

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gyvybės mokslų centras

Biomokslų institutas

Neurobiologijos magistro studijų programos II kurso studentė

Greta KRIKŠTAPONYTĖ

Magistro baigiamasis darbas

**Wernicke encefalopatija sergančių asmenų tiamino koncentracijos kraujyje  
koreliacija su polineuropatijos skalės duomenimis**

Darbo vadovas:

Doc. dr. R. Badaras

Vilnius 2021

**Wernicke encefalopatija sergančių asmenų tiamino koncentracijos kraujyje  
koreliacija su polineuropatijos skalės duomenimis**

Darbas atliktas

Vilniaus metrologijos centre.

Greta KRIKŠTAPONYTĖ \_\_\_\_\_

Darbo vadovas:

Doc. dr. R. BADARAS \_\_\_\_\_

# TURINYS

Santrumpos .....	4
ĮVADAS .....	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	8
1.1. Galvos smegenys – centrinė nervų sistemos dalis .....	8
1.1.1. Galvos smegenų struktūra ir funkcijos .....	8
1.1.2. Galvos smegenų ligos .....	10
1.2. Nervų sistemos ligų diagnostikos metodai .....	11
1.3. Wernicke encefalopatija .....	13
1.3.1. Ligos atradimo istorija .....	13
1.3.2. Susirgimo WE priežastis – tiamino trūkumas .....	13
1.3.3. Rizikos veiksniai .....	15
1.3.4. WE simptomai .....	16
1.3.5. Biocheminiai pokyčiai nervų sistemoje sergant WE .....	17
1.3.6. WE diagnozavimas .....	18
1.3.7. Gydyimas ir prevencija .....	19
2. METODINĖ DALIS .....	20
2.1. Tyrimo objektas ir imtis .....	20
2.2. Kraujo mėginio paėmimas, laikymas ir transportavimas .....	20
2.3. Vitamino B <sub>1</sub> koncentracijos kraujyje nustatymas HPLC: darbo priemonės ir sąlygos .....	21
2.4. Tyrimo eiga .....	24
2.5. Polineuropatinės išraiškos analizė .....	25
2.6. Statistinė duomenų analizė .....	25
3. REZULTATAI .....	26
3.1. Polineuropatijos skalės rezultatų analizė .....	26
3.2. Tiamino koncentracijos kraujyje analizė naudojant HPLC .....	39
4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS .....	45
IŠVADOS .....	47
SANTRAUKA .....	48
SUMMARY .....	50
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	52

## SANTRUMPOS

ANS – autonominė nervų sistema

CNS – centrinė nervų sistema

EEG – elektroencefalografija

GSL – galvos smegenų ligos

HPLC – aukšto efektyvumo skysčių chromatografas

KP – Korsakovo psichozė

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

PI – pasikliautinis intervalas

PNS – periferinė nervų sistema

R – Pirsono koreliacijos koeficientas

s – standartinis (arba vidutinis kvadratinis) nuokrypis

TPP – tiamino pirofosfatas

WE – Wernicke encefalopatija

WKS – Wernicke-Korsakovo sindromas

## **PADEKA**

Nuoširdžiai dėkoju magistro darbo vadovui doc. dr. Robertui Badarui, Respublikinės Vilniaus universitetinė ligoninės Toksikologijos centro vadovui, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto dėstytojui ir Vilniaus universiteto Neurobiologijos ir biofizikos katedros vedėjui prof. dr. Osvaldui Rukšėnui už visokeriopą pagalbą ir patarimus rengiant magistro darbą. Taip pat dėkoju dr. Evaldui Naujaliui, Vilniaus metrologijos centro Metrologijos skyriaus vadovui, už suteiktą galimybę atlikti tyrimą naudojant HPCL.

## IVADAS

Gyvename civilizuotame pasaulyje, kuriame žmogus susiduria ne tik su nuolatine kaita, progresija, bet ir gyvenimo būdo pokyčiais. Visa tai veikia žmogaus organizmą, ypač nervų sistemą (Dilingas, Reimeris, 2000). Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos statistiniais duomenimis, galvos smegenų ligos yra vienos iš labiausiai paplitusių ligų visame pasaulyje: neurologinėmis ligomis serga daugiau nei 1 mlrd. mūsų planetos gyventojų (World Health Organisation. Causes of Death 2008). Lietuvoje viena ar kita galvos smegenų liga serga daugiau nei ketvirtadalis gyventojų [https://sveikstat.hi.lt/chart-overview.aspx?top\\_uid=213&top\\_loc=mun&sel\\_rep\\_panel=1&lang=lit](https://sveikstat.hi.lt/chart-overview.aspx?top_uid=213&top_loc=mun&sel_rep_panel=1&lang=lit).

Nervų sistemos ligos yra plati ir heterogeniška ligų grupė. Jos yra susijusios su struktūriniu bei funkciniu periferinės nervų sistemų pažeidimu, yra paplitusios ne tik tarp besivystančių šalių gyventojų ar socialiai apleistų asmenų, bet ir tarp turinčių mitybos sutrikimų, žalingų įpročių, sergančių kitomis ligomis žmonių (Thomson, 2000).

Eksperimentiniai ir/arba teoriniai darbai labai svarbūs neurologinių ir psichikos ligų pažinimui. Siekiant diagnozuoti galvos smegenų ligas, nustatyti jų priežastis, atliekami fundamentiniai galvos smegenų tyrimai (kompiuterinė tomografija, elektroencefalograma, magnetinio rezonanso tomografija), rengiami moksliniai darbai (Andlin-Sobocki, Budrys ir kt., 2005), tačiau, nors pasiekta ženkli neurovizualinių, laboratorinių tyrimų, testavimo pažanga, mokslininkai ieško naujų, pažangesnių, galvos smegenų ligų nustatymo ir gydymo būdų (Albert, 2007; Norton, Matthews, Brayne, 2013). Viena iš tokių ligų – Wernicke encefalopatija (WE), pavadinta jos atradėjo vokiečių neurologo *Carol Wernicke's* vardu (Budrys, 2009).

WE – tai neurologinis, ūminis, gyvybei pavojingas klinikinis sutrikimas, kuris pasireiškia dėl mitybos nepakankamumo, alkoholio vartojimo, užsitęsusio nėščiųjų vėmimo ir pan. Susirgimą lemia tiamino trūkumas (Vasan, Kumar, 2018; Thomson, Cook ir kt., 2002), galintis pažeisti smegenų nervines ląsteles. Vitaminas B<sub>1</sub> reikalingas perduodant nervinius impulsus, palaikant normalią smegenų veiklą, skaidant gliukozę, gaunant energiją angliavandenių apykaitos cikle (Oudman, Wijnia, 2018; Vasan; Kumar, 2018).

Laiku nediagnozavus WE ir nepritaikius tinkamo gydymo, liga gali sąlygoti ilgalaikius arba negrįžtamus pažeidimus: moksliniuose šaltiniuose nurodoma, kad dėl šios priežasties miršta apie 20 proc. pacientų, o apie 80 proc. asmenų liga komplikavosi į sunkesnę jos formą – Wernicke-Korsakovo sindromą (WKS), kuris pasireiškia amnezija, išliekamaisiais reiškiais smegenyse (Isenberg-Grzeda, Kutner, 2012; Xanthakos, 2009).

## **Darbo aktualumas ir naujumas:**

Šiuolaikinėje medicinoje didelis dėmesys skiriamas nervų sistemos ligų diagnozavimui, gydymui. Neurologai gilinasi į žmogaus smegenų veiklos sutrikimo priežastis, tačiau iki šiol pasaulio literatūroje palyginti nedaug rašoma apie metodus, kurie padėtų savalaikiai nustatyti lengvos formos organinius neurologinius sutrikimus. Viena iš tokių ligų – WE, kurios diagnozavimas nėra pakankamai tikslus (Olanipekun, Bakinde ir kt., 2019). Mokslininkai analizuoja pokyčius smegenyse, kurie atsiranda kaip WE pasekmė, tačiau nėra atlikti tikslūs tyrimai, kuriais remiantis būtų galima diagnozuoti, ar pacientas yra tik apsinuodijęs alkoholiu, ar jis serga WE. Todėl šiame darbe siekiama nustatyti, ar WE diagnozavimas, naudojant aukšto efektyvumo skysčio chromatografą (HPLC), įgalinantį tiksliai nustatyti tiamino kiekį kraujyje ir atskirti jį nuo kitų komponentų, bei polineuropatijos skalę, būtų tikslesnis ir greitesnis už iki šiol naudojamus ligos nustatymo būdus. Atliekamu tyrimu siekiama išsiaiškinti, ar tiamino koncentracija kraujyje turi ryšį su polineuropatijos išraiška. Jeigu koreliacija būtų patvirtinta, naujai išbandytas metodas galėtų būti naudojamas siekiant tikslesnio ir ankstyvesnio WE nustatymo.

**Darbo tikslas:** Ištirti Wernicke encefalopatija sergantiems asmenims priklausomybę tarp tiamino koncentracijos kraujyje ir polineuropatijos skalės duomenų.

## **Darbo uždaviniai:**

1. Atlikti tiamino koncentracijos kraujyje nustatymą HPLC.
2. Naudojant polineuropatijos skalę, įvertinti Wernicke encefalopatijos lygį.
3. Įvertinti polineuropatijos skalės duomenų ir tiamino kiekio kraujyje koreliaciją.

**Hipotezė:** kuo mažesnis tiamino kiekis kraujyje – tuo aukštesnis polineuropatijos skalės lygis, pagrindžiantis sunkesnę susirgimo WE formą.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Galvos smegenys – centrinės nervų sistemos dalis

Žmogaus centrinė nervų sistema – itin sudėtinga. Ji jungia organus ir organų sistemas į visumą, reguliuoja bei koordinuoja organų veiklą, palaiko organizmo ryšį su aplinka. Nervų sistema, anatomijos požiūriu, skirstoma į dvi dalis: centrinę nervų sistemą (CNS) ir periferinę nervų sistemą (PNS). CNS sudaro galvos ir nugaros smegenys (Anusevičienė, Cibas ir kt., 2002). Atsižvelgiant į tai, kad šiame darbe analizuojama liga (Wernicke encefalopatija) yra susijusi su pakitimais galvos smegenyse, jos bus aptartos išsamiau.

### 1.1.1. Galvos smegenų struktūra ir funkcijos

Moksliniuose šaltiniuose pažymima, kad žmogaus galvos smegenys yra labiausiai išsivysčiusi centrinės nervų sistemos dalis (DiSalle, Duvernoy, 2005; Anusevičienė, Cibas ir kt., 2002). Suaugusio žmogaus galvos smegenų svoris yra apie 1250–1400 g. (Dauber, 2013).

Mokslinėje literatūroje pateikiama tokia galvos smegenų struktūra ir pagrindinės funkcijos (Dauber, 2013; Anusevičienė, Cibas ir kt., 2002; Hebben, Milberg, 2002) (1.1. paveikslas):

- Priekinės smegenys. Jas sudaro didžiosios ir tarpinės smegenys.

Didžiosios smegenys (galinės) reguliuoja daugelį gyvybinių funkcijų, koordinuoja mąstymą, suvokimą, atmintį. Jas sudaro naujoji žievė, pamato mazgai, limbinė sistema.

Tarpinės smegenys reguliuoja vandens, medžiagų apykaitą ir kt. Jas sudaro gumburas (perduoda jutiminę informaciją iš jutimo organų (išskyrus uoslės) į atitinkamas smegenų žievės sritis), pogumburis (aukščiausias vegetacinių organizmo reakcijų reguliavimo centras), kankorėžinė liauka (padeda reguliuoti biologinį ritmą). Tarpinės smegenys gaubia III-ąją smegenų skilvelį.

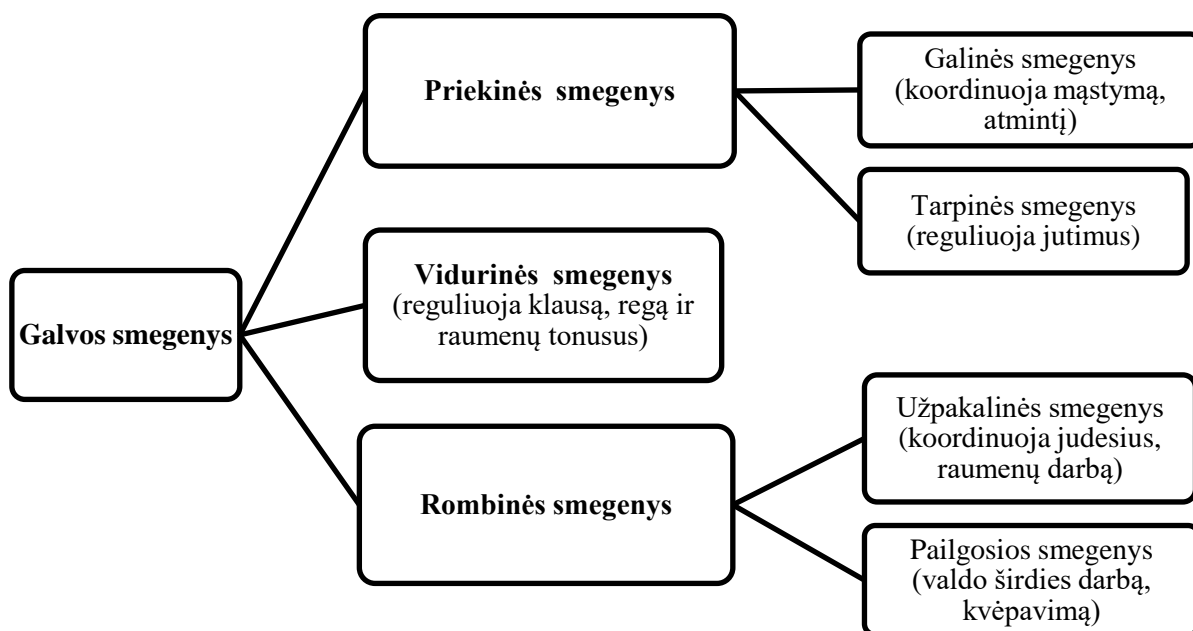
- Vidurinės smegenys. Jas sudaro smegenų kojų, dangtis, keturkalnis, raudonasis branduolys, juodoji medžiaga, smegenų vandentiekis (plyšio formos ertmė tarp keturkalnio ir smegenų kojų). Vidurinės smegenys valdo raumenų tonusus, reguliuoja regos ir klausos nervų impulsus.

- Rombinės smegenys sudaro užpakalinės ir pailgosios smegenys.



Užpakalinės smegenys koordinuoja raumenų darbą, judesius. Jas sudaro tiltas, smegenėlės ir IV skilvelis.

Pailgosios smegenys yra nugaros smegenų tęsa. Jos koordinuoja širdies darbą, kvėpavimą ir kitas svarbias funkcijas. Pailgųjų smegenų dangtį sudaro baltoji ir pilkoji medžiaga.



1.1. pav. Galvos smegenų struktūra. Parengta pagal: Dauber, 2013.

Svarbi CNS smegenų dalis – smegenų žievė (lot. *Cortex cerebralis*), ypač dėl jos vaidmens integracinėje nervinėje veikloje. Smegenų žievė atlieka sensorines ir motorines funkcijas. Sensorinių sistemų fiziologijai aktualūs specifinio jutimo projekciniai žievės centrai, kaip antai, klausos, regos, skonio ir kt. Žmogaus atliekamus valingus judesius reguliuoja galvos smegenų žievė, o sudėtingus judesius, pvz., rašymo, – motoriniai asociaciniai centrai. Pažeidus pirminę motorinę žievės zoną, žmogus negali atlikti valingų judesių (Anusevičienė, Cibas ir kt., 2002). Giliausiai esanti smegenų žievės dalis – hipokampus – dalyvauja atminties ir emocijų formavimo procese (Hebben, Milberg, 2002). Smegenys sudarytos iš baltosios ir pilkosios medžiagos: pilkąją sudaro neuronų kūnai, baltąją – nervinės skaidulos (Dauber, 2013).

Naujas įžvalgas apie neuronų kiekį pateikė brazilų mokslininkės dr. S. Herculano Hauzel vadovaujama neurobiologų grupė: 2016 m. jie suskaičiavo neuronus tirtose smegenyse ir nustatė, kad žmogaus smegenis sudaro apie 86 milijardai šių nervų sistemos vienetų. (Herculano-Houzel, 2016).

Mokslininkai sutaria, kad elgesys kontroliuojamas smegenų neuronų. Dėl šios priežasties pokyčiai žmogaus elgsenoje dažnai siejami su pakitusia neuronų tinklų veikla. Pilnaverčiam galvos smegenų veiklos funkcionavimui būtinas jų aprūpinimas deguonimi, vandeniu, vitaminais, mineralais, mikroelementais, baltymais, gliukoze. Šiame kontekste labai svarbus glijos vaidmuo. Glija – tai pagalbinės nervų sistemos ląstelės, kurios aprūpina nervų sistemą maistu, gamina mielina, palaiko homeostazę bei dalyvauja nervinių impulsų perdavime. Manoma, kad smegenų ligų gydymas būtų dar sėkmingesnis, jeigu būtų suprasti visi neuroniniai mechanizmai, kurie koordinuoja sutrikusią elgseną (Daknevičiūtė, 2016).

### 1.1.2. Galvos smegenų ligos

Galvos smegenų ligos gali būti įgimtos ir įgytos. Įgimtos nervų sistemos ligos pasireiškia vaisiaus smegenų vystymosi metu. Įgytos ligos klasifikuojamos atsižvelgiant į jų kilmę: uždegiminės, kraujagyslinės, degeneracinės, mitybinės – metabolinės, onkologinės, trauminės ir kt. (Budrys, 2009).

Mokslinėje literatūroje ir informaciniuose šaltiniuose daugiausiai informacijos pateikiama apie labiausiai paplitusias ligas, tokias kaip epilepsija, Parkinsono liga, išsėtinė sklerozė, insultas, kiek mažiau – apie mitybines, atsirandančias dėl valgymo sutrikimų (bulimija ar nervinė anoreksija), skrandžio mažinimo operacijų, užsitęsusio nėščiųjų vėmimo, vitaminų trūkumo ir kt. (Parnaruskienė, Ryliškienė, 2009; Thomson, Cook, 2002). Tačiau dažniausia pastarieji susirgimai siejami su lėtiniu alkoholizmu (Shabbir ir kt., 2018).

Pagrindinė mitybinių nervų sistemos ligų atsiradimo priežastis yra tiamino (vitamino B<sub>1</sub>) trūkumas, kuris iššaukia neurologinius simptomus (Johnson, Fox, 2018). Viena iš tokių ligų – WE bei sudėtingesnė jos forma Wernicke-Korsakovo sindromas. Pagrindinis skirtumas tarp WE ir WKS yra tas, kad WE yra ūminis susirgimas, todėl laiku taikant gydymą, liga išgydoma, o WKS – lėtinis susirgimas, turintis išliekamųjų padarinių, nes pažeidžiamos sritys aplink galvos smegenų skilvelius, tarpinių smegenų gumburas, pogumburis, vidurinių smegenų sritys, speniniai kūnai, IV skilvelio dugnas. Taikomas gydymas tiaminu: šis vitaminas reikalingas kofermentų, dalyvaujančių energijos apykaitoje, formavimui, DNR ir RNR sintezei, gliukozės konvertavimo į energiją procesui, nervų sistemos stiprinimui (Parnaruskienė, Ryliškienė, 2009).

Kitų vidaus organų bei endokrinių liaukų funkcijų sutrikimas taip pat gali būti galvos smegenų funkcijų sutrikimo (encefalopatijos) priežastimi, kuriam nebūdingi židininiai neurologiniai simptomai (Parnauskienė, Ryliškienė, 2009).

## 1.2. Nervų sistemos ligų diagnozavimo metodai

Sparčiai tobulėjant technologijoms, neurologijoje vis plačiau taikomi pažangūs nervų sistemos struktūrų vaizdavimo metodai: atsirado naujos galimybės nustatyti ir tiksliai lokalizuoti pataloginius smegenų procesus, parinkti reikiamą gydymą (Jatužis, Gleiznienė, 2009). Tačiau diagnozuojant ligas, nustatant jų atsiradimo priežastis ir kilmę, gydytojui svarbu įsigilinti į paciento nurodomus negalavimo požymius, jo gyvenimo būdą, ligos istoriją ir taip prognozuoti ligą (Dilingas, Reimeris, 2000).

Įvertinus situaciją, skiriami laboratoriniai tyrimai (kraujo, šlapimo), atliekami diagnostiniai testai (naudojami nustatant ligos sunkumo lygį, intelekto koeficientą ir pan.) (Hebben, Milberg, 2002). Polineuropatinei būklei įvertinti gali būti naudojami klausimynai, pagal kuriuos gydytojas neurologas nustato pacientų suvokimo galimybes, raumenų jėgą. Pvz., toks vertinimo būdas taikytas tiriant ligonius, turinčius paralizės sutrikimų. Jų būklė vertinta pirmą dieną ir po savaitės gydymo (0-5 balų intervale; maksimali suma – 60 balų). Rezultatai sudarė galimybę gydytojams tiksliau nustatyti pacientų būklę (De Jonghe B, Sharshar, 2002).

