funkcijų, tačiau kai kurie tikslingi judesiai vis dar galimi (4 balai)“, „negalėjimas naudoti nė vienos rankos jokiam tikslingam judesiui atlikti“ (5 balai). Apatinių galūnių balas skiriamas, priklausomai nuo judėjimo galimybių, kurios vertinamos taip: „vaikšto be sunkumų“ (0 balų), „ėjimas sutrikęs, tačiau vaikšto savarankiškai lauke (1 balas)“, „dažniausiai vaikšto lauke naudodamasis vienpusine atrama (lazda, vienu ramentu ar viena ranka)“ (2 balai), „dažniausiai vaikšto lauke naudodamasis abipuse atrama (lazdomis, ramentais, vaikštyne ar abiem rankomis)“ (3 balai), „dažniausiai judėti lauke naudoja vežimėlį, tačiau gali atsistoti ir su pagalba paeiti kelis žingsnius“ (4 balai), „juda vežimėlio pagalba, negali atsistoti ir paeiti kelių žingsnių net su pagalba“ (5 balai) [170].

MMN-RODS (angl. *MMN-Rasch-built Overall Disability Scale*) neįgalumo skalė yra intervalinė, svorinė neįgalumo vertinimo priemonė, specialiai sukurta siekiant įvertinti veiklos apribojimus pacientams, sergantiems DMN (buvo gautas raštiškas autorių leidimas naudoti skalę šio tyrimo tikslais). MMN-RODS yra subjektyvi savęs vertinimo priemonė. Skalė sudaryta iš 25 klausimų, kurių vertinimas galimas nuo 0 iki 2 balų: „negali atlikti“ (0 balų), „gali atlikti, bet su sunkumais“ (1 balas), „gali atlikti be sunkumų“ (2 balai) [171]. Surinktas balų skaičius gali svyruoti nuo 0 iki 50 balų. Aukštesnis balų skaičius rodo geresnį paciento funkcionavimą. Objektiviškai būklės pagerėjimu laikyta, kai MMN-RODS įvertis pagerėjo  $\geq 4$  balais.

I-RODS (angl. *Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale*) yra 24 klausimų skalė, kur kiekvienas klausimas atspindi įprastą kasdienę veiklą [172]. Tai yra paciento pateikta rezultatų vertinimo priemonė, reiškianti, kad vertinimas priklauso nuo paties paciento įvertinimo apie jo ar jos negalią [173]. I-RODS sukurta siekiant įvertinti veiklos ir socialinio dalyvavimo apribojimus pacientams, sergantiems GBS ir LUDP. Pacientas kiekvienam atsakymui skiria balą nuo 0 iki 2 balų: „0 balų = neįmanoma atlikti“, „1 balas = atliekama su sunkumais“, „2 balai = atliekama lengvai“. Surinktas balų skaičius gali svyruoti nuo 0 iki 48 balų. Aukštesnis balų skaičius rodo geresnį paciento funkcionavimą. Vertinant pacientų funkcinį pajėgumą, būklės pagerėjimu laikoma, kai I-RODS įvertis pagerėja  $\geq 4$  balais.

Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė (MRC, angl. *Medical Research Council muscle scale*) yra plačiausiai pripažintas klinikinis raumenų jėgos vertinimo metodas [174]. Jis apima pagrindinių viršutinių ir apatinių galūnių raumenų testavimą prieš tyrėjo pasipriešinimą ir paciento jėgos įvertinimą pagal 0–5 balų skalę, kaip nurodyta žemiau: 0: raumenų aktyvacijos nėra, 1: minimali raumenų aktyvacija, 2: raumenų aktyvacija be gravitacijos poveikio, 3: raumenų aktyvacija prieš gravitaciją, 4: raumenų aktyvacija prieš dalinį pasipriešinimą, 5: raumenų aktyvacija prieš tyrėjo pilną pasipriešinimą [175]. Tyrime naudota MRC sumos balas tiriant jėgą 12 raumenų grupių (maksimalus įvertis 60 balų). Vertintos raumenų grupės: peties atitraukimas – *m. deltoideus*; alkūnės lenkimas – *m. biceps brachii*; riešo tiesimas – *mm. extensores carpi*; klubo lenkimas – *m. iliopsoas*; kelio tiesimas – *m. quadriceps femoris*; čiurnos dorsofleksija – *m. tibialis anterior*.

## 2.3. Nervų ultragarsinio tyrimo metodika

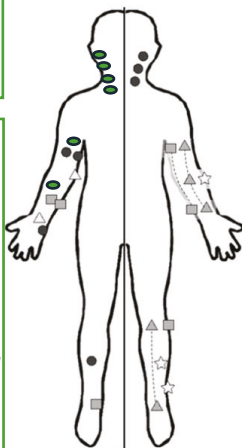
### 2.3.1. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai

PN ultragarsinis tyrimas buvo atliktas naudojant Philips EPIQ 7 ultragarsinį aparatą (Philips EPIQ Diagnostic Ultrasound System, Bothell, VA, JAV, 2019 m.) su linijiniu 4–18 MHz davikliu (eL18-4, 1920 pjezoelementų) B režimu. Pagrindiniai ultragarsinio skenavimo nustatymai buvo šie: pradinio skenavimo gylis – 2,5 cm, dinaminis diapazonas – 77. Šie nustatymai buvo pastovūs viso tyrimo metu, tik prireikus buvo koreguojamas gylis. Fokusas visada buvo laikomas tiriamoje srityje. Vertinti parametrai: nervo dydis (NSP ir/arba nervo skersmuo) bei echogeniškumas. Tiriamieji tirti gulimoje pozicijoje gulint ant nugaros, o atliekant dalį matavimų kojose – ant pilvo.

Ultragarsinis tyrimas buvo atliktas pagal BUS/NUP [176], UPSS [177] protokolus ir EAN/PNS rekomenduojamą protokolą [15] (2.3.1.1 pav.).

- EAN/PNS protokolas:**
- C5 šaknelė
  - C6 šaknelė
  - Viršutinis kamienas
  - Vidurinis kamienas
  - Vidurinis nervas žaste, dilbyje

- „Bochumo ultragarso balas“ (BUS):**
- **Žingsnis I (0–4 balų)**  
Alkūninis nervas: Gijono kanale, žaste  
Stipininis nervas spiraliniame kanale  
Staibinis nervas blauzdoje
- Neuropatijos ultragarso protokolas**  
(įskaitant I žingsnį)
- **Žingsnis II (0–3 balų)**  
Vidurinis nervas dilbyje  
Alkūninis nervas dilbyje  
Blauzdinis nervas čiurnoje
  - △ **Žingsnis III (0–2 balų)**  
Vidurinis nervas rieše  
Alkūninis nervas alkūnėje



- Ultragarso vaizdo struktūros suminis balas (UPSS):**
- **UPS-A (16 balų)**  
▲ **Sensomotoriniai nervai:**  
Vidurinis nervas žaste, ties alkūne, dilbyje  
Alkūninis nervas žaste, dilbyje  
Blauzdinis nervas pakinklyje, čiurnoje
  - **UPS-B (3 balai)**  
C5 šaknelės skersmuo  
C6 šaknelės skersmuo  
Klajoklis nervas
  - ☆ **UPS-C (3 balai)**  
**Sensoriniai nervai:**  
Paviršinis stipininis nervas  
Paviršinis šėivinis nervas  
Staibinis nervas čiurnoje

### 2.3.1.1 pav. Nervų ultragarsinio tyrimo protokolai

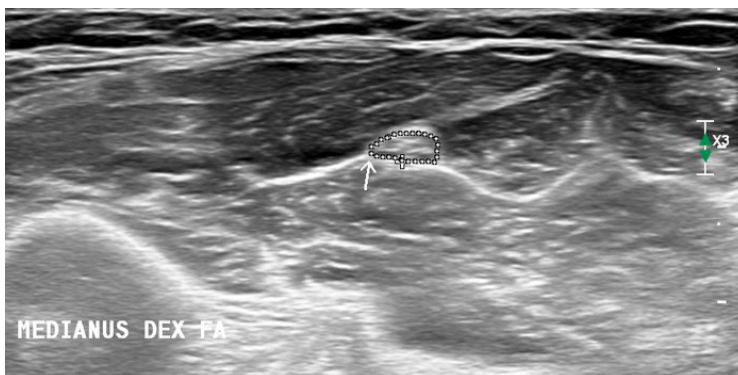
Adaptuota iš (79)

Pagal BUS (1 žingsnis) buvo matuojamas alkūninis nervas (AN) ties Gijono kanalu ir žasto viduryje (matuojant nuo menties petinės ataugos iki alkūnės), stipininis nervas (SN) spiraliniame kanale, o blauzdinis odos nervas (BON) – blauzdoje, tarp dvilypio raumens galvų (lot. *musculus gastrocnemius*). BUS protokolas buvo išplėstas pagal NUP (2 žingsnis): vidurinis nervas (VN) ir AN nervai buvo matuojami dilbio viduryje (matuojant nuo alkūnės iki stipinkaulio distalinio galo), o blauzdinis nervas (BN) – čiurnoje (ties medialine kulkšnimi). Pagal NUP (3 žingsnį) atlikti VN matavimai rieše (ties proksimaliniu riešo tuneliniu kanalu) ir AN matavimai retroepikondiliniame tarpe (alkūnėje). UPSS protokolas buvo vykdomas pagal jo tris poskalius: UPS-A, UPS-B ir UPS-C. Pagal UPS-A poskalį atlikti šie matavimai: VN ir AN – žasto viduryje ir dilbio viduryje, taip pat papildomai VN matuotas ties alkūne (prieš įeinant į apvalųjį nugrėžiamąjį raumenį (lot. *musculus pronator teres*)), BN ir šėivinis nervas (ŠN) pakinklio duobėje (ŠN matuotas 5 cm virš šėivikaulio galvos) bei BN čiurnoje. Pagal UPS-B poskalį buvo matuojami penktosios (C5) ir šeštosios (C6) kaklinių nervinių šaknelių skersmenys išilginėje projekcijoje, šaknelėms iškart išėjus iš tarpslanktelinės angos. Taip pat buvo matuojamas KN žemiau miego arterijos bifurkacijos. Pagal UPS-C

poskalį buvo atlikti šie matavimai: BON šalia poodinės venos ties čiurna, paviršinis stipininis nervas (PavSN) ties Frohse arka bei paviršinis šėivinis nervas (PavŠN) – blauzdos distalinėje dalyje.

Vadovaujantis EAN/PNS gairėmis lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikai ir gydymui [15], MN matavimai buvo atlikti žasto ir dilbio viduryje. Papildomai buvo vertinti petinio rezginio viršutinis (VT) ir vidurinis (VidK) kamienai tarp priekinio ir vidurinių laiptinių raumenų (lot. *musculus scalenus anterior et medius*) bei matuoti C5 ir C6 kaklinių nervinių šaknelių NSP.

Petinio rezginio (išskyrus matuojant nervinių šaknelių skersmenis) ir PN dydis buvo vertinamas pagal NSP. Nervo NSP buvo automatiškai apskaičiuojamas vedant nervo kontūrą pagal hiperechogeninį epineuriumą (2.3.1.2 pav.). Visiems NSP matavimams buvo naudojamas sekimo (angl. *tracer*) įrankis, išskyrus kaklo šakneles ir petinio rezginio kamienus, kurie buvo matuojami naudojant elipsės (angl. *ellipse*) funkciją. Kaklo nervinių šaknelių išilginio vaizdo atveju buvo naudojamas skersmens matavimas, t. y. atstumas tarp vienos ir kitos epineuriumo pusės.



### 2.3.1.2 pav. Nervo skerspjūvio ploto matavimo metodika

Rodyklė rodo vidurinį nervą dilbyje. Nervo skerspjūvio plotas (NSP) yra apibrėžtas pagal hiperechogeninį epineuriumą.

## 2.3.2. Echogeniškumo vertinimas

Siekiant, kad PN echogeniškumo vertinimas būtų objektyvesnis, buvo atlikta kiekybinė vaizdų analizė naudojant programą ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, JAV), versija 1.54d. Buvo naudojamos tos pačios PN ribos, kaip ir matuojant NSP, vengiant, kad į matuojamą sritį patektų hiperechogeniniai taškai.

Originalūs vaizdai buvo konvertuoti į 8 bitų formatą, o ImageJ programa kiekvienam pikseliui priskyrė reikšmę nuo 0 (juodos) iki 255 (baltos) (2.3.2.1 pav.). Vėliau buvo pritaikyta slenksčio (angl. *threshold*) funkcija, ir automatiškai apskaičiuotas hiperechogeninis tūris (baltos spalvos frakcija (procentinė dalis)). Juodos spalvos frakcijos procentinė dalis buvo apskaičiuota atimant baltos spalvos frakcijos įvertį procentais iš 100 [179]. Echogeniškumo vertinimui sveikų tiriamųjų vaizdai analizuoti tik vienos pusės, pacientų, o sergančių uždegiminėmis polineuropatijomis – abiejų pusių.



### **2.3.2.1 pav. Nervo echogeniškumo matavimo metodika**

Rodyklė rodo vidurinį nervą dilbyje. Vaizdas konvertuotas į 8 bitų formatą, kuriame kiekvienas pikselis turi reikšmę nuo 0 (juodos) iki 255 (baltos).

Visi tirtieji PN pagal juodos spalvos frakcijos procentinę dalį buvo suskirstyti į tris klases:

1. Hipoechogeninis nervas, kai juodos spalvos frakcija  $> 67$  proc. ;
2. Mišraus hipo-/hiperechogeniškumo nervas, kai juodos spalvos frakcija apima 33–67 proc.;
3. Hiperechogeninis nervas, kai juodos spalvos frakcija  $< 33$  proc.

### **2.3.3. Skirtingų nervų ultragarsinio tyrimo protokolų lyginimas**

Tam, kad vėliau būtų galima palyginti skirtingų NUG tyrimo protokolų palyginimą, viršutinės slenkstinės vertės nurodytos originaliuose tyrimų matavimuose pagal BUS/NUP ir UPSS protokolus buvo adaptuotos pagal mūsų kohortos apskaičiuotas referentines reikšmes, atsižvelgiant į lyties skirtumus. Pagal EAN/PNS siūlytą protokolą vertinimas atliktas dviem būdais – paliekant originalias autorių reikšmes bei suteikiant adaptuotas pagal mūsų išvestas referentines reikšmes. PN dydžio vertinimas kaip patologiškai padidėjusio

ir tam įverčių suteikimas buvo atliekamas remiantis originalių tyrimų metodikomis pagal skirtingus protokolus:

- Pagal BUS/NUP protokolą, vienas balas buvo skiriamas, jei NSP viršijo slenkstinės reikšmės, ir nulis balų, jei reikšmė pateko į normos intervalą (maksimalus balų skaičius – 4 balai pirmame etape ir 3 balai antrame etape).
- Pagal UPSS protokolą, kiekvienai reikšmei, kuri viršijo > 100 proc. slenkstinės ribos vertės, buvo skiriamas vienas balas, o viršijus > 150 proc. – du balai (maksimalus UPS-A poskyrio balas – 16 balų).
- Pagal EAN/PNS oficialius rekomenduojamus matavimus, vertinimas buvo atliekamas naudojant EAN/PNS nurodytas NSP reikšmes, skiriant vieną balą, jei VN viršijo > 10 mm<sup>2</sup> ties dilbiu, > 13 mm<sup>2</sup> ties žastu, petinio rezginio kamienai tarp laiptinių raumenų viršijo > 9 mm<sup>2</sup>, arba > 12 mm<sup>2</sup> ties nervų šaknelėms.
- EAN/PNS protokolui buvo suteiktos adaptuotos slenkstinės viršutinės ribinės vertės, apskaičiuotos pagal mūsų referentines reikšmes (NSP vidurkis + 2 SD).

Nors EAN/PNS protokolą rekomenduojamas tik tiems pacientams, kuriems įtariama LUDP, mes taikėme tą pačią EAN/PNS rekomenduojamą vertinimo schemą tiek LUDP, tiek GBS bei DMN pacientų grupėms.

Ultragarsiniu tyrimu pagrįsta LUDP diagnozė buvo patvirtinta pacientams, surinkusiems:

- $\geq 2$  balus pagal BUS skenavimo protokolą,
- $>5$  balus pagal UPSS protokolą, arba
- $\geq 2$  balus pagal EAN/PNS rekomendacijas.

Ultragarsiniu tyrimu pagrįsta DMN diagnozė buvo nustatyta pacientams, kurie atitiko šias sąlygas:

- $< 2$  balai pagal 1-ą NUP žingsnį, ir  $\geq 1$  balas pagal 2-ą NUP žingsnį, arba
- pagal UPSS protokolą: UPSS  $> 3$ , UPSC  $< 1$  (t. y. sensoriniai nervai nepažeisti), arba
- $\geq 2$  balus pagal EAN/PNS rekomendacijas.

Ultragarsiniu tyrimu pagrįsta GBS diagnozė buvo patvirtinta pacientams, kurių rezultatai buvo:

- $< 2$  balai pagal BUS skenavimo protokolą,
- arba pagal UPSS: UPSS  $< 5$ , UPSB  $\geq 1$ , UPSC  $< 1$
- arba  $\geq 2$  balus pagal EAN/PNS rekomendacijas.

Protokolai, kurių vertinime naudotos adaptuotos slenkstinės vertės, rezultatų ir diskusijų skyriuose yra žymimi kaip BUS/NUP adap., UPSS adap. ir EAN/PNS adap, o terminas „EAN/PNS protokolas“ nurodo, kad buvo naudoti oficialiose EAN/PNS gairėse pateiktos rekomenduojamos PN dydžių slenkstinės vertės.

## 2.4. Laboratoriniai tyrimai

### 2.4.1. Kraujo mėginiai fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės tyrimui

Dezinfekavus odą, iš paciento alkūninės venos ją punktavus standartinėmis adatomis į mėgintuvėlį (mėgintuvėlis raudonu kamštuku, be krešėjimo aktyvatorių ar gelio) paimta 5 ml kraujo. Ėminiai laikyti kambario temperatūroje 30 min (kol susidarė krešulys). Susidaręs krešulys atskirtas nuo plazmos centrifuguojant 3400 rpm, kambario temperatūroje 10 min. Po centrifugavimo plazma perpilta į sterilius „Eppendorf“ mėgintuvėlius po 2 ml. Mėginiams suteikti unikalūs kodai ir mėginiai užšaldyti  $-20^{\circ}\text{C}$  temperatūroje. Mėginiai tirti *EUROIMMUN ELISA* rinkiniais (*Medizinische Labordiagnostika AG, Lubeck, Germany*). Rinkinys sudarytas iš mikroplokštelių juostelių, kurių kiekvienoje reagentų šulinėliai, padengti išgrynintu polikloniniu anti-pNfH antikūnu. Pirmame analizės etape reagentų šulinėliai inkubuojami su monokloniniais biotinu pažymėtais anti-pNfH antikūnais ir tiriamaisiais mėginiais. Mėginiuose esančios fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės (pNfH) sudaro kompleksą, kuris prisijungia prie antikūnų. Antrame inkubacijos etape šis kompleksas pažymimas peroksidaze pažymėtu streptavidinu (fermento konjugatu). Trečiame inkubacijos etape prisijungusi peroksidazė katalizuoja spalvinę reakciją su substratu tetrametilbenzidinu. Susidariusios spalvos intensyvumas yra proporcingas pNfH koncentracijai mėginyje. PNfH itin jautraus ELISA testo apatinė aptikimo riba yra 1,7 pg/ml. Intra-analitinis tikslumas 2,5 proc., o tarp-analitinis tikslumas 11,3 proc. [180].

Kraujo mėginių paruošimas, fosforilintos neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracijos ELISA analizė buvo atlikti LSMU ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje, vadovaujamoje prof. Brigitos Gradauskienės.

### 2.4.2. Kraujo mėginiai miRNR tyrimams

Tyrimo metu buvo analizuojamos cirkuliuojančios miRNR, aptinkamos bendrame kraujyje, ir miRNR, esančios tarpląstelinėse pūslelėse.

Dezinfekavus odą, iš paciento alkūninės venos ją punktavus standartinėmis adatomis į tris mėgintuvėlius (du mėgintuvėlius raudonais kamštukais, be

krešėjimo aktyvatorių ar gelio bei vieną šviesiai mėlyną mėgintuvėlį su natrio citrato antikoagulantu) paimta kraujo (viso apie 15 ml).

MiRNR raiškos iš bendro kraujo tyrimams mėginiai rinkti į „*Tempus TM Blood RNA Tubes*“ (*ThermoFischer Scientific, JAV*) mėgintuvėlius su stabilizatoriumi, užšaldyti ir laikyti  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūros šaldiklyje. Tarpląstelinių pūslelių miRNR tyrimams, kraujo serumas rinktas į „BD Vacutainer“ seruminius mėgintuvėlius su krešulio aktyvatoriumi. Ėminiai laikyti kambario temperatūroje ne trumpiau nei 30 min. Susidaręs krešulys atskirtas nuo serumo centrifuguojant 3000 rpm, kambario temperatūroje 10 min. Nucentrifuguotas serumas buvo išpilstytas į 1,5 ml „*Eppendorf*“ mėgintuvėlius ir laikytas  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūros šaldiklyje iki tyrimų pradžios.

RNR išskyrimui iš bendrojo kraujo buvo naudotas „*MirVana™ miRNA Isolation Kit*“ (*ThermoFischer Scientific, JAV*) rinkinys. MiRNR išskyrimui iš kraujo serumo tarpląstelinių pūslelių naudoti „*ExoRNeasy Midi Kit*“ (*Qiagen, Vokietija*) rinkiniai. Gauti visuminės RNR mėginiai buvo sintetiniai į kopijinę deoksiribonukleininę rūgštį (kDNR). KDNR sintezei naudotas „*Taq-Man Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit*“ (*Applied Biosystems, JAV*). Kiekybinės tikro laiko polimerazės grandininė reakcija (TL-PGR) metodu buvo atlikta hsa-miR-146a-5p ir hsa-miR-31-5p raiškos analizė, naudojant hsa-miR-16-5p kaip endogeninę miRNR kontrolę. Analizei naudotas realaus laiko PGR rodiklis Ct (angl. *Cycle threshold*), nusakantis, kuriame amplifikacijos cikle fluorescencinis signalas pirmą kartą viršija nustatytą slenkstį.

Statistinei analizei buvo naudojami  $\Delta\text{Ct}$  reikšmės, kurios apibrėžtis, kaip sergančiųjų lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis ir kontrolinės grupių miR-146a-5p ir miR-31-5p Ct skirtumas, miR-16-5p naudojant kaip referentinę miRNR. Galutinis  $\Delta\text{Ct}$  apskaičiuotos remiantis formulėmis palapsniui:

$$\begin{aligned} \Delta\text{Ct}_{\text{sergančiųjų lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis grupės}} &= \\ &= \text{Ct}_{\text{vidurkis (tiriamosios miRNR)}} - \text{Ct}_{\text{vidurkis (referentinės miRNR)}}; \\ \Delta\text{Ct}_{\text{kontrolinė grupė}} &= \text{Ct}_{\text{vidurkis (tiriamosios miRNR)}} - \text{Ct}_{\text{vidurkis (referentinės miRNR)}} \quad [166]. \end{aligned}$$

Kontrolinių grupių miRNR duomenys, naudoti palyginimui su uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų rezultatais, buvo traktuojami kaip laboratorijos turimos referentinės normos (atsižvelgiant į lytį ir amžių), todėl ši grupė nebuvo įtraukta į tyrimą kaip atskiri tiriamieji.

MiRNR tyrimams reikalingų kraujo mėginių paruošimą, RNR išskyrimą, miRNR raiškos tyrimo atliko studentė Laura Šauklytė bei dr. Edita Kuncevičienė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuro-mokslų instituto molekulinės neurobiologijos laboratorijoje, kuriai vadovauja dr. Paulina Vaitkienė.

## 2.5. Statistinė analizė

### 2.5.1. Tiriamųjų skaičius ir jo pagrindimas

Planuojant tyrimą buvo numatyta ištirti apie 30 pacientų sergančių LUDP, apie 20 sergančių GBS bei apie 12 sergančių DMN. Imtis apskaičiuota remiantis literatūroje pateiktais duomenimis [109], vertinant gautų PN ultragarinių tyrimų matavimų skirtumą tarp skirtingų patologijų.

Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis [109], apskaičiuota LUDP pacientų imtis:

$$N = \frac{(s_1^2 + s_2^2) \times (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

$N$  – tūrio imtis;  $s_1$  – sveikų asmenų periferinio nervo skersinio matmens standartinis nuokrypis;  $s_2$  – asmenų, sergančių lėtine demielinizuojančia PNP periferinio nervo skersinio matmens standartinis nuokrypis;  $z_{1-\alpha/2}$  – konstanta;  $z_{1-\beta}$  – konstanta;  $\Delta$  – PN NSP dydžio skirtumas tarp grupių.

$$N = \frac{(2,5^2 + 4,0^2) \times (1,96 + 0,8416)^2}{2,5^2} = 27,9 \text{ (pacientų)}$$

Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis [111], apskaičiuota GBS pacientų imtis:

$$N = \frac{(1,5^2 + 2,3^2) \times (1,96 + 0,8416)^2}{1,5^2} = 11,69 \text{ (pacientų)}$$

Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis [116], apskaičiuota DMN pacientų imtis:

$$N = \frac{(1,07^2 + 2,25^2) \times (1,96 + 0,8416)^2}{2,25^2} = 9,6 \text{ (pacientų)}$$

### 2.5.2. Statistinė duomenų analizė

Duomenų analizei buvo naudojama SPSS 29 versija (SPSS, Inc., Čikaga, IL, JAV) ir Microsoft Excel for Windows 2311 versija (Microsoft, Redmond, WA, JAV). Visi parametrai buvo patikrinti dėl normaliojo pasiskirstymo, naudojant Shapiro–Wilk ir Kolmogorovo–Smirnov testus. Aprašomoji statistika

kiekybiniais kintamiesiems pateikiama kaip mediana, vidurkis, standartinis nuokrypis bei minimalios ir maksimalios reikšmės, 95 proc. pasikliautinis intervalas. Kiekvienam sveikam tiriamajam PN dydis buvo apskaičiuotas kaip abiejų pusių vidurkis ((dešinės + kairės)/2). Dviejų grupių lyginimui naudota nepriklausomų imčių Studento t arba Mann–Whitney U testai, trijų ar daugiau nepriklausomų grupių lyginimui naudotas Kruskalio–Walliso testas. Post hoc analizė buvo atlikta taikant Bonferroni korekciją dėl daugybinių t testų. Dviejų priklausomų grupių lyginimui naudotas Wilcoxon rangų sumų testas. Chi kvadrato testas buvo taikytas nustatyti echogeniškumo kategorijų dažnių skirtumams tarp lyčių. Wilcoxon susijusių imčių testas taikytas PN dydžių prieš gydymą ir po gydymo palyginimui LUDP grupėje. Friedmano priklausomų imčių testas naudotas PN dydžių matavimui prieš gydymą, iškart po gydymo ir dinamiškoje DMN grupėje. Spearmano ir Pearsono testai buvo naudojami linijinėms koreliacijoms vertinti. Koreliacijos stiprumas buvo apibrėžtas kaip silpnas, jei  $r < 0,4$ ; vidutinis, jei  $r = 0,4–0,6$ ; ir stiprus, jei  $r > 0,6$  [181]. Intra-klasė koreliacija (angl. *Intraclass Correlation Coefficient (ICC)*) buvo naudojama intra- ir inter – vertintojų matavimų patikimumui nustatyti. ICC vertės buvo interpretuojamos kaip prastos ( $ICC < 0,40$ ), vidutinės ( $ICC = 0,40–0,59$ ), geros ( $ICC = 0,60–0,74$ ) ir puikios ( $ICC = 0,75–1,0$ ) [182].

Naudojant kryžmines lenteles, nustatytas protokolų diagnostinis tikslumas apskaičiuojant jautrumą, specifiškumą, teigiamąją (TPV) ir neigiamąją (NPV) tyrimo prognozes vertes. Siekiant įvertinti ultragarsinių parametrų ir kitų charakteristikų (nepriklausomų kintamųjų) sąsajas su LUDP diagnozės tikimybe (atskiris priklausomais kintamaisiais) buvo atlikta vieno kintamojo ir daugiaveiksnės logistinės regresijos analizė. NUG tyrimo tikslumui nustatyti uždegimines polineuropatijas naudota ROC analizė (AUC), jautrumas, specifiškumas, Younden kriterijus. Statistiškai reikšmingu laikytas  $p < 0,05$ .

### 3. REZULTATAI

#### 3.1. Tiriamojo kontingento demografinės ir klinikinės charakteristikos

Iš viso į tyrimą įtraukti 65 pacientai ir 133 sveiki tiriamieji (112 vyrų ir 86 moterys): 86 sveikiems tiriamiesiems atliktas tik NUG, 39 – NUG ir paimtas kraujo tyrimas, 8 – tik kraujo tyrimas. Pacientų tiriamąją grupę sudarė 44 vyrai ir 21 moteris, sergantys uždegiminėmis polineuropatijomis, kurių amžiaus mediana buvo 61 metai. Iš jų 41 pacientas, sergantis LUDP, 13 – DMN bei 11 – GBS pacientų. Kontrolinę grupę sudarė 72 asmenys, atrinkti taip, kad jų amžiaus ir lyties pasiskirstymas atitiktų tiriamosios grupės demografines charakteristikas. LUDP pacientų vidutinis amžius – 62,49 metai (amžiaus ribos 37–84 m.), DMN pacientų – 55,92 metai (amžiaus ribos 32–71 m.), sergančių GBS – 68,09 metai (amžiaus ribos 51–88 m.), sveikų asmenų – 59,92 metai (amžiaus ribos 36–80 m.). Lyginant tarpusavyje sveikų asmenų ir uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų grupes, jos pagal amžių, lytį, ūgį ar svorį statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tyrimo dalyvių charakteristikos apibendrintos 3.1.1 lentelėje.

*3.1.1 lentelė. Pacientų (n = 65) ir kontrolinės grupės grupės (n = 72) demografinės ir antropometrinės charakteristikos*

Charakteristika	Pacientų grupė (n = 65)	Kontrolinė grupė (n = 72)	p reikšmė
Lytis:			
Vyrai	44	42	0,135
Moterys	21	30	
Amžius, metai, vidurkis (SN)	62,38 (11,46)	59,92 (12,60)	0,060
Amžius, metai, intervalas	32–88	36–80	-
Ūgis, cm, vidurkis (SN)	176,14 (9,24)	173,90 (9,07)	0,091
Svoris, kg, vidurkis (SN)	81,88 (17,16)	78,99 (14,07)	0,140

SN – standartinis nuokrypis.

#### 3.2. Matuojamų periferinių nervų parametrų sonografijoje referentiniai dydžiai

##### 3.2.1. Periferinių nervų referentiniai dydžiai

Siekiant nustatyti PN dydžių referentines ribas sveikiems asmenims, tirti 125 asmenys (63 vyrai ir 62 moterys), iš kurių 101 buvo medicinos personalo darbuotojas, o 24 – pacientai, gydyti Neurologijos skyriuje dėl priežasčių nesusijusių su neurologine pažaida (keturi dėl epilepsijos, septyni dėl PSIP, keturi dėl insulto ir devyni dėl galvos skausmo). Tiriamųjų amžiaus vidurkis

buvo 49,02 metų (nuo 25 iki 80 metų). Vidutinės ūgio, svorio ir KMI reikšmės buvo didesnės vyrų grupėje. Tiriamųjų charakteristikos pateiktos 3.2.1.1 lentelėje.

**3.2.1.1 lentelė.** Sveikų tiriamųjų, kuriems atliktas nervų ultragarsinis tyrimas, demografinės ir antropometrinės charakteristikos

Charakteristika	Vyrai n = 63	Moterys n = 62	p reikšmė
Amžiaus intervalas, metai	25–78	25–80	
Amžius, metai, vidurkis (SN)	47,57 (16,96)	50,5 (16,72)	0,344
Ūgis, cm, vidurkis (SN)	180,03 (7,19)	167,45 (5,93)	<0,01
Svoris, kg, vidurkis (SN)	84,06 (12,70)	69,03 (12,29)	<0,01
KMI, kg/m <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	25,93 (3,56)	24,68 (4,47)	0,036

SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas.

PN referentinių dydžių nustatymui viso buvo išanalizuotos 5690 matavimo vietų. Tyrėjo matavimo tikslumas, skaičiuotas tiek vieno tyrėjo, kartojant tyrimą (angl. *intra-rater reliability*), tiek dviejų tyrėjų, tyrimą atliekant vienkartinai (angl. *inter-rater reliability*), buvo puikus (atitinkamai ICC 0,94; 95 proc. PI 0,93–0,95 ir ICC 0,93; 95 proc. PI 0,92–0,94).

Patikrinus galimus PN dydžių skirtumus pagal lytį, nustatyta, kad vyrai turėjo didesnius įverčius matuojant KN ( $p = 0,023$ ), VN žasto vidurinėje dalyje ( $p < 0,001$ ), ties alkūne ( $p < 0,001$ ), dilbio vidurinėje dalyje ( $p < 0,001$ ) bei ties riešu ( $p = 0,009$ ), AN žasto vidurinėje dalyje ( $p < 0,001$ ), ties alkūne, ( $p < 0,001$ ) bei Gijono kanale ( $p = 0,003$ ), SN spiraliniame kanale ( $p < 0,001$ ), BN pakinklio duobėje ( $p = 0,001$ ), PavŠN ( $p = 0,01$ ) bei ViDK tarpskaleniniame tarpe ( $p = 0,043$ ) (3.2.1.2 lentelė). PN dydžių referentinės ribos nustatytos apskaičiavus PN vidurkius  $\pm 2SN$  bei pateikiamos naudojant 95 proc. pasikliautinį intervalą vyrams (3.2.1.3 lentelė) ir moterims (3.2.1.4 lentelė) atskirai.

**3.2.1.2 lentelė.** Sveikų asmenų tirtų periferinių nervų matavimų rezultatai pagal lytį ( $N = 125$ )

Matavimo vieta	Vyrai n = 63	Moterys n = 62	p reikšmė
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	5,85 (1,60)	6,01 (1,26)	0,200
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	8,19 (3,79; 12,4)	8,19 (4,25; 15,2)	0,288
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm, mediana (min; max)	2,53 (1,28; 3,47)	2,57 (1,73; 3,48)	0,720

### 3.2.1.2 lentelės tęsinys

Matavimo vieta	Vyrai n = 63	Moterys n = 62	p reikšmė
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm, vidurkis (SN)	3,34 (0,57)	3,34 (0,51)	0,960
Viršutinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	4,88 (2,5; 9,53)	4,92 (2,56; 7,75)	0,854
Vidurinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	7,76 (1,59)	7,23 (1,24)	0,043
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	1,80 (0,45)	1,63 (0,29)	0,023
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	8,70 (1,45)	7,32 (1,11)	<0,001
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	5,85 (1,03)	5,16 (0,79)	<0,001
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	5,06 (3,73; 8,06)	4,79 (3,12; 5,96)	<0,001
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	8,15 (1,85)	7,35 (1,47)	0,009
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	5,40 (1,01)	4,70 (0,9)	<0,001
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	4,28 (0,89)	3,89 (0,74)	0,009
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	6,51 (1,52)	5,47 (1,31)	<0,001
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	4,70 (0,84)	4,25 (0,83)	0,003
Stipininis nervas žastikaulio spiraliniam kanale, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	4,07 (0,61)	3,56 (0,61)	<0,001
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	1,20 (0,22)	1,16 (0,23)	0,266
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup> , vidurkis (SN)	25,90 (5,19)	22,74 (5,32)	0,001
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	8,71 (4,15; 13,13)	8,21 (3,7; 13,03)	0,095
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	4,84 (3,18; 7,35)	4,70 (2,79; 10,79)	0,513
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	1,69 (1,15; 3,36)	1,55 (1,09; 3,20)	0,010
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	1,52 (0,57; 2,32)	1,53 (0,95; 2,80)	0,537
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup> , mediana (min; max)	1,53 (1,04; 2,95)	1,53 (0,92; 2,55)	0,590

Rezultatai atitinkantys normalųjį skirstinį pateikti vidurkiu su standartiniu nuokrypiu (SN). Rezultatai neatitinkantys normaliojo skirstinio pateikti mediana bei minimali reikšmė (min) ir maksimali reikšmė (max).

3.2.1.3 lentelė. Sveikų vyrų ( $n = 63$ ) tirtų periferinių nervų referentinės reikšmės

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos		Referentinės ribos	
						Vidurkis - SN	Vidurkis + SN	Vidurkis - 2SN	Vidurkis + 2SN
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	118	5,85	5,76	5,34–6,17	1,60	4,16	7,36	2,56	8,96
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	118	8,19	8,11	7,64–8,59	1,82	6,29	9,93	4,47	11,75
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	126	2,53	2,57	2,45–2,69	0,46	2,11	3,03	1,65	3,49
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	126	3,42	3,34	3,20–3,48	0,57	2,77	3,91	2,20	4,48
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	124	4,88	5,04	4,67–5,38	1,37	3,67	6,41	2,30	7,78
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	124	7,74	7,76	7,36–8,16	1,59	6,17	9,35	4,58	10,94
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	124	1,80	1,80	1,69–1,91	0,45	1,35	2,25	0,90	2,70
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	126	8,62	8,70	8,33–9,06	1,45	7,25	10,15	5,80	11,60
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	126	5,92	5,85	5,59–6,10	1,03	4,82	6,88	3,79	7,91
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	126	5,06	5,29	5,07–5,49	0,84	4,45	6,13	3,61	6,97
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	124	7,76	8,15	7,68–8,62	1,85	6,30	10,00	4,45	11,85
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	126	5,26	5,40	5,15–5,66	1,01	4,39	6,41	3,38	7,42
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	126	4,24	4,28	4,06–4,50	0,89	3,39	5,17	2,50	6,06
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	126	6,25	6,51	6,13–6,89	1,52	4,99	8,03	3,47	9,55
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	126	4,72	4,70	4,48–4,90	0,84	3,86	5,54	3,02	6,38
Stipininis nervas žastikaulio spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	126	4,11	4,07	3,92–4,23	0,61	3,46	4,68	2,85	5,29

### 3.2.1.3 lentelės tęsinys

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos		Referentinės ribos	
						Vidurkis - SN	Vidurkis + SN	Vidurkis - 2SN	Vidurkis + 2SN
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	126	1,20	1,21	1,15–1,26	0,22	0,99	1,43	0,77	1,65
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	124	24,96	25,90	24,58–27,21	5,19	20,71	31,09	15,52	36,28
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	126	8,71	8,77	8,23–9,29	2,11	6,66	10,88	4,55	12,99
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	124	4,84	4,82	4,60–5,04	0,86	3,96	5,68	3,10	6,54
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	124	1,69	1,79	1,69–1,89	0,41	1,38	2,20	0,97	2,61
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	126	1,52	1,54	1,45–1,62	0,34	1,20	1,88	0,86	2,22
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	126	1,53	1,59	1,51–1,68	0,35	1,24	1,94	0,89	2,29

SN — standartinis nuokrypis; PI — pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (N). Kiekvieno nervo dydis buvo apskaičiuotas kaip abiejų pusių ((dešinės + kairės)/ 2) vidurkis. Pateiktos referentinės ribos apskaičiuotos atėmus ir pridėjus vieną ir du standartinius nuokrypius.

3.2.1.4 lentelė. Sveikų moterų (n = 63) tirtų periferinių nervų referentinės reikšmės

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos		Referentinės ribos	
						Vidurkis - SN	Vidurkis + SN	Vidurkis - 2SN	Vidurkis + 2SN
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	112	5,84	6,01	5,67–6,35	1,26	4,75	7,27	2,56	8,96
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	112	8,19	8,49	8,05–8,93	1,65	6,84	10,14	4,47	11,75
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	124	2,57	2,61	2,52–2,71	0,38	2,23	2,99	1,65	3,49
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	124	3,38	3,34	3,22–3,47	0,51	2,83	3,85	2,20	4,48
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	120	4,92	4,90	4,61–5,19	1,12	3,78	6,02	2,30	7,78
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	120	7,46	7,23	6,91–7,55	1,24	5,99	8,47	4,58	10,94
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	124	1,63	1,63	1,56–1,70	0,29	1,34	1,92	0,90	2,70
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	124	7,25	7,32	7,04–7,60	1,11	6,21	8,43	5,80	11,60
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	124	4,97	5,16	4,96–5,36	0,79	4,37	5,95	3,79	7,91
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	124	4,79	4,75	4,60–4,90	0,61	4,14	5,36	3,61	6,97
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	124	7,07	7,35	6,97–7,72	1,47	5,88	8,82	4,45	11,85
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	124	4,66	4,70	4,47–4,93	0,90	3,8	5,60	3,38	7,42
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	124	3,77	3,89	3,70–4,08	0,74	3,15	4,63	2,50	6,06
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	124	5,25	5,47	5,14–5,80	1,31	4,16	6,78	3,47	9,55
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	124	4,24	4,25	4,04–4,45	0,83	3,42	5,08	3,02	6,38
Stipininis nervas žastikaulio spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	124	3,59	3,56	3,41–3,72	0,61	2,95	4,17	2,85	5,29
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	124	1,15	1,16	1,10–1,22	0,23	0,93	1,39	0,77	1,65
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	124	22,49	22,74	21,39–24,09	5,32	17,42	28,06	15,52	36,28
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	124	8,21	8,19	7,70–8,68	1,91	6,28	10,10	4,55	12,99
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	124	4,70	4,80	4,52–5,07	1,08	3,72	5,88	3,10	6,54

### 3.2.1.4 lentelės tęsinys

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos		Referentinės ribos	
						Vidurkis - SN	Vidurkis + SN	Vidurkis - 2SN	Vidurkis + 2SN
Paviršinis šėivinis nervas, mm <sup>2</sup>	122	1,55	1,62	1,52–1,72	0,40	1,22	2,02	0,97	2,61
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	124	1,53	1,63	1,52–1,74	0,43	1,2	2,06	0,86	2,22
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	124	1,53	1,55	1,46–1,64	0,35	1,2	1,9	0,89	2,29

SN — standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (N). Kiekvienos nervo dydis apskaičiuotas kaip abiejų pusių ((dešinės + kairės)/2) vidurkis. Pateiktos ribos apskaičiuotos atėmus ir pridėjus vieną ir du standartinius nuokrypius.

Analizuojant PN dydžių skirtumus atsižvelgiant į KMI, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos pasiūlyta klasifikacija [183], tiriamieji buvo sugrupuoti į pogrupius: I <18,50 kg/m<sup>2</sup>, II 18,50–24,90 kg/m<sup>2</sup>, III 25,00–29,90 kg/m<sup>2</sup>, IV 30,00–34,90 kg/m<sup>2</sup>, V 35,00–39,80 kg/m<sup>2</sup>, tačiau skirtinguose pogrupiuose PN dydžių skirtumo nenustatyta.

Reikšmingų PN dydžių skirtumų priklausomai nuo amžiaus tarp pogrupių (kategorizuojant kas 10 metų) taip pat nenustatyta, todėl papildoma nervų dydžių korekcija atsižvelgiant į amžių ar lytį taikyta nebuvo.

Kadangi PN dydžiai skyrėsi priklausomai nuo lyties, koreliacijos tarp PN dydžių ir antropometrinių rodiklių analizė buvo atlikta atskirai vyrams ir moterims.

Moterims petinio rezginio dydis koreliavo su amžiumi – nustatytos silpnos teigiamos koreliacijos tarp amžiaus ir C5 bei C6 nervinių šaknelių NSP, taip pat C5 bei C6 nervinių šaknelių skersmens matavimų (atitinkamai  $r = 0,297$ ,  $p = 0,026$ ;  $r = 0,343$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = 0,339$ ,  $p = 0,007$  ir  $r = 0,281$ ,  $p = 0,027$ ).

Daugumoje viršutinės galūnės matavimo vietų PN dydžiai silpnai ar vidutiniškai neigiamai koreliavo su ūgiu moterų grupėje ir silpnai ar vidutiniškai teigiamai su KMI abiejų lyčių grupėse. Taip pat nustatyta, kad beveik visose apatinės galūnės matavimo vietose PN dydžiai silpnai ar vidutiniškai teigiamai koreliavo su KMI ar svoriu, ypač moterų grupėje (4 priedas). Koreliacijos tarp petinio rezginio kamienų dydžių ir amžiaus, ūgio, svorio ar KMI nei moterims, nei vyrams nenustatyta.

### 3.2.2. Periferinių nervų echogeniškumo referentiniai dydžiai

Šimtas keturiems sveikiems tiriamiesiems atliktas PN echogeniškumo matavimas: 50 vyrų (vidutinis amžius – 46,70 metai, intervalas 25–78 metai) ir 54 moterų (vidutinis amžius – 49,19 metų, intervalas 25–80 metų),  $p = 0,468$ .

Juodos spalvos dalis procentinė dalis KN, petinio rezginio ViršK, VN riešo srityje ir dilbyje buvo mažesnė vyrų nei moterų grupėje (atitinkamai medianos 18,63 proc. (min 0,31; max 74,16) ir 45,21 proc. (min 0,57; max 91,82),  $p = 0,005$ ; 46,76 proc. (min 0,22; max 95,80) ir 63,38 proc. (min 0,48; max 97,53),  $p = 0,047$ ; 74,61 proc. (min 17,60; max 98,99) ir 83,44 proc. (min 49,04; max 99,07),  $p = 0,008$ ; bei 34,89 proc. (min 0,46; max 88,17) ir 47,14 proc. (min 3,15; max 91,28),  $p = 0,032$ ).

Juodos spalvos procentinė dalis PavŠN moterų grupėje buvo mažesnė nei vyrų grupėje (atitinkamai medianos 23,12 proc. (min 0,69; max 81,61) ir 54,04 proc. (min 4,50; max 93,82),  $p < 0,01$ ).

Kadangi tarp lyčių buvo nustatyta echogeniškumo skirtumų, referentiniai echogeniškumo dydžiai pateikiami atskirai vyrams (3.2.2.1 lentelė) ir moterims (3.2.2.2 lentelė), o tolimesnė analizė, nagrinėjant galimas sąsajas su amžiumi ir antropometriniais duomenimis atlikta atsižvelgiant į lytį.

**3.2.2.1 lentelė.** Sveikų vyrų ( $n = 50$ ) tirtų periferinių nervų echogeniškumo (juodos spalvos dalies (proc.)) referentinės reikšmės

Matavimo vieta	N	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos	
					Vidurkis – SD	Vidurkis + SD
Klajoklis nervas, proc.	50	28,36	21,68–35,04	23,51	4,85	51,87
Viršutinis kamienas, proc.	50	43,10	32,80–53,40	36,25	6,85	79,35
Vidurinis kamienas, proc.	50	56,25	47,73–64,78	30,00	26,26	86,25
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	50	73,50	68,04–78,97	19,22	54,28	92,73
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	50	60,08	54,62–65,55	19,23	40,85	79,31
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	49	58,77	51,26–66,28	26,15	32,63	84,92
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	50	33,01	26,56–39,47	22,72	10,30	55,73
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	50	50,54	42,46–58,62	28,43	22,11	78,96
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	50	60,75	53,01–68,49	27,24	33,52	87,99
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	49	39,91	31,57–48,25	29,03	10,88	68,94
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	50	33,63	26,78–40,49	24,12	9,51	57,75
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	50	27,51	20,02–35,00	26,37	1,14	53,88
Paviršinis stipininis nervas, proc.	50	22,90	17,45–28,35	19,17	3,72	42,07
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	49	36,57	29,27–43,88	25,44	11,13	62,02
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	48	53,15	45,49–60,81	26,39	26,77	79,54
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	48	48,84	41,13–56,55	26,55	22,29	75,39
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	50	52,72	47,03–58,40	20,01	32,71	72,73
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	50	44,09	36,28–51,89	27,46	16,62	71,55
Blauzdos odos nervas apatinėje blauzdos dalyje, proc.	50	49,60	44,28–54,92	18,71	30,89	68,31

SN — standartinis nuokrypis; PI — pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (N).

