



Elīna Kalniņa (Millere)

**Šarko-Mari-Tūta slimības
klīnisko izpausmju dažādība
un tās saistība ar neurofilamentu
un ģenētisko tipu**

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – neiroloģija

Rīga, 2023



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Elīna Kalniņa (Millere)

ORCID 0000-0001-5387-122X

Šarko-Marī-Tūta slimības
klīnisko izpausmju dažādība
un tās saistība ar neurofilamentu
un ģenētisko tipu

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – neiroloģija

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītājas:

Dr. med. Linda Gailīte,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. docente Viktorija Ķēniņa,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore Ināra Logina,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore Baiba Lāce,
Lavalas universitāte, Kanāda

Dr. med. profesors Valdis Folkmanis,
Latvijas Universitāte

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 19. maijā plkst. 13.00, attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Ph. D. docente Agnese Zariņa

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	6
Darba mērķis.....	7
Darba uzdevumi.....	7
Darba hipotēzes.....	7
Darba novitāte.....	7
1. Literatūras apskats.....	9
1.1. Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimības klasifikācija un klīniskās izpausmes.....	9
1.2. ŠMT klīniskā diagnoze un ģenētiskās testēšanas stratēģijas.....	17
1.3. ŠMT prognostiskie un diagnostiskie biomarkieri.....	20
1.4. ŠMT medikamentozā terapija un rehabilitācija.....	22
2. Materiāli un metodes.....	25
2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi.....	25
2.2. Pētījuma dalībnieku iekļaušana pētījumā.....	25
2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums un izvērtēšana.....	26
2.4. Asins paraugu ņemšanas kārtība un testēšana.....	29
2.4.1. Ģenētiskā testēšana.....	30
2.4.2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas noteikšana.....	32
2.5. Statistiskā analīze.....	32
3. Rezultāti.....	34
3.1. ŠMT pacientu grupas raksturojums un ģenētiskās testēšanas rezultāti.....	34
3.2. Klīniskās ainas dažādība un atšķirības starp ģenētiskajiem tiem.....	37
3.3. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas nozīmība.....	42
4. Diskusija.....	48
4.1. ŠMT klīnisko izpausmju dažādība un tās saistība ar ģenētisko tipu.....	48
4.2. ŠMT klīnisko izpausmju dažādības saistība ar neurofilamenta vieglajām ķēdēm.....	51
Secinājumi.....	56
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu.....	57
Literatūras saraksts.....	59
Pielikumi.....	70
1. pielikums. Centrālās medicīnas ētikas komitejas atzinums.....	71
2. pielikums. Biežāko pārmantotas neiropātijas simptomu apkopojums.....	72
3. pielikums. ŠMT neiropātijas vērtējums, otrā versija.....	73
4. pielikums. DN4 skala.....	75
5. pielikums. Ģeneralizētas trauksmes skala 7.....	76
6. pielikums. Eksoma sekvencēšanā iekļautie analizētie gēni.....	77

Darbā izmantotie saīsinājumi

AFO	potītes pēdas ortoze, angļiski <i>ankle foot orthosis</i>
AD	autosomāli dominants pārmantošanas veids
AR	autosomāli recesīvs pārmantošanas veids
AUC	laukums zem līknes (angļiski <i>area under the curve</i>)
ADP	adenozīndifosfāts
ATP	adenozīntrifosfāts
CMAP	kopējais muskuļu darbības potenciāls (angļiski <i>compound muscle action potential</i>)
CMTES	ŠMT izmeklēšanas vērtējums (angļiski <i>CMT Examination Score</i>)
CMTNSv2	ŠMT neiropātijas vērtējums, otrā versija (angļiski <i>CMT Neuropathy Score version 2</i>)
CNS	centrālā nervu sistēma
Cx32	koneksīna proteīns 32
DN4	franciski <i>Douleur Neuropathique 4</i>
DSS	Dežerīna-Sotā sindroms
EMG	elektromiogrāfija
GAD-7	ģeneralizētas trauksmes skala (angļiski <i>General Anxiety Disorder-7</i>)
GFSP	glijas fibrilārais skābais proteīns
GJB1	spraugas savienojuma proteīns beta 1
HIDP	hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiropātija
HNPP	pārmantota neiropātija ar kompresijas parēzēm (angļiski <i>hereditary neuropathy with pressure palsies</i>)
HMSN	hereditāra motoriska un sensoriska neiropātija
MAM	mitohondrija saistītā endoplazmatiskā tīkla membrāna (angļiski <i>mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane</i>)
MFN2	mitofuzīns 2

miRNS	mikroribonukleīnskābe
Mit	mitohondriāls pārmantošanas veids
MLPA	multipleksās ligācijas atkarīgo zonžu pastiprināšana, (angliski <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
MPZ	mielīna proteīns nulle
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
NA	nav attiecināms
NCAM	neirālo šūnu adhēzijas molekula
NCV	nervu pārvades ātrums (angliski <i>nerve conduction velocity</i>)
NFH	neurofilamenta smagās ķēdes
NFL	neurofilamenta vieglās ķēdes
NfM	neurofilamenta vidējās ķēdes
OMIM	(angliski <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>)
PMP22	perifērais mielīna proteīns 22
PNS	perifērā nervu sistēma
PRX	periaksīns
ROC	uztvērēja operatora likne (angliski <i>receiver operator curve</i>)
<i>Simoa</i>	vienas molekulas tests (angliski <i>single molecule array</i>)
SKA	starpkvartīļu amplitūda
SN	standartnovirze
SNAP	jušanas nerva darbības potenciāls (angliski <i>sensory nerve action potential</i>)
Spo	sporādisks
ŠMT	Šarko-Marī-Tūta slimība
TI	ticamības intervāls
TMPRSS5	transmembrānas proteāzes serīns 5
NNV	neskaidras nozīmes variants
ES	eksoma sekvencēšana
XL	ar X hromosomu saistītā pārmantošana

Ievads

Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimība ir pārmantota motoriska un sensoriska polineiopātija, saukta arī par hereditāru motorisku un sensorisku neiopātiju (HMSN). Tā ir biežākā no retajām neiroloģiskajām slimībām ar prevalenci 1:2500. Tā ir ģenētiski un klīniski ļoti heterogēna un saistīta ar variantiem gēnos, kas nosaka nerva mielinizāciju, regulē neironu izdzīvošanu, funkcijas un citoskeleta uzbūvi, darbību. Ar ŠMT saistīti gandrīz 100 dažādi gēni, kas var izpausties ar ļoti atšķirīgu fenotipu starp subtipiem un arī viena ģenētiskā tipa ietvaros (1–3).

Slimība ir lēni progresējoša un nereti rada funkcionālus ierobežojumus. Diemžēl šobrīd nav pieejama specifiska ārstēšana, bet būtiska loma ir regulāriem rehabilitācijas pasākumiem. Ir vairāki noritoši klīniskie pētījumi ar iespējamās ārstēšanas izstrādi, taču augstā klīniskā un ģenētiskā dažādība, kā arī lēnā slimības progresija rada grūtības slimības klīnisko pētījumu izstrādē un klīniskā iznākuma izvērtēšanā ar pieejamiem instrumentiem salīdzinoši īsā klīniskā pētījuma norises laikā. Šobrīd nav specifiska prognostiska biomarkjera, kas palīdzētu izskaidrot un novērtēt slimības attīstības ātrumu un dažādu funkcionālo stāvokli pacientiem ar viena veida ģenētisku slimības izraisīto variantu. Tāda markjera identificēšana būtu viens no faktoriem, kas palīdzētu precīzi izvērtēt un paredzēt slimības progresēšanu, kas ir viens no svarīgākajiem posmiem klīnisko pētījumu plānošanā un rezultātu interpretācijā (3–6).

Kā viens no iespējamiem biomarkjeriem tiek pētītas neurofilamenta vieglās ķēdes (NfL). Neurofilamenti ir neironu citoskeleta proteīni aksona struktūras sastāvā centrālā un perifērā nervu sistēmā un veido struktūru, savijoties kopā neurofilamenta NfL, vidējām (NfM) un smagajām (NfH) ķēdēm. Aksonāls bojājums noved pie šīs olbaltumvielas atbrīvošanās, kas nosakāma ārpusšūnu telpā, likvorā un asinīs. Šobrīd ir vairāki pētījumi, kas apliecina NfL biomarkjera īpašības centrālās nervu sistēmas slimībām, piemēram, multiplai

sklerozei, neurodeģeneratīvām slimībām, taču nav pietiekamu datu par NfL biomarkķiera potenciālu perifēru nervu slimību, t. sk. pārmantotu, polineiropātiju grupā (7–11).

Darba mērķis

Noteikt un aprakstīt NfL koncentrācijas un ģenētiskā slimības tipa saistību ar ŠMT klīnisko izpausmju dažādību.

Darba uzdevumi

1. Noteikt un aprakstīt ŠMT slimības pacientu grupas epidemioloģiskos, klīniskos, elektrofizioloģiskos raksturlielumus.
2. Noteikt slimības ģenētisko tipu pacientiem ar ŠMT slimību un aprakstīt tā saistību ar klīniskām slimības izpausmēm.
3. Noteikt NfL koncentrāciju plazmā pacientiem ar ŠMT slimību un aprakstīt to saistību ar klīniskām slimības izpausmēm.

Darba hipotēzes

1. Ģenētiskais slimības tips ietekmē klīnisko izpausmju dažādību pacientiem ar ŠMT slimību.
2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācija plazmā korelē ar klīnisko izpausmju smagumu un ir biomarkķieris pacientiem ar ŠMT slimību.

Darba novitāte

Klīniskā dažādība ir viens no šķēršļiem un apgrūtinājumiem homogēnas populācijas iegūšanai klīnisko pētījumu ietvaros un rezultātu interpretēšanai pēc iespējas lielākā pacientu populācijā. Ģenētiskā tipa saistība ar klīniskās ainas smagumu varētu skaidrot daļu no klīniskās heterogenitātes un noteikt slimības prognozi, prognozēt pacienta funkcionālo stāvokli dinamikā.

Līdzšinējās klīniskā iznākuma novērtēšanas iespējas un instrumenti nav pietiekami sensitīvi, taču NfL līdz šim ir parādījis daudzsoļus datus ar biomarkķiera īpašībām, kas varētu dinamiski novērtēt slimības progresiju un arī slimības prognozi, par kuru varētu izteikties pēc citoskeleta proteīna koncentrācijas asinīs, kas atspoguļo neirona bojājumu un norāda neiropātības smagumu. Pirmo reizi par neurofilamenta lomu pārmantotu neiropātiju grupā 2018. gadā *Sandelius et al.* (11) pētījumā publicēti daudzsoļi dati, ka NfL koncentrācija asinīs bija palielināta pacientiem ar ŠMT un tās līmenis bija saistīts ar slimības smagumu – klīniskām izpausmēm. Šī darba ieguvumi, salīdzinot ar līdzšinēji publicēto, ietver lielākas pētījuma dalībnieku pacientu grupas analīzi nekā līdz šim pieejamos datus, kā arī visiem pētījuma dalībniekiem veikta padziļināta slimībai specifiskā izvērtēšana ar CMTNSv2, kurā iekļauts gan klīniskās ainas raksturojums, gan neurofizioloģisko datu atspoguļojums un vērtēta tā iespējamā saistība ar NfL koncentrāciju serumā. Terapijas efektivitātes monitorēšana, slimības fenotipiskas dažādības izskaidrošana, slimības prognoze un nerva bojājuma dziļuma pakāpes noteikšana – šī darba rezultātu izmantošanas virzieni.

Latvijā līdz šim nav veikti pārmantotu neiropātiju epidemioloģiski pētījumi ar klīnisko izpausmju smaguma un to ietekmējošo faktoru analīzi, arī pasaules literatūrā tādu pētījumu nav daudz. Izstrādātā darba rezultāti noderēs arī jaunu zināšanu iegūšanai par biomarkķieriem un to lietojumu klīniskajā praksē pacientiem ar ŠMT slimību.

1. Literatūras apskats

1.1. Šarko-Marī-Tūta slimības klasifikācija un klīniskās izpausmes

Kaut arī ir zināmi jau vairāk nekā 100 ar ŠMT slimību saistītu gēnu un to slimību izraisošie varianti, klasifikācija, kas pamatojas tikai uz ģenētisku komponenti, nav ne iespējama, ne praktiska. Klīniskajā praksē biežāk lietotajā ŠMT klasifikācijā tā tiek iedalīta, pamatojoties neirofizioloģiskajos datos, kas norāda par prevalējošo nerva bojājuma veidu – mielīna vai aksona, dažkārt arī jauktu bojājumu (1–4).

Lai izvērtētu dažādu perifēro nervu šķiedru funkciju un precizētu dominējošā bojājuma veidu – demielinizācija vai aksonāls bojājums –, veic neirogrāfiju. Neurogrāfija sniedz informāciju par lielajām, mielinizētajām nervu šķiedrām. Izmeklējums nesniedz ieskatu un neatspoguļo mazmielinizēto vai nemielinizēto perifēro nervu šķiedru funkciju, kas var izpausties ar autonomo disfunkciju, arī jušanas traucējumiem – sāpēm, izmainītu aukstuma un karstuma uztveri. Ja prevalē šīs sūdzības, būtu apsverams cits izmeklējums – kvantitatīvā sensorā testēšana (12–14). Neurogrāfija atspoguļo gan mielīna, gan aksona integritāti un funkcijas mielinizētajām motoriskajām un sensoriskajām šķiedrām. Jušanas nerva darbības potenciāla (SNAP, angļiski *sensory nerve action potential*) amplitūda sniedz informāciju par sensoriskā nerva aksona funkciju, tā ceļu no distālajiem receptoriem ādā līdz spinālajam ganglijam, savukārt kopējā muskuļu darbības potenciāla (CMAP, angļiski *compound muscle action potential*) amplitūda atspoguļo motorisko šķiedru aksonālo pārvadi no muguras smadzeņu priekšējiem ragiem līdz muskulim. Aksona bojājuma vai traucētas tā funkcijas raksturo samazināta SNAP vai CMAP amplitūda. Savukārt mielīna funkciju novērtē pēc darbības potenciāla nervu pārvades ātruma jeb NCV (angļiski *nerve conduction velocity*) un latences. Ja ir pagarināta latence vai NCV, tas liecina par mielīna funkcijas traucējumiem jeb demielinizāciju (12, 14,

15). Pēc neurogrāfijas izmeklējuma iegūst informāciju par prevalējošo bojājuma veidu – aksonāls vai demielinizējošs, kā arī izteiktāk skartās šķiedras – motoriskās vai sensoriskās. Aksona vai mielīna funkciju uzturēšanu nodrošina dažādas struktūras, ja kāda no tām tiek izmainīta, var rasties nerva impulsa vadīšanas traucējumi. Izmaiņas Švanna šūnu, kas veido mielīna apvalku, vai aksona funkcijās atkarībā no slimību izraisošā gēna var būt dažādas.

Demielinizējošu formu ar autosomāli dominantu pārmantošanu dēvē par ŠMT1, aksonālu formu – ŠMT2, savukārt demielinizējošas formas ar autosomāli recesīvu pārmantošanas gaitu veido ŠMT4 grupu. Agrāk klasifikācijā lietotā ŠMT3 forma apzīmēja klīniski smagu, agrīnu sākuma pārmantotas neiropatijas formu, ko sauc arī par Dežerīna-Sotā sindromu vai pārmantotu hipomielinējošu neiropatiju, dažkārt pieskaitīta demielinizējošām ŠMT formām (2–4, 16). Katrai formai pēc tam seko latīņu alfabēta burts, kas saistīts ar konkrētu slimību izraisīto gēna variantu, piemēram, perifērā mielīna proteīna 22 (*PMP22*) gēna duplikācija izraisa ŠMT1A un mitofusīna 2 (*MFN2*) gēna variants izraisa ŠMT2A (3, 16).

Pēdējo gadu laikā pieaugošais atklāto slimību izraisīto gēnu variantu skaits ir rezultējis klasifikācijas sarežģītībā. Piemēram, ar ŠMT2 formu atklātie saistīti gēni jau pārsniedz latīņu alfabētā pieejamo burtu skaitu, kurā pamatota OMIM (angliski *Online Mendelian Inheritance in Man*) nomenklatūra, kā arī ir vairākas ar vienu gēnu saistītas ŠMT formas ar dažādu pārmantošanas veidu, šo un vēl citu apsvērumu dēļ tiek piedāvāts jauns ŠMT klasifikācijas modelis (17, 18).

Jaunā klasifikācija paredz 3 moduļu klasifikācijas pieeju. Pirmkārt, norādīt pārmantošanas veidu – AD (autosomāli dominants), AR (autosomāli recesīvs), XL (ar X hromosomu saistīts), Mit (mitohondriāls), Spo (sporādisks). Otrs modulis ietver raksturot neirofizioloģisko atradi – “De” demielinizējošs, “Ax” aksonāls vai “In” starpforma. Noslēdzošā daļa attiecas uz slimību izraisīto

gēna variantu. Jāņem vērā, ka nozīmīgai pārmantotu neiropātiju pacientu daļai nav identificēts slimību izraisošais gēna variants, tāpēc klasifikācija paredz norādīt “Nezināms” (17, 18). Pamatojoties jaunajā klasifikācijā, biežāk sastopamā ŠMT1A forma, kas saistīta ar *PMP22* duplikāciju, pēc piedāvātās klasifikācijas, būtu jānorāda kā *AD-CMTDe-PMP22dup*, kas skaidri jau nosaukumā norāda gan pārmantošanas veidu (autosomāli dominants), gan prevalējošo neirofizioloģijas atradi (demielinizējoša neiropātija), kā arī slimību izraisošo gēnu, gēna variantu (1.1. tabula).

1.1. tabula

Jaunās un līdzšinējās ŠMT klasifikācijas salīdzinājums ar piemēriem, uzsverot darbā diagnosticētās ŠMT (17, 18)

Līdzšinēji	Jaunais piedāvājums			
	1. solis Pārmantošana	2. solis Fenotips	3. solis Genotips	Nosaukums
Nosaukums	AD AR XL Mit Spo	De Ax In	Zināms vai nezināms (UNK) gēns	
ŠMT1A	AD	De	<i>PMP22dup</i>	<i>AD-CMTDe-PMP22dup</i>
ŠMT2A	AD	Ax	<i>MFN2</i>	<i>AD-CMTAx-MFN2</i>
ŠMTX1	XL	In	<i>GJB1</i>	<i>XL-CMTIn-GJB1</i>
ŠMT1B	AD	De	<i>MPZ</i>	<i>AD-CMTDe-MPZ</i>
ŠMT2F	AD	Ax	<i>HSPB1</i>	<i>AD-CMTAx-HSPB1</i>
ŠMT2Z	AD	Ax	<i>MORC2</i>	<i>AD-CMTAx-MORC2</i>

AD – autosomāli dominants, AR – autosomāli recesīvs, XL – ar X hromosomu saistīts, Mit – mitochondriāls, Spo – sporādisks, De – demielinizējošs, Ax – aksonāls, In – jaukts bojājums jeb starpforma, UNK – nezināms, angļiski *unknown*.

