

საჭმლის მომწელებელი სისტემის უკმარისობასთან ასოცირებული ნეიროდეგენერაციული სინდრომების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა.

თ. კოდუა, მ. მეფარიძე, მ. ჯებაშვილი, ქ. ლაშხი (თსსუ შინაგან სნეულებათა №1 კათედრა, მეცნიერებათა აკადემიის რადიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო).

Treatment and diagnostic schemes for neurodegenerative syndromes associated with digestive tract diseases.

T. Kodua, M. Meparidze, M. Jebashvili, K. Lashkhi

(The Chair of Internal Medicine №1 of State Medical University & The Institute of Radiology of Academic of Sciences, Tbilisi, Georgia).

შრომის მიზანია ბაზისური სამკურნალო სქემების შემუშავება დიგესტიური სისტემის უკმარისობისას აღმოცენებული ნეიროფსიქიკური დარღვევების დროს. შესწავლილია 213 ზრდასრული ქრონიკული ავადმყოფი დიგესტიური ტრაქტის უკმარისობით, მათ შორის ღვიძლის უკმარისობით, გაღიზიარებული ნაწლავის სინდრომით და სხვა პათოლოგიით. კვლევის მეთოდებიდან გამოყენებულია თავის ტვინისა და მუცლის დრუს ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსით კვლევა. (Magnetom-Open-Viva Siemens) და სხვა საშუალებები. მკურნალობა წარმოებდა პროტონული ტუმბოს პრეპარატებით, ანტიჰიპერამონემიური პრეპარატებით და სხვა. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ თავის ტვინსა და საჭმლის მომწელებელ სისტემას შორის არსებობს მჭიდრო ურთიერთკავშირი და ნაწლავის ნერვული სისტემა შეიძლება წარმოვიდგინოთ, როგორც სივრცობრივად თავის ქალაღან გამოწვევლილი ლიმბიკური სისტემის ნაწილი.

გასაღები სიტყვები:

დიგესტიური სისტემის უკმარისობა, ნეიროდეგენერაციული სინდრომი, გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსი, ლიმბიკური სისტემა.

The aim of our study is to propose the basic treatment schemes for the disorders of digestive system that often characterized with neuropsychological syndromes. 213 patients with chronic gastrointestinal diseases, liver or digestive tract failure was presented consequently due to hepatitis or irritable bowel syndrome. For assessing status of CNS and gastrointestinal tract were used cranial and abdominal MRI (Magnetom-Open-Viva Siemens) ect. Treatment included: proton pump inhibitors, antihyperammoniemics ect. The result of the studies show, that there is close interactions between brain and gastrointestinal tract. The closeness of those connections with limbic system allows us to imagine INS as specially enlarged part of limbic system which outcomes from cranium and is located along the greatest endocrine organ-intestine.

Key words:

Digestive system failure, neurodegeneration syndrome, irritable bowel syndrome, MRI, limbic system.