**3.2.2.2 lentelė.** Sveikų moterų ( $n = 54$ ) tirtų periferinių nervų echogeniškumo (juodos spalvos dalies (proc.)) referentinės reikšmės

Matavimo vieta	N	Vidurkis	95 proc. PI	SN	Referentinės ribos	
					Vidurkis – SD	Vidurkis + SD
Klajoklis nervas, proc.	54	42,60	35,65–49,55	25,47	17,13	68,07
Viršutinis kamienas, proc.	54	58,08	49,30–66,86	32,17	25,92	90,25
Vidurinis kamienas, proc.	54	61,93	54,15–69,71	28,51	33,42	90,44
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	54	82,48	78,44–86,51	14,79	67,68	97,27
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	54	63,18	59,74–66,62	12,62	50,56	75,80
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	54	58,51	51,59–65,44	25,37	33,14	83,89
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	54	43,26	37,00–49,53	22,94	20,32	66,21
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	54	51,59	44,8–58,32	24,65	26,94	76,24
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	52	61,20	54,39–68,00	24,44	36,76	85,63
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	53	35,35	27,72–42,97	27,66	7,69	63,00
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	54	35,47	29,79–41,15	20,81	14,66	56,28
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	54	27,87	20,37–35,37	27,49	0,38	55,35
Paviršinis stipininis nervas, proc.	54	27,04	21,26–32,82	21,16	5,88	48,20
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	54	33,49	26,61–40,37	25,21	8,28	58,70
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	53	54,13	46,88–61,38	26,31	27,82	80,44
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	50	29,42	22,17–36,67	25,50	3,92	54,92
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	53	52,57	47,67–57,47	17,77	34,80	70,34
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	53	36,10	29,16–43,05	25,19	10,91	61,29
Blauzdos odos nervas apatinėje blauzdos dalyje, proc.	54	49,15	43,58–54,71	20,37	28,77	69,52

SN — standartinis nuokrypis; PI — pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (N).

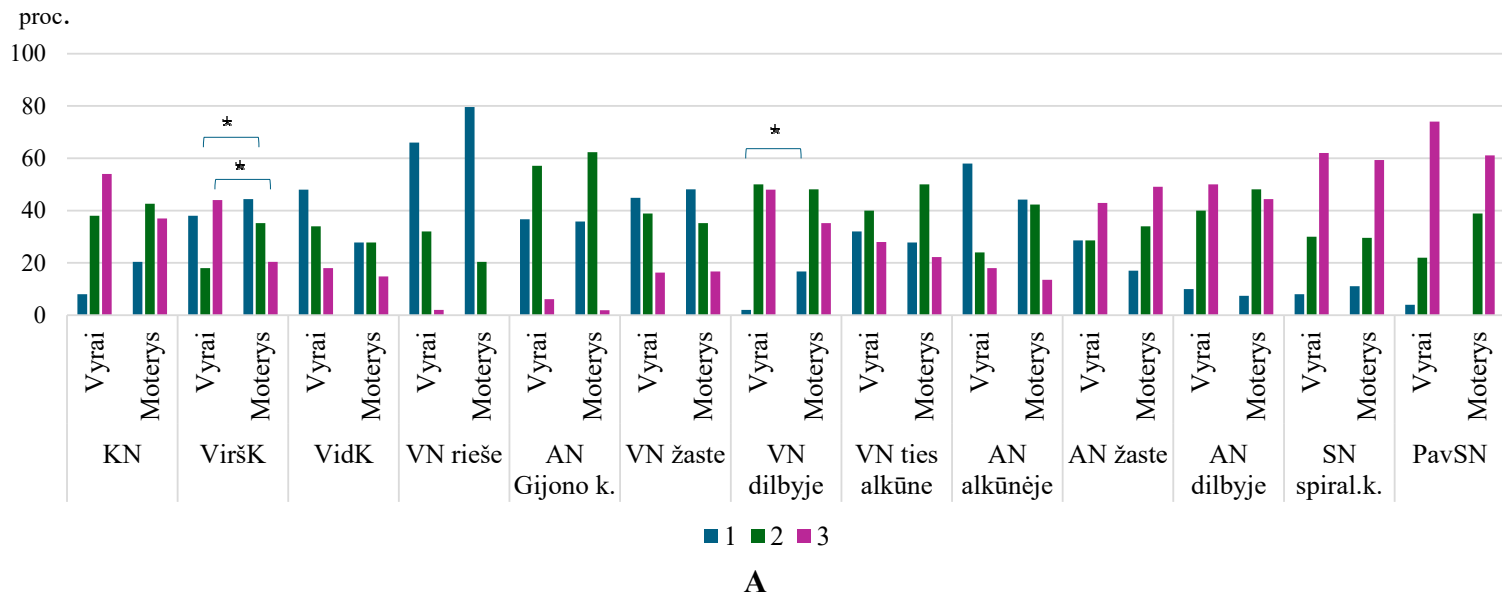
Nustatytos silpnos teigiamos koreliacijos tarp amžiaus ir KN ( $r_s = 0,295$ ,  $p = 0,037$ ), ŠN pakinklio srityje ( $r_s = 0,331$ ,  $p = 0,002$ ), BON blauzdoje ( $r_s = 0,362$ ,  $p = 0,01$ ) bei vidutinio stiprumo koreliacijos – tarp petinio rezginio ViršK ( $r_s = 0,445$ ,  $p = 0,001$ ), PavŠN ( $r_s = 0,427$ ,  $p = 0,002$ ) echogeniškumo (juodos spalvos dalies procentais) vyrų grupėje. Vidutinė teigiama koreliacija tarp BON blauzdoje ir amžiaus ( $r_s = 0,407$ ,  $p = 0,002$ ) bei silpna neigiama koreliacija tarp VN riešo srityje echogeniškumo ir amžiaus ( $r_s = -0,341$ ,  $p = 0,012$ ) buvo nustatyta tik moterims.

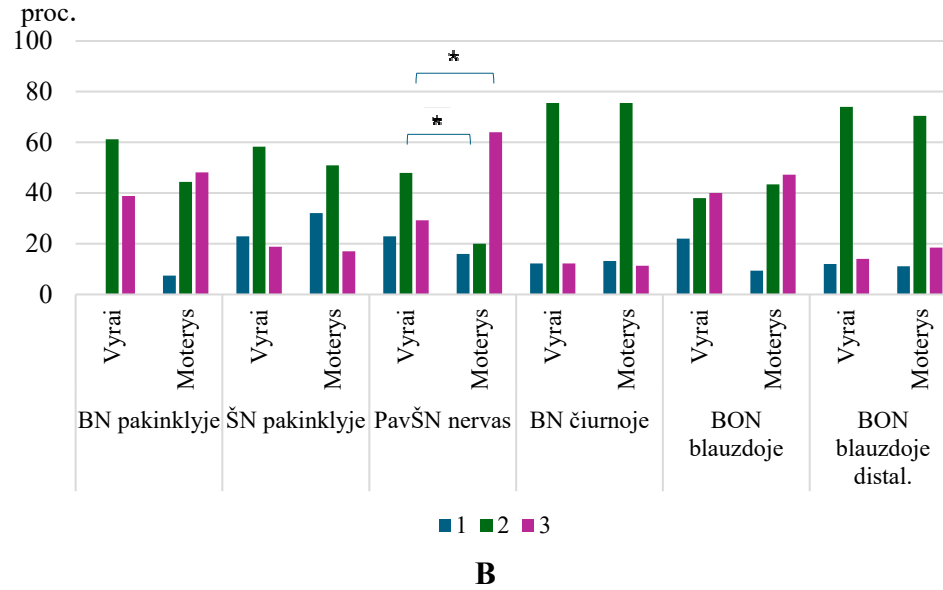
Nustatyta, kad moterims VN echogeniškumas alkūnės srityje neigiamai koreliavo su svoriu ( $r_s = -0,306$ ,  $p = 0,024$ ), o VN echogeniškumas žasto srityje silpnai neigiamai koreliavo ir su svoriu ( $r_s = -0,277$ ,  $p = 0,043$ ), ir su KMI ( $r_s = -0,277$ ,  $p = 0,043$ ). Ūgis turėjo mažiausiai sąsajų su PN echogeniškumu, tačiau silpna teigiama koreliacija buvo nustatyta tarp PavŠN echogeniškumo ir ūgio ( $r_s = -0,319$ ,  $p = 0,027$ ) vyrų grupėje.

Analizuojant PN echogeniškumą pagal amžiaus grupes ir lytį, nustatyti BON blauzdoje distaliai echogeniškumo skirtumai vyrų grupėje ( $p = 0,020$ ): taikant Bonferoni korekciją, nustatyta, kad 31–40 metų vyrai turėjo mažesnę PN juodos spalvos procentinę dalį nei 61–70 metų vyrai,  $p = 0,011$ . Moterų grupėje nustatytas C5 nervinės šaknelės echogeniškumo skirtumas skirtingose amžiaus kategorijose, tačiau taikant Bonferoni korekciją reikšmingo skirtumo tarp skirtingų amžiaus grupių neišryškėjo. Taip pat moterų grupėje nustatyta, kad 18–30 metų moterys turėjo mažesnę juodos spalvos procentinę dalį nei 51–60 metų moterys.

Analizuojant PN echogeniškumo skirtumus atsižvelgiant į svorį, KMI ir lytį, echogeniškumo skirtumų nenustyta.

Pagal išreikštą juodos spalvos dalį procentais, tiriamieji buvo suklasifikuoti į tris echogeniškumo klases. Nervų echogeniškumo pasiskirstymas pagal echogeniškumo klases pagal lytį pateiktas 3.2.2.1 pav. Moterims dažniau nei vyrams buvo nustatytas hipoechogeniškas VN (1 klasė) dilbyje ( $p = 0,032$ ). Juodos spalvos dalies procentinė reikšmė petinio rezginio ViršK dažniau atitiko 2 klasę moterims ir 3 klasę vyrams ( $p = 0,022$ ). Taip pat nustatyta, kad pagal juodos spalvos procentinę dalį vyrų PavŠN echogeniškumo reikšmės dažniau atitiko mišrią 2 klasę, o moterų – 3 klasę ( $p = 0,02$ ).





**3.2.2.1 pav.** Nervų echogeniškumo klasių pasiskirstymas pagal lytį ((A) viršutinė galūnė, klajoklis nervas ir petinis rezginys), (B) apatinė galūnė)

KN – klajoklis nervas; ViršK – viršutinis kamienas; VidK – vidurinis kamienas; VN – vidurinis nervas; AN Gijono k. – alkūninis nervas Gijono kanale; SN spiral. k. – stipinis nervas spiraliniame kanale; PavŠN – paviršinis stipininis nervas; BN – blaudinis nervas; ŠN – šėivinis nervas; PavŠN – paviršinis šėivinis nervas; BON – blauzdos odos nervas; distal. – distaliai. Pateikti vidurkiai (proc), \* – nurodo echogeniškumo klasių skirtumus tarp vyrų ir moterų ( $p < 0,05$ ). Tamsiai mėlynos juostos žymi 1 echogeniškumo klasę, šviesiai mėlynos juostos – 2 echogeniškumo klasę, žalios juostos – 3 echogeniškumo klasę.

### **3.3. Periferinių nervų sonografijos žymenys, būdingi pacientams su skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis**

#### **3.3.1. Uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos**

Iš 41 paciento, sergančio LUDP, 27 buvo vyrai (vidutinis amžius – 60,52 metai, intervalas 25–78 metai) ir 14 moterų (vidutinis amžius – 65,00 metų, intervalas 37–81 metų). DMN grupę sudarė 7 vyrai (vidutinis amžius – 52,14 metų, intervalas 32–60 metų) bei 6 moterys (vidutinis amžius – 60,33 metų, intervalas 51–71 metų), o GBS grupę sudarė beveik vieni vyrai (vidutinis amžius – 67,11 metų, intervalas 51–88 metų), kurių buvo 10, ir tik viena moteris, kuriai buvo 84 metai. Nustatytas amžiaus skirtumas tarp pacientų sergančių uždegiminėmis polineuropatijomis ( $p = 0,016$ ), o taikant Bonferoni korekciją nustatyta, kad pacientai sergantys GBS buvo reikšmingai vyresni nei pacientai sergantys DMN ( $p = 0,022$ ). Kiti demografiniai duomenys, informacija apie ligos sunkumo vertinimą bei gretutines ligas pateikta 3.3.1.1 lentelėje.

Pacientai sergantys GBS turėjo didžiausią funkcinę negalią tiek pagal INCAT (INCAT neįgalumo skalės įvertis – mediana 4 balai (intervalas nuo 3 iki 7 balų)) tiek pagal bazinį I-RODS negalių skalių įverčius (bazinis I-RODS neįgalumo skalės įvertis – mediana 26 balų (nuo 5 iki 30 balų)). Vertinant fizinę būklę, nustatyta, kad DMN sergantys pacientai, turėjo geriausią raumenų jėgos įvertinimą (MRC-12 balų suma – mediana 54 balų (intervalas 31–58 balai)).

Tyrimo metu aktyviai gydoma buvo 93,84 proc. visų uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų. Didžiausia dalis (75,61 proc.) LUDP sergančių pacientų buvo gydomi gydomosiomis plazmaferozėmis (GP). 92,30 proc. pacientų, sergančių DMN buvo gydomi IvIg. Visiems pacientams, sergantiems GBS skirtas gydymas IvIg. Ilgiausia ligos trukmė nustatyta DMN pacientų grupėje ( $p < 0,001$ ).

**3.3.1.1 lentelė.** *Lėtine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, daugiažidinine motorine neuropatija ir Guillain-Barré sindromu sergančių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos*

<b>Charakteristikos kintamasis</b>	<b>LUDP, n = 41</b>	<b>DMN, n = 13</b>	<b>GBS, n = 11</b>	<b>p reikšmė</b>
Lytis:				
Vyrai	27	7	10	
Moterys	14	6	1	
Amžius, metai, vidurkis (SN)	62,49 (11,01)	55,92 (9,12)	68,09 (12,74)	
Amžius, metai, mediana, intervalas	63,00 (37–84)	59,00 (32–71) §	71,50 (51–88) §	0,016
Ūgis, cm, vidurkis (SN)	176,02 (9,90)	175,31 (9,80)	178,80 (6,30)	
Ūgis, cm, mediana (min; max)	177,00 (156,00; 192,00)	174,00 (162,00; 192,00)	179,00 (168,00; 188,00)	0,692
Svoris, kg, vidurkis (SN)	82,83 (18,82)	79,62 (14,12)	85,80 (6,60)	
Svoris, kg, mediana (min; max)	82,00 (45,00; 130,00)	78,00 (62,00; 100,00)	85,00 (73,00; 95,00)	0,415
Ligos eiga, simetriška, proc.	92,70	0,00	100,00	
<b>Ligos sunkumo vertinimas:</b>				
INCAT mediana (min; max)	2 (0; 6) §	3 (1; 10) §	4 (3; 7) §	0,002
RODS* bazinis**, mediana (min; max)	33 (19; 48) §	35 (2; 46) §	26 (5; 30) §	0,017
MRC-12, balais, mediana (min; max)	53 (42; 60)	54 (31; 58)	48,00 (28; 54)	0,053
<b>Gretutinės ligos:</b>				
Cukrinis diabetas, 2 t., n (proc.)	6 (14,63)		1 (9,09)	
Podagra, n (proc.)	5 (12,20)			
Pirminė arterinė hipertenzija, n (proc.)	17 (41,46)	2 (15,38)	7 (63, 64)	
Lėtinė leukemija, n (proc.)	1 (2,44)			
Prostatos hiperplazija, n (proc.)	2 (4,88)			
Dislipidemija, n (proc.)	5 (12,20)	1 (7,69)	3 (27,27)	
Hepatitas C, n (proc.)		1 (7,69)		
Hipotirozė, n (proc.)	2 (4,88)	1 (7,69)		
Epilepsija, n (proc.)	1 (2,44)	1 (7,69)		

### 3.3.1.1 lentelės tęsinys

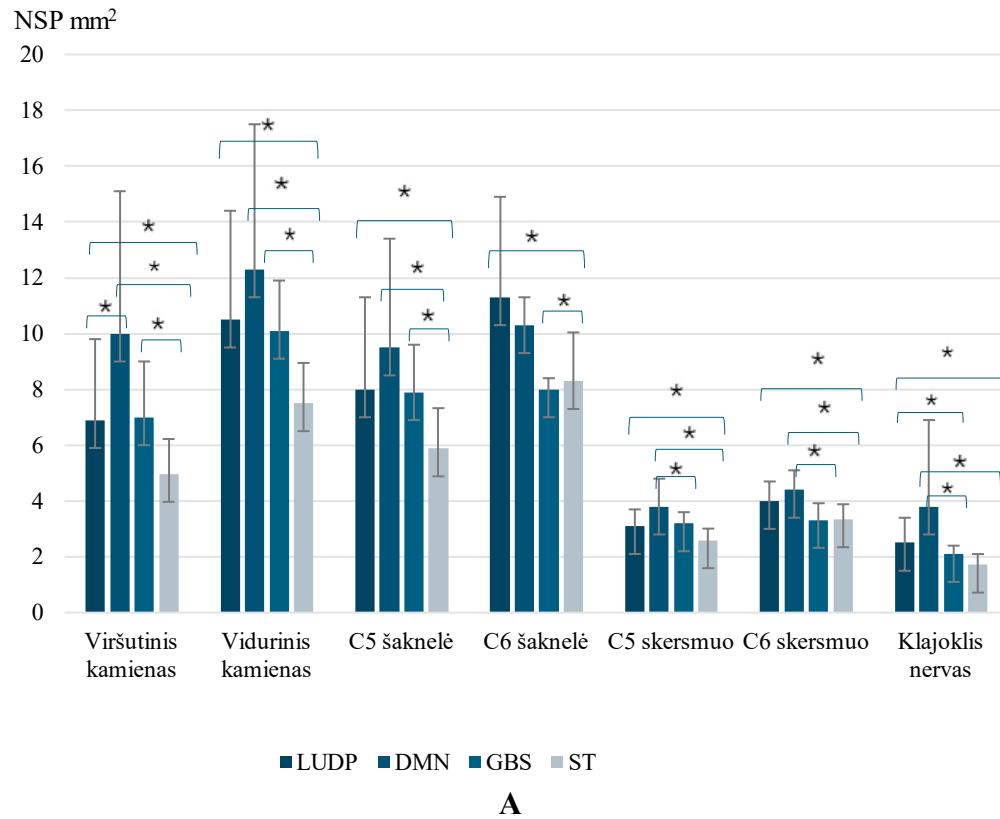
Charakteristikos kintamasis	LUDP, n = 41	DMN, n = 13	GBS, n = 11	p reikšmė
Autoimuninis tiroiditas, n (proc.)	2 (4,88)	1 (7,69)	2 (18,18)	
Sjogreno sindromas, n (proc.)		1 (7,69)		
Reumatoidinis artritas, n (proc.)	3 (7,32)			
Mielominė liga, n (proc.)	1 (2,44)			
Išeminė širdies liga, n (proc.)	9 (21,95)		4 (36,36)	
Bronchinė astma, n (proc.)			1 (9,09)	
Katarakta, n (proc.)			1 (9,09)	
Taikomas gydymas, n	40	12	11	
IvIg, n	6	12	11	
GKK peroraliai, n	1	0	0	
GKK pulsterapija, n	1	0	0	
GP, n	31	0	0	
GP+ GKK pulsterapija, n	1	0	0	
Gydymas netaikomas, n	1	1	0	
Ligos trukmė, mėn, vidurkis (SN)	42,20 (44,63)	84,92 (52,41)	0,35 (0,11)	
Ligos trukmė, mėn, mediana (min, max)	30,00 (0,30, 240,00)	60,00 ( 24,00, 204,00)	0,30 (0,20, 0,50)	<0,001

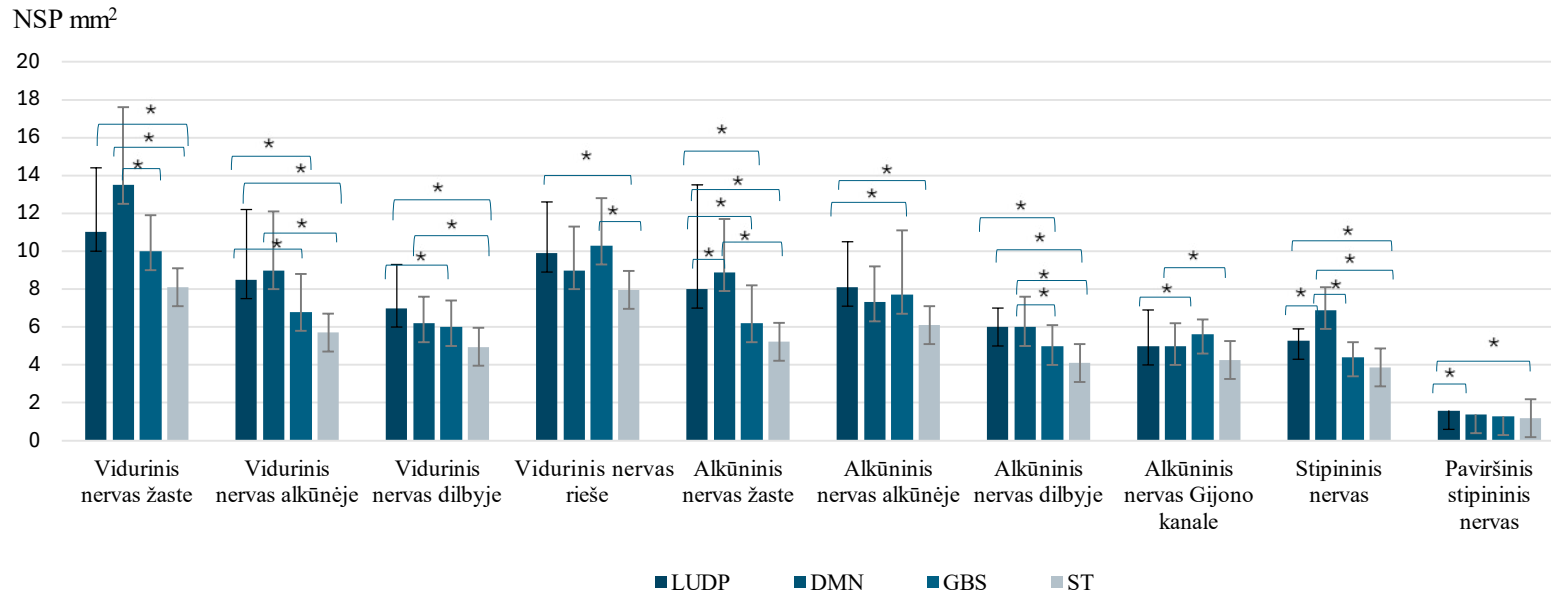
SN – standartinis nuokrypis; min; max – minimalus ir maksimalus įvertis; LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas; INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; I-RODS – uždegiminių neuropatijų bendrojo neįgalumo skalė (sukurta Rasch metodu); MMN-RODS – daugiažidininės motorinės neuropatijos bendrojo funkcinio neįgalumo skalė (sukurta Rasch metodu); IvIg – gydymas intraveniniu žmogaus imunoglobulinu; GKK – gydymas gliukokortikoidais, MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių. Statistiškai reikšminga kai  $p < 0,05$ , \*RODS: LUDP ir GBS ligų metu naudota I-RODS skalė, DMN atvejais – MMN-RODS skalė; RODS bazinis\*\* – I-RODS arba MMN-RODS įvertis prieš gydymą, § – nurodo statiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių.

### 3.3.2. Periferinių nervų skerspjūvio plotų ir skersmens dydžiai, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis

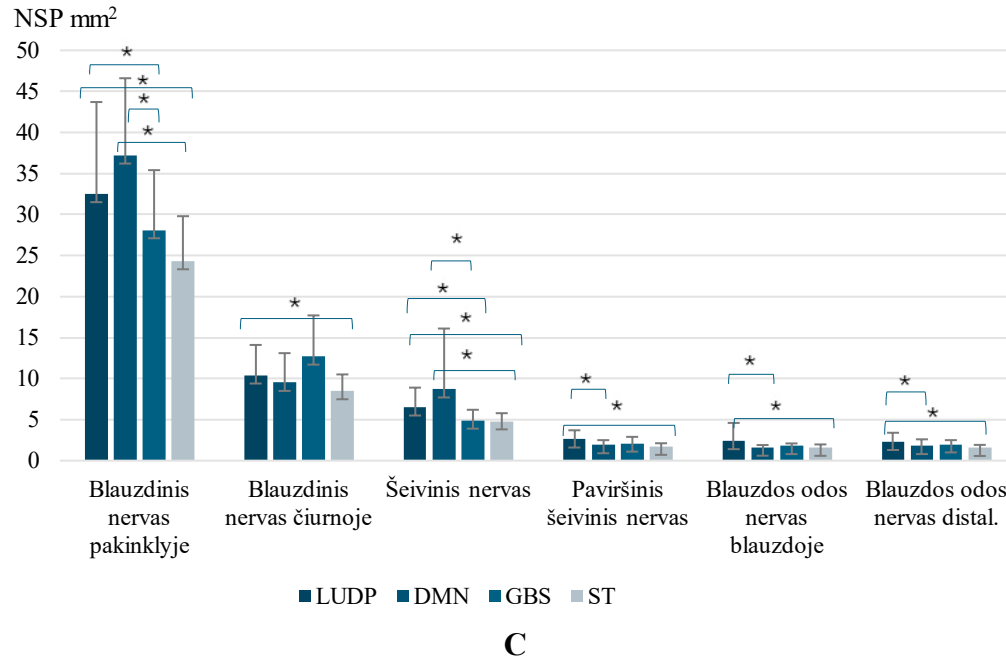
Nustatyti PN dydžiai, sergant LUDP, DMN ir GBS pateikti prieduose (atitinkamai 5 priedas, 6 priedas, 7 priedas). Lyginant PN dydžius tarp skirtingų uždegiminių polineuropatijų ir sveikų asmenų nustatyti reikšmingi PN dydžių skirtumai (3.3.2.1 pav. A, B, C). Visi petinio rezginio, KN, viršutinės (išskyrus AN Gijono kanale) ir apatinės galūnės PN buvo reikšmingai didesni LUDP sergantiems pacientams nei sveikiems tiriamiesiems ( $p < 0,001$ ). Pacientų, sergančių DMN visi petinio rezginio PN (išskyrus C6 nervinės šaknelės skerspjūvio plotą), KN, dauguma viršutinės ir apatinės galūnių somotoriniai PN buvo reikšmingai didesni nei sveikų asmenų ( $p < 0,001$ ). Sensorinių PN dydis tarp DMN pacientų ir sveikų tiriamųjų nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). GBS sergančių pacientų visi petinio rezginio PN, išskyrus C5 ir C6 nervinių šaknelių skersmenis, buvo didesni nei sveikų asmenų ( $p < 0,05$ ). Kaip ir tikėtasi, LUDP pacientams visi sensorinių nervų (išskyrus PavSN) skerspjūvio plotai buvo didesni nei DMN sergantiems pacientams ( $p < 0,005$ ). DMN pacientams nustatyti didesni AN žaste, SN spiraliniame kanale ir ViršK nei pacientams sergantiems LUDP (atitinkamai  $p = 0,041$ ;  $p = 0,009$ ;  $p = 0,006$ ).

LUDP pacientų grupėje funkcinė negalia pagal INCAT neįgalumo skalę silpnai teigiamai, pagal I-RODS – silpnai neigiamai koreliavo su PN dydžiu, o jėgos balai pagal MRC-12 skalę silpnai neigiamai koreliavo su PN dydžiais (8 priedas). DMN sergančių pacientų C6 kaklinės nervinės šaknelės kairėje dydis stipriai teigiamai koreliavo su prastesne funkcinė negalia vertinant INCAT skale ( $r_s = 0,656$ ,  $p = 0,01$ ) bei prastesne raumenų jėga pagal MRC-12 skalę ( $r_s = 0,648$ ,  $p = 0,017$ ) (9 priedas). Sergantiesiems GBS stebėti priešingi pokyčiai: mažesni petinio rezginio dydžių įverčiai (tiek NSP, tiek šaknelių skersmenys) stipriai koreliavo su ryškesne paciento funkcinė negalia (10 priedas). Visų uždegiminių polineuropatijų (tiek ūminės, tiek lėtinių) NSP mažėjo progresuojant ligos eigai.





B



**3.3.2.1 pav.** Reikšmingų radinių apžvalga tarp uždegiminių polineuropatijų ir sveikų tiriamųjų asmenų. Nervo dydžio pasiskirstymas pagal skirtingas polineuropatijas: (A) petinis rezginytis ir klajoklis nervas, (B) viršutinė galūnė, (C) apatinė galūnė

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; ST – sveiki tiriamieji; NSP – nervo skerspjūvio plotas; distal. – distaliai. Pateikiami vidurkiai su standartiniu nuokrypiu, p reikšmės, rodančios NPS skirtumus tarp skirtingų polineuropatijų.

### 3.3.3. Periferinių nervų echogeniškumas, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis

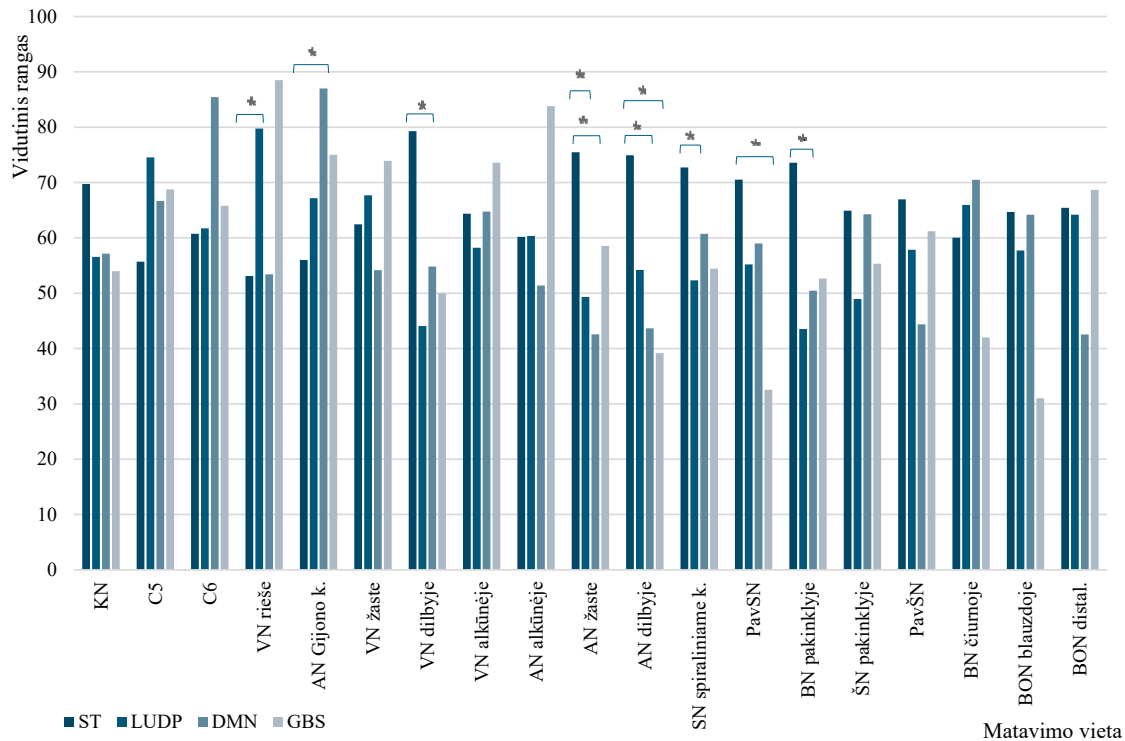
Nustatyti PN echogeniškumo įverčiai, sergant LUDP, DMN ir GBS pateikti prieduose (atitinkamai 11 priedas, 12 priedas, 13 priedas). Skirtumų tarp PN echogeniškumo skirtingų uždegiminių polineuropatijų metu nenustatyta,  $p > 0,05$  (3.3.3.1 lentelė).

#### 3.3.3.1 lentelė. Echogeniškumo, pateikiant juodos spalvos procentinę išraišką, palyginimas tarp skirtingų uždegiminių polineuropatijų

Matavimo vieta	LUDP N = 82	DMN N = 26	GBS N = 22	Kruskal– Wallis H ( $\chi^2$ )	p reikšmė
Viršutinis kamienas, proc.	56,51	56,12	53,07	0,135	0,935
Vidurinis kamienas, proc.	51,87	63,32	63,19	3,047	0,218
Klajoklis nervas, proc.	57,17	64,76	45,27	3,105	0,212
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	58,26	59,41	66,27	0,693	0,707
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	54,12	65,59	63,00	2,540	0,281
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	54,94	67,7	67,07	3,494	0,174
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	60,65	50,05	63,33	3,047	0,374
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	61,42	46,57	65,30	4,012	0,134
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	60,97	49,38	53,96	2,243	0,326
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	53,31	56,13	58,87	0,446	0,800
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	54,64	67,14	70,30	4,251	0,119
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	58,29	54,70	69,07	1,709	0,426
Paviršinis stipininis nervas, proc.	58,07	55,25	40,65	3,318	0,190
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	53,92	60,21	53,81	0,625	0,731
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	52,75	63,39	45,30	2,973	0,226
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	51,42	53,26	57,35	0,439	0,803
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	56,05	53,74	55,27	0,087	0,958
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	52,76	47,25	57,11	0,817	0,665
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, proc.	57,57	45,69	46,37	3,175	0,204

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas. Lentelėje pateikiami vidutiniai rangai. Duomenų palyginimui tarp trijų grupių taikytas Kruskal–Wallis H testas ( $\chi^2$ ); statistinis reikšmingumas nustatytas, kai  $p < 0,05$ .

Sergantiesiems LUDP juodos spalvos dalis buvo mažesnė VN dilbyje, AN žaste, AN dilbyje, SN spiraliniame kanale, BN pakinklyje (atitinkamai medianos 41,23 proc. (min 21,80 proc., max 99,92 proc.) ir 66,47 proc. (min 8,72 proc., max 99,53 proc.),  $p = 0,001$ , 37,63 proc. (min 12,20 proc.; max 99,95 proc.) ir 57,02 proc. (min 18,12 proc.; max 99,54 proc.),  $p = 0,002$ , 41,22 proc. (min 23,18 proc.; max 98,94 proc.) ir 61,79 proc. (min 7,92 proc.; max 99,00 proc),  $p = 0,025$ , 48, 26 proc. (min 18,93 proc.; max 99,95 proc.) ir 77,12 proc. (min 15,07 proc.; max 99,71 proc.),  $p = 0,031$ , 41,63 proc. (min 32,52 proc.; max 99,80 proc) ir 60,46 proc. (min 10,59 proc.; max 99,61 proc.),  $p = 0,02$ , nei sveikiems asmenims ir atvirščiai – tik VN riešo srityje, juodos spalvos dalis buvo didesnė nei kontrolinėje grupėje (mediana 36,17 proc. (min 7,89 proc.; max 55,14 proc.), mediana 21,03 proc. (min 0,93 proc.; max 82,40 proc.))  $p < 0,001$ ) (3.3.3.1 pav.).



### 3.3.3.1 pav. Reikšmingų radinių apžvalga tarp uždegiminių polineuropatijų ir sveikų tiriamųjų asmenų

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; ST – sveiki tiriamieji; KN – klajoklis nervas; C5 – penkta kaklinė nervinė šaknelė; C6 – šešta kaklinė nervinė šaknelė; VN – vidurinis nervas; AN Gijono k. – alkūninis nervas Gijono kanale; AN – alkūninis nervas; SN spiraliniame k. – stipininis nervas spiraliniame kanale; PavSN – paviršinis stipininis nervas; PavŠN – paviršinis šėivinis nervas; BN – blauzdinis nervas; BON – blauzdos odos nervas, distal. – distaliai. Pateikiami vidutiniai rangai, p reikšmės, rodančios echogeniškumo skirtumus tarp kontrolinės grupės ir uždegiminių polineuropatijų.

AN žaste bei dilbyje echogeniškumas matuojant juodos spalvos dalį procentais buvo mažesnis DMN grupėje nei sveikų tiriamųjų, atitinkamai medianos 33,55 proc. (17,49 proc.; max 79,26 proc.) ir 37,63 proc. (min 12,20 proc.; max 99,95 proc.),  $p = 0,023$ , 42,03 proc. (min 21,87 proc.; max 99,31) ir 61,79 proc. (min 7,92 proc.; max 99,00 proc.),  $p < 0,038$ . Sveikų tiriamųjų PavSN buvo labiau hipoechogeniški nei GBS pacientų: sveikų tiriamųjų – mediana 78,07 proc. (min 30,43 proc.; 99,25 proc), o GBS pacientų – 45,72 proc. (min 33,58 proc.; max 77,30 proc.).

Analizuojant periferinių nervų echogeniškumo ir ligos trukmės ryšį nustatyta, kad LUDP grupėje VN žaste dešinėje, BN ties čiurna dešinėje nervų echogeniškumas (juodos spalvos procentinė dalis) vidutiniškai neigiamai koreliavo su ligos trukme ( $r_s = -0,339$ ,  $p = 0,03$ ;  $r_s = -0,396$ ,  $p = 0,014$ ), o GBS grupėje AN dilbyje dešinėje ir AN Gijono kanale kairėje stipriai neigiamai koreliavo su ligos trukme (atitinkamai ( $r_s = -0,883$ ,  $p = 0,02$ ;  $r_s = -0,764$ ,  $p = 0,046$ )). DMN grupėje ryšio tarp PN echogeniškumo ir ligos trukmės nenustatyta.

### **3.3.4. Periferinių nervų echogeniškumo klasės, sergant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis**

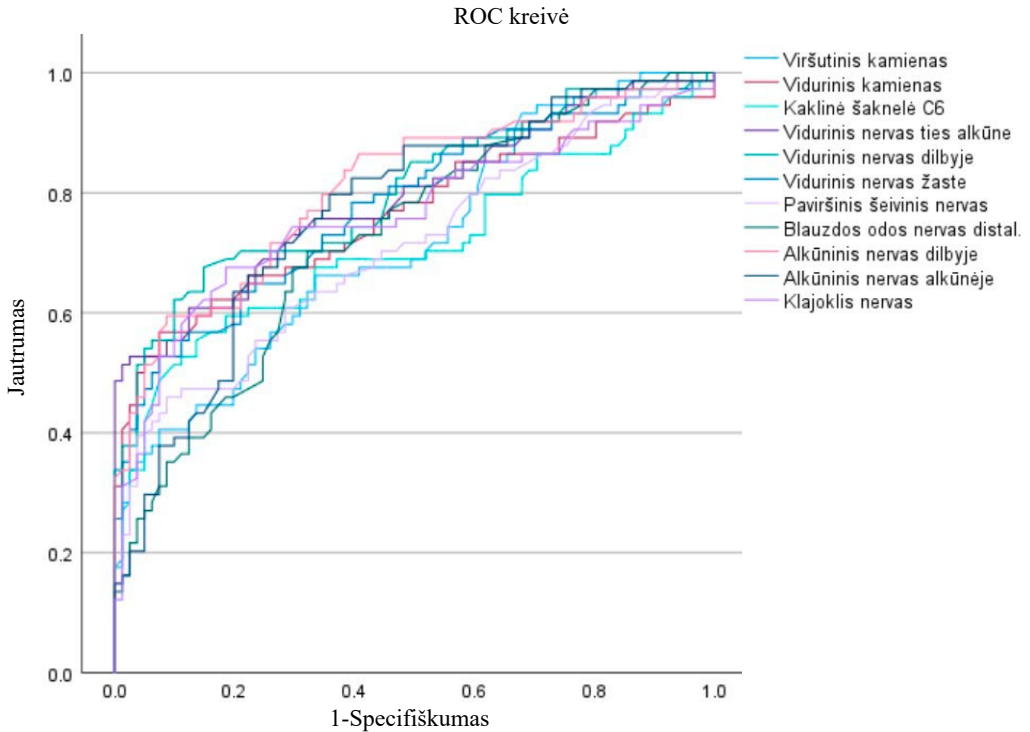
Pagal išreikštą juodos spalvos dalį procentais, pacientai, sergantys uždegiminėmis demielinizuojančiomis polineuropatijomis buvo suklasifikuoti pagal echogeniškumo klases. Beveik visose matavimo vietose, tiek LUDP, tiek DMN, tiek GBS didžiausia PN dalis buvo priskirti antrai (mišriai) echogeniškumo klasei, todėl reikšmingo skirtumo tarp klasių nenustatyta.

### **3.3.5. Periferinių nervų ultragarsinio tyrimo tikslumas diagnozuojant uždegimines polineuropatijas**

Siekiant ištirti atskirų matavimo vietų diskriminacinę gebą tarp uždegiminių polineuropatijų ir sveikų tiriamųjų grupių, naudojome kiekvienos matuotos PN vietos ROC (angl. *Receiver operator characteristic*) analizę. Rezultatuose pateikiami tik tie PN, kurių AUC > 0,7.

Pacientų, sergančių lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikulo-neuropatija, ROC analizės rezultatai, pateikiami 3.3.5.1 pav.

Pacientų sergančių LUDP periferinių nervų dydžių ROC analizė parodė, kad didelę diskriminacinę gebą turi šios matavimo vietos: AN dilbyje (AUC – 0,809; slenkstinė reikšmė – 5,29 mm<sup>2</sup>; jautrumas – 58,80 proc.; specifiškumas – 95 proc.; Youden indeksas – 0,538) bei VN dilbyje (AUC – 0,801; slenkstinė reikšmė – 5,90 mm<sup>2</sup>; jautrumas – 61,10 proc.; specifiškumas – 90,00 proc.; Youden indeksas – 0,510). Rezultatai PN nurodant kiekvienos matavimo vietos AUC reikšmes bei slenkstines reikšmes pateikti 3.3.5.1 lentelėje.



**3.3.5.1 pav.** Kiekvienos periferinių nervų matavimo vietos ROC analizės rezultatai, vertinant nervų ultragarsinio tyrimo diskriminacinę gebą tarp lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikulopatija ir sveikų tiriamųjų grupių

C6 – šešta kaklinė nervinė šaknelė; distal. – distaliai. Pateikiamos perspektyviausios periferinių nervų matavimo vietos, apibrėžtos kaip turinčios plotą po kreive (AUC) > 0,7 ROC analizėje.

**3.3.5.1 lentelė.** AUC ir periferinių nervų dydžių slenkstinės ROC reikšmės, skiriančios LUDP (N = 82) nuo sveikų asmenų

Matavimo vieta	AUC	95 proc. PI		p reikšmė	Slenkstinė reikšmė	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	Youden indeksas
		Apatinė riba	Viršutinė riba					
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	0,711	0,627	0,796	<0,001	10,45	60,30	90,00	0,503
Viršutinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,717	0,637	0,797	<0,001	7,25	44,40	92,50	0,369
Vidurinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,763	0,684	0,841	<0,001	9,86	53,70	97,50	0,512
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	0,763	0,685	0,842	<0,001	2,07	77,80	85,00	0,628
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,777	0,704	0,851	<0,001	10,18	52,80	91,20	0,440
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	0,793	0,721	0,864	<0,001	7,95	58,30	100,00	0,580
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,801	0,729	0,871	<0,001	5,90	61,10	90,00	0,510
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,809	0,740	0,878	<0,001	5,29	58,80	95,00	0,538
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	0,767	0,692	0,841	<0,001	8,03	57,40	89,20	0,466
Paviršinis šėivinis nervas, mm <sup>2</sup>	0,712	0,630	0,793	<0,001	2,44	50,00	91,20	0,413
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,726	0,648	0,805	<0,001	1,70	70,06	70,30	0,410

AUC (angl. *Area Under the Curve*) – plotas po kreive; PI – pasikliautinis intervalas.

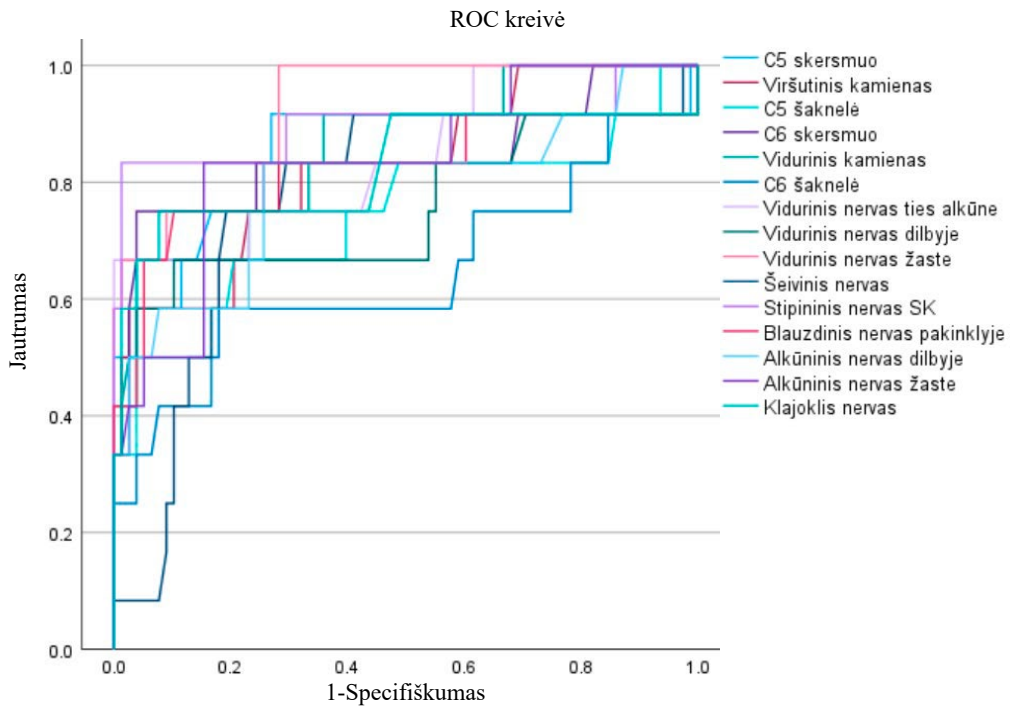
Turinčios vidutinę arba didelę diskriminacinę gebą, AUC (angl. *Area under the curve*) PN matavimo vietos, buvo įtrauktos į daugiaveiksnius logistinės regresijos modelį. Papildomai kuriant modelį buvo įtrauktas amžius ir lytis. Atlikus logistinės regresijos analizę, kurioje integruotas PN kiekybinis parametras, nustatyta, kad PN dydžio pokyčiai yra reikšmingai susiję su LUDP diagnoze. Lyginant LUDP pacientus ir sveikų tiriamųjų grupę, nustatyta, kad C6 nervinei šaknei padidėjus 1 mm<sup>2</sup>, LUDP tikimybė padidėja beveik 1,7 karto ( $p < 0,001$ ), KN padidėjus 1 mm<sup>2</sup> LUDP tikimybė didėja daugiau kaip 2,5 karto ( $p = 0,033$ ), AN plotui dilbyje padidėjus 1 mm<sup>2</sup>, tikimybė padidėja daugiau kaip 1,7 karto ( $p = 0,014$ ), o didėjant sensoriniams nervams, PavŠN ir BON blauzdos distalinėje dalyje, LUDP tikimybė padidėja apie 2,5 karto (atitinkamai  $p = 0,028$  ir  $p = 0,016$ ) (3.3.5.2 lentelė).