Pēc vairākuma ekspertu un speciālistu domām, līdzšinējai klasifikācijai bija nepieciešamas izmaiņas un piedāvātā jaunā klasifikācija ietver vairākus būtiskus uzlabojumus, kaut arī daļa speciālistu norāda, ka līdzšinējā, vēsturiskā klasifikācija ir labāka (17). Jāatzīst, ka joprojām plašāk klīniskajā praksē un zinātniskajā literatūrā tiek lietota jau zināmā, iepriekšējā klasifikācija. Arī šī darba ietvaros tiek lietots līdzšinējais un biežāk atpazītais klasifikācijas modelis.

Demielinizējošām ŠMT formām raksturīgs samazināts nervu pārvades ātrums, raksturīgi < 35–38 m/s, kas atspoguļo Švanna šūnu (mielīna) bojājumu un disfunkciju. ŠMT1 grupa ar autosomāli dominanto pārmantošanas veidu veido 50–80 % no visiem ŠMT gadījumiem. Pirmie simptomi pacientiem var parādīties jau, sākot no jaundzimušo perioda, līdz pat ceturtajai, piektajai dekādei, taču visbiežāk pirmie simptomi parādās intervālā no 5 līdz 25 gadu vecumam ar turpmāku simptomu pievienošanos un progresiju dzīves gaitā. Klīniskās ainas smaguma dažādība ir liela, simptomi pacientiem ar ŠMT1 var būt viegli, pat pašam pacientam nemanāmi, līdz pat izteiktam vājumam un funkcionālo spēju ierobežojumam. Klīniskā atradē raksturīgs lēni progresējošs distālo muskuļu vājums un atrofija kājās agrīnāk, izteiktāk nekā rokās, jušanas traucējumi, kā arī samazināti līdz neesoši cīpslu refleksi. Bieža atrade ir dobā pēda (latīniski *pes cavus*), kā arī krītošā pēda, dažkārt abpusēja, kā arī āmurveida pirksti. Slimībai progresējot, nereti pacientiem novēro mugurkaula deformācijas, biežāk skoliozi. ŠMT1 slimībai nav ietekme uz pacienta dzīvildzi, taču dažiem pacientiem ir īpaši ierobežota ikdienas funkcionēšana un nepieciešama arī asistēšana, regulāra tehnisko palīglīdzekļu lietošana ilgtermiņā (2, 3, 19).

Biežāko ŠMT, t. sk. izplatītāko ŠMT1 formu ŠMT1A, izraisa *PMP22* gēna duplikācija. *PMP22* ir glikoproteīns, kas lokalizēts Švanna šūnu kompaktajā mielīnā un veido līdz 5 % no kopējā mielīna proteīna. *PMP22* mijiedarbojas ar citiem mielīna proteīniem, lai saglabātu mielīna struktūru. *PMP22* duplikācijas gadījumā rodas *PMP22* pārprodukcija, kas var radīt kompakta mielīna nestabilitāti, kas rezultējas ar demielinizāciju, remielinizāciju. Atkārtota demielinizācija un remielinizācija var veidot Švanna šūnu sakopojumos sīpolveida mezglus, kas ir tipiska atrade. ŠMT1A veido apmēram 60–70 % no visiem ŠMT1 tipa pacientiem (1, 16, 19–22). Retāk sastopamā ŠMT1B pacientiem mielīna proteīna nulle (*MPZ*) gēna variants ir atbildīgs par slimības attīstību un nosaka mielīna bojājumu. *MPZ* ir 219 aminoskābju

glikoproteīns, kas ekspresēts Švanna šūnās, kuras veido mielīna apvalku. MPZ veido tetramērus un darbojas kā adhēzijas molekula, kas lokalizēta kompaktajā mielīnā. Puse no mielīna perifēros nervos veido MPZ proteīns, taču šis proteīns nav atrodams centrālajā nervu sistēmā (CNS). Proteīns sastāv no imūnglobulīnam līdzīgas struktūras ārpusšūnas daļā, starmembrānas daļa un iekššūnas jeb citoplazmatiskā daļa. ŠMT1B gadījumā tiek izjaukta MPZ trīsdaļu struktūra, kas izraisa nespēju veidot kompakto mielīnu un rezultējas mielīna bojājumā, demielinizācijā (22). ŠMT1B veido apmēram 5–10 % no ŠMT gadījumiem, arī šo tipu raksturo autosomāli dominants pārmantošanas veids. Daļai pacientu var novērot toniski paplašinātas acu zīlītes jeb Adija acu zīlīti, kad vēro samazinātu zīlītes kontrakciju, izteiktāk uz gaismas stimulu, parasti vienpusēji. Šī atrade nebūs tipiska citiem ŠMT tipiem un raksturo tieši ŠMT1B pacientus (4, 19, 23). Retāk sastopamo formu īpatnības var palīdzēt diagnozes noteikšanā, piemēram, ŠMT1E tips (*PMP22* punktveida mutācija) ir asociēts ar sensoneirālu vājdzirdību, ŠMT1C (*LITAF* gēna variants) un ŠMT1F (*NEFL* gēna variants) tips lielākoties sākas jau agrīni, pirmie simptomi var attīstīties jau no 1 gada vecuma, kas var izpausties ar kavētu motoro attīstību zīdāinim, bērnam (19).

ŠMT2 formai dominē bojājums pašā nervu šūnā, precīzāk, aksonā, kas neirofizioloģiski izpaudīsies kā pazeminātas darbības potenciālu amplitūdas ar normālu vai minimāli izmainītu pārvades ātrumu > 45 m/s, kas norāda par salīdzinoši saglabātu mielīna integritāti un funkciju. ŠMT2 sastopama retāk nekā ŠMT1 forma, apmēram 1/3 no visiem ŠMT pacientiem pārstāv ŠMT2 grupu. Pirmo simptomu sākums var būt ļoti variabls pat vienas ģimenes ietvaros – ar pirmo simptomu sākumu bērnībā vai arī pat pēc 60 gadu vecuma. Tāpat kā ŠMT1 pacientiem raksturīgs lēni progresējošs distālo muskuļu vājums un atrofija kājās vairāk nekā rokās, salīdzinoši mazāk izteikti jušanas traucējumi. ŠMT2 grupas pārmantošanas veids var būt gan autosomāli dominants, gan recesīvs (3, 4, 19).

Biežākā ŠMT2 forma ir ŠMT2A, kuru izraisa *MFN2* gēna variants, kas kodē proteīnu mitofuzīnu. Šis proteīns atrodas mitohondrija ārējā membrānā un iesaistās arī citoplazmā. *MFN2* proteīnam ir divas funkcijas: tas veicina mitohondriju saplūšanu un piedalās endoplazmatiskā tīkla sasaistē ar mitohondriju, veidojot mitohondrija saistīto endoplazmatiskā tīkla membrānu jeb MAM (angliski *mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane*). *MFN2* proteīna traucējumu gadījumā tiek ietekmētas vairākas šūnas funkcijas, taču vislielākā loma ir šūnas transporta traucējumiem, kas noved pie aksonālas disfunkcijas (24, 25). Kaut arī ŠMT2A ir biežākā aksonālā ŠMT forma, kas veido vairāk nekā trešdaļu no ŠMT2 pacientiem, no visiem ŠMT pacientiem ŠMT2A ir mazāk nekā 5%. ŠMT2A pacientiem var būt redzes nerva atrofija un balss saišu parēze, kā arī tremors. Līdz pat ¼ pacientu var būt CNS iesaiste ar muguras vai galvas smadzeņu izmaiņām attēldiagnostikā. Aprakstīti gadījumi, kad ŠMT2A forma saistīta ar fatālu, subakūtu encefalopātiju (3, 4, 19, 26). Retāk sastopamo aksonālo ŠMT formu klīniskā dažādība ir ļoti plaša, pacientiem iespējams prevalējoši proksimālo muskuļu vājums, starpribu muskulatūras un diafragmas vājums, balss saišu parēze, vājdzirdība līdz pat dzirdes zudumam, kraniālo nervu parēzes u. c. ne tik tipiska pārmantotas neiropātijas klīniskā aina (1, 19).

Ar *HINT1* gēnu saistītās pārmantotās neiropātijas ar neiromiotoniju pamatā ir izmaiņas histidīna triādes nukleotīda saistošajā proteīnā 1 jeb *HINT1*, precīzāk, šī proteīna funkciju zudums. *HINT1* proteīna traucējumu dēļ rodas izmaiņas transkripcijā, kā arī signāla pārvades ceļos, taču precīza proteīna slimības izraisošā loma perifērajā nervu sistēmā nav zināma. Proteīna darbības traucējumi izraisa aksonālās membrānas hiperuzbudināmību, kas papildus klīniskajā atradē izpaužas ar neiromiotoniju. Ar *HINT1* saistītā neiropātija starp recesīvām pārmantošanas formām sasniedz līdz 10% izplatību. Simptomu sākums lielākoties ir pirmajā dekādē, taču ziņoti gadījumi arī par vēlāku sākumu

līdz pat trešajai dekādei. Pirmās sūdzības ir distālo muskuļu grupu vājums kājās ar gaitas izmaiņām, papildu sūdzības par muskuļu stīvumu, muskuļu raustīšanos, fascikulācijām un muskuļu krampjiem rokās un kājās. Augšējo ekstremitāšu iesaiste notiek vēlāk slimības gaitā. Neiromiotonija ir raksturīga šīs formas pazīme un ir novērota 70–80 % pacientu, taču ne visiem pacientiem ir arī perifēra neiropātija. Līdzīgi citām formām raksturīgas pēdu deformācijas vai Ahileja cīpslas saīsināšanās, apmēram trešdaļai pacientu ir skolioze. Neurogrāfija atklās aksonāla bojājuma ainu, un elektromiogrāfijā būs vērojamas neiromiotoniskas izlādes, taču tās var nebūt ap 20–30 % pacientu vai arī parādīties vēlāk slimības gaitā (27–30).

Dežerīna-Sotā sindroms (DSS) lielākoties netiek atsevišķi izdalīts kā ŠMT3, bet drīzāk kā ŠMT1 slimības spektra ietvaros. Ģenētiskā atrade šiem pacientiem saistīta ar *MPZ*, *PMP22*, *PRX* vai *EGR2* gēnu slimību izraisošiem ģenētiskajiem variantiem. *MPZ* un *PMP22* proteīnu loma aprakstīta iepriekš, savukārt periaksīna (*PRX*) proteīna loma ir mielīna integritātes nodrošināšanā un signālpārvadē, savukārt *EGR2* proteīns ir nepieciešams perifēro nervu mielinizācijai, tas tiek aktivēts Švanna šūnās pirms mielinizācijas sākšanas. *EGR2* traucētas funkcijas gadījumā Švanna šūnu diferenciācija tiek bloķēta. Gēna kodētais transkripcijas faktors tālāk regulē tādus proteīnus kā *PMP22*, *PRX*, *MPZ*, koneksīnu 32, kas skaidro ar *EGR2* proteīna disfunkciju paredzamo smago klīnisko fenotipu. DSS manifestējas jau agrīni zīdaiņa, pat arī jaundzimušo vecumā ar kavētu motoro attīstību un smagu klīnisko gaitu, slimībai progresējot, pacientiem bieži ir kāju un roku kontraktūras distāli, dažkārt arī kifoskolioze un nistagms. Neurogrāfijas atrade liecina par izteikti samazinātu nervu pārvades ātrumu (< 12 m/s), un cerebrospinālā šķīdumā raksturīga atrade ir paaugstināts olbaltuma līmenis (19, 21, 31–33).

ŠMT starpformai jeb formai ar jauktu nervu bojājumu (gan ar demielinizāciju, gan aksonālu bojājumu) ir raksturīgs nervu pārvades ātrums 35–45 m/s. Neurogrāfijas atrade vienas ģimenes ietvaros var būt ārkārtīgi variabla, dažiem ģimenes locekļiem atbilstot demielinizējošās formas kritērijiem, dažiem aksonālās formas. Variabla neurogrāfijas atrade, kas atbilst starpformai, ir arī ar X hromosomu saistītai ŠMTX1 formai. Šī forma ir otrā biežākā ŠMT forma, taču daudz retāk sastopama nekā biežākā ŠMT1A forma. Pacienti slimību izraisa spraugas savienojuma proteīna beta 1 (*GJB1*) gēna varianti, kas atrodas X hromosomā un kodē koneksīna 32 proteīnu (*Cx32*), kas veido perifērās nervu sistēmas nekompakto mielīnu, taču tas atrodas arī mielīna sastāvā CNS. *Cx32* proteīnam ir vairākas ārpusšūnas, starpmembrānu un iekššūnas proteīna daļas. Spraugas proteīni veido savienojumus starp šūnām un nodrošina jonu un mazu molekulu transportu. Sešu koneksīnu savienojums veido kanālu, ko sauc par koneksonu. ŠMTX1 gadījumā ir samazināta *Cx32* proteīna ekspresija, kas noved pie šūnas transporta traucējumiem un nespēju veidot savienojumus un koneksonus vai arī samazinātu spēju transportēt molekulas pa tiem. ŠMTX1 veido 10–20% no visiem ŠMT pacientiem. Klīniskā atradē raksturīgs ir distālo muskuļu vājums un atrofija, dobā pēda, jušanas traucējumi distāli ekstremitātēs, staigāšana uz pirkstgaliem, Ahileja cīpslas kontraktūras, reti var būt arī dzirdes zudums, agrīna sākuma formu raksturo motorās attīstības aizture. ŠMTX1 nereti tiek uzskatīta par perifērās un centrālās nervu sistēmas slimību. Pacienti var piedzīvot pārejošas neiroloģiska deficīta epizodes ar monoparēzi, paraparēzi, jušanas traucējumiem, motoru afāziju, dizartriju, disfāgiju, kraniālo nervu deficītu, tremoru un citām neiroloģiskām pazīmēm. Magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) galvas smadzenēm redzami hiperintensi perēkļi baltajā vielā, *corpus callosum* T2 un FLAIR uzsvērtajās sekvencēs, kas dinamiskā izzūd. Šādas epizodes var radīt diagnozes noteikšanas grūtības, īpaši, ja šādas pārejošas CNS simptomu epizodes ir pirmā ŠMTX1

izpaušme. Jāņem vērā, ka baltās vielas izmaiņas CNS ŠMTX1 pacientiem var būt arī asimptomātiskas (3, 4, 19, 34–38).

Ar mitohondriālu pārmantošanas veidu saistīts *MT-ATP6* gēna variants, kas var izraisīt ŠMT2 līdzīgu klīnisko un neurofizioloģisko ainu. Mitohondriālā DNS kodētais adenofīntrifosfāta (ATP) 6 proteīns iesaistīts ATP sintēzē, precīzāk, mitohondriālās membrānas ATP sintāzes aktivitātē, kas veido ATP no adenožīndifosfāta (ADP). ATP6 proteīna funkciju traucējumi var izraisīt smagu aksonālu neiropātiju. Slimības sākums ir pirmā līdz otrā dekāde, un raksturīga augsta klīniskā dažādība, t.sk. līdz pat ratiņkrēsla atkarībai pusaudžu gados. Slimībai raksturīga salīdzinoši lēnāka simptomu attīstība līdz piektajai / sestajai dekādei ar sekojošu relatīvi strauju klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, salīdzinoši agrīna proksimālo muskuļu iesaiste apakšējās ekstremitātēs, neskatoties uz salīdzinoši neizteikto muskuļu vājuma distāli. Neurofizioloģiski ir motora vai dominējoši motora aksonāla neiropātija. Jāņem vērā, ka mitohondriālai slimībai raksturīga vairāku orgānu sistēmu iesaiste pacientam un arī viņu radniekiem, būtiska ir detalizēta anamnēzes apkopošana (1, 39).

Kā jau iepriekš aprakstīts, ŠMT slimībai ir izteikta klīniskā dažādība. Ārstam ir jāņem vērā dažādu orgānu sistēmu iesaistes varbūtība un netipiska ŠMT atrades iespēja arī ar mazāk izteiktu perifēras polineuropātijas komponenti, kas var būt diagnostisks izaicinājums.

1.2. ŠMT klīniskā diagnoze un ģenētiskās testēšanas stratēģijas

Slimības ģenētiskā heterogenitāte vienas populācijas un starppopulāciju ietvaros, kā arī fenotipiskā dažādība starp ģimenēm un pat vienas ģimenes ietvaros nereti sagādā grūtības diagnozes noteikšanā. Nozīmīga loma ir klīniskai un neurofizioloģijas atradei, kā arī precīzai pacienta slimības un ģimenes anamnēzes ievākšanai. Pēc iespējas precīzāka diagnoze pacientam sniedz

informāciju par slimību, t. sk. tās pārmantošanas veidu, kas ir būtiska ģimenes plānošanas jautājumos (1–3, 19).

Pārmantotas neiropātijas iespējamība ir augsta pacientiem ar simetrisku distālo muskuļu vājumu un jušanas traucējumiem, kas sākas jaunībā, *pes cavus* pēdas deformāciju ar āmurveida pirkstiem, palēninātu nervu pārvades ātrumu neiropātijas atradē, īpaši, ja ir pozitīva ģimenes anamnēze. Jāņem gan vērā, ka klīniskā dažādība pārmantotu neiropātiju gadījumā ir augsta un ne vienmēr pacientiem būs visi vai biežāk sastopamie simptomi. Diagnozes noteikšana var būt grūtāka, ja aizdomas par *de novo* mutāciju, simptomu sākums ir pieaugušo vai vecāka gadagājuma pacientiem un / vai prevalē aksonāla bojājuma aina neiropātijā, netipiska klīniskā atrade (1–3, 19, 40).