აბსტრაქტი

ცნს არეგულირებს ორგანიზმსა და გარემოს შორის ურთიერთკავშირს, რაც სასუნთქი და საჭმლის მომნელებელი სისტემების მეშვეობით ხორციელდება. სტაბილური შინაგანი გარემო (ჰომეოსტაზი) შეიძლება შენარჩუნებული იქნას მისი კომპონენტების ცვალებადობის მიუხედავად, ხოლო ორგანიზმის გარემოსთან ნორმალური ურთიერთქმედება (ადაპტაცია) პათოლოგიის პირობებში შეიძლება შეიცვალოს მალადაპტაციით. ეს უკანასკნელი უხშირესად ნეიროფსიქიკური პათოლოგიის სახით ვლინდება. საჭმლის მომნელებელი სისტემა (სმს) ამარაგებს ცნს-ს საკვებითა და მნიშვნელოვანი ნაერთების საშენი მასალით. უკანასკნელ წლებში ნეიროვიზუალიზაციის მეთოდების გამოყენებით ზუსტად იქნა განსაზღვრული ტვინსა და კუჭ-ნაწლავს შორის რეციპროკული ურთიერთქმედების განმაპირობებელი გზები, ნივთიერებები და უბნები (1, 2). ნეიროფსიქიკური სინდრომების მკურნალობა აუცილებლად უნდა მოიცავდეს დიგესტიური სისტემის ფუნქციების მოწესრიგებას, თუნდაც არასასურველი გასტროინტესტინური ეფექტების თავიდან ასაცილებლად, რაც თითქმის ყველა ცნობილ ფსიქო-და ნეიროტროპულ პრეპარატს ახასიათებს. ფარმაკოთერაპიის განვითარებამ ცხადყო, რომ ზოგიერთი ფსიქოტროპული პრეპარატი ეფექტურია კუჭ-ნაწლავის დაავადებათა მკურნალობაში (ეგლონილი, ბაკლოფენი და სხვ.) და პირიქით – ტრადიციულ წყლულის სამკურნალო პრეპარატებს (ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი და სხვ.) აღმოაჩნდათ ძლიერი ანტიდეპრესანტული აქტივობა. სულ უფრო მეტი ფსიქიატრი და თერაპევტი განიხილავს გასტროენტეროლოგიურ დარღვევებს, როგორც დეპრესიის მნიშვნელოვან შემადგენელ ნაწილს (3). აქედან გამომდინარე შრომის მიზანია ბაზისური სამკურნალო სქემების შემუშავება დიგესტიური სისტემის უკმარისობისას აღმოცენებული ნეიროფსიქიკური დარღვევების დროს.

მასალა და მეთოდები

შესწავლილ იქნა 25-დან 72 წლის ასაკამდე 213 ავადმყოფი დიგესტიური სისტემის სხვადასხვა ქრონიკული პათოლოგიით, რომელთაც აღენიშნებოდათ დარღვევები ნეიროფსიქიკური სფეროს მხრივ, მათ შორის, მამაკაცი – 138, ქალი – 75. საკონტროლო ჯგუფში შედიოდა 17 ასაკით შესაბამისი, ობიექტური გამოკვლევებით პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. პაციენტებს აღენიშნებოდათ ღვიძლის და დიგესტიური ტრაქტის უკმარისობა, შესაბამისად ჰეპატიტის ან გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომის გამო.

ცნს-ისა და გასტროინტესტინური ტრაქტის (კუჭი, პანკრეასი, ღვიძლი, ნაწლავები) მდგომარეობის შესაფასებლად ვიყენებდით შემდეგ მეთოდებს: ფსიქომეტრული ტესტები – რიცხვების შეერთების ტესტი –A, "ვარსკვლავის" ტესტი, ფიბროგასტროსკოპალიდური ინდექსი (Olympus 600), თავის ტვინისა და მუცლის ღრუს ბირთვულ-მაგნიტური ტომოგრაფია (Magnetom-Open-Viva.Siemens), სისხლისა და შარდის ლაბორატორიული გამოკვლევები - ალტ, ასტ, კრეატინინი, ბილირუბინი, გლუკოზა, C-პეპტიდი, ზრდის ჰორმონი, პროთრომბინის ინდექსი, საერთაშორისო ნორმალიზებული შეფარდება, ლიპალიდური ინდექსიდებისა და პროტეინების ცვლა, Mn და Cu-ის შემცველობა (Roche Cobas Miros Multi-Analyzer).

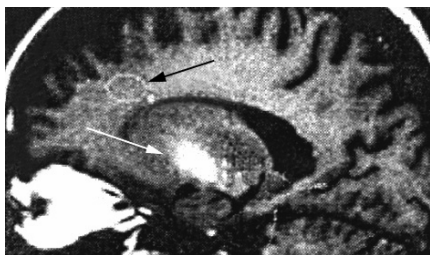
მკურნალობის ბაზისურ სქემად გამოიყენებოდა: პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, ვიტამინები, ანტიჰიპერამონემიური პრეპარატები (ლაქტულოზა, ჰეპა-მერცი).

ჰეპატოენცეფალოპათიის და ვილსონის დაავადების დროს მკურნალობის ბაზისურ სქემას ემატებოდა გალცინი (თუთიის აცეტატი), ხოლო გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის დროს კი – დუსპატალინი. გამოკვლევები ტარდებოდა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. მიღებული შედეგების დამუშავება მოხდა მათემატიკური სტატისტიკის მეთოდებით (Windows პროგრამული უზრუნველყოფით, SPSS, ვერსია 10.0.7, Chicago). ცვლადებს შორის დამოკიდებულების დასადგენად გამოყენებულია პეარსონ-ის კორელაციის კოეფიციენტი.