**3.3.5.2 lentelė.** *Periferinių nervų sonografinių parametru galia nustatant lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos tikimybę. Vienaveiksnius ir daugiaveiksnius logistinės regresijos analizės rezultatai*

Kintamasis	Vienaveiksni logistinė regresija	P reikšmė	Daugiaveiksni logistinė regresija	P reikšmė
	ŠS (95 proc. PI)		ŠS (95 proc. PI)	
Moterys vs vyrai	0,285 (0,285–0,971)	0,040	–	–
Amžius, metai	1,044 (1,018–1,070)	<0,001	–	–
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	1,353 (1,189–1,540)	<0,001	1,690 (1,340–2131)	<0,001
Viršutinis kamienas tarp-skaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	1,647 (1,349–2,011)	<0,001	–	
Vidurinis kamienas tarp-skaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	1,463 (1,265–1,693)	<0,001	–	
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	6,002 (3,018–11,398)	<0,001	2,650 (1,079–6,507)	0,033
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	1,678 (1,386–2,031)	<0,001	–	–
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	1,991 (1,554–2,552)	<0,001	–	
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	2,555 (1,809–3,610)	<0,001	–	–
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	2,307 ( 1,692–3,145)	<0,001	1,722 (1,118–2,655)	0,014
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	1,639 (1,360–1,975)	<0,001	–	
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	3,549 (2,115–5,955)	<0,001	2,481 (1,195–5,630)	0,028
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	3,317 (1,866–5,898)	<0,001	2,594 (1,195–5,630)	0,016

ŠS – šansų santykis.

Pacientų, sergančių DMN, ROC analizės rezultatai, pateikiami 3.3.5.2 pav.



**3.3.5.2 pav.** Kiekvienos periferinių nervų matavimo vietos ROC analizės rezultatai, vertinant nervų ultragarsinio diskriminacinę gebą tarp daugiažidininė motorinė neuropatija ir sveikų tiriamųjų grupių

C5 šaknelė – penkta kaklinė nervinė šaknelė; C6 skersmuo – šeštos kaklinės nervinės šaknelės skersmuo; C6 šaknelė – šeštos kaklinės nervinės šaknelės skerspjūvio plotas; stipininis nervas SK – stipininis nervas spiraliniame kanale. Pateikiamos perspektyviausios periferinių nervų matavimo vietos, apibrėžtos kaip turinčios plotą po kreive (AUC) > 0,7 ROC analizėje.

DMN sergančių pacientų PN dydžių ROC analizė parodė, kad SN spirali-niame kanale AUC įvertis buvo labai aukštas (AUC 0,907, 95 proc, PI 0,806 – 1,008, ( $p < 0,001$ ), o nustatyta slenkstinė nervo dydžio reikšmė – 5,71 mm<sup>2</sup> (jautrumas – 77,70 proc., specifiškumas – 100 proc., Youden indeksas 0,778). Taip pat nustatyta, kad C6 nervinės šaknelės skersmens AUC įvertis buvo aukštas (AUC 0,838, 95 proc, PI 0,721–0,956), ( $p < 0,001$ ), o nustatyta C6 šaknelės skersmens slenkstinė reikšmė – 4,46 mm (jautrumas – 66,70 proc., specifiškumas – 97,50 proc., Youden indeksas 0,642). Pacientų sergančių DMN periferinių nervų NSP ROC analizė parodė, kad didelę diskriminacinę gebą turi ir šios matavimo vietos: ViršK (AUC 0,829, 95 proc. PI 0,711–0,948, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 7,88 mm<sup>2</sup>)), VidK (AUC 0,858, 95 proc. PI 0,745 – 0,971, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė

9,77 mm<sup>2</sup>)), KN (AUC 0,817, 95 proc. PI 0,691–0,944, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 2,64 mm<sup>2</sup>)), VN žaste (AUC 0,853 95 proc. PI 0,075–0,956, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 10,21 mm<sup>2</sup>)), AN žaste (AUC 0,863, 95 proc. PI 0,774–0,952, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 7,28 mm<sup>2</sup>)) bei dilbyje (AUC 0,844, 95 proc. PI 0,736–0,951, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 6,12 mm<sup>2</sup>)) bei BN pakinklyje (AUC 0,869, 95 proc. PI 0,762–0,976, ( $p < 0,001$ , slenkstinė nervo NSP reikšmė 30,40 mm<sup>2</sup>)). Rezultatai PN nurodant kiekvienos matavimo vietos AUC reikšmes bei slenkstines reikšmes diagnozuojant DMN pateikti 3.3.5.3 lentelėje.

**3.3.5.3 lentelė.** AUC ir periferinių nervų dydžių slenkstinės ROC reikšmės, skiriančios DMN ( $n = 26$ ) nuo sveikų asmenų

Matavimo vieta	AUC	95 proc. PI		p reikšmė	Slenkstinė reikšmė	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	Youden indeksas
		Apatinė riba	Viršutinė riba					
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	0,731	0,596	0,890	<0,001	9,27	50,00	96,20	0,462
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	0,775	0,632	0,917	<0,001	3,26	77,80	85,00	0,638
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	0,838	0,721	0,956	<0,001	4,46	66,70	97,50	0,642
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,829	0,711	0,948	<0,001	7,88	89,50	98,20	0,870
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,858	0,745	0,971	<0,001	9,77	73,70	100,00	0,737
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	0,817	0,691	0,944	<0,001	2,64	57,90	82,00	0,561
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,853	0,750	0,956	<0,001	10,21	66,70	91,20	0,579
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	0,800	0,671	0,929	<0,001	8,55	55,60	100,00	0,556
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,759	0,614	0,905	<0,001	6,53	55,60	96,30	0,180
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,863	0,774	0,952	<0,001	7,28	52,60	91,00	0,517
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,844	0,736	0,951	<0,001	6,12	88,91	82,50	0,714
Stipininis nervas žastikaulio SK, mm <sup>2</sup>	0,907	0,806	1,008	<0,001	5,71	77,80	100,00	0,778
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	0,869	0,762	0,976	<0,001	30,40	77,80	86,30	0,640
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	0,775	0,623	0,926	<0,001	5,59	88,90	67,50	0,564

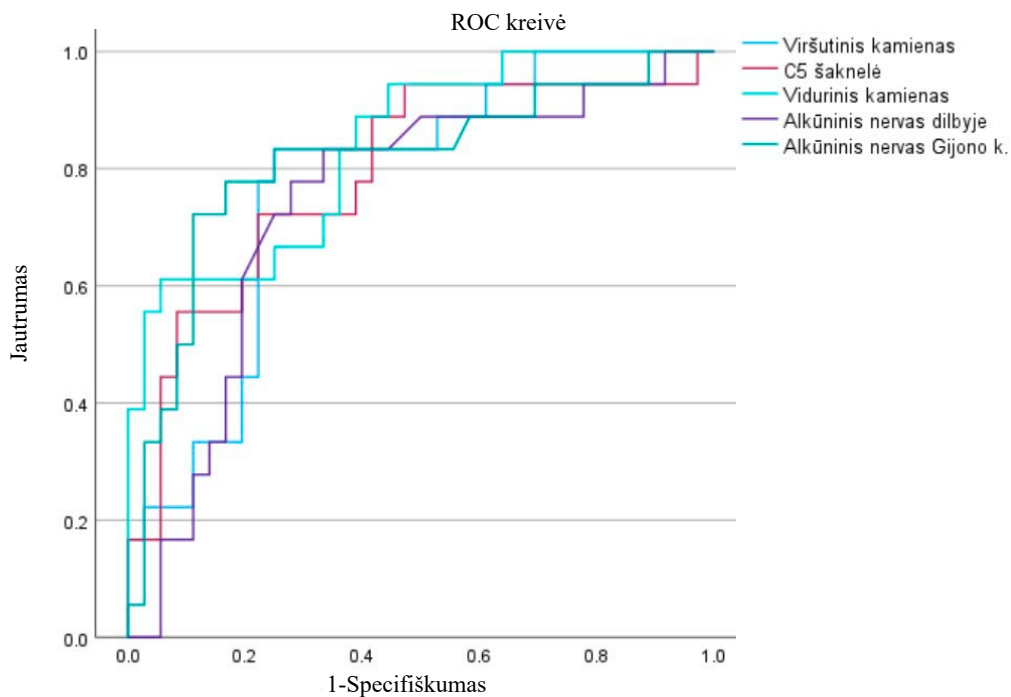
AUC (angl. *Area Under the Curve*) – plotas po kreive; PI – pasikliautinis intervalas; SK – spiraliniame kanale.

Kadangi GBS pacientai buvo beveik visi vyrai, prieš atliekant PN ultragar-  
sinio tyrimo diagnostiniam tikslumui apskaičiuoti atliekant ROC (angl. *Re-  
ceiver Operating Characteristics*) analizę, kontrolinė grupė buvo susiaurinta  
ir priderinta prie GBS pacientų atsižvelgiant į amžių ir lytį. GBS pacientams  
kontrolinę grupę sudarė 40 sveikų asmenų, iš kurių 27 vyrai (vidutinis amžius  
64,8 metai (ribos nuo 50–78 metų) ir 13 moterų (vidutinis amžius 72,00 metai  
(ribos nuo 49–80 metų).

Pacientų sergančių GBS PN dydžių ROC analizė taip pat parodė, kad  
VidK AUC įvertis buvo aukštas (AUC 0,838, 95 proc. PI 0,726–0,949  
( $p < 0,001$ )), o nustatyta slenkstinė reikšmė – 9,48 mm<sup>2</sup> (jautrumas – 66,70  
proc., specifiškumas – 92,50 proc., Youden indeksas 0,592).

Taip pat nustatyta, kad AN Gijono kanale AUC įvertis buvo aukštas (AUC  
0,813, 95 proc. PI 0,679 – 0,946), ( $p < 0,001$ ), o nustatyta AN Gijono ka-  
nale slenkstinė reikšmė – 5,29 mm (jautrumas – 55,00 proc., specifišku-  
mas – 82,50 proc., Youden indeksas 0,381). Pacientų, sergančių GBS, ROC  
analizės rezultatai, pateikiami 3.3.5.3. pav. Rezultatai PN nurodant kiekvie-  
nos matavimo vietos AUC reikšmes bei slenkstines reikšmes diagnozuojant  
GBS pateikti 3.3.5.4 lentelėje.

DMN ir GBS pacientų grupės buvo per mažos binarinės logistinės regresi-  
jos analizei, todėl šie skaičiavimai atskirai ligoms nebuvo atlikti.



**3.3.5.3 pav.** Kiekvienos periferinių nervų matavimo vietos ROC analizės rezultatai, vertinant nervų ultragarsinio diskriminacinę gebą tarp *Guillain-Barré sindromu sergančių ir sveikų tiriamųjų grupių*

C5 – penkta kaklinė nervinė šaknelės skerspjūvio plotas; alkūninis nervas Gijono k. – alkūninis nervas Gijono kanale. Pateikiamos perspektyviausios periferinių nervų matavimo vietos, apibrėžtos kaip turinčios plotą po kreive (AUC) > 0,7 ROC analizėje.

**3.3.5.4 lentelė.** AUC ir periferinių nervų dydžių slenkstinės ROC reikšmės, skiriančios Guillain-Barré sindromu sergančius ( $n = 22$ ) nuo sveikų asmenų

Matavimo vieta	AUC	95 proc. PI		P	Slenkstinė reikšmė	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	Youden indeksas
		Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė					
Kaklinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	0,792	<0,001	0,658	0,925	9,02	55,60	98,80	0,543
Viršutinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,775	<0,001	0,647	0,903	6,50	76,50	79,98	0,563
Vidurinis kamienas tarpskaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	0,838	<0,001	0,726	0,949	9,48	66,70	92,50	0,592
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje	0,741	0,001	0,598	0,884	5,23	88,90	55,55	0,439
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	0,813	<0,001	0,679	0,946	5,29	55,00	82,50	0,381

AUC (angl. *Area Under the Curve*) – plotas po kreive; PI – pasikliautinis intervalas.

### **3.4. Periferinių nervų ultragarsinis tyrimas po imunomoduliuojamojo gydymo**

#### **3.4.1. Nervų ultragarsinis tyrimas pacientams sergantiems lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo**

Septyniolikai pacientų, sergančių LUDP, atliktas papildomas NUG ištyrimas po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo. Šešiolikai pacientų taikytas gydymas GP kursu, vienam pacientui – intraveniniu žmogaus imunoglobulinu. Šių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 3.4.1.1 lentelėje. Nustatyta, kad 3 pacientams funkcinis pajėgumas pagerėjo (I-RODS įvertis pagerėjo  $\geq 4$  balais), 12 būklė išliko stabili, o 2 stebėtas būklės blogėjimas. Analizuojant I-RODS įverčius prieš ir po imunomoduliuojamojo gydymo reikšmingo skirtumo nenustyta (mediana 37 balai (min 20; max 48) ir mediana 38 balai (min 21; max 48) atitinkamai),  $p = 0,304$ ).

**3.4.1.1 lentelė.** *Sergančiųjų lėtine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, kuriems atliktas periferinių nervų ultragarsinis tyrimas prieš ir po imunomoduliuojamojo gydymo, demografinės ir klinikinės charakteristikos*

Pacientas	Lytis	Amžius (metai)	Ūgis (cm)	Svoris (kg)	Ligos trukmė (mėn)	Pašalintas plazmos kiekis (ml)	INCAT (balai)	MRC-12 (balai)	I-RODS prieš gydymą (balai)	I-RODS po gydymo (balai)	pNfH prieš gydymą (pg/ml)	pNfH po gydymo (pg/ml)
Pacientas 1	mot.	77	170	80	84	4000	4	44	31	31	3,40	13,70
Pacientas 2	vyr.	41	175	104	7	5400	0	60	48	48	n.d.	n.d.
Pacientas 3	vyr.	72	189	115	48	5400	2	60	46	47	42,60	59,00
Pacientas 4	vyr.	51	175	75	240	4000	3	50	22	26	67,20	65,40
Pacientas 5	vyr.	81	178	80	36	3500	3	52	20	24	9,80	7,70
Pacientas 6	vyr.	63	184	90	12	4950	3	56	43	45	16,00	12,60
Pacientas 7	vyr.	52	168	64	30	3500	1	60	44	45	4,50	4,30
Pacientas 8	vyr.	72	183	101	27	4800	3	56	38	38	31,50	126,10
Pacientas 9	vyr.	71	182	83	26	4000	4	48	22	21	2,80	n.d.
Pacientas 10	vyr.	74	186	101	84	4750	2	48	35	35	35,80	37,80
Pacientas 11	mot.	51	165	51	9	2500	1	54	38	39	21,40	34,90
Pacientas 12	vyr.	73	182	76	24	IvIg (160g)	1	54	37	37	18,10	17,90
Pacientas 13	mot.	63	170	63	120	5100	1	48	40	33	54,80	68,90
Pacientas 14	vyr.	57	183	80	24	3750	0	60	47	39	10,40	23,50
Pacientas 15	vyr.	59	168	94	120	2600	5	42	37	39	8,30	35,20
Pacientas 16	vyr.	43	192	90	12	5000	5	53	27	38	6,90	5,20
Pacientas 17	mot.	65	165	74	14	3750	1	53	36	36	1,70	n.d.

Mot. – moteris; vyr. – vyras; pNfH – fosforilinto neurofilamento sunkosios grandinės koncentracija kraujo plazmoje; INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; I-RODS – Inflammatory Rasch-built Overall Disability skalė; IvIg – intraveninis žmogaus imunoglobulinas; MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių; n.d. – nėra duomenų.

C6 nervinės šaknelės skersmuo dešinėje, PavSN kairėje bei PavŠN dešinėje po gydymo buvo reikšmingai mažesni nei prieš gydymą (atitinkamai medianos 2,82 mm (min 2,07; max 4,34) ir 2,89 mm (min 2,12; max 4,82),  $p = 0,001$ , 1,12 mm<sup>2</sup> (min 0,50; max 1,63) ir 1,78 mm<sup>2</sup> (min 0,70; max 4,30) bei 2,18 mm<sup>2</sup> (min 1,80; max 2,40) ir 3,00 mm<sup>2</sup> (min 1,40; max 4,34),  $p = 0,048$ ). PN echogeniškumo pokyčių po gydymo nenustatyta (14 priedas).

Tolimesnei PN dydžio pokyčių ( $\Delta$ ) analizei po gydymo pacientai pergrupuoti, remiantis atsaku į gautą gydymą: I klasei priskirti, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo, II – kurių būklė išliko stabili, III – kuriems stebėtas būklės blogėjimas, tačiau nei C6 šaknelės skersmens dešinėje ( $p = 0,07$ ), nei PavSN kairėje ( $p = 0,49$ ), nei PavŠN dešinėje ( $p = 0,49$ ) pokyčių skirtumų tarp grupių, atsižvelgiant į gautą atsaką į gydymą nenustatyta.

### **3.4.2. Nervų ultragarsinis tyrimas sergantiems daugiažidinine motorine neuropatija pacientams po taikyto imunomoduliuojamo gydymo**

Septyniems pacientams atliktas NUG ištyrimas iškart po taikyto gydymo IvIg ir praėjus 2 savaitėms nuo aktyvaus gydymo. Šių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 3.4.2.1 lentelėje. Vertinant šių pacientų funkcinį pajėgumą dalyvauti kasdienėje veikloje po gydymo IvIg MMN-RODS skale, nustatyta, kad DMN sergantys pacientai po gydymo savo funkcinį pajėgumą vertino geriau nei prieš gydymą (atitinkamai medianos – 26 balai (min 16; max 43) ir 32 balai (min 18; max 46),  $p = 0,026$ ). 5 pacientų funkcinis pajėgumas (kai MMN-RODS įvertis pagerėjo  $\geq 4$  balais) pagerėjo ir 2 – būklė išliko stabili.

**3.4.2.1 lentelė.** *Sergančiųjų daugiažidinine motorine neuropatija, tirtų atliekant periferinių nervų ultragarsinį tyrimą prieš, iškart ir praėjus dviems savaitėms po imunomoduliuojamojo gydymo, demografinės ir klinikinės charakteristikos*

Pacientas	Lytis	Amžius (metai)	Ūgis (cm)	Svoris (kg)	Ligos trukmė (mėn)	INCAT (balai)	MRC-12 (balai)	MMN-RODS bazinis (balai)	MMN-RODS dinamika (balai)	pNfH prieš gydymą (pg/ml)	pNfH iškart po gydymo (pg/ml)	pNfH praėjus dviems savaitėms (pg/ml)	IvIg dozė (g)
Pacientas 1	mot.	61	168	88	36	2	57	17	31	5,80	9,90	4,70	90
Pacientas 2	vyr.	32	192	90	96	2	57	37	48	17,00	1,70	1,90	90
Pacientas 3	vyr.	48	174	78	60	4	41	22	47	15,50	n.d.	n.d.	110
Pacientas 4	mot.	59	171	64	108	5	42	26	26	10,30	14,40	6,60	65
Pacientas 5	mot.	71	165	68	204	6	38	16	24	26,30	24,60	31,10	130
Pacientas 6	mot.	51	162	62	96	3	56	41	45	15,90	12,60	11,20	90
Pacientas 7	vyr.	60	178	95	48	1	58	43	45	140,00	79,20	115,00	100

Mot. – moteris; vyr. – vyras; NfH – neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija kraujyje; INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; MMN-RODS – Rasch-built overall disability skalė pacientams, sergantiems DMN; IvIg – intraveninis žmogaus imunoglobulinas; MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių; n.d. – nėra duomenų.

Analizuojant galimus PN dydžių pokyčius po gydymo, Friedmano testas parodė reikšmingą C5 nervinės šaknelės dešinėje NSP pokytį ( $\Delta$ ) tarp trijų matavimų ( $\chi^2(2) = 7,143$ ,  $p = 0,028$ ). Mediana prieš gydymą –  $8,0 \text{ mm}^2$  (min  $1,9 \text{ mm}^2$ ; max  $31,6 \text{ mm}^2$ ), iškart po gydymo –  $10 \text{ mm}^2$  (min  $4,5 \text{ mm}^2$ ; max  $36,5 \text{ mm}^2$ ), praėjus dviem savaitėm –  $11,4 \text{ mm}^2$  (min  $4,4 \text{ mm}^2$ ; max  $33,1 \text{ mm}^2$ ),  $p = 0,028$ . Atliekant post-hoc porinius palyginimus naudojant Wilcoxon testą, reikšmingas skirtumas nustatytas tarp C5 nervinės šaknelės NSP įverčio prieš gydymą ir iškart po gydymo ( $Z = -2,371$ ,  $p = 0,018$ ). Kitų porinių palyginimų reikšmingų skirtumų nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Taip pat Friedmano testas parodė reikšmingą ŠN NSP pokytį tarp trijų matavimų ( $\chi^2(2) = 9,000$ ,  $p = 0,011$ ). Atliekant post-hoc porinius palyginimus naudojant Wilcoxon testą, reikšmingas skirtumas nustatytas ŠN pakinklyje dešinėje prieš gydymą ir iškart po gydymo (mediana  $7,5 \text{ mm}^2$  (min  $3,4 \text{ mm}^2$ ; max  $8,80 \text{ mm}^2$ ) ir  $4,90 \text{ mm}^2$  (min  $3,00 \text{ mm}^2$ , max  $7,40 \text{ mm}^2$ ) atitinkamai),  $p = 0,027$ , bei tarp gydymo iškart ir po dviejų savaitių (mediana  $6,00 \text{ mm}^2$  (min  $4,6 \text{ mm}^2$ , max  $8,33 \text{ mm}^2$ ),  $p = 0,028$ ). PN echogeniškumo pokyčių po gydymo nenustatyta,  $p > 0,05$  (15 priedas).

Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes atsižvelgiant į klinikinę eigą: I grupei priskirti pacientai, kurių funkcinis pajėgumas po gydymo pagerėjo, II grupei – pacientai, kurių būklė išliko stabili. Šiose grupėse pakartotinai analizuotos tos PN matavimo vietos, kuriose pirminės analizės metu buvo nustatyti reikšmingi skirtumai, tačiau atliekant pogrupių, pagal atsaką į gydymą analizę, statistiškai reikšmingų skirtumų nei C5 nervinės šaknelės, nei ŠN NSP reikšmėse pakartotiniuose matavimuose prieš ir iškart po gydymo nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Vis dėlto I grupėje stebėta tendencija, kad ŠN skerspjūvio plotas iš karto po gydymo mažėjo, tačiau ši tendencija nepasiekė statistinio reikšmingumo ( $p = 0,051$ ).

Skirtumo tarp echogeniškumo klasių, pacientams sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis (LUDP ir DMN kartu), atsižvelgiant į gautą atsaką į gydymą (funkcinis pajėgumas pagerėjo ( $n = 9$ ), būklė išliko stabili arba blogėjo ( $n = 18$ )) nenustatyta,  $p > 0,05$ . ROC analizė LUDP ir DMN grupėse parodė, kad nė viena PN echogeniškumo matavimo vietų neturėjo statistiškai reikšmingos diskriminacinės gebos vertinant atsaką į gydymą. Analizuojant kartu lėtines uždegimines polineuropatijos nustatyta, kad AN alkūnėje dešinėje pasižymėjo gera diskriminacine (AUC  $0,782$ , PI  $0,542-1,017$ ,  $p = 0,019$ , slenkstinė vertė  $33,79$  proc.), BON distaliai blauzdoje dešinėje (AUC  $0,800$ , PI  $0,5656-1,035$ ,  $p = 0,012$ , slenkstinė vertė  $56,73$  proc.), BON blauzdoje kairėje (AUC  $0,764$ , PI  $0,518-1,009$ ,  $p = 0,035$ , slenkstinė vertė  $51,42$  proc.) geba skiriant pacientus, kuriems po gydymo funkcinis pajėgumas pagerėjo nuo tų, kurių būklė stabili ar blogėjo. Visos matavimo vietos

pasižymėjo 80 proc. jautrumu, 81,20 proc. specifiskumu (Younden indeksas 0,618).

### 3.5. Skirtingų periferinių nervų ultragarsinio tyrimo protokolų diagnostinis tikslumas

Į ultragarsinio tyrimo protokolų lyginimo analizę įtraukta 40 pacientų sergančių LUDP (vienam pacientui nepavyko nustatyti tikslaus LUDP varianto), 13 pacientų sergančių DMN bei 11 pacientų sergančių GBS.

Pirmiausiai PN matavimo vietų, nurodytų BUS/NUP, EAN/PNS, UPSS protokoluose PN dydžiams buvo suteikti slenkstiniai įverčiai skiriantys sustorėjusį PN nuo patenkančio į normines ribas bei įverčiai, nustatantys patologiškai sustorėjusių nervų režines ribas (ribos nustatytos pagal skirtinguose protokoluose nurodytą metodiką). Nervo sustorėjimą rodantys slenkstiniai įverčiai apskaičiuoti prie vidurkio pridėjus du standartinius nuokrypius (3.5.1 lentelė).

Pagal mūsų slenkstines reikšmes adaptuoti protokolai buvo pervadinti į BUS/NUP adap., UPSS adap. ir EAN/PNS adap, o terminas „EAN/PNS protokolas“ nurodo, kad naudotos EAN/PNS gairėse pateiktos oficialios PN dydžių normos.

**3.5.1 lentelė.** *Periferinių nervų koreguotos slenkstinės reikšmės ir kiekvienai vertei priskirti balai pagal skirtingus ultragarso protokolus, atsižvelgiant į lytį*

Matavimo vieta	Slenkstinė vertė: mm <sup>2</sup> , vidurkis + 2SN		Balai
	Vyrai, N = 44	Moterys, N = 20	
<b>UPS-A adap. Periferiniai sensomotoriniai nervai (intervalas 0–16)</b>			
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje	<11,6	<9,54	0
	≥11,6	≥9,54	1
	≥17,4	≥14,31	2
Vidurinis nervas ties alkūne	<7,91	<6,74	0
	≥7,91	≥6,74	1
	≥11,86	≥10,11	2
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,97	<5,97	0
	≥6,97	≥5,97	1
	≥10,46	≥8,96	2
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje	<7,42	<6,5	0
	≥7,42	≥6,5	1
	≥11,13	≥9,75	2

### 3.5.1 lentelės tęsinys

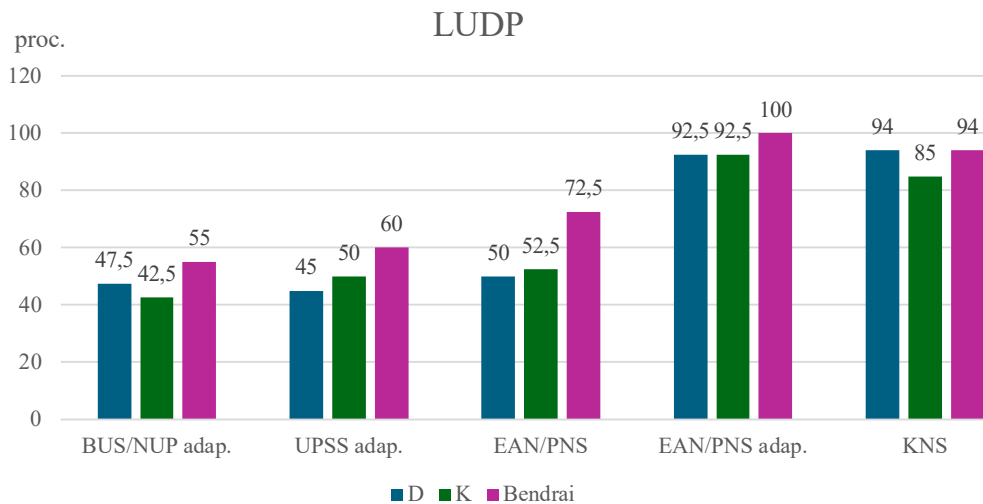
Matavimo vieta	Slenkstinė vertė: mm <sup>2</sup> , vidurkis + 2SN		Balai
	Vyrai, N = 44	Moterys, N = 20	
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,06	<5,37	0
	≥6,06	≥5,37	1
	≥9,09	≥8,06	2
Šeivinis nervas pakinklio duobėje	<6,54	<6,96	0
	≥6,54	≥6,96	1
	≥9,81	≥10,44	2
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje	<36,28	<33,38	0
	≥36,28	≥33,38	1
	≥54,42	≥50,07	2
Blauzdinis nervas ties čiurna	<12,99	<12,01	0
	≥12,99	≥12,01	1
	≥19,48	≥18,02	2
<b>UPS-B adap. Kaklinės nervų šaknelės ir klajoklis nervas (intervalas 0–3)</b>			
Kaklinė nervinė šaknelė C5	<3,45mm	<3,33mm	0
	≥3,45mm	≥3,33mm	1
Kaklinė nervinė šaknelė C6	<4,56mm	<4,4mm	0
	≥4,56mm	≥4,4mm	1
Klajoklis nervas	<2,7	<2,21	0
	≥2,7	≥2,21	1
<b>UPS-C adap. Sensoriniai nervai (intervalas 0–3)</b>			
Odos blauzdinis nervas blauzdos distalinėje dalyje	<2,22	<2,49	0
	≥2,22	≥2,49	1
Paviršinis stipininis nervas	<1,65	<1,62	0
	≥1,65	≥1,62	1
Paviršinis šeivinis nervas	<2,61	<2,42	0
	≥2,61	≥2,42	1
<b>BUS adap. žingsnis 1</b>			
Alkūninis nervas Gijono kanale	<6,38	<5,91	0
	≥6,38	≥5,91	1
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje	<7,42	<6,5	0
	≥7,42	≥6,5	1
Stipininis nervas žastikaulio spiraliniame kanale	<5,29	<4,78	0
	≥5,29	≥4,78	1
Odos blauzdinis nervas blauzdoje	<2,29	<2,25	0
	≥2,29	≥2,25	1
<b>NUP adap. žingsnis 2</b>			
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,97	<5,97	0
	≥6,97	≥5,97	1

### 3.5.1 lentelės tęsinys

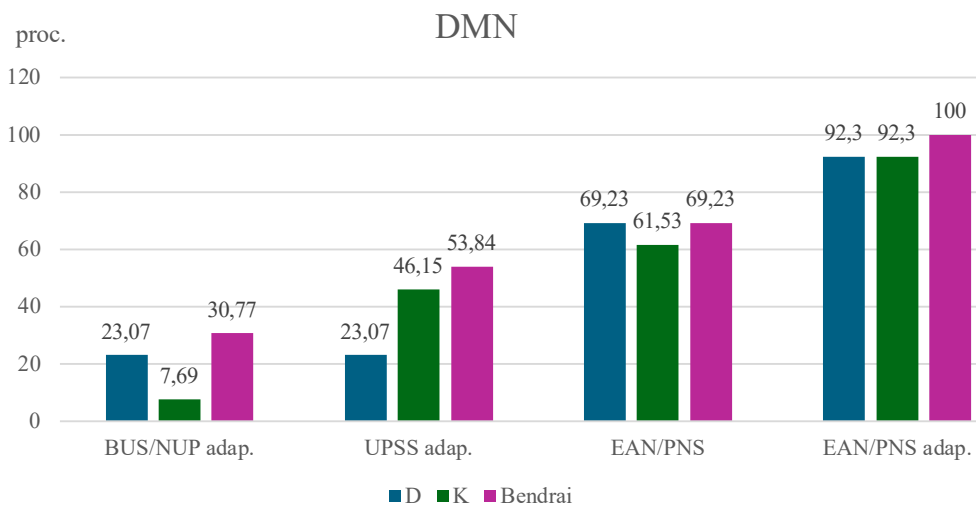
Matavimo vieta	Slenkstinė vertė: mm <sup>2</sup> , vidurkis + 2SN		Balai
	Vyrai, N = 44	Moterys, N = 20	
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,06	<5,37	0
	≥6,06	≥5,37	1
Blauzdinis nervas ties čiurna	<12,99	<12,01	0
	≥12,99	≥12,01	1
<b>NUP adap. žingsnis 3</b>			
Vidurinis nervas ties riešu	<11,85	<10,29	0
	≥11,85	≥10,29	1
Alkūninis nervas ties alkūne	<9,55	<8,09	0
	≥9,55	≥8,09	1
<b>EAN/PNS protokolas (EAN/PNS adap.)</b>			
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje	≤10 (<6,97)	≤10 (<5,97)	0
	>10 (≥6,97)	>10 (≥5,97)	1
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje	≤13 (<11,6)	≤13 (<9,54)	0
	>13 (≥11,6)	>13 (≥9,54)	1
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe	≤9 (≤7,78)	≤9 (≤7,14)	0
	>9 (>7,78)	>9 (>7,14)	1
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe	≤9 (≤10,94)	≤9 (≤9,71)	0
	>9 (>10,94)	>9 (>9,71)	1
Kaklinė nervinė šaknelė C5	≤12 (≤8,96)	≤12 (≤8,53)	0
	>12 (>8,96)	>12 (>8,53)	1
Kaklinė nervinė šaknelė C6	≤12 (≤11,75)	≤12 (≤11,79)	0
	>12 (>11,75)	>12 (>11,79)	1

UPS-A adap. – UPS skalės suminis A poskalo įvertis, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines referentines vertes; UPS-B adap. UPS skalės – suminis B poskalo įvertis, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines referentines vertes; UPS-C adap. – UPS skalės suminis C poskalo įvertis, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines referentines vertes; BUS adapt. – Bochumo ultragarso balas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; NUP adapt. – neuropatijos ultragarso protokolas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes. EAN/PNS protokolas – Europos neurologijos akademijos ir Periferinių nervų draugijos lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikos ir gydymo gairės: bendros darbo grupės ataskaita (antroji pataisyta versija), siūlomas ultragarso protokolas; EAN/PNS adapt. – EAN/PNS protokolas, pakoreguotas pagal vietines slenkstines vertes; C5 – penktoji kaklinė nervinė šaknelė; C6 – šeštoji kaklinė nervinė šaknelė. UPS-A: kiekvienai vertei >100 proc. viršutinės ribos buvo suteikiamas 1 balas, o >150 proc. – 2 balai. UPS-B ir UPS-C: 1 balas buvo skiriamas, jei NSP vertė viršijo slenkstines vertes (vidurkis + 2 SN), o 0 balų – jei vertė pateko į normos ribas. BUS/NUP vertinimas: 1 balas buvo suteikiamas, jei NSP vertė buvo didesnė už slenkstines, ir 0 balų – jei ji atitiko normines ribas. EAN/PNS rekomenduojamas protokolas: kiekvienai vertei, kuri viršijo viršutinę ribą, buvo skiriamas 1 balas. Adaptuotos EAN/PNS viršutinės ribos pateiktos skliausteliuose. Visos ribinės reikšmės apskaičiuotos pagal formulę: vidurkis + 2 SN.

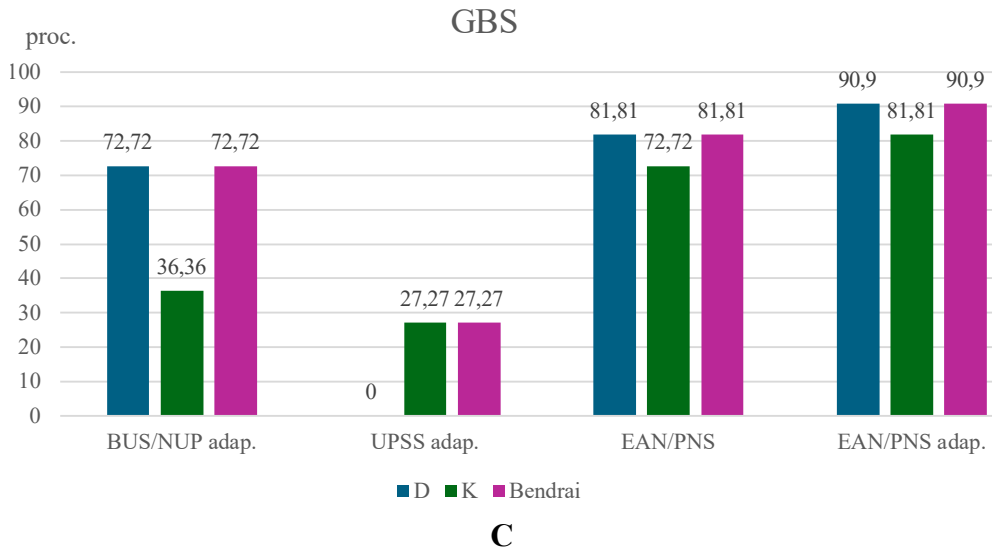
Pagal EAN/PNS protokolą matuojant tik dešinėje kūno pusėje ultragarsiniu tyrimu pagrįstų LUDP nustatyta 50 proc., o matuojant tik kairėje – 52,5 proc. atvejų (3.5.1 A pav.). Teigiamų ultragarsiniu tyrimu pagrįstų diagnozių skaičius padidėjo iki 72,5 proc., jei pacientai buvo tiriami abiejose kūno pusėse.



**A**



**B**



**3.5.1 pav. Uždegiminių polineuropatijų atvejų nustatymo dažnis (procentais), taikant vienpusius ir abipusius matavimus pagal skirtingus ultragarso protokolus**

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija, DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas; UPSS adapt. – ultragarsinio vaizdo struktūros suminio balo protokolai, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; BUS adapt. – Bochumo ultragarso balas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; NUP adapt. – neuropatijos ultragarso protokolai, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; EAN/PNS protokolai – Europos neurologijos akademijos (EAN) ir Periferinių nervų draugijos (PNS) lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikos ir gydymo gairės: bendros darbo grupės ataskaita (antroji pataisyta versija), siūlomas ultragarso protokolai; EAN/PNS adapt. – EAN/PNS protokolai, pakoreguoti pagal vietines slenkstines vertes, KNS – Kauno neuropatijos sonografijos protokolai, kai slenkstinė vertė 3 balai.

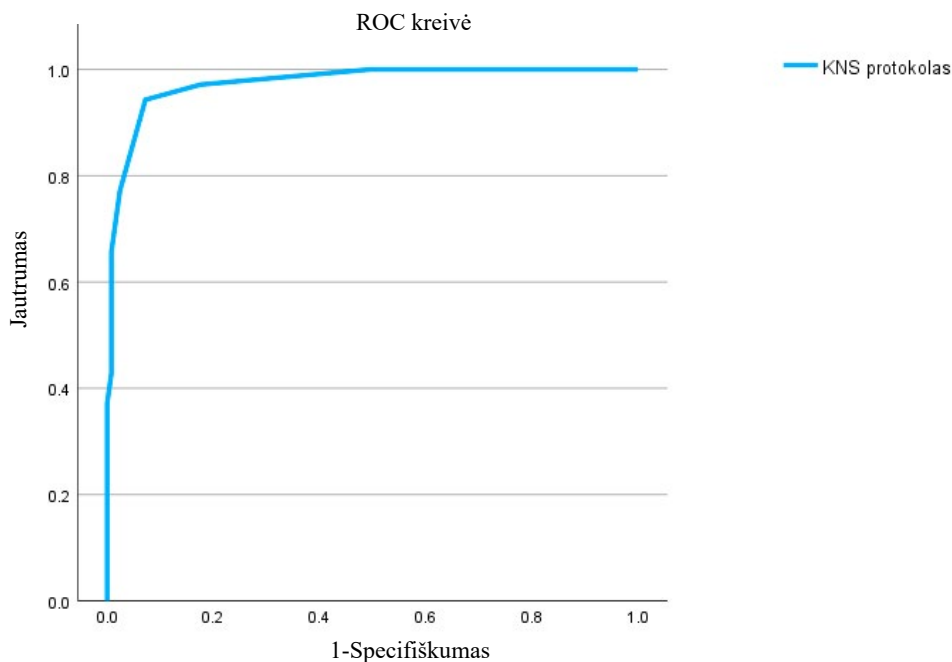
Pakoregavus oficialias slenkstines ribas pagal mūsų apskaičiuotas slenkstines reikšmes, matuojant tik dešinėje arba tik kairėje kūno pusėje pagal EAN/PNS adapt. protokolą, ultragarsiniu tyrimu pagrįstų diagnozių nustatyta 92,5 proc. LUDP pacientų. Teigiamų ultragarsiniu tyrimu pagrįstų LUDP diagnozių skaičius padidėjo iki 100 proc., kai matavimai buvo atliekami abipus. Pagal UPSS adapt. ir BUS adapt. protokolus nustatyta atitinkamai 60 proc. ir 55 proc. LUDP atvejų. Didžiausias jautrumas (100 proc.) LUDP atskirti nuo sveikų asmenų buvo nustatytas naudojant EAN/PNS adapt. protokolą, o specifiškumas (90 proc.) išliko vienodas tarp EAN/PNS, BUS/NUP adapt. ir UPSS adapt. protokolų. EAN/PNS adapt. protokolai turėjo mažesnę specifiškumą – 82 proc.

Atsižvelgiant į tai, kad anksčiau nustatėme, kad kaklinė nervinė šaknelė C6, KN, AN dilbyje bei sensorinių PavŠN ir BON blauzdoje distalinėje dalyje padidėjimas didina LUDP tikimybę, EAN/PNS adap. prokolas buvo papildytas šių periferinių nervų matavimų vietomis, taip sukuriant Kauno neuropatijos sonografijos (KNS) protokolą LUDP diagnostikai (3.5.2 lentelė). Bendras KNS protokolo diagnostinis tikslumas skirti LUDP nuo sveikų tiriamųjų buvo labai aukštas – ROC kreivės plotas po kreive (AUC) siekė 0,959 (95 proc. PI 0,927–0,991),  $p < 0,001$  (3.5.2 pav.).

### 3.5.2 lentelė. Siūlomas Kauno neuropatijos sonografijos protokolas

Kauno neuropatijos sonografijos protokolas	Slenkstinė vertė: mm <sup>2</sup> , vidurkis + 2SN		Balai
	Vyrai, N = 27	Moterys, N = 13	
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,97	<5,97	0
	≥6,97	≥5,97	1
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje	<11,6	<9,54	0
	≥11,6	≥9,54	1
Viršutinis kamienas tarpkaleniame tarpe	≤7,78	≤7,14	0
	>7,78	>7,14	1
Vidurinis kamienas tarpkaleniame tarpe	≤10,94	≤9,71	0
	>10,94	>9,71	1
Kaklinė nervinė šaknelė C5	≤8,96	≤8,53	0
	>8,96	>8,53	1
Kaklinė nervinė šaknelė C6	≤11,75	≤11,79	0
	>11,75	>11,79	1
Klajoklis nervas	<2,7	<2,21	0
	≥2,7	≥2,21	1
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje	<6,06	<5,37	0
	≥6,06	≥5,37	1
Paviršinis šėivinis nervas	<2,61	<2,42	0
	≥2,61	≥2,42	1
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje	<2,22	<2,49	0
	≥2,22	≥2,49	1

C5 – penktoji kaklinė nervinė šaknelė; C6 – šeštoji kaklinė nervinė šaknelė, SN – standartinis nuokrypis. Visos ribinės reikšmės apskaičiuotos pagal formulę: vidurkis + 2 SN.



**3.5.2 pav.** *Kauno neuropatijos sonografijos protokolo ROC analizės rezultatai, vertinant protokolo diskriminacinę gebą tarp sergančiųjų lėtine uždegimine demienizuojančia polineuropatija ir sveikų tiriamųjų grupių*

KNS – Kauno neuropatijos sonografijos protokolas. Bendrai KNS protokolas rodė AUC 0,975 (PI 95 proc. 0,95–0,999), galią skirti LUDP nuo sveikų tiriamųjų.

Trijų balų slenkstiniam įvertiui nustatytas aukščiausias Younden indeksas – 0,871. KNS protokolo, kai slenkstinis įvertis 3 balai, nustatytas jautrumas – 94 proc., specifiškumas – 93 proc., o TPV – 79 proc. bei NPV – 98 proc. matavimus atliekant abipus. Matuojant tik kairėje – jautrumas 85 proc., specifiškumas 96 proc., TPV 85 proc., NPV 95 proc., o tik dešinėje - jautrumas 94 proc., specifiškumas 93 proc., TPV 77 proc., NPV 98 proc.

Naudojant EAN/PNS protokolą ultragarsiniu tyrimu pagrįstų diagnozių iš viso nustatyta 69,23 proc. DMN sergančių pacientų matuojant tik dešinėje kūno pusėje, ir 61,53 proc. – matuojant tik kairėje (3.5.1 B pav.). Nustatytų DMN atvejų skaičius nepadidėjo sujungus abiejų pusių duomenis.

EAN/PNS adap. protokolas leido padidinti DMN atvejų skaičiaus nustatymą iki 100 proc., jei ultragarsiniai matavimai buvo atliekami abejose kūno pusėse. Mažiausia DMN atvejų (30,77 proc.) nustatyta naudojant BUS adap. protokolą. Aukščiausias jautrumas (100 proc.), diferencijuoti DMN nuo sveikų tiriamųjų buvo nustatytas EAN/PNS adap. protokolui, o UPSS adap. protokolas pasižymėjo didžiausiu specifiškumu (96 proc.) (3.5.3 lentelė).

Tiriant GBS pacientus pagal EAN/PNS adap. matuojant tiek vienoje kūno pusėje (dešinėje), tiek abipus ultragarsiniu tyrimu pagrįstų diagnozių skaičius buvo toks pats – 90,90 proc. (3.5.1 C pav.). Mažiausias ultragarsiniu tyrimu patvirtintų GBS diagnozių skaičius buvo 27,27 proc. visų atvejų, taikant UPSS adap. protokolą. EAN/PNS adap. protokolas pasižymėjo didžiausiu jautrumu (91 proc.) ir specifiškumu (88 proc.) ultragarsiniu tyrimu diagnozuojant GBS nuo sveikų tiriamųjų asmenų (3.5.3 lentelė).

**3.5.3 lentelė.** Skirtingų ultragarsinio tyrimo protokolų jautrumas, specifiškumas, teigiamoji prognozinė vertė (TPV) ir neigiamoji prognozinė vertė (NPV) nustatant uždegimines polineuropatijas

Polineuropatija	Protokolas	Jautrumas, proc., (95 proc. PI)	Specifiškumas, proc., (95 proc. PI)	TPV, proc.	NPV, proc.
LUDP	BUS/NUP adap.	55 (47–63)	90 (81–99)	59	89
	UPSS adap.	60 (52–68)	90 (81–100)	72	90
	EAN/PNS	73 (66–80)	90 (81–99)	66	92
	EAN/PNS adap.	100 (91–100)	82 (70–94)	61	100
	KNS	94 (81–98)	93 (87–96)	79	98
DMN	BUS/NUP adap.	31 (18–44)	82 (60–100)	11	97
	UPSS adap.	54 (40–68)	96 (86–100)	50	96
	EAN/PNS	69 (56–82)	73 (49–97)	17	97
	EAN/PNS adap.	100 (98–100)	70 (45–95)	18	100
GBS	BUS/NUP adap.	73 (59–86)	70 (43–97)	13	98
	UPSS adap.	36 (22–51)	85 (64–100)	13	97
	EAN/PNS	82 (70–93)	70 (43–97)	15	98
	EAN/PNS adap.	91 (82–100)	88 (69–100)	32	100

LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas; UPSS adapt. – ultragarsinio vaizdo struktūros suminio balo protokolas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; BUS adapt. – Bochumo ultragarso balas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; NUP adapt. – neuropatijos ultragarso protokolas, kai ribinės reikšmės buvo pakoreguotos pagal vietines slenkstines vertes; EAN/PNS protokolas – Europos neurologijos akademijos ir Periferinių nervų draugijos lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikos ir gydymo gairės; bendros darbo grupės ataskaita (antroji pataisyta versija), siūlomas ultragarso protokolas; EAN/PNS adap. – EAN/PNS protokolas, pakoreguotas pagal vietines slenkstines vertes; TPV – teigiamoji prognozinė vertė; NPV – neigiamoji prognozinė vertė, KNS – Kauno neuropatijos sonografijos protokolas, kai slenkstinė vertė 3 balai.