Pārmantotas neiropātijas aizdomu gadījumā rekomendēta ģimenes anamnēzes apkopošana par vismaz trim paaudzēm. Ģimenes anamnēzē jāvērs uzmanība uz agrīnu nāvi ģimenes locekļu vidū, radniecīgām laulībām un ģimenes locekļiem ar pārvietošanās, gaitas traucējumiem ar neprecizētu diagnozi. Visbiežāk ŠMT pārmanto autosomāli dominanti. Ar X hromosomu saistītu pārmantošanas veidu raksturo otra biežāk sastopamā forma ŠMTX1, kurai raksturīga smagāka klīniskā atrade vīriešiem un vieglāks fenotips dzimtas sievietēm. *De novo* mutācijas var būt diagnostisks izaicinājums, bet dažkārt var tikt ziņota maldīgi negatīva ģimenes anamnēze slimības klīniskās dažādības dēļ. Slimības sākums pēc 40 gadu vecuma nav tipisks, biežāk raksturīgs ŠMT2 tipam un var radīt aizdomas arī par iespējamu iegūtu, nevis pārmantotu, polineiropātiju (1, 2, 40, 41).

Neiropātijā ir pamatizmeklējums, kas apstiprina un raksturo neiropātiju – tās smagumu, skartās nervu šķiedras un bojājuma veidu, kā arī, iespējams, liek aizdomāties par pārmantotu etioloģiju pacientiem ar neprecizētu polineiropātiju (2, 42). Papildus neiropātijai veikta elektromiogrāfija (EMG) var dot devumu retāku ŠMT formu diagnostikā, piemēram, ar *HINT1* gēnu saistītās

neiropātijas vai ŠMT2Z (*MORC2* gēna variants) gadījumā, kurām var reģistrēt neiromiotoniskas vai miokīmiskas izlādes. Diemžēl līdz pat 20–30 % ar *HINT1* saistīto neiropātijas pacientu šo specifisko EMG atradi neregistrē, kas sarežģīt diferencāldiagnozi, taču tās var parādīties vēlāk slimības gaitā (27, 28, 43). Neurogrāfija var būt arī informatīva metode, lai diferencētu pārmantotu neiropātiju no iegūtas. Iegūtu neiropātiju gadījumā neirofizioloģiskā atrade visbiežāk neuzrādīs tik smagu perifērās nervu sistēmas bojājumu ar relatīvi saglabātu funkcionālo līmeni (15, 44–46).

Ģenētiski precizēta diagnoze tiek sasniegta apmēram 60 % ŠMT pacientu. Ģenētiskās testēšanas algoritmu analīze norāda, ka līdz pat 90 % ģenētiski apstiprinātie gadījumi ir saistīti ar četrus gēnus (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *MFN2*) slimību izraisošiem variantiem. Biežāko astoņu gēnu analīze vēl vairāk var palielināt ģenētiski precizēto pacientu skaitu, papildus iepriekš minētajiem gēniem pievienojot *GDAP1*, *HINT1*, *SH3CT2* un *SORD* gēnu analīzi multigēnu paneļa ietvaros. Pacientiem ar ŠMT1 jeb demielinizējošo slimības formu ir lielāka varbūtība ģenētiski apstiprināt diagnozi (> 85 %), salīdzinot ar ŠMT2 formas pacientiem (25–35 %). Lietojot nākamās paaudzes sekvencēšanas paneļus, kas iekļauj apmēram 50–60 gēnu analīzi, ģenētisku diagnozi sasniedz 50–90 % pacientu ar ŠMT1, turpretim ŠMT2 pacientiem tie ir 15–30 % (1–3, 47–50).

Lielākoties, t. sk. Latvijā, pirmā ģenētiskā testēšana vērsta uz visbiežāk sastopamo formu ŠMT1A, tā veido vairāk nekā 60 % no ŠMT ģenētiski apstiprinātās populācijas (1, 3, 21, 47). Ja *PMP22* kopiju skaita noteikšana neapstiprina diagnozi, turpmāka ģenētiskās testēšanas taktika var atšķirties.

Dažkārt var tikt izvēlēta noteiktu gēnu analīze atkarībā no klīniskās, neirofizioloģiskās atrades un ģimenes anamnēzes vai arī uzreiz turpina ar nākamās paaudzes sekvencēšanu ar neiropātiju saistīto gēnu panelī, kas iekļauj

60–200 gēnu analīzi. Ģenētiska diagnozes noteikšana un precizēšana sasniedz 18–31 % pēc ŠMT gēnu paneļa testēšanas (1, 3, 47, 51).

Ja līdzšinēji aprakstītā ģenētiskā testēšana nav apstiprinājusi slimību izraisīto gēna variantu, turpmāka testēšana var ietvert eksoma sekvencēšanu (ES) un retāk pilna genoma sekvencēšanu. Eksoma sekvencēšana ietver genoma kodējošās daļas analīzi, kuras rezultātā var noteikt proteīnu mainītošus gēnu variantus – praksē biežāk tiek lietots klīniskais eksoms, kas ietver apmēram 5 000 gēnu. Pacientiem ar līdzšinēji negatīvu ģenētisko testēšanu ES var precizēt ģenētisko diagnozi 19–45 % gadījumu (1, 3).

1.3. ŠMT prognostiskie un diagnostiskie biomarķieri

ŠMT smagumu un klīnisko dažādību izvērtē fizikālās izmeklēšanas laikā, lietojot dažādas skalas, t. sk. ŠMT slimībai specifiskas, kā arī izvērtējot neirofizioloģijas atradi. Diemžēl to mainība laikā nav tik raksturīga un īsākā laika posmā neatspoguļo slimības progresiju (6, 52).

Slimībai šobrīd nav specifiska prognostiska un / vai slimības smaguma atspoguļojoša biomarķiera, bet šāda biomarķiera meklējumi notiek jau vairākus gadus. Lielākā uzmanība tiek vērsta uz saistību ar slimības smagumu un tā mainību laikā, ņemot vērā lēni progresējošo slimības gaitu, augstāka lietojamība ir biomarķierim ar mainību īsā laika posmā. Slimības heterogenitātes dēļ lielākā daļa pētījumu orientēti uz biežāk sastopamā ŠMT subtipa ŠMT1A pētniecību (6, 21, 52–54).

Attēldiagnostika, precīzāk, MRI, muskuļiem, kurā tiek noteikta tauku frakcija, ir viens no ŠMT slimības pētītiem slimības progresijas biomarķieriem. Muskuļa tauku frakcija kā slimības progresijas biomarķieris pētīts ŠMT1A tipa un 1 tipa pārmantotas sensoriskas neiropātijas populācijā. Lielākā kritika tiek veltīta attiecībā uz muskuļa tauku frakcijas klīniskās nozīmības neesamību, taču ir pierādīts, ka muskuļu tauku frakcija korelē ar CMTNSv2. Kaut arī potenciālais

biomarķieris ir sensitīvs un atkārojams mērījums, MRI veikšana ir dārga un arī laikietilpīga, bērniem var būt saistīta ar sedācijas nepieciešamību, turklāt izmeklējuma precizitāte un atkārojāmība var atšķirties atkarībā no veselības aprūpes speciālista un dažādiem MR tehniskajiem parametriem (6, 55–58).

Asins analīze ir ērta, pieejama, ātra un viegli iegūstama dažādos apstākļos un vairākos slimības brīžos, tāpēc ir pievilcīgs substrāts, kurā noteikt biomarķierus. Ar mielīna bojājumu saistītie potenciālie biomarķieri ir transmembrānas proteāzes serīns 5 (TMPRSS5), kas ir Švanna šūnu specifisks proteīns, kā arī neirālo šūnu adhēzijas molekula (NCAM). Hronisku neiropātiju gadījumā aksonālu bojājumu var atspoguļot glijas fibrilārais skābais proteīns (GFSP), kā arī nervu sistēmas citoskeleta proteīns neurofilaments, precīzāk, neurofilamenta vieglās ķēdes (NfL). No visiem iepriekš minētajiem NfL ir visdaudzsološākais potenciālais biomarķieris ŠMT populācijā, kas atspoguļo aksonālu bojājumu (6, 11, 59–63).

Neurofilaments ir gan centrālās, gan perifērās nervu sistēmas strukturāla olbaltumviela un norāda uz nerva, precīzāk, aksona, deģenerāciju, tas sastāv no smagām, vidējām un vieglajām ķēdēm. Tā līmeņa izmaiņas ir pētītas gan cerebrospinālajā šķidrumā, gan asinīs. Līdzšinējie dati norāda, ka tieši NfL piemīt lielākais biomarķiera potenciāls. Sākotnēji pētījumi par NfL vērsti uz CNS slimību un neurofilamenta līmeņa saistību, taču šobrīd ir dati arī par tā lomu perifēro nervu sistēmu slimību gadījumā. Jau iepriekš minētais 2018. gada *Sandelius* un līdzautoru pētījums analizēja NfL līmeņa izmaiņas 75 ŠMT pacientu grupai ar daudzsološiem rezultātiem, dati norādīja, ka NfL pacientu grupai ir nozīmīgi augstāks nekā kontroles grupai, kā arī NfL līmenis bija saistīts ar ŠMT klīniskās ainas smagumu, izteiktu ar CMTES. NfL līmenis ir pētīts un bijis nozīmīgi paaugstināts arī citu neiropātiju grupās, piemēram, hroniskas iekaisīgas demielinizējošas polineuropātijas, Gijēna Barē sindroma un vaskulītiskas neiropātijas gadījumā (6, 11, 60, 64–68).

Vērtējot mielīna bojājuma atspoguļojošus rādītājus (NCAM, TMRSS5 u. c.), veiktajos pētījumos pierādīts, ka NCAM līmenis bija augstāks demielinizējošām polineiropatijām (iekaisīgu un pārmantotu neiropātiju grupā), salīdzinot ar kontroles grupu, kā arī salīdzinot ar aksonālu neiropātiju grupu, taču arī aksonālu neiropātiju grupā NCAM līmenis bija augstāks nekā kontroles grupai. Savukārt pētījumā ar TMRSS5 dati liecina, ka tā līmenis ir spējīgs izšķirt kontroles grupu no ŠMT1A grupas, taču citās ŠMT grupās nozīmīgas atšķirības netika novērotas (62, 69).

Daudzsološi dati publicēti arī par mikroRNS (miRNS) kā iespējamu biomarkieri ŠMT1A grupā. MiRNS ir mazas molekulas, kas regulē gēnu ekspresiju pēctranskripcijas līmenī, un to ekspresijas līmeņi atspoguļo atšķirīgu šūnu fizioloģisko stāvokli vai konkrētu audu bojājumu. 2021. gada Wang un līdzautoru pētījums norāda, ka vairāku miRNS līmenis plazmā ir paaugstināts ŠMT1A pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu, un tas varētu būt izmantojams kā biomarkieris klīniskajos pētījumos. Turklāt miRNS korelēja ar NfL līmeni, kā arī TMRSS5 proteīna līmeni. Kopumā pētījumu dati liecināja par miRNS lietderību kā iespējamu slimības biomarkieri (68, 70).

1.4. ŠMT medikamentozā terapija un rehabilitācija

Pēdējo gadu laikā zināšanas un izpratne par šiem slimību izraisošiem mehānismiem ir uzlabojušās, taču joprojām nav pieejama ŠMT slimībai specifiska terapija, kas varētu mainīt slimības dabisko norises gaitu. Šobrīd ārstēšana ietver simptomātisku farmakoterapiju, multidisciplināru rehabilitāciju un skeleta deformāciju operatīvu terapiju (3, 5, 71, 72).

Sāpes ir bieža ŠMT pacientu sūdzība, par kuru ziņo 23–85 % pacientu. Pacientiem var būt biomehāniskas, nociceptīvas sāpes, kas saistītas ar kustību un balsta aparāta deformācijām (mugurkaula, pēdu deformācijām), vai neiropātiskas sāpes. Lielākoties sāpes ir vieglas līdz vidējas intensitātes, taču vairāk nekā

trešdaļa ŠMT pacientu lieto pretsāpju medikamentus. Nogurums ir vēl viena pacientu ziņota sūdzība, kas būtiski var ietekmēt pacientu dzīves kvalitāti, simptomātiska farmakoterapija šajā gadījumā ir grūti piemērojama, drīzāk dzīvesveida rekomendācijas varētu mazināt šīs sūdzības. Muskuļu krampji ir bieža pacientu sūdzība, kuru ziņo līdz pat 85 % pacientu. Līdzšinējie dati norāda, ka arī šajā gadījumā nav efektīvas farmakoterapijas rekomendācijas, arī par bieži klīniskajā praksē ieteiktajiem magnija preparātiem dati nav pārliecinoši. Savukārt rehabilitācijas procedūras ar uzsvaru uz stiepšanās vingrojumiem var mazināt sūdzības par sāpēm un muskuļu krampjiem (5, 71, 73).

Fizioterapijas ārstēšanas protokoli ar uzsvaru uz muskuļu stiprināšanu, aerobo slodzi, muskuļu stiepšanu un vingrojumu stājas un līdzsvara uzlabošanai ir visbiežāk rekomendēti ŠMT pacientiem. Ir daudz pētījumu, kas norāda uz rehabilitācijas labvēlīgo ietekmi uz ŠMT pacientu muskuļu spēku, līdzsvaru un kardiorespiratoro funkciju, kā arī var samazināt veltīto laiku ikdienas aktivitāšu veikšanai. Labvēlīgais efekts tiek sasniegts ne vien kopīgā darbā ar funkcionāliem speciālistiem, bet arī pacientiem saņemot videomateriālu ar rekomendētajām fizioterapijas tehnikām, kuras pacienti paši realizē mājās apstākļos (5, 71, 74).

Daudzi ŠMT pacienti izmanto apavu ieliktnus vai ortopēdiskos apavus, lai samazinātu pēdas balsta asimetriju, sāpes, ko nosaka pēdas deformācija, un potītes pēdas ortozes (AFO), lai koriģētu krītošo pēdu pastaigas laikā, potītes nestabilitātes mazināšanai un kritienu riska mazināšanai. AFO lietošanai bieži vien ir zema līdzestība un panesamība spiediena sāpju, diskomforta vai estētisku iemeslu dēļ, taču jaunāku modeļu AFO ir vairāk pielāgojamas un vieglākas, kas palielina to lietošanu pacientu vidū (71). Apmēram 20 % ŠMT pacientu tiek veikta pēdas deformācijas operatīva terapija. Ķirurģiskā iejaukšanās ir vērsta uz pēdas noregulēšanu pareizā stāvoklī, muskuļu disbalansa korekciju un sāpju mazināšanu. Skolioze rodas 20–30 % pacientu, un var būt nepieciešama cietās

ortozes piemērošana un lietošana, fizioterapija, retos gadījumos ir jāveic operācija (71, 75).

Kaut arī joprojām nav pieejama slimības modificējoša terapija nevienam no ŠMT tipiem, ir vairākas vielas un jau zināmi ķīmiski savienojumi, kā arī gēnu terapijas iespējas, kas tiek pētītas un ir dažādās klīnisko pētījumu fāzēs. Visplašāk ārstēšanas iespējas pētītas tieši biežākajam ŠMT tipam ŠMT1A. Viens no zināmākajiem potenciāliem ŠMT1A medikamentiem ir PXT3003, kas sastāv no jau klīniskajā praksē lietotu medikamentu kombinācijas – zemas devas baklofēna, sorbitola un naltreksona. Šīs kombinācijas mehānisms paredz kavēt Švanna šūnu proliferāciju un samazināt PMP22 sintēzi. PXT3003 šobrīd norisinās trešās fāzes klīniskais pētījums, taču līdzšinēji publicētie dati ir daudzsoļi ar nozīmīgu funkcionālā stāvokļa uzlabošanu un labu medikamenta drošuma profilu (71, 76). Klīniskie pētījumi ar askorbīnskābi, progesterona antagonistiem vai modulatoriem nav līdzšinēji devuši gaidītos rezultātus (71). Apsver arī citu vielu vai mehānismu ietekmēšanu ŠMT slimības gaitas modifikācijā, t. sk. arī gēnu terapiju. Tiek pētītas gēnu terapijas iespējas ar gēnu daļēju klusināšanu (angliski *silencing*) *PMP22* duplikācijas gadījumā, gēnu ievietošanu vai aizvietošanu, taču līdz šim gēnu terapija atrodas preklīnisko pētījumu fāzēs (71, 77–80).

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi

Pētījums veikts saskaņā ar Pasaules Medicīnas asociācijas Taipejas deklarāciju, Pasaules Medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju, Konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā – Konvenciju par cilvēktiesībām un biomedicīnu (Ovjedo konvenciju) un Latvijas Republikas spēkā esošiem normatīvajiem aktiem.

Pētījums apstiprināts Latvijas Centrālajā medicīnas ētikas komitejā (No. 3/18-03-21), 1. pielikums. Pētījuma dalībnieki tika iekļauti pētījumā tikai pēc tam, kad bija saņemts rakstisks apliecinājums par pētījuma skaidrojuma saņemšanu un piekrišanu dalībai pētījumā. Pētījuma dalībnieku, kuri nebija sasnieguši 18 gadu vecumu, gadījumā tika saņemts likumiskā vai ieceltā pārstāvja rakstisks apliecinājums.

2.2. Pētījuma dalībnieku iekļaušana pētījumā

Pētījumā piedalījās 101 ŠMT pacientu kohorta (18 no tiem bērni) no ģenētiķa, neirologa un bērnu neirologa klīniskajām praksēm Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, Neuroimunoloģijas un imūndeficītu centrā, vecumā no pieciem līdz 81 gadam.

Iekļaušanas kritēriji pētījumā pacientu grupai obligāti iekļāva piekrišanu dalībai pētījumā, kas apliecināta ar pētījuma pacienta vai tā likumiskā pārstāvja parakstu informētās piekrišanas veidlapā. Pacientu grupas pētījuma dalībniekam bija jāatbilst vismaz vienai no tālāk minētajām kritēriju grupām.

1. ŠMT atbilstoša klīniskā un / vai neirofizioloģiskā atrade un ģenētisks slimības apstiprinājums un / vai pozitīva ģimenes anamnēze.
2. ŠMT atbilstoša klīniskā un neirofizioloģiskā atrade.
3. Ģenētisks ŠMT slimības apstiprinājums.

Pacientu grupas izslēgšanas kritēriji bija zināma centrālās vai perifērās nervu sistēmas blakusslimība, kas varētu ietekmēt NFL rezultātus un to interpretāciju, kā arī atteikšanās dalībai pētījumā.