შედეგები და განსჯა

ღვიძლის დაავადებით შეპყრობილთა თავის ტვინში მრტ-თი გამოვლინდა დამახასიათებელი ცვლილებები მკრთალი ბურთების არეში (4). ამ ცვლილებების ინტენსივობის შესაფასებლად შემოღებულია ე.წ. პალიდური ინდექსი, რომელიც წარმოადგენს თავის ტვინში ნივთიერებათა ცვლის საბოლოო პროდუქტის, ამონიუმის შემცველობის ინდიკატორის - მანგანუმის ნახევრად რაოდენობრივ მაჩვენებელს (5,6). მისი გამოთვლა ხდება პალიდური და პრეფრონტული ქერქქვეშა არეების სიგნალის ინტენსივობის შეფარდებით. შეფარდება მრავლდება 100-ზე პროცენტული სიდიდის მისაღებად (იხ. სურ. №1).

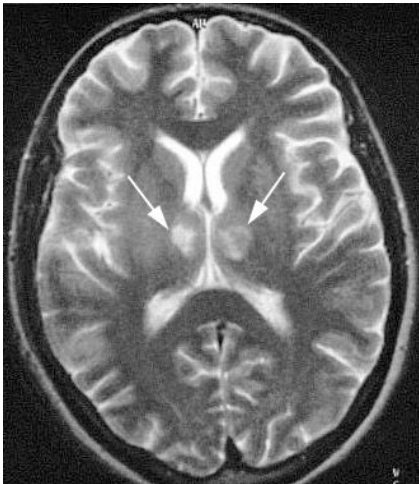
სურ. №1. პალიდური ინდექსის განსაზღვრის სქემა



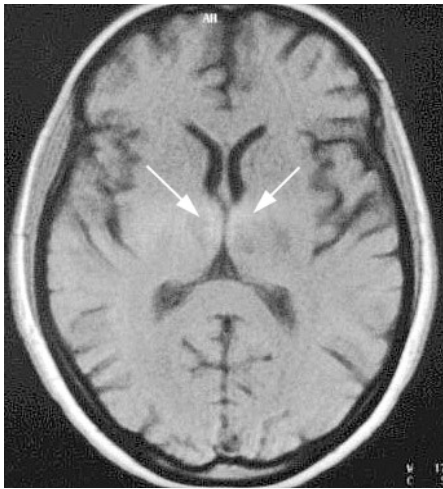
სურ. №1-ზე თეთრი ისარი უჩვენებს მკრთალ ბირთვს, ხოლო შავი ისარი მიმართულია ქერქქვეშა პრეფრონტული არის თეთრი ნივთიერების იმ უბნისაკენ, სადაც ხდება სიგნალის ინტენსივობის გაზომვა.

ქერქქვეშა არე და კერძოდ, მკრთალი ბირთვები განსაკუთრებით მგრძობიარეა ეგზოგენური და ენდოგენური ინტოქსიკაციისადმი, ხოლო პრეფრონტალურ ქერქქვეშა არეში მოთავსებულია პირველადი ყურადღების სისტემა, რომლის "სიფხიზლე" პირდაპირ კორელაციაშია თავის ტვინის გლუკოზით და ჟანგბადით მომარაგებასა და ინტოქსიკაციის ხარისხთან (7). ამდენად, გასაგებია, პალიდური ინდექსის განსაზღვრის მნიშვნელობა საჭმლის მომნელებელი ორგანოების დაავადებების დროს. ჩვენი მონაცემებით, პალიდური ინდექსი აღმოჩნდა კუჭ-ნაწლავის პათოლოგიის როგორც დიაგნოზის, ასევე მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებელი ყველაზე სარწმუნო მაჩვენებელი. მკურნალობამდე პალიდური ინდექსი მომატებული იყო ღვიძლის პათოლოგიით დაავადებულთა 86%-შიც.