### 3.6. Biocheminiai biožymenys uždegiminių polineuropatijų metu

#### 3.6.1. Fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracijos tyrimas

PNfH koncentracija viso ištirta 30 pacientų, sergančių LUDP, 11 sergančių DMN ir 7 sergantiems GBS. Kontrolinę grupę, kuriems atliktas pNfH koncentracijos tyrimas, sudarė sveiki tiriamieji ( $n = 48$ ), kurie pagal amžių ir lytį buvo suderinti su uždegiminėmis ligomis sergančiųjų pacientų koorta. Sveikų tiriamųjų kuriems atliktas pNfH koncentracijos tyrimas, vyrų ( $n = 24$ ) amžiaus vidurkis buvo 57,71 metų (SN = 14,03 metų), moterų ( $n = 24$ ) amžiaus vidurkis 57,74 metų (SN = 10,85 metų), amžius tarp vyrų ir moterų nesiskyrė,  $p = 0,994$ . Fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija tarp sveikų vyrų ir moterų nesiskyrė (atitinkamai vidurkis 10,16 pg/ml (SN = 19,38 pg/ml) ir vidurkis 15,02 pg/ml (SN = 28,38 pg/ml)  $p = 0,484$ ). Sąsajų tarp amžiaus ir pNfH koncentracijos serume nenustatyta,  $r_s = 0,165$ ,  $p = 0,269$ .

Kontrolinėje grupėje nustatyta žemesnė pNfH koncentracija (mediana 1,70 pg/ml (min 1,70; max 125,95) nei visose uždegiminių polineuropatijų grupėse (GBS pacientams pNfH koncentracijos mediana 259,90 pg/ml (min 117,30; max 834,60), LUDP – mediana 16,05 pg/ml (min 1,70; max 117,30), o DMN sergančių pacientų mediana 17,00 pg/ml (min 5,80, max 140,0),  $p < 0,001$ ) (3.6.1.1 lentelė). Lyginant pNfH koncentracijų skirtumus tarp uždegiminių polineuropatijų, nustatyta, kad GBS pacientai turėjo aukštesnę koncentraciją nei LUDP ( $p = 0,002$ ) ir DMN ( $p = 0,023$ ) sergantys pacientai. Pacientai sergantys GBS lyginant su LUDP pacientais turėjo didesnę funkcinę sutrikimą pagal INCAT neįgalumo skalę (atitinkamai mediana 3 balai (min 3; max 7) ir mediana 2 (min 0; max 5),  $p = 0,006$ ) bei mažesnę jėgą pagal MRC-12 (atitinkamai mediana 48,00 (28–54) ir 52,50 (42–60),  $p = 0,042$ ).

**3.6.1.1 lentelė.** Fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija ir kitos klinikinės bei demografinės charakteristikos tarp uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų ir kontrolinės grupės

Charakteristika	Kontrolinė grupė, n = 48	LUDP, n = 30	DMN, n = 11	GBS, n = 7	p reikšmė
Lytis:					
Vyrai	24	21	5	7	
Moterys	24	9	6	0	
Amžius, metai, vidurkis (SN)	57,72 (12,44)	65,07 ( 9,63)	56,18 ( 9,9)	68,29 (12,06)	-
Amžius, metai, mediana (min; max)	59, 00 (32; 80)	65,00 (43; 84)	59,00 (32; 71)	70,00 ( 52,00; 88,00)	>0,05
pNfH koncentracija, pg/ml, vidurkis (SN)	12, 95 (24,62)§	27,41 (32,84)§°	31,09 (38,20)§	344,71 (265,29)§°	-
pNfH koncentracija, mediana, pg/ml (min, max)	1,70 ( 1,70; 125,95)	16,05 (1,70; 17,30)	17,00 (5,80; 140,00)	259,00 (117,30; 834,00)	<0,05
RODS* bazinis**, mediana (min; max)	-	33,50 (19; 47)	26,00 (2; 43)	26, 00 (5; 30)	>0,05
INCAT mediana (min; max)	-	2 (0;5)°	3 (1; 10)	4 ( 3; 7)°	0,006
MRC-12, balais, mediana (min; max)	-	52,50 (42; 60)°	52,00 (31; 58)	48 (28; 54)°	0,042

SN – standartinis nuokrypis; min; max – minimalus ir maksimalus įvertis; LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; DMN – daugiažidininė motorinė neuropatija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas; INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių. RODS\*: LUDP ir GBS ligų metu naudota I-RODS klausimynas, DMN atvejais – MMN-RODS klausimynai (I-RODS-Inflammatory Rasch-built Overall Disability skalė, MMN-RODS – Rasch-built overall disability skalė pacientams, sergantiems DMN), RODS bazinis\*\* – I-RODS arba MMN-RODS įvertis prieš gydymą. §° – nurodo statistškai reikšmingą skirtumą tarp grupių.

Analizuojant uždegimines polineuropatijas atskirai, nustatyta kad tik GBS grupėje pNfH koncentracija stipriai neigiamai koreliavo su MRC-12 balu ( $r_s = -0,814$ ,  $p = 0,814$ ). Analizuojant uždegimines polineuropatijas kartu ( $n = 48$ ) nustatyta, kad pNfH koncentracija silpnai teigiamai koreliuoja su INCAT neįgalumo skalės įverčiu,  $r_s = 0,291$ ,  $p = 0,042$ , bei silpnai neigiamai – su I-RODS neįgalumo skalės ir MRC-12 balais (atitinkamai  $r_s = -0,416$ ,  $p = 0,008$ ,  $r_s = -0,441$ ,  $p = 0,001$ ).

Analizuojant galimas sąsajas tarp pNfH koncentracijos ir PN dydžių bendroje uždegiminių polineuropatijų grupėje nustatytos silpnos neigiamos koreliacijos tarp C5 ir C6 nervinių šaknelių skersmenų abipus (atitinkamai  $r_s = -0,310$ ,  $p = 0,032$ ;  $r_s = -0,353$ ,  $p = 0,014$ ;  $r_s = -0,385$ ,  $p = 0,007$ ;  $r_s = -0,389$ ,  $p = 0,007$ ). Taip pat nustatytas stiprus ryšys tarp pNfH koncentracijos ir VN žaste kairėje bei BN paklinklyje dešinėje echogeniškumo (juodos spalvos dalies procentais) (atitinkamai  $r_s = 0,709$ ,  $p = 0,015$ , ir  $r_s = 0,850$ ,  $p = 0,004$ ).

Analizuojant pNfH koncentraciją pacientams, sergantiems LUDP ( $n = 14$ ), prieš gydymą ir po gydymo skirtumo nustatyta nebuvo (atitinkamai medianos 17,05 pg/ml (min 3,40; max 37,20) ir 29,20 pg/ml (min 4,30; max 126,10)),  $p = 0,064$ . Taip pat analizuojant pNfH pacientams sergantiems DMN ( $n = 6$ ) iškart po gydymo bei praėjus dviem savaitėms, stebėta koncentracijos mažėjimo tendencija, tačiau reikšmingo skirtumo nenustatyta,  $p = 0,311$ .

Vertintas pNfH grandinės koncentracijos pokytis ( $\Delta$ ) tarp pirmo koncentracijos tyrimo (prieš gydymą) bei po gydymo (pacientams, sergantiems DMN – po 2 sav., LUDP – po 4 sav.), atsižvelgiant į gautą atsaką į gydymą (funkcinis pajėgumas pagerėjo ( $n = 7$ ), būklė išliko stabili arba blogėjo ( $n = 13$ )). Pacientų, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo nustatyta  $\Delta$ pNfH mediana  $-2,9$  pg/ml (min  $-25,0$ ; max  $-1,10$ ), o pacientams, kurių būklė išliko stabili arba blogėjo,  $\Delta$ pNfH mediana siekė  $11,70$  pg/ml (min  $-3,10$ ; max  $94,60$ ),  $p < 0,05$ .

Pacientai buvo suskirstyti pagal pNfH koncentracijos pokytį prieš gydymą ir po gydymo ( $\Delta$ pNfH  $< 0$  ir  $\Delta$ pNfH  $> 0$ ). C5 nervinės šaknelės dydžio pokytis buvo lyginamas tarp pacientų grupių naudojant Mann–Whitney U testą, tačiau reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta.

### **3.6.2. MikroRNR raiškos pokyčiai pacientams, sergantiems lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis**

MiRNR raiškos tyrimai atlikti 13 pacientų sergančių LUDP ir 10 pacientų sergančių DMN. LUDP grupę sudarė 7 vyrai ir 6 moterys, pacientų amžiaus mediana 63 metai (intervalas 43–81 metai), DMN – 5 vyrai ir 5 moterys, amžiaus mediana 59 metai (intervalas 32–71 metai), bei 40 sveikų kontrolinių asmenų (14 vyrų ir 26 moterys), amžiaus mediana 60 metų (intervalas

34–84 metai). Grupės tarpusavyje nesiskyrė nei pagal lytį, nei pagal amžių,  $p = 0,151$  ir  $p = 0,115$ .

Lėtinių uždegiminių polineuropatijų ligos trukmė vidutiniškai teigiamai koreliavo su  $\Delta\text{Ct}$  miR1-46a-5p tarpląstelinėse pūslelėse,  $r_s = 0,436$ ,  $p = 0,043$ . Taip pat LUDP grupėje  $\Delta\text{Ct}$  miR-146a-5p iš kraujo serumo vidutiniškai neigiamai koreliavo su MRC-12,  $r_s = -0,507$ ,  $p = 0,016$ . Sąsajų tarp miRNR raiškos pokyčių ir pacientų amžiumi nenustatyta.

MiRNR raiškos pokyčių ir PN dydžio ir echogeniškumo įverčių sąsajų paieškai pasirinktos matavimo vietos nurodytos EAN/PNS protokole, kuris laikytas jautriausiu diagnozuojant uždegimines polineuropatijas, bei PN matavimo vietos, kurios pasižymėjo didžiausia diskriminacine geba pagal atliktą ROC.

Bendrai lėtinių uždegiminių polineuropatijų grupėje nustatyta vidutinė koreliacija tarp  $\Delta\text{Ct}$  miR-146a-5p tarpląstelinėse pūslelėse ir C6 nervinės šaknelės skersmens kairėje,  $r_s = 0,549$ ,  $p = 0,010$ , taip pat nustatyta vidutiniškai teigiama koreliacija tarp  $\Delta\text{Ct}$  miR-31-5p kraujo serume ir VN dydžio žaste kairėje,  $r_s = 0,571$ ,  $p = 0,006$  bei KN dydis vidutiniškai teigiamai koreliavo su  $\Delta\text{Ct}$  miR1-46a-5p kraujo serume,  $r_s = 0,467$ ,  $p = 0,028$ . Analizuojant atskirai DMN grupę, nustatyta, kad AN dilbyje dydis kairėje teigiamai stipriai koreliavo su  $\Delta\text{Ct}$  miR-146a-5p kraujo serume,  $r_s = 0,742$ ,  $p = 0,014$ . Analizuojant PN echogeniškumo (juodos spalvos dalies procentais) galimas sąsajas su miRNR raiškos pokyčiais nustatyta, kad DMN grupėje ŠN pakinklyje dešinėje bei C5 nervinės šaknelės kairėje echogeniškumas stipriai teigiamai koreliavo su  $\Delta\text{Ct}$  miR-146a-5p tarpląstelinėse pūslelėse (atitinkamai  $r_s = 0,733$ ,  $p = 0,025$  ir  $r_s = 0,806$ ,  $p = 0,005$ ), o AN dilbyje kairėje echogeniškumas – su  $\Delta\text{Ct}$  miR-31-5p kraujo serume,  $r_s = 0,709$ ,  $p = 0,022$ . LUDP grupėje VN žaste echogeniškumas vidutiniškai teigiamai koreliavo su  $\Delta\text{Ct}$  miR-31-5p kraujo serume,  $r_s = 0,608$ ,  $p = 0,036$ .

Aukščiau sudarytas daugiaveiksnės logistinės regresijos modelis (3.3.5.2 lentelė) buvo papildytas PN echogeniškumo parametrais, pNfH koncentracijos tyrimo rezultatais bei miRNR tyrimų rodikliais, tačiau šie kintamieji nebuvo reikšmingi vienaveiksnėje logistinėje regresijoje, todėl tolimesni skaičiavimai neatlikti.

## 4. REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikę šį darbą nustatėme, kad periferinių nervų dydžių referentinės normos turi būti pateikiamos vyrams ir moterims atskirai. Įrodėme, kad periferinių nervų ultragarsinis tyrimas yra vertingas įrankis diagnozuojant uždegimines polineuropatijas. Visoms uždegiminėms polineuropatijoms būdingas petinio rezginio ir periferinių nervų sustorėjimas proksimaliai, tačiau kiekvienai uždegiminei polineuropatijai būdingos ir savitos nervų sustorėjimų vietos. Naudojant žinomus ultragarsinio tyrimo protokolus nustatytas skirtingas jautrumas ir specifiškumas skiriant LUDP, DMN ir GBS pacientų ir sveikų tiriamųjų grupes lyginant juos toje pačioje kohortoje. Nustačius didžiausią diskriminacinę gebą turinčias PN matavimo vietas, pasiūlytas vietinis Kauno neuropatijos sonografijos protokolai, kurių naudojant pasiektas didžiausias specifiškumas diagnozuojant lėtinę uždegiminę demielinizuojančią poliradikuloneuropatiją. Nustatėme, kad periferinių nervų pokyčiai vyksta beveik iškart po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo. Pacientams, sergantiems lėtinėmis uždegiminėmis polineuropatijomis po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo stebėti petinio rezginio struktūrų dydžių pokyčiai. Esant LUDP, taip pat keitėsi ir sensorinių PN dydžiai, o esant DMN stebėti ir šeivinio nervo pokyčiai. PN pokyčiai stebėti neatsižvelgiant į gydymo sukeltą atsaką. Echogeniškumo pokyčių po taikyto aktyvaus gydymo nebuvo stebėta nei LUDP, nei DMN pacientams. Tačiau nustatėme, kad kai kurių PN matavimo vietų echogeniškumo skaitinis įvertis gali padėti nustatyti pacientus, kuriems po gydymo funkcinis pajėgumas pagerės.

Nustatytas ryšys tarp pNfH koncentracijos ir sunkesnės pacientų, sergančių uždegiminėmis polineuropatijomis, būklės. Pacientų, kurių funkcinis pajėgumas po gydymo pagerėjo – pNfH sumažėjo, ir atvirkščiai – blogėjant funkciniam pajėgumui pNfH koncentracija didėjo. Didesnė pNfH koncentracija buvo susijusi su hipoechogeniškais nervais.

Pacientams, sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis, nustatytas miR-146a-5p raiškos sumažėjimas tiek kraujo serume, tiek tarpląstelinėse pūslelėse. Tirtų miRNR raiškos mažėjo ilgėjant ligos trukmei ir blogėjant funkciniai pacientų būklei. Mažėjant tirtų miRNR raiškoms storėjo tiek petinio rezginio struktūros, tiek sensomotoriniai nervai.

Šiame darbe periferinių nervų tyrimas atliktas pagal BUS (angl. „*Bochum Ultrasound Score*“)/NUP (angl. *Neuropathy Ultrasound Protocol*) [180], UPSS (angl. *Ultrasound Pattern Sum Score*) [181] ir EAN/PNS protokolus tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek LUDP, DMN ar GBS sergantiems pacientams. Kaip tyrimo pagrindas pirmiausia buvo pamatuoti PN dydžiai ir echogeniškumas sveikų asmenų, išvestos šių sonografinių parametrų referentinės

reikšmės bei atlikta šių parametru analizė atsižvelgiant į skirtingus demografinius ir antropometrinius rodiklius. Manome, tai yra pirmasis tokio pobūdžio tyrimas Baltijos šalyse.

Darbo metu, pamatavus periferinių nervų skerspjūvio plotą, kaklinių nervinių šaknelių skerspjūvio plotą bei skersmenį, išvesti ultragarsinių parametru referentiniai dydžiai atsižvelgiant į lytį. Anksčiau publikuoti duomenys yra prieštaringi [87,184], tačiau mūsų tyrimo metu nustatytas nuoseklus PN dydžių skirtumas tarp lyčių daugumoje matavimo vietų. Nustatyta, kad vyrų yra didesnis petinio rezginio vidurinis kamienas bei didesni PN visose viršutinių galūnių matavimo vietose, išskyrus paviršinį stipininį nervą, o apatinių galūnių – didesnis blauzdinis nervas pakinklio duobėje bei paviršinis šėivinis nervas.

Atlikus koreliacinę analizę, nustatyta, kad viršutinės galūnės PN dydis abiejų lyčių grupėse susijęs su didesniu KMI. Taip pat nustatėme, kad apatinės galūnės PN dydis, daugiausia moterų grupėje, buvo susijęs su didesniu KMI ir svoriu, tačiau nė vienos lyties grupėje petinio rezginio kamienų plotai nekoreliavo nei su ūgiu, nei su svoriu. Atsižvelgiant į nustatytas nervų dydžių ir KMI sąsajas, pacientai buvo sugrupuoti pagal KMI į pogrupius. Skirtinguose pogrupiuose PN dydžių skirtumo nenustatyta, todėl jokia PN korekcija nebuvo atlikta. Atlikta nemažai tyrimų, kurių metu įrodytas ryšys tarp KMI, svorio ir nervų dydžių [185–187], vis dėlto yra tyrimų [188], kurie tokio ryšio nenustatė. Tokie gautų rezultatų skirtumai tik pabrėžia kiekvienos populiacijos tyrimo svarbą nustatant norminius PN dydžius.

Žinoma, kad amžius turi įtakos PN dydžiui vaikų populiacijoje: metaanalizės duomenimis, VN, AN SN ir BN skerspjūvio plotai didėja didėjant vaikų amžiui [189]. Tačiau kita metaanalizė atlikta suaugusiųjų kohortoje ir analizavusi dydžių normines reikšmes, amžiaus įtakos PN dydžiui nenustatė, išskyrus galimą nedidelį amžiaus poveikį VN riešo srityje [190–192]. Mūsų rezultatai atitinka metaanalizės išvadas – amžius neturi aiškios įtakos galūnių PN dydžiui, išskyrus moterų petinio rezginio. Remiantis rezultatais galima teigti, kad PN dydis kinta vaiko augimo metu, tačiau pasiekus suaugusiojo amžių stabilizuojasi. Tokią hipotezę patvirtino ir Sindhu ir bendraautoriai. Kito atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad PN dydis didėjo nuo ankstyvos vaikystės ir paauglystės iki suaugusiojo amžiaus, o senatvėje (vyresnių nei 80 metų) ėmė mažėti [195].

Tirtos kohortos viršutinių galūnių PN dydis buvo silpnai susijęs su ūgiu – ir tik moterų. Sindhu ir bendraautoriai [195] nustatė ryšį ne tik su KMI, svoriu, bet ir su ūgiu. Tačiau duomenys apie PN dydžio ir ūgio sąsają yra prieštaringi, o dauguma tyrimų, nagrinėjusių šį ryšį, atlikti skirtingose etninėse grupėse, daugiausia – Azijos populiacijose [193–195]. Hsieh ir bendraautoriai [187]

padarė išvadą, kad etniniai PN skirtumai lemia poreikį nustatyti populiacijai specifines NSP normines vertes.

Mūsų atlikto tyrimo metu tyrėjo matavimų patikimumas, matuojant PN dydžius (tiek plotą, tiek skersmenį), tiek vertinant vieno tyrėjo pakartotinius matavimus (angl. *intra-rater reliability*), tiek dviejų tyrėjų vienkartinis matavimas (angl. *inter-rater reliability*), buvo puikus. Kad NUG yra patikimas tyrimo metodas patvirtina ir Hartig ir bendraautorių tyrimo rezultatai: nustatyta, kad jų tirtoje kohortoje bendras intra – klasinės koreliacijos koeficientas (angl. *Intraclass Correlation Coefficient (ICC)*) atliekant pakartotinius matavimus ultragarsiniams matavimams buvo 0,95, o tarp dviejų vertintojų – apskaičiuotas ICC buvo 0,90 [117].

Sveikų tiriamųjų PN echogeniškumui vertinti atlikta kiekybinė vaizdų analizė naudojant programą ImageJ. Patikrinus galimus PN echogeniškumo (juodos spalvos procentinės dalies) skirtumus nustatyti PN echogeniškumo skirtumai pagal lytį. Nustatyta, kad KN, petinio rezginio ViršK, VN riešo srityje ir dilbyje vyrų grupės tiriamųjų buvo hiperechogeniškesni, o PavŠN – hipoechogeniškesnis nei moterų grupėje. Mūsų rezultatai prieštarauja Stolz ir bendraautorių išvadoms [196], kurie nustatė, kad pacientų lytis neturėjo įtakos PN echogeniškumui. Tačiau šios tyrėjų grupės atliktame tyrime buvo taikomas subjektyvus echogeniškumo vertinimas. Tikėtina, kad objektyvus PN echogeniškumo matavimas gali padėti nustatyti subtilesnius echogeniškumo pokyčius, nes anksčiau atlikto tyrimo metu įrodyta, kad Image J programa pasižymėjo puikiu matavimų patikimumu tiek kartojant tyrimą (angl. *intra-rater reliability*) (nustatytas ICC 0,96), tiek tarp tyrėjų (angl. *inter-rater reliability*) (nustatytas ICC 0,9) [197].

Tarp lyčių buvo nustatyta echogeniškumo skirtumų, todėl referentiniai echogeniškumo dydžiai pateikti atsižvelgiant į lytį, o tolesnė analizė, nagrinėjant galimas sąsajas su amžiumi ir antropometriniais duomenimis atlikta taip pat atsižvelgiant į lytį.

Tyrimo metu nustatėme, kad didėjant vyrų amžiui petinio rezginio viršutinis kamienas, klajoklis nervas ir kai kurie kojų periferiniai nervai tampa hipoechogeniškesni, o VN rieše moterims tampa hiperechogeniškesnis. Li X ir bendraautoriai [198], vertino tik VN ir nustatė reikšmingų VN echotekstūros skirtumų tarp jaunų ir vyresnio amžiaus asmenų, kurie galėtų būti aiškinami su amžiumi susijusiais pokyčiais nervo viduje (kintamu nervinių pluoštų ir jungiamojo audinio santykiu). Mūsų gauti rezultatai sutampa su šiais radiniais. Gamber ir bendraautoriai sąsajų tarp amžiaus ir nervų echogeniškumo nenustatė [197]. Mūsų tyrime echogeniškumo vertės nerodė reikšmingų sąsajų su antropometriniais rodikliais. Tai sutampa su Stolz ir bendraautorių [196] atlikto tyrimo rezultatais, kurie padarė išvadą, kad KMI neturi įtakos PN echogeniškumui.

Mūsų tyrime atlikta pacientų, sergančių skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis, PN sonografinių žymenų analizė. Nustatėme, kad pacientai, sergantys LUDP, turėjo didesnės apimties nervus petiniame rezginyje, visus sensomotorinius ir sensorinius nervus, sergantys DMN – didesnės apimties nervus petiniame rezginyje bei daugumą sensomotorinių nervų, sergantys GBS – sustorėjusius tik petinio rezginio kamienus. Panašūs rezultatai gauti ir kitų autorių [14,94,117,122,199–203].

Atliekant tolesnę analizę nustatyta, kad GBS pacientų grupėje sensomotorinių PN dydžių reikšmingų skirtumų, palyginti su sveikais kontroliniais asmenimis, daugumoje tirtų vietų nebuvo. Grimm ir bendraautoriai taip pat nustatė, kad GBS sergantiems žmonėms būdingas būtent tik kaklinių nervinių šaknelių sustorėjimas [94]. Taip pat Grimm nurodė, kad GBS sergančių žmonių sensoriniai nervai nebuvo sustorėję, priešingai nei LUDP sergančių žmonių. Ultragaršinis „jutimo išlikimas“ (angl. „*sensory sparing*“) kartu su sustorėjusiomis nervų šaknelėmis ir (ar) KN buvo būdingas GBS požymis, pasižymintis didesniu nei 85 proc. jautrumu, specifiškumu ir teigiamą prognozinę vertę. Tačiau LUDP atveju pagrindiniai požymiai buvo sustorėję sensoriniai ir sensorimotoriniai nervai [204]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtina Grimm ir bendraautorių tyrimo rezultatus, kad GBS pacientams būdingas vadinamasis „jutimo išlikimas“, tačiau nepavyko patvirtinti, kad KN padidėjimas yra būdingas GBS požymis. Taip pat pavirtinome, kad tik LUDP pacientams būdingas sensorinių nervų sustorėjimas.

Nustatėme, kad uždegiminėmis polineuropatijomis sergančių pacientų sensomotoriniai, ypač viršutinėse galūnėse, PN buvo hiperechogeniškesni nei sveikų tiriamųjų, o PN echogeniškumas tarp pačių uždegiminių polineuropatijų nesiskyrė. PN echogeniškumo referentinės ribos buvo labai plačios, todėl slenkstinės vertės, skiriančios sveikuosius nuo sergančių asmenų nebuvo apskaičiuotos. Tai sutampa su anksčiau atlikto kito tyrimo išvada: echogeniškumo slenkstinių verčių, leidžiančių atskirti sveikus asmenis nuo LUDP sergančių pacientų, šiuo metu nėra [197].

Padua ir bendraautoriai nustatė, kad kaklinių nervinių šaknelių skerspjūvio plotas mažėjo ilgėjant ligos trukmei [106]. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad visų uždegiminių polineuropatijų (tiek ūminės, tiek lėtinių) metu PN storis mažėja ilgėjant ligos trukmei. Kita vertus, LUDP grupėje ilgėjant ligos trukmei didėjo VN žaste, BN ties čiurna echogeniškumas – tikėtina, kad dėl antrinės aksono pažaidos didėjo jungiamojo audinio kiekis.

Žinoma, kad PN storio ir klinikinės eigos sąsajos kontraversiškos. Rattay ir bendraautorių atlikto tyrimo metu nustatytas teigiamasis ryšys tarp mažesnės paciento raumenų jėgos ir padidėjusio UPSS protokolo balų įverčio [112]. Kito tyrimo metu nustatytas silpnas ryšys tarp PN ir INCAT neįgalumo skalės įverčio, tačiau nenustatyta sąsajų su raumenų jėga [117]. Dar kitų autorių

duomenimis – ryšio tarp PN dydžių ir raumenų jėgos ar funkcinės negalios nėra [90, 205]. Kerasnoudis ir bendraautorai publikavo rezultatus: NUG nekoreliuoja nei su ENMG radiniais, nei su pacientų funkcijos sutrikimu [90], o Jang ir bendraautorai taip pat nenustatė ryšio tarp klinikinio vaizdo ir PN ultragarsinio tyrimo rezultatų [206].

Mūsų tyrime nustatyta, kad LUDP pacientai, kurių PN buvo storesni, turėjo didesnę funkcinę negalią (pagal INCAT, I-RODS neįgalumo skales) bei mažesnę raumenų jėgą. DMN sergantys pacientai, kurių C6 nervinė šaknelė buvo storesnė turėjo taip pat turėjo didesnę funkcinę negalią pagal INCAT neįgalumo skalę bei blogesnę raumenų jėgą pagal MRC-12. GBS metu stebėti priešingi rezultatai – plonesni petinio rezginio PN stipriai koreliavo su didesne funkcinė paciento negalia. Šie radiniai patvirtina, kad GBS skiriasi ne tik pačia ligos eiga, patogenezė, tačiau ir morfologiniais PN pokyčiais.

ROC analizės metu apskaičiuota, kad petinio rezginio kamienų sustorėjimas ir tik viršutinės galūnės PN sustorėjimas, ypač vyraujant proksimalinių dalių sustorėjimui, turėjo geriausią diskriminacinę gebą skiriant skirtingomis uždegiminėmis polineuropatijomis sergančius pacientus nuo sveikų asmenų. Mūsų rezultatai atitinka Goedee ir bendraautorių tyrimo rezultatus [96], kuriais remiantis buvo sukurtas sutrumpintas protokolai, o vėliau pateiktos ir EAN/PNS rekomendacijos [99].

Savo tyrime atlikome ne tik bendros uždegiminių polineuropatijų grupės tiriamųjų analizę, bet ir kiekvienos uždegiminės polineuropatijos atskirai. Parodėme, kad visų uždegiminių polineuropatijų metu vyrauja petinio rezginio sustorėjimas, bet skirtingų uždegiminių polineuropatijų metu egzistuoja specifiskesnės nervų sustorėjimų vietos.

ROC analizės metu apskaičiuota, kad pacientams, sergantiems LUDP, didelę diskriminacinę gebą turėjo periferinių nervų sustorėjimas dilbyje (alkūninio bei vidurinio). Klajoklio nervo sustorėjimas ( $\geq 2,07 \text{ mm}^2$ ) buvo jautriausias (77,80 proc.), o vidurinio nervo alkūnėje ( $\geq 9,75 \text{ mm}^2$ ) sustorėjimas – specifiskiausias (100 proc.) LUDP skyrimo nuo sveikų asmenų požymiai. Taip pat nustatėme, kad storėjant C6 nervei šakneli, klajokliui nervui, AN dilbyje bei sensoriniams nervams kojose (paviršiniams šėviniams ir blauzdos odos nervui distaliai) didėja tikimybė nustatyti LUDP. Anksčiau įrodėme, kad LUDP pacientų beveik visi sensorinių nervų skerspjūvio plotai buvo didesni nei DMN sergančių pacientų ( $p < 0,005$ ). Vadinasi, sensoriniai nervai storėja tik sergant LUDP.

DMN pacientams stipininio nervo sustorėjimas spiraliniame kanale pasižymėjo labai didele diskriminacine geba atskirti pacientus, sergančius DMN nuo sveikų asmenų: SN storis  $5,71 \text{ mm}^2$  ir daugiau turėjo pakankamą jautrumą (77,70 proc.) ir didelį specifiskumą (100 proc.). Nustatėme, kad DMN sergančių pacientų SN spiraliniame kanale buvo storesni palyginti sveikais

asmenimis ir LUDP sergančiais pacientais. Mūsų tyrimo rezultatai sutampa su Tan ir bendraautorių rezultatais: DMN sergantiems pacientams gali būti stebimas SN sustorėjimas [207].

ROC analizės rezultatų duomenimis, GBS sergančių pacientų tiek viduriniam kamienui, tiek alkūniniam nervui Gijono kanale būdinga didelė diskriminacinė geba, padedanti atskirti GBS sergančius pacientus nuo sveikų tyrimųjų. Šie mūsų rezultatai nesutampa Kerasnoudis ir bendraautorių tyrimo rezultatais, kuriais remiantis alkūninio nervo Gijono kanale matavimas buvo įtrauktas į BUS protokolą. Tačiau šie rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai, turint galvoje, kad Gijono kanalas yra viena iš nervo suspaudimo vietų.

Mūsų tyrime didžiausias jautrumas ir specifiškumas, padedantys skirti GBS sergančius nuo sveikų asmenų, buvo būtent petinio rezginio struktūrų sustorėjimas. Šie mūsų rezultatai atitinka tiek UPSS protokolo, tiek EAN/PNS protokolo autorių rezultatus bei patvirtina naujausias GBS rekomendacijas – nors nerekomenduojama naudoti NUG rutiniškai, būtent šaknelių sustorėjimas galėtų leisti įtarti GBS diagnozę [208].

Septyniolikai pacientų, sergančių LUDP, papildomai atliktas ultragarsinis tyrimas po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo. Nustatėme, kad C6 nervinės šaknelės skersmuo ir sensoriniai paviršiniai stipininiai bei paviršiniai šėiviniai nervai po gydymo buvo reikšmingai mažesni nei prieš gydymą.

Atlikus PN dydžio pokyčių analizę, pacientai sergantys LUDP buvo grupuoti į grupes remiantis atsaku į gautą gydymą (I klasei priskirti, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo, II – būklė išliko stabili, III – stebėtas būklės blogėjimas). Nei C6 nervinės šaknelės skersmens, nei sensorinių nervų pokyčių tarp šių grupių skirtumų nenustatyta. Ankstesniais tyrimais įrodytas galimas nervo dydžio pokytis taikant ilgalaikį imunomoduliuojamąjį gydymą [14,125], tačiau mūsų rezultatai pagrindžia, kad galimas pokytis ir trumpuoju laikotarpiu po skirto imunomoduliuojamojo gydymo. Echogeniškumo pokyčių po taikyto aktyvaus gydymo LUDP pacientams nenustatėme ir mūsų tyrimo rezultatai sutampa su kito anksčiau atlikto tyrimo, kurio metu PN echogeniškumo pokyčių po imunomoduliuojamojo gydymo LUDP pacientams taip pat nebuvo, rezultatais [122].

Septyniems DMN sergantiems pacientams atliktas ultragarsinis tyrimas iškart po taikyto gydymo IvIg ir praėjus 2 savaitėms nuo aktyvaus gydymo. Vertinant šių pacientų funkcinį pajėgumą MMN-RODS neįgalumo skale, nustatyta, kad 5 pacientų funkcinis pajėgumas pagerėjo, o 2 – būklė išliko stabili. Analizuodami galimus PN dydžių pokyčius po gydymo, nustatėme, kad C5 nervinės šaknelės dešinėje skerspjuvio plotas po gydymo padidėjo. Taip pat stebėta tendencija, kad šėivinis nervas iškart po gydymo mažėjo, tačiau praėjus dviem savaitėms vėl ėmė didėti. Šiuos rezultatus paaiškintų hipotezė – galima grįžtama PN reakcija į skirtą imunomoduliuojamąjį gydymą,

kuri, kaip pavyzdys, gali būti stebima taikant gydymą imunoterapija [209]. Šis skirtingas periferinių nervų dydžių pokytis galėtų būti paaiškintas būtent šiai ligai būdingu daugiažidiniškumu [112], skirtinga „uždegimo paveiktų“ nervų reakcija, lemiančia kai kurių raumenų grupių geresnį atsigavimą po skirto gydymo bei išliekantį asimetrinį pasilpimą.

Atliktus C5 nervinės šaknelės ir ŠN dydžio pokyčių po taikymo aktyvaus gydymo analizę pergrupavus pacientus, remiantis atsaku į gautą gydymą (I klasei priskirti, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo, II – būklė išliko stabili) reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta. Stebėta tendencija, kad pacientų, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo (I grupės), šėvinis nervas iškart po gydymo mažėjo, tačiau sumažėjimas nepasiekė statistinio reikšmingumo. Echogeniškumo pokyčių po aktyvaus gydymo DMN pacientams nenustatėme.

Žinoma, kad hipoechogeniški padidėję PN ir fascikulai atspindi uždegiminę edemą, o pacientams, kuriems nustatomi hipoechogeniški nervai, sukeliamas veiksmingesnis atsakas į gydymą [210]. Tačiau pacientams, kurių liga progresuoja, gali būti nustatomi hiperechogeniški nervai, kurie laikomi randinio fibrozinio persitvarkymo požymiu ir yra sunkiai paveikiami šiuolaikiniu gydymu nuo uždegimo [117,197,211]. Mūsų tyrime echogeniškumas buvo vertinamas tiksliais objektyviais rėžiais, o apskaičiavimai atlikti ImageJ programėle. Sugrupavus pacientus į grupes pagal nervų echogeniškumą, reikšmingo echogeniškumo skirtumo nenustatyta pacientams, kurių gydymas buvo veiksmingas ir tiems, kurių būklė išliko stabili ar blogėjo. ROC analizė LUDP ir DMN grupėse parodė, kad nė viena PN echogeniškumo matavimo vietų neturėjo statistiškai reikšmingos diskriminacinės gebos vertinant atsaką į gydymą. Analizuojant lėtines uždegimines polineuropatijas kartu, nustatyta, kad AN alkūnėje, blauzdos odos nervo blauzdoje (tiek proksimaliau, tiek distaliau) echogeniškumo įvertis gali skirti pacientų kuriems po gydymo funkcinis pajėgumas pagerėjo, ir kurių būklė liko stabili ar blogėjo. Tik AN alkūnėje buvo hiperechogeniškesnis (juodos spalvos slenkstinė vertė 33,79 proc.), tačiau rezultatas turėtų būti vertinamas taip pat atsargiai, dėl galimos kompresijos alkūnėje. Įdomu, kad tik bendrai lėtinių uždegiminių polineuropatijų grupėje nustatyta – blauzdos odos nervas gali padėti skirti pacientus, kuriems pasiekta geresnių gydymo rezultatų. Kaip anksčiau minėjome, šis blauzdos odos nervas padidėjęs tik LUDP pacientams, tačiau echogeniškumo pokyčiai galimi ir DMN pacientams. Tai patvirtina anksčiau aprašytus blauzdos odos nervo biopsijos rezultatus, rodančius kad DMN gali būti ne vien motorinių nervų liga [76].

Vienas iš mūsų tyrimo uždavinių buvo palyginti gerai žinomų ultragarso protokolų diagnostinį tikslumą (jautrumą ir specifiškumą) skirtingų uždegiminių polineuropatijų atvejais vienoje tiriamųjų kohortoje, taip pat išsiaiškin-

ti, ar matavimas abiejose kūno pusėse pagerina uždegiminių polineuropatijų diagnostiką. Pirmiausia naudojant BUS/NUP, EAN/PNS, UPSS protokoluose nurodytas PN matavimo vietas, buvo suteikti slenkstiniai įverčiai (vidurkis + 2 SN). Naudojant EAN/PNS protokolą ultragarsiniu tyrimu LUDP pavyko nustatyti 72,5 proc. pacientų, o naudojant mūsų apskaičiuotas slenkstines reikšmes (EAN/PNS adap.) – 100 proc. pacientų. Abiem atvejais matavimas abiejose kūno pusėse didino tyrimo jautrumą ultragarsiniu tyrimu diagnozuojant LUDP.

EAN/PNS adap. protokolą papildžius KN, AN dilbyje bei sensorinių PavŠN ir BON blauzdoje distalinėje dalyje NSP matavimais buvo sukurtas Kauno neuropatijos sonografijos (KNS) protokolas LUDP diagnozuoti. Šiame protokole, kaip ir EAN/PNS adap., 0 balų buvo skiriama jei pamatuotas NSP buvo žemiau slenkstinės vertės, o 1 balas – jei įvertis viršijo slenkstinę vertę. Matavimai buvo atliekami kūne abipus, o viso maksimalus galimas įvertis buvo 20 balų. Protokolo tyrimo trukmė 15–20 min., o KNS protokolo diagnostinis tikslumas skirti LUDP nuo sveikų tiriamųjų buvo labai aukštas. Didžiausias jautrumas (100 proc.), diagnozuojant LUDP, nustatytas EAN/PNS adap. protokolo, o KNS protokolas pasižymėjo didžiausiu specifiškumu (93 proc.). KNS protokolas turėjo aukščiausią teigiamąją prognozinę vertę, o EAN/PNS – aukščiausią neigiamąją prognozinę vertę diagnozuojant LUDP. Didžiausias jautrumas diagnozuoti DMN (100 proc.), nustatytas EAN/PNS adap. protokolui, nors teigiamoji prognozinė vertė nustatyta žema. UPSS adap. protokolas pasižymėjo didžiausiu specifiškumu (96 proc.), nors protokolo jautrumas nebuvo aukštas (54 proc.) Tiriant GBS pacientus pagal EAN/PNS adap. protokolu nustatytų atvejų skaičius siekė 90,90 proc. Didžiausiu jautrumu (91 proc.) ir specifiškumu (88 proc.) nustatyti GBS pasižymėjo EAN/PNS adap. protokolas. Visų tirtų protokolų nustatytos teigiamosios prognozinės vertės buvo žemos, tačiau aukštos NPV. Kaip minėta, naujausiose Europos neurologijos akademijos/Periferinių nervų draugijos *Guillain-Barré* sindromo diagnostikos ir gydymo gairėse nerekomenduojama NUG naudoti kaip rutinio tyrimo GBS diagnostikai [212], nes apžvelgtuose tyrimuose pateiktos labai plačios jautrumo vertės (47–95 proc). Panašūs protokolų jautrumo svyravimai nustatyti ir mūsų tyrime (36–91 proc.).

Grimm ir bendra autoriai nustatė, kad UPS-A poskalis turėjo didžiausią jautrumą (80 proc.) ir specifiškumą (95,90 proc.) LUDP diagnostikai analizuotoje kohortoje, o UPS-B poskalis – GBS pacientams (63 proc. jautrumas ir 90,50 proc. specifiškumas) [94]. Mūsų tyrime šių rezultatų patvirtinti nepavyko, nes nustatėme gana mažą UPSS protokolo jautrumą (36 proc.), tačiau didelį sonografinės GBS diagnostikos specifiškumą (85 proc.). Kita vertus, taikėme griežtesnes sąlygas, kaip siūloma vėlesnėse publikacijose: GBS pacientai turėjo atitikti kriterijus UPS-B  $\geq$  1, UPS-C  $<$  1 ir UPSS  $<$  5 [79,204].

Anksčiau buvo parodyta, kad BUS protokolas padėjo diagnozuoti 85,70 proc. LUDP pacientų ir 86,67 proc. DMN pacientų [93], o GBS atvejais < 2 balų riba pasižymėjo 84,20 proc. jautrumu [92,93]. Mūsų tyrimo rezultatai buvo panašūs į Grimm ir bendraautorių tyrimo duomenis, kuriame 87,5 proc. GBS pacientų turėjo BUS < 2, ir tik 63 proc. LUDP pacientų – BUS ≥ 2 [92, 213]. Mes iškėlėme hipotezę, kad ilga ligos eiga gali lemti nervų dydžio pokyčius, ir ją patvirtinome nustatydami neigiamą koreliaciją tarp ligos trukmės ir nervų dydžio. Tai atitinka minėto tyrimo autorių [213] iškeltą prielaidą, kad ilga ligos eiga gali būti vienas svarbiausių skirtingų rezultatų veiksmių.

Mūsų tyrime pakoreguoti UPSS adap. ir BUS adap. protokolai pasižymėjo panašiu diagnostiniu tikslumu ir, naudojant abu protokolus, nustatyta 55–60 proc. LUDP atvejų. Nors nepavyko pasiekti didelio specifiškumo, pakoreguoto NUP/BUS adap. protokolo jautrumas buvo didelis (90 proc.).

EAN/PNS gairėse dėl LUDP diagnostikos ir gydymo darbo grupė rekomenduoja naudoti NUG tyrimą suaugusiems pacientams kaip pagalbinę priemonę diagnozuojant galimą LUDP, tačiau mes protokolą taip pat pritaikėme DMN ir GBS pogrupiams. Nustatėme, kad EAN/PNS protokolas buvo vertingiausias ne tik LUDP atveju (nustatyta 72,5 proc. visų atvejų), bet taip pat padėjo įtarti kitas uždegimines polineuropatijas (69,23 proc. DMN ir 81,81 proc. GBS pacientų). Tačiau DMN ir GBS metu EAN/PNS adap. turėjo aukštą NPV, tačiau žemą TPV vertes. Vadinasi, protokolas galėtų tikti šių ligų atrankai, tačiau reikia vengti hiperdiagnostikos – diagnozės nustatymas turi būti derinamas su kitų paraklinikinių tyrimų rezultatais. Mūsų tyrimas parodė, kad abipusiai matavimai gali būti naudingi pacientams, sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis, net ir esant simetriškai ligos eigai.

Protokolai skiriasi ne tik diagnostiniu tikslumu, bet ir apimtimi, tyrimo trukme. BUS/NUP tyrimas trunka apie 30 min, UPSS 30–40 min, EAN/PNS – tik 15 min, o mūsų pasiūlytas KNS protokolas apie 15–20 min. Svarbu atsižvelgti į tai, kad geriausius diagnostinius tikslumus turintys protokolai, pasižymėjo ir trumpiausia tyrimo trukme.

Mūsų tyrime pNfH koncentracija uždegiminėmis polineuropatijomis sergančiųjų kraujo serume buvo reikšmingai didesnė nei kontrolinės grupės. Nustatytas ryšys tarp pNfH koncentracijos, nurodančios PN aksono pažaidą, blogesnės pacientų sergančių uždegiminėmis polineuropatijos funkcinės būklės (INCAT, I-RODS neįgalumo skalės) ir silpnesnės raumenų jėgos (MRC-12 balų). Jau anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad didesnė neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija prognozuoja aksonų pažeidimą ir blogesnę ligos baigtį pacientams sergantiems GBS [127,134,135,143]. Mūsų tyrimo rezultatai panašūs, į kitų tyrėjų, kurie nustatė ryšį tarp didesnės NfL koncentracijos ir blogesnės funkcinės paciento būklės vertinant INCAT neįgalumo skale bei mažesnės raumenų jėgos. Taip pat nustatyta, kad NF

koncentracijos skiriasi tarp įvairių autoimuninių neuropatijų, o didžiausios jų vertės nustatytos GBS grupėje – tai atitinka kitų autorių skelbtus rezultatus [214]. Mūsų tyrime, analizuojant pNfH koncentracijų skirtumą lėtinių uždegiminių polineuropatijų pacientų grupėse prieš imunomoduliuojamąjį gydymą ir po jo, nustatyta, kad pacientų, kurių funkcinis pajėgumas pagerėjo – pNfH sumažėjo, o pacientams, kurių būklė išliko stabili arba blogėjo – pNfH koncentracija padidėjo. Kapoor ir bendraautoriai taip pat nustatė, kad NF koncentracija gali mažėti taikant imunomoduliuojamąjį gydymą ir LUDP sergančių pacientų pNfL koncentracija po gydymo IvIg sumažėjo [215]. Nėra atliktų tyrimų, kurie būtų analizavę NF pokyčius artimuoju laikotarpiu po gydymo. Tačiau mūsų tyrimo rezultatai patvirtina, kad taikant imunomoduliuojamąjį gydymą pacientams, sergantiems uždegimine polineuropatija, kuriems pasiekiami geresni gydymo rezultatai, kartu stebimas ir greitas pNfH koncentracijos mažėjimas.

Mūsų tyrimo metu nustatytos sąsajos tarp mažesnių C5 ir C6 nervinių šaknelių skersmenų abipus ir didesnės pNfH koncentracijos bendrai lėtinių uždegiminių polineuropatijų grupėje. Šie radiniai neprieštaruoja hipotezei, kad NfH pašalinimas iš aksono sukelia nervo skermens mažėjimą, vystosi nervo atrofija. Taip pat mūsų tyrimo metu nustatytas stiprus ryšys tarp didesnės pNfH koncentracijos ir hipoehogeniškų vidurinio ir blauzdos nervo paklinklyje. Šie radiniai leidžia suprasti, kad aksono pažeida prasideda daug anksčiau nei gali būti nustatoma NUG tyrimu, kurio metu būtų stebimi tik jau hiperechogeniški (peraugę jungiamuoju audiniu [216]) PN, ir pNfH yra tinkamas biologinis žymuo ankstyvajai aksono griūčiai fiksuoti.