Pētījumā tika iekļauta arī NFL koncentrācijas kontroles grupa. Kontroles grupā bija 60 indivīdi (četri no tiem bērni) piecu līdz 62 gadu vecumā. Kontroles grupas dalībnieki tika uzrunāti, ņemot vērā arī pacientu grupas vecumu un dzimumu sadalījumu. Kaut arī kontroles grupā neizdevās iekļaut dalībniekus, kas ir vecāki par 62 gadiem, pētījuma dalībnieku vecums starp grupām statistiski nozīmīgi neatšķīrās, jāatzīmē, ka arī dzimumsadalījums starp grupām nebija nozīmīgi atšķirīgs. Kontroles grupas dalībnieki bija pētnieku grupai pieejamas personas, t. sk. medicīnas personāls, veseli pacientu radinieki (tikai ģimenēs ar identificētu slimību izraisīšu variantu, kas netika atrasts veselajam radniekam), pētniekiem citas fiziski pieejamas personas, kurām nav neiroloģisku simptomu.

Kontroles grupas dalībnieki netika papildus neiroloģiski izmeklēti vai izvērtēti, taču dalībniekiem bija jāatbilst diviem iekļaušanas kritērijiem.

1. Veseli indivīdi bez zināmas neiroloģiskas slimības un / vai neiroloģiskiem simptomiem.
2. Piekrišana dalībai pētījumā.

2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums un izvērtēšana

Pacienti vai to likumiskie pārstāvji atbildēja uz sociodemogrāfiskiem jautājumiem – vecums, dzimums, apkopoti slimības anamnēzes dati par pirmo simptomu sākumu, kā arī ilgumu līdz diagnozes noteikšanai. Papildus pacienti tika klīniski un neirofizioloģiski izmeklēti un izvērtēti, lietojot standartizētus testus.

Pacientiem veica neirogrāfiju, lai raksturotu neirofizioloģiskos parametrus, izmeklējumu visiem veica viens neirogrāfijas metodes speciālists pēc standartizēta polineuropātiju protokola. Neurogrāfijā izmantota *Dantec*

Keypoint Focus EMG / NCS / EP sistēma. Saskaņā ar polineuropātiju protokolu (81) neurogrāfija tiek sākta ar motorisko nervu pārbaudi apakšējās ekstremitātēs, iekļaujot *n.peroneus* un *n.tibialis*, pēc tam veikta sensorisko nervu *n.suralis*, *n.peroneus superficialis* pārbaude; salīdzināta simetrija ar pretējo ekstremitāti. Pēc apakšējās ekstremitātes izmeklēšanas tiek izvērtētas augšējās ekstremitātes. Izmeklē *n.ulnaris* motoriskās un sensoriskās šķiedras, kā arī *n.radialis* sensoriskās šķiedras; tiek salīdzināta simetrija ar pretējo ekstremitāti. Neurogrāfijas izmeklējums šī pētījuma ietvaros veikts, lai klasificētu slimības tipu, kā arī pilnvērtīgai datu ievadei ŠMT slimībai specifiskajās skalās. Pēc iegūtā izmeklējuma datiem pacienti tika grupēti, pamatojoties uz ŠMT klasifikācijas nervu pārvades ātrumu iedalījumu – demielinizējošā (ŠMT1), aksonālā (ŠMT2) vai jauktā formā (3).

Klīniskās ainas raksturošana iekļāva pacienta simptomus un objektīvo neiroloģiskā stāvokļa atradi, apkopojot datus par biežāko pārmantotas neiropātijas simptomu izplatību, kas varētu liecināt par pārmantotas neiropātijas esamību (2. pielikums). Klīniskā stāvokļa atspoguļošanā tika lietotas slimībai specifiskas klīniskā stāvokļa smaguma izvērtēšanas skalas CMTNSv2, CMTES (82) (3. pielikums). CMTNSv2 skala ietver sensorisko simptomu raksturojumu, norādot līmeni, līdz kuram apakšējās ekstremitātēs ir jušanas traucējumi, vibrācijas sajūtas pārbaudi, adatas dūriena pārbaudi; motoriskās funkcijas raksturojumu, atsevišķi izšķirot augšējās un apakšējās ekstremitātēs, kuras raksturo ar muskuļu spēku saskaņā ar Medicīnas pētījumu padomes (MRC, angliiski *Medical Research Council*) skalu, funkcionālo līmeni veicot ikdienas aktivitātēs. Aprakstītās septiņas sadaļas no CMTNSv2 veido klīnisko skalas sadaļu jeb CMTES, papildus CMTNSv2 skala ietver arī neirofizioloģisko datu sadaļu. Šajā sadaļā tiek norādīti divu roku nervu neirofizioloģiskie dati. Pirmajā parametrā iespējama izvēle starp ulnāro vai mediāno nerva CMAP, otrs parametrs paredz radiālā nerva SAP amplitūdas intervāla norādīšanu. Tieši šo

nervu funkcijas novērtējuma iekļaušana skalā var būt mulsinoša, jo ŠMT prevalējoši skar apakšējās, nevis augšējās, ekstremitātes, taču jāņem arī vērā, ka dažkārt kāju nervos iegūstamie neirofizioloģiskie dati ir sākotnēji jau ļoti izmainīti un to mainība laikā ir minimāla vai neesoša. Rezultātā pēc CMTNSv2 skalas aizpildīšanas tiek iegūti divi slimības smagumu raksturojoši rādītāji – CMTNSv2 jeb pilnā skalas versija, kas iekļauj neirofizioloģiskos datus, un CMTES, kas atspoguļo tikai klīniskā stāvokļa izvērtēšanas rezultātu un veido pirmās CMTNSv2 skalas daļas. Katras sadaļas iegūtais rezultāts tiek vērtēts no nulles līdz četri, kopvērtējumā, punktus saskaitot, CMTNSv2 rezultāts var variēt no 0 līdz 36, savukārt CMTES rezultāts no 0 līdz 28. Jo lielāks punktu skaits tiek iegūts, jo smagāka klīniskā aina ir pacientam. Dažkārt CMTNSv2 rezultāti interpretācijā tiek grupēti atkarībā no iegūtā punktu skaita: 0–10 viegla, 11–20 vidēji smaga un 21–36 smaga klīniskā aina. Abi iegūtie rezultāti (CMTNSv2 un CMTES) turpmāk darbā analizēti atsevišķi.

Lai apzinātu neiropātisku sāpju prevalenci ŠMT grupā, lietota neiropātisku sāpju 4 skala (DN4, franciski *Douleur Neuropathique 4*), kas sastāv no četrām sadaļām (4. pielikums). Katrā no sadaļām jābūt vismaz vienai apstiprinošai, lai sāpes raksturotu kā neiropātiskas. Pirmā sadaļā noskaidro, vai sāpēm raksturīga dedzināšana, sāpīga salšanas sajūta, elektriskas strāvas sitiena sajūta; otrā sadaļā, vai sāpes pavada papildu pazīme – tirpšana, durstīšana kā ar adatiņām, nejutīgums, niezēšana; trešā sadaļā sāpju lokalizācijas atbilstība objektīvās atrades taktilai hipestēzijai, hipalgēzijai; ceturta sadaļā norāda, vai sāpes izsauc / pastiprina pieskāriens. Jābūt pozitīvām atbildēm visās četrās jautājumu sadaļās (vismaz vienai apstiprinošai katrā), t. i., vismaz četri punkti no maksimāli 10 iespējamiem apstiprina sāpju neiropātisko raksturu.

Ģeneralizētas trauksmes skala 7 (GAD-7, angļiski *General Anxiety Disorder-7*) lietota (5. pielikums), lai analizētu iespējamās trauksmes asociācijas ar sāpēm un samazinātām funkcionālām spējām, ikdienas funkcionēšanu. Skala

plaši izmantota pieaugušo populācijā (83), kas veido lielāko mūsu pētījuma dalībnieku skaitu. Skalā iekļauti septiņi apgalvojumi par pacienta sajūtām pēdējo divu nedēļu laikā, pacients atzīmē sev atbilstošāku biežumu aprakstītajai sajūtai. Biežums tiek izteikts ar “nemaz” (0 punkti), “dažas dienas” (1 punkts), “vairāk par nedēļu” (2 punkti) un “gandrīz katru dienu” (3 punkti). Pēc skalas aizpildīšanas tiek saskaitīts kopējais iegūtais punktu skaits. Pacientiem, kuri iegūst vairāk par 5 punktiem, ir vismaz viegls trauksmes līmenis, vairāk par 10 punktiem – vidējs trauksmes līmenis, vairāk par 15 punktiem – izteikts trauksmes līmenis.

Atmiņas un kognitīvo spēju objektīvam novērtējumam lietota datorizēta neiropsiholoģiska pārbaude ar brīvpieejas programmu *CNS Vital Signs* (CNVS), pieejama www.cnvs.com. Programma ir validēta (84), tās ietvaros iespējams izvēlēties pārbaudes veikšanu gan latviešu, gan krievu valodā, un tā nodrošina iespēju salīdzināt iegūtos pētījuma dalībnieka rezultātus ar vecumam atbilstošiem standartizētiem rezultātu intervāliem (virs vidējā jeb > 74. procentili, vidējais jeb 25.–74. procentile, zems vidējais jeb 9.–24. procentile, zems jeb 2.–8. procentile, ļoti zems jeb < 2. procentili) verbālajai atmiņai un vizuālajai atmiņai.

Papildus iepriekš minētajam apkopota informācija par pacientu iesaisti un līdzdalību regulāros rehabilitācijas pasākumos, kā arī tehnisko palīglīdzekļu, piemēram, ortožu, regulāru lietošanu ikdienas aktivitāšu veikšanā.

2.4. Asins paraugu ņemšanas kārtība un testēšana

Asins paraugu vākšana un uzglabāšana tika veikta, ievērojot stingru standarta procedūru. Pēc ambulatoras pacienta vizītes sertificēts medicīnas personāls paņēma divus asins stobriņus ar EDTA konservantu no pacientiem un vienu stobriņu no kontroles grupas. Asins paraugi tika apstrādāti vienas stundas laikā. Lai tālāk veiktu NfL noteikšanu, viens EDTA saturošs stobriņš 10 minūtes

centrifugēts istabas temperatūrā ar ātrumu 3500 apgr./min. Pēc tam plazmu sadalīja alikvotos un uzglabāja $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Otrs tika uzglabāts $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ un transportēts uz RSU Molekulārās ģenētikas zinātnisko laboratoriju DNS izdalīšanai nedēļas laikā.

2.4.1. Ģenētiskā testēšana

DNS izdalīšanai tikai izmantotas divas metodes. Gan komerciāli pieejamā (*Analytic Jena*, Vācija), gan pielāgota fenola-hloroforma metode tika lietota, lai izolētu DNS no perifērajām asinīm savāktajiem pētījuma dalībnieku pacientu grupas paraugiem (85). DNS kvalitāte tika noteikta kvantitatīvi, to mērot ar *Nanodrop UV/VIS* spektrofotometru (*ThermoFisher Scientific*, ASV), bet pirms sūtīšanas uz eksoma sekvencēšanu DNS koncentrācija tika mērīta ar *Qubit* fluorometru (*ThermoFisher Scientific*, ASV). Pirmais ģenētiskās testēšanas solis bija *PMP22* kopiju skaita noteikšana, izmantojot multipleksās ligācijas atkarīgo zonžu pastiprināšanas (angl. *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA)) komplektu P405 (*MRC Holland*, Nīderlande) saskaņā ar ražotāja protokolu, izmantojot programmatūru *Coffalyser.Net*. Pacientiem, kuriem ir klīniskas norādes vai ģimenes anamnēzes dati par iespējamu ŠMTX1 tipu, un pacientiem ar normālu *PMP22* kopiju skaitu tika analizēti *GJB1* gēna eksoni un eksonu / intronu jūgles ar divvirzienu Sangera sekvencēšanu, izmantojot *BigDye Terminator 3.1* komplektu (*ThermoFisher Scientific*, ASV) pēc adaptēta ražotāja protokola, izmantojot praimerus, kas aprakstīts iepriekš (36). Pacientiem ar negatīvu rezultātu veica eksoma sekvencēšanu Medicīnas laboratorijā, kas akreditēta pēc ISO:15189 standarta *CeGaT* (Vācija), izmantojot *Twist Bioscience* reaģentus (*Twist Bioscience*, ASV). Bioinformātiskā datu analīze tika veikta RSU MGZL, izmantojot laboratorijā izstrādātas bioinformātikas analīzes metodes (angliski *bioinformatic pipeline*), kas ļauj analizēt viena nukleotīda variācijas, sīkas insercijas / delēcijas un kopiju skaita izmaiņas. Bioinformātikas

algoritms tika validēts gan ar paraugiem, kuriem zināmi genotipi, gan ar mikrosatelītu atkārtojumiem, gan eksonu duplikācijām / delēcijām. Ģenētiskie varianti tika anotēti, izmantojot *Illumina Variant Interpreter* platformu (*Illumina*, ASV). Eksoma sekvencēšanā tika mērķtiecīgi iekļauti ar neiropatiju saistītie gēni (6. pielikums). Gēnu, kas iekļauti analīzei, saraksts tika veidots, atlasot gēnus, izmantojot publiski pieejamo informāciju no *Panelapp* (<http://panelapp.genomicsengland.co.uk/#/>), *Blueprint* laboratorijas, publikācijām.

Ģenētiskie varianti, kas tika identificēti atlasītajos gēnos, tika pārbaudīti un klasificēti saskaņā ar Amerikas Medicīnas ģenētikas koledžas (ACMG, angliki *American College of Medical Genetics*) ieteiktajiem kritērijiem šādās grupās – labdabīgi, ticamāk labdabīgi, neskaidras nozīmes varianti (NNV, angliki *variant of unknown significance*), ticamāk patogēni, patogēni varianti (86). Identificēti patogēnie un ticami patogēnie, kā arī atsevišķi NNV varianti tika apstiprināti, izmantojot divvirzienu Sanger sekvencēšanu gan pacientam, gan arī ģimenes locekļiem, ja viņi bija piekrituši dalībai pētījumā.

Darbā turpmāk kā diagnozi apstiprinoši izmantoti patogēni un ticamāk patogēni gēnu varianti, kas norādīti saistībā ar gēnu, kurā mutācija ir atrasta. Papildus izdalīta pacientu grupa, kuriem atrasti gēnu varianti ar neskaidru nozīmi, jāatzīmē, ka šajā grupā iekļauti pacienti, kuru identificētais gēnu variants ar lielāku varbūtību saistās ar slimības izraisīšanu pēc ACMG vadlīnijām (86). Pacienti, kuriem identificēti ticami labdabīgu gēnu varianti, klasificēti kā pacienti ar ES negatīvu atradi. Pacientiem, kuriem identificēts NNV, tika aicināti radnieki simptomātiski un / vai veseli, lai precizētu NNV klīnisko nozīmi. Jāatzīmē, ka ne visos gadījumos bija pieejama radnieku asins parauga iegūšana ar sekojošu ģenētisko analīzi.

2.4.2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas noteikšana

NfL analīzes tika veiktas Gēteborgas Universitātes Sahlgrenskas akadēmijas Neurozinātnes un fizioloģijas institūtā. Laiks no asins paraugu ņemšanas brīža līdz NfL analīzes veikšanai bija 3–4 mēneši, plazmas paraugi līdz tam tika uzglabāti –20 °C temperatūrā. NfL koncentrācija plazmā tika mērīta, izmantojot vienas molekulas testu (angliski *single molecule array* jeb *Simoa*) NfL testu (*Quanterix*, ASV). Paraugi tika analizēti, nezinot pacienta, kontroles grupas paraugu iedalījumu un nejaušinātā secībā. Paraugi tika atšķaidīti četras reizes un apstrādāti atsevišķi, rezultātu interpretācija pielāgota, ņemot vērā atšķaidījuma pakāpi. Dinamiskais NfL līmeņa noteikšanas diapazons bija 1,9–1800 pg/ml.

2.5. Statistiskā analīze

Visi aprēķini tika veikti R v3.6.0 programmā (87), kā arī *IBM SPSS Statistics*, versijā 27.0. Nepārtraukto datu normālsadalījums tika novērtēts ar histogrammām, Q-Q diagrammām un *Shapiro-Wilk* testu. Normāli sadalītiem datiem tika izmantots t-tests, lai salīdzinātu vidējos rādījumus starp grupām, savukārt *Mann-Whitney U* tests tika izmantots datiem, kuri neatbilda normālsadalījumam. Diskrēti dati tika salīdzināti, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta testu. Korelācija starp nepārtrauktiem datiem analizēta ar Spīrmena korelācijas koeficientu. Atšķirība starp korelācijas koeficientiem tika novērtēta ar Fišera Z testu, izmantojot Kokora paketi R programmā (88). Lai novērtētu NfL lietderīgumu kontroles grupas no ŠMT pacientu atšķiršanā, tika izveidota un analizēta uztvērēja operatora līkne (angliski *receiver operator curve*, ROC), izmantojot pROC paketi R programmā (89). Labākais NfL līmeņa sliekšnis tika noteikts, izmantojot Jūdena indeksu, kā arī ar pROC tika aprēķināts laukums zem līknes (angliski *area under the curve*, AUC) ar 95 % ticamības intervālu (95 % TI).

Vienam pacientam mūsu pētījumā ar NfL līmeni zem noteikšanas līmeņa (NfL rezultāts < 1,9 pg/ml) atbilstoši ieteikumiem (90, 91) tika piešķirta NfL vērtība, kas atbilst pusei no NfL noteikšanas limita jeb 0,95 pg/ml.

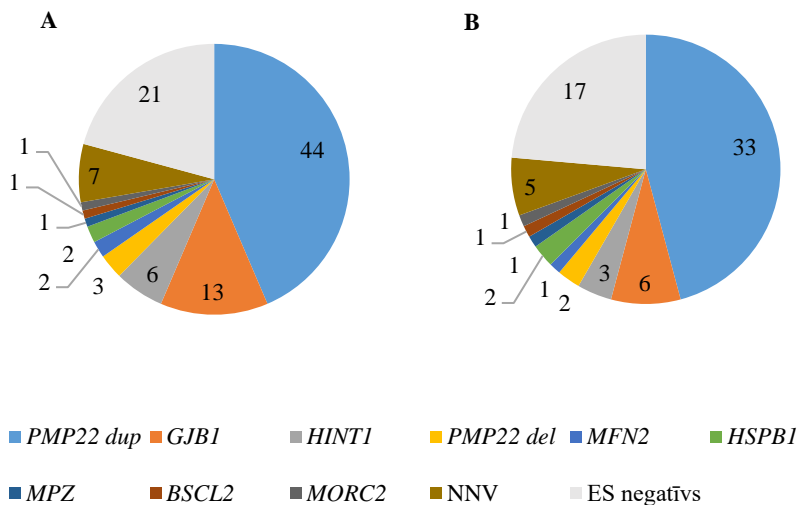
3. Rezultāti

3.1. ŠMT pacientu grupas raksturojums un ģenētiskās testēšanas rezultāti

Pētījumā piedalījās 101 pārmantotas neiropātijas pacients no 72 ģimenēm. Vidējais vecums bija $37,9 \pm 18,4$ gadi, un dzimuma sadalījums bija 46 vīrieši un 55 sievietes. No šīs grupas 18 pacienti bija bērni. Vidējais vecums šajā apakšgrupā bija $12,6 \pm 3,7$ gadi, un tajā bija deviņi zēni un deviņas meitenes.