Diagnozuojant nervų sistemos ligas, atliekami neurovizualiniai tyrimai: anatominės struktūrinės), funkcinės (nervų sistemos fiziologijos) vizualizacijos. Medicinoje, neuromoksluose, tiriant smegenis, dažniausiai taikomi šie neurovaizdavimo metodai (Jatužis, Gleiznienė, 2009; Hebben, Milberg, 2002):

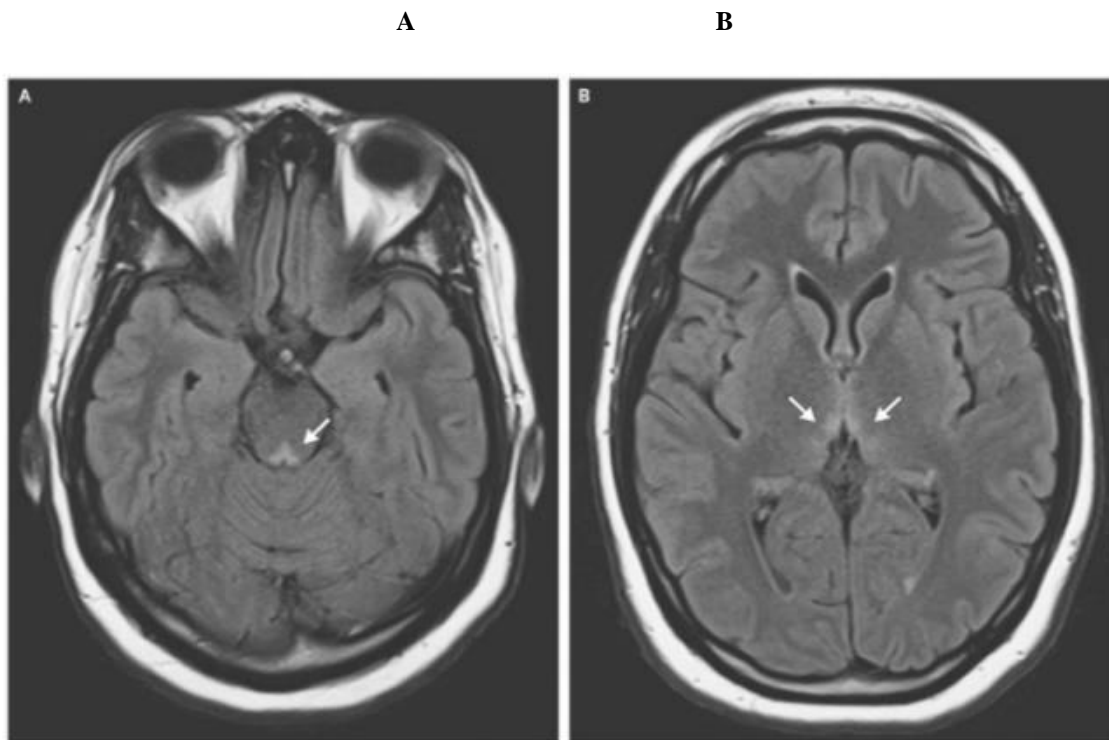
- elektroencefalograma (EEG) – neinvazinis galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo tyrimas, kurio metu registruojami galvos smegenų potencialai. Šis metodas naudojamas diagnozuojant įvairias nervų ligas, tikslinant pataloginio proceso vietą galvos smegenyse;

- kompiuterinė tomografija (KT) atliekama siekiant patvirtinti arba paneigti neurologinę patologiją, įsitikinti dėl kitų ligų galimos diagnozės, pvz., tiriant WKS, įvertinama, ar nėra pažeidimų smegenų žievėje, mažo tankio židinių aplink smegenų skilvelius) (Philip, Salen, 2006);

- magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – smegenų struktūros skerspjūvio vaizdavimo būdas, sukuriamas naudojant magneto ir radijo bangų savybes. MRT taikymas įgalina geriau diferencijuoti audinius, pamatyti smulkesnes struktūras, tokiu būdu patikimai diagnozuoti ligą. Ištiriama, ar patologija pažeidė galvos smegenų baltąją ir pilkąją medžiagas, pagumburio branduolius, trečiojo skilvelio dangalą ir pan. Galvos smegenų skerspjūvio vaizdas, atliktas MRT, pateiktas 1.2. paveiksle;

- atliekant funkcinio magnetinio rezonanso tomografiją, matuojami kraujo apytakos pokyčiai, susiję su centrinės nervų sistemos veikla. Kai neuronai yra aktyvūs, jie naudoja

daugiau deguonies, todėl kraujas susitelkia aktyviame regione (Olanipekun, Bakinde ir kt., 2019). MRT, lyginant su KT, yra informatyvesnis, saugesnis neurovaizdavimo metodas, nes magnetinis laukas nesukelia šalutinių poveikių, ligonio neveikia jonizuojanti radiacija (Adomaitytė, 2011).



**1.2. pav. WE būdingi smegenų struktūros pakitimai: A – rodyklėmis pažymėta hipertenzija, matoma baltojoje medžiagoje, B – pokytis dvišaliame gumbure. Parengta pagal: Anand and Gold, 2017.**

Siekiant savalaikiai ir kuo tiksliau nustatyti ligą, medicinoje taikomas efektyvus, greitas diagnostavimo būdas – aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos. HPLC naudojama hormonų kiekiui, tiamino ir TPP koncentracijai kraujyje nustatyti. Mokslinėje literatūroje aprašytas tyrimas, kurio metu HPLC buvo tirtas vitamino B<sub>1</sub> kiekis kraujyje (imtis 56 alkoholikai ir 38 sveiki asmenys): mažesnis tiamino kiekis, lyginant su kontrole, nustatytas alkoholikų kraujyje (Pitel, Zahr ir kt., 2011).

Taigi, medicinos praktikoje naudojami įvairūs nervų sistemos ligų diagnostavimo metodai, padedantys išsiaiškinti susirgimų priežastis ir poveikį atskiroms CNS struktūroms. Viena iš tokių ligų, kurios diagnostavimas, gydymas nagrinėjamas šiame darbe, – WE.

### 1.3. Wernicke encefalopatija

*Wernicke encefalopatija* — liga, pavojinga gyvybei. Sergamumas – 5 proc. Lietuvos suaugusių populiacijoje (Parnarauskienė, Ryliškienė, 2009).

#### 1.3.1. Ligos atradimo istorija

Ligos atradėjas – neurologoas *C. Wernicke* (1848-1905) – 1881 metais aprašė akių judesių, psichikos sutrikimus ir ataksiją (judesių koordinavimo sutrikimas), kuriuos jis diagnozavo dviem alkoholikams ir moteriai, apsinuodijusiai sieros rūgštimi (tai sukėlė pykinimą ir vėmimą). *C. Wernicke* išreiškė prielaidą, kad šiuos simptomus sąlygojo galvos smegenų kamieno hemoraginis polioencefalitas (Budrys, 2009).

1887 metais rusų neuropsichiatras Sergejus Korsakoff aptiko sunkesnės būklės susirgimą, žinomą kaip Korsakovo psichozė (KP). Gydytojas paskelbė, kad *C. Wernicke* aprašytus simptomus gali lydėti kur kas sudėtingesni neurologiniai pakitimai: atminties sutrikimas, pamišimas ir elgesio pokyčiai (Dilingas, Reimeris, 2000).

Šiandieninėje medicinoje Korsakovo sindromas (KS) (paplitimas 2.8 proc. pasaulyje) įvardijamas kaip negydomos WE pasekmė: 84 proc. pacientų, kuriems nebuvo taikytas gydymas WE susirgimo metu, išsivystė Wernicke-Korsakovo sindromas, kuris labai pavojingas neuropsichiatrinis sutrikimas (Isenberg-Grzeda, Kutner, 2012; Kopelman, 2002).

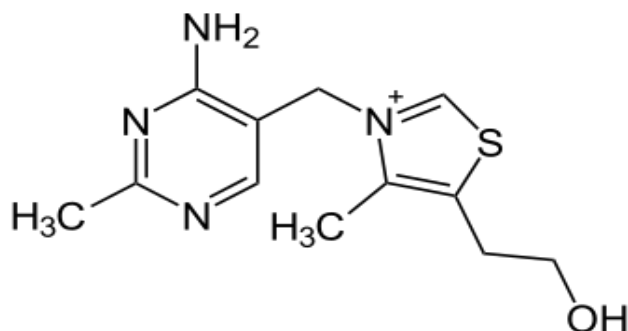
#### 1.3.2. Susirgimo WE priežastis – tiamino trūkumas

WE yra dažniausiai pasitaikanti ūminė neuropsichiatrinė būklė, kurią sukelia tiamino (vitamino B1) stygius. Dėl to atsiranda komplikacijos (Karakonstantis ir kt., 2020).

*Tiaminas* (gr. *teion* – siera, + *amine* – organinis junginys) – vienas iš pirmųjų atrastų B grupės vitaminų, žinomas kaip B<sub>1</sub> – yra kofermentas (cheminė formulė pateikta 1.3. paveiksle). Jis sudarytas iš pakeisto pirimidino ir tiazolo žiedo.

Vitamino B<sub>1</sub> pernešimas per hematoencefalinį barjerą (mechanizmas, kuris koordinuoja medžiagų apykaitą tarp kraujo, smegenų skysčio ir nervinio audinio) vyksta pasyviu arba aktyviu difuzijos būdu. Pernašos būdas priklauso nuo tiamino koncentracijos kraujo serume: esant didelei tiamino koncentracijai, pernešimo procesas vyksta pasyvios difuzijos būdu, o žemai – aktyvios difuzijos būdu (Tallaksen, Bell, Bohmer, 1993). Tiaminas absorbuojamas žarnyne. B<sub>1</sub> absorbcija priklauso nuo ATPpazės, veikiančios žarnyne, aktyvumo (alkoholis slopina šį procesą). Ten jis transformuojamas pirofosforilaze į tiamino

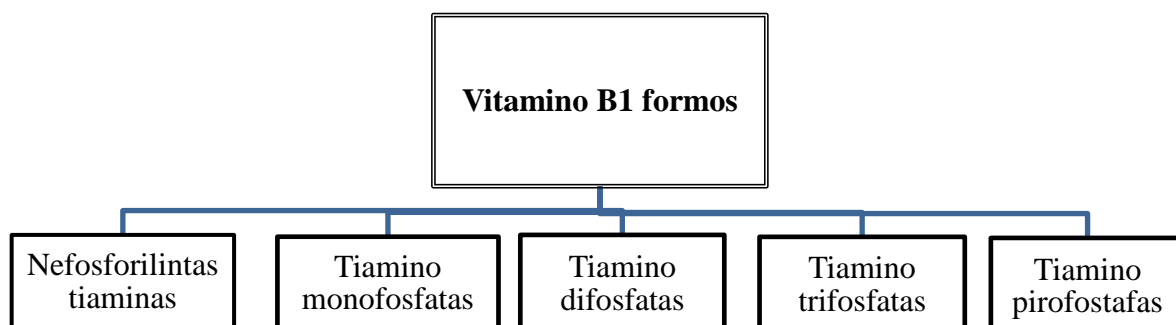
pirofosfatą (TPP), kuris yra aktyvi vitamino B1 forma (Gubler, 1991; Shikata, Muzitani ir kt., 2000). Šiam procesui svarbus magnis, veikiantis kaip kofaktorius (Sechi, Serra, 2007).



1.3. pav. Tiamino cheminė formulė. Parengta pagal: Lu and Frank, 2008.

Aktyvioji vitamino B<sub>1</sub> ląstelinė forma tiamino difosfatas dalyvauja angliavandenių ir šakotųjų aminorūgščių apykaitoje. Tiamino pirofosfatas (TPP) dalyvauja pentozų, įeinančių į nukleotidų sudėtį, sintezėje (Gubler, 1991). Šio vitamino kaupimas trunka iki 18 dienų, jo skilimo periodas yra labai trumpas, o organizme nėra pakankamai atsargų, tiamino trūkumo sukelti neurologiniai simptomai gali pasireikšti tik po kelių savaičių (Budrys, 2009; Netravathi, Sinha, Taly AB, 2019).

Tiaminas organizme atlieka labai svarbias funkcijas: jis reikalingas perduodant nervinius impulsus, palaikant normalią smegenų veiklą, skaidant gliukozę, gaunant energiją angliavandenių apykaitos cikle (Oudman, Wijnia, 2018; Vasan, Kumar, 2018). Sveiko žmogaus kraujyje fiksuojamas apie 80-120 µg/l tiamino kiekis (Lu, Frank, 2008). Išskiriamos keturios vitamino B<sub>1</sub> formos (1.4. paveikslas).



1.4. pav. Vitamino B1 formos. Parengta pagal: DiNicolantonio, Niazi, 2013.

Nefosforilintas tiaminas ir tiamino monofosfatas aktyviai pernešami į centrinę nervų sistemą. Jie perduoda nervinius impulsus veikdami per Na – K jonų kanalus. Tiamino difosfatas (kitai – tiamino pirofosfatas) dalyvauja oksidacijos dekarboksilinimo reakcijose, vykstančiose mitochondrijose. Tiamino trifosfatas yra kofermentas. Jis dalyvauja oksidacijos – redukcijos reakcijose, ypač gliukozės metabolizme. (DiNicolantonio, Niazi, 2013). Tiamino poreikis padidėja į organizmą patenkant dideliu kiekiu angliavandenių (Thomson, 2000). Todėl svarbu medikams nustatyti priežastis, kurios lėmė tiamino trūkumą organizme.

### 1.3.3. Rizikos veiksniai

Mokslinėje literatūroje išskiriamos šios pagrindinės tiamino trūkumą sąlygojančios priežastys (Oudman, Wijnia ir kt. 2018; Kim, Kim, 2017):

- alkoholizmas;
- sunkūs mitybos sutrikimai, anoreksija;
- alkoholinė kepenų liga;
- sisteminės ligos (sukeltos imunodeficito sindromo: AIDS, TB);
- kt. priežastys.

Piktnaudžiavimas alkoholiu yra labiausiai žinomas WE rizikos faktorius (Thomson ir kt., 2002; Martin, Singleton ir kt., 2003). Alkoholis slopina centrinės nervų sistemos, o ypač smegenų, aktyvumą, todėl gali sutrikdyti įvairias organizmo funkcijas, psichikos būklę (Narvilienė, 2012).

Apie 30-80 proc. alkoholiu piktnaudžiaujančių asmenų nustatomas tiamino trūkumas (priklauso nuo maitinimosi įpročių, alkoholio suvartojimo kiekio, kepenų pažeidimo) (Thomson ir kt., 2002). Remiantis statistiniais duomenimis, šia liga dažniau serga vyrai nei moterys (santykis 1,7:1), nes jie dažniau ir didesniais kiekiais vartoja alkoholį (Martin, Singleton ir kt., 2003; Arts, Walvoort, 2017; Karakonstantis, Galani ir kt., 2018). Mokslininkai pateikia vis daugiau įrodymų, kad riziką susirgti WE gali didinti ir genetinės priežastys, ypač susijusios su polinkiu į alkoholizmą (Heap, Pratt ir kt., 2002).

Įrodyta, kad tiamino absorbciją sutrikdo nesubalansuota mityba. Šis rizikos faktorius gali būti aktualus ne tik alkoholikams, bet ir juo nepiktnaudžiaujantiems asmenims. Manoma, kad dėl nepakankamos mitybos WE susirgimų paplitimas didesnis besivystančiose šalyse: dėl nepilnavertės mitybos, vitaminų trūkumo (Bates, 1999). Nėra atlikti tyrimai, kaip sergamumas WE pasiskirstęs tarp skirtingų rasių (Arts, Walvoort, 2017). Mitybos nepakankamumas gali būti ir kitų ligų priežastimi, kaip antai: nervinė anoreksija, nepakankamos mitybos

polineuropatija; tačiau šios ligos dėl patiriamo tiamino trūkumo gali būti susirgimo WE priežastimi (Bates, 1999).

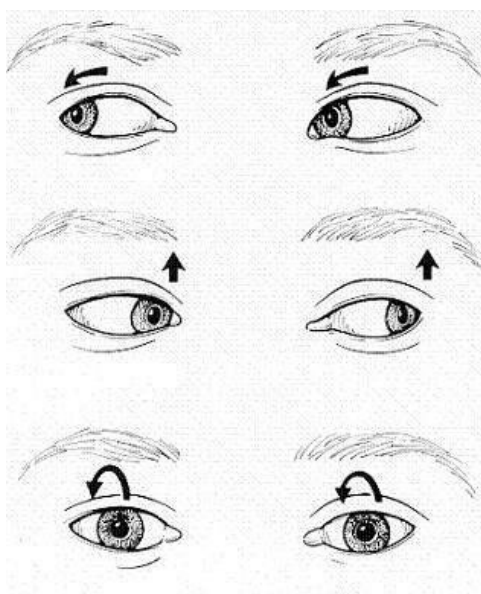
WE susirgimus gali lemti ir galvos smegenų pažeidimas, atsirandantis dėl sutrikusių kepenų funkcijų. Hepatinę encefalopatiją sukelia kepenyse ar iš žarnų į smegenis per portosistemines anastomozes patekusios sintezuotos toksinės medžiagos. Jos sutrikdo energetinį galvos smegenų metabolizmą, neuronų membranų funkciją, blokuoja nervinio impulso perdavimą (Budrys, 2009 Oudman, Wijnia, 2018).

Užsitęsęs nėščiųjų vėmimas ir dėl to atsiradęs tiamino deficitas organizme – dar viena mokslininkų aptariama WE susirgimo priežastis. Nustatyta, kad pykinimas ir vėmimas vargina apie 50 proc. nėščiųjų moterų, tačiau užsitęsęs negalavimas pasireiškia tik 1–1,5 proc. besilaukiančiųjų (Rastenytė, Obelienienė ir kt., 2003). Atvejis gali komplikuotis į WE.

#### 1.3.4. WE simptomai

Moksliniuose šaltiniuose pažymima, kad WE charakterizuoja klinikinė simptomų triada (Vasan, Kumar, 2018; Oudman, Wijnia, 2018):

- Nistagmas – akių judesių sutrikimas. Būdingi nevalingi pasikartojantys judesiai, gali atsirasti konjuguoto žvilgsnio paralyžius, dvejinimasis akyse ir kt. Būdingas vertikalus ir horizontalus nistagmas, kraujosrūvos akių tinklainėje (Rastenytė, Obelienienė, 2003). Akių judesių sutrikimai (horizontalus, vertikalus nistagmas) pavaizduoti 1.5. paveiksle.



1.5. pav. Nistagmo paveiktos akys. Parengta pagal: Baloh, 2007.



- Ataksija (smegenėlių funkcijos sutrikimas, raumenų koordinacijos nebuvimas, sukeliantis judesių pokyčius).

- Psichikos sutrikimai (psichinės būklės pokyčiai, galimi atminties sutrikimai, retais atvejais – koma ar net mirtis (apie 5 proc. atvejų) (Vasan; Kumar, 2018 ).

Daugumai, sergančių WE, pasireiškia klasikiniai ligos simptomai, t. y. sutrikęs mąstymas, kūno koordinacija, pakitę akių judesiai (Xanthakos, 2009). Sergantiems WE gali pasireikšti neurologiniai požymiai: kraujavimai gumburo, spenelinio kūno, vandentiekio bei III-IV skilvelių bei smegenėlių srityse (Dilingas, Reimeris, 2000), o pasireiškus WKS, pažeidžiamos sritys aplink galvos smegenų skilvelius, tarpinių smegenų gumburus, pogumburis, *thalamus*, *hypothalamus*, *corpora mamillarea*, vidurinių smegenų sritys, IV skilvelio dugno struktūros ir viršutinė smegenėlių kirmino dalis. Taip pat pasireiškia parenchiminių struktūrų nekrozė (Parnaruskienė, Ryliškienė, 2009).

Remiantis tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškianti ligos forma – psichinės būklės pakitimas. Ji fiksuojama 82 proc. pacientų. Rečiausiai paplitęs simptomas – akių judesių profilio pakitimas (nustatytas 29 proc.) ir eisenos sutrikimai (23 proc.) (Ropper, Samuels ir kt., 2014). Kartais išpėjamas ženklas gali būti *hipertenzija* (padidėjęs kraujo spaudimas) ar *hipotonija* (sumažėjęs kraujo spaudimas) (Vasan, Kumar, 2018).

### **1.3.5. Biocheminiai pokyčiai nervų sistemoje sergant WE**

WE yra ūminė neuropsichiatrinė būklė, nes vyksta biocheminis smegenų pažeidimas. Ją sukelia didelis tiamino, kuris būtinas normaliam smegenų ląstelių funkcionavimui, trūkumas. Šis disbalansas sąlygoja energijos trūkumą ląstelėse, acidozę, glutamato padidėjimą ar net ląstelių mirtį (Thomson ir kt., 2002; Liu, Je ir kt., 2017 ).