Pakitusi miRNR raiška siejama su įvairiomis ligomis, ypač autoimuninėmis [155] bei uždegiminėmis ligomis [156], o miRNR raiškos tyrimai padeda geriau suprasti įvairių autoimuninių ligų patomechanizmą ir atitinkamai sudaryti sąlygas kurti naujas terapines priemones [151]. Qiao ir bendraautorių atliktas tyrimas, kurio metu analizuoti NSP ir miRNR raiškos pokyčiai. Jo metu nustatyta, kad diabetine polineuropatija sergantiems pacientams nustatomas padidėjęs serumo miR-92a-3p kiekis ir VN, AN bei BN sustorėjimas, o jų derinys pasižymėjo aukšta diagnostine reikšme nustatant ligą bei vertinant ligos sunkumą [10].

Mūsų tyrime atliekant miRNR raiškos tyrimus, nustatyta miR-146a-5p ir miR-146a-5p tiek serume, tiek tarpląstelinėse pūslelėse raiškos sumažėjimas. Tyrimų tiriančių galimus miRNR raiškos pokyčius uždegiminių polineuropatijų metu nėra daug, o lyginusių su NUG sonografiniais parametrais – nėra. Leinders ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis skausmingų neuropatijų atvejais sumažėja miR-146a raiška, ją tiriant iš distalinės blauzdos dalies odos bioptato [161]. Tačiau ryšio tarp analizuotų miRNR raiškos pokyčių ir polineuropatijos trukmės nebuvo nustatyta. Mūsų tyrimo metu nustatyta sąsa-

ja tarp sumažėjusios miR1-46a-5p raiškos iš TP bei ligos trukmės pacientams sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis, o mažesnė miR-146a-5p raiška iš kraujo serumo buvo susijusi su silpnesne LUDP pacientų raumenų jėga.

Tyrimo metu nustatėme, kad mažėjant miR-146a-5p iš TP raiškai didėja C6 nervinės šaknelės skersmuo. Be to, esant LUDP būtent C6 nervinės šaknelės skersmuo mažėja po taikyto imunomoduliuojamojo gydymo, bei storesnė C6 nervinės šaknelė yra susijusi su blogesne pacientų funkcinė būkle ir raumenų jėga. Taip pat nustatytas ryšys tarp storesnio KN ir mažesnės miR-146a-5p raiškos kraujo serume. Kaip jau buvo nurodyta, būtent KN pasižymi aukščiausiu jautrumu iš visų analizuotų mūsų matavimų vietų skiriant LUDP nuo sveikų tiriamųjų, o jo sustorėjimas yra susijęs su LUDP sergančių pacientų blogesne funkcinė būkle ir silpnesne raumenų jėga.

Mūsų rezultatų duomenimis, miR-146a-5p serume raiškos sumažėjimas turėjo stiprų ryšį su AN dilbyje sustorėjimu, taip pat nustatytas ryšys tarp miR-31-5p serume mažesnės raiškos ir hipoehogeniškesnio AN dilbyje. Atsižvelgiant į tai, kad DMN simptomai dažnai prasideda nuo AN pakenkimo simptomatikos tiek miR-146a-5p, tiek miR-31-5p taip pat turėtų būti detalčiau tiriamas kaip galimas diagnostinis DMN ligos biologinis žymuo.

Mūsų tyrime miR-31-5p serume raiškos mažėjimas koreliavo su VN žaste sustorėjimu ir ehogeniškumu LUDP grupėje. Kito atlikto tyrimo metu taip pat nustatytas sumažėjęs miRNR-31-5p lygis pacientams, sergantiems tipine LUDP – reikšmingai mažesnis pacientams, kurie nebuvo gydyti IvIg, o gydytų pacientų grupėje miRNR-31-5p raiška artėjo prie normalaus lygio [151]. Atsižvelgiant į anksčiau publikuotų kitų autorių tyrimų rezultatus bei mūsų nustatytą ryšį tarp miR-31-5p raiškos pokytį pacientams sergantis LUDP, tikslingi tolimesni tyrimai analizuojantys NUG ir PN sąsajas ligos laikotarpiu.

Mūsų tyrimas turi keletą ribotumų. Pirmausia – santykinai maža imtis. Tiek LUDP, tiek DMN, tiek GBS yra retos ligos, todėl sunku įtraukti daug pacientų. Ankstesni tyrimai, vykdyti net specializuotuose centruose, dažniausia buvo atlikti taip pat tik su nedidelėmis šių pacientų imtimis. Dalies GBS sergančių pacientų nebuvo įmanoma įtraukti į tyrimą, nes pacientai dėl sunkios būklės negalėjo pasiversti ant pilvo ultragarsiniam tyrimui atlikti. Taip pat GBS pacientų grupę daugiausia sudarė vyrai. Antra, didelė dalis LUDP sergančiųjų pacientų neatvyko kartotiniam NUG tyrimui po 4 savaitių, todėl galbūt buvo prarasta nemažai vertingų duomenų. Trečia, LUDP ir DMN pacientų grupėms buvo taikyti skirtingi imunomoduliuojamieji gydymo metodai. Tai, neatsižvelgiant į panašų gydymo poveikį, galėtų taip pat turėti įtakos ligos eigai ar patomechanizmams. Ketvirta, skyrėsi pacientų ligos trukmė, nebuvo galimybės įtraukti tik anksčiau negydytų pacientų – toks tyrimas galėtų

dar jautriau padėti suprasti vykstančius morfologinius PN pokyčius. Penkta, NUG tyrimo rezultatai nebuvo lyginti su kitais paraklinikinių tyrimų rezultatais, pvz., ENMG, smegenų skysčio tyrimų rezultatais, nes šie tyrimai buvo atlikti anksčiau – neretai tik diagnozuojant ligą, ir nebuvo kartojami mūsų tyrimo metu.

Manome, kad atliktas darbas turi ir privalumų. Pirmiausia – didelė sveikų asmenų imtis leido apskaičiuoti patikimas referentines periferinio nervo vertinamųjų parametrų reikšmes (viso tyrimo metu išanalizuota beveik 11 tūkstančių periferinių nervų matavimų, iš kurių 5690 – sveikiems asmenims). Papildomai apie 7 tūkstančiai vaizdų buvo pakartotinai peržiūrėti ir atliktas objektyvus echogeniškumo matavimas. Tyrėjo tikslumas ir atsikartojamumas buvo puikus. Antra, sukurtas vietinis ultragarsinio tyrimo protokolas – gana jautrus ir labai specifiškas, trumpas ir tinkamas kasdieniam naudojimui tiriant pacientus su įtariama LUDP. Trečia, neapsiribota tik ultragarsiniu tyrimu, pacientams papildomai atlikti biologiniai tyrimai teoriškai galintys lemti morfologinius nervo pokyčius. Ketvirta, sukaupta didelė duomenų bazė sudaro galimybę vertinti periferinių nervų pokyčius ne tik trumpuoju, bet ir ilguoju periodais.

## IŠVADOS

1. Nustatytos periferinių nervų dydžių bei echogeniškumo sąsajos su antropometriniais rodikliais bei amžiumi, tačiau tik tiriamųjų lytis buvo vertinta kaip reikšmingas veiksnys. Todėl periferinių nervų skerspjūvio plotų, kaklinių nervinių šaknelių skerspjūvio plotų bei skersmens ir periferinių nervų echogeniškumo referentiniai dydžiai, apskaičiuoti atsižvelgiant tik į lytį.
2. Pacientai, sergantys lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, turėjo storesnius nervus petiniame rezginyje, visus somotorinius ir sensorinius nervus, sergantys daugiažidinine motorine neuropatija – storesnius nervus petiniame rezginyje bei daugumą somotorinių nervų, sergantys *Guillain-Barré* sindromu – tik sustorėjusius petinio rezginio kamienus. Periferinių nervų echogeniškumas tarp uždegiminių polineuropatijų nesiskyrė. Alkūninio nervo skerspjūvio ploto padidėjimas dilbio viduryje turėjo didžiausią diskriminacinę gebą diferencijuoti lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija sergančius asmenis nuo sveikų tiriamųjų, stipininio nervo spiraliniam kanale skerspjūvio ploto padidėjimas – sergančiuosius daugiažidinine motorine neuropatija nuo sveikų asmenų, o vidurinio kamieno tarpkaleniniame tarpe – GBS sergančius nuo sveikų asmenų.
3. Po imunomoduliuojamojo gydymo pacientams, sergantiems lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, nustatytas šeštos kaklinės nervinės šaknelės skersmens bei sensorinių nervų (paviršinio stipininio ir paviršinio šėivinio nervų) skerspjūvio plotų sumažėjimas. Pacientams, sergantiems daugiažidinine motorine neuropatija, iškart po imunomoduliuojamojo gydymo nustatytas penktos kaklinės nervinės šaknelės nervo skerspjūvio ploto padidėjimas bei pakinklyje esančio šėivinio nervo skerspjūvio ploto sumažėjimas. Nei lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos, nei daugiažidininės motorinės neuropatijos grupėse po taikyto gydymo echogeniškumo pokyčių nenustatyta.
4. Didžiausiu jautrumu nustatant lėtinę uždegiminę demielinizuojančią poliradikuloneuropatiją pasižymėjo EAN/PNS adap. protokolas, o KNS protokolas pasižymėjo didžiausiu specifiškumu. KNS protokolui nustatyta didžiausia teigiamoji, o EAN/PNS protokolui didžiausia neigiamoji prognozinių vertės. EAN/PNS adap. protokolas pasižymėjo didžiausiu jautrumu diagnozuojant daugiažidininę motorinę neuropatiją ir *Guillain-Barré* sindromą. Diagnozuojant daugiažidininę moto-

rinę neuropatiją, didžiausiu specifiskumu pasižymėjo UPSS adap., o diagnozuojant *Guillain-Barré* sindromą – EAN/PNS adap. protokolai.

5. Lėtinių uždegiminių polineuropatijų metu fosforilinto neurofilamento sunkiosios grandinės koncentracija kraujo serume koreliavo su plonesnėmis kaklinių nervinių šaknelėmis bei hipoechogeniškesniais sensoriniais nervais. Bendros lėtinių uždegiminių polineuropatijų grupės tiriamiesiems nustatytas ryšys tarp sumažėjusių miR-146a-5p ir miR-31-5p miRNR raiškų ir storesnių bei hipoechogeniškų periferinių nervų.

## PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduojama kiekvienai laboratorijai nustatyti savo referentinius dydžius, ypač periferinių nervų dydžiams, atsižvelgiant į lytį.
2. Tiriant pacientus, kuriems įtariamos uždegiminės polineuropatijos, tikslinga taikyti abipusį ultragarsinį tyrimą. Įtariant lėtinę uždegiminę poliradikuloneuropatiją, atliekant NUG, į tyrimą turėtų būti įtraukti ne tik petinis rezginys, sensomoriniai nervai, tačiau ir sensoriniai nervai. Stipininio nervo ištyrimas šiuo metu nėra įtrauktas į DMN diagnostikos kriterijus, tačiau turėtų būti svarstytinas, nes būtent SN spiraliniame kanale turėjo didžiausią diskriminacinę gebą DMN sergančius pacientus diferencijuoti sveikų tiriamųjų.
3. Norint pacientų, sergančių LUDP, vertinti atsaką į gydymą, rekomenduojama tirti C6 nervinę šaknelę bei sensorinius nervus, o DMN sergančių pacientų – C5 nervinę šaknelę ir šeivinį nervą. Skirtinga kaklinių šaknelių reakcija (LUDP metu sumažėjimas, o DMN – padidėjimas) po gydymo gali rodyti skirtingą ligų patomechanizmą ir skirtingą reakciją į imunomoduliuojamąjį gydymą.
4. Protokolų adaptavimas pagal savo laboratorijos referentines normas gerina ultragarsinę uždegiminių polineuropatijų diagnostiką. Nustatėme, kad EAN/PNS protokolas buvo jautriausias nustatant ne tik LUDP, bet ir kitas uždegimines polineuropatijas. Taip pat pasiūlėme savo Kauno neuropatijos sonografijos protokolą. Tačiau DMN ir GBS metu EAN/PNS adap. rekomenduojama naudoti tik ligų atrankai, o vengiant hiperdiagnostikos, diagnozės nustatymas turi būti derinamas su kitais diagnostinių tyrimų rezultatais. Mūsų tyrimas parodė, kad abipusiai matavimai gali būti naudingi pacientams, sergantiems uždegiminėmis polineuropatijomis, net ir esant simetriškai ligos eigai.
5. PNfH grandinės koncentracija atspindi sunkesnę paciento būklę, taip pat PN atrofiją. PNfH koncentracija mažėja po gydymo pacientams, kuriems sukliamas veiksmingas gydymo efektas. Dėl šios priežasties pNfH koncentracijos tyrimas gali būti naudojamas kaip papildomas biologinis žymuo objektyviam būklės ir dinamikos vertinimui, taip pat vertinant galimą antrinio aksonų pažeidimo stabdymą.

# SUMMARY

## 1. INTRODUCTION

Polyneuropathies are a group of diseases of the peripheral nervous system (PNS) that result from multiple peripheral nerve (PN) damage. Polyneuropathies can be inherited, but much more often acquired – caused by autoimmune processes, metabolic, toxic and other factors. PNS can be damaged due to a disorder of the immune system, and in inflammatory polyneuropathies of different etiology, the functions of PN myelin, axon, Ranvier isthmus or structures adjacent to it can be disturbed. In the case of axon damage, axonal polyneuropathies are caused, Ranvier's isthmus damage is caused by paranodopathy/nodopathy, myelin damage is most often observed – inflammatory demyelinating polyneuropathies.

The symptoms of inflammatory demyelinating polyneuropathies are mainly due to impaired function of Schwann cells, when intramyelin edema occurs, the myelin cover is deformed. The damaged nerve fibers appear swollen, with a markedly increased PN diameter. Inflammatory polyneuropathies can be classified not only according to the pathophysiology of the disease (demyelinating or axonal), mechanisms of action (caused by an immune response, caused by genetic mutations), but also according to the course of the disease: acute or chronic. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy includes Guillain-Barré syndrome (GBS) and its variants, and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) and its variants. There is no formal classification of other inflammatory polyneuropathies, so they are classified according to the underlying pathophysiological mechanism or conditions that may cause them: other immune response-induced neuropathies (e.g., multifocal motor neuropathy (MMN)), which are not classified as CIDP, and polyneuropathies associated with haematological conditions [4].

Since inflammatory polyneuropathies are a group of diseases that cover a spectrum of various diseases, the general prevalence of this group of diseases is unknown, only epidemiological indicators of the most common inflammatory demyelinating polyneuropathies are presented in the literature. CIDP is a rare disease, the frequency and prevalence of which vary greatly from study to study. In a systematic literature review, the incidence rate of CIDP ranged from 0.15 to 1.6 cases per 100,000 population per year, and the prevalence ranged from 0.67 to 10.3 cases per 100,000 population. The incidence rate of GBS reported in another systematic review ranged from 1.1/100,000 to 1.8/100,000 cases per year. The prevalence of MMN worldwide is known to be less than 1 in 100,000 people [5–7].

Despite the improving technical possibilities of examination, the diagnosis of inflammatory polyneuropathies often takes time, and without timely treatment and as the disease progresses, irreversible processes are caused. It is also not uncommon for daily activities to be disrupted, physical disability is gradually caused, and finally a person's ability to function independently is affected, and severe disability is achieved. Electroneuromyography (ENMG) is the gold standard for the diagnosis of peripheral neuropathies, which is why ENMG is included in the diagnostic criteria for all of the above-mentioned inflammatory polyneuropathies. Although ENMG is considered the most important tool in the diagnosis of neuromuscular diseases, it also has limitations: the test is complex, requiring a lot of experience and expertise, and due to the painfulness of the study, the assessment of some neuromusculoskeletal disorders is limited, especially difficult to perform the test in children, so other tools that can assess peripheral nerve system are needed [8].

Nerve ultrasound examination (NUS) is more and more often used for non-invasive assessment for peripheral nerves. Nerve cross-sectional area (CSA) and nerve diameter are the most common parameters used to assess nerve structure, size and their changes. Ultrasound examination, complementing clinical and electrodiagnostic examination, provides an opportunity to assess not only the structure of the nerve, but also the surrounding tissues, nerve integrity, vascularization, echogenicity, and mobility [9]. Recently, studies have also emerged that aim to correlate sonographic characteristics of peripheral nerves with biomarkers reflecting dysregulation of autoimmune processes, such as, for example, alterations in microRNA expression.

It is suggested that, in some cases, ultrasound examination may be useful in guiding treatment decisions [13]. It has also been observed that patients with different peripheral nerve echogenicity and size characteristics exhibit variable responses to treatment [14]. Although studies have demonstrated the value of ultrasound in the diagnosis of inflammatory polyneuropathies, only a limited number of NUS protocols have been proposed [15–18]. Furthermore, there is a lack of data indicating which protocols are more accurate for disease detection, no studies have directly compared individual protocols, and there is limited evidence regarding the value of NUS in longitudinal assessment of peripheral neuropathies.

In order for NUS to be recommended as a standard tool for the diagnosis and monitoring of different inflammatory polyneuropathies, further studies are required to ensure methodological standardization, to identify the NUS protocol with the highest diagnostic value, and to determine the utility of NUS in assessing the effectiveness of immunomodulatory treatment.

In the search for prognostic biomarkers of disease course, further studies are needed to analyze the associations between different sonographic characteristics of peripheral nerves and biological biomarkers.

## **2. AIM AND OBJECTIVES**

### **2.1. The aim of the study**

The aim of the study was to evaluate the value of peripheral nerve ultrasound in the diagnosis of inflammatory polyneuropathies.

### **2.2. Objectives of the study**

1. To determine reference values of peripheral nerve sonographic parameters in healthy individuals.
2. To identify sonographic markers of peripheral nerves characteristic of patients with inflammatory polyneuropathies.
3. To evaluate sonographic changes in peripheral nerves after immunomodulatory treatment in patients with chronic inflammatory polyneuropathies.
4. To compare the diagnostic accuracy of different peripheral nerve ultrasound protocols.
5. To assess the associations between sonographic markers and serum phosphorylated neurofilament heavy chain levels as well as alterations in microRNA expression.

### **2.3. Scientific novelty**

This study established reference values for the size and echogenicity of peripheral nerves in healthy individuals within the Lithuanian population. An analysis of peripheral nerve parameters was performed with consideration of different demographic and anthropometric characteristics. To the best of our knowledge, this is the first study of its kind conducted in the Baltic region. The ultrasound assessment was carried out extensively, following several different examination protocols; their diagnostic accuracy was evaluated, and a new local ultrasound protocol was proposed.

The study examined potential differences in PN characteristics in various inflammatory polyneuropathies. Data on PN crosssectional area, diameter, and echogenicity changes over a short time period following active immunomodulatory treatment may serve as valuable sonographic markers for assessing treatment response. Information on sonographic features and their associations with biological markers reflecting autoimmune processes and

axonal injury will enhance our understanding of reversible and irreversible nerve damage. This will enable future research aimed at evaluating treatment effectiveness based on peripheral nerve sonographic characteristics, with NUS potentially becoming a noninvasive and objective criterion for treatment continuation or discontinuation.

### **3. MATERIALS AND METHODS**

This study was conducted at the Faculty of Medicine of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences (LSMU MA MF) and at the Department of Neurology of the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos (LSMU Hospital KK) during the years 2021–2025. Ethical approval for the study was obtained from the Regional Biomedical Research Ethics Committee (Permit No. BE-2-29, issued on April 14, 2022, and Permit No. BE-2-27, issued on May 9, 2024). The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent prior to enrollment.

#### **3.1. Patients and controls groups**

The patient group consisted of adult individuals diagnosed with CIDP, MMN or GBS who met the predefined inclusion and exclusion criteria. The diagnosis of GBS was established according to the revised criteria of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [46]. The diagnosis of MMN was confirmed based on the updated diagnostic criteria of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Peripheral Nerve Society (PNS) (2010) [170]. The diagnosis of CIDP was made following the 2021 diagnostic criteria of the European Academy of Neurology and the Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) [99].

All participants underwent a neurological examination, as well as assessments of weight and height. Functional status was evaluated using standardized disability scales: the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Disability Scale, the Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), and the Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal Motor Neuropathy (MMN-RODS). Each participant underwent peripheral nerve ultrasound (NUS), and blood samples were collected for pNfH concentration and miRNA analyses. Additional data regarding disease duration and ongoing treatments were also obtained.

The subsequent diagnostic protocol for patients with inflammatory polyneuropathies varied depending on the specific disease and the treatment

administered during the study period. Patients with CIDP who were receiving active treatment underwent evaluation twice according to the same study protocol. Patients with GBS were evaluated once, whereas those with MMN underwent three assessments.

The control group consisted of healthy individuals spanning a broad age range—from 25 to 80 years. Individuals invited to participate included medical staff members and patients hospitalized in the Department of Neurology for conditions unrelated to the PNS, such as epilepsy, transient ischemic attack (TIA), stroke, and headaches. For patients treated for epilepsy, TIA, stroke, or headaches, blood sampling for NfH concentration analysis was not performed due to the inability to exclude potential changes in NfH levels resulting from central nervous system injury; NfH samples were collected only from medical personnel.

Healthy control participants underwent a single ultrasound examination, although a subset was examined twice to assess test–retest reliability. The age and sex distribution of the control group was matched to that of the patient cohort; therefore, for several control participants, only blood samples for pNfH determination were collected, even though NUS was not performed. All study participants were Caucasian. In the healthy control group, the number of males and females was balanced. Age-stratified subgroups were formed in 10-year intervals, with each subgroup comprising more than 20 healthy individuals.

### **3.2. Scales and questionnaires**

The Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale consists of two components—an upper-limb score and a lower-limb score [170]. The INCAT disability scale assesses the patient’s activity limitations. Based on the degree of impairment in upper- and lower-limb function, each component is scored from 0 to 5 points. The total INCAT disability score, therefore, ranges from 0 to 10.

The MMN–Rasch-built Overall Disability Scale (MMN-RODS) is an interval-level, weighted disability assessment instrument specifically developed to evaluate activity limitations in patients with multifocal motor neuropathy. MMN-RODS is a subjective self-assessment tool. The scale consists of 25 items, each rated on a 0 to 2 point scale [171].

The Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) is a 24-item scale in which each item reflects a common activity of daily living [172]. It is a patient-reported outcome measure, meaning that the assessment is based on the patient’s own perception of his or her disability [173]. I-RODS was developed to evaluate limitations in activity and social participation in

patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Each item is scored by the patient on a scale from 0 to 2 points.

The Medical Research Council (MRC) muscle strength scale is the most widely recognized clinical method for assessing muscle strength [176]. This method involves testing the major muscle groups of the upper and lower limbs against the examiner's resistance and rating the patient's muscle strength on a 0–5 point scale. The MRC sum score was used in this study to assess muscle strength across 12 muscle groups, with a maximum possible score of 60 points.

### **3.3. Peripheral nerve ultrasound examination protocols**

Peripheral nerve ultrasound was performed using a Philips EPIQ 7 ultrasound system (Philips EPIQ Diagnostic Ultrasound System, Bothell, VA, USA, 2019) equipped with a linear 4–18 MHz transducer (eL184, 1920 piezoelectric elements) in Bmode. The primary scanning parameters were as follows: initial scanning depth of 2.5 cm and a dynamic range of 77. These settings were kept constant throughout the study, with depth adjustments made only when necessary. The focal zone was consistently positioned at the level of the structure being examined. The evaluated parameters included nerve size (crosssectional area and/or nerve diameter) and echogenicity.

Participants were examined in the supine position, except for certain lowerlimb measurements, which were performed in the prone position. The ultrasound examination was conducted according to the BUS/NUP [178] and UPSS [179] protocols, as well as the protocol recommended by the EAN/PNS [99].

The size of the brachial plexus (excluding longitudinal views used for measuring nerve root diameters) and peripheral nerves was assessed based on the CSA. The CSA was automatically calculated by tracing the nerve contour along the hyperechoic epineurium. For all CSA measurements, the tracer tool was used, except for cervical nerve roots and brachial plexus trunks, which were measured using the ellipse function. In the case of longitudinal imaging of cervical nerve roots, diameter measurements were applied, defined as the distance between one side of the epineurium and the other.

For the establishment of reference values, the ultrasound examinations were performed by two specialists: neurologist E.G. and neurologist A.Š. Initially, all participants were examined by the primary investigator (E.G.). Subsequently, twenty participants [180] were reexamined at the same anatomical sites by the second investigator (A.Š.) to determine interrater reliability. Finally, after several weeks, the primary investigator (E.G.) repeated the ultrasound

examination on the same twenty participants to assess intrarater reliability. Both investigators performed peripheral nerve measurements in real time.

### **3.4. Assessment of echogenicity**

To ensure a more objective evaluation of peripheral nerve echogenicity, quantitative image analysis was performed using ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA), version 1.54d. The same nerve boundaries used for CSA measurements were applied, avoiding the inclusion of hyperechoic artifacts within the region of interest. The original images were converted to 8bit format, after which ImageJ assigned each pixel a value ranging from 0 (black) to 255 (white). A thresholding function was then applied, and the hyperechoic volume—expressed as the white pixel fraction (percentage)—was automatically calculated. The percentage of the black pixel fraction was obtained by subtracting the white fraction value from 100% [181].

### **3.5. Laboratory investigations**

The preparation of blood samples and the ELISA analysis of phosphorylated neurofilament heavy chain (pNFH) concentrations were performed at the Department of Immunology and Allergology of the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos.

The preparation of blood samples, RNA extraction, and the analysis of microRNA (miRNA) expression were performed at the Molecular Neurobiology Laboratory of the Neuroscience Institute, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences.

### **3.6. Statistical data analysis**

Data analysis was performed using SPSS version 29 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) and Microsoft Excel for Windows version 2311 (Microsoft, Redmond, WA, USA). All variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests. Descriptive statistics for quantitative variables are presented as the median, mean, standard deviation, minimum and maximum values, and the 95% confidence interval. For each healthy participant, peripheral nerve size was calculated as the mean of both sides ((right + left)/2). For comparisons between two independent groups, the independent-samples Student’s t-test or the Mann–Whitney U test was applied. For comparisons involving three or more independent groups, the Kruskal–Wallis test was used. Post hoc analysis was performed with Bonferroni correction for multiple t-tests. The Wilcoxon signed-rank

test was used to compare two dependent groups. The chi-square test was used to assess differences in echogenicity category frequencies between sexes. The Wilcoxon paired-samples test was applied to compare peripheral nerve sizes before and after treatment in the CIDP group. The Friedman test for repeated measures was used to analyze peripheral nerve size before treatment, immediately after treatment, and during follow-up in the MMN group. Spearman's and Pearson's correlation tests were used to assess linear correlations. Correlation strength was defined as weak if  $r < 0.4$ , moderate if  $r = 0.4-0.6$ , and strong if  $r > 0.6$  [183]. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to evaluate intra- and inter-rater reliability. ICC values were interpreted as poor (ICC  $< 0.40$ ), moderate (ICC =  $0.40-0.59$ ), good (ICC =  $0.60-0.74$ ), and excellent (ICC =  $0.75-1.0$ ) [184]. Diagnostic accuracy of the ultrasound protocols was determined using contingency tables, calculating sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). To evaluate the associations between ultrasound parameters and other characteristics (independent variables) with the likelihood of CIDP diagnosis (dependent variables), univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. Receiver operating characteristic (ROC) analysis (AUC), sensitivity, specificity, and the Youden index were used to determine the diagnostic accuracy of ultrasound for detecting inflammatory polyneuropathies. A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## 4. RESULTS

### 4.1. Demographic and clinical characteristics of the study population

A total of 65 patients and 133 healthy participants were included in the study (112 men and 86 women). Among the healthy participants, 86 underwent only peripheral nerve ultrasound (NUS), 39 underwent both NUS and blood sampling, and 8 provided only blood samples. The patient group consisted of 44 men and 21 women with inflammatory polyneuropathies, with a median age of 61 years. Of these, 41 were diagnosed with CIDP, 13 with MMN, and 11 with GBS. The control group consisted of 72 individuals selected to match the demographic characteristics (age and sex distribution) of the patient group. The mean age of patients with CIDP was 62.49 years (range 37–84), patients with MMN – 55.92 years (range 32–71), patients with GBS – 68.09 years (range 51–88), and healthy individuals – 59.92 years (range 36–80). There were no statistically significant differences between the healthy controls and the patient group with inflammatory polyneuropathies in terms of age, sex, height, or weight.

## 4.2. Reference values for sonographic parameters of peripheral nerves

To determine the reference ranges of peripheral nerve sizes in healthy individuals, 125 participants were examined (63 men and 62 women), of whom 101 were medical staff members and 24 were patients treated in the Neurology Department for conditions unrelated to neurological damage (four for epilepsy, seven for transient ischemic attack, four for stroke, and nine for headache). The mean age of the participants was 49.02 years (range 25–80). Mean height, weight, and BMI values were higher in the male group. A total of 5,690 measurement sites were analyzed to establish reference PN sizes. Measurement reliability was excellent for both intra-rater assessments (ICC 0.94; 95% CI 0.93–0.95) and inter-rater assessments (ICC 0.93; 95% CI 0.92–0.94).

Analysis of potential sex-related differences in peripheral nerve size revealed that men had significantly larger measurements of the following nerves: the vagal nerve (VN) ( $p = 0.023$ ), MN at the mid-upper arm (UA) ( $p < 0.001$ ), at the elbow ( $p < 0.001$ ), at the midforearm (FA) ( $p < 0.001$ ), and at the wrist ( $p = 0.009$ ); the ulnar nerve (UN) at the midUA ( $p < 0.001$ ), at the elbow ( $p < 0.001$ ), and within the Guyon's canal ( $p = 0.003$ ); the radial nerve (RN) in the spiral groove ( $p < 0.001$ ); the tibial nerve (TN) in the popliteal fossa ( $p = 0.001$ ); the superficial peroneal nerve (SPN) ( $p = 0.01$ ); and the middle trunk (MidTr) of the brachial plexus in the interscalene space ( $p = 0.043$ ). Reference ranges for PN size were established by calculating the mean  $\pm$  2 standard deviations and are presented using 95% confidence intervals separately for men (Table 4.2.1.) and women (Table 4.2.2).

**Table 4.2.1.** Reference values of peripheral nerves cross-sectional areas in males ( $N = 63$ )

Nerve Location	N (sites)	Median (mm <sup>2</sup> )	Mean (mm <sup>2</sup> )	95% CI	SD (mm <sup>2</sup> )	Reference values		Reference values	
						Mean - SD	Mean + SD	Mean - 2SD	Mean + 2SD
Cervical root 5,	118	5.85	5.76	5.34–6.17	1.60	4.16	7.36	2.56	8.96
Cervical root 6, mm <sup>2</sup>	118	8.19	8.11	7.64–8.59	1.82	6.29	9.93	4.47	11.75
Cervical root 5 diameter, mm	126	2.53	2.57	2.45–2.69	0.46	2.11	3.03	1.65	3.49
Cervical root 6 diameter, mm	126	3.42	3.34	3.20–3.48	0.57	2.77	3.91	2.20	4.48
Upper trunk IT, mm <sup>2</sup>	124	4.88	5.04	4.67–5.38	1.37	3.67	6.41	2.30	7.78
Middle trunk IT, mm <sup>2</sup>	124	7.74	7.76	7.36–8.16	1.59	6.17	9.35	4.58	10.94
Vagal nerve, mm <sup>2</sup>	124	1.80	1.80	1.69–1.91	0.45	1.35	2.25	0.90	2.70
Median nerve mid-UA, mm <sup>2</sup>	126	8.62	8.70	8.33–9.06	1.45	7.25	10.15	5.80	11.60
Median nerve elbow, mm <sup>2</sup>	126	5.92	5.85	5.59–6.10	1.03	4.82	6.88	3.79	7.91
Median nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	126	5.06	5.29	5.07–5.49	0.84	4.45	6.13	3.61	6.97
Median nerve wrist, mm <sup>2</sup>	124	7.76	8.15	7.68–8.62	1.85	6.30	10.00	4.45	11.85
Ulnar nerve mid-UA, mm <sup>2</sup>	126	5.26	5.40	5.15–5.66	1.01	4.39	6.41	3.38	7.42
Ulnar nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	126	4.24	4.28	4.06–4.50	0.89	3.39	5.17	2.50	6.06
Ulnar nerve elbow, mm <sup>2</sup>	126	6.25	6.51	6.13–6.89	1.52	4.99	8.03	3.47	9.55
Ulnar nerve Guyon's canal, mm <sup>2</sup>	126	4.72	4.70	4.48–4.90	0.84	3.86	5.54	3.02	6.38
Radial nerve spiral groove, mm <sup>2</sup>	126	4.11	4.07	3.92–4.23	0.61	3.46	4.68	2.85	5.29
Superficial radial nerve (Frohse arcade), mm <sup>2</sup>	126	1.20	1.21	1.15–1.26	0.22	0.99	1.43	0.77	1.65
Tibial nerve popliteal fossa, mm <sup>2</sup>	124	24.96	25.9	24.58–27.21	5.19	20.71	31.09	15.52	36.28
Tibial nerve ankle, mm <sup>2</sup>	126	8.71	8.77	8.23–9.29	2.11	6.66	10.88	4.55	12.99
Fibular nerve popliteal fossa, mm <sup>2</sup>	124	4.84	4.82	4.60–5.04	0.86	3.96	5.68	3.10	6.54
Superficial fibular, mm <sup>2</sup>	124	1.69	1.79	1.69–1.89	0.41	1.38	2.20	0.97	2.61
Sural nerve distal calf next to SVV, mm <sup>2</sup>	126	1.52	1.54	1.45–1.62	0.34	1.20	1.88	0.86	2.22
Sural nerve calf, mm <sup>2</sup>	126	1.53	1.59	1.51–1.68	0.35	1.24	1.94	0.89	2.29

Note: Mid–middle; UA–upper arm; FA–forearm; SSV–small saphenous vein; IT–interscalene space; SD–standard deviation; CI–confidence interval. Due to different subjects' anatomical features, not all measurements could be performed in all sites, which determined the different site number (N) in distinct measurement sites. The mean of CSA for each nerve site was calculated as a mean of both sides (right + left/2). The given results show the cohort's data as mean, median, and 95% confidence intervals.

**Table 4.2.2.** Reference values of peripheral nerve cross-sectional areas in females ( $N = 62$ )

Nerve Location	N (sites)	Median (mm <sup>2</sup> )	Mean (mm <sup>2</sup> )	95% CI	SD (mm <sup>2</sup> )	Reference values		Reference values	
						Mean - SD	Mean + SD	Mean - 2SD	Mean + 2SD
<b>Nerve Location</b>	112	5.84	6.01	5.67–6.35	1.26	4.75	7.27	2.56	8.96
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	112	8.19	8.49	8.05–8.93	1.65	6.84	10.14	4.47	11.75
Cervical root 5, mm <sup>2</sup>	124	2.57	2.61	2.52–2.71	0.38	2.23	2.99	1.65	3.49
Cervical root 6, mm <sup>2</sup>	124	3.38	3.34	3.22–3.47	0.51	2.83	3.85	2.20	4.48
Cervical root 5 diameter, mm	120	4.92	4.90	4.61–5.19	1.12	3.78	6.02	2.30	7.78
Cervical root 6 diameter, mm	120	7.46	7.23	6.91–7.55	1.24	5.99	8.47	4.58	10.94
Upper trunk IT, mm <sup>2</sup>	124	1.63	1.63	1.56–1.70	0.29	1.34	1.92	0.90	2.70
Middle trunk IT, mm <sup>2</sup>	124	7.25	7.32	7.04–7.60	1.11	6.21	8.43	5.80	11.60
Vagal nerve, mm <sup>2</sup>	124	4.97	5.16	4.96–5.36	0.79	4.37	5.95	3.79	7.91
Median nerve mid-UA, mm <sup>2</sup>	124	4.79	4.75	4.60–4.90	0.61	4.14	5.36	3.61	6.97
Median nerve elbow, mm <sup>2</sup>	124	7.07	7.35	6.97–7.72	1.47	5.88	8.82	4.45	11.85
Median nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	124	4.66	4.70	4.47–4.93	0.90	3.8	5.60	3.38	7.42
Median nerve wrist, mm <sup>2</sup>	124	3.77	3.89	3.70–4.08	0.74	3.15	4.63	2.50	6.06
Ulnar nerve mid-UA, mm <sup>2</sup>	124	5.25	5.47	5.14–5.80	1.31	4.16	6.78	3.47	9.55
Ulnar nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	124	4.24	4.25	4.04–4.45	0.83	3.42	5.08	3.02	6.38
Ulnar nerve elbow, mm <sup>2</sup>	124	3.59	3.56	3.41–3.72	0.61	2.95	4.17	2.85	5.29
Ulnar nerve Guyon's canal, mm <sup>2</sup>	124	1.15	1.16	1.10–1.22	0.23	0.93	1.39	0.77	1.65
Radial nerve spiral groove, mm <sup>2</sup>	124	22.49	22.74	21.39–24.09	5.32	17.42	28.06	15.52	36.28
Superficial radial nerve (Frohse arcade), mm <sup>2</sup>	124	8.21	8.19	7.70–8.68	1.91	6.28	10.10	4.55	12.99
Tibial nerve popliteal fossa, mm <sup>2</sup>	124	4.70	4.80	4.52–5.07	1.08	3.72	5.88	3.10	6.54
Tibial nerve ankle, mm <sup>2</sup>	122	1.55	1.62	1.52–1.72	0.40	1.22	2.02	0.97	2.61
Fibular nerve popliteal fossa, mm <sup>2</sup>	124	1.53	1.63	1.52–1.74	0.43	1.2	2.06	0.86	2.22

**Table 4.2.2 cont.**

Nerve Location	N (sites)	Median (mm <sup>2</sup> )	Mean (mm <sup>2</sup> )	95% CI	SD (mm <sup>2</sup> )	Reference values		Reference values	
						Mean - SD	Mean + SD	Mean - 2SD	Mean + 2SD
Superficial fibular, mm <sup>2</sup>	124	1.53	1.55	1.46–1.64	0.35	1.2	1.9	0.89	2.29
Sural nerve distal calf next to SVV, mm <sup>2</sup>	124	1.53	1.63	1.52–1.74	0.43	1.2	2.06	0.86	2.22
Sural nerve calf, mm <sup>2</sup>	124	1.53	1.55	1.46–1.64	0.35	1.2	1.9	0.89	2.29

Note: Mid–middle; UA–upper arm; FA–forearm; SSV–small saphenous vein; IT–interscalene space; SD–standard deviation; CI–confidence interval. Due to different subjects’ anatomical features, not all measurements could be performed in all sites, which determined the different site number (N) in distinct measurement sites. The mean of CSA for each nerve site was calculated as a mean of both sides (right + left/2). The given results show the cohort’s data as mean, median, and 95% confidence intervals.

When analyzing differences in peripheral nerve size across BMI categories, participants were grouped according to the World Health Organization classification (183): I <18.50 kg/m<sup>2</sup>, II 18.50–24.90 kg/m<sup>2</sup>, III 25.00–29.90 kg/m<sup>2</sup>, IV 30.00–34.90 kg/m<sup>2</sup>, and V 35.00–39.80 kg/m<sup>2</sup>. No significant differences in PN size were found between BMI subgroups. No significant PN size differences were identified across age subgroups (categorized in 10-year intervals); therefore, additional adjustment of nerve size for age or sex was not applied. Because PN size differed between men and women, correlations between PN size and anthropometric variables were analyzed separately for each sex. In women, the size of the brachial plexus correlated with age. Weak positive correlations were observed between age and the CSA of the C5 and C6 nerve roots, as well as between age and the diameter measurements of C5 and C6 nerve roots ( $r = 0.297$ ,  $p = 0.026$ ;  $r = 0.343$ ,  $p = 0.01$ ;  $r = 0.339$ ,  $p = 0.007$ ; and  $r = 0.281$ ,  $p = 0.027$ , respectively). In most upperlimb measurement sites, PN size showed weak to moderate negative correlations with height in women, and weak to moderate positive correlations with BMI in both sexes. In nearly all lowerlimb measurement sites, PN size demonstrated weak to moderate positive correlations with BMI or weight, particularly in the female group. No correlations were found between the size of brachial plexus trunks and age, height, weight, or BMI in either sex.

### **4.3. Reference values for peripheral nerve echogenicity**

Peripheral nerve echogenicity was assessed in 104 healthy participants: 50 men (mean age 46.70 years, range 25–78) and 54 women (mean age 49.19 years, range 25–80), with no significant age difference between groups ( $p = 0.468$ ).

The percentage of black pixels (%) – representing lower echogenicity – was lower in men than in women at several measurement sites: VN, the superior trunk of the brachial plexus (SupTr), and MN at the wrist and forearm. The median values for men vs. women were as follows: VN: 18.63% (min 0.31, max 74.16) vs. 45.21% (min 0.57, max 91.82),  $p = 0.005$ , SupTr: 46.76% (min 0.22, max 95.80) vs. 63.38% (min 0.48, max 97.53),  $p = 0.047$ , MN at the wrist: 74.61% (min 17.60, max 98.99) vs. 83.44% (min 49.04, max 99.07),  $p = 0.008$ , MN at the forearm: 34.89% (min 0.46, max 88.17) vs. 47.14% (min 3.15, max 91.28),  $p = 0.032$ . Conversely, the percentage of black pixels in SPN was lower in women compared to men: 23.12% (min 0.69, max 81.61) vs. 54.04% (min 4.50, max 93.82),  $p < 0.01$ .

Since significant sex-related differences in echogenicity were identified, reference echogenicity values are presented separately for men and women.

Subsequent analyses exploring associations with age and anthropometric parameters were also performed stratified by sex.

Weak positive correlations between age and the percentage of black pixels (lower echogenicity) were observed in men for the following nerves: VN ( $r_s = 0.295$ ,  $p = 0.037$ ), the peroneal nerve (PN) in the popliteal region ( $r_s = 0.331$ ,  $p = 0.002$ ), the sural nerve (SN) in the calf ( $r_s = 0.362$ ,  $p = 0.01$ ), and moderate correlations for the superior trunk of the brachial plexus ( $r_s = 0.445$ ,  $p = 0.001$ ) and the superficial peroneal nerve (SPN) ( $r_s = 0.427$ ,  $p = 0.002$ ).

In women, a moderate positive correlation between age and SN echogenicity in the calf ( $r_s = 0.407$ ,  $p = 0.002$ ) and a weak negative correlation between age and MN echogenicity at the wrist ( $r_s = -0.341$ ,  $p = 0.012$ ) were found.

In women, MN echogenicity at the elbow showed a negative correlation with weight ( $r_s = -0.306$ ,  $p = 0.024$ ), whereas MN echogenicity at the upper arm demonstrated weak negative correlations with both weight ( $r_s = -0.277$ ,  $p = 0.043$ ) and BMI ( $r_s = -0.277$ ,  $p = 0.043$ ). Height showed the fewest associations with PN echogenicity; however, a weak positive correlation between height and SPN echogenicity was identified in men ( $r_s = -0.319$ ,  $p = 0.027$ ).

When analyzing PN echogenicity across age groups while stratifying by sex, significant differences were found for SN echogenicity in the distal calf among men ( $p = 0.020$ ). After Bonferroni correction, it was determined that men aged 31–40 had a lower percentage of black pixels compared with men aged 61–70 ( $p = 0.011$ ). In women, echogenicity of the C5 nerve root differed across age categories; however, after Bonferroni correction, no significant differences between specific age groups remained. Additionally, younger women (18–30 years) demonstrated lower blackpixel percentages than women aged 51–60.

No significant echogenicity differences were observed when comparing participants by weight or BMI within each sex.

#### **4.4. Demographic and clinical characteristics of patients with inflammatory polyneuropathies**

Of the 41 patients with CIDP, 27 were men (mean age 60.52 years, range 25–78) and 14 were women (mean age 65.00 years, range 37–81). The MMN group consisted of 7 men (mean age 52.14 years, range 32–60) and 6 women (mean age 60.33 years, range 51–71). The GBS group comprised predominantly men ( $n = 10$ ; mean age 67.11 years, range 51–88) and only one woman aged 84 years. A significant age difference was found between the inflammatory polyneuropathy groups ( $p = 0.016$ ). After Bonferroni

correction, patients with GBS were significantly older than those with MMN ( $p = 0.022$ ).

Patients with GBS had the highest level of functional disability, reflected by both the INCAT score (median 4, range 3–7) and the baseline IRODS disability score (median 26, range 5–30). In terms of physical function, patients with MMN demonstrated the best muscle strength, with an MRC12 sum score median of 54 (range 31–58).

During the study period, 93.84% of all patients with inflammatory polyneuropathies received active treatment. The majority of patients with CIDP underwent therapeutic plasma exchange (TPE) (75.61%), while 92.30% of MMN patients were treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). All patients with GBS (100%) received IVIg therapy. Disease duration was longest in the MMN group ( $p < 0.001$ ).

#### **4.5. Cross-sectional area and diameter of peripheral nerves in different inflammatory polyneuropathies**

When comparing PN sizes across different inflammatory polyneuropathies and healthy controls, significant differences were identified. All brachial plexus nerves, VN, and peripheral nerves of both the upper limb (with the exception of the ulnar nerve in Guyon's canal) and the lower limb were significantly enlarged in CIDP patients compared with healthy individuals ( $p < 0.001$ ).

In patients with MMN, all brachial plexus nerves (except the C6 nerve root CSA), the VN, and most sensorymotor nerves of both upper and lower limbs were significantly larger than in healthy controls ( $p < 0.001$ ). However, purely sensory nerves did not differ in size between MMN patients and healthy participants ( $p > 0.05$ ). In GBS, all brachial plexus nerves, except for the diameters of the C5 and C6 nerve roots, were larger compared with healthy individuals ( $p < 0.05$ ).

As expected, CSA values of sensory nerves (except the superficial peroneal nerve) were greater in CIDP patients compared with MMN patients ( $p < 0.005$ ). Conversely, MMN patients had larger ulnar nerves at the mid-UA, larger radial nerves (RN) in the spiral groove, and a larger superior trunk of the brachial plexus compared with CIDP patients ( $p = 0.041$ ;  $p = 0.009$ ;  $p = 0.006$ , respectively).

In CIDP patients, functional disability measured by the INCAT scale showed a weak positive correlation with PN size, whereas disability measured by the I-RODS scale showed a weak negative correlation. Muscle strength scores (MRC-12) demonstrated a weak negative correlation with PN size. In MMN patients, the left C6 nerve root CSA strongly correlated with greater

functional disability on the INCAT scale ( $r_s = 0.656$ ,  $p = 0.01$ ) and with reduced muscle strength on the MRC-12 scale ( $r_s = 0.648$ ,  $p = 0.017$ ). In contrast, in GBS patients, smaller brachial plexus measurements (both CSA and root diameters) strongly correlated with greater functional disability.

Across all inflammatory polyneuropathies—both acute and chronic—PN CSA decreased as the disease progressed.

#### **4.6. Peripheral nerve echogenicity in different inflammatory polyneuropathies**

No significant differences in peripheral nerve echogenicity were identified between the different inflammatory polyneuropathy groups ( $p > 0.05$ ).

Among patients with CIDP, the percentage of black pixels was lower in the MN at the mid-FA, UN at mid-UA, UN at the mid-FA, RN in the spiral groove, and the TN in the popliteal fossa compared with healthy individuals. Conversely, only at the MN in the wrist region was the percentage of black pixels higher than in the control group ( $p < 0.05$ ). Echogenicity, expressed as the percentage of black pixels, was lower in the UN at both the upper arm and forearm in the MMN group compared with healthy individuals ( $p < 0.05$ ). The SPN in healthy individuals was more hypoechoic compared with that of patients with GBS ( $p < 0.05$ ).