Ģenētisko analīžu rezultātu izvērtēšanā atsevišķi aprakstīti kopējo analīžu rezultāti pētījuma dalībniekiem, kā arī izdalīta indeksa pacientu grupa. Indeksa pacients atspoguļo pirmo identificēto gadījumu vienas ģimenes ietvaros, pēc kura varēja sekot šī pacienta citu ģimenes locekļu iesaiste pētījumā, ja tie atbilda iekļaušanas kritērijiem. Pēc ģenētisko analīžu veikšanas tika noskaidrots, ka 44 pacientiem (indeksa pacienti $n = 33$) bija *PMP22* gēna duplikācija (ŠMT1A) (skat. 3.1. attēlā). Nākamā lielākā ŠMT pacientu grupa ($n = 13$; indeksa pacienti $n = 6$) bija ar *GJB1* gēna slimību izraisošo variantu (ŠMTX1), kam sekoja *HINT1* gēna slimību izraisošie varianti sešiem pacientiem (indeksa pacienti $n = 3$), izraisot aksonālu neiropātiju ar neiromiotoniju. Vairākiem pacientiem mūsu pētījuma grupā tika konstatēta *PMP22* delēcija, kas izraisa HNPP ($n = 3$; indeksa pacienti $n = 2$), kā arī slimību izraisošie varianti *MFN2* ($n = 2$; indeksa pacienti $n = 1$; izraisa ŠMT2A), *HSPB1* ($n = 2$; izraisa distālu pārmantotu motoru neiropātiju), *MPZ* ($n = 1$; izraisa ŠMT1B), *BSCL2* ($n = 1$; izraisa distālu pārmantotu motoru neiropātiju) un *MORC2* ($n = 1$; izraisa ŠMT2Z) gēnos. Daļai pacientu ($n = 7$; indeksa pacienti $n = 5$) tika atrasti NNV jeb gēnu varianti ar neskaidru nozīmi. NNV atklāti sekojošos gēnos: *PMP22* ($n = 1$), *MFN2* ($n = 3$, indeksa pacienti $n = 1$), *AARSI* ($n = 2$, indeksa pacienti $n = 2$) un *BICD2* ($n = 1$) gēnā. Papildus jāatzīmē, ka ģimenē ar *HINT1* gēna slimību izraisošo variantu ($n = 3$, indeksa pacients $n = 1$) tika identificēts arī 1 NNV *HINT1* gēnā. Turklāt

21 pacients (indeksa pacienti n = 17) pēc ES ģenētiskās testēšanas joprojām palika ģenētiski neprecizēts (3.1. attēls).



3.1. attēls. **Pētījuma dalībnieku (A; n = 101) un indeksa pacientu (B; n = 72) ģenētisks raksturojums pēc slimību izraisošā gēna**

NNV – neskaidras nozīmes gēna variants, ES – eksoma sekvencēšana, *del* – delēcija heterozigotiskā formā, *dup* – duplikācija heterozigotiskā formā.

Analizējot ģenētiskās testēšanas stratēģijas, tika ņemti vērā indeksa pacientu (n = 72) ģenētiskās testēšanas rezultāti, lai ģimenes lielums un citu radnieku iesaiste pētījuma pacientu dalībnieku grupā neietekmētu rezultātu interpretāciju. Dati liecināja, ka diagnozes noteikšana pēc *PMP22* kopiju skaita noteikšanas tika sasniegta 48,6 % gadījumu, apstiprinot ŠMT1A (n = 33) un HNPP (n = 2) diagnozes. Papildus analizējot otru biežāk sastopamo ar slimību saistīto gēnu *GJB1*, sešiem pacientiem tika apstiprināta ŠMTX1 diagnoze jeb 16,2 % no līdz tam brīdim ģenētiski neprecizētiem. Turpinot ģenētisko testēšanu atlikušajai pacientu grupai (n = 31), tika veikts ES, tas apstiprināja diagnozi 14 pacientiem jeb 45,2 % – patogēnu, ticami patogēnu vai NNV, kas ar lielāku

varbūtību saistās ar slimības izraisīšanu saskaņā ar ACMG vadlīnijām. Kopumā pēc ģenētiskās stratēģijas DNS diagnostika spēja precizēt ģenētisko slimības tipu (t. sk. NNV) 76,4 % pacientu. Vērtējot datus tikai bērnu populācijā, *PMP22* kopiju skaita noteikšana precizēja diagnozi 37,5 %, *GJB1* gēna izvērtēšana – 20,0 %, savukārt ES – 50,0 % gadījumu. DNS testēšanas stratēģija spēja precizēt diagnozi 75,0 % gadījumu bērnu grupā. Salīdzinot ŠMT1 un ŠMT2 ģenētisku diagnozes precizēšanu, lielākā ŠMT2 pacientu daļa pēc ES veikšanas palika ģenētiski neprecizēta; 31,3 % (n = 5) ŠMT2 pacientu pret 19,2 % (n = 15) ŠMT1 pacientu.

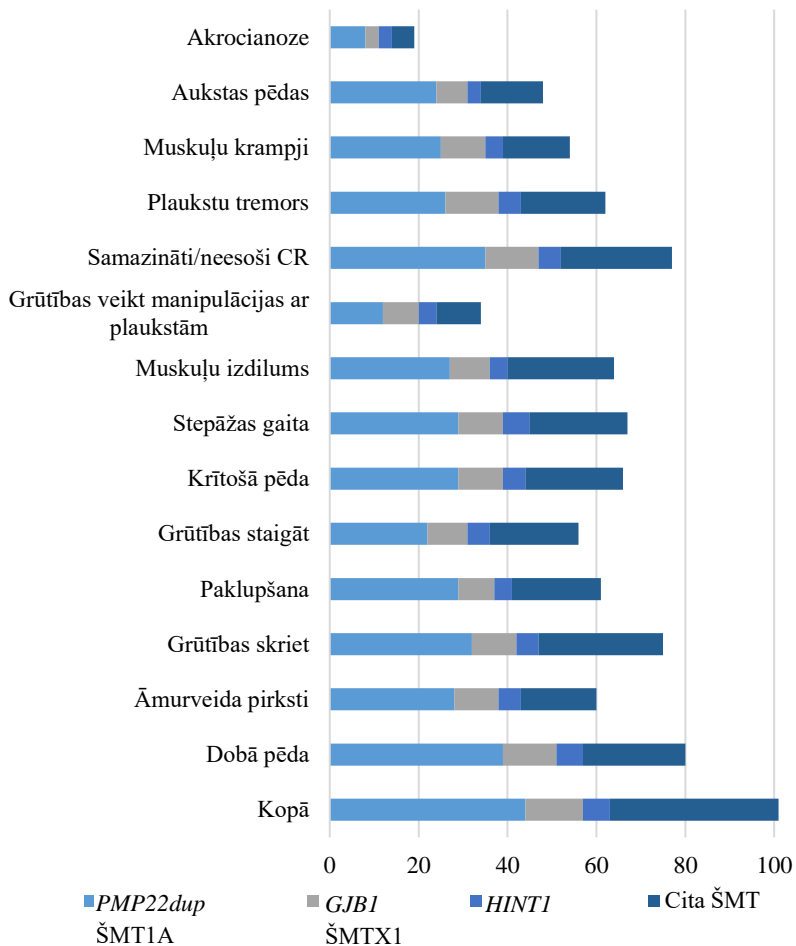
Turpmāk darbā ģenētisko tipu salīdzināšanai izdalīti biežāk pārstāvētie ŠMT tipi, savukārt retāk diagnosticētās un ģenētiski neprecizētās ŠMT formas apkopotas ar nosaukumu “Cita ŠMT”. Šāds grupējums veidots retāk pārstāvēto formu nelielā pacientu skaita dēļ, kas var neatspoguļot visus pacientus ar konkrēto slimības izraisošā gēna variantu.

Saskaņā ar veikto neurogrāfijas atradi ŠMT grupas tiek iedalītas, pamatojoties uz mielīna funkciju izvērtēšanu jeb nervu pārvades ātruma noteikšanu. Pēc izmeklējuma veikšanas noskaidrots, ka lielākajai daļai pacientu (n = 78) izmeklētajos nervos nervu pārvades ātrums nepārsniedza 35 m/s, kas atspoguļo mielīna disfunkciju un atbilst demielinizējošas pārmantotas neiropātijas (ŠMT1) kritērijiem. Bija 16 pacienti, kuriem neurogrāfijas atradē izmeklētajos nervos nervu pārvades ātrums bija relatīvi saglabāts (> 45 m/s), taču atradē prevalēja pagarinātas latences un samazinātas darbības potenciālu amplitūdas, kas norādīja uz aksona bojājumu salīdzinoši saglabātas mielīna funkcijas gadījumā, kas liecināja par pārmantotu aksonālu neiropātiju jeb ŠMT2 tipu. Sešiem pacientiem bija jaukta neurogrāfijas atrade ar demielinizējošu un aksonālu bojājumu, kur novēroja neredzami samazinātu nervu pārvades ātrumu robežās no 35 līdz 45 m/s, šis raksturojums atbilst ŠMT starpformai. Vienam pētījuma dalībniekam nebija datu par neiropātiju saskaņā ar veikto neurogrāfijas

atradi. Paciente iekļauta pētījumā, pamatojoties uz iekļaušanas kritēriju, kas nosaka ģenētisku slimības apstiprinājumu. Sieviete bija 33 gadus veca, kā viena no ŠMT1A ģimenes locekļiem ar ģenētiski apstiprinātu *PMP22* gēna duplikāciju, kurai neirogrāfijas atrades parametri bija referenču intervāla robežās, turklāt pacientes klīniskā izvērtēšana neatklāja novirzes CMTNSv2, CMTES skalu ietvaros.

3.2. Klīniskās ainas dažādība un atšķirības starp ŠMT ģenētiskajiem tiem

Pētījuma ŠMT grupai tika veikts detalizēts klīniskais raksturojums (3.2. attēls). Lielākajai daļai pacientu bija tipiski pārmantotas polineuropātijas simptomi, piemēram, dobā pēda, āmurveida pirksti, kā arī gaitas traucējumi. Biežāk sastopamā klīniskā pazīme bija dobā pēda jeb *pes cavus* (79,2 %), kam sekoja novājināti dziļo cīpslu refleksi (76,2 %) un grūtības skriet (74,3 %). Tādas pašas biežākās klīniskās izpausmes tika novērotas arī bērnu apakšgrupā. Mazākā daļa pacientu ziņoja par grūtībām veikt manipulācijas ar rokām (33,7 %) un akrocianozi (18,8 %).



3.2. attēls. **ŠMT pētījuma dalībnieku klīniskā dažādība kopā un atkarībā no slimības izraisošā gēna**

CR – cīpslu refleksi.

Slimības smagums tika novērtēts, izmantojot CMTNSv2 un CMTES, vērtēšanas skalas (3.1. tabula). Tika atrasta nozīmīga saistība starp pacienta vecumu un slimības smagumu (CMTNSv2, CMTES) ($p < 0,05$). Saskaņā ar CMTNSv2 un CMTES rādītājiem vismagākā klīniskā aina bija *GJB1* (ŠMTX1)

grupā, tomēr atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas ($p > 0,05$). Izvērtējot atšķirības starp dzimumiem *GJB1* grupā, vīriešu kārtas pacientiem ($n = 6$) bija augstāki neiropātijas smaguma rādītāji (CMTNSv2 $18,2 \pm 9,9$; CMTES $12,7 \pm 6,8$), salīdzinot ar sievietēm ($n = 7$; CMTNSv2 $12,7 \pm 9,8$; CMTES $7,6$), atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p > 0,05$). Interesanti, ka saskaņā ar CMTES datiem 13 pacienti neieguva nevienu punktu un pēc šīs skalas būtu vērtējami kā klīniski asimptomātiski. Šajā pacientu grupā ($n = 13$), kura CMTES skalā neieguva nevienu punktu, vecuma diapazons bija no astoņiem līdz 52 gadiem (vidēji $25,8 \pm 15,2$ gadi), dzimumu sadalījums bija vienlīdzīgs (7 vīrieši, 6 sievietes), un vairākumam bija ES negatīva atrade ($n = 5$) vai *PMP22* duplikācija *ŠMT1A* ($n = 5$), pārējie ($n = 3$) bija HNPP pacienti.

3.1. tabula

Slimības smaguma rādītāju raksturojums saistībā ar slimības ģenētisko tipu

Rādītājs	Kopā n = 101	<i>PMP22dup</i> (<i>ŠMT1A</i>) n = 44	<i>GJB1</i> (<i>ŠMTX1</i>) n = 13	<i>HINT1</i> n = 6	Cita <i>ŠMT</i> n = 38
CMTNSv2 (SN), diapazons (0–36)	10,7 (7,6), 0–33	11,9 (6,5), 0–29	15,2 (9,9), 2–30	10,2 (5,1), 2–15	7,9 (7,5), 0–3
CMTES (SN), diapazons (0–28)	7,2 (5,7), 0–25	7,0 (5,2), 0–22	10,8 (7,2), 2–24	8,2 (4,2), 2–12	6,1 (5,6), 0–5

SN – standartnovirze, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

Vairāk nekā trešdaļa (41,0 %) pieaugušo pacientu ziņoja par muskuloskeletālām sāpēm (3.2. tabula). DN4 novērtējuma skala atklāja, ka 27,7 % pacientu bija neiropātiskas sāpes – apmēram ceturtajai daļai *PMP22dup* (*ŠMT1A*) pacientu un pusei *GJB1* (*ŠMTX1*) pacientu. Pacientiem ar neiropātiskām sāpēm bija augstāki neiropātijas smaguma rādītāji nekā pacientiem tajā pašā ģenētiskajā grupā bez neiropātiskām sāpēm: *PMP22dup*

grupā – CMTNSv2 $14,0 \pm 7,4$ pret $11,4 \pm 6,5$ un CMTES $9,7 \pm 5,2$ pret $6,5 \pm 4,9$; *GJBI* grupā – CMTNSv2 $20,0 \pm 8,3$ pret $15,2 \pm 9,9$ un CMTES $14,2 \pm 7,2$ pret $10,5 \pm 6,9$. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p > 0,05$), netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem.

3.2. tabula

**Sāpju raksturojums pieaugušo pacientu grupā kopā
un atkarībā no slimības ģenētiskā tipa**

Rādītājs	Kopā n = 83	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A) n = 37	<i>GJBI</i> (ŠMTX1) n = 11	<i>HINT1</i> n = 4	Cita ŠMT n = 31
Muskuloskeletālas sāpes	34 (41,0 %)	15 (40,5 %)	7 (63,6 %)	1 (25,0 %)	11 (35,5 %)
Neiropātiskas sāpes (DN4)	23 (27,7 %)	9 (24,3 %)	5 (45,5 %)	0 (NA)	9 (29,0 %)

DN4 – *Douleur Neuropathique 4* skala, NA – nav attiecināms.

GAD-7 skala tika izmantota, lai noteiktu trauksmes esamību un līmeni pieaugušo pacientu grupā ($n = 82$; $n = 1$ trūkstoši dati) (3.3. tabula). GAD-7 skalas rezultējošo punktu skaits 5, 10 un 15 tika ņemti par robežpunktiem attiecīgi vieglam, vidējam un izteiktam trauksmes līmenim. Vismaz viegla trauksme bija 20,7 % no visiem pieaugušajiem pacientiem, turklāt tā bija vēl izplatītāka *GJBI* grupā (36,4 %) un *PMP22dup* grupā (25,0 %). Vidēja vai izteikta trauksme kopā bija 13,4 % no visiem pieaugušajiem pacientiem, biežāk *GJBI* grupā (27,3 %). Netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem. Pacientiem ar vismaz vieglu trauksmes līmeni bija augstāki slimības smaguma rādītāji CMTNSv2 ($15,7 \pm 7,6$ pret $10,7 \pm 7,4$) un CMTES ($10,8 \pm 6,1$ pret $7,4 \pm 5,3$) nekā pacientiem bez paaugstināta trauksmes līmeņa, tomēr atšķirība nebija nozīmīga ($p > 0,05$). Turklāt pacientiem ar paaugstinātu GAD-7 punktu skaitu bija nozīmīgi augstāka muskuloskeletālu sāpju izplatība (70,6 % pret 33,8 %, $p < 0,05$), arī lielāka neiropātisko sāpju izplatība, taču šī tendence nerasniedza statistisku nozīmīgumu (35,3 % pret 26,2 %, $p > 0,05$). Gaitas traucējumi,

piemēram, pakļupšana (76,5 % pret 63,1 %, $p > 0,05$) un grūtības staigāt (64,7 % pret 61,5 %, $p > 0,05$), bija biežāk sastopami pacientiem ar paaugstinātu trauksmes līmeni.

3.3. tabula

Trauksmes raksturojums pieaugušo pacientu grupā kopā un atkarībā no slimības izraisošā gēna

Rādītājs	Kopā n = 82	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A) n = 36	<i>GJB1</i> (ŠMTX1) n = 11	<i>HINT1</i> n = 4	Cita ŠMT n = 31
GAD-7 vērtējums ≥ 5	17 (20,7 %)	9 (25,0 %)	4 (36,4 %)	0 (NA)	4 (12,9 %)
GAD-7 vērtējums ≥ 10	11 (13,4 %)	5 (13,9 %)	3 (27,3 %)	0 (NA)	3 (9,7 %)
GAD-7 vērtējums ≥ 15	3 (3,7 %)	2 (5,4 %)	0 (NA)	0 (NA)	1 (3,2 %)

GAD-7 – *General Anxiety Disorder-7* anketa, NA – nav attiecināms.

Daļai pacientu tika novērtētas atmiņas / kognitīvās spējas, veicot CNSVS programmas (www.cnsvs.com) atmiņas testus. Šajā pilotpētījuma grupā iekļauts 21 pacients no visām ģenētiskajām grupām – deviņi *PMP22dup* pacienti, pieci *GJB1* pacienti un septiņi citas ŠMT pacienti. Visi pacienti bija vecāki par 18 gadiem, vidējais vecums šajā grupā bija $37,3 \pm 12,5$ gadi. Netika konstatētas nekādas novirzes attiecībā uz CNSVS atmiņas domēna rādītājiem verbālajā un vizuālajā atmiņā. Atšķirības starp dažādām ģenētiskām grupām mūsu pilotpētījuma ietvaros netika konstatētas.