Dėl tiamino trūkumo atsiranda pokyčiai nervų sistemoje. Išskiriami trys pagrindiniai biocheminiai sutrikimai, sergant WE (Thomson ir kt. 2005; Hazzel, Faim ir kt., 2013):

- oksidacinė žala (susiformuoja laisvieji deguonies radikalai, kurie žaloja ląstelių membranas ir sutrikdo jų funkcijas;
- mitochondrijų pažeidimas (dėl toksinių etanolio metabolitų, tokių kaip acetaldehidas ir riebalų rūgščių etilo esteriai, sutrikdomas ląstelės aprūpinimas energija);
- apoptozė (genetiškai atsirandanti ląstelių ir jos komponentų žūtis). Apoptozės slopinimui labai svarbus magnis. Jo trūkumas gali sukelti mėšlungį, apatiją, psichozę ir kitus nervų sistemos bei kraujotakos sutrikimus.

Nustatyta, kad tiamino pirofosfatas (TPP) – metaboliškai aktyvi tiamino forma – dalyvauja angliavandenių metabolizme. TPP gali būti trijų fermentų sistemoje: piruvato

dehidrogenazės (katalizuoja piruvato vartimą acetil-kofermentu); a-ketoglutarato dehidrogenazės (katalizuoja a-ketoglutarato vartimą sukcinatu, Krebso ciklas); transketolazės (sujungia pentozų fosfato kelią su glikolize) (Davis, Icke, 1983). Dėl TPP trūkumo padidėja laktato koncentracija bei sumažėja eritrocitų transketolazės aktyvumas (Rastenytė, Obelienė ir kt., 2003). Šie pokyčiai gali turėti įtakos gliukozės utilizacijai galvos smegenyse, todėl ląstelėje kaupiasi glutamatas, kuris sukelia neurono disfunkciją. Tiaminas gali veikti kaip neurotransmiteris arba modulatorius, svarbus užtikrinant metabolizmą ląstelėse. Jo trūkumas siejamas su nuotaikų ir elgesio pokyčiais (Bonner ir kt., 2004). Negydoma WE gali komplikuotis į sunkesnę formą – WKS. Skirtumas yra tas, kad WE yra susijusi su ūmiu, o Korsakovo psichoze – su lėtiniu tiamino trūkumu.

### 1.3.6. WE diagnozavimas

WE paplitimo mastas nėra tiksliai nustatytas: neatlikti išsamūs tyrimai apie WE paplitimą tarp rizikos grupės asmenų, gydytojai dažnai pavėluotai diagnozuoja WE, nes nevisada išvelgia ligai būdingus požymius bei įvertina tiamino trūkumą ankstyvose ligos stadijose (Galvin, Brathen ir kt., 2011; Karakonstantis, Galani ir kt., 2018).

Kalbėdami apie šią problemą, neurologai pripažįsta, kad specialistai tarp savęs dalinasi statistiniais duomenimis apie diagnozuotus susirgimo WE atvejus, skelbia ataskaitas, tačiau būtina numatyti gaires, reglamentuojančias įtariamo susirgimo nustatymo eigą (Galvin, Brathen, 2010). Šiame kontekste reikšmingi profilaktiniai tiamino kiekio patikrinimai asmenims, sergantiems anoreksija, piktnaudžiaujantiems alkoholiniais gėrimais, nėščiosioms dėl užsitęsusio vėmimo ir pan. (Oudman, Wijnia, 2018).

WE ligos diagnozė nustatoma klinikiniu būdu, tačiau klinikinės triados (nistagmas, ataksija, psichikos sutrikimas) simptomai gali nepasitvirtinti net apie 90 proc. pacientų (Sarayu, Kumar, 2018). Todėl labai svarbios pirminės gydytojo neurologo išvalgos diagnozuojant ligą: tuo tikslu stebima paciento savijauta, įvertinamos jo galimybės atlikti kai kuriuos fizinius veiksmus. Polineuropatinei būklei nustatyti gali būti naudojamas klausimynas (De Jonghe B, Sharshar, 2002).

Pradiniame etape įvertinami galimi ligos simptomai, pagal poreikį paskiriami laboratoriniai, neurovizualiniai tyrimai. Specialių WE nustatymo laboratorinių tyrimų nėra, nes tai – klinikinė diagnozė. Prireikus atliekami bendrieji klinikiniai (eritrocitų, hemoglobino) ir/arba biocheminiai (kalio, natrio) nustatymo tyrimai (Galvin, Brathen ir kt., 2011).

Diagnozuojant WE, kaip ir kitas nervų sistemos ligas, taikomi neurovaizdavimo metodai: EEG, KT, MRT, echoskopija (išsamiau – 1.2. skyriuje). Dažnai naudojamas MRT,

tačiau šio vizualinio metodo patikimumas WE ligos nustatymui yra 53% (Olanipekun, Bakinde ir kt., 2019).

WE atvejai nustatomi ir autopsijos (skrodimo) metodu (1–3 proc. atvejų) (Arts, Walvoort, 2017). Grupė mokslininkų, išanalizavusi autopsijos tyrimo rezultatus, nustatė, kad maždaug trečdaliui alkoholikų ir tik 6 proc. alkoholiu nepiktnaudžiaujuantiems asmenims buvo įtarta WE (Galvin, Brathen ir kt., 2011). Siekiant išsiaiškinti analizuojamos ligos paplitimo mastą, nustatyti jos priežastis, turėtų būti atlikta autopsija asmenims, mirusiems nuo simptomų, panašių į WE.

Apibendrinant galima teigti, kad smegenų sutrikimų diagnostikai naudojami pažangūs vizualizacijos metodai, tačiau WE diagnozavimo procesas nėra aiškiai reglamentuotas, todėl ne visada savalaikiai nustatoma liga ir laiku paskiriamas gydymas.

### **1.3.7. Gydymas ir prevencija**

WE gydymui skiriamas tiaminas. Normalių organizmų funkcijų užtikrinimui suaugusiam žmogui vidutiniškai per parą reikia 1,2 mg šio vitamino, nėščioms moterims – apie 1,4 mg (Osiezagna, Ali ir kt., 2013).

Parenterinis tiamino vartojimas yra veiksmingesnis nei vartojamas per burną, nes užtikrina greitesnę absorbciją (Johnson, Fox, 2018). Nervų ląstelės sunkiai pasisavina ištirpusį vandenyje tiaminą (apie 4-5 proc. suvartoto kiekio): nervų ląstelėse yra lipidų, vitaminas sunkiai įsiskverbia pro hidrofobiškai fosfolipidines neuronų membranas. Geriamasis tiaminas nepakankamai absorbuojasi alkoholiu piktnaudžiaujuantiems ir nuo maitinimosi sutrikimų kenčiantiems asmenims (Thomson, 2000).

Analizuojamuose šaltiniuose yra pateikiamos skirtingos nuomonės dėl tiamino skiriamų dozių. Vieni autorių nuomone, ligoniui reikėtų skirti 100 mg, kitų – 200 mg ir daugiau (tiaminas leidžiamas iki 14 dienų) (Thomson, Cook ir kt., 2002; Wooley, 2008). Kai kurie autoriai, įtarus WE, rekomenduoja taikyti skirtingus organizmo aprūpinimo tiaminu būdus: pradžioje skirti tiaminą į veną, vėliau – į raumenis. Kartu gali būti naudojami ir kiti polivitaminai (Rastenytė, Obelienėnė, 2003).

Vien tik medikamentinis gydymas negali užtikrinti pilnavertės pagalbos pacientui. Šiuolaikinis mokslas patvirtina, kad smegenų ligos yra betarpiškai susijusios su žmogaus pasirinkta mityba ir gyvenimo būdu (Perlmutter, Loberg, 2015). Siekiant sumažinti riziką susirgti WE ar kitomis neurologinėmis ligomis bei jas gydant, svarbus atsakingų specialistų bendradarbiavimas: įvertinant asmens sveikatą, psichologinę būseną, socialinę aplinką bei, pagal galimybes, suteikiant pagalbą (McKeon, Frye, Delanty, 2008).

## **2. METODINĖ DALIS**

### **2.1. Tyrimo objektas ir imtis**

Tyrimo objektas: pacientai, kuriems įtarta WE. Eksperimente dalyvavo penki 40-60 metų asmenys (vyrai). Mažai tyrimo imčiai įtakos turėjo ekstremalios situacijos ir karantino, susijusio su Covid-19 liga, paskelbimas šalyje.

Kriterijai, kuriais vadovaujantis, buvo atrinkti pacientai eksperimentui: gydytojo neurologo pirminis jų būklės įvertinimas (psichinės, sumišimo, ataksijos, kliedėjimo, nistagmos), MRT atlikimas (siekiama išsiaiškinti, ar pacientas neserga kitomis galvos smegenų ligomis, ar yra pokyčiai speniniuose kūnuose, aplink trečią skilvelį, gumbure, smegenėlėse). Gydytojui neurologui nustatius paciento tinkamumą dalyvauti tyrime ir gavus jo (ar jo artimųjų) sutikimą, buvo suteikta informacija apie tyrimo esmę ir eigą. Tiriamųjų būklė įvertinta naudojant „Ištyrimo dėl kritinių polineuropatijos ir neuropatijos būklių“ klausimyną. Pagal gautus duomenis parengtos polineuropatijos skalės.

Tiamino koncentracija kraujyje nustatyta HPLC. Naudotas prietaisas, kuris yra Vilniaus metrologijos centre. Tyrimui naudoti kraujo mėginiai, gauti iš Vilniaus universitetinės ligoninės Toksikologijos centro. Iš Bioetikos komiteto prie SAM buvo gautas leidimas atlikti tyrimą. Tiamino koncentracijos rezultatai palyginti su polineuropatijos skalės išraiškos duomenimis, nustatyta koreliacija.

### **2.2. Kraujo mėginio paėmimas, laikymas ir transportavimas**

Bendrosios praktikos slaugytoja iš tyrime dalyvaujančių pacientų venų paėmė kraujo mėginius (5 ml.) ir juos patalpino į specialius vakuuminius mėgintuvėlius. Kiekvieno tiriamojo paciento kraujo mėginiui suteikti specialūs kodai. Mėgintuvėliai buvo sudėti į specialią tvirto plastiko dėžutę (21x14x5,6) ir saugiai atvežti į Vilniaus universiteto Fizikos fakultetą, kur buvo atliktas tiamino kiekio kraujyje nustatymas aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos metodu. Kraujo mėginių transportavimas pavaizduotas 2.1. paveiksle.



### **2.1. pav. Kraujo mėginių transportavimas. Nuotrauka iš asmeninio archyvo.**

Kraujo mėginio laikymo sąlygos priklausė nuo to, po kiek laiko bus atliekamas ti amino kiekio nustatymas. Kai tyrimas HPLC buvo atliekamas iš karto, kraujo mėginys laikytas 15–30 °C temperatūroje, o kuomet praėjus parai nuo jo paėmimo iš paciento – mėginys laikytas 2–8 °C temperatūroje, tamsioje aplinkoje. Norint kraujo mėginį išsaugoti iki 30 dienų, jis turėtų būti laikomas tamsioje aplinkoje, ne aukštesnėje nei –18 °C temperatūroje.

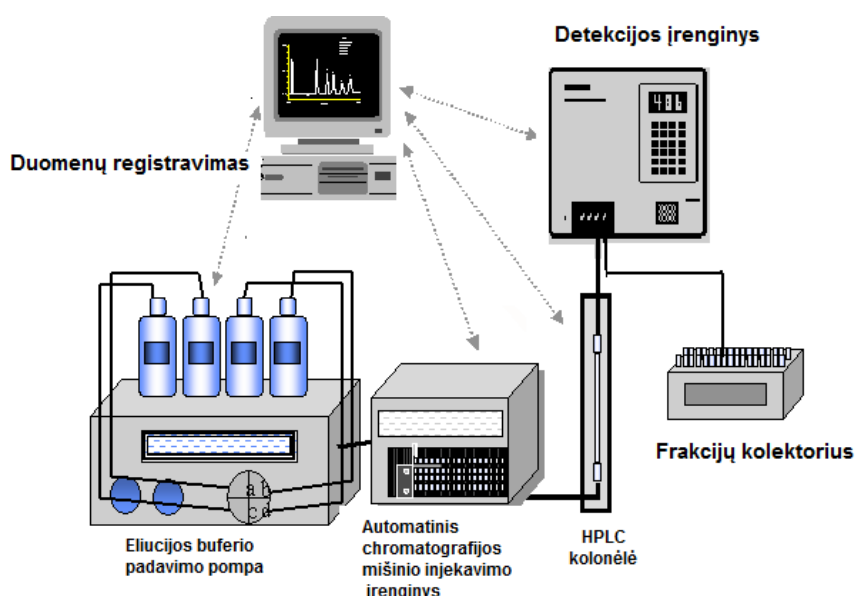
### **2.3. Vitamino B<sub>1</sub> koncentracijos kraujyje nustatymas HPLC: darbo priemonės ir sąlygos**

Vitamino B<sub>1</sub> koncentracijai kraujyje nustatyti buvo naudojamas aukšto efektyvumo skysčių chromatografas (Agilent 1200 serijos Valdbronas, Vokietija). HPLC yra greitas, ekonomiškasis chromatografijos būdas, nes galima išskirti ir aptikti mažus medžiagos kiekius, atskirti mažos molekulinės masės junginius, jonus, todėl naudojamas biochemijos, molekulinės biologijos, biotechnologijos, farmacijos, eksperimentinės medicinos laboratorijose (Xiang, Liu ir kt., 2006; Maruška, Kornyšova ir kt., 2005). HPLC yra pranašesnis už netiesioginį ti amino matavimą (pagal eritrocitų transketolazės aktyvumą), nes įgalina tiksliai ir patikimai nustatyti vitamino B<sub>1</sub> kiekį visame kraujyje (leidžia atskirti ti aminą ir ti aminopirofosfatą (TPP) nuo kitų mėginio komponentų) (Talwai, Davidson ir kt., 2000). Efektyviosios skysčių analizės chromatografas pavaizduotas 2.2. paveiksle.



2.2. pav. HPLC įrenginys. Nuotrauka iš asmeninio archyvo.

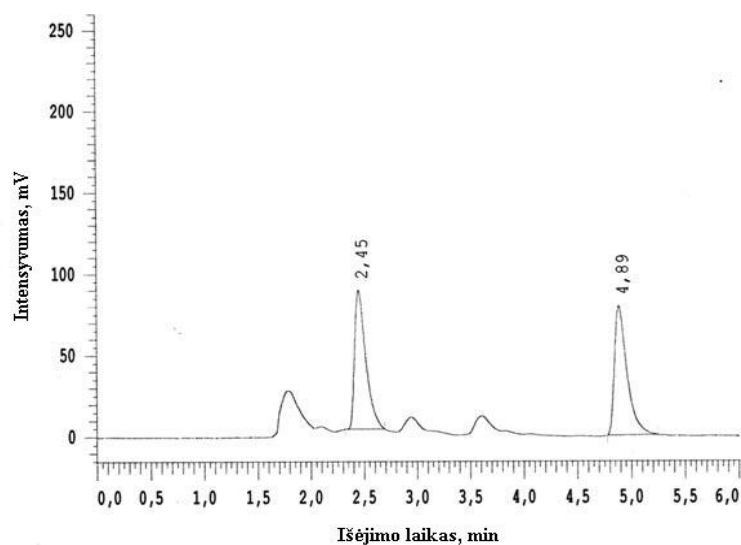
Chromatografinėi analizei buvo naudojama Agilent 1200 Series sistema, susidedanti iš dviejų izokratinių siurblių, fluorescencijos detektoriaus (sužadavimo – 376 nm., emisijos – 435 nm.), rankinio bandinių įvedimo įrenginio, kolonėlės ir kompiuterinės duomenų apdorojimo programos Chem Station 3D LC (Agilent Technologies, Valdbronas Vokietija). Efektyviosios skysčių chromatografijos (HPLC) veikimo schema pateikta 2.3. paveiksle.



2.3. pav. HPLC schema. Parengta pagal: Xiang, Liu ir kt., 2006.

Nustatyta kolonėlės termostato 35 °C temperatūra ir 220 bar slėgis. Injekcijos tūris – 50 µl. Eliuentų sudėtis: A – 50 % metanolio, B – 50 % metanolio, 1,2% acto rūgšties, C – vanduo, D – metanolis. Eliuentų gradientas: 0 min. – 10% B, 60% C; 3 min – 10% B, 60 % C; 13,50 min – 50 % B; 18,75 min. – 50 % B; 26 min. – 40 % B, 60 % D; 33 min. – 40 % B, 60 % D; 35 min – 10 % B, 60 % C. Taip pat buvo naudojamas kalio ferricianidas [K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>], druskos ir fosforo rūgštys. Siurblys, kurio paskirtis užtikrinti mobiliosios fazės tolygią tėkmę, sujungtas su mobilia faze ir nustatomas 1,0 ml / min. srautas.

Vitaminas B1 kiekybiškai nustatytas fluorescencijos detektoriumi. Detektoriaus sužadinta 376 nm šviesos banga dalinai absorbuota analitais. Dalis šios išskiriamos energijos atsispindėjo didesniu, t.y., 435 nm bangos ilgiu (fluorescencija). Piko aukštis yra proporcingas atskirtos mėginio komponento koncentracijai optimalioje sistemoje. Chromatogramoje matomos smailės, kurios rodo fizinį mišinio komponentų atskyrimą. Paruošto kraujo mėginio chromatograma pateikta 2.4. paveiksle.



**2.4. pav. Kraujo mėginio chromatograma.**

Diagramos X ašyje pavaizduotas skirtingas tiamino (4,89 min.) ir TPP (2,46 min.) išėjimo laikas, t.y. laikas, praėjęs nuo mėginio injekcijos iki kraujo įsiurbimo pabaigos. TPP išsiskyrimas vyksta intensyviau nei tiamino, todėl jo išėjimo laikas yra greitesnis. Ordinatės ašis (Y) rodo informaciją apie signalo stiprumą (mV). Siekiant patikrinti tyrimo validumą, buvo palyginta kontrolės chromatograma su tyrime naudotų kraujo mėginių chromatogramomis. Patikrinta, ar analitams būdingos smailės koreliavo su išėjimo laiku.

Atlikus kraujo tyrimą HPLC, analizuota koreliacija tarp tiamino koncentracijos kraujyje ir polineuropatijos skalės duomenų. Kraujo mėginio ėmimas ir polineuropatijos išraiškos vertinimas buvo kartotas praėjus vienai, septynioms dienoms po gydymo. Visiems pacientams buvo skirta vienoda tiamino dozė – 200 mg (nepriklausomai nuo paciento formos). Gydymu buvo siekta, kad tiamino koncentracija kraujyje didėtų, o polineuropatijos išraiška, priešingai – mažėtų.

Rezultatai gali būti laikomi patikimais, kuomet polineuropatijos skalės duomenys mažėja, o tiamino kiekis kraujyje didėja. Rezultatų patikimumui svarbus pacientų, dalyvavusių tyrime, skaičius. Dėl ekstremalios situacijos ir karantino, susijusio su Covid-19 liga paskelbimo šalyje, nebuvo galimybių užtikrinti pakankamos pacientų, kurie dalyvautų tyrime, imties bei atlikti sveikų žmonių ir asmenų, kuriems įtariama WE, kraujo mėginių palyginamosios analizės.

## 2.4. Tyrimo eiga

Kraujo mėginių paruošimas tyrimui:

1. Išgavimas (ekstrakcija). Mėgintuvėlyje sumaišyta 500  $\mu$ l išsodinimo reagento A su 300  $\mu$ l kraujo. Mišinys vorteksuotas (30 sekundžių) bei centrifuguotas (5 min. 1000 x g.). Taip atskirti netirpūs kraujo komponentai nuo tirpių. Centrifuga 5804 R pavaizduota 2.5. paveiksle.



2.5. pav. Centrifugavimo įrenginys. Nuotrauka iš asmeninio archyvo.

2. Stabilizacija. Iš gauto mišinio į atskirą buteliuką nusiurbta 400  $\mu$ l supernatanto, kuris sumaišytas su 50  $\mu$ l reagento S. Mišinys 30 sekundžių vorteksuotas.



3. Oksidacija. Į 450 µl gautą mišinį pipetmanu įlašinta papildomai 50 µl reagento C ir 100 µl reagento D. Mišinys maišytas 30 sekundžių. Į mišinį įleista dar 100 µl reagento E. Tiaminas oksiduotas iki tiachromo, kuris gali būti detektuojamas fluorescensiniu detektoriumi. Oksidacijai naudotas šarminis reagentas.

4. Injekcijai į HPLC naudota 50 µl gauto mišinio supernatanto.

Tikslūs reagentai darbe nenurodyti dėl gamintojo nesutikimo atskleisti konfidencialios informacijos, todėl jų įvardijimui naudojami simboliai – raidės (A, S, C, D, E).

## **2.5. Polineuropatijos išraiškos analizė**

Gydytojas neurologas kiekvieno paciento, kuriam įtarta WE, būklę, vertino pritaikius „Ištyrimo dėl kritinių polineuropatijos ir neuropatijos būklių“ klausimyną (priedas 1) (De Jonghe B, Sharshar, 2002). Atsakymus įvertino balais, pagal juos parengė polineuropatijos skalę, skirtą WE sunkumo lygiui nustatyti.