Analysis of the relationship between PN echogenicity and disease duration showed that, in the CIDP group, echogenicity (percentage of black pixels) of the MN at mid-UA on the right and TN at the ankle on the right demonstrated moderate negative correlations with disease duration ( $r_s = -0.339$ ,  $p = 0.03$ ;  $r_s = -0.396$ ,  $p = 0.014$ , respectively). In the GBS group, strong negative correlations with disease duration were found for UN in the mid-FA on the right and for the UN in Guyon's canal on the left ( $r_s = -0.883$ ,  $p = 0.02$ ;  $r_s = -0.764$ ,  $p = 0.046$ , respectively). In the MMN group, no associations between peripheral nerve echogenicity and disease duration were identified.

#### **4.7. Peripheral nerve echogenicity classes in different inflammatory polyneuropathies**

Based on the percentage of black pixels, patients with inflammatory demyelinating polyneuropathies were classified into echogenicity classes. In nearly all measurement sites and across all three groups (CIDP, MMN, and GBS) the majority of peripheral nerves fell into the second (mixed) echogenicity class; therefore, no significant differences between classes were identified.

#### **4.8. Diagnostic accuracy of peripheral nerve ultrasound in inflammatory polyneuropathies**

To evaluate the discriminatory potential of individual peripheral nerve measurement sites in distinguishing inflammatory polyneuropathies from healthy controls, a Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed for each examined nerve location. Only those nerves with an area under the curve (AUC) greater than 0.7 are reported, as they demonstrate meaningful diagnostic value.

In this group, the analysis of peripheral nerve size identified two measurement sites with high discriminatory accuracy: UN at the mid-FA demonstrated strong diagnostic performance, with an AUC of 0.809, a threshold value of 5.29 mm<sup>2</sup>, sensitivity of 58.80%, specificity of 95.00%, and a Youden index of 0.538. Median nerve at the forearm also showed high discriminatory capacity, with an AUC of 0.801, a threshold value of 5.90 mm<sup>2</sup>, sensitivity of 61.10%, specificity of 90.00%, and a Youden index of 0.510.

PN measurement sites demonstrating moderate or high discriminatory power, based on the AUC, were included in the multivariate logistic regression model. Age and sex were additionally incorporated into the model as covariates. The logistic regression analysis, which integrated quantitative PN parameters, revealed that changes in PN size were significantly associated with a diagnosis of CIDP (Table 4.8.1).

**Table 4.8.1.** *The predictive value of sonographic parameters of peripheral nerves in determining the likelihood of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: results of univariate and multivariate logistic regression analyses*

Variable	Univariate logistic regression	p	Multivariate logistic regression	p value
	OR (95 % CI)		OR (95 % CI)	
Women vs men	0.285 (0.285 – 0.971)	0.040	–	–
Age, years	1.044 (1.018 – 1.070)	<0.001	–	–
Cervical root 6, mm <sup>2</sup>	1.353 (1.189 – 1.540)	<0.001	1.690 (1.340 – 2.131)	<0.001
Upper trunk IT, mm <sup>2</sup>	1.647 (1.349 – 2.011)	<0.001	–	
Middle trunk IT, mm <sup>2</sup>	1.463 (1.265 – 1.693)	<0.001	–	
Vagal nerve, mm <sup>2</sup>	6.002 (3.018 – 11.398)	<0.001	2.650 (1.079 – 6.507)	0.033
Median nerve mid-UA, mm <sup>2</sup>	1.678 (1.386 – 2.031)	<0.001	–	–
Median nerve elbow, mm <sup>2</sup>	1.991 (1.554 – 2.552)	<0.001	–	–
Median nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	2.555 (1.809 – 3.610)	<0.001	–	–
Ulnar nerve mid-FA, mm <sup>2</sup>	2.307 ( 1.692 – 3.145)	<0.001	1.722 (1.118 – 2.655)	0.014
Ulnar nerve elbow, mm <sup>2</sup>	1.639 (1.360 – 1.975)	<0.001	–	
Superficial fibular, mm <sup>2</sup>	3.549 (2.115 – 5.955)	<0.001	2.481 ( 1.195 – 5.630)	0.028
Sural nerve distal calf next to SVV, mm <sup>2</sup>	3.317 (1.866 – 5.898)	<0.001	2.594 (1.195 – 5.630)	0.016

Note: Mid–middle; UA–upper arm; FA–forearm; SSV–small saphenous vein; IT–interscalene space; OR–odds ratio.

The ROC analysis of PN size in patients with MMN demonstrated the following findings: RN in the spiral groove showed the AUC value was very high (AUC 0.907, 95% CI 0.806–1.008,  $p < 0.001$ ) and the established threshold CSA value was 5.71 mm<sup>2</sup>, with a sensitivity of 77.70%, specificity of 100%, and a Youden index of 0.778. C6 cervical nerve root diameter's AUC was high (AUC 0.838, 95% CI 0.721–0.956,  $p < 0.001$ ) and the threshold diameter value was 4.46 mm, with 66.70% sensitivity, 97.50% specificity, and a Youden index of 0.642. Also, the ROC analysis of CSA in MMN patients further demonstrated high discriminatory power at other several measurement sites: superior trunk's AUC 0.829 (95% CI 0.711–0.948,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 7.88 mm<sup>2</sup>, middle trunk's AUC 0.858 (95% CI 0.745–0.971,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 9.77 mm<sup>2</sup>, vagal nerve's AUC 0.817 (95% CI 0.691–0.944,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 2.64 mm<sup>2</sup>, median nerve's in the mid-UA AUC 0.853 (95% CI 0.075–0.956,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 10.21 mm<sup>2</sup>, ulnar nerve's in the mid-UA AUC 0.863 (95% CI 0.774–0.952,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 7.28 mm<sup>2</sup>, UN in the mid-FA AUC 0.844 (95% CI 0.736–0.951,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 6.12 mm<sup>2</sup> and tibial nerve's in the popliteal fossa AUC 0.869 (95% CI 0.762–0.976,  $p < 0.001$ ), threshold CSA 30.40 mm<sup>2</sup>.

Because almost all patients with GBS were men, the control group was narrowed and matched to the GBS cohort by age and sex prior to performing the ROC analysis for evaluating the diagnostic accuracy of PN ultrasound. The matched control group for GBS consisted of 40 healthy individuals, including 27 men (mean age 64.8 years, range 50–78) and 13 women (mean age 72.00 years, range 49–80).

The ROC analysis of PN size in patients with GBS demonstrated the following: MidTr of the brachial plexus the AUC was high (AUC 0.838, 95% CI 0.726–0.949,  $p < 0.001$ ) with the established threshold CSA was 9.48 mm<sup>2</sup>, yielding a sensitivity of 66.70%, specificity of 92.50%, and a Youden index of 0.592 and UN in Guyon's canal AUC was also high (AUC 0.813, 95% CI 0.679–0.946,  $p < 0.001$ ) and the threshold value for UN in Guyon's canal was 5.29 mm, with 55.00% sensitivity, 82.50% specificity, and a Youden index of 0.381.

#### **4.9. Peripheral nerve ultrasound after immunomodulatory treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy**

Peripheral nerve ultrasound was performed in 17 patients with CIDP following immunomodulatory treatment. Sixteen patients received TPE, and one patient was treated with IvIg. Among the treated patients, functional improvement was observed in 3 individuals (defined as an increase of  $\geq 4$

points in the I-RODS score), 12 patients remained clinically stable, and 2 demonstrated clinical deterioration. When comparing I-RODS scores before and after immunomodulatory treatment, no statistically significant difference was identified (median 37 points (min 20; max 48) versus median 38 points (min 21; max 48), respectively;  $p = 0.304$ ).

The diameter of the right C6 nerve root and the CSA of the superficial radial nerve on the left and the superficial peroneal nerve on the right were significantly smaller after treatment compared with baseline, with median values of 2.82 mm (min 2.07; max 4.34) versus 2.89 mm (min 2.12; max 4.82) ( $p = 0.001$ ), 1.12 mm<sup>2</sup> (min 0.50; max 1.63) versus 1.78 mm<sup>2</sup> (min 0.70; max 4.30), and 2.18 mm<sup>2</sup> (min 1.80; max 2.40) versus 3.00 mm<sup>2</sup> (min 1.40; max 4.34) ( $p = 0.048$ ), respectively. No significant changes in peripheral nerve echogenicity were observed following treatment in CIDP patients. For further analysis of posttreatment nerve size changes ( $\Delta$ ), patients were regrouped according to their clinical response: Class I (improved functional capacity), Class II (stable condition), and Class III (clinical deterioration). However, no significant differences in  $\Delta$  values between these groups were identified for the right C6 nerve root diameter ( $p = 0.07$ ), left radial superficial nerve CSA ( $p = 0.49$ ), or right superficial peroneal nerve CSA ( $p = 0.49$ ), indicating that treatment response did not correspond to measurable differences in nerve size changes.

#### **4.10. Peripheral nerve ultrasound in patients with multifocal motor neuropathy after immunomodulatory treatment**

Seven patients underwent peripheral nerve ultrasound immediately after IvIg treatment and again two weeks following active therapy. Assessment of their functional capacity in daily activities using the MMN-RODS scale showed that patients with MMN rated their functional ability significantly better after IvIg treatment compared with baseline (median 26 points (min 16; max 43) before treatment and 32 points (min 18; max 46) after treatment,  $p = 0.026$ ). Functional improvement (defined as an increase of  $\geq 4$  points on the MMN-RODS scale) was observed in five patients, while two patients remained clinically stable.

Analysis of PN size changes after treatment showed that the Friedman test revealed a significant change ( $\Delta$ ) in the CSA of the right C5 nerve root across the three measurement points ( $\chi^2(2) = 7.143$ ,  $p = 0.028$ ). The median values were 8.0 mm<sup>2</sup> (min 1.9; max 31.6) before treatment, 10.0 mm<sup>2</sup> (min 4.5; max 36.5) immediately after treatment, and 11.4 mm<sup>2</sup> (min 4.4; max 33.1) two weeks later ( $p = 0.028$ ). Posthoc pairwise comparisons using the Wilcoxon test indicated a significant difference between the measurements obtained

before treatment and immediately after treatment ( $Z = -2.371$ ,  $p = 0.018$ ), while the remaining pairwise comparisons showed no significant differences ( $p > 0.05$ ).

Similarly, the Friedman test demonstrated a significant change in the CSA of the peroneal nerve across the three time points ( $\chi^2(2) = 9.000$ ,  $p = 0.011$ ). Posthoc Wilcoxon analysis identified a significant reduction in peroneal nerve CSA in the right popliteal fossa between baseline (median 7.5 mm<sup>2</sup>, min 3.4; max 8.80) and immediately after treatment (median 4.90 mm<sup>2</sup>, min 3.00; max 7.40;  $p = 0.027$ ), as well as a significant difference between the measurement performed immediately after treatment and that performed two weeks later (median 6.00 mm<sup>2</sup>, min 4.6; max 8.33;  $p = 0.028$ ). No significant changes in peripheral nerve echogenicity were observed following treatment ( $p > 0.05$ ).

Patients were divided into two groups based on clinical evolution after treatment: Group I included those whose functional capacity improved, and Group II included those whose condition remained stable. In these subgroups, the PN measurement sites that had shown significant changes in the primary analysis were reevaluated; however, no statistically significant differences were found in repeated measurements of the right C5 nerve root CSA or the peroneal nerve CSA when comparing pretreatment and immediate posttreatment values ( $p > 0.05$ ).

ROC analysis in the CIDP and MMN groups showed that none of the echogenicity measurement sites demonstrated statistically significant discriminatory power for predicting treatment response. When chronic inflammatory polyneuropathies were analyzed together, the ulnar nerve at the right elbow demonstrated good discriminatory ability (AUC 0.782, CI 0.542–1.017,  $p = 0.019$ , threshold 33.79%), as did the sural nerve distally in the right calf (AUC 0.800, CI 0.556–1.035,  $p = 0.012$ , threshold 56.73%) and the sural nerve in the left calf (AUC 0.764, CI 0.518–1.009,  $p = 0.035$ , threshold 51.42%) in distinguishing patients whose functional capacity improved after treatment from those who remained stable or deteriorated. All these measurement sites demonstrated 80% sensitivity and 81.2% specificity (Youden index 0.618).

#### **4.11. Diagnostic accuracy of different peripheral nerve ultrasound protocols**

A total of 40 patients with CIDP (one patient could not be assigned a definitive CIDP variant), 13 patients with MMN, and 11 patients with GBS were included in the comparative analysis of peripheral nerve ultrasound protocols.

The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the different ultrasound protocols were calculated, and the results are presented in the corresponding Table 4.11.1.

Considering that our earlier findings revealed that enlargement of the C6 cervical nerve root, the vagal nerve, the ulnar nerve in the mid-FA, as well as the sensory superficial peroneal and sural nerves in the distal calf increases the likelihood of CIDP, the adapted EAN/PNS protocol was supplemented with these additional peripheral nerve measurement sites, thereby forming the Kaunas Neuropathy Sonography (KNS) protocol for CIDP diagnostics. For a threshold score of three points, the highest Youden index was identified (0.871). Using a threshold of 3 points within the KNS protocol, the sensitivity was 94%, specificity 93%, positive predictive value (PPV) 79%, and negative predictive value (NPV) 98% when measurements were performed bilaterally.

**Table 4.11.1.** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of different ultrasound examination protocols in the detection of inflammatory polyneuropathies

Polynuropathy	Protocol	Sensitivity, %, (95% CI)	Specificity, %, (95% CI)	PPV, %	NPV, %
CIDP	BUS/NUP adap.	55 (47–63)	90 (81–99)	59	89
	UPSS adap.	60 (52–68)	90 (81–100)	72	90
	EAN/PNS	73 (66–80)	90 (81–99)	66	92
	EAN/PNS adap.	100 (91–100)	82 (70–94)	61	100
	KNS	94 (81 – 98)	93 (87 – 96)	79	98
MMN	BUS/NUP adap.	31 (18–44)	82 (60–100)	11	97
	UPSS adap.	54 (40–68)	96 (86–100)	50	96
	EAN/PNS	69 (56–82)	73 (49–97)	17	97
	EAN/PNS adap.	100 (98–100)	70 (45–95)	18	100
GBS	BUS/NUP adap.	73 (59–86)	70 (43–97)	13	98
	UPSS adap.	36 (22–51)	85 (64–100)	13	97
	EAN/PNS	82 (70–93)	70 (43–97)	15	98
	EAN/PNS adap.	91 (82–100)	88 (69–100)	32	100

Notes: CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; MMN – multifocal motor neuropathy; GBS – Guillain-Barré syndrome; UPSS adapt. – Ultrasound Pattern Sum Score protocol with cut-off values adjusted according to local thresholds; BUS adapt. – Bochum Ultrasound Score with cut-off values adjusted according to local thresholds; NUP adapt. – Neuropathy Ultrasound Protocol with cut-off values adjusted according to local thresholds; EAN/PNS protocol – ultrasound protocol proposed in the European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: joint task force report (second revision); EAN/PNS adapt. – EAN/PNS protocol adjusted according to local thresholds; PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value; KNS – Kaunas Neuropathy Sonography protocol with a cut-off value of 3 points.

#### 4.12. Phosphorylated neurofilament heavy chain concentration analysis

The pNfH concentration was measured in a total of 30 patients with CIDP, 11 patients with MMN, and 7 patients with GBS. The control group for pNfH analysis consisted of healthy individuals ( $n = 48$ ) matched to the inflammatory neuropathy cohort by age and sex. Among the healthy participants tested for pNfH concentration, the mean age of men ( $n = 24$ ) was 57.71 years ( $SD = 14.03$ ), and the mean age of women ( $n = 24$ ) was 57.74 years ( $SD = 10.85$ ), with no significant age difference between sexes ( $p = 0.994$ ). The phosphorylated neurofilament heavy chain concentrations did not differ significantly between healthy men and women (mean 10.16 pg/mL,  $SD = 19.38$  pg/mL vs. mean 15.02 pg/mL,  $SD = 28.38$  pg/mL;  $p = 0.484$ ). No association was found between age and serum pNfH concentration ( $r_s = 0.165$ ,  $p = 0.269$ ).

The control group demonstrated lower pNfH concentrations (median 1.70 pg/mL, min 1.70; max 125.95) compared with all inflammatory polyneuropathy groups. Patients with GBS had the highest pNfH levels (median 259.90 pg/mL, min 117.30; max 834.60), followed by patients with CIDP (median 16.05 pg/mL, min 1.70; max 117.30) and those with MMN (median 17.00 pg/mL, min 5.80; max 140.0), with an overall  $p < 0.001$  (Table 3.6.1). When comparing pNfH concentrations between inflammatory polyneuropathies, patients with GBS had significantly higher levels than those with CIDP ( $p = 0.002$ ) and MMN ( $p = 0.023$ ). Clinically, GBS patients also demonstrated greater functional impairment than CIDP patients, reflected by higher INCAT disability scores (median 3, min 3; max 7 vs. median 2, min 0; max 5,  $p = 0.006$ ) and lower muscle strength according to the MRC-12 scale (median 48.00 (range 28–54) vs. 52.50 (range 42–60),  $p = 0.042$ ).

Analysis of inflammatory polyneuropathies separately showed that only in the GBS group did pNfH concentration strongly and negatively correlate with the MRC-12 score ( $r_s = -0.814$ ,  $p = 0.814$ ). When all inflammatory polyneuropathies were analyzed together ( $n = 48$ ), pNfH concentration demonstrated a weak positive correlation with the INCAT disability score ( $r_s = 0.291$ ,  $p = 0.042$ ) and weak negative correlations with the IRODS disability scale and MRC-12 scores ( $r_s = -0.416$ ,  $p = 0.008$ ;  $r_s = -0.441$ ,  $p = 0.00$ , respectively).

In the combined inflammatory polyneuropathy cohort, weak negative correlations were also observed between pNfH concentration and the diameters of the C5 and C6 nerve roots bilaterally ( $r_s = -0.310$ ,  $p = 0.032$ ;  $r_s = -0.353$ ,  $p = 0.014$ ;  $r_s = -0.385$ ,  $p = 0.007$ ;  $r_s = -0.389$ ,  $p = 0.007$ ). Additionally, strong associations were identified between pNfH concentration and echogenicity

(percentage of black pixels) of the MN at the mid-UA on the left ( $r_s = 0.709$ ,  $p = 0.015$ ) and the TN in the popliteal fossa on the right ( $r_s = 0.850$ ,  $p = 0.004$ ).

Among patients with CIDP ( $n = 14$ ), no significant difference in pNfH concentration was observed before and after treatment (median 17.05 pg/mL, min 3.40; max 37.20 vs. 29.20 pg/mL, min 4.30; max 126.10;  $p = 0.064$ ). In MMN patients ( $n = 6$ ), a decreasing trend in pNfH concentration was noted between immediate posttreatment and the two week followup, although the difference did not reach statistical significance ( $p = 0.311$ ).

Changes in pNfH concentration ( $\Delta$ ) from baseline to posttreatment (two weeks for MMN, four weeks for CIDP) were evaluated according to treatment response. Patients whose functional capacity improved ( $n = 7$ ) had a median  $\Delta$ pNfH of  $-2.9$  pg/mL (min  $-25.0$ ; max  $-1.10$ ), whereas those whose condition remained stable or worsened ( $n = 13$ ) demonstrated a median  $\Delta$ pNfH of 11.70 pg/mL (min  $-3.10$ ; max 94.60),  $p < 0.05$ .

#### **4.13. MicroRNA expression changes in patients with chronic inflammatory polyneuropathies**

MicroRNA expression analysis was performed in 13 patients with CIDP and 10 patients with MMN. The CIDP group consisted of 7 men and 6 women (median age 63 years, range 43–81), and the MMN group included 5 men and 5 women (median age 59 years, range 32–71). Additionally, 40 healthy controls (14 men and 26 women, median age 60 years, range 34–84) were evaluated. There were no significant age or sex differences between groups ( $p = 0.151$  and  $p = 0.115$ , respectively).

In the chronic inflammatory polyneuropathy group, disease duration showed a moderate positive correlation with  $\Delta$ Ct miR-146a-5p in extracellular vesicles ( $r_s = 0.436$ ,  $p = 0.043$ ). In the CIDP subgroup,  $\Delta$ Ct miR-146a-5p from serum demonstrated a moderate negative correlation with the MRC-12 score ( $r_s = -0.507$ ,  $p = 0.016$ ). No associations were observed between microRNA expression changes and patient age.

In the combined chronic inflammatory neuropathy cohort, a moderate correlation was found between  $\Delta$ Ct miR-146a-5p in extracellular vesicles and the diameter of the left C6 nerve root ( $r_s = 0.549$ ,  $p = 0.010$ ). Additionally,  $\Delta$ Ct miR-31-5p in serum moderately correlated with the size of the median nerve in the left upper arm ( $r_s = 0.571$ ,  $p = 0.006$ ), and vagal nerve size demonstrated a moderate positive correlation with  $\Delta$ Ct miR-146a-5p in serum ( $r_s = 0.467$ ,  $p = 0.028$ ).

When analyzing the MMN subgroup separately, the left UN in the forearm showed a strong positive correlation with  $\Delta$ Ct miR-146a-5p in serum ( $r_s = 0.742$ ,  $p = 0.014$ ). Evaluation of PN echogenicity (percentage of black

pixels) revealed that, in MMN patients, echogenicity of the peroneal nerve in the right popliteal fossa and the C5 nerve root on the left strongly correlated with  $\Delta\text{Ct miR-146a-5p}$  in extracellular vesicles ( $r_s = 0.733$ ,  $p = 0.025$  and  $r_s = 0.806$ ,  $p = 0.005$ , respectively). Echogenicity of the UN in the left forearm showed a strong positive correlation with  $\Delta\text{Ct miR-31-5p}$  in serum ( $r_s = 0.709$ ,  $p = 0.022$ ). In CIDP, the echogenicity of the MN in the upper arm moderately correlated with  $\Delta\text{Ct miR}$  in serum ( $r_s = 0.608$ ,  $p = 0.036$ ).

## CONCLUSIONS

1. Associations between peripheral nerve size and echogenicity with anthropometric indices and age were identified; however, only sex emerged as a significant determinant. Therefore, reference values for peripheral nerve cross-sectional areas, cervical nerve root cross-sectional areas and diameters, as well as peripheral nerve echogenicity, were calculated based solely on sex.
2. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy exhibited enlarged nerves within the brachial plexus, as well as enlargement of all sensorimotor and purely sensory nerves. Patients with multifocal motor neuropathy showed enlargement of the brachial plexus nerves and most sensorimotor nerves, whereas patients with Guillain-Barré syndrome demonstrated enlargement limited to the brachial plexus trunks. Peripheral nerve echogenicity did not differ among the inflammatory polyneuropathy groups. An increased ulnar nerve cross-sectional area at the mid-forearm had the highest discriminatory power for distinguishing CIDP from healthy individuals; enlargement of the radial nerve cross-sectional area in the spiral groove most effectively differentiated MMN patients from healthy controls; and enlargement of the middle trunk in the interscalene space best differentiated patients with GBS from healthy individuals.
3. Following immunomodulatory treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, a reduction was observed in the diameter of the C6 cervical nerve root and in the cross-sectional areas of sensory nerves, specifically the superficial radial and superficial peroneal nerves. In contrast, patients with multifocal motor neuropathy demonstrated an increase in the cross-sectional area of the C5 cervical nerve root and a decrease in the cross-sectional area of the peroneal nerve in the popliteal fossa immediately after treatment. No changes in peripheral nerve echogenicity were observed after treatment in either

the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy or multifocal motor neuropathy groups.

4. The adapted EAN/PNS protocol demonstrated the highest sensitivity for detecting chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, whereas the KNS protocol showed the highest specificity. The KNS protocol yielded the highest positive predictive value, while the adapted EAN/PNS protocol demonstrated the highest negative predictive value. The adapted EAN/PNS protocol also exhibited the highest sensitivity for diagnosing multifocal motor neuropathy and Guillain-Barré syndrome. For the diagnosis of multifocal motor neuropathy, the highest specificity was observed with the adapted UPSS protocol, whereas for Guillain-Barré syndrome, the highest specificity was demonstrated by the adapted EAN/PNS protocol.
5. In chronic inflammatory polyneuropathies, serum phosphorylated neurofilament heavy chain concentration correlated with smaller cervical nerve roots and more hypoechogenic sensorimotor nerves. In the combined chronic inflammatory polyneuropathy cohort, reduced microRNA expression was associated with larger and hypoechogenic peripheral nerves.

## **PRACTICAL RECOMMENDATIONS**

1. It is recommended that each laboratory establish its own reference values, particularly for peripheral nerve size, taking sex into account.
2. When evaluating patients with suspected inflammatory polyneuropathies, bilateral ultrasound examination is recommended. In suspected chronic inflammatory polyneuropathy, nerve ultrasound should include not only the brachial plexus and sensorimotor nerves but also purely sensory nerves. Although examination of the radial nerve is not currently included in the diagnostic criteria for MMN, it should be considered, as the radial nerve in the spiral groove demonstrated the highest discriminatory power for differentiating MMN patients from healthy individuals.
3. To assess treatment response in patients with CIDP, dynamic follow-up of the C6 nerve root and sensory nerves is recommended, whereas in patients with MMN, dynamic evaluation of the C5 nerve root and the peroneal nerve is advised. The differing post-treatment responses of cervical nerve roots—a decrease in CIDP and an increase in MMN—may

indicate distinct disease pathomechanisms and differing responsiveness to immunomodulatory therapy.

4. Adapting diagnostic protocols according to laboratory-specific reference values improves the ultrasound-based diagnosis of inflammatory polyneuropathies. We found that the adapted EAN/PNS protocol demonstrated the highest sensitivity not only for CIDP but also for other inflammatory polyneuropathies, and we proposed our own “Kaunas Neuropathy Sonography (KNS)” protocol. However, in MMN and GBS, the adapted EAN/PNS protocol should primarily be used as a screening tool; to avoid overdiagnosis, final diagnostic decisions must be integrated with other clinical and diagnostic findings. Our study showed that bilateral measurements may be beneficial in patients with inflammatory polyneuropathies, even when the clinical presentation is symmetric.
5. Serum pNfH concentrations reflect more severe clinical impairment as well as peripheral nerve atrophy. PNfH levels decrease after treatment in patients who show a favorable therapeutic response. Therefore, pNfH measurement may serve as an additional biomarker for objective assessment of disease status and for monitoring its dynamics, particularly in evaluating the potential reduction of secondary axonal injury.

## BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Shastri A, Al Aiyani A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-Mediated Neuropathies: Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 14;24(8). doi:10.3390/ijms24087288 PubMed PMID: 37108447.
2. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Rossi S, Conte A, et al. Pathological Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Single-Center Experience. *Brain Sci.* 2020 Jun 17;10(6):383. doi:10.3390/brainsci10060383
3. T. So Y. Immune-Mediated Neuropathies. *Continuum (N Y).* 2012 Feb;18(1):85–105. doi:10.1212/01.CON.0000411569.72203.9d
4. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):e302–12. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2 PubMed PMID: 31162104.
5. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3–4):161–72. doi:10.1159/000494291
6. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):150–63. doi:10.1159/000184748
7. Löscher WN, Oberreiter EM, Erdler M, Quasthoff S, Culea V, Berek K, et al. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment. *J Neurol.* 2018 Dec 26;265(12):2834–40. doi:10.1007/s00415-018-9071-9
8. Deroide N, Bousson V, Lévy BI, Laredo JD, Kubis N. L'imagerie du nerf et du muscle dans les atteintes nerveuses périphériques associée à l'électroneuromyographie : le couple idéal ? *Rev Med Interne.* 2010 Apr;31(4):287–94. doi:10.1016/j.revmed.2009.03.021
9. Carroll AS, Simon NG. Current and future applications of ultrasound imaging in peripheral nerve disorders. *World J Radiol.* 2020 Jun 28;12(6):101–29. doi:10.4329/wjr.v12.i6.101
10. Qiao C, Liu Z, Wang B, Wang X, Zhao Z, Wang H, et al. Clinical value of high-frequency ultrasound and serum miR-92a-3p in diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Investig.* 2025 Sep 4;16(9):1692–703. doi:10.1111/jdi.70110
11. Nasr-Eldin YK, Cartwright MS, Hamed A, Ali LH, Abdel-Nasser AM. Exploration of Neurofilament Light Chain and Nerve Ultrasound in Leprotic Neuropathy. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2023 Dec 4;42(12):2803–13. doi:10.1002/jum.16319
12. Nasr-Eldin YK, Cartwright MS, Hamed A, Ali LH, Abdel-Nasser AM. Evaluation of Serum Neurofilament Light Chain and Nerve Ultrasound in Diabetic Neuropathy. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2024 Apr 20;43(4):683–96. doi:10.1002/jum.16393
13. Athanasopoulou IM, Rasenack M, Grimm C, Axer H, Sinreich M, Décard BF, et al. Ultrasound of the nerves – An appropriate addition to nerve conduction studies to differentiate paraproteinemic neuropathies. *J Neurol Sci.* 2016 Mar;362:188–95. doi:10.1016/j.jns.2016.01.055
14. Niu J, Li Y, Liu T, Ding Q, Cui L, Guan Y, et al. Serial nerve ultrasound and motor nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2019 Sep;60(3):254–62. doi:10.1002/mus.26611
15. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force–Second revision. *Eur J Neurol.* 2021 Nov 30;28(11):3556–83. doi:10.1111/ene.14959

16. Grimm A, Axer H, Heiling B, Winter N. Nerve ultrasound normal values – Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clinical Neurophysiology*. 2018 Jul;129(7):1403–9. doi:10.1016/j.clinph.2018.03.036
17. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):864–71. doi:10.1002/mus.25138
18. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015 Jun;51(6):846–52. doi:10.1002/mus.24484
19. Chad DA. Focal peripheral neuropathies, second edition [book review]. *Ann Neurol*. 1994 Mar;35(3):380. doi:10.1002/ana.410350333.
20. Bähr Mathias, Frotscher M. Duus' topical diagnosis in neurology : anatomy, physiology, signs, symptoms. Thieme; 2019. 319 p.
21. Salzer JL. Schwann Cell Myelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Aug;7(8):a020529. doi:10.1101/cshperspect.a020529
22. Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Sep;6(9):671–82. doi:10.1038/nrn1746
23. Woodhoo A, Sommer L. Development of the Schwann cell lineage: From the neural crest to the myelinated nerve. *Glia*. 2008 Nov 19;56(14):1481–90. doi:10.1002/glia.20723
24. Kėvelaitis E, Miliauskas R, Illert M, Abraitis RJ, Cibas P, Mályusz M, et al. Žmogaus fiziologija. 2006. 16–34 p.
25. Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, van Swol CFP, Grutters JC. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. *J Neuromuscul Dis*. 2021 Mar 2;8(2):185–207. doi:10.3233/JND-200490
26. Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: Anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*. 2003 Nov 16;28(5):525–41. doi:10.1002/mus.10454
27. Ruijgrok TJH, Mantel SA, Orlandini L, de Knecht C, Vincent AJPE, Spoor JKH. Sympathetic components in left and right human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation. *Front Neuroanat*. 2023 Jul 10;17. doi:10.3389/fnana.2023.1205660
28. Davidoff LM. Degeneration and Regeneration of the Nervous System. By S. Ramon Y Cajal, M. D., F. R. S., Director of the Instituto Cajal, Madrid. Honorary Professor of Pathology in the University of Madrid. Translated and edited by Raoul M. May, Ph. D. (Harv.) D. ès Sc. (Paris). Laboratoires d'Anatomie et Histologie Comparées et de Chimie Biologique, Faculté des Sciences, Paris. ( New York: Oxford University Press, American Branch, 1928, Vol. 1, pp. 396, and Vol. 2, pp. 369-769. ). *American Journal of Psychiatry*. 1929 Jul;86(1):212–8. doi:10.1176/ajp.86.1.212
29. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*. 1851 Oct 1;76(189):369–76. PubMed PMID: 30332247.
30. Axonal dystrophies. In. 2013. p. 1919–24. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00062-9
31. Edgar JM, Garbern J. The myelinated axon is dependent on the myelinating cell for support and maintenance: Molecules involved. *J Neurosci Res*. 2004 Jun 22;76(5):593–8. doi:10.1002/jnr.20063
32. Li J. Molecular regulators of nerve conduction – Lessons from inherited neuropathies and rodent genetic models. *Exp Neurol*. 2015 May;267:209–18. doi:10.1016/j.expneurol.2015.03.009

33. Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol*. 2006 Nov;59(11):1151–9. doi:10.1136/jcp.2005.031195
34. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;83–90.
35. Kamil K, Yazid MD, Idrus RBH, Das S, Kumar J. Peripheral Demyelinating Diseases: From Biology to Translational Medicine. *Front Neurol*. 2019 Mar 19;10. doi:10.3389/fneur.2019.00087
36. Park HT, Kim YH, Lee KE, Kim JK. Behind the pathology of macrophage-associated demyelination in inflammatory neuropathies: demyelinating Schwann cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020 Jul 28;77(13):2497–506. doi:10.1007/s00018-019-03431-8
37. McCorquodale D, Smith AG. Clinical electrophysiology of axonal polyneuropathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 161. 2019. p. 217–40. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00051-5
38. Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Höke A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett*. 2021 Jan;744:135595. doi:10.1016/j.neulet.2020.135595
39. Nukada H, Dyck PJ. Decreased axon caliber and neurofilaments in hereditary motor and sensory neuropathy, Type I. *Ann Neurol*. 1984 Aug 7;16(2):238–41. doi:10.1002/ana.410160213
40. Ubogu EE. Inflammatory neuropathies: pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. *Acta Neuropathol*. 2015 Oct 12;130(4):445–68. doi:10.1007/s00401-015-1466-4
41. Dalakas MC. Autoimmune Peripheral Neuropathies. In: *Clinical Immunology*. Elsevier; 2019. p. 903-915.e1. doi:10.1016/B978-0-7020-6896-6.00067-3
42. Dalakas MC. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015 Apr;1852(4):658–66. doi:10.1016/j.bbadis.2014.06.013
43. Dalakas MC. Pathophysiology of autoimmune polyneuropathies. *Presse Med*. 2013 Jun;42(6):e181–92. doi:10.1016/j.lpm.2013.01.058
44. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10045):717–27. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1
45. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician*. 2013 Feb 1;87(3):191–7. PubMed PMID: 23418763.
46. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov 20;15(11):671–83. doi:10.1038/s41582-019-0250-9
47. Willison HJ, O’Hanlon GM. The immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol*. 1999 Dec;100(1–2):3–12. doi:10.1016/S0165-5728(99)00213-1
48. Willison HJ. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 2002 Dec 1;125(12):2591–625. doi:10.1093/brain/awf272
49. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10280):1214–28. doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1
50. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2866–77. doi:10.1093/brain/awy232
51. Nakano Y, Kanda T. Pathology of Guillain–Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2016 Nov 25;7(4):312–9. doi:10.1111/cen3.12342
52. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123–33. doi:10.1159/000324710

53. Flachenecker P. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007 May;254(S2):I96–101. doi:10.1007/s00415-007-2024-3
54. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol.* 2012 Aug;123(8):1487–95. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.025
55. Weis J, Brandner S, Lammens M, Sommer C, Vallat JM. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. *Clin Neuropathol.* 2012 Jan 1;31(01):7–23. doi:10.5414/NP300468
56. Lewis RA. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Neurol Clin.* 2007 Feb;25(1):71–87. doi:10.1016/j.ncl.2006.11.003
57. Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol.* 2016;75(5–6):263–8. doi:10.1159/000445884
58. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Feb;90(2):125–32. doi:10.1136/jnnp-2018-318714
59. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Aygnac X, Musset L, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Mar;15(1):50–6. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00251.x
60. Verma A, Tandan R, Adesina AM, Pendlebury WW, Fries TJ, Bradley WG. Focal neuropathy preceding chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy by several years. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jan 29;81(6):516–21. doi:10.1111/j.1600-0404.1990.tb01011.x
61. Dimachkie MM, Barohn RJ. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun 7;15(3):350–66. doi:10.1007/s11940-013-0229-6
62. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Rossi S, Conte A, et al. Pathological Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Single-Center Experience. *Brain Sci.* 2020 Jun 17;10(6):383. doi:10.3390/brainsci10060383
63. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover R V. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975 Nov;50(11):621–37. PubMed PMID: 1186294.
64. Tracy JA, Dyck PJ, Klein CJ, Engelstad JK, Meyer JE, Dyck PJB. Onion-bulb patterns predict acquired or inherited demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2019 Jun 12;59(6):665–70. doi:10.1002/mus.26452
65. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Sep;86(9):973–85. doi:10.1136/jnnp-2014-309697
66. Arnold WD, Lawson VH. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Apr;567. doi:10.2147/NDT.S39592
67. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor Neuropathy with Proximal Multifocal Persistent Conduction Block, Fasciculations and Myokymia. *Eur Neurol.* 1986;25(6):416–23. doi:10.1159/000116045
68. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2012 Sep;19(9):1201–9. doi:10.1016/j.jocn.2012.02.011
69. Doneddu PE, Gallo C, Gentile L, Cocito D, Falzone Y, Di Stefano V, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2010 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society and American Association of Electrodiagnostic Medicine

- diagnostic criteria for multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2024 Dec 5;31(12). doi:10.1111/ene.16444
70. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor B V. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Feb;91(2):140–8. doi:10.1136/jnnp-2019-321532
  71. Claytor B, Polston D, Li Y. Multifocal Motor Neuropathy: A Narrative Review. *Muscle Nerve*. 2025 Apr 12;71(4):512–34. doi:10.1002/mus.28349
  72. Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Jackson CE, Amato AA, Barohn RJ. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):700–7. doi:10.1212/WNL.48.3.700
  73. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2007 Oct 23;69(17):1680–7. doi:10.1212/01.wnl.0000277697.55288.d0
  74. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):39–45. doi:10.1212/WNL.0b013e3181aaea47
  75. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: Current concepts and controversies. *Muscle Nerve*. 2005 Jun 15;31(6):663–80. doi:10.1002/mus.20296
  76. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1996 Mar 8;39(3):319–25. doi:10.1002/ana.410390308
  77. Taylor B V., Dyck PJB, Engelstad J, Gruener G, Grant I, Dyck PJ. Multifocal Motor Neuropathy: Pathologic Alterations at the Site of Conduction Block. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Feb 1;63(2):129–37. doi:10.1093/jnen/63.2.129
  78. Tracy JA, Taylor B V., Kiernan M, Dyck PJ, Crum BA, Mauermann ML, et al. Nerve Pathology Distinguishes Focal Motor Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy From Multifocal Motor Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020 Sep;22(1):1–10. doi:10.1097/CND.0000000000000279
  79. Kramer M, Grimm A, Winter N, Dörner M, Grundmann-Hauser K, Stahl JH, et al. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies. *Diagnostics*. 2021 Jan 31;11(2):211. doi:10.3390/diagnostics11020211
  80. Nasr-Eldin YK, Cartwright MS, Hamed A, Ali LH, Abdel-Nasser AM. Neuromuscular Ultrasound in Polyneuropathies. *J Ultrasound Med*. 2024 Jul 19;43(7):1181–98. doi:10.1002/jum.16447
  81. Nodera H, Izumi Y, Takamatsu N, Kaji R. Cervical root sonography to differentiate multifocal motor neuropathy from ALS. *J Med Invest*. 2016;63(1.2):104–7. doi:10.2152/jmi.63.104
  82. Kerasnoudis A, Tsvigoulis G. Nerve Ultrasound in Peripheral Neuropathies: A Review. *J Neuroimaging*. 2015 Jul 21;25(4):528–38. doi:10.1111/jon.12261
  83. Erdmann A, Motte J, Brünger J, Grüter T, Gold R, Pitarokoili K, et al. Nerve Echogenicity in Polyneuropathies of Various Etiologies—Results of a Retrospective Semi-Automatic Analysis of High-Resolution Ultrasound Images. *Diagnostics*. 2022 May 28;12(6):1341. doi:10.3390/diagnostics12061341
  84. Laucius O, Drūteika J, Balnytė R, Petrikonis K, Ališauskienė M, Vaitkus A. Sonographic Phrenic Nerve Changes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Medicina (B Aires)*. 2023 Sep 29;59(10):1745. doi:10.3390/medicina59101745
  85. Boom J, Visser LH. Quantitative assessment of nerve echogenicity: Comparison of methods for evaluating nerve echogenicity in ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol*. 2012 Jul;123(7):1446–53. doi:10.1016/j.clinph.2011.10.050
  86. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Krogias C, Pitarokoili K. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and

- meta-analysis–Part II: Lower extremity nerves. *Eur J Neurol*. 2021 Jul 7;28(7):2313–8. doi:10.1111/ene.14850
87. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Pitarokoili K, Krogias C. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis–Part III: Cervical nerve roots and vagal nerve. *Eur J Neurol*. 2021 Jul 2;28(7):2319–26. doi:10.1111/ene.14862
  88. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Pitarokoili K, Krogias C. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: a systematic review and meta-analysis–Part I: Upper extremity nerves. *Eur J Neurol*. 2021 May 23;28(5):1684–91. doi:10.1111/ene.14759
  89. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):864–71. doi:10.1002/mus.25138 PubMed PMID: 27061901.
  90. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M -S. Correlation of Nerve Ultrasound, Electrophysiological and Clinical Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuroimaging*. 2015 Mar 4;25(2):207–16. doi:10.1111/jon.12079
  91. Grimm A, Axer H, Heiling B, Winter N. Nerve ultrasound normal values – Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jul;129(7):1403–9. doi:10.1016/j.clinph.2018.03.036
  92. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015 Jun;51(6):846–52. doi:10.1002/mus.24484
  93. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):864–71. doi:10.1002/mus.25138
  94. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015 Nov;126(11):2216–25. doi:10.1016/j.clinph.2015.01.011
  95. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014 Mar;125(3):635–41. doi:10.1016/j.clinph.2013.08.014
  96. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JTH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJFE, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017 Jan 10;88(2):143–51. doi:10.1212/WNL.0000000000003483
  97. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, van Eijk RPA, van Asseldonk JT, Visser LH, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2020 Apr 7;94(14). doi:10.1212/WNL.0000000000008978
  98. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, van Eijk RPA, Verhamme C, Saris CGJ, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12). doi:10.1212/WNL.0000000000010369
  99. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3556–83. doi:10.1111/ene.14959 PubMed PMID: 34327760.
  100. Goedee HS, Herraets IJT, Visser LH, Franssen H, van Asseldonk JH, van der Pol WL, et al. Nerve ultrasound can identify treatment-responsive chronic neuropathies without

- electrodiagnostic features of demyelination. *Muscle Nerve*. 2019 Oct 24;60(4):415–9. doi:10.1002/mus.26629
101. Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle nerve*. 2018 May;57(5):716–28. doi:10.1002/mus.26029 PubMed PMID: 29205398.
  102. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jan;125(1):160–5. doi:10.1016/j.clinph.2013.07.023
  103. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Takahashi T, Ueno H, Nakamura T, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2013 Oct 3;260(10):2580–7. doi:10.1007/s00415-013-7021-0
  104. Jang JH, Cho CS, Yang KS, Seok HY, Kim BJ. Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014 Sep;125(9):1893–9. doi:10.1016/j.clinph.2013.12.115
  105. Scheidl E, Böhm J, Simó M, Bereznai B, Berczki D, Arányi Z. Different Patterns of Nerve Enlargement in Polyneuropathy Subtypes as Detected by Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Jun;40(6):1138–45. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.020
  106. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clinical Neurophysiology*. 2014 Jan;125(1):160–5. doi:10.1016/j.clinph.2013.07.023
  107. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: A retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2014 Nov 3;50(5):733–8. doi:10.1002/mus.24227
  108. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*. 2013 Dec 8;260(12):3115–21. doi:10.1007/s00415-013-7123-8
  109. Grimm A, Heiling B, Schumacher U, Witte OW, Axer H. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*. 2014 Dec 30;50(6):976–83. doi:10.1002/mus.24238
  110. Mori A, Nodera H, Takamatsu N, Maruyama-Saladini K, Osaki Y, Shimatani Y, et al. Sonographic evaluation of peripheral nerves in subtypes of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci*. 2016 May;364:154–9. doi:10.1016/j.jns.2016.03.042
  111. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of GuillainBarré syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2014 Sep;19(3):234–41. doi:10.1111/jns.12091
  112. Rattay TW, Winter N, Décard BF, Dammeier NM, Härtig F, Ceanga M, et al. Nerve ultrasound as follow-up tool in treated multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2017 Sep 5;24(9):1125–34. doi:10.1111/ene.13344
  113. Grimm A, Winter N, Rattay TW, Härtig F, Dammeier NM, Auffenberg E, et al. A look inside the nerve – Morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2017 Dec;128(12):2521–6. doi:10.1016/j.clinph.2017.08.022
  114. Grimm A, Décard BF, Athanasopoulou I, Schweikert K, Sinnreich M, Axer H. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2015 Apr 28;262(4):870–80. doi:10.1007/s00415-015-7648-0
  115. Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, Visser LH, van Asseldonk JTH, Wokke JHJ. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):305–7. doi:10.1212/01.wnl.0000169179.67764.30

116. Loewenbrück KF, Liesenberg J, Dittrich M, Schäfer J, Patzner B, Trausch B, et al. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND). *J Neurol*. 2016 Jan 17;263(1):35–44. doi:10.1007/s00415-015-7927-9
117. Härtig F, Ross M, Dammeyer NM, Fedtke N, Heiling B, Axer H, et al. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy—a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):439–51. doi:10.1007/s13311-018-0609-4
118. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, Mandich P, Caponetto C, Abbruzzese M, et al. Sonography of the Median Nerve in Charcot-Marie-Tooth Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jun;178(6):1553–6. doi:10.2214/ajr.178.6.1781553
119. Zanette G, Fabrizi GM, Taioli F, Lauriola MF, Badari A, Ferrarini M, et al. Nerve ultrasound findings differentiate Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) 1A from other demyelinating CMTs. *Clin Neurophysiol*. 2018 Nov;129(11):2259–67. doi:10.1016/j.clinph.2018.08.016
120. Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, Kollwe K, Kropf S, Schoenfeld A, et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve*. 2013 Mar 4;47(3):385–95. doi:10.1002/mus.23681
121. Podnar S, Sarafov S, Tournev I, Omejec G, Zidar J. Peripheral nerve ultrasonography in patients with transthyretin amyloidosis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Apr;128(4):505–11. doi:10.1016/j.clinph.2017.01.013
122. Fisse AL, Pitarokoili K, Motte J, Gamber D, Kerasnoudis A, Gold R, et al. Nerve echogenicity and intranerve CSA variability in high-resolution nerve ultrasound (HRUS) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol*. 2019 Feb 15;266(2):468–75. doi:10.1007/s00415-018-9158-3
123. Fionda L, Di Pasquale A, Morino S, Leonardi L, Vanoli F, Loreti S, et al. Changes of clinical, neurophysiological and nerve ultrasound characteristics in CIDP over time: a 3-year follow-up. *J Neurol*. 2021 Aug 27;268(8):3011–9. doi:10.1007/s00415-021-10485-x
124. Niu J, Zhang L, Ding Q, Liu J, Zhang Z, Cui L, et al. Vagus Nerve Ultrasound in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *J Neuroimaging*. 2020 Nov 27;30(6):910–6. doi:10.1111/jon.12747
125. Athanasopoulos D, Motte J, Fisse AL, Grueter T, Trampe N, Sturm D, et al. Longitudinal study on nerve ultrasound and corneal confocal microscopy in NF155 paranodopathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jun 20;7(6):1061–8. doi:10.1002/acn3.51061
126. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools).
127. Wieske L, Smyth D, Lunn MP, Eftimov F, Teunissen CE. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2351–67. doi:10.1007/s13311-021-01136-0
128. Siems SB, Jahn O, Eichel MA, Kannaiyan N, Wu LMN, Sherman DL, et al. Proteome profile of peripheral myelin in healthy mice and in a neuropathy model. *Elife*. 2020 Mar 4;9. doi:10.7554/eLife.51406
129. Capodivento G, De Michelis C, Carpo M, Fancellu R, Schirinzi E, Severi D, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Mar;92(3):303–10. doi:10.1136/jnnp-2020-324445
130. Niezgodna A, Michalak S, Losy J, Kalinowska-Lyszczarz A, Kozubski W. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol Lett*. 2017 May;185:93–7. doi:10.1016/j.imlet.2017.03.011