Lielākā daļa mūsu pacientu ziņoja, ka viņi neveic regulārus rehabilitācijas pasākumus (3.4. tabula). Tikai 12,9 % ($n = 13$) norādīja, ka viņiem ir regulāras rehabilitācijas aktivitātes, piemēram, fizioterapija. Turklāt tikai 6,9 % no visiem pacientiem (t. i., 7 no 13, kuri regulāri veic rehabilitāciju) izmantoja ortozes, kaut gan krītošā pēda bija vairākiem pacientu (65,3 %). Salīdzinot klīnisko un

slimības smaguma pakāpi pacientiem ar rehabilitāciju un bez tās, dati norāda, ka pacientiem ar regulāru rehabilitāciju bija augstāki slimības smaguma rādītāji saskaņā ar CMTNSv2 un CMTES, kā arī biežāk sastopamas grūtības veikt ikdienas aktivitātes, muskuloskeletālo un neiropātisko sāpju biežums abās grupās bija līdzīgs ($p > 0,05$).

3.4. tabula

Klīniskās ainas atšķirības pacientiem, kuri saņem vai nesaņem rehabilitācijas pasākumus

Rādītājs	CMTNSv2 (SN)	CMTES (SN)	Muskulo-skeletālas sāpes	Neiropātiskas sāpes	Grūtības staigāt
Saņem rehabilitācijas pasākumus, n = 13	12,8 (7,8)	9,4 (6,7)	5/13 (38,5 %)	3/13 (23,1 %)	9/13 (69,2 %)
Nesaņem rehabilitācijas pasākumus, n = 88	10,4 (7,6)	6,9 (5,5)	32/88 (36,4 %)	23/88 (26,1 %)	47/88 (53,4 %)

SN – standartnovirze, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

3.3. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas nozīmība

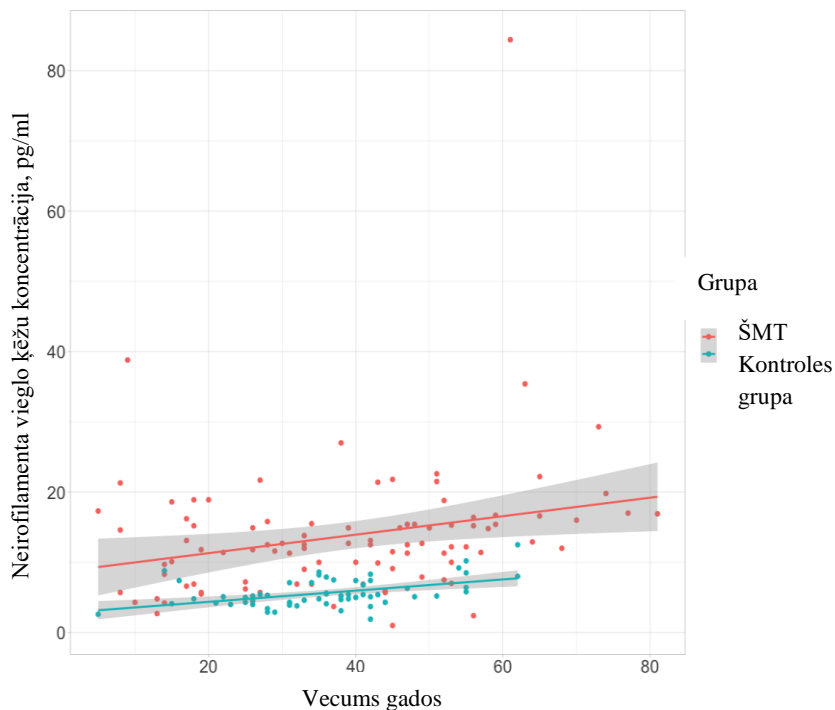
Šajā pētījuma daļā tika iesaistīti 96 ŠMT slimības pacienti un kontroles grupa (n = 60) (3.5. tabula).

Pētījuma dalībnieku slimības smaguma un NfL līmeņa raksturojums

Rādītājs	Kopā	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A)	<i>GJB1</i> (ŠMTX1)	Cita ŠMT	Kontroles grupa
Kopā (sievietes / vīrieši)	96 (51/45)	43 (24/19)	10 (5/5)	43 (22/21)	60 (41/19)
Vidējais vecums (SN)	38,6 (18,4)	36,7 (16,3)	35,5 (17,7)	41,2 (20,5)	35,7 (11,8)
NfL mediāna, pg/ml (SKA)	12,5 (7,9)	12,5 (5,9)	16,0 (5,8)	11,8 (9,2)	5,2 (2,8)
CMTNSv2 mediāna (SKA)	10 (10,0)	12 (7,0)	10 (16,8)	9 (10,5)	NA
CMTES mediāna (SKA)	7 (6,5)	6 (5,0)	7,5 (11,2)	7 (9,0)	NA

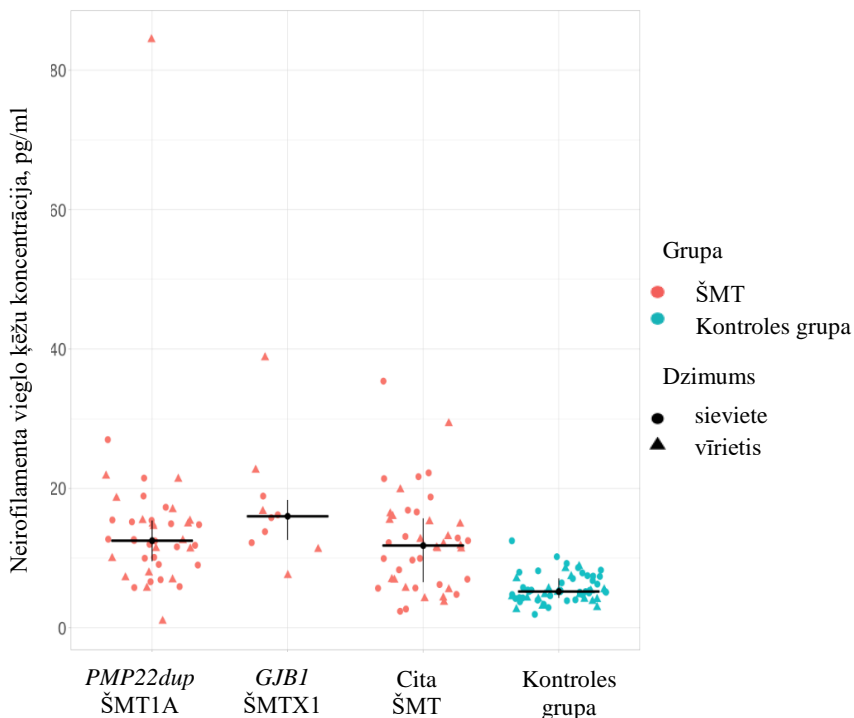
SN – standartnovirze, NfL – neirofilamenta vieglās ķēdes, SKA – starpkvartiļu amplitūda, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

Kaut arī pacientu grupas vecuma izkliede bija no pieciem līdz 81 gadam un kontroles grupā tie bija pacienti no pieciem līdz 62 gadiem, būtiski atzīmēt, ka pacientu un kontroles grupās nebija nozīmīgu vecuma vai dzimuma atšķirību ($p = 0,238$ un $p = 0,087$). Netika novērotas NfL līmeņa atšķirības starp dzimumiem pacientu un kontroles grupā ($p = 1,00$ un $p = 0,14$), tomēr NfL līmenis mēreni korelēja ar vecumu gan kontroles grupā, gan ŠMT pacientu grupā (attiecīgi $r_s = 0,42$, $p = 0,001$ un $r_s = 0,31$, $p = 0,002$) (3.3. attēls). Lai arī kontroles grupa uzrādīja stiprāku korelāciju starp NfL līmeni un vecumu nekā ŠMT grupa, nozīmīgu atšķirību starp korelācijas līmeņiem nekonstatēja ($z = -0,81$, $p = 0,42$).



3.3. attēls. NfL korelācija ar vecumu ŠMT un kontrolēs grupā

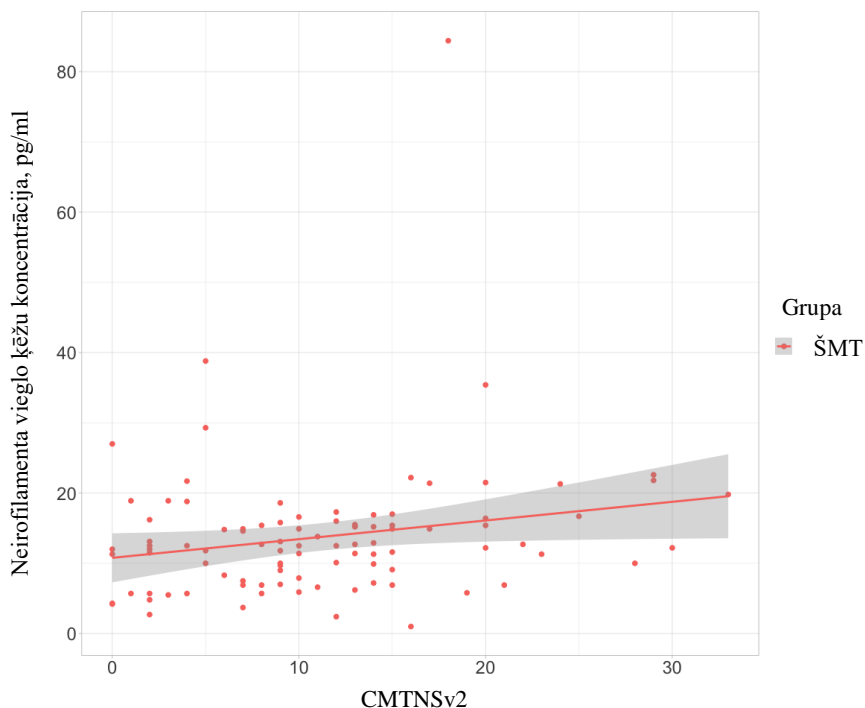
Plazmas NfL koncentrācija bija ievērojami augstāka ŠMT pacientu grupā nekā kontrolēs grupā ($p < 0,001$). NfL koncentrācija pētījuma grupās atspoguļota 3.4. attēlā, NfL līmeņa mediāna ar starpkvartiļu amplitūdu (SKA) norādīta 3.5. tabulā. Pacientu grupā tika novērots viens izņēmums ar ārkārtīgi augstu NfL līmeni (NfL = 84,4 pret vidējo 12,5 pg/ml), kas tika iekļauts arī turpmākos aprēķinos.



3.4. attēls. Neurofilamenta vieglo ķēžu līmenis dažādās pētījumu grupās

Salīdzinot NfL līmeni starp dažādiem ģenētiskiem tipiem, NfL bija augstāks ŠMTX1 grupā nekā divās citās ŠMT grupās ($p = 0,0498$) (3.5. tabula un 3.4. attēls), kaut arī šajā pētījuma daļā ŠMTX1 subgroupā nebija augstākie slimības smaguma rādītāji saskaņā ar CMTNSv2. Lai gan ŠMTX1 sagaidāma smagāka klīniskā aina vīriešiem, mūsu grupas dati (piecas sievietes, pieci vīrieši) neatklāja nozīmīgu CMTNSv2 atšķirību starp dzimumiem ($p = 0,222$), arī NfL līmenī ($p = 0,841$). Jāņem vērā, ka ŠMTX1 grupas lielums bija salīdzinoši neliels, iesaistot lielāku pacientu skaitu, būtu vērtējamas statistiski nozīmīgās tendences. Šo iegūto rezultātu gadījumā, kuros $p = 0,05$, pat viens pacients varētu mainīt ŠMTX1 grupas rādījumus ar statistiski nozīmīgas ticamības rādījumiem par vai pret nozīmīgām atšķirībām starp grupām.

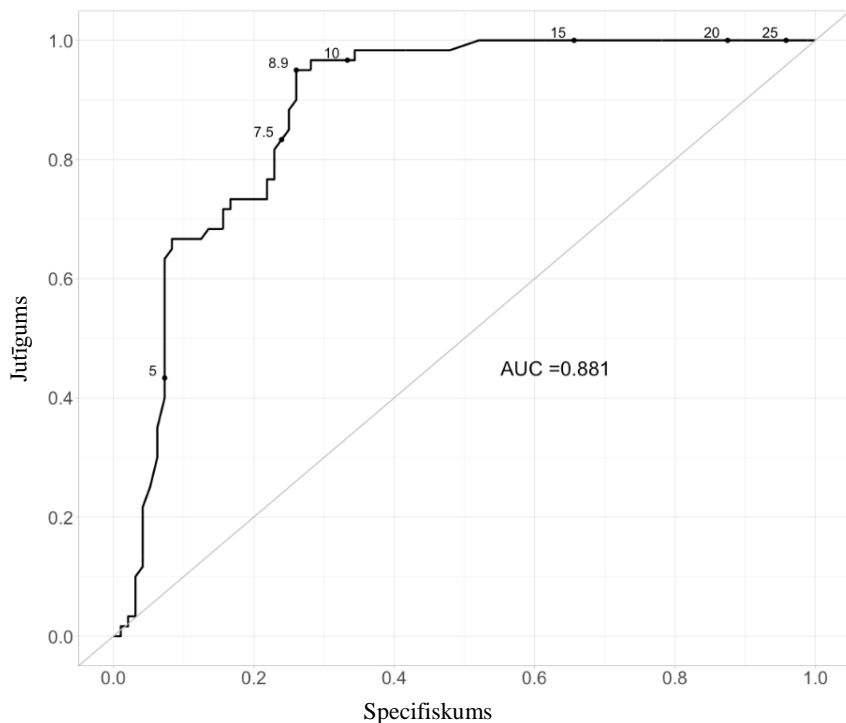
Lai novērtētu NfL līmeņa korelāciju ar slimības smagumu, tika analizēta saistība ar kopējo CMTNSv2, kas ietver neurogrāfijas atradi, kā arī klīniskās pazīmes, un CMTES, kas orientēts tikai uz klīniskās ainas novērtējumu. NfL koncentrācija uzrādīja nozīmīgu, bet vāju korelāciju ar CMTNSv2 ($r_s = 0,25$, $p = 0,012$) (3.5. attēls). CMTNSv2 un SKA vidējās vērtības dažādām grupām ir norādītas 3.5. tabulā. Tā kā CMTES korelēja ar CMTNSv2 ($r_s = 0,92$, $p < 0,001$), NfL koncentrācija arī vāji korelēja ar CMTES ($r_s = 0,24$, $p = 0,016$).



3.5. attēls. **Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas saistība ar ŠMT slimības smagumu**

Lai gan pacientu ziņotajam simptomu ilgumam bija mērena korelācija ar vecumu ($r = 0,65$, $p < 0,001$), tam bija vāja korelācija ar CMTNSv2 ($r_s = 0,28$, $p = 0,006$) un nebija saistības ar NfL līmeni ($r_s = 0,15$, $p = 0,16$).

ROC analīze parādīja, ka NfL līmeni var izmantot, lai atšķirtu ŠMT slimības pacientus no kontroles grupas ar AUC 0,881 (95 % TI: 0,83–0,93) (3.6. attēls).



3.6. attēls. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas specifiskums un jutīgums kā biomarķierim ŠMT slimībai

AUC – laukums zem līknes.

4. Diskusija

Šajā pētījumā aprakstīti klīniskie, ģenētiskie raksturlielumi un diagnostiskās īpatnības lielai pārmantotu perifēru polineuropātiju pacientu kohortai Latvijā, kā arī vērtētas NfL kā iespējami biomarķieri ŠMT pacientiem.

4.1. ŠMT klīnisko izpausmju dažādība un tās saistība ar ģenētisko tipu

Pēc ģenētiskās testēšanas rezultātiem, daļa pētījuma dalībnieku precizēja ģenētisko diagnozi pēc *PMP22* kopiju skaita noteikšanas ar sekojošu *GJB1* gēna analīzi un atlikušajai daļai papildus tika veikts ES, kura rezultātā vēl vairāk palielināts pacientu skaits ar slimību izraisošā gēna variantu. Gandrīz puse pētījuma dalībnieku pārstāvēja ŠMT1A, nākamā lielākā grupa bija ŠMTX1, kas ir saskaņā ar iepriekš publicētajām ģenētisko tipu prevalences tendencēm (3, 92, 93). Dati liecina, ka 76,4 % pacientu pēc ES veikšanas noskaidroja slimību izraisošā gēna variantu (patogēnu, ticami patogēnu vai NNV), pārējā daļa arī pēc ES saņēma negatīvu atbildi, kas ir salīdzinoši augsti diagnozes precizēšanas sasniegtie rādījumi. Starptautiski ziņojumi norāda, ka ES veikšanā labāki rezultāti diagnozes precizēšanā tiek sasniegti pediatrijas pacientu grupā (78 %), kā arī pacientiem ar prevalējoši neiroloģisku simptomātiku (65 %) (94).

Pēc neurogrāfijas veikšanas vienai molekulāri apstiprinātai ŠMT1A pacientei netika reģistrētas novirzes, kas būtu raksturīgas pārmantotai neiropatijai. Paciente nebija indeksa patients, bet iekļauta, pamatojoties uz slimības ģenētisku apstiprinājumu citiem ģimenes locekļiem. Asimptomātiska ŠMT1A slimība literatūrā aprakstīta arī iepriekš, tās iespējama klīniskās ainas pasliktināšanās var tikt provocēta, piemēram, ar nervu sistēmai toksiskiem medikamentiem (71, 95–97). Kā arī joprojām nav skaidrs, cik liela daļa ŠMT1A pacientu paliek nediagnosticēta viegli izteiktas vai netipiskas klīniskās ainas dēļ, pētījumi liecina, ka proporcija varētu pat pārsniegt 40 % no neprecizētu

neiropātiju grupas (96, 98). Nav pietiekamu datu, kas ziņotu par iespējamu ŠMT1A pacientu populāciju, kura ir ne tikai klīniski, bet arī neurogrāfiski asimptomātiska. Domājams, ka šādu pacientu identificēšana saistās ar vairākiem izaicinājumiem pacientu kohortas izvēlē un ētiskiem apsvērumiem saistībā ar ģenētiskas testēšanas nepieciešamību.