Užfiksuoti pacientų skundai dėl skausmo galūnėse, rankų ir kojų tirpimo, nejautos bei silpnumo. Įvertinti jutimų sutrikimai. Stebėta ir įvertinta kiekvieno paciento reakcija į skausmą, lietimą, vibraciją, gebėjimą išlaikyti pusiausvyrą. Naudota 0-2 balų skalė: 0 reiškia, kad būseną normalią (ataksijos požymių nėra), 1 – jutiminė būseną pakitusi, t. y. sumažėjusi, vertinimas 2 balais žymi nejautrą.

Sausgyslių: kelio bei Achilo, dvigalvio ir žastinio stipinkaulio raumenų (dešinės ir kairės pusių) refleksų būseną taip pat įvertinta 0-2 balų sistemoje.

Raumenų jėga nustatyta pagal kairės ir dešinės pusių riešo, dilbio, klubų lenkimo ir išsitiesimo gebą. Išraiškai fiksuoti naudota 0-5 balų skalė: 0 rodo, kad jėgos nėra, o 5, priešingai, kad raumenyse nėra jėgos (aukšto lygio ataksija, o tuo pačiu ir sunki WE forma). Polineuropatijos vertinimo metu gauti duomenys buvo panaudoti koreliacijai tarp skalės duomenų ir tiamino kiekio kraujyje nustatyti.

## **2.6. Statistinė duomenų analizė**

Tyrimų duomenys analizuoti naudojant SigmaPlot 11 statistinį paketą, grafikai braižyti OriginLab ir Excel programose. Vertinant duomenis, panaudota aprašomoji statistika, apskaičiuotas standartinis nuokrypis, standartinė paklaida, minimalios ir maksimalios reikšmės, 95 % pasikliautinis intervalas, koreliacijos koeficientos.

## 3. REZULTATAI

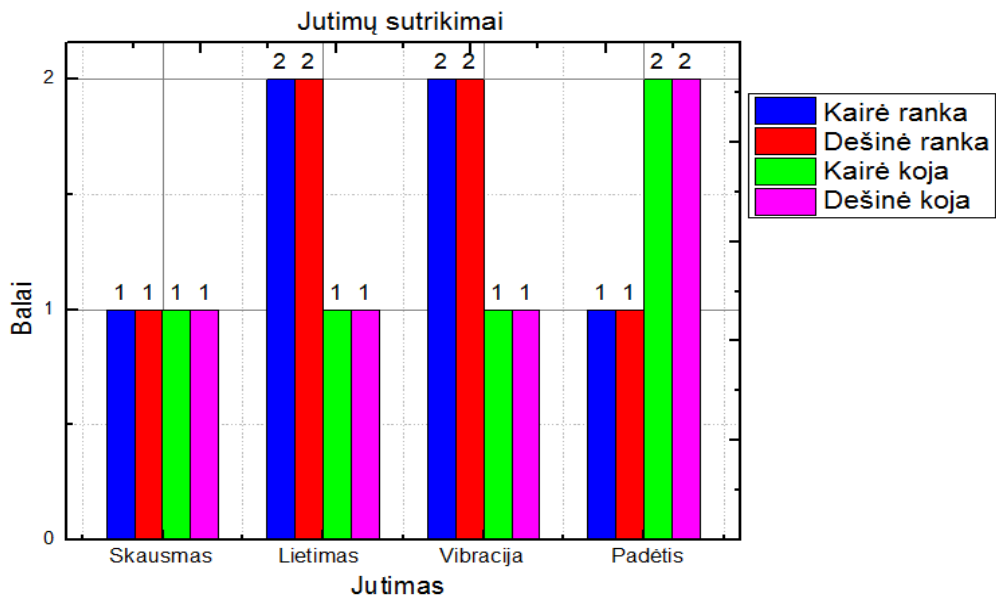
### 3.1. Polineuropatijos skalės rezultatų analizė

Kiekvieno paciento, kuriam įtarta WE, vertinimas atliktas du kartus: praėjus vienai parai ir savaitei po gydymo tiaminu. Pirmą apsilankymo gydymo įstaigoje dieną pacientai dar buvo sunkios būklės, todėl jiems nebuvo užduodami neurologinio pobūdžio klausimai: dėl sutrikusios kognityvinės funkcijos jie negebėjo adekvačiai vertinti situacijos ir atsakyti į specialistų užduodamus klausimus.

Siekiant užtikrinti asmens duomenų konfidencialumą, tiriamiesiems suteikti identifikavimo ženklai: A<sub>2</sub>–E<sub>2</sub> (po vienos dienos gydymo tiaminu), A<sub>3</sub>–E<sub>3</sub> (po savaitės gydymo).

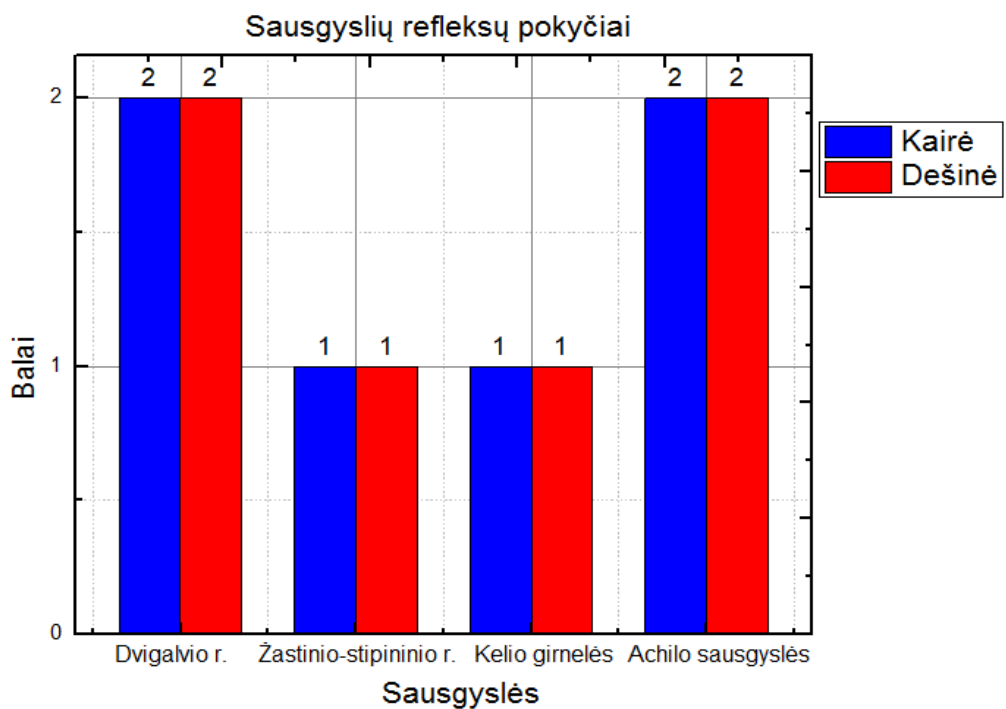
Tyrimo metu pacientų būklė buvo vertinama balais: jutimų (kiekviena pozicija 0–2, maksimalus galimas įvertinimas 32 balai), refleksų sausgyslėse (atitinkamai 0–2/16) ir raumenų jėgos (0–5/60). Maksimali galima visų vertinamų sričių balų suma – 108. Pagal pacientų atsakymus ir jų būklės stebėjimo metu gautus rezultatus sudaryta polineuropatijos skalė, parengti neurologinio ištyrimo protokolai.

Paciento A, kuriam įtarta WE, tiamino kiekis kraujyje jo apsilankymo ligoninėje dieną buvo 30,28 µg/L. Pirminis vertinimas pagal klausimyną buvo atliktas kitą dieną. Pacientas A po paros gydymo (A<sub>2</sub>) tebesiskundė abiejų rankų silpnumu ir tirpimu. Jis jautė skausmą abiejose galūnėse, todėl skausmo pasireiškimas skalėje įvertintas 1 balu. Tiriamojo ir dešinėje, ir kairėje rankoje stipriai pakito lytėjimo funkcija (įvertinta 2 balais 0–2 intervale). Stipriai sutriko abiejų kojų koordinacija (būsena įvertinta 2 balais). Bendras jutimų sutrikimų įvertinimas – 22 balai. Paciento A<sub>2</sub> jutimo sutrikimai pavaizduoti 3.1. paveiksle.



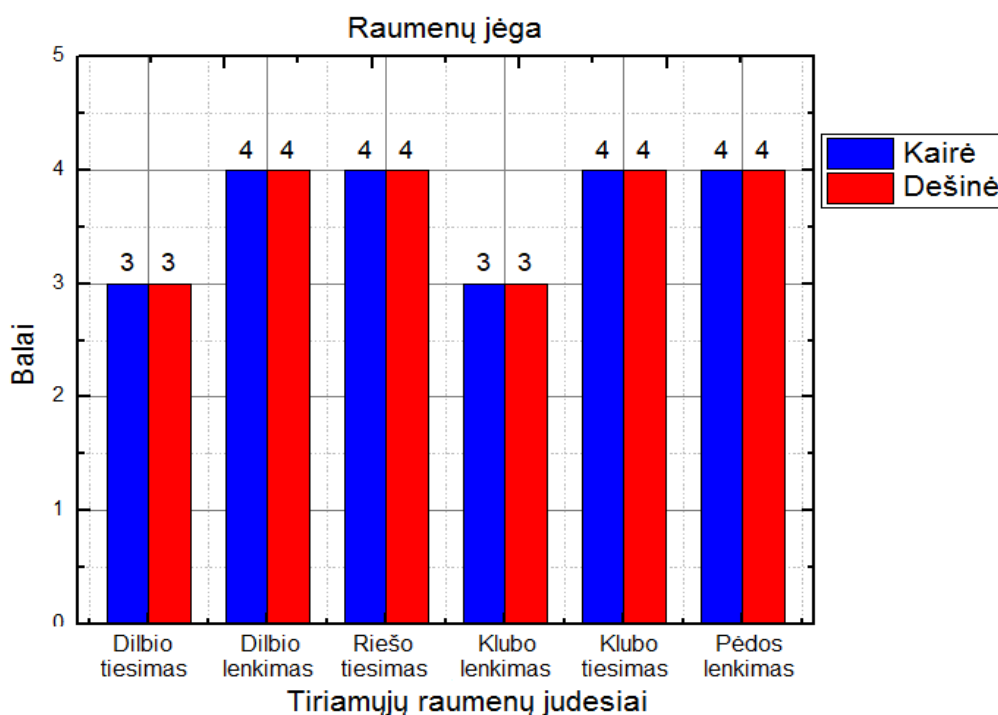
**3.1. pav. Paciento A<sub>2</sub> jutimo sutrikimai (po vienos dienos gydymo)**

Sausgyslių refleksų pokyčiai stebėti žastinio stipinkaulio raumenyse ir kelio girmelėse (įvertinimas – 1 balas, t. y. susilpnėję refleksų pokyčiai); Achilo sausgyslėse ir dvigalviame raumenyje (įvertinimas – 2 balai, t. y. nėra refleksų.). Iš viso refleksų pokyčiai įvertinti 12 balų. Paciento A<sub>2</sub> refleksų pokyčiai sausgyslėse pavaizduoti 3.2. paveiksle.



**3.2. pav. Paciento A<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai (po vienos dienos gydymo).**

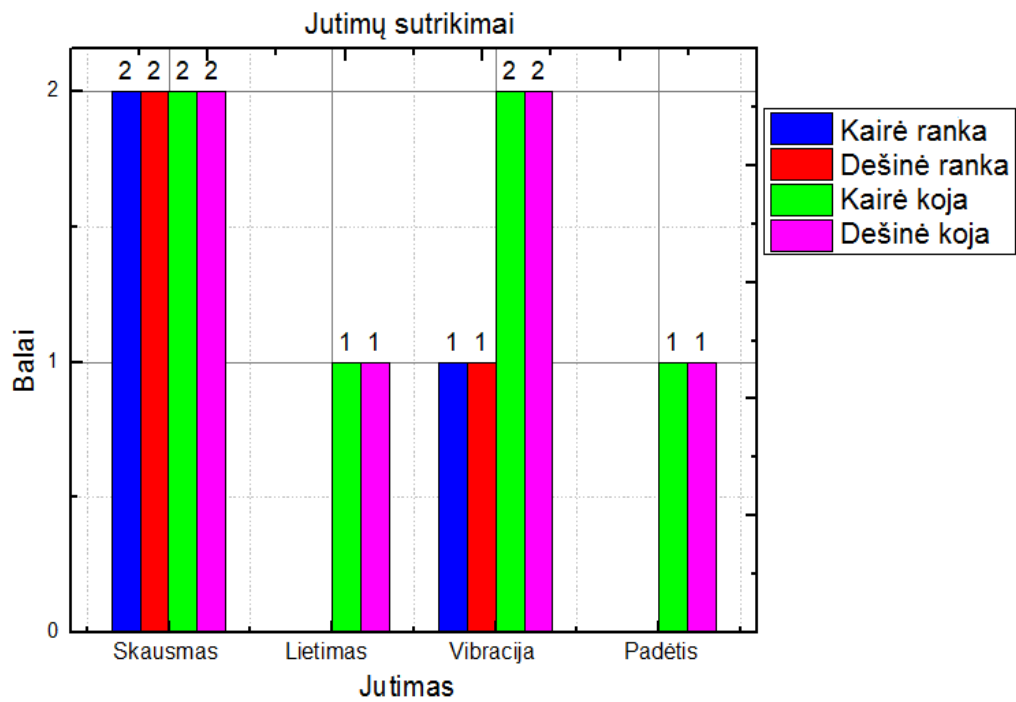
Polineuropatijos skalėje užfiksuotas paciento ( $A_2$ ) riešo, dilbio, klubų lenkimo gebos vertinimas. Nustatyta, kad jis, tiesdamas dilbį ir lenkdamas klubus, negalėjo pasipriešinti traukai, tačiau raumenų jėga buvo nepakitusi (įvertinta 3 balais iš 5). Pacientas jautė silpnumą atlikdamas pėdos ir riešo lenkimo pratimus (įvertinimas 4 balai 0–5 skalėje). Tai stiprios ataksijos požymis. Bendras raumenų jėgos įvertinimas – 44 balai. Tiriamąjo  $A_2$  judesių sutrikimai pavaizduoti 3.3. paveiksle.



### 3.3. Paciento $A_2$ raumenų judesių sutrikimai (po vienos dienos gydymo).

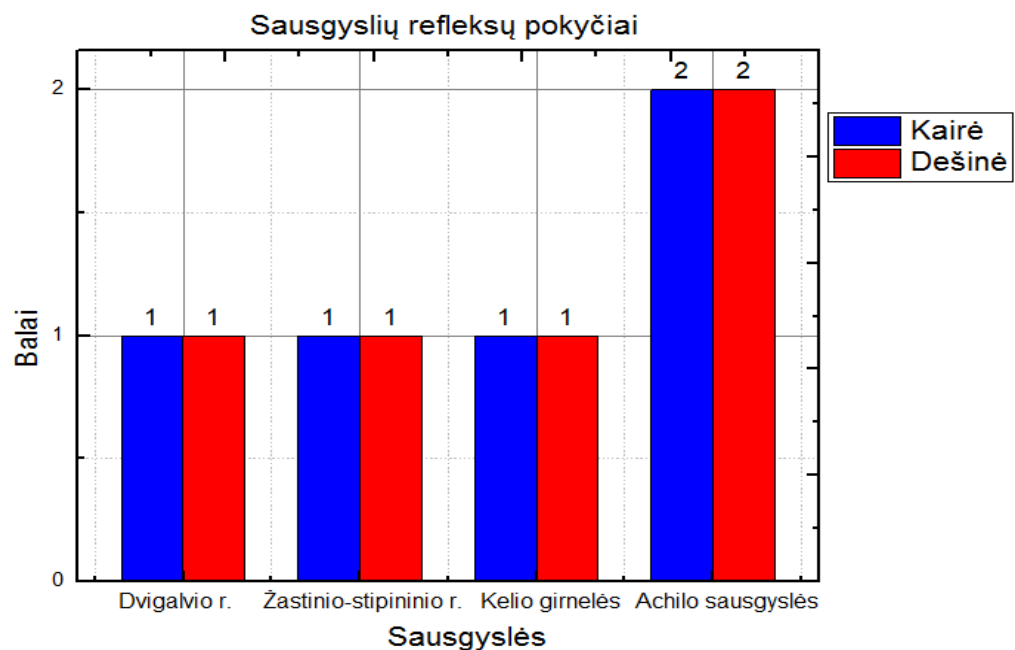
Pacientui A po savaitės gydymo tiaminu ( $A_3$ ), priešingai nei po vienos dienos gydymo, neužfiksuoti lytėjimo sutrikimai, stabilizavosi vibracija galūnėse (įvertinimas 0 balų). Raumenų jėga  $A_3$  (riešuose, klubuose, dilbio kauluose) įvertinta 1 balu iš 5, o tai rodo, kad ji sustiprėjo, bet dar nepasiekė normos.

Atlikus B paciento pirminį kraujo tyrimo vertinimą, nustatytas 40,56  $\mu\text{g/L}$  tiamino kiekis. Po dienos gydymo jo būseną įvertinta naudojant klausimyną. Pacientas B po paros gydymo ( $B_2$ ) dar skundėsi labai stipriu abiejų rankų ir kojų skausmu (įvertinimas 2 balai 0–2 intervale). Tiriamajam dar buvo sutrikusi koordinacija abiejose kojose (įvertinimas 2 balai). Skalėje užfiksuotas nežymus lytėjimo sutrikimas kojose (įvertintas 1 balu iš 2). Bendras jutimų įvertinimas skalėje – 18 balų. Paciento  $B_2$  jutimo pokyčiai pateikti 3.4. paveiksle.



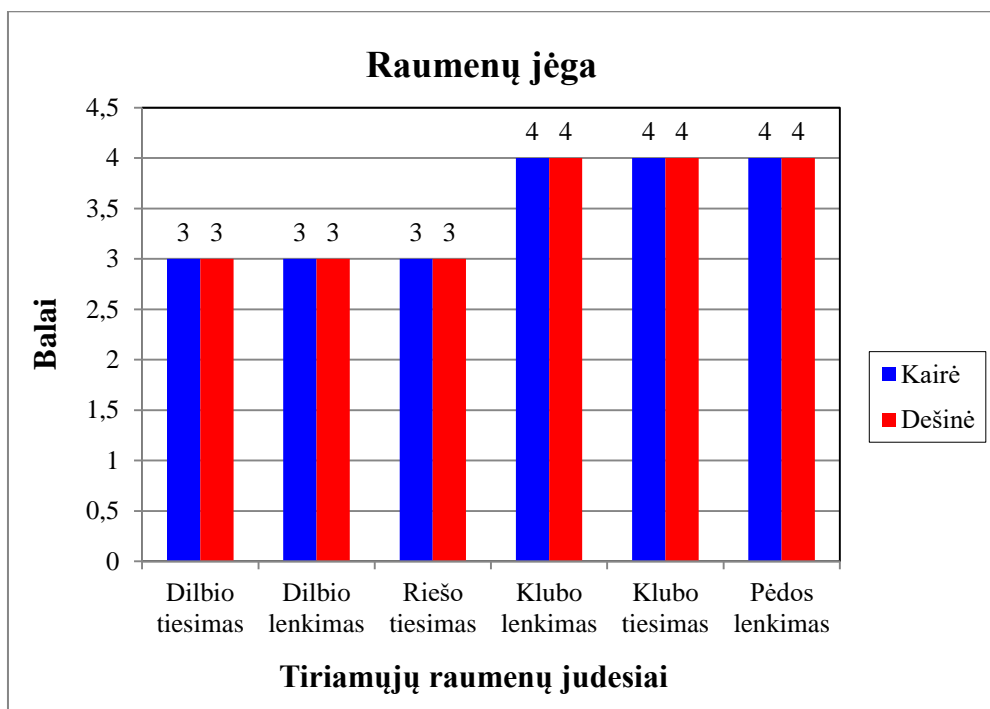
**3.4. pav. Paciento B<sub>2</sub> jutimo sutrikimai (po vienos dienos gydymo).**

Po paros gydymo stipriausi sausgyslių refleksų pokyčiai užfiksuoti Achilo sausgyslėse (įvertinta 2 balais 0–2 skalėje), o nežymūs pakitimai – dvigalvio ir žastinio stipinkaulio raumenyse (1 balas iš 2). Bendras sausgyslių refleksų įvertinimas – 10 balų. Paciento B<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai pateikti 3.5. paveiksle.