131. Wang H, Davison M, Wang K, Xia T, Kramer M, Call K, et al. Transmembrane protease serine 5: a novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Jan 12;7(1):69–82. doi:10.1002/acn3.50965
132. Notturno F, Caporale CM, De Lauretis A, Uncini A. Glial fibrillary acidic protein: A marker of axonal Guillain–Barré syndrome and outcome. *Muscle Nerve.* 2008 Jul 28;38(1):899–903. doi:10.1002/mus.20983
133. Mokuno K, Kiyosawa K, Sugimura K, Yasuda T, Riku S, Murayama T, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jan 29;89(1):27–30. doi:10.1111/j.1600-0404.1994.tb01628.x
134. Wang XK, Zhang HL, Meng FH, Chang M, Wang YZ, Jin T, et al. Elevated levels of S100B, tau and pNFH in cerebrospinal fluid are correlated with subtypes of Guillain–Barré syndrome. *Neurological Sciences.* 2013 May 22;34(5):655–61. doi:10.1007/s10072-012-1092-z
135. Petzold A, Brettschneider J, Jin K, Keir G, Murray NMF, Hirsch NP, et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 2009 Jul 16;40(1):42–9. doi:10.1002/mus.21239
136. Jander S, Bussini S, Neuen-Jacob E, Bosse F, Menge T, Müller H, et al. Osteopontin: A novel axon-regulated Schwann cell gene. *J Neurosci Res.* 2002 Jan 15;67(2):156–66. doi:10.1002/jnr.10099
137. Han R kun, Cheng Y feng, Zhou S shan, Guo H, He R dong, Chi L jun, et al. Increased Circulating Th17 Cell Populations and Elevated CSF Osteopontin and IL-17 Concentrations in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Immunol.* 2014 Jan 12;34(1):94–103. doi:10.1007/s10875-013-9965-3
138. Yuan A, Rao M V., Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Apr 3;9(4):a018309. doi:10.1101/cshperspect.a018309
139. Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jan;92(1):70–7. doi:10.1136/jnnp-2020-323899
140. Axelsson M, Sjögren M, Andersen O, Blennow K, Zetterberg H, Lycke J. Neurofilament light protein levels in cerebrospinal fluid predict long-term disability of Guillain-Barré syndrome: A pilot study. *Acta Neurol Scand.* 2018 Aug;138(2):143–50. doi:10.1111/ane.12927
141. Hayashi T, Nukui T, Piao J, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav.* 2021 May 22;11(5). doi:10.1002/brb3.2084
142. Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yamada S, Hashizume A, Katsuno M. Association of serum neurofilament light chain levels with clinicopathology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, including NF155 reactive patients. *J Neurol.* 2021 Oct 2;268(10):3835–44. doi:10.1007/s00415-021-10537-2
143. Petzold A, Hinds N, Murray NF, Hirsch NP, Grant D, Keir G, et al. CSF neurofilament levels: A potential prognostic marker in Guillain–Barré syndrome. *Neurology.* 2006 Sep 26;67(6):1071–3. doi:10.1212/01.wnl.0000237334.69665.92
144. Qiao X, Zhang S, Zhao W, Ye H, Yang Y, Zhang Z, et al. Serum Phosphorylated Neurofilament-Heavy Chain, a Potential Biomarker, is Associated With Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Medicine.* 2015 Nov;94(44):e1908. doi:10.1097/MD.0000000000001908

145. Elder GA, Friedrich VL, Kang C, Bosco P, Gourov A, Tu PH, et al. Requirement of Heavy Neurofilament Subunit in the Development of Axons with Large Calibers. *J Cell Biol.* 1998 Oct 5;143(1):195–205. doi:10.1083/jcb.143.1.195
146. Saghazadeh A, Rezaei N. MicroRNA expression profiles of peripheral blood and mononuclear cells in myasthenia gravis: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2022 Nov;112:109205. doi:10.1016/j.intimp.2022.109205
147. Olotu O, Ahmedani A, Kotaja N. Small Non-Coding RNAs in Male Reproduction. *Semin Reprod Med.* 2023 Nov 12;41(06):213–25. doi:10.1055/s-0044-1779726
148. Zhu H, Fan GC. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011 Jul 30;1(2):138–49. PubMed PMID: 22059153.
149. Liu B, Liu L, Tsykin A, Goodall GJ, Cairns MJ, Li J. Discovering Functional microRNA-mRNA Regulatory Modules in Heterogeneous Data. In. 2013. p. 267–90. doi:10.1007/978-94-007-5590-1\_14
150. Liu B, Li J, Cairns MJ. Identifying miRNAs, targets and functions. *Brief Bioinform.* 2014 Jan;15(1):1–19. doi:10.1093/bib/bbs075 PubMed PMID: 23175680.
151. Dziadkowiak E, Baczyńska D, Wieczorek M, Olbromski M, Moreira H, Mrozowska M, et al. miR-31-5p as a Potential Circulating Biomarker and Tracer of Clinical Improvement for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2023 Apr 10;2023:1–11. doi:10.1155/2023/2305163
152. Kumar MA, Baba SK, Sadida HQ, Marzooqi SA, Jerobin J, Altemani FH, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Feb 5;9(1):27. doi:10.1038/s41392-024-01735-1
153. Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. *N Engl J Med.* 2013 May 2;368(18):1685–94. doi:10.1056/NEJMoa1209026
154. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Oct 1;9(10):775–89. doi:10.1038/nrd3179
155. Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2009 May;32(3–4):189–94. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.012
156. Sonkoly E, Stähle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: Novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol.* 2008 Apr;18(2):131–40. doi:10.1016/j.semcancer.2008.01.005
157. Wang J, Chen J, Sen S. MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. *J Cell Physiol.* 2016 Jan 28;231(1):25–30. doi:10.1002/jcp.25056
158. Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2009 May;32(3–4):189–94. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.012
159. Wang H, Davison M, Wang K, Xia T he, Call KM, Luo J, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Neurology.* 2021 Aug 3;97(5). doi:10.1212/WNL.0000000000012266
160. Wang F, Gao Y, Yuan Y, Du R, Li P, Liu F, et al. MicroRNA-31 Can Positively Regulate the Proliferation, Differentiation and Migration of Keratinocytes. *Biomed Hub.* 2020 Aug 5;5(2):1–12. doi:10.1159/000508612
161. Leinders M, Üçeyler N, Thomann A, Sommer C. Aberrant microRNA expression in patients with painful peripheral neuropathies. *J Neurol Sci.* 2017 Sep;380:242–9. doi:10.1016/j.jns.2017.07.041
162. Fan W, Liang C, Ou M, Zou T, Sun F, Zhou H, et al. MicroRNA-146a Is a Wide-Reaching Neuroinflammatory Regulator and Potential Treatment Target in Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci.* 2020 Jun 5;13. doi:10.3389/fnmol.2020.00090

163. Testa U, Pelosi E, Castelli G, Labbaye C. miR-146 and miR-155: Two Key Modulators of Immune Response and Tumor Development. *Noncoding RNA*. 2017 Jun 26;3(3). doi:10.3390/nrna3030022 PubMed PMID: 29657293.
164. Mortazavi-Jahromi SS, Aslani M, Mirshafiey A. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases. *Immunol Lett*. 2020 Nov;227:8–27. doi:10.1016/j.imlet.2020.07.008
165. Kuncevičienė E, Šauklytė L, Grušauskienė E, Belickienė V, Vaitkienė P, Kučinskas L. Heat Map-Based Analysis of miRNA Expression for Biomarker Identification in Inflammatory Polyneuropathy. 2024.
166. Zubrickaitė U, Kuncevičienė E, Šauklytė L, Grušauskienė E, Vaitkienė P. Associations of miR-146a-5p and miR-31-5p with neuroinflammatory diseases. *The 68th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences : Book of Abstracts 2025 ; 2025*.
167. Saba R, Sorensen DL, Booth SA. MicroRNA-146a: A Dominant, Negative Regulator of the Innate Immune Response. *Front Immunol*. 2014 Nov 21;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00578
168. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec 29;15(4):295–301. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
169. Dillingham T, Chen S, Andary M, Buschbacher R, Del Toro D, Smith B, et al. Establishing high-quality reference values for nerve conduction studies: A report from the normative data task force of the American Association Of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve*. 2016 Sep 16;54(3):366–70. doi:10.1002/mus.25204
170. Breiner A, Barnett C, Bril V. Incat disability score: A critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve*. 2014 Aug 17;50(2):164–9. doi:10.1002/mus.24207
171. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS(®)). *J Peripher Nerv Syst*. 2015 Sep;20(3):296-305. doi: 10.1111/jns.12141. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):55. doi: 10.1111/jns.12151. PMID: 26329270.
172. Draak THP, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, et al. Changing outcome in inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2014 Dec 2;83(23):2124–32. doi:10.1212/WNL.0000000000001044
173. Draak THP, Gorson KC, Vanhoutte EK, van Nes SI, van Doorn PA, Cornblath DR, et al. Correlation of the patient’s reported outcome Inflammatory- RODS with an objective metric in immune-mediated neuropathies. *Eur J Neurol*. 2016 Jul 29;23(7):1248–53. doi:10.1111/ene.13025
174. Compston A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty’s Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O’Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain*. 2010 Oct 1;133(10):2838–44. doi:10.1093/brain/awq270
175. Naqvi U, Margetis K, Sherman AL. Muscle Strength Grading. 2025. PubMed PMID: 28613779.
176. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):864–71. doi:10.1002/mus.25138

177. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015 Nov;126(11):2216–25. doi:10.1016/j.clinph.2015.01.011 PubMed PMID: 25691156.
178. Garcia-Santibanez R, Dietz AR, Bucelli RC, Zaidman CM. Nerve ultrasound reliability of upper limbs: Effects of examiner training. *Muscle Nerve*. 2018 Feb 12;57(2):189–92. doi:10.1002/mus.25980
179. Erdmann A, Motte J, Brünger J, Grüter T, Gold R, Pitarokoili K, et al. Nerve Echogenicity in Polyneuropathies of Various Etiologies—Results of a Retrospective Semi-Automatic Analysis of High-Resolution Ultrasound Images. *Diagnostics*. 2022 May 28;12(6):1341. doi:10.3390/diagnostics12061341
180. <https://www.euroimmun.com/products/neurodegeneration/id/pd/amyotrophic-lateral-sclerosis-als/6562/2/172912/>.
181. Dancey CP, Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology*. Pearson Education. London, UK; 2007.
182. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2012 Feb 1;8(1):23–34. doi:10.20982/tqmp.08.1.p023
183. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xxi 1-253. Obesity: preventing and managing the global epidemic.
184. Tan CY, Omaira Razali S, Goh KJ, Shahrizaila N. Influence of demographic factors on nerve ultrasound of healthy participants in a multiethnic Asian Population. *J Med Ultrasound*. 2021;29(3):181. doi:10.4103/JMU.JMU\_105\_20
185. Cartwright MS, Mayans DR, Gillson NA, Griffin LP, Walker FO. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve*. 2013 Jun 14;47(6):890–3. doi:10.1002/mus.23718
186. Seok HY, Jang JH, Won SJ, Yoon JS, Park KS, Kim BJ. Cross-sectional area reference values of nerves in the lower extremities using ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2014 Oct 30;50(4):564–70. doi:10.1002/mus.24209
187. Hsieh PC, Chang KH, Wu YR, Ro LS, Chu CC, Lyu RK, et al. Cross-Sectional Area Reference Values for Sonography of Peripheral Nerves in Taiwanese Adults. *Front Neurol*. 2021 Nov 3;12. doi:10.3389/fneur.2021.722403
188. Niu J, Li Y, Zhang L, Ding Q, Cui L, Liu M. Cross-sectional area reference values for sonography of nerves in the upper extremities. *Muscle Nerve*. 2020 Mar 30;61(3):338–46. doi:10.1002/mus.26781
189. Abdelnaby R, ELgenidy A, Mohamed KA, Sonbol YT, Elwshahi MM, Elnouty MM, et al. Sonographic reference values of nerve size in children: A systematic review and meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2023 Mar 31;67(3):217–25. doi:10.1002/mus.27773
190. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Krogias C, Pitarokoili K. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis—Part II: Lower extremity nerves. *Eur J Neurol*. 2021 Jul 7;28(7):2313–8. doi:10.1111/ene.14850
191. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Pitarokoili K, Krogias C. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis—Part III: Cervical nerve roots and vagal nerve. *Eur J Neurol*. 2021 Jul 2;28(7):2319–26. doi:10.1111/ene.14862
192. Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Pitarokoili K, Krogias C. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: a systematic review and meta-analysis—Part I: Upper extremity nerves. *Eur J Neurol*. 2021 May 23;28(5):1684–91. doi:10.1111/ene.14759

193. Niu J, Li Y, Zhang L, Ding Q, Cui L, Liu M. Cross-sectional area reference values for sonography of nerves in the upper extremities. *Muscle Nerve*. 2020 Mar 30;61(3):338–46. doi:10.1002/mus.26781
194. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Mukai T, Ueno H, Takahashi T, et al. Ultrasonographic Reference Sizes of the Median and Ulnar Nerves and the Cervical Nerve Roots in Healthy Japanese Adults. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Sep;39(9):1560–70. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.031
195. Seok HY, Jang JH, Won SJ, Yoon JS, Park KS, Kim BJ. Cross-sectional area reference values of nerves in the lower extremities using ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2014 Oct 30;50(4):564–70. doi:10.1002/mus.24209
196. Stolz LA, Acuna JG, Gaskin K, Murphy AM, Friedman L, Stears-Ellis S, et al. Echogenicity and ultrasound visibility of peripheral nerves of the upper extremity. *Med Ultrason*. 2018 May 2;20(2):199. doi:10.11152/mu-1240
197. Gamber D, Motte J, Kerasnoudis A, Yoon M, Gold R, Pitarokoili K, et al. High-Resolution Nerve Ultrasound to Assess Nerve Echogenicity, Fascicular Count, and Cross-Sectional Area Using Semiautomated Analysis. *J Neuroimaging*. 2020 Jul 10;30(4):493–502. doi:10.1111/jon.12717
198. Li X, Li JW, Ho AMH, Karmakar MK. Age-related differences in the quantitative echo texture of the median nerve. *J Ultrasound Med*. 2015 May;34(5):797–804. doi:10.7863/ultra.34.5.797
199. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):803–9. doi:10.1212/WNL.0000000000001291
200. Niu J, Ding Q, Fan J, Zhang L, Liu J, Guan Y, et al. Nerve Ultrasound Performances in Differentiating POEMS Syndrome from CIDP. *Neurotherapeutics*. 2022 Mar;19(2):455–63. doi:10.1007/s13311-022-01209-8
201. Tan CY, Yahya MA, Goh KJ, Shahrizaila N. Nerve Ultrasound Score in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Medicina (B Aires)*. 2023 Apr 11;59(4):747. doi:10.3390/medicina59040747
202. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2014 Sep;19(3):234–41. doi:10.1111/jns.12091 PubMed PMID: 25418824.
203. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clinical Neurophysiology*. 2015 Nov;126(11):2216–25. doi:10.1016/j.clinph.2015.01.011
204. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, Schubert V, Ruschil C, Axer H, et al. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis—a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):838–47. doi:10.1007/s13311-019-00716-5
205. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings in post Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2013 Sep 12;18(3):232–40. doi:10.1111/jns5.12037
206. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: A retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2014 Nov 3;50(5):733–8. doi:10.1002/mus.24227
207. Tan CY, Goh KJ, Azly Yahya M, Shahrizaila N. P-NU004. Nerve ultrasound in multifocal motor neuropathy: Correlation with electrophysiology and functional disability. *Clinical Neurophysiology*. 2021 Aug;132(8):e118. doi:10.1016/j.clinph.2021.02.288

208. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain–Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023 Dec 10;30(12):3646–74. doi:10.1111/ene.16073
209. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Apr 2;19(4):479–88. doi:10.1080/14740338.2020.1738382
210. Pitarokoili K, Gold R, Fisse AL. Nerve ultrasound for the diagnosis and follow-up of peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2023 Oct;36(5):373–81. doi:10.1097/WCO.0000000000001183
211. Fisse AL, Pitarokoili K, Trampe N, Motte J, Kerasnoudis A, Gold R, et al. Clinical, Sonographic, and Electrophysiologic Longitudinal Features of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuroimaging.* 2019 Mar 8;29(2):223–32. doi:10.1111/jon.12579
212. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain–Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023 Dec 10;30(12):3646–74. doi:10.1111/ene.16073
213. Grimm A, Rattay TW, Winter N, Axer H. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol.* 2017 Feb 22;264(2):243–53. doi:10.1007/s00415-016-8305-y
214. Klimas R, Kohle F, Horstkemper L, Benkert P, Rehm A, Seibert A, et al. Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker for CIDP Diagnosis, Severity, and Treatment Outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025 Jul;12(4). doi:10.1212/NXI.0000000000200419
215. Kapoor M, Carr A, Foiani M, Heslegrave A, Zetterberg H, Malaspina A, et al. Association of plasma neurofilament light chain with disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2022 Nov 25;29(11):3347–57. doi:10.1111/ene.15496
216. Li X, Li JW, Ho AMH, Karmakar MK. Age-related differences in the quantitative echo texture of the median nerve. *J Ultrasound Med.* 2015 May;34(5):797–804. doi:10.7863/ultra.34.5.797
217. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* 2016 Aug;388(10045):717–27. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1

## PUBLIKACIJOS

### Su disertacijos rezultatais susijusios publikacijos

1. **Grušauskienė, E., Šmigelskytė, A., Qerama, E., & Rastenytė, D.** (2025). Comparison of Different Ultrasound Protocols in Patients with Inflammatory Polyneuropathies with Practical Insights. *Diagnostics*, 15(12), 1-15.
2. **Grušauskienė, E., Šmigelskytė, A., Qerama, E., & Rastenytė, D.** (2024). Cross-Sectional Area and Echogenicity Reference Values for Sonography of Peripheral Nerves in the Lithuanian Population. *Diagnostics*, 14(13), 1-16.

## MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ SĄRAŠAS

### Disertacijos rezultatai buvo pristatyti mokslinėse konferencijose

1. **Grušauskienė, E., Šmigelskytė, A., Qerama, E., & Rastenytė, D..** (2025). Ultrasound in neuromuscular disorders: a powerful tool for diagnosis and monitoring. The 11th Baltic Congress of Neurology BAL-CONE 2025 : 6-8 November 2025, Riga, Latvia : Abstracts, 16-16.
2. **Grušauskienė, E., Šmigelskytė, A., & Rastenytė, D..** (2024). Ultrasound Reference Value of Peripheral Nerve Cross-sectional Area in the Lithuanian Population. The 18th World Congress on Controversies in Neurology : March 21-23, 2024, London, UK : Posters [elektroninis išteklius], 1-1.
3. Kuncevičienė, E., **Grušauskienė, E.,** Balnytė, R., Belickienė, V., & Vaitkienė, P. (2025). Studies of miRNAs in Patients with Demyelinating Pathologies: Insights and Challenges. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”: 26–28 March 2025: Abstracts, 194-194.
4. Zubrickaitė, U., Kuncevičienė, E., Šauklytė, L., **Grušauskienė, E.,** & Vaitkienė, P. (2025). Associations of miR-146a-5p and miR-31-5p with neuroinflammatory diseases. Open Readings 2025 : The 68<sup>th</sup> International Conference for Students of Physics and Natural Sciences : Book of Abstracts 2025 Editors: Rimantas Naina Et Al., 332-332.

# PRIEDAI

## 1 priedas

*Papildyti nacionalinio neurologinių sutrikimų ir insulto instituto (NINDS) Guillain-Barré sindromo diagnostiniai kriterijai [217]*

### **Klinikiniai požymiai**

- Progresuojantis, gana simetriškas galūnių raumenų silpnumas:
  - Kylantis – prasideda distaliniuose kojų raumenyse ir kyla į viršų;
  - Nusileidžiantis – prasideda rankose ir leidžiasi žemyn;
  - Prasidedantis nuo minimalaus silpnumo ir progresuojantis iki grubios parėzės ar plegijos, ir/ar veido bei kvėpavimo raumenų ir/ar bulbarinių raumenų silpnumo;
- Išnykę ar susilpnėję sausgyslių-antkaulio refleksai nusilpusiose galūnėse;
- Ligos simptomai progresuoja iki 4sav. (dažniausiai iki 2sav.);
- Jutimų sutrikimai:
  - Parestezijos, lydinčios galūnių silpnumą, tačiau kliniškai randami lengvo laipsnio pakitimai;
  - Jutimai nesutrikę, esant motorinėms ligos formoms (ŪMAN);
  - Žymūs jutimo sutrikimai stebimi ŪSMAN metu ir ŪSAN;
- Autonominė disfunkcija;
- Galvinių nervų pažeidimai, ypač būdinga abipusė veidinio nervo neuropatija;
- Skausmas:
  - Dažnas šaknelinis nugaros ir galūnių skausmas;
  - Trečdaliui pasireiškia anksčiau nei raumenų silpnumas.

### **GBS pagrindiniai diagnostiniai tyrimai**

#### **Likvoro tyrimas**

- Baltymo – ląstelių disociacija:
  - padidėjęs baltymo kiekis;
  - normali ar nedidelė ( $< 50 \times 10^6/l$ ) citozė;
  - pakitimai randami 50–66 proc.  $> 1$  sav. nuo simptomų pradžios bei  $> 75$  proc.  $> 3$  sav. nuo simptomų pradžios;

Gali būti normalus atlikus  $< 1$  sav. nuo simptomų pradžios.

#### **ENMG tyrimas**

- Demielinizuojantys pakitimai – sulėtėjęs laidumo greitis, prailgėjusi trukmė, prailgėjusi distalinė latencija, F bangos išnykusios ar su prailgėjusia latencija ir/ar laidumo blokai proksimalinėse nervo dalyse, temporalinė dispersija;
- Aksono pažeidimo požymiai – sumažėjusios distalinės atsakų amplitudės; adatinė EMG: registruojami aktyvios (ūmios) denervacijos simptomai, praėjus  $> 3$ –4 sav. nuo aksono degeneracijos pradžios;
- Ankstyvose ligos stadijose tyrime pakitimų gali nebūti; todėl dinamikoje po 2–3 sav. tikslinga tyrimą kartoti;
- Dažniausiai pakitimai labiausiai išreikšti būna 2 sav. po simptomų atsiradimo pradžios; Pakitimai varijuoja priklausomai nuo GBS formų. Gali būti demielinizuojanti, aksoninė, demielinizuojanti – aksoninė bei „nejaudri“ (angl. *inexcitable* – distalinių motorinių atsakų negaunama visuose tirtuose nervuose arba gaunamas tik vienas itin mažos amplitudės ( $< 10$  proc. apatinės normos ribos) distalinis motorinis atsakas) ar „neaiški“ (angl. *equivocal* – rasti pakitimai neatitinka vienos formos kriterijų) formos.

### **GBS nebūdingi požymiai**

- Jutimo sutrikimai, būdingi nugaros smegenų pažeidimui;
  - Ryški, ligos eigoje išliekanti galūnių silpnumo asimetrija;
  - Dubens organų funkcijos sutrikimas ligos pradžioje ar jų persistavimas ligos eigoje\*;
  - Sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas ligos pradžioje, nesant galūnių silpnumo;
  - Karščiavimas ligos pradžioje;
  - Simptomų stabilizacija per 24 val.;
  - Piramidinio laido pakenkimo požymiai (sausgyslių – antkaulio refleksų sustiprėjimas ar klonusas, teigiamas Babinskio simptomas);
  - Pilvo skausmas.
  - Simptomai, progresuojantys > 8 sav.;
  - Sąmonės sutrikimas (išskyrus Bickerstaff smegenų kamieno encefalitą);
- Padidėjęs mononuklearinių ar polimorfonuklearinių ląstelių skaičius likvoro ( $> 50 \times 10^6/l$ )\*\*.

ANR – apatinė normos riba; SS – smegenų skystis; ENMG – elektroneuromiografija; GBS – *Guillain-Barré* sindromas; ŠN – šėivinis nervas; VN – vidurinis nervas; AN – alkūninis nervas; VNR – viršutinė normos riba. \* Elektrodiagnostiniai kriterijai išplėsti ir papildyti konkrečiomis detalėmis pagal Asbury ir Cornblath (1990). GBS diagnozė nustatoma: kai nustatyti abu būtini klinikiniai požymiai, o smegenų skysčio ir (ar) elektrodiagnostiniai duomenys palaikė diagnozę.

2010 m. Europos neurologų draugijos ir Periferinių nervų draugijos atnaujinti daugiažidininės motorinės neuropatijos diagnostiniai klinikiniai ir elektrofiziologiniai laidumo bloko kriterijai [69]

<p><b>Daugiažidininės motorinės neuropatijos klinikiniai kriterijai</b></p> <p><b>Pagrindiniai kriterijai (turi būti abu)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lėtai arba laipsniškai progresuojantis židininis asimetriškas* galūnių silpnumas, t. y. motorikos sutrikimas bent dviejų motorinių nervų inervacijos srityje, kurio trukmė ne mažiau nei mėnuo †. Jei simptomai ir požymiai apsiriboja vieno nervo inervacijos zona, gali būti nustatyta tik „tikėtinos“ DMN diagnozė</li> <li>2. Objektivių jutimo sutrikimų nebuvimas, išskyrus nedidelius vibracinio jutimo sutrikimus apatinėse galūnėse‡</li> </ol> <p><b>Palaikomieji klinikiniai kriterijai</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Dominuojantis viršutinių galūnių pažeidimas §</li> <li>4. Sumažėję arba išnykę sausgyslių refleksai galūnėje, kurioje pasireiškia simptomai ¶</li> <li>5. Nėra galvinių nervų pažeidimo **</li> <li>6. Mėšlungiai ir fascikuliacijos galūnėje, kurioje pasireiškia simptomai</li> <li>7. Funkcijos arba raumenų jėgos pagerėjimas taikant gydymą IvIg</li> </ol> <p><b>Atmetimo kriterijai</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Viršutinio motorinio neurono pažeidimo požymiai</li> <li>9. Ryškūs bulbariniai simptomai</li> <li>10. Jutimų sutrikimai, ryškesni nei nedidelis vibracijos jutimo sumažėjimas apatinėse galūnėse</li> <li>11. Difuzinis, simetriškas silpnumas pirmosiomis ligos savaitėmis</li> </ol>
<p><b>Elektrofiziologiniai laidumo bloko kriterijai</b></p> <p><b>1. Patvirtintas laidumo blokas ***:</b> Neigiamo M atsako piko ploto sumažėjimas, lyginant distalinę su proksimaline stimuliacija, bent 50 proc. nepaisant nervo segmento ilgio (VN, AN, ŠN). M atsako neigiamas pikas distaliau laidumo bloko turi būti &gt; 20 proc. apatinės normos ribos ir &gt;1 mV amplitudės, atsako neigiamo piko trukmės pailgėjimas lyginant distalinę su proksimaline stimuliacija ≤ 30 proc.</p> <p><b>2. Tikėtinas motorinis laidumo blokas:</b> Neigiamo M atsako piko ploto sumažėjimas, lyginant distalinę su proksimaline stimuliacija, bent 30 proc. ilgame nervo segmente (pvz., nuo riešo iki alkūnės ar nuo alkūnės iki pažasties). Atsako neigiamo piko trukmės pailgėjimas lyginant distalinę su proksimaline stimuliacija ≤ 30 proc.</p> <p>ARBA</p> <p>Neigiamo M atsako piko ploto sumažėjimas bent 50 proc. ilgame nervo segmente (taip pat kaip patvirtintas laidumo blokas). Atsako neigiamo piko trukmės pailgėjimas lyginant distalinę su proksimaline stimuliacija &gt; 30 proc.</p>

### **3. Normalus sensorinių nervų laidumas viršutinių galūnių segmentuose, kuriuose nustatomas laidumo blokas**

#### **Palaikomieji kriterijai**

1. Padidėjęs IgM klasės antikūnų prieš gangliozidą GM1 titras
2. Laboratoriniai tyrimai: padidėjusi SS baltymo koncentracija (< 1 g/l)
3. Magnetinio rezonanso tomografija: padidėjęs signalo intensyvumas T2 režime susijęs su difuziniu petinio rezginio nervų sustorėjimu

CMAP – sudėtinis raumens veikimo potencialas; VN – vidurinis nervas; AN – alkūninis nervas; BN – blauzdinis nervas; SS – smegenų skystis; IgM – imunoglobulinas M; IvIg – žmogaus intraveninis imunoglobulinas. \* Asimetrija – 1 MRC balo skirtumas, kai raumenų jėga yra  $MRC > 3$ , ir 2 MRC balų skirtumas, kai raumenų jėga yra  $MRC \leq 3$ , † Paprastai ilgiau nei 6 mėnesius, ‡ Jutimo požymiai ir simptomai gali išsivystyti ligos eigoje, § Ligos pradžioje vyraujantis apatinių galūnių pažeidimas nustatomas maždaug 10 proc. atvejų, ¶ Nedidelis saugyslinių refleksų padidėjimas, ypač pažeistoje rankoje, yra aprašytas ir neatmeta MMN diagnozės, jei įvykdomas 8 kriterijus. \*\* XII galvinio nervo parėzė (hipoglosinio nervo pažeidimas) yra aprašyta. \*\*\* Laidumo bloko įrodymai turi būti nustatyti vietose, kurios nėra būdingos įprastiniams nervų įstrigimo ar kompresijos sindromams. Patvirtinta DMN diagnozė nustatoma: klinikiniai kriterijai 1, 2 ir 8–11 ir elektrofiziologiniai kriterijai 1 ir 3 viename nerve.

*Europos neurologijos akademijos ir periferinių nervų draugijos lėtinės uždegiminės demielinizuojančios poliradikuloneuropatijos diagnostikos klinikiniai ir elektrofiziologiniai kriterijai [15]*

<p><b>1. Klinikiniai kriterijai</b></p> <p><b>Tipinis LUDP:</b> Visi šie požymiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresuojantis arba pasikartojantis, simetriškas, proksimalinis ir distalinis raumenų silpnumas viršutinėse ir apatinėse galūnėse, jutimų sutrikimas bent dviejuose galūnėse.</li> <li>• Vystosi per ne mažiau kaip 8 savaites.</li> <li>• Sumažėję arba išnykę sausgyslių refleksai visose galūnėse.</li> </ul>
<p><b>LUDP variantai:</b> Vienas iš toliau nurodytų požymių, tačiau kitais atžvilgiais – kaip esant tipinei LUDP (sausgysliniai refleksai nepažeistose galūnėse gali būti normalūs):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distalinis LUDP: distalinio jutimo praradimas ir raumenų silpnumas, daugiausia apatinėse galūnėse.</li> <li>• Daugiažidinis LUDP: jutimo praradimas ir raumenų silpnumas daugiažidiniškai, paprastai asimetriškai, dažniau pažeidžiamos viršutinės galūnės, daugiau nei vienoje galūnėje</li> <li>• Židinis LUDP: jutimo praradimas ir raumenų silpnumas tik vienoje galūnėje</li> <li>• Motorinis LUDP: motoriniai simptomai ir požymiai be jutimo sutrikimo</li> <li>• Sensorinis LUDP: jutimo sutrikimo simptomai ir požymiai be motorinio pažeidimo</li> </ul>
<p><b>2. Motorinių nervų laidumo kriterijai:</b></p> <p><b>Stipriai patvirtinantys demielinizaciją:</b> Bent vienas iš šių:</p> <p>(a) Motorinės distalinės latencijos pailgėjimas <math>\geq 50</math> proc. virš VNR dviejuose nervuose (neįskaitant VN neuropatijos riešo srityje dėl riešo kanalo sindromo), arba</p> <p>(b) Motorinio laidumo greičio sumažėjimas <math>\geq 30</math> proc. žemiau ANR dviejuose nervuose, arba</p> <p>(c) F bangos latencijos pailgėjimas <math>\geq 20</math> proc. virš VNR dviejuose nervuose (<math>\geq 50</math> proc., jei distalinės neigiamos CMAP bangos smailės amplitudė <math>&lt; 80</math> proc. LLN), arba</p> <p>(d) F bangų nebuvimas dviejuose nervuose (jei šių nervų distalinės neigiamos CMAP smailės amplitudė <math>\geq 20</math> proc. LLN) + <math>\geq 1</math> kitas demielinizacijos parametras bent viename kitame nerve, arba</p> <p>(e) Motorinio laidumo blokas: <math>\geq 30</math> proc. proksimalinės dalies neigiamos CMAP smailės amplitudės sumažėjimas lyginant su distaline, neįtraukiant blauzdinio nervo, ir distalinės neigiamos CMAP smailės amplitudė <math>\geq 20</math> proc. ANR dviejuose nervuose; arba viename nerve + <math>\geq 1</math> kitas demielinizacijos parametras, išskyrus F bangų nebuvimą bent viename kitame nerve, arba</p> <p>(f) Nenormali temporalinė dispersija: <math>&gt; 30</math> proc. trukmės padidėjimas tarp proksimalinės ir distalinės CMAP neigiamos smailės (bent 100 proc. BN) bent dviejuose nervuose, arba</p> <p>(g) Distalinės CMAP trukmės (intervalas tarp pirmosios neigiamos smailės pradžios ir paskutinės smailės grįžimo į bazinę liniją) pailgėjimas bent viename nerve + <math>\geq 1</math> kitas demielinizacijos parametras bent viename kitame nerve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (LFF 2 Hz) vidurinis <math>&gt; 8,4</math> ms, alkūninis <math>&gt; 9,6</math> ms, šėivinis <math>&gt; 8,8</math> ms, blauzdinis <math>&gt; 9,2</math> ms</li> <li>• (LFF 5 Hz) vidurinis <math>&gt; 8,0</math> ms, alkūninis <math>&gt; 8,6</math> ms, šėivinis <math>&gt; 8,5</math> ms, blauzdinis <math>&gt; 8,3</math> ms</li> <li>• (LFF 10 Hz) vidurinis <math>&gt; 7,8</math> ms, alkūninis <math>&gt; 8,5</math> ms, šėivinis <math>&gt; 8,3</math> ms, blauzdinis <math>&gt; 8,2</math> ms</li> <li>• (LFF 20 Hz) vidurinis <math>&gt; 7,4</math> ms, alkūninis <math>&gt; 7,8</math> ms, šėivinis <math>&gt; 8,1</math> ms, blauzdinis <math>&gt; 8,0</math> ms</li> </ul>

**Silpnai patvirtinantys demielinizaciją:**

Kaip ir (1), tačiau viename nerve.

**3. Sensorinių nervų laidumo kriterijai**

**LUDP:** Sensorinių nervų laidumo sutrikimas (pailgėjusi distalinė latencija, sumažėjusi SNAP amplitudė arba sulėtėjęs laidumo greitis už normos ribų) bent dviejuose nervuose.

**Galima LUDP:**

Kaip (1).

Sensorinė LUDP su normaliais motorinių nervų laidumo tyrimais turi atitikti a. arba b.:

a. Sensorinio nervo laidumo greitis < 80 proc. ANR (kai SNAP amplitudė > 80 proc. ANR) arba < 70 proc. ANR (kai SNAP amplitudė < 80 proc. ANR) bent dviejuose nervuose (VN, AN, BN), arba

b. BON išsaugojimo modelis (nenormalus VN arba pavSN veikimo potencialas [SNAP amplitudė] kartu su normaliu BN SNAP amplitudės dydžiu) (išskyrus riešo kanalo sindromą).

CMAP – sudėtinis raumenų veikimo potencialas; ANR – apatinė normos riba; VNR – viršutinė normos riba; VN – vidurinis nervas; AN – alkūninis nervas; BN – blauzdinis nervas; BON – blauzdos odos nervas; PavSN – paviršinis stipininis nervas; LFF – žemų dažnių filtras; LUDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija; LLN – apatinė normos riba; SNAP – sensorinio nervo veikimo potencialas. Diagnozė patvirtinama: tipinės LUDP klinikinei diagnozei patvirtinti būtini trys klinikiniai požymiai bei bent dviejuose motoriniuose nervuose turi būti nustatyti nervų laidumo pakitimai, atitinkantys motorinių nervų laidumo kriterijus. Jei kriterijai atitinkami tik viename nerve, diagnozė laikoma galima tipinė LUDP. LUDP variantai diagnozuojami remiantis nurodytais klinikiniais kriterijais bei kiekvienam variantui atskirais nervų laidumo studijų kriterijais [15].

## Periferinių nervų matuotų dydžių sąsajos su amžiumi ir antropometriniais rodikliais

Matavimo vieta	Vyrai, n = 63								Moterys, n = 62							
	Amžius, metai		Ūgis, cm		Svoris, kg		KMI, kg/cm <sup>2</sup>		Amžius, metai		Ūgis, cm		Svoris, kg		KMI, kg/cm <sup>2</sup>	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	0,033	0,805	-0,012	0,930	0,147	0,267	0,158	0,232	0,297	0,026	-0,075	0,582	0,079	0,562	0,135	0,322
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	0,129	0,331	-0,007	0,956	0,036	0,784	0,078	0,557	0,343	0,010	-0,313	0,019	0,161	0,236	0,275	0,04
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	0,236	0,062	-0,132	0,304	0,075	0,560	0,177	0,166	0,339	0,007	-0,020	0,878	0,185	0,149	0,211	0,099
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	0,133	0,300	0,004	0,976	0,081	0,526	0,082	0,521	0,281	0,027	-0,214	0,095	0,275	0,031	0,373	0,003
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	-0,050	0,702	0,121	0,350	0,177	0,168	0,169	0,190	0,244	0,060	-0,042	0,748	0,042	0,748	0,085	0,519
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	-0,173	0,179	0,117	0,366	-0,005	0,967	-0,034	0,796	0,026	0,844	0,000	0,998	0,110	0,405	0,120	0,359
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	0,010	0,937	-0,016	0,902	0,141	0,275	0,195	0,129	0,120	0,276	-0,276	0,030	0,095	0,463	0,269	0,035
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	-0,044	0,730	0,116	0,366	0,091	0,481	0,054	0,676	0,126	0,330	-0,267	0,036	0,181	0,158	0,286	0,024
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	-0,133	0,298	0,128	0,318	0,205	0,108	0,142	0,268	0,093	0,470	-0,316	0,012	0,073	0,574	0,215	0,093
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	-0,104	0,415	-0,104	0,104	0,326	0,009	0,280	0,026	0,142	0,272	-0,335	0,008	0,394	0,002	0,495	<0,001
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	0,066	0,610	-0,051	0,692	0,173	0,179	0,188	0,143	0,217	0,091	-0,298	0,019	0,321	0,011	0,418	<0,001
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,053	0,677	0,138	0,282	0,326	0,009	0,292	0,020	-0,105	0,418	-0,270	0,034	0,097	0,451	0,185	0,15

#### 4 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Vyrai, n = 63								Moterys, n = 62							
	Amžius, metai		Ūgis, cm		Svoris, kg		KMI, kg/cm <sup>2</sup>		Amžius, metai		Ūgis, cm		Svoris, kg		KMI, kg/cm <sup>2</sup>	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	-0,104	0,417	0,098	0,443	0,065	0,611	0,014	0,912	0,154	0,232	-0,415	<0,001	0,129	0,317	0,308	0,015
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	0,153	0,230	-0,069	0,589	0,267	0,035	0,251	0,047	0,021	0,870	-0,031	0,812	0,266	0,037	0,339	0,007
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	-0,250	0,048	0,113	0,378	0,128	0,316	0,045	0,726	-0,045	0,728	-0,179	0,165	0,162	0,207	0,200	0,119
Stipininis nervas spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	-0,126	0,325	0,345	0,006	0,404	0,001	0,256	0,043	-0,109	0,400	-0,116	0,370	0,180	0,162	0,252	0,048
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	-0,230	0,070	0,256	0,043	0,074	0,565	-0,057	0,655	0,065	0,614	-0,177	0,169	0,127	0,325	0,188	0,144
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	0,098	0,450	0,134	0,298	0,537	<0,001	0,506	<0,001	0,038	0,770	0,010	0,939	0,492	<0,001	0,473	<0,001
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	-0,115	0,371	-0,025	0,843	0,094	0,466	0,086	0,501	0,101	0,436	-0,117	0,366	0,320	0,011	0,330	0,009
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	0,350	0,005	-0,056	0,663	0,160	0,215	0,23	0,072	-0,030	0,818	-0,176	0,171	0,217	0,090	0,318	0,012
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	-0,022	0,868	0,106	0,410	0,130	0,314	0,059	0,649	0,362	0,004	-0,236	0,067	0,273	0,033	0,346	0,006
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	0,082	0,522	0,004	0,973	0,324	0,010	0,337	0,007	0,177	0,169	-0,180	0,161	0,150	0,245	0,233	0,068
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	-0,075	0,559	0,133	0,299	0,297	0,018	0,258	0,042	0,243	0,057	-0,135	0,296	0,105	0,418	0,164	0,203

KMI – kūno masės indeksas; r – stiprumo vertinimas pagal koreliacijos koeficiento reikšmes. Duomenų analizėje koreliacijos stiprumui ir kryptingumui nustatyti buvo taikytas Pearsono koreliacijos koeficientas, kai parametrai atitiko normalumo prielaidą, o esant neparametriniams duomenims – Spearmano ranginės koreliacijos koeficientas. Mėlyna spalva pažymėtos statistiškai reikšmingos sąsajos, kai  $p < 0,05$ .

## 5 priedas

*Pacientų sergančių lėtinė uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija (n = 41) periferinių nervų dydžiai*

Matavimo vieta	n	Mediana	Vidurkis	SN	95 proc. PI
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	82	7,60	8,10	3,70	(7,21–8,99)
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	82	11,10	11,30	4,10	(10,30–12,27)
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	80	3,00	3,10	0,70	(2,93–3,27)
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	79	3,80	4,00	0,80	(3,78–4,18)
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	82	6,20	6,90	3,00	(6,21–7,68)
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	82	9,90	10,70	4,60	(9,62–11,84)
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	82	2,30	2,50	1,00	(2,22–2,69)
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	82	10,40	11,20	3,60	(10,32–12,06)
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	82	8,20	8,70	3,80	(7,78–9,62)
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	82	6,50	7,00	2,50	(6,44–7,64)
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	82	9,90	10,20	3,10	(9,50–10,98)
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	82	7,00	8,10	7,50	(6,32–9,95)
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	82	5,60	6,00	2,10	(5,51–6,53)
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	81	7,90	8,30	2,80	(7,65–9,01)
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	82	5,00	5,20	1,20	(4,91–5,51)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	82	4,80	5,30	2,00	(4,79–5,77)
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	82	1,40	1,60	0,70	(1,41–1,74)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	81	31,80	32,60	12,60	(29,59–35,70)
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	80	10,80	11,00	4,70	(9,82–12,10)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	80	5,70	6,60	2,70	(5,95–7,25)
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	80	2,10	2,60	1,30	(2,24–2,89)
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	80	1,80	2,40	3,10	(1,69–3,20)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	82	2,00	2,20	1,10	(1,95–2,50)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (n).

## 6 priedas

*Pacientų sergančių daugiažidinine motorine neuropatija (n = 13) periferinių nervų dydžiai*

Matavimo vieta	n	Mediana	Vidurkis	SN	95 proc. PI
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	26	7,60	9,35	4,68	(7,10–11,61)
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	26	10,00	10,43	3,91	(8,54–12,32)
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	23	3,61	3,71	1,07	(3,20–4,23)
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	23	4,56	4,44	0,76	(4,07–4,81)
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	24	8,38	9,85	5,73	(7,09–12,61)
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	24	11,00	12,60	6,43	(9,5–15,70)
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	26	2,80	3,86	4,57	(1,66–6,06)
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	26	11,95	13,08	4,41	(10,96–15,21)
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	26	9,00	8,85	3,29	(7,26–10,43)
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	26	6,60	6,12	1,44	(5,42–6,81)
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	26	8,70	8,71	1,86	(7,81–9,60)
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	26	7,60	8,98	4,70	(6,71–11,25)
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	26	5,50	6,05	2,30	(4,94–7,16)
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	24	7,06	7,13	1,94	(6,19–8,06)
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	26	4,76	4,94	1,98	(3,99–5,90)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	26	6,78	6,75	1,68	(5,94–7,56)
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	23	1,21	1,33	0,57	(1,06–1,60)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	24	32,00	36,14	13,75	(29,51–42,77)
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	26	9,00	9,49	3,82	(7,65–11,34)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	24	6,50	8,77	10,48	(3,72–13,82)
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	24	1,70	1,84	0,66	(1,53–2,16)
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje	24	1,50	1,57	0,37	(1,39–1,74)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	23	1,40	1,50	0,47	(1,28–1,73)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (n).

## 7 priedas

### *Pacientų sergančių Guillain-Barré sindromu (n = 11) periferinių nervų dydžiai*

<b>Matavimo vieta</b>	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>Vidurkis</b>	<b>SN</b>	<b>95 proc. PI</b>
Kaklinė nervinė šaknelė C5, mm <sup>2</sup>	22	7,36	7,33	2,04	(6,32–8,35)
Kaklinė nervinė šaknelė C6, mm <sup>2</sup>	22	10,70	10,46	3,01	(8,96–11,95)
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo, mm	20	2,83	2,76	1,02	(2,26–3,27)
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo, mm	20	3,67	3,28	1,26	(2,65–3,91)
Viršutinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	20	6,51	6,98	1,95	(6,01–7,95)
Vidurinis kamienas tarpkaleniniame tarpe, mm <sup>2</sup>	20	10,75	10,81	2,83	(9,40–12,22)
Klajoklis nervas, mm <sup>2</sup>	22	1,89	1,98	1,98	(1,75–2,21)
Vidurinis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	21	10,11	9,65	1,71	(8,83–10,48)
Vidurinis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	22	6,27	6,42	1,89	(5,51–7,33)
Vidurinis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	22	5,57	5,59	0,99	(5,11–6,06)
Vidurinis nervas ties riešu, mm <sup>2</sup>	22	9,03	9,74	2,35	(8,64–10,84)
Alkūninis nervas žasto vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	22	5,56	5,69	1,74	(4,88–6,51)
Alkūninis nervas dilbio vidurinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	22	4,78	4,64	1,01	(4,17–5,12)
Alkūninis nervas ties alkūne, mm <sup>2</sup>	22	6,01	6,56	1,91	(5,67–7,46)
Alkūninis nervas Gijono kanale, mm <sup>2</sup>	22	5,15	5,24	1,00	(4,77–5,71)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, mm <sup>2</sup>	22	4,19	4,31	0,97	(3,86–4,76)
Paviršinis stipininis nervas ties Frohse arka, mm <sup>2</sup>	22	1,23	1,30	0,38	(1,12–1,48)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	20	23,25	25,09	7,55	(21,06–29,11)
Blauzdinis nervas ties čiurna, mm <sup>2</sup>	22	10,34	9,67	4,16	(7,46–11,89)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, mm <sup>2</sup>	20	4,85	4,57	1,24	(3,91–5,23)
Paviršinis šeivinis nervas, mm <sup>2</sup>	21	1,96	2,11	0,94	(1,61–2,61)
Blauzdos odos nervas blauzdos distalinėje dalyje, mm <sup>2</sup>	22	1,83	1,97	0,55	(1,68–2,27)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, mm <sup>2</sup>	22	1,84	1,76	0,40	(1,55–1,97)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius (n).