სურ. №2. თავის ტვინის მრტ მკურნალობამდე



სურ. №3. თავის ტვინის მრტ მკურნალობის შემდეგ



№2 და №3 სურათებზე გამოსახულია ვილსონის დაავადების მქონე ქალის თავის ტვინის მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. მკურნალობამდე თავის ტვინის მრტ გამოკვლევით აღინიშნა პალიდური ჰიპერინტენსივობა, როგორც T1 ისე T2-შეწონილ გამოსახულებებში. სისხლში მომატებული იყო ცერულოპლაზმინის და მანგანუმის რაოდენობა, 24-საათიან შარდში – სპილენძის რაოდენობა. ზემოთ აღწერილი მკურნალობის სქემის ჩატარების შემდეგ კლინიკური მდგომარეობა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა (ქალმა დაიწყო სწავლა). ასევე გამოსწორდა თავის ტვინის მრტ მონაცემები.

საინტერესოა რომ, პალიდურ არეში სიგნალის ინტენსივობის ცვლილება აღინიშნა გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომით დაავადებულებში. ამ მოვლენის ინტერპრეტაცია ძნელია, რადგან ლიტერატურაში მსგავი ცნობები არ აღმოჩნდა, თუმცა შეიძლება დავუშვათ, რომ:

- გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის დროს ქერქქვეშა კვანძების დაზიანება თავისთავად პათოლოგიური პროცესის შემადგენელი ნაწილია.
- გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომთან ასოცირებულია საჭმლის მომნელებელი სხვა ორგანოების დაზიანება, რომელთა ჯამური ეფექტი განაპირობებს თავის ტვინის ზემოთ აღნიშნულ ცვლილებებს.

ამ ჰიპოთეზების უარყოფას ან დამტკიცებას შემდგომი დაკვირვება ესაჭიროება. თუმცა, დღეისათვის უდავოა, რომ ჰეპატოცენტრალური სამკურნალო პრეპარატებს დადებითი ეფექტი აქვს გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის მკურნალობაში.

კვლევის შედეგები მიუთითებენ, რომ თავის ტვინსა და საჭმლის მომნელებელ სისტემას შორის არსებობს ორმხრივი მჭიდრო ურთიერთკავშირი, როგორც ნორმაში, ასევე პათოლოგიაში. საჭმლის

მონელების ფუნქციათა რეგულაციას ახორციელებს ნერვული და ჰორმონული მექანიზმები. ნერვული კომპონენტებია: ცენტრალური ნერვული სისტემა, ავტონომიური ნერვული სისტემა და ნაწლავის ნერვული სისტემა. ცენტრალური ნერვული სისტემა ნებელობით აკონტროლებს ყლაპვასა და გარეთა ანალური სფინქტერის შეკუმშვას, უნებლიეთ კი – ემოციურ, სტრესთან დაკავშირებულ და პირობით-რეფლექსურ რეაქციებს, მას შეუძლია აგრეთვე სენსორული ინფორმაციის ინტერპრეტაცია და ორგანოს ფუნქციის მოდულირება, უმთავრესად, დათრგუნვა სიმპათიკური ნერვული სისტემის (რომელიც ძირითადად ინჰიბიტორული ხასიათისაა) გზით მოსული სიგნალის საპასუხოდ; პარასიმპათიკური ბოჭკოები მასტიმულირებელ ფუნქციას ასრულებენ. ვაგუსი და სხვა სენსორული და ავტონომიური ნერვული რკალები აკავშირებს ცენტრალურ და ნაწლავის ნერვულ სისტემებს ერთმანეთთან. ეს კავშირი იმდენად მჭიდროა ლიმბიკურ სისტემასთან, რომ ნაწლავის ნერვული სისტემა შეიძლება წარმოვიდგინოთ როგორც სივრცობრივად თავის ქალიდან გამოწევილი ლიმბიკური სისტემის ნაწილი;