**3.5. pav. Paciento B<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai (po vienos dienos gydymo).**

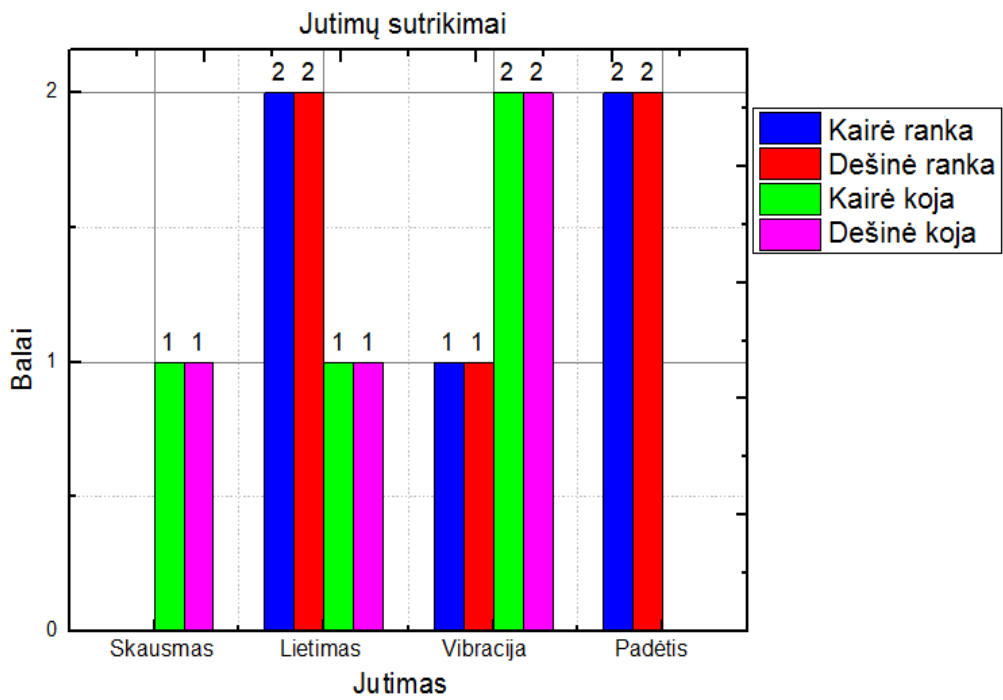
Pacientas (B<sub>2</sub>) jautė didžiulį diskomfortą lenkiant ir tiesiant klubus ir pėdas (įvertinimas 4 balai iš 5). Tai reiškia, kad jėga buvo sumažėjusi, bet jis galėjo pasipriešinti traukai. Bendras raumenų jėgos įvertinimas – 42 balai. Tiriamojo B<sub>2</sub> judesių sutrikimai pavaizduoti 3.6. paveiksle:



3.6. pav. Paciento B<sub>2</sub> raumenų judesių vertinimas (po vienos dienos gydymo).

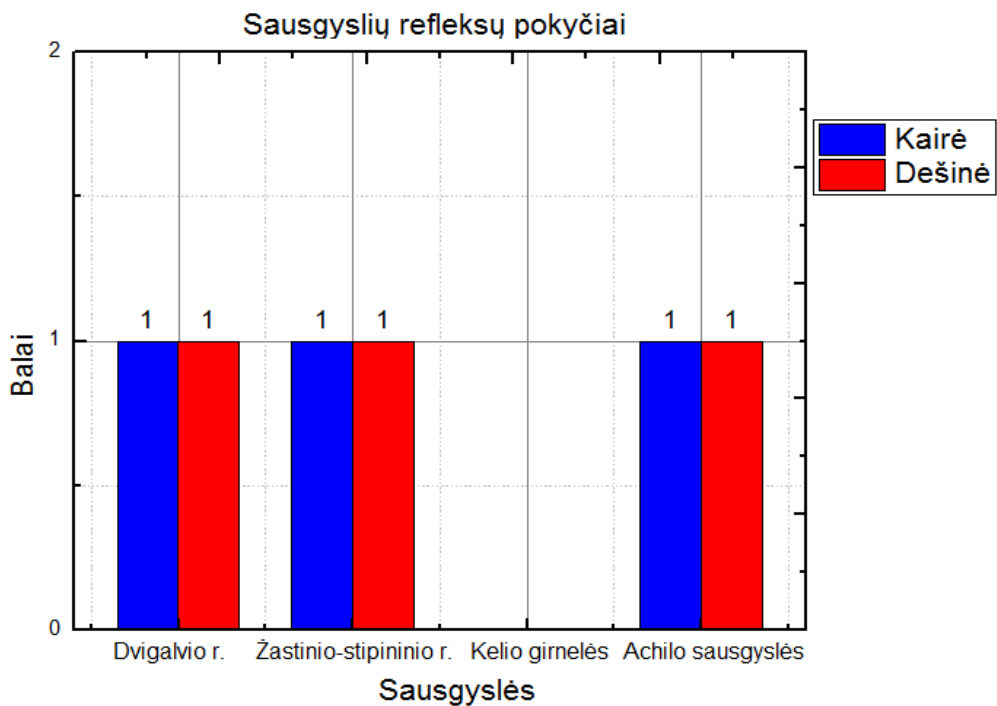
Po savaitės gydymo tiaminu pacientui B<sub>3</sub>, stabilizavosi vibracija galūnėse, jis nebejautė skausmo (įvertinimas 0 balų). Raumenų jėga sustiprėjo, bet dar nepasiekė normos (įvertinta 1 balu iš 5).

Paciento C tiamino kiekis kraujyje jo apsilankymo ligoninėje dieną buvo 55,80 µg/L. Pacientas C po paros gydymo (C<sub>2</sub>) nebejautė skausmo rankose. Užfiksuota dar sutrikusi abiejų rankų lytėjimo funkcija, koordinacija (įvertinimas – 2 balai). Pacientas dar jautė silpnumą kojose atlikdamas lenkimo ir tiesimo pratimus. Bendras jutimų įvertinimas skalėje – 18 balų. Paciento C<sub>2</sub> jutimo sutrikimai pavaizduoti 3.7. paveiksle.



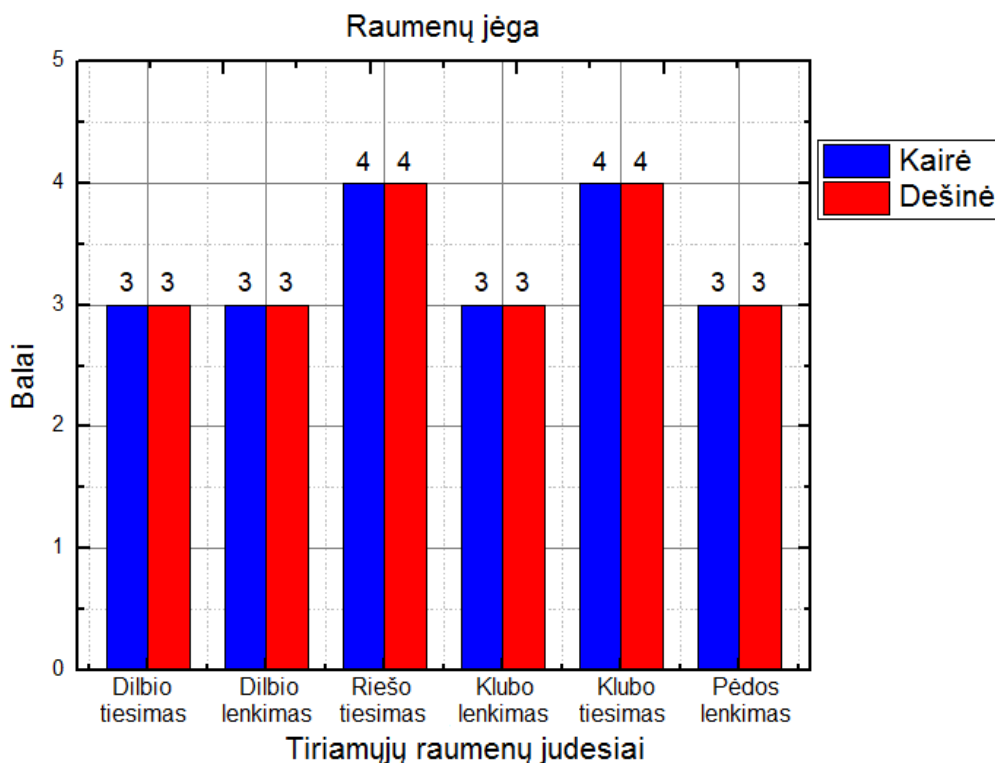
3.7. pav. Paciento C<sub>2</sub> jutimo sutrikimai (po vienos dienos gydymo).

Po vienos paros gydymo (C<sub>2</sub>) nežymūs refleksų pokyčiai (įvertis 1 balas) užfiksuoti dvigalvio ir žastinio stipinkaulio raumenyse. Iš viso refleksų pokyčiai įvertinti 6 balais. Paciento C<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai pavaizduoti 3.8. paveiksle.



3.8. pav. Paciento C<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai (po vienos dienos gydymo).

Skalėje užfiksuota, kad pacientas (C<sub>2</sub>) jautė didelį raumenų jėgos susilpnėjimą, tačiau galėjo pasipriešinti traukai (įvertinimas 4 balai iš 5). Dilbio, klubų lenkimas ir tiesimas bei pėdos lenkimas įvertintas 3 balais. Užfiksuota stipri atakstijos forma. Bendras raumenų jėgos įvertinimas skalėje – 40 balai. Tiriamojo C<sub>2</sub> judesių sutrikimai pavaizduoti 3.9. paveiksle:

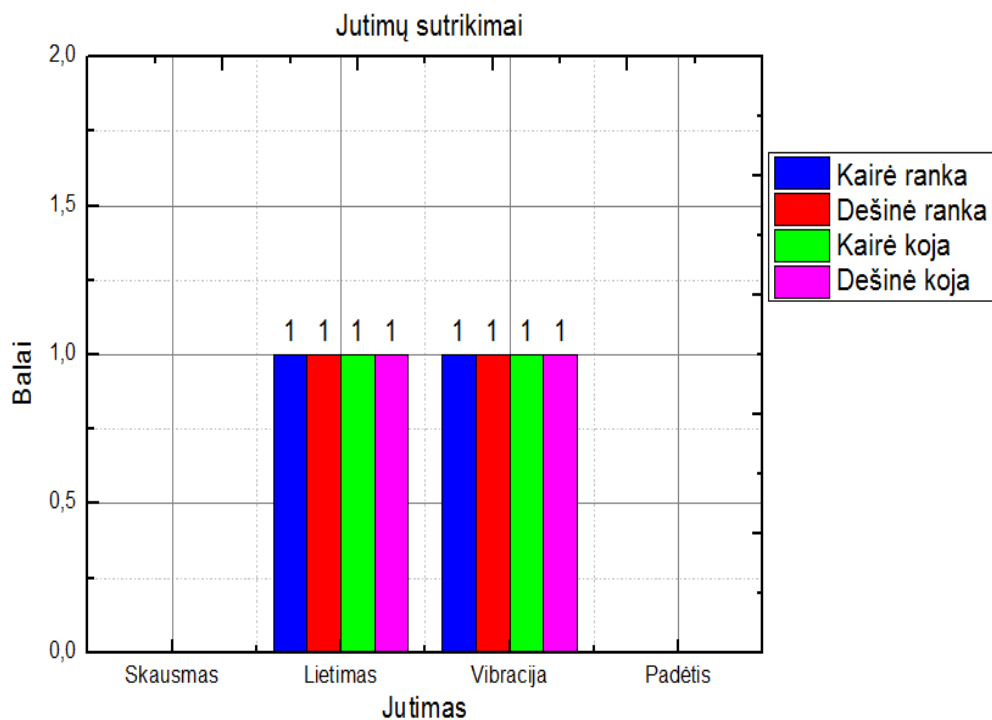


**3.9. pav. Paciento C<sub>2</sub> raumenų judesių sutrikimai (po vienos dienos gydymo).**

Nustatyta, kad po savaitės (C<sub>3</sub>) gydymo tiaminu dar jautė nežymų silpnumą tiesiant riešą. Refleksų pokyčiai nebužfiksuoti.

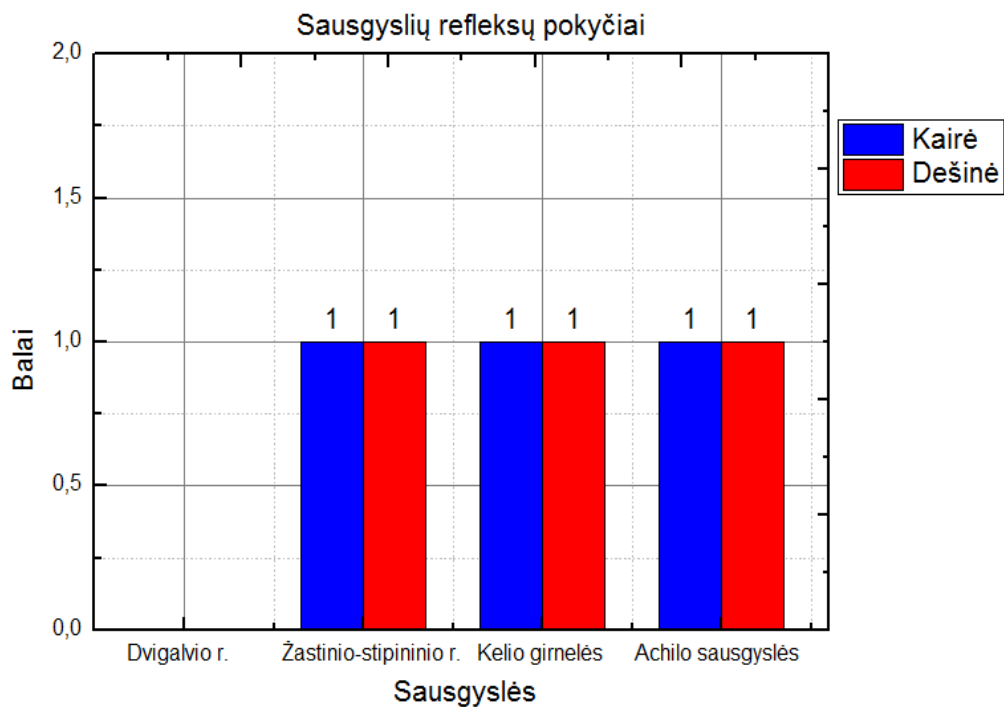
Paciento D kraujyje prieš gydymą buvo nustatytas 65,8 µg/L tiamino kiekis. Pacientas D po paros gydymo (D<sub>2</sub>) dar skundėsi abiejų rankų ir kojų tirpimu, nejautra ir silpnumu. Jis nejautė skausmo nei rankose, nei kojose, todėl skausmo pasireiškimas skalėje įvertintas 0 balų. D<sub>2</sub>, lyginant su kitais pacientais, buvo mažiausiai sutrikęs lytėjimas, pakitusi vibracija galūnėse. Bendras jutimų įvertinimas skalėje – 8 balai. Paciento D<sub>2</sub> jutimo analizė pavaizduota 3.10. paveiksle.





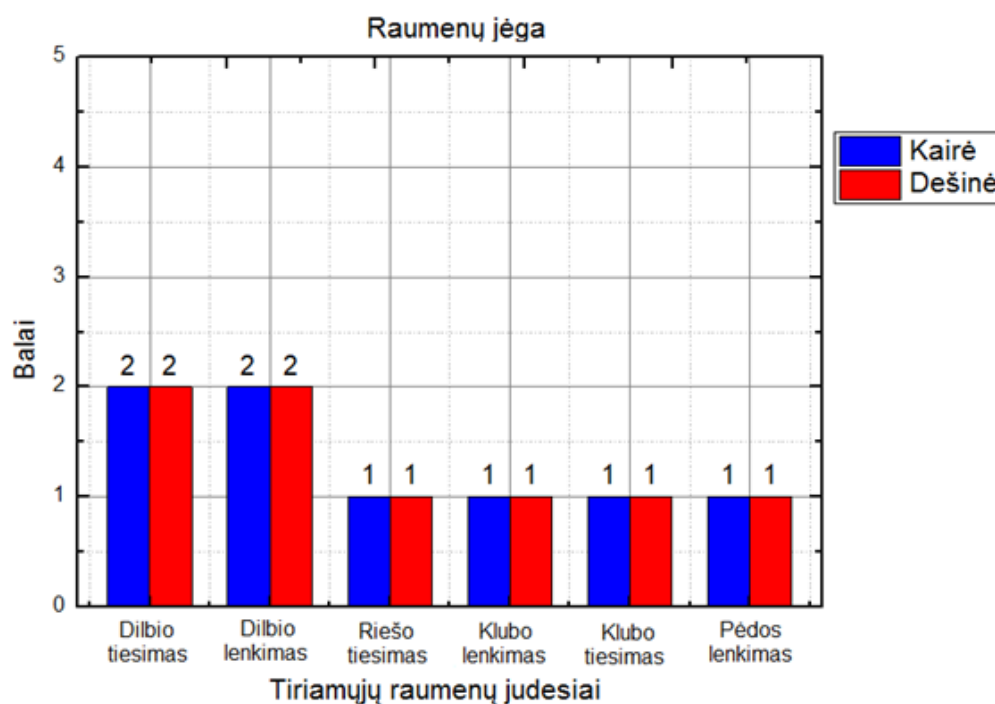
3.10. pav. Paciento D<sub>2</sub> jutimo sutrikimai (po vienos dienos gydymo).

Sausgyslių refleksų pokyčiai užfiksuoti paciento D<sub>2</sub> abiejų kojų kelio ir Achilo srityse (įvertinti 1 balu iš 2). Bendras sausgyslių refleksų pokyčių įvertinimas – 6 balai. Paciento D<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai pateikti 3.11 paveiksle.



3.11. pav. Paciento D<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai (po vienos dienos gydymo).

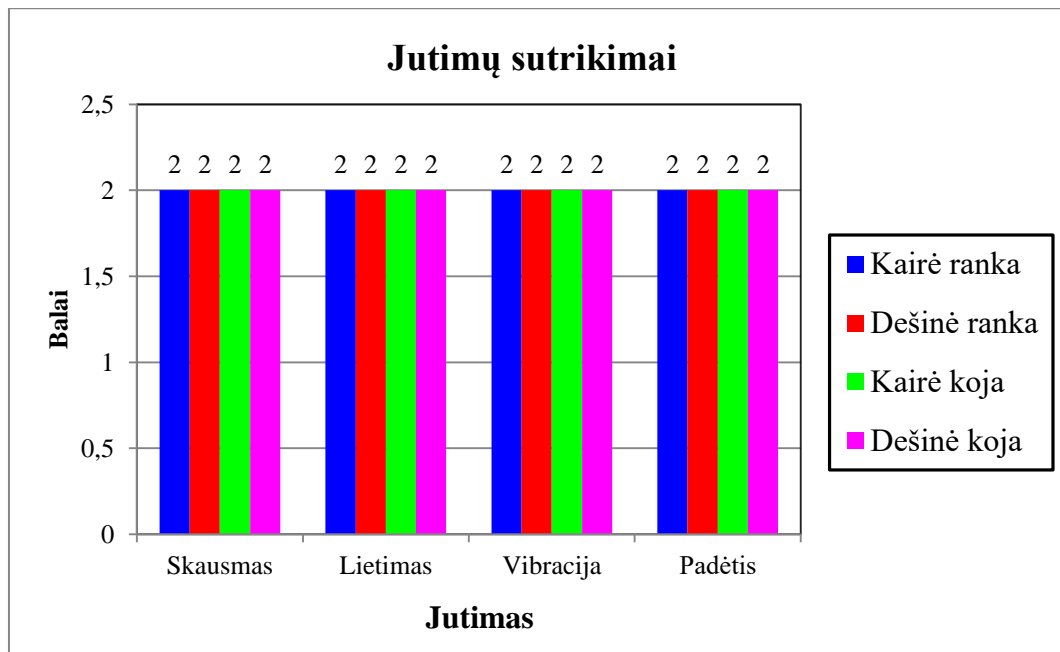
Skalėje užfiksuota, kad pacientas ( $D_2$ ), lyginant su kitais pacientais, atlikdamas pratimus praktiškai nejautė raumenų jėgos susilpnėjimo ir galėjo pasipriešinti traukai (1 balas iš 5). Dilbio ir lenkimas įvertintas 2 balais, tai reiškia užfiksuoti visiškai minimalūs pokyčiai judesiuose. Užfiksuota silpnesnė, lyginant su kitais tyrime dalyvavusiais pacientais, ataksijos forma. Bendras raumenų įvertinimas skalėje – 16. Paciento  $D_2$  judesių sutrikimai pavaizduoti 3.12. paveiksle:



3.12. pav. Paciento  $D_2$  raumenų jėgos įvertinimas (po vienos dienos gydymo).