ŠMT1A pētījuma grupas neiropātijas smaguma rādītāji bija zemāki par tiem, kas ziņoti pārmantoto neiropātiju konsorciā pētījumā, kur šķērsriezuma pētījumā tika analizēti 1652 ŠMT pacienti no 13 starptautiskiem centriem (50), savukārt par ŠMTX1 grupu ziņoti līdzīgi dati, kā norāda mūsu veiktās pētījuma grupas analīze. Neatkarīgi no dzimuma mēs atklājām, ka ŠMTX1 pacientu grupai bija tendence uz augstākiem neiropātijas smaguma rādītājiem nekā citiem ŠMT tipiem, kas saskan ar iepriekšējiem ziņojumiem (50). Tas bija izteiktāk vīriešu subgroupā, kas raksturīgi ar X hromosomu saistītai slimībai, taču nerasniedza statistisku nozīmīgu atšķirību starp dzimumiem. Jāņem vērā salīdzinoši mazais ŠMTX1 grupas lielums, kas varēja ietekmēt rezultātus.

Slimības smaguma vērtējums pētījuma grupā kopumā un dažādās ģenētiskajās grupās norādīja uz plašu klīnisko dažādību un bija saistīts ar pacienta vecumu. Slimības smaguma spektrs bija no simptomu un neurofizioloģisko izmaiņu neesamības CMTNSv2 skalas ietvaros līdz pat smagai invaliditātei, t. sk. vienas ģenētiskās grupas ietvaros. Jāņem vērā, ka atsevišķu pacientu salīdzinoši zemais vērtējums CMTNSv2 skalas ietvaros varēja neatspoguļot citus pacienta ŠMT simptomus, kas nav iekļauti skalas izvērtēšanas parametros, taču var radīt funkcionālus traucējumus un nespēju. CMTNSv2 skala ar attiecīgu CMTES vērtējumu neatspoguļo visus pārmantotas neiropātijas iespējamus simptomus un klīnisko atradi. Šie rezultāti tikai norāda uz nepieciešamību meklēt piemērotākus un sensitīvākus klīniskā stāvokļa novērtēšanas instrumentus. Klīniskā heterogenitāte ir ļoti raksturīga un izplatīta,

taču joprojām nav pilnībā izprotama ŠMT populācijā, varētu būt iesaistīti vairāki ietekmējošie faktori – gan vides, gan ģenētiskie (99, 100).

Nozīmīga pacientu daļa norādīja sūdzības par sāpēm. Vairāk nekā trešdaļa pacientu sūdzējās par muskuloskeletālām sāpēm. Dati norāda, ka nozīmīgai ŠMT pacientu daļai, dažkārt pat vairāk par pusi pacientu, var būt hroniskas sāpes, kur līdz 50 % pacientu tās ir arī neiropatiskas sāpes (101, 102). Daļai mūsu pacientu, pēc DN4, konstatēja neiropatiskas sāpes, kas liecina par iespējamu smalko nervu šķiedru bojājumu. Pacientu grupā ar paaugstinātu trauksmes līmeni (saskaņā ar GAD-7) bija ievērojami lielāka muskuloskeletālu sāpju izplatība. Trauksme ir izplatīts psiholoģisks traucējums pacientiem ar hroniskām sāpēm. Trauksmes klātbūtne var palielināt funkcionālo invaliditāti ilgtermiņā un aizkavēt rehabilitāciju ar personalizētu fizioterapiju (103–105).

Realizēts pilotprojekts nelielai daļai ŠMT pacientu, kuriem tika novērtētas atmiņas un kognitīvās spējas. Atmiņas traucējumi netika novēroti nevienā no ŠMT ģenētiskajām subgroupām saskaņā ar CNSVS novērtējumu. Citos pētījumos, kuros vērtēta CNS iesaiste pacientiem ar ŠMT, ir publicēti pretrunīgi dati. Piemēram, prospektīvs pētījums ar 30 pacientiem norādīja, ka 70 % pacientu ar ŠMT1A un HNPP bija kognitīvi traucējumi un samazināts galvas smadzeņu baltās vielas tilpums (20, 106). Šobrīd nav skaidrs, vai šie dati ir nejauši iegūti, vai abiem procesiem ir kopīgs patoģenētisks mehānisms. Tāpēc ir nepieciešami pētījumi lielākām pacientu grupām ar attēldiagnostiku – MRI, lai detalizētāk un precīzāk izpētītu CNS un kognitīvo iesaisti ŠMT pacientiem.

Rehabilitācija ar fizioterapiju, ergoterapiju un tehnisko palīgīdzekļu (īpaši ortožu) lietošanu ŠMT pacientiem ir ļoti svarīga, lai saglabātu ikdienas aktivitātes, uzlabotu funkcionālās spējas, neatkarību un dzīves kvalitāti (5, 71, 72, 107). Diemžēl tikai 12,9 % mūsu pacientu grupas ziņoja par regulāru rehabilitāciju, un vēl mazāk – aptuveni puse no šīs pacientu grupas – lietoja ortozes. Pētījuma dati norāda, ka pacienti, kuriem bija regulāra rehabilitācija,

uzrādīja smagākus slimības rādītājus. Šie dati būtu jāvērtē ar piesardzību un nenorāda uz rehabilitācijas neefektivitāti. Pirmkārt, pacientu grupa ar rehabilitāciju bija maza (n = 13), otrkārt, arī pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem slimības smaguma rādītājiem rehabilitācija var palīdzēt palēnināt slimības progresiju un pēc iespējas ilgāk saglabāt funkcionālās spējas. Rehabilitācijai ir liela loma pacienta neatkarības saglabāšanā vai paildzināšanā, un šobrīd tā ir galvenā ārstēšanas metode pacientiem ar ŠMT (3, 5, 71, 72), tas būtu jāuzsver, ne tikai tiekoties ar pacientu, bet arī pacienta tuviniekiem. Lielāka pacientu grupa ar dažādu slimības smaguma izkriedi un to vērtēšanu dinamikā būtu nepieciešama rehabilitācijas efektivitātes izvērtēšanā, kur nozīmīga loma ir arī paša līdzestībai.

4.2. ŠMT klīnisko izpausmju dažādības saistība ar NfL

Pētījumā iesaistīta liela ŠMT grupa ar detalizēti raksturotu fenotipu un kontroles grupa, lai novērtētu NfL iespējamo izmantošanu klīniskajā praksē un turpmākajos pētījumos. Iegūtie dati apstiprina NfL plazmas koncentrāciju kā potenciālu ŠMT slimības smaguma biomarķieri.

Sandelius et al. (11) pētījums ziņojis, ka NfL līmenis plazmā ir saistīts ar slimības smagumu pacientiem ar ŠMT slimību, tādējādi palielinot varbūtību, ka to varētu izmantot slimības smaguma un progresēšanas uzraudzībai. Tomēr līdz šim viņu ziņotie dati nav apstiprināti atkārtotos un plašākos pētījumos. Lai samazinātu jebkādas atšķirības no pētījuma, ko veica *Sandelius et al.*, šajā darbā pacienti un kontroles grupa tika novērtēti līdzīgos apstākļos un izmantota tā pati NfL noteikšanas metode, kas tajā pašā laboratorijā pēc iepriekš aprakstīta protokola (11). Salīdzinot pētījumus, šī darba ietvaros bija iekļauts vairāk pacientu ar detalizētu fenotipu raksturojumu un CMTNS novērtējums bija pieejams un analizēts ievērojami lielākam pacientu skaitam nekā *Sandelius et al.* pētījumā (11): pacientu skaits ar CMTNS novērtējumu / pacientu skaits kopā –

Sandelius et al. 30/75, šī darba ietvaros 96/96. Jāņem vērā, ka NfL kā citoskeleta proteīns vairāk atspoguļos aksonāla bojājuma līmeni, kas tieši iekļauts CMTNS neurofizioloģisko datu sadaļā, norādot CMAP un SAP amplitūdas augšējās ekstremitātes nerviem (108).

Pētījums apstiprina, ka NfL koncentrācija plazmā ŠMT pacientiem ir ievērojami augstāka nekā kontroles grupā. Tāpat kā iepriekš ziņots (11), dati liecina, ka ŠMT pacientus var atšķirt no kontroles grupas, izmantojot plazmas NfL koncentrāciju. Lai izšķirtu ŠMT pacientus no kontroles grupas, AUC bija 0,881, bet līdzšinēji ziņots ievērojami zemāks AUC – 0,755 (11). Tomēr, neskatoties uz augsto AUC saskaņā ar šī pētījuma datiem, joprojām pastāv pārklāšanās starp ŠMT pacientu un kontroles grupu.

Sandelius et al. pētījumā (11) ziņota nozīmīga korelācija starp NfL koncentrāciju un slimības smagumu, kas izteikts ar CMTES un CMTNS, spēcīgāku korelāciju novēroja ar CMTES ($r = 0,46$; $p < 0,0001$) nekā ar CMTNS ($r = 0,37$; $p = 0,044$). Šī pētījuma dati apstiprina NfL līmeņa saistību ar ŠMT slimības smagumu, tomēr saistība bija vāja (CMTNS: $r_s = 0,25$; $p = 0,012$ un CMTES: $r_s = 0,24$; $p = 0,016$). Tā kā abi rādītāji ļoti korelēja savā starpā, netika novērota nozīmīga atšķirība starp NfL korelāciju ar CMTES vai CMTNS, par kurām ziņots *Sandelius* et al. pētījumā (11). Lai gan abi pētījumi apstiprina korelāciju starp ŠMT slimības smagumu (vērtējot ar CMTNS vai CMTES) un NfL līmeni, korelācija svārstās no vājas līdz vidējai, tāpēc ir nepieciešams vairāk datu, lai noteiktu, vai NfL līmeni plazmā var patiešām izmantot slimības progresēšanas novērtēšanai.

NfL līmenis plazmā mēreni korelēja ar vecumu ŠMT slimības pacientiem, bet šī atrade tika novērota arī kontroles grupā. Šī tendence nav negaidīta, jo ar vecumu saistīts NfL pieaugums ir daudzkārt ziņota atrade gan veselīgiem indivīdiem, gan dažādu slimību pacientu grupām (109). Ar vecumu saistītā NfL līmeņa paaugstināšanās varētu norādīt uz neironu bojājumu vecāka gadagājuma

pacientiem, īpaši neiroloģisku slimību klātesamības gadījumā, kad NfL pieaugums ir vēl izteiktāks, taču tas var izšķirt arī vecāku pacientu populācijā pacientus no kontroles grupas (11, 110, 111). Jāņem vērā, ka NfL nav specifisks kādai slimībai un tā izdalīšanos vai līmeņa paaugstinājumu var izraisīt arī fizioloģiski procesi (10, 64, 112, 113). Tāpat kā *Sandelius* et al. (11), arī mūsu pētījumā netika konstatēta NfL līmeņa atšķirība starp dzimumiem ŠMT pacientu un kontroles grupā.

Pacientu ziņotais simptomu ilgums vidēji korelēja ar pacientu vecumu, vāji korelēja ar slimības smagumu un nekorelēja ar NfL līmeni. Pārmantotu slimību gadījumā pacienta vecums, nevis simptomu sākums, atspoguļo slimības ilgumu, kas var skaidrot šos iegūtos datus. Turklāt iespējami vairāki jaucējfaktori, aprēķinot pacientu ziņoto simptomu ilgumu, – pacientu uztvere un izpratne par klīnisko simptomu rašanos var atšķirties, vieglu simptomu gadījumā pacients tos var nemanīt, arī pat izteiktāku simptomu gadījumā var sekot neapzināta pielāgošanās funkcionālam defektam. Jāņem arī vērā, ka pacienti var neatcerēties precīzu savu pirmo simptomu rašanos un jaunāko pacientu gadījumā iespējama vecāku viedokļa ietekme par pirmo simptomu norādīšanas laiku. Visu šo faktoru kopums norāda, ka pacienta vecums ir uzticamāks neatkarīgais rādītājs nekā pacientu ziņots simptomu ilgums, kas var neatbilst patiesībai vairāku aprakstīto iemeslu dēļ.

Pētījuma dati liecina, ka ŠMTX1 pacientiem bija augstāks NfL līmenis plazmā, salīdzinot ar citām pētītajām ŠMT slimības apakšgrupām. Šī atšķirība nebija saistīta ar dzimumu vai slimības smagumu rādītājiem. Iespējams, ka paaugstināts NfL līmenis varētu būt radies no neironu deģenerācijas un slimības simptomātiskajām / asimptomātiskajām izpausmēm CNS, kas iepriekš ziņotas ŠMTX1 pacientiem (37), kā arī aprakstītas literatūras sadaļā. Lai gan pētījuma ŠMTX1 pacientiem izmeklēšanas un anamnēzes dati neliecināja par centrālās nervu sistēmas iesaisti, neironāls bojājums varēja būt subklīnisks un

asimptomātisks. Tomēr jāņem vērā, ka tā varētu būt arī kļūdaini pozitīva atrade, jo ŠMTX1 grupas lielums bija mazs ($n = 10$), to veidoja piecas sievietes un pieci vīrieši, kuru vidējais vecums bija 35,5 gadi, salīdzinot ar kopējo grupu ($n = 96$), kur vidējais vecums bija nedaudz lielāks – 38,6 gadi, taču bez nozīmīgas atšķirības. Jāatzīmē, ka iegūtā statistiskā nozīmīguma vērtība $p = 0,05$, kas vērtē atšķirības starp grupām, varētu viegli variēt, grupu palielinot par vienu pacientu, kas varētu rezultēties nozīmīgu atšķirību neesamībā vai tieši pretēji. *Sandelius et al.* pētījumā (11) ar līdzīgu ŠMTX1 grupas lielumu ($n = 11$) neizdevās atrast šādu saistību, to varēja ietekmēt ŠMTX1 grupas dzimumsadalījums (deviņas sievietes un divi vīrieši), ŠMTX1 grupā vidējais vecums bija 43,3 gadi, salīdzinot ar kopējo grupu ($n = 75$), kur vidējais vecums bija 46,2 gadi. Atšķirības neesamību nozīmīgi varēja ietekmēt salīdzinoši nelielais vīriešu skaits ŠMTX1 grupā. Varētu gaidīt, ka ŠMTX1 grupas vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, būtu smagāka klīniskā atrade, kas ir saistīta ar augstāku NfL līmeni, taču līdz šim tas nav apstiprināts. Papildu pētījumi ar lielāku ŠMTX1 pacientu grupu ar izklaidētu vecumsadalījumu būtu nepieciešami, lai precizētu hipotēzi par NfL atšķirībām starp ģenētiskiem slimības tiem.

Jāatzīmē, ka NfL absolūtās koncentrācijas pētījumā bija zemākas, salīdzinot ar citiem publicētajiem NfL datiem (11, 110). Pētījumā ar 335 veselīgiem indivīdiem vecumā no 38,5 līdz 85,6 gadiem vidējais NfL līmenis plazmā bija 32,30 pg/ml (SKA: 23,15–43,95) (110). Citā pētījumā vidējais NfL līmenis plazmā veselām kontrolēm ($n = 59$) bija $17,8 \pm 6,4$ pg/ml (114). Dānijā veiktais pētījums izteica priekšlikumu NfL references intervāliem veselām kontrolēm dažādās vecumgrupās; vecumgrupās 18–40, 41–65 un > 65 gadi attiecīgi 2,8–9,7 ng/l, 4,6–21,4 ng/l un 7,5–53,8 ng/l (115). Šī darba kontroles grupā ar to pašu NfL noteikšanas metodi noteiktais vidējais plazmas NfL līmenis bija 5,2 pg/ml, kas atbilst ieteiktajiem references intervāliem. Mērījumu dažādība var būt skaidrojama ar faktu, ka mērījumi pētījumos no dažādām laboratorijām

nebija standartizēti viens pret otru un sertificēti references intervāli un / vai metodes globālai standartizācijai vēl nav pieejamas. Tas uzsver nepieciešamību standartizēt testu un NfL līmeņa robežvērtības starp laboratorijām, pirms tas ir droši izmantojams klīniskajā praksē, kā arī aktualizē nepieciešamību rādītājus dinamikā vērtēt vienas laboratorijas ietvaros.

Vienam ŠMT1A pacientam (61 gadu vecam vīrietim) bija ievērojami paaugstināts NfL līmenis plazmā (84,4 pg/ml) un klīniski vidēji smags fenotips (CMTNSv2 18). Šim pacientam bija aizdomas par blakus slimību – hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju (HIDP). Iegūtas neiropātijas (piemēram, HIDP) vienlaicīga rašanās pacientiem ar pārmantotu neiropātiju ir jau iepriekš novērota un ziņota atrade vairākos gadījumos (116–118). Šīs līdzās patstāvēšanas un simptomu pārklāšanās dēļ šādus pacientu gadījumus ir grūti diagnosticēt un nereti pacientiem gadiem ir neprecizēta diagnoze. Par vienu izņēmuma gadījumu ar NfL izteiktu paaugstinājumu starp ŠMT pacientiem tika ziņots arī *Sandelius et al.* pētījumā (11), taču netika atrasts iemesls pacienta paaugstinātajam NfL līmenim atšķirībā no mūsu pētījuma.

Pētnieciskā darba dati norāda, ka NfL līmenis ir daudzsološs biomarķieris ŠMT slimības pacientiem. Tomēr turpmākai NfL izmantošanai kā biomarķierim, atsevišķi vai kombinācijā ar citiem biomarķieriem vispirms ir jāatrisina vairāki jautājumi: NfL līmeņa pārklāšanās starp ŠMT pacientu un kontroles grupu; metodes standartizācijas trūkums un robežvērtības, kas ir būtisks aspekts tā izmantošanai klīniskos apstākļos; NfL nespecifiskums – tas ir paaugstināts dažādu neiroloģisku slimību gadījumā; kā arī kopumā ne ļoti izteiktā korelācija ar slimības smagumu. Turklāt šobrīd nav zināms, vai var izmantot NfL līmeņa izmaiņas laika gaitā, lai novērtētu slimības progresēšanu īstermiņā un / vai ilgtermiņā. Svarīgi atzīmēt, ka ir nepieciešams garengriezuma pētījums ar NfL, ne tikai lai apstiprinātu tā spēju atspoguļot neironu bojājumu, bet arī lai spriestu par NfL līmeņa potenciālu novērtēt slimības progresēšanu.