## 8 priedas

*Pacientų, sergančių lėtine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija (n=41), periferinių nervų matuotų dydžių sąsajos su pacientų funkcinėmis skalėmis, raumenų jėga ir ligos trukme*

Matavimo vieta	INCAT, balai		I-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Viršutinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	0,245	0,127	-0,135	0,408	-0,100	0,535	-0,222	0,162
Viršutinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	0,204	0,207	-0,108	0,505	-0,101	0,528	-0,071	0,661
Vidurinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	0,222	0,168	-0,011	0,946	-0,140	0,383	0,112	0,487
Vidurinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	-0,06	0,713	-0,101	0,534	0,062	0,699	-0,261	0,099
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, mm <sup>2</sup>	0,196	0,226	-0,249	0,121	-0,266	0,093	-0,154	0,337
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, mm <sup>2</sup>	0,225	0,162	-0,350	0,027	-0,250	0,115	-0,151	0,345
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, mm <sup>2</sup>	0,238	0,138	-0,246	0,125	-0,347	0,026	0,198	0,216
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, mm <sup>2</sup>	0,091	0,578	-0,291	0,069	-0,163	0,310	-0,213	0,182
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo D, mm	0,164	0,319	-0,119	0,470	-0,367	0,020	-0,021	0,898
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo K, mm	0,097	0,558	-0,042	0,800	-0,201	0,214	-0,076	0,641
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo D, mm	0,037	0,821	-0,120	0,467	-0,149	0,358	0,032	0,843
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo K, mm	0,211	0,202	-0,167	0,316	-0,251	0,123	0,093	0,574
Klajoklis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,238	0,139	-0,090	0,581	-0,320	0,042	-0,141	0,379
Klajoklis nervas K, mm <sup>2</sup>	0,357	0,024	-0,195	0,228	-0,366	0,019	0,073	0,652
Vidurinis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	0,208	0,197	-0,302	0,058	-0,381	0,014	-0,325	0,038
Vidurinis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	0,188	0,245	-0,235	0,144	-0,166	0,301	-0,398	0,010
Vidurinis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	0,281	0,079	-0,384	0,015	-0,302	0,055	-0,178	0,267
Vidurinis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	0,134	0,411	-0,303	0,057	-0,143	0,371	-0,304	0,053
Vidurinis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	0,137	0,399	-0,131	0,419	-0,198	0,215	-0,284	0,072
Vidurinis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	0,386	0,014	-0,409	0,009	-0,315	0,045	-0,159	0,320
Vidurinis nervas ties riešu D, mm <sup>2</sup>	-0,036	0,824	0,017	0,915	0,097	0,546	-0,440	0,004
Vidurinis nervas ties riešu K, mm <sup>2</sup>	0,089	0,586	-0,010	0,953	0,271	0,086	-0,379	0,015
Alkūninis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	0,076	0,643	-0,277	0,084	-0,126	0,433	-0,221	0,165

## 8 priedo tęsinys

Matavimo vieta	INCAT, balai		I-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alkūninis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	0,030	0,854	-0,152	0,350	0,011	0,944	-0,272	0,085
Alkūninis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	0,240	0,135	-0,215	0,183	-0,064	0,690	-0,338	0,031
Alkūninis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	0,238	0,140	-0,194	0,230	-0,177	0,269	-0,115	0,473
Alkūninis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	0,302	0,058	-0,398	0,011	-0,118	0,461	-0,328	0,036
Alkūninis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	0,030	0,854	-0,152	0,350	0,011	0,944	-0,272	0,085
Alkūninis nervas Gijono kanale D, mm <sup>2</sup>	0,033	0,838	-0,155	0,340	0,001	0,995	-0,419	0,006
Alkūninis nervas Gijono kanale K, mm <sup>2</sup>	0,225	0,162	-0,305	0,055	-0,114	0,479	-0,236	0,138
Stipininis nervas SK D, mm <sup>2</sup>	0,044	0,789	-0,203	0,208	-0,112	0,487	-0,118	0,461
Stipininis nervas SK K, mm <sup>2</sup>	-0,011	0,947	0,019	0,907	-0,096	0,551	-0,182	0,254
Paviršinis stipininis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,085	0,603	0,008	0,962	0,067	0,679	-0,048	0,766
Paviršinis stipininis nervas K, mm <sup>2</sup>	-0,097	0,551	-0,039	0,812	-0,003	0,987	0,010	0,952
Blauzdinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	0,180	0,273	-0,099	0,547	-0,324	0,042	0,153	0,345
Blauzdinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	-0,082	0,614	0,071	0,664	0,060	0,710	-0,116	0,471
Blauzdinis nervas ties čiurna D, mm <sup>2</sup>	0,045	0,783	-0,223	0,173	-0,143	0,377	-0,254	0,114
Blauzdinis nervas ties čiurna K, mm <sup>2</sup>	0,040	0,811	-0,289	0,074	-0,162	0,318	-0,480	0,002
Šeivinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	-0,016	0,925	-0,133	0,421	-0,002	0,989	-0,034	0,835
Šeivinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	0,167	0,311	-0,193	0,239	-0,119	0,466	-0,189	0,242
Paviršinis šeivinis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,055	0,739	0,067	0,684	-0,093	0,569	0,100	0,538
Paviršinis šeivinis nervas K, mm <sup>2</sup>	0,213	0,194	0,172	0,296	-0,05	0,760	-0,016	0,923
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	-0,024	0,883	-0,081	0,623	0,004	0,980	-0,179	0,269
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	0,058	0,724	0,221	0,176	0,031	0,847	-0,058	0,724
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	-0,225	0,162	0,035	0,831	0,046	0,774	0,087	0,590
Blauzdos odos nervas blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	-0,009	0,955	0,005	0,974	-0,222	0,162	0,237	0,136

INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; I-RODS – uždegiminių neuropatijų bendrojo neįgalumo skalė (sukurta Rasch metodu); MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių; D – dešinė; K – kairė.

## 9 priedas

*Pacientų, sergančių daugiažidinine motorine neuropatija (n = 13), periferinių nervų matuotų dydžių sąsajos su pacientų funkcinėmis skalėmis, raumenų jėga ir ligos trukme*

Matavimo vieta	INCAT, balai		MMN-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, mm <sup>2</sup>	0,492	0,087	-0,364	0,244	-0,252	0,407	0,305	0,311
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, mm <sup>2</sup>	0,459	0,115	-0,350	0,264	-0,351	0,239	0,152	0,619
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, mm <sup>2</sup>	0,280	0,355	0,035	0,914	-0,224	0,462	0,122	0,692
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, mm <sup>2</sup>	0,656	0,015	-0,404	0,193	-0,648	0,017	0,395	0,181
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo D, mm	0,376	0,229	-0,036	0,915	-0,046	0,887	0,208	0,516
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo K, mm	0,319	0,34	-0,155	0,649	-0,248	0,462	0,439	0,177
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo D, mm	0,307	0,333	0,014	0,968	-0,378	0,226	0,347	0,269
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo K, mm	0,192	0,572	-0,036	0,915	-0,284	0,397	0,479	0,136
Viršutinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	0,186	0,563	-0,196	0,564	-0,342	0,276	0,198	0,538
Viršutinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	0,254	0,426	-0,173	0,611	-0,381	0,222	0,180	0,576
Vidurinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	-0,175	0,586	0,123	0,719	0,092	0,777	-0,166	0,607
Vidurinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	0,629	0,029	-0,287	0,392	-0,586	0,045	0,533	0,075
Klajoklis nervas D, mm <sup>2</sup>	-0,020	0,949	0,182	0,571	0,036	0,907	0,202	0,508
Klajoklis nervas K, mm <sup>2</sup>	-0,050	0,87	0,211	0,511	0,022	0,943	-0,042	0,893
Vidurinis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	0,164	0,593	0,053	0,871	0,075	0,808	0,318	0,290
Vidurinis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	-0,151	0,622	0,193	0,549	0,326	0,276	-0,030	0,921
Vidurinis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	-0,179	0,558	0,214	0,505	0,379	0,202	-0,030	0,921
Vidurinis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	-0,014	0,964	0,203	0,527	0,180	0,557	0,172	0,575
Vidurinis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	-0,168	0,584	0,515	0,087	0,232	0,445	0,125	0,685
Vidurinis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	-0,238	0,433	0,616	0,033	0,341	0,255	0,036	0,907
Vidurinis nervas ties riešu D, mm <sup>2</sup>	-0,162	0,596	0,081	0,803	0,172	0,575	-0,202	0,508
Vidurinis nervas ties riešu K, mm <sup>2</sup>	-0,417	0,156	0,413	0,182	0,434	0,138	-0,551	0,051
Alkūninis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	0,349	0,243	-0,154	0,632	-0,226	0,458	0,269	0,374

## 9 priedo tęsinys

Matavimo vieta	INCAT, balai		MMN-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alkūninis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	-0,053	0,863	-0,126	0,696	0,097	0,753	-0,175	0,569
Alkūninis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	-0,330	0,271	0,560	0,058	0,277	0,360	-0,283	0,350
Alkūninis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	-0,262	0,388	0,180	0,576	0,261	0,388	-0,234	0,442
Alkūninis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	-0,004	0,991	0,128	0,708	0,191	0,552	-0,232	0,468
Alkūninis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	-0,197	0,54	0,155	0,649	0,504	0,094	-0,481	0,114
Alkūninis nervas Gijono kanale D, mm <sup>2</sup>	0,173	0,571	0,105	0,745	-0,390	0,188	0,299	0,321
Alkūninis nervas Gijono kanale K, mm <sup>2</sup>	0,059	0,849	0,007	0,983	-0,017	0,957	0,036	0,907
Stipininis nervas SK D, mm <sup>2</sup>	-0,246	0,417	0,564	0,056	0,465	0,110	0,003	0,993
Stipininis nervas SK K, mm <sup>2</sup>	-0,417	0,156	-0,046	0,888	0,412	0,162	-0,202	0,508
Paviršinis stipininis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,090	0,771	0,165	0,608	-0,251	0,408	0,040	0,896
Paviršinis stipininis nervas K, mm <sup>2</sup>	-0,291	0,334	0,304	0,338	0,222	0,467	-0,214	0,483
Blauzdinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	-0,268	0,399	0,178	0,601	0,222	0,488	-0,272	0,392
Blauzdinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	0,104	0,748	-0,310	0,354	0,247	0,439	-0,141	0,661
Blauzdinis nervas ties čiurna D, mm <sup>2</sup>	0,073	0,813	0,060	0,854	0,003	0,993	0,119	0,698
Blauzdinis nervas ties čiurna K, mm <sup>2</sup>	0,137	0,655	-0,082	0,799	-0,008	0,979	0,094	0,759
Šeivinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	0,011	0,974	-0,132	0,699	0,166	0,607	-0,385	0,216
Šeivinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	-0,132	0,682	-0,064	0,852	0,349	0,266	-0,463	0,130
Paviršinis šeivinis nervas D, mm <sup>2</sup>	-0,050	0,877	-0,114	0,739	0,233	0,466	0,113	0,727
Paviršinis šeivinis nervas K, mm <sup>2</sup>	-0,422	0,172	0,068	0,842	0,589	0,044	-0,797	0,002
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	-0,358	0,229	0,175	0,586	0,506	0,077	-0,571	0,041
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	-0,358	0,229	0,175	0,586	0,506	0,077	-0,571	0,041
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	-0,154	0,632	0,030	0,931	0,378	0,226	-0,324	0,304
Blauzdos odos nervas blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	-0,640	0,025	0,342	0,303	0,799	0,002	-0,527	0,078

INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; MMN-RODS – daugiažidininės motorinės neuropatijos bendrojo funkcinio neįgalumo skalė (sukurta Rasch metodu); MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių; D – dešinė; K – kairė.

*Pacientų, sergančių Guillain-Barré sindromu (n = 11), periferinių nervų matuotų dydžių sąsajos su pacientų funkcinėmis skalėmis, raumenų jėga ir ligos trukme*

Matavimo vieta	INCAT, balai		MMN-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, mm <sup>2</sup>	-0,679	0,031	0,246	0,493	0,144	0,691	0,081	0,824
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, mm <sup>2</sup>	-0,550	0,100	0,357	0,311	0,289	0,419	0,056	0,878
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, mm <sup>2</sup>	-0,420	0,227	0,357	0,311	-0,038	0,918	0,143	0,693
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, mm <sup>2</sup>	-0,194	0,591	-0,123	0,735	0,238	0,507	0,056	0,878
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo D, mm	-0,709	0,032	0,639	0,064	0,306	0,423	-0,239	0,535
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo K, mm	-0,692	0,039	0,672	0,047	0,332	0,383	-0,034	0,930
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo D, mm	-0,089	0,821	0,277	0,47	-0,034	0,931	0,120	0,759
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo K, mm	-0,275	0,474	0,092	0,813	0,136	0,727	0,359	0,343
Viršutinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	-0,328	0,389	0,254	0,509	0,162	0,678	0,225	0,560
Viršutinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	-0,275	0,474	0,017	0,965	-0,051	0,896	0,251	0,514
Vidurinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	-0,085	0,829	-0,281	0,464	0,098	0,801	0,644	0,061
Vidurinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	-0,085	0,829	-0,281	0,464	0,098	0,801	0,644	0,061
Klajoklis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,464	0,177	-0,407	0,243	-0,481	0,159	-0,766	0,010
Klajoklis nervas K, mm <sup>2</sup>	0,330	0,352	-0,086	0,813	0,163	0,653	-0,031	0,932
Vidurinis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	-0,136	0,708	0,080	0,826	0,132	0,717	-0,256	0,476
Vidurinis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	-0,116	0,749	-0,209	0,562	-0,075	0,836	-0,524	0,120
Vidurinis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	-0,162	0,656	0,160	0,659	0,113	0,756	-0,393	0,262
Vidurinis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	-0,337	0,375	0,492	0,179	0,128	0,743	-0,572	0,108
Vidurinis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	0,175	0,630	0,049	0,893	-0,307	0,388	-0,898	<0,001
Vidurinis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	-0,045	0,901	0,135	0,709	-0,050	0,89	-0,592	0,071
Vidurinis nervas ties riešu D, mm <sup>2</sup>	-0,187	0,604	0,382	0,277	0,044	0,904	-0,673	0,033
Vidurinis nervas ties riešu K, mm <sup>2</sup>	-0,491	0,149	0,739	0,015	0,176	0,627	-0,374	0,287

## 10 priedo tęsinys

Matavimo vieta	INCAT, balai		MMN-RODS, balai		MRC-12, balai		Ligos trukmė, metai	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alkūninis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	-0,116	0,749	-0,431	0,214	-0,144	0,691	-0,337	0,342
Alkūninis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	-0,078	0,831	-0,419	0,229	-0,389	0,267	-0,492	0,148
Alkūninis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	0,032	0,929	-0,098	0,787	-0,031	0,931	-0,555	0,096
Alkūninis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	0,039	0,915	-0,443	0,200	-0,496	0,145	-0,455	0,186
Alkūninis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	-0,614	0,059	0,037	0,919	0,276	0,44	0,206	0,569
Alkūninis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	-0,407	0,243	0,265	0,460	0,295	0,408	-0,467	0,173
Alkūninis nervas Gijono kanale D, mm <sup>2</sup>	0,000	1,000	-0,105	0,774	0,094	0,796	-0,461	0,180
Alkūninis nervas Gijono kanale K, mm <sup>2</sup>	-0,266	0,458	0,142	0,696	0,076	0,836	0,059	0,871
Stipininis nervas SK D, mm <sup>2</sup>	0,091	0,804	-0,265	0,460	-0,194	0,59	-0,38	0,278
Stipininis nervas SK K, mm <sup>2</sup>	0,084	0,817	-0,351	0,320	-0,583	0,077	-0,667	0,035
Paviršinis stipininis nervas D, mm <sup>2</sup>	-0,357	0,312	0,022	0,953	-0,233	0,517	-0,347	0,326
Paviršinis stipininis nervas K, mm <sup>2</sup>	-0,136	0,708	-0,049	0,893	-0,220	0,542	-0,648	0,043
Blauzdinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	0,749	0,020	-0,255	0,507	-0,201	0,604	-0,234	0,545
Blauzdinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	0,347	0,360	-0,034	0,931	-0,017	0,964	-0,251	0,514
Blauzdinis nervas ties čiurna D, mm <sup>2</sup>	0,356	0,347	0,094	0,811	-0,332	0,382	-0,918	<0,001
Blauzdinis nervas ties čiurna K, mm <sup>2</sup>	0,411	0,272	0,187	0,629	-0,358	0,343	-0,754	0,019
Šeivinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	-0,283	0,461	-0,306	0,423	0,280	0,466	0,459	0,214
Šeivinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	-0,694	0,038	0,085	0,828	-0,026	0,947	-0,234	0,545
Paviršinis šeivinis nervas D, mm <sup>2</sup>	0,259	0,471	-0,308	0,387	-0,640	0,046	-0,810	0,004
Paviršinis šeivinis nervas K, mm <sup>2</sup>	0,267	0,487	-0,315	0,409	-0,543	0,131	-0,396	0,292
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzoje D, mm <sup>2</sup>	0,256	0,507	-0,051	0,896	-0,411	0,272	-0,607	0,083
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzoje K, mm <sup>2</sup>	0,256	0,507	-0,051	0,896	-0,411	0,272	-0,607	0,083
Blauzdos odos nervas blauzoje D, mm <sup>2</sup>	-0,100	0,797	-0,128	0,743	-0,463	0,209	-0,719	0,029
Blauzdos odos nervas blauzoje K, mm <sup>2</sup>	-0,219	0,571	-0,281	0,464	-0,472	0,199	-0,433	0,244

INCAT – Uždegiminių neuropatijų priežasčių ir gydymo neįgalumo skalė; I-RODS – uždegiminių neuropatijų bendrojo neįgalumo skalė (sukurta Rasch metodu); MRC-12 – Medicinos tyrimų tarybos raumenų jėgos skalė, vertinant raumenų jėgą 12 raumenų grupių; D – dešinė; K – kairė.

## 11 priedas

*Pacientų, sergančių lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, periferinių nervų echogeniškumo (juodos spalvos dalies (proc.)) matavimo rezultatai*

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	SN	95 proc. PI
Viršutinis kamienas, proc.	80	49,74	53,60	21,52	(48,43–78,77)
Vidurinis kamienas, proc.	80	38,18	39,97	17,63	(33,94–42,41)
Klajoklis nervas, proc.	76	49,74	53,60	21,52	(48,43–58,77)
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	75	39,97	38,18	17,63	(33,94–42,41)
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	77	50,95	55,51	20,11	(50,51–60,07)
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	80	41,26	43,80	13,08	(40,66–46,95)
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	77	39,59	39,50	10,40	(37,01–42,00)
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	79	41,26	43,80	13,08	(40,66–46,95)
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	80	36,09	33,62	13,59	(30,36–36,89)
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	79	33,02	38,69	20,20	(33,83–43,54)
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	80	43,54	49,07	17,61	(44,84–53,30)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	77	40,70	38,78	14,02	(35,41–42,15)
Paviršinis stipininis nervas, proc.	80	42,47	40,72	12,23	(37,78–43,66)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	80	48,26	50,40	21,10	(45,61–55,19)
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	77	45,56	45,73	10,72	(43,23–48,23)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	77	41,49	45,22	14,79	(40,14–50,30)
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	74	45,96	43,12	19,12	(41,52–50,38)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	72	32,68	32,33	11,35	(28,43–36,22)
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, proc.	74	44,54	46,02	18,32	(39,73–52,32)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius.

## 12 priedas

*Pacientų, sergančių daugiažidinine motorine neuropatija periferinių nervų echogeniškumo (juodos spalvos dalies (proc.)) matavimo rezultatai*

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	SN	95 proc. PI
Viršutinis kamienas, proc.	22	50,58	53,80	17,50	(45,83–61,47)
Vidurinis kamienas, proc.	22	40,57	47,25	23,11	(36,74–57,70)
Klajoklis nervas, proc.	21	54,45	59,65	19,81	(50,63–68,66)
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	23	35,38	41,29	23,22	(31,00–51,59)
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	22	40,36	46,62	20,06	(37,72– 55,51)
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	21	45,83	47,30	14,41	(41,07– 53,53)
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	22	26,97	28,19	17,00	(20,65– 35,72)
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	23	35,38	41,29	23,22	(31,00– 51,59)
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	21	41,92	42,84	17,09	(35,06–50,61)
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	16	42,69	37,99	12,13	(31,53–44,46)
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	22	46,37	48,68	20,47	(39,61– 57,76)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	22	43,08	47,93	20,20	(38,97–56,89)
Paviršinis stipininis nervas, proc.	20	65,29	65,29	23,99	(51,44–79,14)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	19	45,23	45,58	7,73	(41,12–50,05)
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	18	50,58	56,79	20,84	(44,76–68,83)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	10	38,78	38,99	14,17	(30,81–47,17)
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	21	40,32	47,23	23,05	(33,92–60,53)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	18	37,07	43,38	18,81	(32,52–54,24)
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, proc.	16	42,55	46,54	18,11	(36,08–57,00)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius.

### 13 priedas

*Pacientų, sergančių Guillain-Barré sindromu periferinių nervų echogeniškumo (juodos spalvos dalies (proc.)) matavimo rezultatai*

Matavimo vieta	N	Mediana	Vidurkis	SN	95 proc. PI
Viršutinis kamienas, proc.	18	48,98	52,27	15,93	(42,64–61,89)
Vidurinis kamienas, proc.	18	48,45	42,92	15,59	(33,50–52,35)
Klajoklis nervas, proc.	15	47,32	50,37	25,61	(34,89–65,85)
Vidurinis nervas žasto viduryje, proc.	15	38,68	39,08	9,11	(34,03–44,12)
Vidurinis nervas ties alkūne, proc.	15	40,30	44,33	17,01	(34,91–53,75)
Vidurinis nervas dilbio viduryje, proc.	15	42,36	48,92	16,09	(40,01–57,82)
Vidurinis nervas ties riešu, proc.	15	36,65	35,19	15,28	(26,73–43,65)
Alkūninis nervas žasto viduryje, proc.	15	45,51	43,65	10,62	(37,23–50,07)
Alkūninis nervas dilbio viduryje, proc.	14	42,44	48,38	24,96	(33,29–63,46)
Alkūninis nervas ties alkūne, proc.	15	38,24	42,15	16,80	(32,85–51,46)
Alkūninis nervas Gijono kanale, proc.	15	46,53	47,33	13,84	(39,66–54,99)
Stipininis nervas spiraliniame kanale, proc.	15	50,83	55,09	21,93	(41,84–68,34)
Paviršinis stipininis nervas, proc.	13	45,72	52,14	22,14	(38,76–65,53)
Blauzdinis nervas pakinklio duobėje, proc.	13	43,73	45,84	18,74	(34,5–57,16)
Blauzdinis nervas ties čiurna, proc.	15	44,84	44,57	7,62	(34,51–57,16)
Šeivinis nervas pakinklio duobėje, proc.	13	37,45	40,14	11,56	(39,97–49,18)
Paviršinis šeivinis nervas, proc.	15	44,58	41,82	17,82	(31,05–52,59)
Blauzdos odos nervas blauzdoje, proc.	15	41,12	42,73	15,20	(33,54–51,91)
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, proc.	15	47,29	50,87	15,88	(41,27–60,47)

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas. Dėl skirtingų tiriamųjų anatominių ypatybių ne visus matavimus buvo galima atlikti visose vietose, todėl skirtingose matavimo vietose pateikiamas nevienodas tiriamųjų skaičius.

*Pacientų, sergančių lėtine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, periferinių nervų dydžių ir echogeniškumo įverčiai prieš ir po taikyto imunomoduliacinio gydymo*

Matavimo vieta	Įverčiai prieš gydymą *	Įverčiai po gydymo*	Teigiami rangai	Neigiami rangai	p reikšmė
<b>Nervo dydis</b>					
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, mm <sup>2</sup>	6,28 (3,00; 13,40)	6,83 (3,50; 7,70)	8	7	0,910
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, mm <sup>2</sup>	6,09 (3,30; 22,20)	5,95 (5,05; 6,66)	7	7	0,925
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, mm <sup>2</sup>	10,10 (5,80; 18,10)	8,35 (6,00; 17,10)	9	5	0,233
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, mm <sup>2</sup>	11,00 (4,40; 19,10)	8,07 (4,63; 12,10)	6	8	0,551
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo D, mm	2,89 (2,12; 4,82)	3,03 (2,32; 6,22)	10	3	0,116
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo K, mm	2,96 (1,88; 3,95)	2,82 (2,07; 4,34)	0	17	0,001
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo D, mm	3,65 (2,80; 5,12)	3,68 (2,79; 3,96)	10	5	0,201
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo K, mm	3,55 (2,73; 5,29)	3,43 (3,23; 4,31)	9	4	0,311
Klajoklis nervas D, mm <sup>2</sup>	2,42 (1,69; 6,00)	2,19 (1,05; 2,77)	8	7	0,733
Klajoklis nervas K, mm <sup>2</sup>	1,94 (0,95; 5,80)	1,77 (1,55; 2,59)	9	6	1,000
Vidurinis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	9,15 (5,1; 22,70)	8,13 (7,31; 10,98)	6	9	0,551
Vidurinis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	8,85 (6,3; 23,7)	10,08 (7,40; 13,13)	6	9	0,955
Vidurinis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	6,6 (4,68; 23,09)	5,30 (3,98; 6,78)	7	7	0,551
Vidurinis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	6,45 (4,01; 25,63)	5,93 (5,40; 7,31)	9	7	0,470
Vidurinis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	5,92 (4,5; 18,70)	5,16 (4,14; 7,24)	8	7	0,910
Vidurinis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	5,85 (3,5; 13,40)	5,45 (4,66; 6,68)	10	4	0,124
Vidurinis nervas ties riešu D, mm <sup>2</sup>	9,33 (5,00; 13,55)	9,09 (4,98; 11,69)	5	10	0,211
Vidurinis nervas ties riešu K, mm <sup>2</sup>	9,69 (6,20; 18,24)	8,41 (6,51; 17,95)	6	8	0,730
Alkūninis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	6,93 (3,4; 14,0)	5,42 (4,43; 6,5)	7	10	0,149
Alkūninis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	6,32 (4,1; 19,60)	5,30 (3,81; 6,05)	6	9	0,410
Alkūninis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	5,58 (3,48; 11,30)	4,97 (3,86; 5,62)	8	7	0,955
Alkūninis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	4,50 (3,99; 11,80)	4,21 (3,85; 5,20)	8	6	0,975

## 14 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Įverčiai prieš gydymą *	Įverčiai po gydymo*	Teigiami rangai	Neigiami rangai	p reikšmė
Alkūninis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	6,05 (5,04; 12,39)	8,53 (6,57; 11,45)	10	3	0,173
Alkūninis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	8,1 (4,5; 14,80)	8,00 (5,63; 11,32)	4	6	0,203
Alkūninis nervas Gijono kanale D, mm <sup>2</sup>	4,45 (3,5; 8,9)	4,36 (3,25; 5,45)	10	5	0,280
Alkūninis nervas Gijono kanale K, mm <sup>2</sup>	5,06 (3,0; 7,97)	5,23 (3,70; 8,20)	10	5	0,088
Stipininis nervas SK D, mm <sup>2</sup>	4,4 (2,74; 10,70)	3,89 (3,12; 7,35)	10	5	0,394
Stipininis nervas SK K, mm <sup>2</sup>	4,32 (2,4; 8,17)	5,20 (3,57; 8,11)	9	6	0,307
Paviršinis stipininis nervas D, mm <sup>2</sup>	1,3 (0,70; 3,80)	1,17 (0,99; 1,67)	6	7	0,753
Paviršinis stipininis nervas K, mm <sup>2</sup>	1,78 (0,70; 4,30)	1,12 (0,50; 1,63)	5	11	0,024
Blauzdinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	31,23 (14,50; 59,49)	28,59 (17,62; 52,20)	10	4	0,221
Blauzdinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	33,52 (18,20; 41,18)	28,24 (23,26; 39,88)	11	4	0,191
Blauzdinis nervas ties čiurna D, mm <sup>2</sup>	9,02 (3,90; 17,60)	9,48 (5,69; 14,68)	9	6	0,910
Blauzdinis nervas ties čiurna K, mm <sup>2</sup>	9,45 (3,80; 13,24)	9,09 (1,43; 13,16)	9	6	0,496
Šeivinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	5,32 (4,08; 10,94)	4,96 (4,02; 6,20)	6	8	0,510
Šeivinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	5,09 (4,2; 13,30)	4,37 (4,11; 4,84)	7	8	0,363
Paviršinis šeivinis nervas D, mm <sup>2</sup>	3,00 (1,40; 4,34)	2,18 (1,80; 2,40)	5	9	0,048
Paviršinis šeivinis nervas K, mm <sup>2</sup>	2,39 (1,20; 5,00)	1,63 (1,33; 2,90)	3	11	0,056
Blauzdos odos nervas čiurnoje D, mm <sup>2</sup>	5,03 (1,5; 4,00)	1,7 (1,22; 2,08)	4	10	0,103
Blauzdos odos nervas čiurnoje K, mm <sup>2</sup>	2,06 (1,20; 4,80)	1,74 (1,31; 10,37)	6	6	0,480
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	2,02 (1,20; 3,50)	1,53 (1,39; 2,23)	5	9	0,258
Blauzdos odos nervas blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	2,10 (0,90; 4,38)	1,72 (1,51; 1,98)	6	9	0,211
Viršutinis kamienas, D, mm <sup>2</sup>	5,91 (3,00; 12,00)	5,3 (4,53; 8,23)	4	11	0,191
Viršutinis kamienas, K, mm <sup>2</sup>	5,14 (3,30; 19,60)	5,46 (4,21; 6,90)	7	7	0,975
Vidurinis kamienas, D, mm <sup>2</sup>	9,32 (5,80; 17,40)	7,99 (6,00; 21,00)	6	9	0,776
Vidurinis kamienas, K, mm <sup>2</sup>	9,88 (4,4; 32,00)	8,88 (5,85; 12,20)	7	8	0,734
<b>Nervo echogeniškumas</b>					
Klajoklis nervas D, proc.	55,73 (19,73; 99,53)	45,39 (17,81; 99,59)	6	6	0,650

## 14 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Įverčiai prieš gydymą *	Įverčiai po gydymo*	Teigiami rangai	Neigiami rangai	p reikšmė
Klajoklis nervas K, proc.	43,97 (34,21; 99,92)	38,47 (19,23; 99,87)	6	6	0,583
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, proc.	65,48 (19,23; 99,93)	61,77 (44,29; 99,87)	8	8	0,756
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, proc.	49,43 (13,11; 81,20)	61,53 (35,12; 99,97)	5	7	0,875
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, proc.	38,76 (9,10; 99,5)	48,33 (14,83; 99,80)	7	7	0,959
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, proc.	40,51 (14,70; 53,94)	49,57 (15,07; 99,38)	9	2	0,041
Vidurinis nervas ties riešu D, proc.	34,54 (7,89; 55,14)	43,55 (6,81; 46,74)	8	8	0,756
Vidurinis nervas ties riešu K, proc.	37,37 (18,44; 53,47)	39,67 (27,68; 46,56)	8	8	0,408
Alkūninis nervas Gijono kanale D, proc.	42,96 (27,47; 68,88)	41,88 (22,17; 58,24)	6	10	0,063
Alkūninis nervas Gijono kanale K, proc.	41,46 (24,07; 46,78)	39,05 (30,01; 49,86)	10	6	0,918
Vidurinis nervas žasto D, proc.	32,55 (9,70; 78,58)	45,50 (18,02; 81,44)	9	6	0,307
Vidurinis nervas žasto K, proc.	29,25 (15,17; 59,62)	44,67 (32,53; 99,96)	11	5	0,079
Vidurinis nervas dilbyje D, proc.	42,43 (32,00; 99,92)	42,15 (21,26; 52,37)	10	5	0,211
Vidurinis nervas dilbyje K, proc.	41,09 (28,37; 56,96)	52,40 (30,8; 99,42)	8	6	0,363
Vidurinis nervas ties alkūne D, proc.	43,25 (25,16; 63,31)	46,80 (23,85; 99,76)	8	6	0,826
Vidurinis nervas ties alkūne K, proc.	40,65 (30,19; 53,60)	40,56 (32,62; 99,98)	6	10	0,836
Alkūninis nervas ties alkūne D, proc.	29,37 (13,73; 99,40)	41,00 (5,46; 61,60)	7	5	1,000
Alkūninis nervas ties alkūne K, proc.	40,70 (13,11; 81,20)	41,76 (33,95; 53,09)	7	6	0,917
Alkūninis nervas žaste D, proc.	40,03 (12,22; 99,95)	55,97 (28,95; 99,04)	6	9	0,910
Alkūninis nervas žaste K, proc.	43,65(25,81; 59,69)	54,23 (22,93; 99,50)	10	6	0,215
Alkūninis nervas dilbyje D, proc.	47,03 (34,17; 99,94)	44,73 (27,55; 99,88)	6	9	0,733
Alkūninis nervas dilbyje K, proc.	42,20 (31,10; 99,70)	45,43 (5,93; 99,89)	7	7	0,470
Stipininis nervas SK D, proc.	43,29 (22,55; 99,15)	67,25 (3,70; 99,78)	12	4	0,098
Stipininis nervas SK K, proc.	48,73 (23,49; 99,92)	61,79 (25,24; 99,50)	10	6	0,196
Paviršinis stipininis nervas D, proc.	63,28 (24,00; 54,70)	77,00 (39,67; 99,25)	10	6	0,605
Paviršinis stipininis nervas K, proc.	61,88 (43,49; 99,88)	48,73 (25,04; 72,60)	5	9	0,041
Blauzdinis nervas pakinklyje D, proc.	45,63 (34,46; 99,96)	42,26 (29,12; 53,14)	6	10	0,079

### 14 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Įverčiai prieš gydymą *	Įverčiai po gydymo*	Teigiami rangai	Neigiami rangai	p reikšmė
Blauzdinis nervas pakinklyje K,proc.	44 (35,61; 99,99)	46,24 (35,46; 56,76)	9	6	0,910
Šeivinis nervas pakinklyje D,proc.	34,22 (4,40; 50,16)	39,82 (33,75; 58,82)	10	4	0,026
Šeivinis nervas pakinklio duobėje K,proc.	40,78 (19,95; 58,13)	38,36 (19,36; 99,92)	6	9	0,691
Paviršinis šeivinis nervas D,proc.	47,82 (35,63; 99,78)	35,03 (26,45; 41,88)	3	9	0,023
Paviršinis šeivinis nervas K,proc.	43,61 (22,37; 90,45)	50,00 (40,37; 64,24)	6	5	0,722
Blauzdinis nervas ties čiurna D,proc.	46,95 (26,09; 56,92)	52,52 (35,97; 97,84)	7	7	0,730
Blauzdinis nervas ties čiurna K,proc.	44,68 (35,63; 53,81)	41,63 (29,89; 61,53)	8	8	0,836
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, proc.	49,08 (37,16; 99,57)	50,71 (23,20; 99,00)	6	6	0,754
Blauzdos odos nervas blauzdoje K, proc.	42,41 (13,40; 99,87)	49,05 (3,12; 99,67)	12	3	0,100
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, D, proc.	49,89 (29,37; 72,70)	55,27 (23,20; 74,00)	7	8	0,910
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje, K, proc.	43,44 (29,88; 81,6)	58,13 (3,12; 98,03)	5	8	0,917

SK – spiralinis kanalas; D – dešinė; K – kairė. \* įverčiai pateikiami mediana (min, max), dviejų imčių palyginimui naudotas Wilcoxon testas.

*Pacientų, sergančių daugiažidinine motorine neuropatija, periferinių nervų dydžių ir echogeniškumo įverčiai prieš ir po taikyto imunomoduliacinio gydymo*

Matavimo vieta	Prieš gydymą Ivlg *	Iškart po gydymo Ivlg *	2 savaitės, po gydymo Ivlg *	$\chi^2$	p reikšmė
<b>Nervo dydis</b>					
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, mm <sup>2</sup>	1,86	2,29	1,86	0,857	0,650
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, mm <sup>2</sup>	1,79	2,07	2,14	0,519	0,772
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, mm <sup>2</sup>	1,29	2,71	2,00	7,143	0,028
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, mm <sup>2</sup>	2,00	1,71	2,29	1,141	0,565
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo D, mm	1,64	1,86	2,50	2,889	0,236
Kaklinės nervinės šaknelės C5 skersmuo K, mm	1,29	2,43	2,29	5,429	0,066
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo D, mm	1,29	2,36	2,36	5,556	0,062
Kaklinės nervinės šaknelės C6 skersmuo K, mm	1,57	1,86	2,57	3,714	0,156
Klajoklis nervas D, mm <sup>2</sup>	2,57	1,57	1,86	3,714	0,156
Klajoklis nervas K, mm <sup>2</sup>	2,36	2,00	1,64	1,852	0,396
Vidurinis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	2,00	2,14	1,86	0,286	0,867
Vidurinis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	2,29	1,41	2,00	1,143	0,565
Vidurinis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	2,43	1,41	1,86	2,000	0,368
Vidurinis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	1,86	2,07	2,07	0,222	0,895
Vidurinis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	2,14	2,00	1,86	0,286	0,867
Vidurinis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	2,36	1,79	1,86	1,407	0,495
Vidurinis nervas ties riešu D, mm <sup>2</sup>	2,14	2,00	1,86	0,286	0,867
Vidurinis nervas ties riešu K, mm <sup>2</sup>	2,21	2,57	1,21	7,185	0,028
Alkūninis nervas žaste D, mm <sup>2</sup>	1,83	2,17	2,00	0,333	0,846
Alkūninis nervas žaste K, mm <sup>2</sup>	2,00	2,14	1,86	0,286	0,867
Alkūninis nervas dilbyje D, mm <sup>2</sup>	2,07	2,57	1,36	5,407	0,067
Alkūninis nervas dilbyje K, mm <sup>2</sup>	2,64	1,57	1,79	4,846	0,890

## 15 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Prieš gydymą Ivlg *	Iškart po gydymo Ivlg *	2 savaitės, po gydymo Ivlg *	$\chi^2$	p reikšmė
Alkūninis nervas ties alkūne D, mm <sup>2</sup>	2,07	1,71	2,21	0,963	0,618
Alkūninis nervas ties alkūne K, mm <sup>2</sup>	1,83	2,33	1,83	1,000	0,607
Alkūninis nervas Gijono kanale D, mm <sup>2</sup>	1,71	2,29	2,00	1,143	0,565
Alkūninis nervas Gijono kanale K, mm <sup>2</sup>	1,57	2,29	2,14	2,000	0,368
Stipininis nervas SK D, mm <sup>2</sup>	2,00	1,86	2,14	0,286	0,867
Stipininis nervas SK K, mm <sup>2</sup>	2,29	1,93	1,79	0,963	0,618
Paviršinis stipininis nervas D, mm <sup>2</sup>	2,14	2,00	1,86	0,286	0,867
Paviršinis stipininis nervas K, mm <sup>2</sup>	1,86	2,14	2,00	0,286	0,876
Blauzdinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	2,57	1,57	1,86	3,714	0,156
Blauzdinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	2,43	1,43	2,14	3,714	0,156
Blauzdinis nervas ties čiurna D, mm <sup>2</sup>	1,75	1,50	2,75	5,727	0,057
Blauzdinis nervas ties čiurna K, mm <sup>2</sup>	2,36	1,36	2,29	4,692	0,096
Šeivinis nervas pakinklyje D, mm <sup>2</sup>	2,64	1,14	2,21	9,000	0,011
Šeivinis nervas pakinklyje K, mm <sup>2</sup>	1,86	1,64	2,50	2,889	0,236
Paviršinis šeivinis nervas D, mm <sup>2</sup>	2,42	2,33	1,25	5,304	0,070
Paviršinis šeivinis nervas K, mm <sup>2</sup>	1,50	2,00	2,50	3,273	0,195
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	2,00	1,71	2,29	1,231	0,540
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje K, mm <sup>2</sup>	2,14	2,00	1,86	0,286	0,867
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, mm <sup>2</sup>	2,00	2,50	1,50	2,000	0,368
Blauzdos odos nervas K, mm <sup>2</sup>	2,08	1,83	2,08	0,261	0,878
Viršutinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	1,86	2,14	2,00	0,286	0,867
Viršutinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	1,79	2,00	2,21	0,695	0,707
Vidurinis kamienas D, mm <sup>2</sup>	1,43	2,57	2,00	4,571	0,102
Vidurinis kamienas K, mm <sup>2</sup>	2,00	2,07	1,64	1,556	0,459
<b>Nervo echogeniškumas:</b>					
Klajoklis nervas D, proc.	1,50	2,17	2,33	2,333	0,311

## 15 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Prieš gydymą Ivlg *	Iškart po gydymo Ivlg *	2 savaitės, po gydymo Ivlg *	$\chi^2$	p reikšmė
Klajoklis nervas K, proc.	2,17	1,83	2,00	0,333	0,846
Kaklinė nervinė šaknelė C5 D, proc.	1,83	1,67	2,50	2,333	0,311
Kaklinė nervinė šaknelė C5 K, proc.	2,00	1,60	2,40	1,600	0,449
Kaklinė nervinė šaknelė C6 D, proc.	2,00	1,83	2,17	0,333	0,846
Kaklinė nervinė šaknelė C6 K, proc.	1,50	2,33	2,17	2,333	0,311
Vidurinis nervas ties riešu D, proc.	1,50	2,17	2,33	2,333	0,311
Vidurinis nervas ties riešu K, proc.	2,00	2,00	2,00	0,000	1,000
Alkūninis nervas Gijono kanale D, proc.	2,40	1,60	2,00	1,600	0,449
Alkūninis nervas Gijono kanale K, proc.	2,33	2,17	1,50	2,333	0,311
Vidurinis nervas žasto D, proc.	2,17	2,33	1,50	2,333	0,311
Vidurinis nervas žasto K, proc.	2,00	1,67	2,33	1,333	0,513
Vidurinis nervas dilbyje D, proc.	2,00	2,33	1,67	1,330	0,513
Vidurinis nervas dilbyje K, proc.	1,67	1,83	2,50	2,333	0,311
Vidurinis nervas ties alkūne D, proc.	2,00	2,00	2,00	0,000	1,000
Vidurinis nervas ties alkūne K, proc.	1,60	2,20	2,20	1,200	0,549
Alkūninis nervas ties alkūne D, proc.	2,60	1,60	1,80	2,800	0,247
Alkūninis nervas ties alkūne K, proc.	2,50	1,50	2,00	3,000	0,223
Alkūninis nervas žaste D, proc.	1,67	2,17	2,17	1,000	0,607
Alkūninis nervas žaste K, proc.	1,67	1,50	2,83	6,300	0,051
Alkūninis nervas dilbyje D, proc.	2,00	2,33	1,67	1,300	0,513
Alkūninis nervas dilbyje K, proc.	1,67	1,67	2,67	4,000	0,135
Stipininis nervas SK D, proc.	1,83	2,33	1,83	1,000	0,067
Stipininis nervas SK K, proc.	2,00	2,20	1,80	0,400	0,819
Paviršinis stipininis nervas D, proc.	2,40	1,80	1,80	1,200	0,549
Paviršinis stipininis nervas K, proc.	2,20	2,00	1,80	0,400	0,819
Blauzdinis nervas pakinklyje D, proc.	2,50	1,75	1,75	1,500	0,472

## 15 priedo tęsinys

Matavimo vieta	Prieš gydymą Ivlg *	Iškart po gydymo Ivlg *	2 savaitės, po gydymo Ivlg *	$\chi^2$	p reikšmė
Blauzdinis nervas pakinklyje K, proc.	2,00	2,40	1,60	1,600	0,449
Šeivinis nervas pakinklyje D,proc.	1,75	2,00	2,25	0,500	0,779
Šeivinis nervas pakinklio duobėje K, proc.	2,20	1,40	2,40	2,800	0,247
Paviršinis šeivinis nervas D, proc.	1,80	2,00	2,20	0,400	0,819
Paviršinis šeivinis nervas K, proc.	1,67	2,00	2,33	0,670	0,717
Blauzdinis nervas ties čiurna D, proc.	2,25	2,00	1,75	0,500	0,779
Blauzdinis nervas ties čiurna K, proc.	1,60	2,40	2,00	1,600	0,449
Blauzdos odos nervas blauzdoje D, proc.	2,20	2,00	1,80	0,400	0,819
Blauzdos odos nervas blauzdoje K, proc.	1,60	2,40	2,00	1,600	0,449
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje D, proc.	2,20	1,40	2,40	2,800	0,247
Blauzdos odos nervas distalinėje blauzdoje K, proc.	2,20	1,90	2,00	0,400	0,819

SK – spiralinis kanalas; Ivlg – žmogaus intraveninis imunoglobulinas; D – dešinė; K – kairė. Pateikiami vidutiniai rangai, taikytas Friedman kriterijus ( $\chi^2$  – testo statistikos reikšmė).

# CURRICULUM VITAE

**1. Researcher's name, surname:** Evelina Grušauskienė

**2. Contact information:** Phone: +37062105716, email: evelina.grusauskiene@lsmu.lt

**3. Current workplace and position:**

Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Neurologist; Lithuanian University of Health Sciences, Assistant;

**4. Field of activity specified in the license, license date and number:**

Neurologist, MPL-21784, date of issue: 2016-12-29

**5. Education :**

2021–2025 Phd studies at Lithuanian University of Health Sciences

2005–2011 Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Master of Medicine

2011–2016 Lithuanian University of Health Sciences, Neurology Residency

**6. Internships:**

1. Participation in scientific exchange organized by the Lithuanian Medical Students' Association at "Jose E Gonzalez" University Hospital, Monterrey, Mexico (2010-07-01–2010-08-01)

2. Akershus University Hospital, Memory Clinic, University of Oslo (2015-10-12–2015-10-16), Norway

3. Huddinge University Hospital, Neurology Clinic, Geriatrics Clinic, Karolinska Institute (2016-08-01–2016-09-03), Sweden

4. Aarhus University Hospital, Neurophysiology Clinic (2021-05-31–2021-07-16), Denmark

5. Utrecht Medical Center, Neurology Clinic (2022-10-09–2022-10-28), Netherlands

**7. Work experience (period, institution name, position):**

2011–present: Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Neurologist

2017–present: Lithuanian University of Health Sciences, Junior assistant

## PADĖKA

Dėkoju darbo vadovei prof. habil.dr. Daivai Rastenytei už suteiktas žinias, pasitikėjimą ir kantrybę.

I would like to thank my work consultant, Associate Professor Dr. Erisela Qerama Monvilas, for the opportunity to learn peripheral nerve and muscle ultrasound examination, as well as for the practical advice and support.

Dėkoju dr. Sauliui Rutkauskui už pirmuosius žingsnius mokantis ultragarso tyrimo.

Dėkoju dr. Editai Kuncevičienei už bendradarbiavimą, patarimus.

Dėkoju Agnei Šmigelskytei už pagalbą renkant duomenis, nuoširdų bendravimą.

Dėkoju visiems Neurologijos klinikos darbuotojams už bendradarbiavimą, pagalbą ir palaikymą, ypač tiems, kurie sutiko dalyvauti šiame tyrime.

Dėkoju tyrime dalyvavusiems pacientams ir jų artimiesiems.

Dėkoju vyrui Mariui ir vaikams, Beatričiai ir Adomui, už kantrybę ir meilę.

Dėkoju mamai ir draugams už palaikymą ir pagalbą.