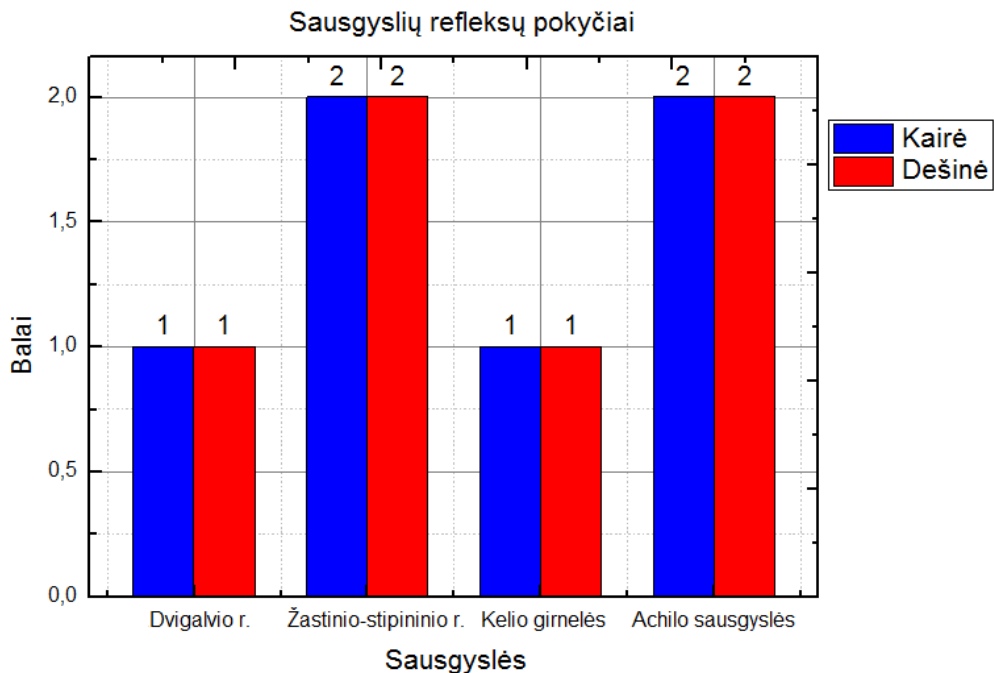
Pacientui D po savaitės gydymo tiaminu ( $D_3$ ) nebepasireiškė lytėjimo sutrikimai, stabilizavosi vibracija galūnėse (įvertinimas 0 balų). Nenustatyti sausgyslių refleksų pakitimai kojų kelių, Achilo, žastinio stipinkaulio ir dvigalvio raumens srityse (refleksai įvertinti 0).

Atlikus pirminį kraujo tyrimą, paciento  $E_1$  kraujyje nustatytas  $7,56 \mu\text{g/L}$  tiamino kiekis. Pacientas ( $E_2$ ) jautė didžiausią, lyginant su kitais pacientais, silpnumą ir skausmą abiejuose rankose bei kojose (įvertinimas 2 balai). Parengtame neurologinio ištyrimo protokole užfiksuota, kad paciento jutimai (galūnių padėtis, vibracija) labai stipriai pakitę (2 balai 0–2 skalėje). Bendras jutimų įvertinimas – 32 balai. Paciento  $E_2$  jutimų funkcijų įvertinimas pavaizduotas 3.13. paveiksle.



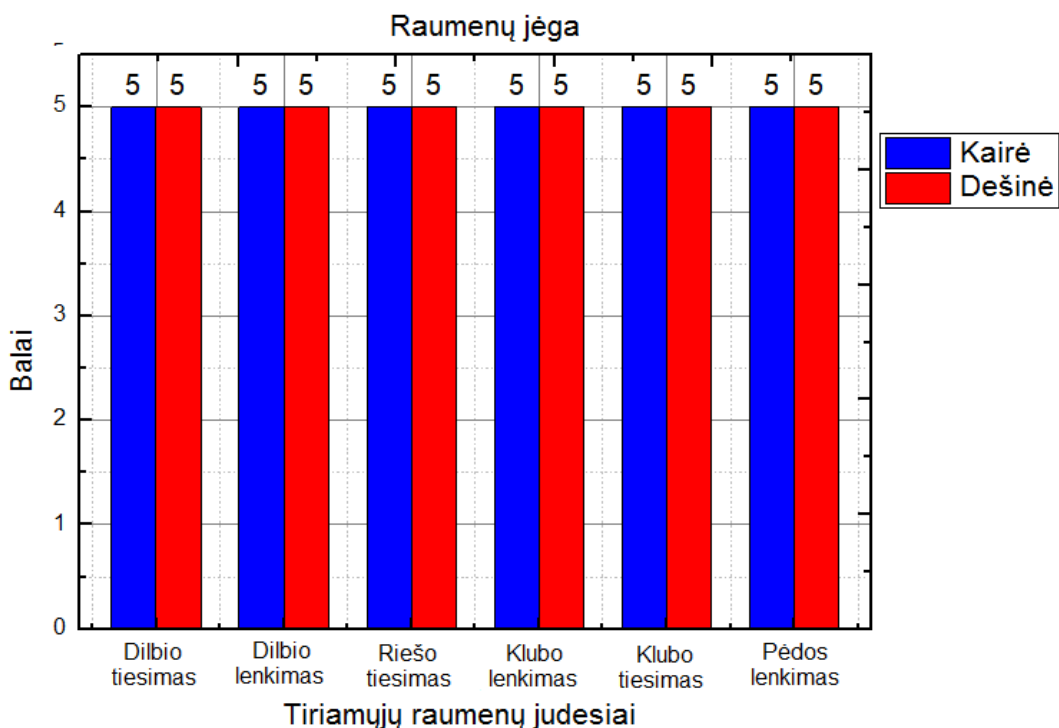
3.13. pav. Paciento E<sub>2</sub> jutimo sutrikimai (po vienos dienos gydymo).

Susilpnėję sausgyslių refleksų pokyčiai pastebėti abiejuose keliuose, dvigalviame raumenyje (įvertinimas – 1 balas), labai silpni refleksai nustatyti Achilo sausgyslėse, žastininio stipininio raumens srityje (įvertinimas – 2 balai). Bendras sausgyslių refleksų pokyčių įvertinimas – 12 balų. Pakitimai paciento E<sub>2</sub> sausgyslių refleksuose pavaizduoti 3.14. paveiksle.



3.14. pav. paciento E<sub>2</sub> sausgyslių refleksų pokyčiai (po vienos paros gydymo).

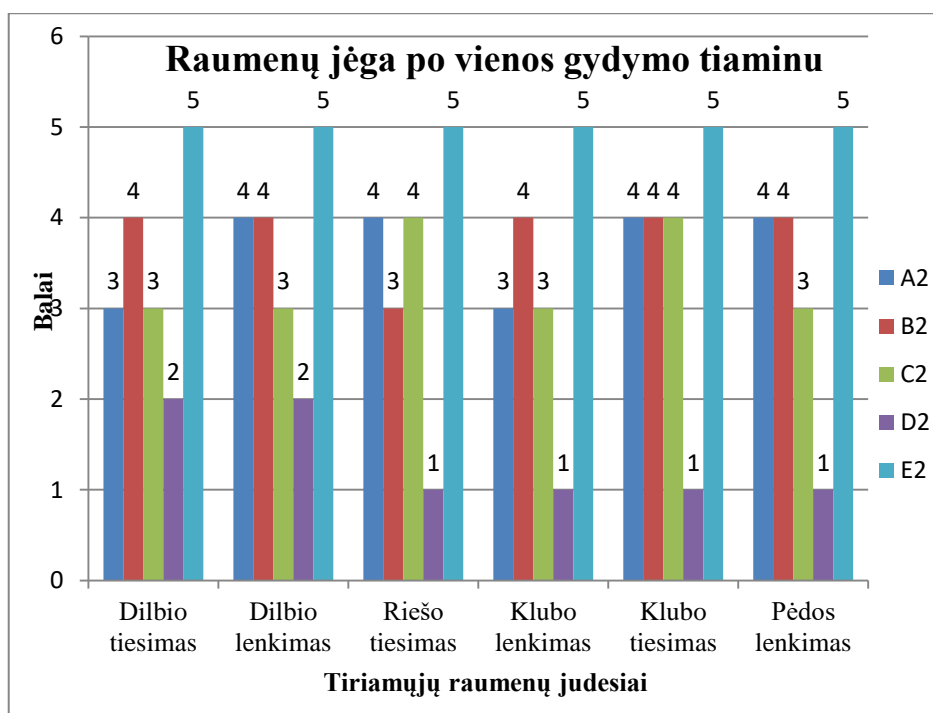
Raumenų jėga ( $E_2$ ) (kairėje ir dešinėje pusėse) įvertinta 5 balais. Tai reiškia, kad jėga stipriai susilpnėjusi ir pacientas negali pasipriešinti traukai. Užfiksuota labai stipri ataksijos forma. Bendras raumenų jėgos įvertinimas – 60 balų. Tiriamojo  $E_2$  judesių sutrikimai pavaizduoti 3.15. paveiksle:



3.15. pav. Paciento  $E_2$  raumenų judesių sutrikimai (po vienos dienos gydymo).

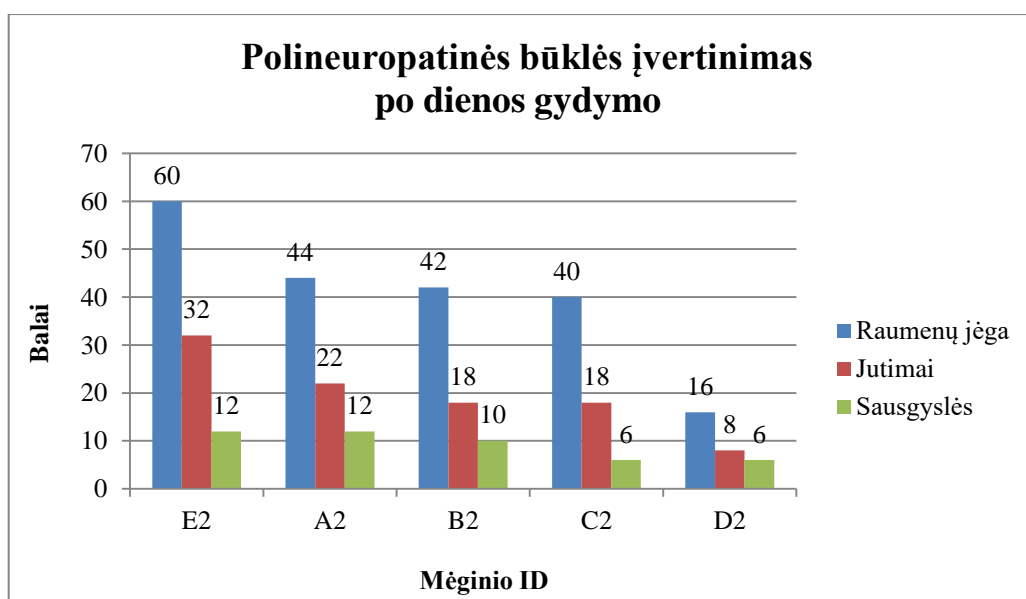
Nustatyta, kad po savaitės ( $E_3$ ) gydymo tiaminu pacientas E dar jautė nežymų silpnumą rankose ir kojose (1 balas), normalizavosi sausgyslių refleksai, išskyrus Achilo sausgyslėje (nebuvo pasiekta normali būseną, bet užfiksuotas pagerėjimas). Nustatyta, kad raumenų jėga (kairėje ir dešinėje pusėse) stabilizavosi, bet dar nepasiekė normos (įvertinta 1 balu iš 5).

Taigi, išanalizavus visų tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo įtariama WE, polineuropatijos skalės duomenis, galime teigti, kad didžiausi pokyčiai užfiksuoti raumenyse: visų tiriamųjų raumenų jėga, lyginant su norma (skalėje žymima 0), buvo sumažėjusi (ypač atliekant klubo tiesimo funkciją) (3.16 paveikslas).

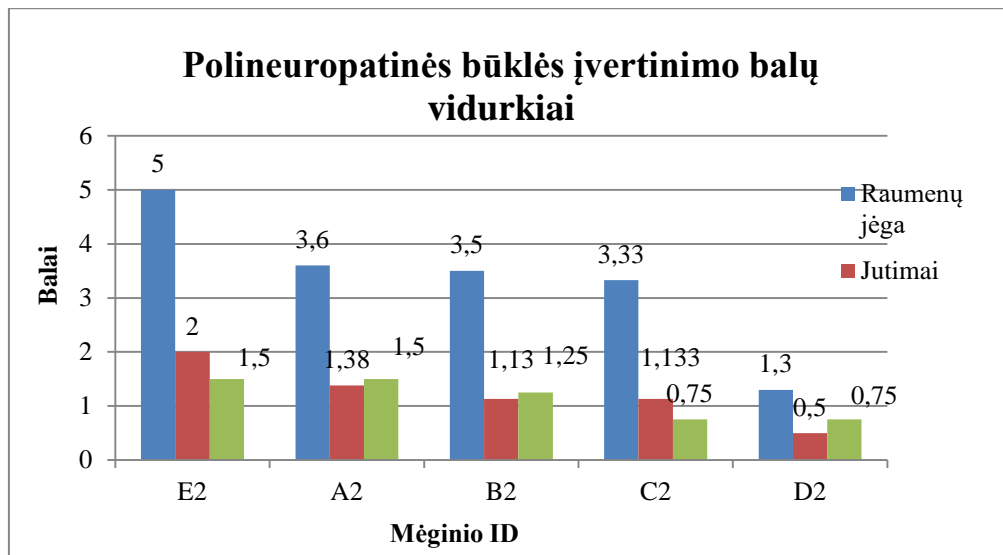


3.16 pav. A<sub>2</sub>-E<sub>2</sub> pacientų raumenų jėgos sutrikimai.

Polineuropatiniai įvertinimai sudaro galimybę spręsti apie didžiausius jutimo ir vibracijos funkcijų pakitimus kojose, lietimo – rankose. Visų tiriamųjų būklės (jutimų, sausgyslių, raumenų jėgos) įvertinimų po dienos gydymo balų suma pateikta 3.17 paveiksle, o balų vidurkiai – 3.18 paveiksle. Rezultatai pateikiami nuo aukščiausiais balais skalėje įvertintų pacientų būklės (E<sub>2</sub>), kas leidžia įtarti esant sunkiausią WE formą.

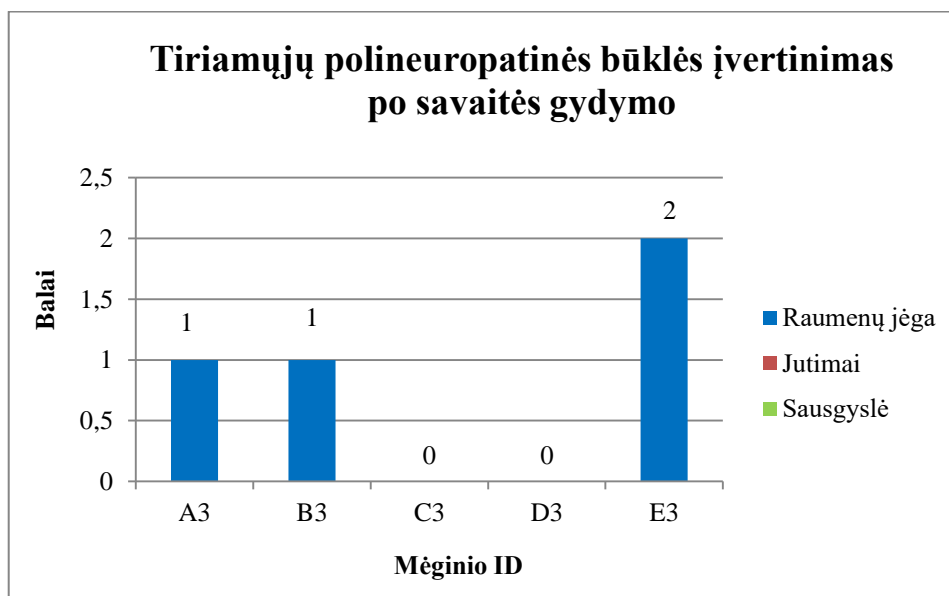


3.17. pav. A<sub>2</sub>-E<sub>2</sub> pacientų būklės įvertinimas pagal polineuropatijos skalės duomenis.



3.18 pav. A<sub>2</sub>-E<sub>2</sub> pacientų būklės įvertinimas po dienos gydymo.

Po savaitės gydymo tiaminu visų tiriamųjų būklė pagerėjo, jutimų srityje ir sausgyslėse ji įvertinta 0 balų, t. y. užfiksuota norma. Nustatyta, kad taikant gydymą, ne visų pacientų raumenų jėga atitiko normą: A<sub>3</sub> ir B<sub>3</sub> būklė įvertina 1 iš 5 balų, o E<sub>3</sub> – 2. Pacientų A<sub>3</sub>-E<sub>3</sub> būklės įvertinimas pavaizduotas 3.19. paveiksle.



3.19 pav. A<sub>3</sub>-E<sub>3</sub> pacientų būklės įvertinimas (parengta pagal polineuropatijos skalės duomenis).

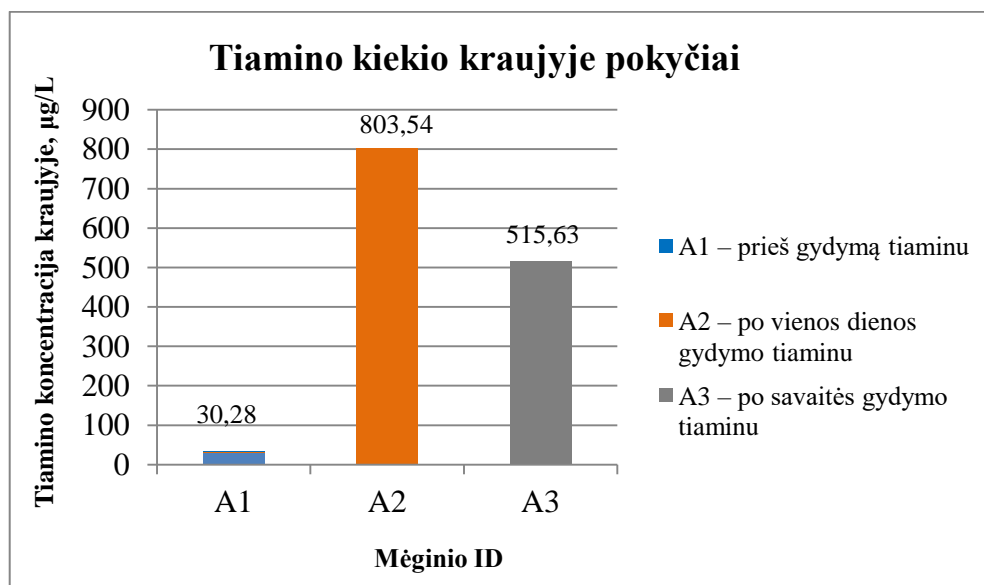
Siekiant nustatyti polineuropatijos skalės duomenų koreliaciją su tiamino kiekiu kraujyje, buvo atliktas tiamino koncentracijos kraujyje tyrimas.

### 3.2. Tiamino koncentracijos kraujyje analizė naudojant HPLC

Kiekvieno paciento, dalyvavusio tyrime, tiamino kiekio kraujyje koncentracija buvo nustatyta tris kartus (prieš gydymą, po vienos dienos ir po savaitės gydymo tiaminu) naudojant HPLC. Tiriamiesiems suteikti identifikavimo ženklai: A<sub>1</sub>–E<sub>1</sub> (prieš gydymą tiaminu), A<sub>2</sub>–E<sub>2</sub> (po vienos dienos gydymo), A<sub>3</sub>–E<sub>3</sub> (po savaitės gydymo).

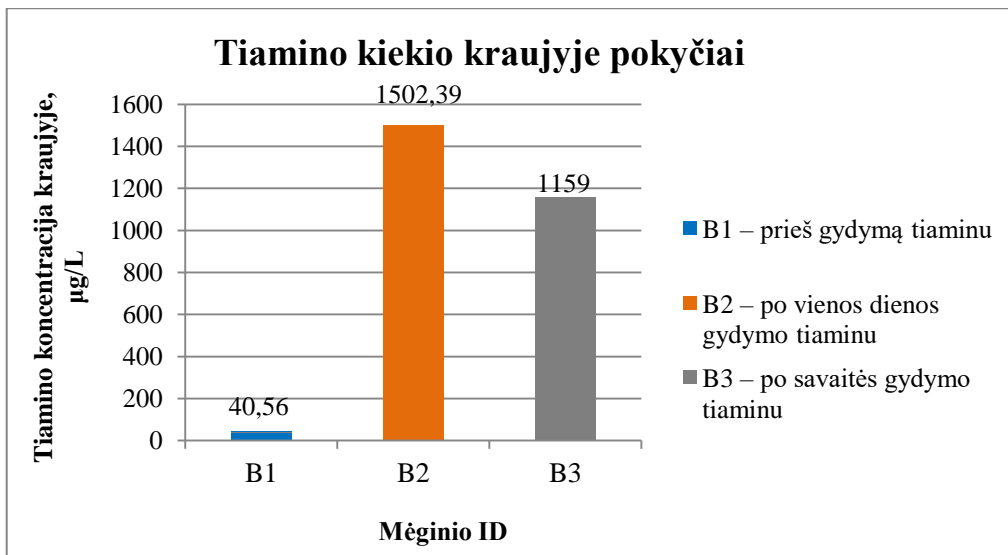
Buvo planuota palyginti pacientų, kuriems įtariama WE, tiamino koncentraciją kraujyje su dviejų sveikų žmonių kraujo duomenimis, juos naudojant kaip kontrolinę atspirtį. Tačiau dėl šalyje susidariusios ekstremalios situacijos ir karantino, paskelbto dėl Covid-19 ligos, nebuvo galimybių atlikti sveikų asmenų pilotinių kraujo mėginių ištyrimo.

Paciento A kraujyje prieš gydymą (A<sub>1</sub>) nustatytas 30,28 µg/L tiamino kiekis, po vienos dienos gydymo (A<sub>2</sub>) tiaminu – 803,54 µg/L, 26,5 karto didesnis (lyginant su A<sub>1</sub> duomenimis). Po savaitės gydymo A<sub>3</sub> tiamino koncentracija sumažėjo 1,56 karto (iki 515,63 µg/L), lyginant su A<sub>2</sub>. Paciento A tiamino koncentracijos kraujyje pokyčiai pavaizduoti 3.20. paveiksle.