ლიმბიკური სისტემა წარმოადგენს თავის ტვინში არსებულ ნერვული გზებისა და ქსელებისაგან შემდგარ კომპლექსს, რომელიც ახორციელებს ინსტიქტებისა და გუნება-განწყობის გამოხატვას ორგანიზმის ენდოკრინული და ჰუმორული სისტემების საშუალებით. მის შემადგენლობაში შედის ნუშისებრი ბირთვი, ჰიპოკამპუსი და ჰიპოთალამუსი. ეს სისტემა აკონტროლებს ძირითადი ინსტიქტების ფუნქციას (თვითგადარჩენა, საკვების მოპოვება, გამრავლება და სხვ.), შიშის, მრისხანებისა და სიამოვნების გამოხატვას. თავის ტვინის ამ არაცნობიერი სისტემის ნაწილის ნაწლავური ლოკალიზაცია კარგად ხსნის ნაწლავის რეაქციას სხვადასხვა ემოციაზე.

საკამათო აღარ არის გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის განმარტება, როგორც თავის ტვინ-ნაწლავის ღერძის დისრეგულაციის გამოვლინება; ჩვენი აზრით, შესაძლებელია, რომ გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი ღვიძლისძიერი ენცეფალოპათიის ანალოგიით, ენტერო-ენცეფალოპათიად, ან სპლანქნო-ენცეფალოპათიად, ან ვისცერო-ენცეფალოპათიად იწოდებოდეს. მკურნალობაში ენცეფალოპათიის სამკურნალო პრეპარატების (ლაქტულოზის, ლაქტიტოლის, ორნიტინ-ასპარტატის) ჩართვა დადებით ზემოქმედებას იწვევს მუცლის ტკივილსა და შებერილობაზე (დისკომფორტზე), და ხელს უწყობს ბიოქიმიური პროცესების კორექციას თავის ტვინში: უმჯობესდება ენერგეტიკული მომარაგება, ოსმოლიტების ბალანსი (იხსნება ასტროციტების შეშუპება), ქვეითდება ამონიუმისა და მძიმე მეტალების (Cu, Mn) შემცველობა. შესაბამისად, სწორდება ყურადღების კონცენტრაციის უნარი, მეხსიერება, ოპერატიული აზროვნება და ენცეფალოპათიის სხვა ნიშნები.

Summary

213 patients with chronic gastrointestinal diseases and neuropsychological disturbances and 17 healthy persons, age range from 25 till 72 were included in the study. Males – 138, females – 75. Liver or digestive tract failure was presented consequently due to hepatitis or irritable bowel syndrome.

The following methods for assessing status of CNS and gastrointestinal tract were used: After a therapist's and neurologist's consultation all patients underwent: psychometric tests – number connection test – A, "star" test; Fibro-gastro-duodenoscopy (Olympus 600), Cranial and abdominal MRI (Magnetom-Open-Viva. Siemens); Blood and urine analysis (ALT, AST, creatinine, bilirubine, glucose, C-peptide, growth hormone, prothrombin index, INR, lipaliduri indeqsid and protein metabolism, Mn and Cu) on Roche Cobas Miras Multi-Analyzer.

The basic scheme of treatment included: proton pump inhibitors, vitamins, antihyperammoniemics (lactulose, Hepa-Merz). In cases of hepatoencephalopathy and Wilson diseases Galzin (Zn acetate) was added, and in case of IBS – duspataline.

The examinations were conducted before and after treatment.

Statistical analysis of our material was performed by the methods of mathematical statistics (Windows, SPSS, Chicago). Pearson's correlation coefficient was used for the establishment of correlations between variables.

Basal ganglia signal intensity appears as a correlate of gastrointestinal pathology on cranial MRI.

Pallidal index represents the best indicator for the diagnostics and evaluation of treatment effectiveness of the gastrointestinal disease.

Number connection test (part-A) appeared to be the most convenient, timeless and valuable test in defining the degree of severity of disease in these patients.

The basic scheme of treatment included: proton pump inhibitors, vitamins, antihyperammoniemics (lactulose, Hepa-Merz); In case of hepatoencephalopathy and/or Wilson disease Galzin (Zn acetate) was added to the basic scheme of treatment; In case of irritable bowel syndrome – Duspataline was supplied.

The basic treatment scheme was beneficial for all patients.