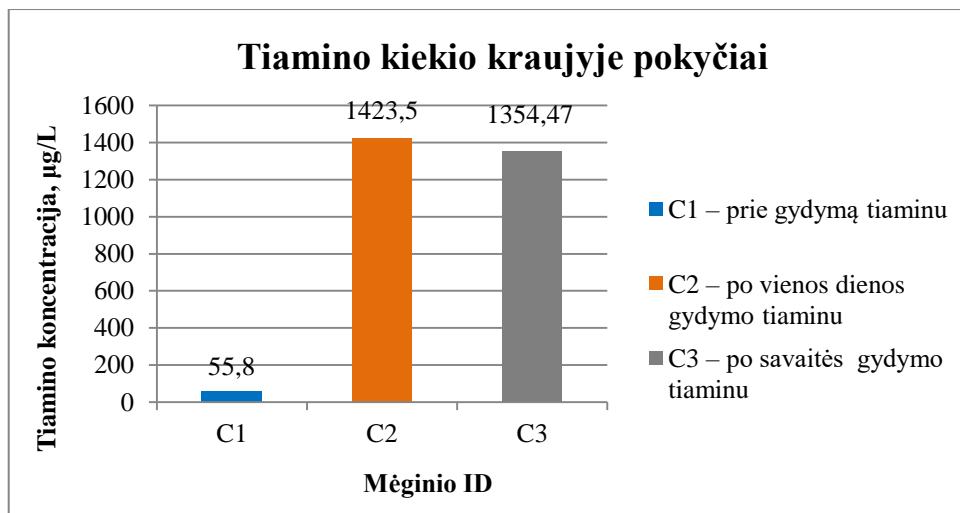
3.20. pav. paciento A tiamino koncentracija kraujyje.

Paciento B<sub>1</sub> kraujyje nustatyta 40,56 µg/L tiamino koncentracija. Po vienos dienos gydymo (B<sub>2</sub>) užfiksuotas 37,04 karto (iki 1502,39 µg/L) padidėjęs tiamino kiekis, o po 7 dienų jis sumažėjo iki 1159 µg/L (lyginant su B<sub>2</sub>, pokytis 1,29 karto). Paciento B tiamino koncentracija kraujyje pavaizduota 3.21. paveiksle.



3.21. pav. paciento B tiamino koncentracija kraujyje.

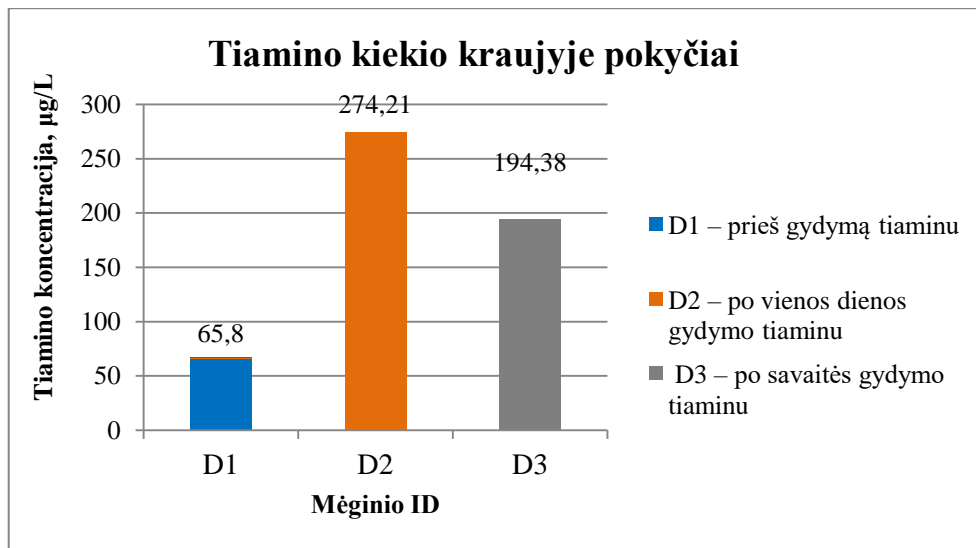
Paciento (C<sub>1</sub>) kraujyje užfiksuotas 55,80 µg/L tiamino kiekis. Po vienos dienos gydymo (C<sub>2</sub>) jo koncentracija padidėjo 25,5 karto (iki 1423,5 µg/L), o po savaitės (C<sub>3</sub>), lyginant su C<sub>2</sub>, sumažėjo iki 1354,47 µg/L (1,05 karto). Paciento C tiamino koncentracijos kraujyje pokyčiai pavaizduoti 3.22. paveiksle.



3.22. pav. Paciento C tiamino koncentracija kraujyje.

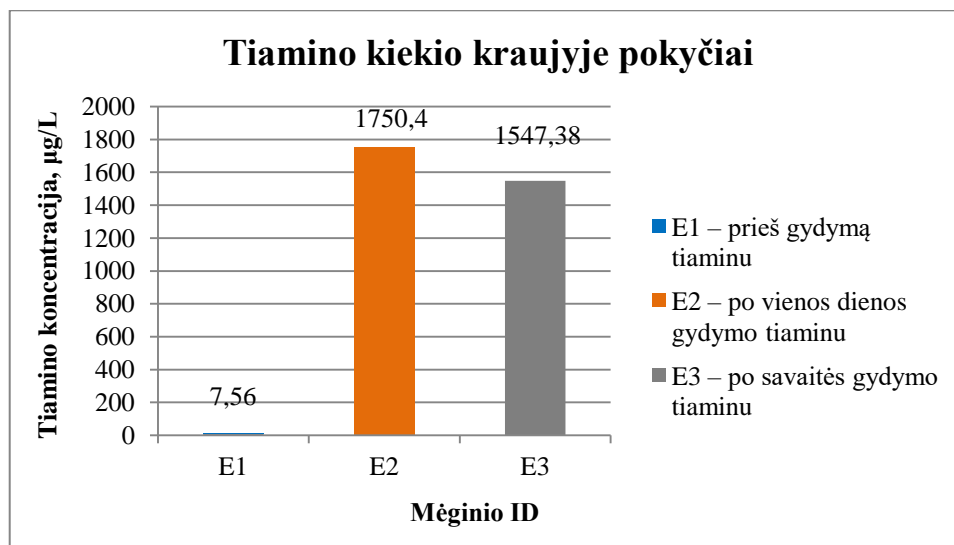
Paciento D<sub>1</sub> kraujyje nustatyta 65,8 µg/L tiamino koncentracija. Didelė koncentracija rodo silpną WE ligos formą. Po vienos dienos gydymo (D<sub>2</sub>) tiaminu, B<sub>1</sub> koncentracija kraujyje padidėjo 4,16 karto (iki 274,21 µg/L), po 7 dienų gydymo, lyginant D<sub>2</sub>, sumažėjo 1,41 karto, iki 194,38 µg/L. Paciento D tiamino koncentracijos kraujyje pokyčiai parodyti 3.23. paveiksle.





3.23. pav. Paciento D tiamino koncentracija kraujyje.

Paciento E<sub>1</sub> kraujyje buvo nustatyta 7,56 µg/L tiamino. Po vienos dienos gydymo, B<sub>1</sub> koncentracija kraujyje padidėjo iki 1750,4 µg/L, po savaitės sumažėjo 1,13 karto (iki 1547,38 µg/L). Paciento E tiamino koncentracija kraujyje parodyta 3.24. paveiksle.



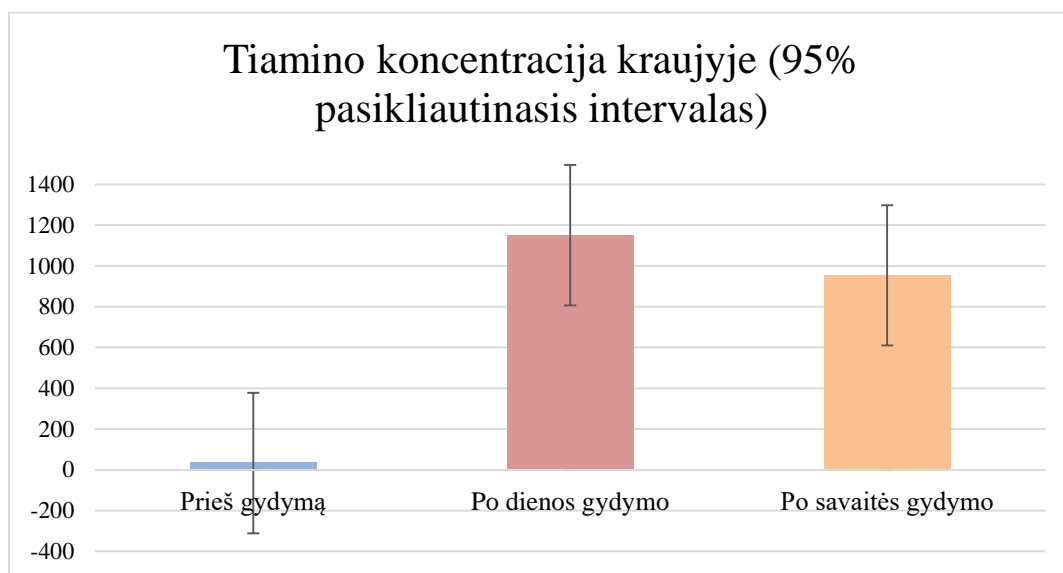
3.24. pav. Paciento E tiamino koncentracija kraujyje.

Nustatytas tyrime dalyvavusių pacientų tiamino koncentracijos kraujyje vidurkis: prieš gydymą 33,4 µg/L (standartinis nuokrypis (SD) 17,5 µg/L), po vienos dienos gydymo 1150,81 µg/L (SD 601,4 µg/L), po savaitės 954,17 µg/L (SD 575,3 µg/L). Pacientų tiamino koncentracijos kraujyje (prieš gydymą, po dienos ir savaitės gydymo) duomenų padėties charakteristika pateikta 3.1 lentelėje.

### 3.1 lentelė. Vidurkio, standartinio nuokrypio ir standartinės paklaidos palyginimas

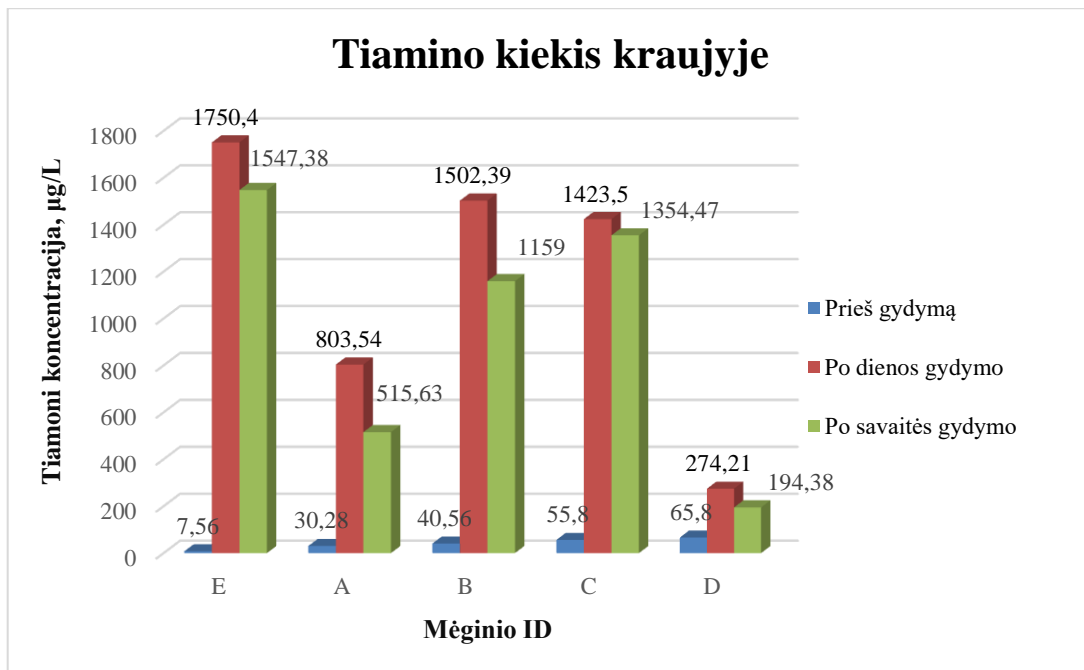
Vidurkis ( $\mu\text{g/L}$ )	Standartinis nuokrypis (s) ( $\mu\text{g/L}$ )	Standartinė paklaida ( $\mu\text{g/L}$ )
33,4	17,5	8,77
1150,808	601,4	300,68
954,172	575,3	287,63

Tiamino koncentracijos kraujyje, matuotos HPCL, pasikliautinis intervalas (PI), nurodantis labiausiai tikėtiną vidurkio reikšmę intervale, pavaizduotas paveiksle 3.26 paveiksle. Nustatytas 17,54  $\mu\text{g/L}$  PI prieš gydymą, 601,35  $\mu\text{g/L}$  – po vienos dienos ir 575,26  $\mu\text{g/L}$  – po savaitės gydymo.



### 3.26. pav. Vitamino B<sub>1</sub> kiekio kraujyje pasikliautinis intervalas.

Pacientų (A-E) tiamino koncentracijos kraujyje (prieš gydymą, po dienos ir savaitės gydymo) rezultatai didėjimo tvarka (nuo mažiausios iki didžiausios koncentracijos, kaip ataskaitos tašką naudojant dienos prieš gydymą rezultatus) pateikti 3.27 paveiksle.



3.27. pav. Pacientų (A-E) tiamino koncentracijos kraujyje.

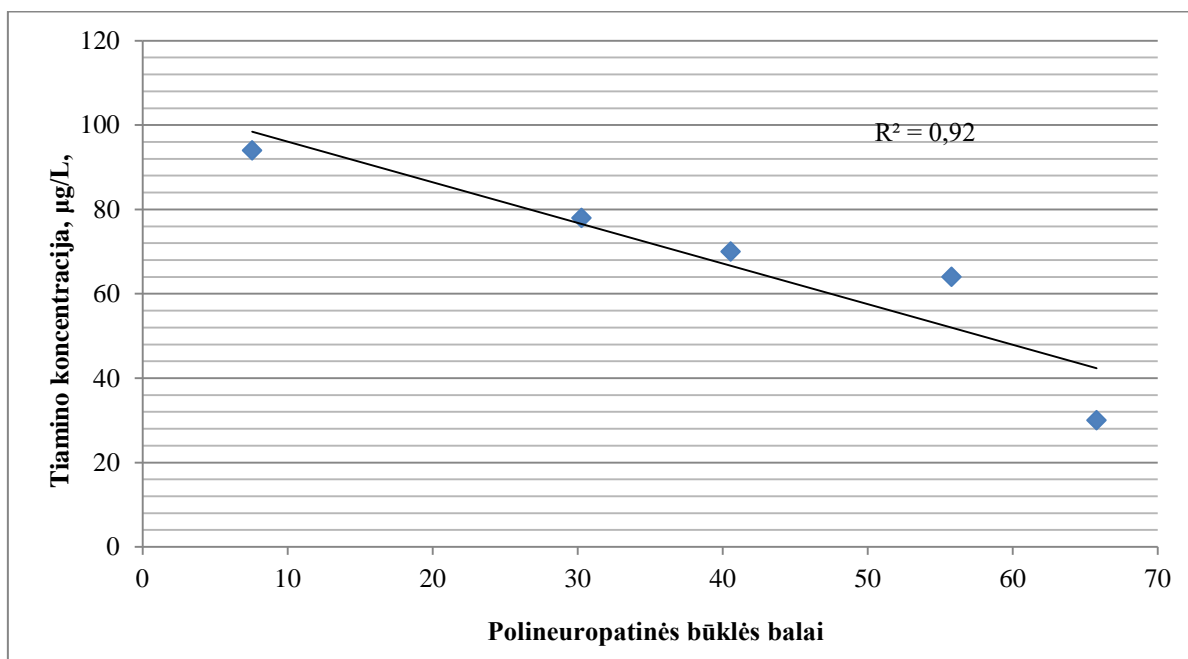
Analizuojant tiriamųjų tiamino koncentraciją kraujyje pastebėta, kad gydytojo paskirtos vitamino B<sub>1</sub> dozės skirtingai pakeitė jo kiekį kraujyje. Ypač ženkliai koncentracijos padidėjo po vienos dienos gydymo. Gydytojų aiškinimu, šį faktą galima paaiškinti tuo, kad didelė tiamino dozė organizme pasisavinama ne iš karto, todėl pradžioje jo koncentracija kraujyje labai padidėja, o vėliau greitėja jo sunaudojimas (dėl metabolizmo). Taip pat galima daryti prielaidą, kad didelei tiamino koncentracijai įtakos galėjo turėti kitos ligos, kuriomis galimai serga pacientas, pvz., kepenų cirozė, gastritas, sutrikdančios tiamino pasisavinimą ir kaupimą.

Prieš gydymą visų pacientų tiamino koncentracija kraujyje buvo mažesnė už normą, t.y. 80–120 µg/L, nurodomą moksliniuose šaltiniuose (Lu, Frank, 2008): E<sub>1</sub>–7,56 µg/L; A<sub>1</sub>–30,28 µg/L; B<sub>1</sub>–40,56 µg/L; C<sub>1</sub>–55,8 µg/L; D<sub>1</sub>–65,8 µg/L. Galima daryti prielaidą, kad pacientų būklė prieš gydymą polineuropatijos skalėje būtų įvertinta aukštesniais balais nei po vienos dienos gydymo, tačiau, neurologui įvertinus pacientų galimybes adekvačiai atsakyti į klausimus, jų būklės nustatymas prieš gydymą pagal klausimyną nebuvo atliktas.

Po dienos gydymo tiamino koncentracija kraujyje padidėjo (E<sub>2</sub>–1750,4 µg/L; A<sub>2</sub>–803,54 µg/L; B<sub>2</sub>–1502,39 µg/L; C<sub>2</sub>–1423,5 µg/L; D<sub>2</sub>–274,21 µg/L). Daugumos pacientų būklės vertinimo polineuropatijos skalėje balai buvo aukštesni už vidurkį (raumenyse E<sub>2</sub>–5; A<sub>2</sub>–3,6; B<sub>2</sub>–3,4; C–3,3; D<sub>2</sub>–1,33; jutimuose: E<sub>2</sub>–2; A<sub>2</sub>–1,37; B<sub>2</sub>–1,13; C<sub>2</sub>–1,13; D<sub>2</sub>–0,5;).

Po savaitės gydymo visų pacientų savijauta pagerėjo. Tiamino kiekis kraujyje dar išliko ženkliai aukštesnis už normą: koncentracijos kiekio vidurkis 954,17 µg/L (standartinis nuokrypis 575,3 µg/L).

Atliktos koreliacinės analizės tarp polineuropatijos skalės duomenų (po vienos dienos gydymo) ir tiamino koncentracijos kraujyje rezultatai pavaizduoti 3.28. paveiksle.



3.28. pav. Koreliacija tarp polineuropatijos skalės balų ir tiamino koncentracijos kraujyje.

Gauta neigiama stipri koreliacija (koeficientas  $R^2 = 0,92$ ) tarp polineuropatijos skalės duomenų (po vienos dienos gydymo) ir tiamino koncentracijos kraujyje (prieš gydymą) rodo, kad žema tiamino koncentracija kraujyje turėjo įtakos visų tirtų pacientų aukštiems polineuropatijos skalės balams.

## 4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Iki šiol WE nustatymui dažniausiai naudojami neurovizualiniai tyrimo būdai, kurie vertinami kaip nepakankamai tikslūs diagnozuojant šią ligą: MRT patikimumas vertinamas 53 proc. (Olanipekun, Bakinde ir kt., 2019), KT metodas naudojamas siekiant patvirtinti arba paneigti neurologinę patologiją, įsitikinti dėl kitų ligų galimos diagnozės (Philip, Salen, 2006).

Šiame darbe atlikto tyrimo metu buvo išbandytas naujas WE diagnozavimo metodas: išmatuota vitamino B<sub>1</sub> koncentracija kraujyje, duomenys palyginti su polineuropatijos skalės išraiška. Darbo naujumas yra tas, kad pirmą kartą WE diagnozavimo tikslais buvo siekiama įvertinti ryšį tarp polineuropatijos skalės duomenų ir tiamino koncentracijos kraujyje.

Pacientų neurologinė būklė nustatyta naudojant „Ištyrimo dėl kritinių polineuropatijos ir neuropatijos būklių“ klausimyną. Jį parengė Vilniaus universitetinės ligoninės neurologai Prancūzijoje naudojamo klausimyno, skirto parėzės lygiui nustatyti, pavyzdžiu (De Jonghe B, Sharshar, 2002). Palyginus šiuos klausimynus galima teigti, kad pagal juos abu pacientų būklė vertinama balais, nustatomas ligos sunkumo lygis. Mūsų atliekamo eksperimento metu, priešingai nei parėzės diagnozavimo atveju, nebuvo atliktas polineuropatijos vertinimas prieš gydymą, nes pacientai dar buvo sunkios būklės, todėl jiems nebuvo užduodami neurologinio pobūdžio klausimai: dėl sutrikusios kognityvinės funkcijos jie negebėjo adekvačiai vertinti situacijos ir atsakyti į specialistų užduodamus klausimus. Skiriasi pagal klausimynus vertintos sritys: pacientams, kuriems įtariama WE, buvo nustatyti jutimų, sausgyslių refleksų ir raumenų jėgos pokyčiai, o parėzės atveju – tik raumenų jėgos. Todėl nebuvo galimybių palyginti abiejų tyrimų rezultatų.

WE ligos nustatymo atveju kiekvieno paciento būklė įvertinta du kartus (praėjus parai ir savaitei po gydymo). Polineuropatijos skalės duomenų analizė parodė, kad po paros gydymo daugumos pacientų būklės vertinimo polineuropatijos skalėje balai buvo aukštesni už vidurkį: nustatyta, kad stipriausia susirgimo WE forma (pacientas E<sub>2</sub>) įvertinta 94 balais iš 108 (bendras vertinimo vidurkis 2,8 iš 8,5 balų), o tai rodo stipriausią ligos formą, o silpniausia – pacientui D<sub>2</sub>. Po savaitės gydymo tiaminu atliktas pakartotinis pacientų tyrimas parodė, kad jų visų būklė normalizavosi. Tai rodo, kad gydymas rezultatyvus.

Siekiant palyginti polineuropatijos skalės duomenis su tiamino koncentracija kraujyje, atliktas tyrimas naudojant HPLC.

Mokslinėje literatūroje (Pitel, Zahr ir kt., 2011) aprašomas WE ligos diagnozavimo tyrimas (imtis: 94 asmenys, iš jų 56 alkoholikai ir 38 sveiki), kurio metu buvo atlikti atminties, intelekto IQ vertinimo testai bei paraleliai tirtas tiamino kiekis kraujyje. Nustatyta, kad atmintis tiesiogiai susijusi su tiamino kiekiu. Mūsų atliekamo tyrimo metu, priešingai, nebuvo vertinami atminties pokyčiai, o gilinamasi į pakitimus raumenyse, sausgyslėse, jutimų srityje.

Palyginus polineuropatijos skalės duomenis (po vienos dienos gydymo) su tiamino koncentracijos kraujyje rezultatais (prieš gydymą), nustatyta stipri neigiama koreliacija,  $R = -0,92$ ; įvertinus raumenų jėgos pokyčius  $R = (-0,91; p = 0,03)$ ; jutimus –  $R = (-0,95; p = 0,01)$ ; sausgyslių refleksus  $R = (-0,91; p = 0,03)$ . Gautas statistiškai patikimas skirtumas (visos  $p$  reikšmės  $\leq 0,05$ ). Atlikus pirminius vertinimus skalės duomenis (po vienos dienos gydymo) su vitamino B<sub>1</sub> koncentracijos kraujyje rezultatais (prieš gydymą), nustatyta, kad žema tiamino koncentracija kraujyje turėjo įtakos visų tirtų pacientų aukštiems polineuropatijos skalės balams. Palyginus tiamino koncentracijos kraujyje koreliaciją (po dienos gydymo) su raumenų jėgos vertinimo duomenimis (po savaitės gydymo), gauta  $p = 0,59$ .

Po savaitės gydymo tiamino koncentracija išliko dar aukštesnė už normą. Gydytojų aiškinimu, pacientų, kuriems įtariama WE, tiaminas organizme pasisavinamas ne iš karto, nes tiriamieji dažniausiai serga kepenų ciroze (to rezultate sutrinka B<sub>1</sub> pasisavinimas). Nors gydymas tiaminu yra sėkmingas, tačiau reikia laiko, kad iki galo atsistatytų kepenys ir tiamino kiekis grįžtų į normas.

Šis eksperimentas gali būti plėtojamas ir toliau: į tyrimą rekomenduojama įtraukti didesnę pacientų, kuriems įtarta WE, imtį, taip pat kontrolinę asmenų grupę (siekiant palyginti duomenų validumą). Tyrimas būtų dar efektyvesnis, jeigu neurologams pavyktų parengti neuropatijos protokolą prieš gydymą tiaminu.

## IŠVADOS

1. Pacientų, kuriems įtarta WE, tiamino koncentracija kraujyje nustatyta naudojant aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos būdą: prieš gydymą koncentracijos vidurkis buvo 40 µg/L (s = 17,5 µg/L), po vienos dienos gydymo – 1150,81 µg/L (s = 601,4 µg/L), po savaitės – 954,17 µg/L (s = 575,3 µg/L).

2. Naudojant „Ištyrimo dėl kritinių polineuropatijos ir neuropatijos būklių“ klausimyną, įvertinta pacientų polineuropatijos bei miopatijos būklė: sausgyslių refleksų įvertinimo vidurkis 1,15 balo iš 2 (s = 0,38); raumenų jėgos – 3,4 balo iš 5 (s = 1,32); jutimų – 1,15 balo iš 2 (s = 0,54).

3. Nustatyta stipri neigiama koreliacija tarp polineuropatijos skalės duomenų (po dienos gydymo) ir tiamino kiekio kraujyje (prieš gydymą):  $R = -0,92$ . Žema tiamino koncentracija kraujyje turėjo įtakos tiriamųjų aukštiesiems polineuropatijos skalės balams.

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS  
BIOMOKSLŲ INSTITUTAS

Greta Krikštaponytė

Magistro baigiamasis darbas

**WERNICKE ENCEFALOPATIJA SERGANČIŲ ASMENŲ TIAMINO  
KONCENTRACIJOS KRAUJYJE KORELIACIJA SU  
POLINEUROPATIJOS SKALĖS DUOMENIMIS**

**SANTRAUKA**

**Darbo tikslas:** Ištirti Wernicke encefalopatija (WE) sergantiems asmenims priklausomybę tarp tiamino koncentracijos kraujyje ir polineuropatijos skalės duomenų.

**Darbo uždaviniai:**

1. Atlikti tiamino koncentracijos kraujyje nustatymą HPLC.
2. Naudojant polineuropatijos skalę, įvertinti Wernicke encefalopatijos lygį.
3. Įvertinti polineuropatijos skalės duomenų ir tiamino kiekio kraujyje koreliaciją.

Darbo metodai: tiamino koncentracijos kraujyje nustatymas naudojant aukšto efektyvumo skysčių chromatografą (HPLC).

Tyrimo objektas: Pacientai, kuriems įtarta WE – ūminis neurologinis sutrikimas, pasireiškiantis dėl vitamino B<sub>1</sub> trūkumo.

**Rezultatai ir išvados.** Pacientų kraujyje prieš gydymą vitamino B<sub>1</sub> kiekis buvo mažesnis už normą (80–120 µg/L): nustatytas 40 µg/L koncentracijos vidurkis (s = 17,5 µg/L), po vienos dienos gydymo – 1150,81 µg/L (s = 601,4 µg/L), po savaitės – 954.17 µg/L (s = 575,3 µg/L).

Pacientų polineuropatijos būklė įvertinta naudojant „Ištyrimo dėl kritinių polineuropatijos ir neuropatijos būklių“ klausimyną, pagal kurio duomenis parengtos



polineuropatijos skalės: sausgyslių refleksų įvertinimo vidurkis 1,15 balo iš 2, raumenų jėgos – 3,4 balo iš 5, jutimų – 1,15 balo iš 2.

Palyginus polineuropatijos skalės duomenis (po vienos dienos gydymo) su tiamino koncentracijos kraujyje rezultatais (prieš gydymą), nustatyta stipri neigiama koreliacija,  $R = -0,92$ : įvertinus raumenų jėgos pokyčius  $R = -0,91$ ; jutimus –  $R = -0,95$ ; sausgyslių refleksus  $R = -0,91$ . Atlikus pirminius vertinimus skalės duomenis su vitamino B<sub>1</sub> koncentracijos kraujyje rezultatais, nustatyta, kad žema tiamino koncentracija kraujyje turėjo įtakos visų tirtų pacientų aukštiesiems polineuropatijos skalės balams.

Greta Krikštaponytė

Master thesis

**THE CORRELATION OF BLOOD THIAMINE CONCENTRATIONS  
WITH POLYNEUROPATHY SCALE DATA IN PATIENS WITH  
WERNICKE'S ENCEPAHLOPATHY**

**SUMARRY**

**Aim of the research:** To investigate the relationship between thiamine blood levels and polyneuropathy scale data in with Wernicke encephalopathy (WE) patients.

**Work objectives:**

1. Perform blood thiamine concentration determination by HPLC.
2. Assess the level of Wernicke encephalopathy using the polyneuropathy scale.
3. To evaluate the correlation between polyneuropathy scale data and blood thiamine levels.

**Methodology:** Determination of blood thiamine concentration using high performance liquid chromatography (HPLC).

**Object of research:** patients with suspected WE - acute neurological disorder caused by vitamin B1 deficiency.

**Results and conclusions** Patients had below-normal vitamin B1 levels before treatment (80–120 µg / L): a mean concen.tration of 40 µg / L (s = 17,5 µg / L) and 1150,81 µg / L (s = 601,4 µg / L) was determined after one day of treatment, a week later – 954,17 µg / L (s = 575,3 µg / L).

Patients' polyneuropathy condition was assessed using the "Assessment of Critical Polyneuropathy and Neuropathy" questionnaire, according to which polyneuropathy scales were prepared: the average scores of tendon reflexes was 1,15 points out of 2, muscle strength was 3,4 points out of 5, sensitivity was 1,15 points out of 2.

After comparing the data of the polyneuropathy scale (after one day of treatment) with the results of blood thiamine concentration (before treatment), a strong negative correlation was found,  $R = -0.92$ : after estimating the changes in muscle strength  $R = -0.91$ ; sensitivity -  $R = -0.95$ ; tendon reflexes  $R = -0.91$ . Preliminary evaluations of scale data with vitamin B1 blood levels showed that low blood thiamine levels contributed to high polyneuropathy scale scores in all patients studied.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. **Albert S.M. (2007).** Projecting neurologic disease burden: difficult but critical. *Neurology*, 68 (5), 322-310.
2. Anand P. Gold Dr. Bystagmus Wernicke's Encephalopathy. *Images in Clinical Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMicm1615499.
3. **Andlin-Sobocki P., Budrys V., Rastenytė D., Jatužis D. (2005).** Išlaidos ligoniams, sergantiems galvos smegenų ligomis, Lietuvoje. Originalūs moksliniai darbai. *Neurologijos seminarai*, 9(26), 242-249.
4. **Anusevičienė O.V., Cibas P., Lilienė L. (2002).** Žmogaus anatomija ir fiziologija. Kaunas: „Linos pasaulis“, 264.
5. **Arts N.J., Walvoort S.J., Kessels R.P. (2017).** Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 2875-2890.
6. **Baloh R. (2007).** Neuro-ophthalmology. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 450.
7. **Bates C. J. (1999).** Diagnosis and detection of vitamin deficiencies, *Br. Med. Bull*, 55 (3), 643-657.
8. **Bonner A.B., Thomson A.D., Cook C.H. (2004).** Alcohol nutrition and brain function. In *Nutrition and Alcohol: Linking Nutrient Interactions and Dietary Intake*, 145-172.
9. **Budrys V. (2009).** Klinikinė neurologija. *Vaistų žinios*, 311-624.
10. **Daknevičiūtė E. (2016).** Neuroninių signalų virsmų tyrimas žiurkės viršutiniuose kalneliuose [magistrinis darbas]. Kaunas: LSMU.
11. **Dauber W. (2013).** Kišeninis žmogaus anatomijos atlasas. Vilnius: Mokslų ir enciklopedijų leidimo centras, 568.
12. **Dilingas H., Reimeris C. (2000).** Psichiatrija ir psichoterapija. Vilnius: Avicena, 271.
13. **DiSalle F.H., Duvernoy P., Babischong T., Scarabino U., Salvolini U. (2005).** *Atlas of Morphology and Functional Anatomy of the Human Brain*. New York: Springer, 128.
14. **DiNicolantonio J.J., Niazi A.K., Lavie C.J., O'Keefe, J.H., Ventura, H.O. (2013).** Thiamine Supplementation for the Treatment of Heart Failure: A Review of the Literature. *Congest Heart Fail*, 19(4), 214-22.
15. **Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R., Leone M.A. (2012).** EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy, 1(51), 86-90.

16. **Gubler C.J. (1991).** Thiamin, in: L. J. Machlin (ed.): Handbook of Vitamins, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, 233-281.
17. **Hazell A.S., Faim S., Wertheimer G., Silva V.R., Marques C.S. (2013).** The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting issue. *Neurochem Int*, 62(5), 796-802.
18. **Hebben N., Milberg W. (2002).** Essentials of Neuropsychological Assessment. John Wiley & Sons, Vol 70, 288.
19. **Heap L.C., Pratt O.E., Ward R.J. (2002).** Individual susceptibility to Wernick–Korsakoff syndrome and alcoholism induced cognitive deficit: impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. *Psychiatric Genetics*, 12, 217-224.
20. **Herculano H.S. (2016).** The human advantage. A new understanding of how our brain became remarkable. Mitt press, 250.
21. **Johnson J.M., Fox V. (2018).** Beyond Thiamine: Treatment for Cognitive Impairment in Korsakoff's Syndrome. *Psychosomatics*, 59 (4), 311-317.
22. **Isenberg Grzeda E., Kutner H.E., Nicolson S.E. (2012).** Wernicke-Korsakoff syndrome: underrecognized and undertreated. *Psychosomatics*, 53(6), 507-516.
23. **Jatužis D., Gleiznienė R. (2009).** Neurovizualiniai tyrimo metodai. Klinikinė neurologija. Sudarytojas ir mokslinis redaktorius Budrys V. Vilnius: vaistų žinios, 22 (5), 895-96.
24. **De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucher J.P. et al. (2002).** Paresis Acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAM*, 288 (22), 2859-2867.
25. **Karakonstantis S., Galani D., Korela D., Maragou S., Arna D., Basta M. (2020).** Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. *Neurosci*, 23(5), 384-386.
26. **Kopelman M.D. (2002).** Disorders of memory. *Brain: J Neurol*, 125, 2152-2190.
27. **Liu D., Ke Z., Luo J. (2017).** Thiamine deficiency and Neurodegeneration: the interplay among oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy. *Mol Neurobiol*, 54(7), 5440-5448.
28. **Lu J., Frank E. L. (2008).** Rapid HPLC Measurement of Thiamine and Its Phosphate Esters in Whole Blood. *Clinical Chemistry* 54 (5), 901-906.
29. **Maruška A., Kornyšova O., Machtejevas E. (2005).** Efektyviosios skysčių chromatografijos pagrindai. Kaunas, 199.
30. **Martin P.R., Singleton C.K., Hiller - Sturmhöfel S. (2003).** The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*, 27, 134-142.

31. **McKeon A., Frye M.A., Delanty N. (2008).** The alcohol withdrawal syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79(8), 854-62.
32. **Narvilienė D. (2012).** Būtinioji medicinos pagalba ir intensyvioji slauga, Kaunas: Vitae Litera, 327.
33. **Netravathi M., Sinha S., Taly A.M. (2009).** Hyperemesis gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy *J R Coll Physicians Edinb*, 39, 12-128.
34. **Norton S., Matthews F.E., Brayne C. (2013).** A commentary on studies presenting projections of the future prevalence of dementia. *BMC Public Health*, 13, 10-1.
35. **Parnarauskienė R., Ryliskienė K. (2009).** Mitybinės-metabolinės nervų sistemos ligos. *Klinikinė neurologija. Sudarytojas ir mokslinis redaktorius Budrys V. Vilnius: vaistų žinios*, 17, 789-812.
36. **Perlmutter D., Loberg K. (2015).** Tylieji Smegenų žudikai. Vilnius: Alma litera, 347.
37. **Pitel A., Zahr N. M., Jackson K., Sassoon A. S., Rosenbloom M. J., Pfefferbaum A. (2011).** Signs of Preclinical Wernicke's Encephalopathy and Thiamine Levels as Predictors of Neuropsychological Deficits in Alcoholism without Korsakoff's Syndrome, 36, 580–588.
38. **Rastenytė D., Obelienienė D., Kondrackienė J., Gleiznienė. (2003).** Užsėtęsio nėščiųjų vėmimo sukelta Wernicke encefalopatija. *Medicina Klinikinis atvejis*, 39, Vol. 1.
39. **Sechi G., Serra A. (2007).** Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 6 (5), 442-55.
40. **Shabbir S., Tong O., Gluck L., Robbins M. (2018).** Convergence Spasm in Wernicke Encephalopathy. *Neurohospitalist*, 8(1), NP1-NP2.
41. **Shikata E., Mizutani T., Kokubun Y., Takasu T. (2000).** 'Iatrogenic' Wernicke's encephalopathy in Japan, 44(3), 156-61.
42. **Tallaksen C.M., Bell H., Böhmer T. (1993).** Thiamin and thiamin phosphate ester deficiency assessed by high performance liquid chromatography in four clinical cases of Wernicke encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(3), 712-6.
43. **Talwar D., Davidson H., Cooney J., O'Reilly D. (2000).** Vitamin B1 status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: Comparison with erythrocyte transketolase activation assay, *Clinical Chemistry*, 46(5), 704-710.

44. **Thomson A.D. (2000).** Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke –Korsakoff Syndrome. *Alcohol and Alcoholism*, 220.

45. **Thomson A.D., Cook C.H. (2002).** The Royal College of Physicians Report on Alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the Accident and Emergency Department. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 513-521.

46. **Thomson, A.D., Marshall E.J. (2005).** The natural History and Pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol and Alcoholism*, 41, 151-158.

47. **Olanipekun T.O., Bakinde N., Effoe V.S., Snyder R. (2019).** Further Considerations on the Benefits of Thiamine Administration in Patients With Septic Shock. *Crit*, 47(2), 153-154.

48. **Osiezagna K., Ali S., Freeman C., Barker N.C., Jabeen S., Maitra S., Olagbemi Y., Richie W., Bailey R.K. (2013).** Thiamine deficiency and delirium *Innow Clin Neurosci*, 10 (4), 26-32.

49. **Whitehead A.L., Julious S.A., Cooper C.L., Campbell M.J. (2016).** Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res*, 25(3), 1057-73.

50. **Wooley J. A. (2008).** Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr Clin Pract*, 23 (5), 487-93.

51. **Xanthakos S.A. (2009).** Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am*, 56, 1105-21.

52. **Xiang Y., Liu Y., Lee M.L. (2006).** Ultrahigh pressure liquid chromatography using elevated temperature. *Chromatography*, 1104(1–2), 198-202.

### **Interneto puslapiai**

1. **Davis R., Icke G. (1983).** Clinical chemistry of thiamine. *Adv Clin Chem*, 23, 93-140 [žiūrėta 2018-11-25]. Prieiga: <https://publications.lsmuni.lt/object/elaba:4858784/>.

2. **Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P. (2014).** Diseases of the nervous system caused by nutritional deficiency. In: Ropper A, ed. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional, 1161-1187. [žiūrėta 2018-11-20]. Prieiga: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.116.013048>.

**3. Philip N., Salen M. D. (2018).** Adjunct Clinical Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Temple University School of Medicine; Research Director, Emergency Medicine Education, St Luke's Hospital. 2018. [žiūrēta 2018-11-27]. Prieiga: <https://emedicine.medscape.com/article/794583-overview>.

**4. Oudman E., Wijnia J.W., Oey M.J., Dam M.J., Postma A. (2007).** Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. *Psychiatry Clin. Neurosci* Oct, 72 (10), 774-779. [žiūrēta 2018-11-27]. Prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/>.



## Neurologinio ištyrimo protokolas dėl kritinių būklių polineuropatijos ir miopatijos

## 1. Skundai

	Skausmas		Tirpimas		Nejautra		Silpnumas	
	Taip	Ne	Taip	Ne	Taip	Ne	Taip	Ne
<b>Ranka</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Koja</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. Jutimų sutrikimai

		Dešinė			Kairė		
		0	1	2	0	1	2
<b>Ranka</b>	Skausmas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lietimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vibracija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Koja</b>	Padėtis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Skausmas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lietimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vibracija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Padėtis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vertinimas balais: 0 – be pakitimų; 1 – sumažėję; 2 – dideli

## 3. Sausgyslių refleksų pokyčiai

	Dešinė			Kairė		
	0	1	2	0	1	2
<b>Dvigalvio r.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Žastinio-stipininio r.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Kelio</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Achilo</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vertinimas balais: 0 – be pakitimų; 1 – sumažėję; 2 – dideli.

## 4. Raumenų jėga

	Dešinė						Kairė					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
<b>Dilbio tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dilbio lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Riešo tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Klubo lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Klubo tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pėdos lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vertinimas balais: 0 – nėra raumens susitraukimo pokyčių; 1 – minimalūs sutrikimai judesiuose; 2 – silpniau pasipriešina traukai, fiksuojami nežymūs judesių sutrikimai plokštumoje; 3 – įveikia traukos jėgą, bet negali pasipriešinti trukdymui; 4 – jėga sumažėjusi, bet gali pasipriešinti trukdymui ir traukos jėgai; 5 – jėga sumažėjusi, negali pasipriešinti trukdymui.