Cranial MRI revealed pathological changes in white matter (4). Intensity of a signal on the brain MRT was measured in the areas of pallidal ganglia and prefrontal white matter in the T1-weighted image. Ratio of these two indices multiplied by 100 give a value of pallidal index, which at the same time represents a semi-quantitative index of brain Manganese concentration in vivo (5,6) .

Subcortical area, especially, "Globus Palidus" is sensitive to the external and internal intoxication, while prefrontal subcortical area is responsible for the primary attention. "Awake" primary attention system is directly correlated with supply of the brain by glucose and oxygen and also with degree of intoxication.

Thus, the importances of the measurement of pallidal index in patients with digestive pathologies are clear. Pallidal index represents the best indicator for the diagnostics and evaluation of treatment effectiveness of the gastrointestinal disease. We revealed increased value of pallidal index in 86% of patients with liver diseases before treatment.

It is interesting and important that pallidal signal intensity was revealed in patients with IBS. The interpretation is difficult but we suggest that:

- The lesion of subcortical area of patients with IBS is one of the leading components of the pathology.
- Commonly, the damage of other GI organs is associated with IBS and this leads to changes in the brain.

More studies are necessary to prove this hypothesis, but today, it is clear that treating hepatoencephalopathy has positive effect on the treatment of IBS.

The study results show that there are the close interactions between brain and gastrointestinal tract in normal condition as well as in pathological processes. Digestive functions are regulated by neural and hormonal mechanisms. Neural system components are central, autonomic and intestinal nervous systems. CNS voluntarily controls swallowing and contraction of external anal sphincter and involuntarily – emotional, stress related and conditioned responses. The CNS also interprets sensory information and also serves to modulate function via tonic input from the sympathetic nervous system that is primarily inhibitory. The parasympathetic fibers, via the nervus vagus, serve primarily as stimulants, particularly, in the esophagus and stomach. That is vagus and other sensory and autonomous nervous pathways that make connections between central and enteric nervous systems. The close relations of these connections with limbic system allows us to imagine INS as specially enlarged part of limbic system which outcomes from cranium and is located along the greatest endocrine organ – intestine.

The limbic system is the collective name for structures in the human brain involved in emotion, motivation, and emotional associations with memory. It affects motivation. The limbic system plays its role in the formation of memory by integrating emotional states with stored memories of physical sensations. The limbic system includes many different cortical and subcortical brain structures and operates by influencing the endocrine system and the autonomic nervous system. The following regions generally considered to be the part of the limbic system: amygdala, hippocampus and hypothalamus. This system regulates the autonomic nervous system via endocrin and humoral systems. Affects and regulates blood pressure, heart rate, hunger, thirst, the sleep/awake cycle; aggression pleasure and fear. The localization in the intestine one of the parts of this system gives us understanding of the effects of emotions on the gut.

Should be no doubt about irritable bowel syndrome be interpreted as the disregulation of the brain – intestine system. We suggest irritable bowel syndrom to analogue to hepatoencephalopathy, should be called enteroencephalopathy, either splanknoencephalopathy, or visceroenkephalopathy. The study showed that by adding medications for encephalopathy the discomfort secondary to bowel irritation – backs up and it helps with energetical and osmolite (Cu, Mn) balance.

ლიტერატურა:

Reference:

1. Sawchenko PE, Li H-Y. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. In: Ericsson A, Mayer EA, Saper CB, et al, eds. The biological basis for mind body interactions, vol. 6, 122 edn. Amsterdam: Elsevier Science, 2000:59-75.
2. Jalan R., Seery J. P., Taylor-Robinson S. D. Review article: pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:681-697.
3. Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Vol. 1. Detection and Diagnosis. Clinical Practice Guideline No 5. April 1993: AHCPR pub no 93-0550.
4. Inoue E., Hori S., Narumi Y., Fujita M., Kadota T., Kuroda C. H. Portalsystemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MRI images. *Radiology* 1991, 179:551-555.
5. Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 1995;345:735.
6. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. manganese and hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-274.
7. Lockwood A.H., Yap E.W.H., Rhoades H.M., Wong W-H. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1991,11:331-336.
8. Spahr L, Vingerhoets F, lazeyras F, Delavelle J, DuPasquier R, Giostra E, Mentha G, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopy alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:774-781.