Secinājumi

1. ŠMT slimība vienlīdz bieži sastopama vīriešiem un sievietēm, pirmās izpausmes sākas pusaudžu vecumā, klīniskā aina izteikti variabla ar perifēras polineuropātijas galvenajām pazīmēm, savukārt neirofizioloģiskā atrade iedalāma prevalējoši aksonālā vai demielinizējošā bojājumā, atsevišķos gadījumos jauktā.
2. ŠMT pacientu grupā visbiežāk apstiprinātie ģenētiskie tipi bija ŠMT1A un ŠMTX1. Ģenētiskā tipa saistība ar klīnisko atradi netika identificēta, taču ŠMTX1 grupas pacientiem, prevalējoši vīriešiem, bija tendence uz smagāku klīnisko ainu, salīdzinot ar citiem ŠMT pacientiem.
3. NfL koncentrācija plazmā ŠMT pacientiem ir ievērojami augstāka nekā kontroles grupā, taču rezultāts var pārklāties starp minētajām grupām. NfL līmenis ir saistīts ar ŠMT slimības smagumu, taču saistība ir vāja, kā arī neatšķiras starp dažādiem ģenētiskajiem tipiem.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Uzstāšanās starptautiskā un vietējās nozīmes zinātniskajā konferencē ar stenda referātu:

1. Millere, E., Seile, D., Kupats, E., Mīlta, S., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Memory Performance in Charcot-Marie-Tooth Disease Patients, Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”, Riga, Latvia.
2. Millere, E., Kupats, E., Kazaine, I., Micule, I., Rots, D., Gailite, L., Kurjane, N., Kenina, V. 2019. Neuropathic Pain and Clinical Characteristics in Charcot-Marie-Tooth Disease Subtypes, Peripheral Nerve Society Annual Meeting Genoa, Italy, Abstract book, 345.

Uzstāšanās starptautiskā un vietējās nozīmes zinātniskajā konferencē ar mutisku referātu:

1. Millere, E., Kupats, E., Rots, D., Šetlere, S., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Diagnostic challenges in hereditary peripheral neuropathy in Latvia, Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”, Riga, Latvia.
2. Setlere, S., Millere, E., Kupats, E., Rots, D., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Genotype – phenotype associations in Charcot- Marie-Tooth disease. 79th Scientific Conference of the University of Latvia.
3. Millere, E., Seile, D., Kupats, E., Gailīte, L., Ķēniņa, V. 2020. Anxiety among Charcot-Marie-Tooth disease patients. 78th International Scientific Conference of the University of Latvia; *Journal Medicina (Kaunas) 2020*; 56 (Supplement 1):121.
4. Millere, E., Kupats, E., Mičule, I., Kazaine, I., Rots, D., Gailīte, L., Šterna, O., Kurjāne, N., Ķēniņa, V. 2019. Neuropathic Pain in Hereditary Peripheral Neuropathy – Correlation with Clinical, Genetic and Neurophysiological Findings, Riga Stradins University Research week, Riga, Latvia, Abstract book, 285.
5. Millere, E., Šetlere, S., Keniņa, V. 2018. Coexistence of Charcot-Marie-Tooth disease and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – Latvian experience, Kaunas, Lithuania, 9th Baltic Congress of Neurology.

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datu bāzēs:

1. Millere, E., Rots, D., Simrén, J., Ashton, N. J., Kupats, E., Micule, I., Priedite, V., Kurjane, N., Blennow, K., Gailite, L. et al. 2021. Plasma neurofilament light chain as a potential biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur. J. Neurol.*, 28, 974–981.

2. Kovale, S., Terauda, R., Millere, E., Taurina, G., Murmane, D., Isakova, J., Kenina, V. and Gailite, L. 2021. GJB1 Gene Analysis in Two Extended Families with X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Case Rep. Neurol.*, 13, 422–428.
3. Millere, E., Kupats, E., Micule, I., Gailite, L. and Kenina V. 2022. Phenotypic variability and diagnostic characteristics in inherited peripheral neuropathy in Latvia. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. *Natural, Exact, and Applied Sciences.*, 76, 2, 232–238.

Literatūras saraksts

1. Pipis, M., Rossor, A. M., Laura, M. and Reilly, M. M. 2019. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Neurol.*, 15, 644–656. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5.
2. Ramchandren, S. 2017. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, 23, 1360–1377. doi: 10.1212/CON.0000000000000529.
3. Bird, T. D. 2021. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview 1. Clinical Characteristics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy.
4. Morena, J., Gupta, A. and Hoyle, J. C. 2019. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 3419. doi: 10.3390/ijms20143419.
5. Corrado, B., Ciardi, G. and Bargigli, C. 2016. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3278–e3278. doi: 10.1097/MD.0000000000003278.
6. Rossor, A. M., Shy, M. E. and Reilly, M. M. 2020. Are we prepared for clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res.*, 1729, 146625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146625>.
7. Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Blennow, K., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A. C., Scahill, R. I., Tabrizi, S. J., Zetterberg, H., Langbehn, D. et al. 2017. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet. Neurol.*, 16, 601–609. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2.
8. Mariotto, S., Farinazzo, A., Magliozzi, R., Alberti, D., Monaco, S. and Ferrari, S. 2018. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 23, 174–177. doi: 10.1111/jns.12279.
9. Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Lombardi, V. and Malaspina, A. 2018. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann. Neurol.*, 84, 130–139. doi: 10.1002/ana.25276.
10. Preische, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., Gräber, S., Kuder-Buletta, E., LaFougere, C., Laske, C. et al. 2019. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, 25, 277–283. doi: 10.1038/s41591-018-0304-3.
11. Sandelius, Å., Zetterberg, H., Blennow, K., Adutori, R., Malaspina, A., Laura, M., Reilly, M. M. and Rossor, A. M. 2018. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology*, 90, e518–e524. doi: 10.1212/WNL.0000000000004932.

12. Tavee, J. 2019. Chapter 14 – Nerve conduction studies: Basic concepts. In Levin, K. H., Chauvel, P. (eds), *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects*, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 160, 217–224.
13. Vinik, A., Ullal, J., Parson, H. and Casellini, C. 2006. Clinical Manifestations and Current Treatment Options for Diabetic Neuropathies. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2, 269–281. doi: 10.1038/ncpendmet0142.
14. Manganelli, F., Pisciotta, C., Reilly, M. M., Tozza, S., Schenone, A., Fabrizi, G. M., Cavallaro, T., Vita, G., Padua, L., Gemignani, F. et al. 2016. Nerve conduction velocity in CMT1A: what else can we tell? *Eur. J. Neurol.*, 23, 1566–1571. doi: 10.1111/ene.13079.
15. Banchs, I., Casasnovas, C., Albertí, A., de Jorge, L., Povedano, M., Montero, J., Martínez-Matos, J. A. and Volpini, V. 2009. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2009, 985415. doi: 10.1155/2009/985415.
16. Reilly, M. M. 2009. Classification and diagnosis of the inherited neuropathies. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 12, 80–88. doi: 10.4103/0972-2327.53075.
17. Magy, L., Mathis, S., Le Masson, G., Goizet, C., Tazir, M. and Vallat, J.-M. 2018. Updating the classification of inherited neuropathies. *Neurology*, 90, e870 LP-e876. doi: 10.1212/WNL.0000000000005074.
18. Vallat, J.-M., Goizet, C., Magy, L. and Mathis, S. 2015. Too many numbers and complexity: Time to update the classifications of neurogenetic disorders? *J. Med. Genet.*, 53. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103477.
19. Nam, S. H. and Choi, B.-O. 2019. Clinical and genetic aspects of Charcot-Marie-Tooth disease subtypes. *Precis Futur. Med*, 3, 43–68. doi: 10.23838/pfm.2018.00163.
20. Chanson, J.-B., Echaniz-Laguna, A., Blanc, F., Lacour, A., Ballonzoli, L., Kremer, S., Namer, I.-J., Lannes, B., Tranchant, C., Vermersch, P. et al. 2013. Central nervous system abnormalities in patients with PMP22 gene mutations: a prospective study. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry*, 84, 392 LP – 397. doi: 10.1136/jnnp-2012-303725.
21. Van Paassen, B. W., van der Kooi, A. J., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Verhamme, C., Baas, F. and de Visser, M. 2014. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J. Rare Dis.*, 9, 38. doi: 10.1186/1750-1172-9-38.
22. Murakami, T. and Sunada, Y. 2019. Schwann Cell and the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1190, 301–321. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_19.
23. Sarao, M. S., Elnahry, A. G. and Sharma, S. 2021. Adie Syndrome. In. Treasure Island (FL).

24. Larrea, D., Pera, M., Gonnelli, A., Quintana-Cabrera, R., Akman, H. O., Guardia-Laguarta, C., Velasco, K. R., Area-Gomez, E., Dal Bello, F., de Stefani, D. et al. 2019. MFN2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease alter mitochondria-associated ER membrane function but do not impair bioenergetics. *Hum. Mol. Genet.*, 28, 1782–1800. doi: 10.1093/hmg/ddz008.
25. Dorn, G. W. 2020. Mitofusin 2 Dysfunction and Disease in Mice and Men. *Front. Physiol.*, 11.
26. Bombelli, F., Stojkovic, T., Dubourg, O., Echaniz-Laguna, A., Tardieu, S., Larcher, K., Amati-Bonneau, P., Latour, P., Vignal, O., Cazeneuve, C. et al. 2014. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol.*, 71, 1036–1042. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.629.
27. Peeters, K., Chamova, T., Tournev, I. and Jordanova, A. 2017. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain*, 140, 868–877. doi: 10.1093/brain/aww301.
28. Zimoń, M., Baets, J., Almeida-Souza, L., de Vriendt, E., Nikodinovic, J., Parman, Y., Battaloğlu, E., Matur, Z., Guerguelcheva, V., Tournev, I. et al. 2012. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat. Genet.*, 44, 1080–1083. doi: 10.1038/ng.2406.
29. Zimoń, M., Battaloğlu, E., Parman, Y., Erdem, S., Baets, J., de Vriendt, E., Atkinson, D., Almeida-Souza, L., Deconinck, T., Ozes, B. et al. 2015. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics*, 16, 33–42. doi: 10.1007/s10048-014-0422-0.
30. De Aguiar Coelho Silva Madeiro, B., Peeters, K., Santos de Lima, E. L., Amor-Barris, S., de Vriendt, E., Jordanova, A., Cartaxo Muniz, M. T. and da Cunha Correia, C. 2021. HINT1 founder mutation causing axonal neuropathy with neuromyotonia in South America: A case report. *Mol. Genet. Genomic Med.*, 9, e1783. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1783>.
31. Hobbelink, S. M. R., Brockley, C. R., Kennedy, R. A., Carroll, K., de Valle, K., Rao, P., Davis, M. R., Laing, N. G., Voermans, N. C., Ryan, M. M. et al. 2018. Dejerine-Sottas disease in childhood—Genetic and sonographic heterogeneity. *Brain Behav.*, 8, e00919–e00919. doi: 10.1002/brb3.919.
32. Auer-Grumbach, M., Fischer, C., Papić, L., John, E., Plecko, B., Bittner, R. E., Bernert, G., Pieber, T. R., Miltenberger, G., Schwarz, R. et al. 2008. Two novel mutations in the GDAP1 and PRX genes in early onset Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Neuropediatrics*, 39, 33–38. doi: 10.1055/s-2008-1077085.
33. Sevilla, T., Sivera, R., Martínez-Rubio, D., Lupo, V., Chumillas, M. J., Calpena, E., Dopazo, J., Vilchez, J. J., Palau, F. and Espinós, C. 2015. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur. J. Neurol.*, 22, 1548–1555. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.12782>.

34. Tian, D., Zhao, Y., Zhu, R., Li, Q. and Liu, X. 2021. Systematic review of CMTX1 patients with episodic neurological dysfunction. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 8, 213–223. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51271>.
35. Kasselimis, D., Karadima, G., Angelopoulou, G., Breza, M., Tsolakopoulos, D., Potagas, C., Panas, M. and Koutsis, G. 2020. Evidence for Cognitive Deficits in X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 26, 294–302. doi: [10.1017/S1355617719001188](https://doi.org/10.1017/S1355617719001188).
36. Kovale, S., Terauda, R., Millere, E., Taurina, G., Murmane, D., Isakova, J., Kenina, V. and Gailite, L. 2021. *GJB1* Gene Analysis in Two Extended Families with X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Case Rep. Neurol.*, 13, 422–428. doi: [10.1159/000515170](https://doi.org/10.1159/000515170).
37. Abrams, C. *GJB1* Disorders: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy (CMT1X) and Central Nervous System Phenotypes. Adam, M., Ardinger, H., Pagon, R., Al, E. (eds) Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
38. Kleopa, K. A., Abrams, C. K. and Scherer, S. S. 2012. How do mutations in *GJB1* cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res.*, 1487, 198–205. doi: [10.1016/j.brainres.2012.03.068](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.068).
39. Pitceathly, R. D. S., Murphy, S. M., Cottenie, E., Chalasani, A., Sweeney, M. G., Woodward, C., Mudanohwo, E. E., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J. et al. 2012. Genetic dysfunction of MT-ATP6 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 79, 1145–1154. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182698d8d](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698d8d).
40. Pareyson, D. and Marchesi, C. 2009. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.*, 8, 654–667. doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70110-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70110-3).
41. Lupo, V., Frassetto, M., Sánchez-Monteağudo, A., Pelayo-Negro, A. L., García-Sobrino, T., Sedano, M. J., Pardo, J., Misiego, M., García-García, J., Sobrido, M. J. et al. 2018. Characterising the phenotype and mode of inheritance of patients with inherited peripheral neuropathies carrying MME mutations. *J. Med. Genet.*, 55, 814 LP – 823. doi: [10.1136/jmedgenet-2018-105650](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105650).
42. Chung, T., Prasad, K. and Lloyd, T. E. 2014. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 24, 49–65. doi: [10.1016/j.nic.2013.03.023](https://doi.org/10.1016/j.nic.2013.03.023).
43. Kūçükali, C. I., Kürtüncü, M., Akçay, H. İ., Tüzün, E. and Öge, A. E. 2015. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Rev. Neurosci.*, 26, 239–251. doi: [10.1515/revneuro-2014-0066](https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0066).
44. Koike, H. and Katsuno, M. 2020. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol. Ther.*, 9, 213–227. doi: [10.1007/s40120-020-00190-8](https://doi.org/10.1007/s40120-020-00190-8).

45. Van den Bergh, P. Y. K., van Doorn, P. A., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P. H., Cornblath, D. R., Eftimov, F. et al. 2021. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. *Eur. J. Neurol.*, 28, 3556–3583. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.
46. Kang, J. H., Kim, H. J. and Lee, E. R. 2013. Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth type 1: dispersion and correlation analysis. *J. Phys. Ther. Sci.*, 25, 1265–1268. doi: 10.1589/jpts.25.1265.
47. Rudnik-Schöneborn, S., Tölle, D., Senderek, J., Eggermann, K., Elbracht, M., Kornak, U., von der Hagen, M., Kirschner, J., Leube, B., Müller-Felber, W. et al. 2016. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin. Genet.*, 89, 34–43. doi: 10.1111/cge.12594.
48. Felice, K. J., Whitaker, C. H. and Khorasanizadeh, S. 2021. Diagnostic yield of advanced genetic testing in patients with hereditary neuropathies: A retrospective single-site study. *Muscle Nerve*, 64, 454–461. doi: 10.1002/mus.27368.
49. Saporta, A. S. D., Sottile, S. L., Miller, L. J., Feely, S. M. E., Siskind, C. E. and Shy, M. E. 2011. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann. Neurol.*, 69, 22–33. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.22166>.
50. Fridman, V., Bundy, B., Reilly, M. M., Pareyson, D., Bacon, C., Burns, J., Day, J., Feely, S., Finkel, R. S., Grider, T. et al. 2015. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 86, 873–878. doi: 10.1136/jnnp-2014-308826.
51. Martin, A. R., Williams, E., Foulger, R. E., Leigh, S., Daugherty, L. C., Niblock, O., Leong, I. U. S., Smith, K. R., Gerasimenko, O., Haraldsdottir, E. et al. 2019. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat. Genet.*, 51, 1560–1565. doi: 10.1038/s41588-019-0528-2.
52. Pareyson, D. and Shy, M. E. 2018. Neurofilament light, biomarkers, and Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 90, 257–259. doi: 10.1212/WNL.0000000000004936.
53. Lombardi, V., Querin, G., Ziff, O. J., Zampedri, L., Martinelli, I., Heller, C., Foiani, M., Bertolin, C., Lu, C.-H., Malik, B. et al. 2019. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*, 92, e1205 LP-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000007097.
54. Fledrich, R., Mannil, M., Leha, A., Ehbrecht, C., Solari, A., Pelayo-Negro, A. L., Berciano, J., Schlotter-Weigel, B., Schnizer, T. J., Prukop, T. et al. 2017. Biomarkers predict outcome in Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 88, 941–952. doi: 10.1136/jnnp-2017-315721.

55. Kugathasan, U., Evans, M. R. B., Morrow, J. M., Sinclair, C. D. J., Thornton, J. S., Yousry, T. A., Hornemann, T., Suriyanarayanan, S., Owusu-Ansah, K., Lauria, G. et al. 2019. Development of MRC Centre MRI calf muscle fat fraction protocol as a sensitive outcome measure in Hereditary Sensory Neuropathy Type 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 90, 895–906. doi: 10.1136/jnnp-2018-320198.
56. Morrow, J. M., Sinclair, C. D. J., Fischmann, A., Machado, P. M., Reilly, M. M., Yousry, T. A., Thornton, J. S. and Hanna, M. G. 2016. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet. Neurol.*, 15, 65–77. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00242-2.
57. Mankodi, A., Bishop, C. A., Auh, S., Newbould, R. D., Fischbeck, K. H. and Janiczek, R. L. 2016. Quantifying disease activity in fatty-infiltrated skeletal muscle by IDEAL-CPMG in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 650–658. doi: 10.1016/j.nmd.2016.07.013.
58. Kim, H. S., Yoon, Y. C., Choi, B.-O., Jin, W. and Cha, J. G. 2019. Muscle fat quantification using magnetic resonance imaging: case-control study of Charcot-Marie-Tooth disease patients and volunteers. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, 10, 574–585. doi: 10.1002/jcsm.12415.
59. Rossor, A. M., Sandelius, A., Adiutori, R., Malaspina, A., Blennow, K., Zetterberg, H. and Reilly, M. M. 2018. Plasma neurofilament light chain levels are raised in patients with inherited peripheral neuropathy and correlate with disease severity. *Neuromuscul. Disord.*, 28, S23. doi: 10.1016/S0960-8966(18)30356-0.
60. Rossor, A. M., Lu, C.-H., Petzold, A., Malaspina, A., Laura, M., Greensmith, L. and Reilly, M. M. 2016. Plasma neurofilament heavy chain is not a useful biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, 53, 972–975. doi: 10.1002/mus.25124.
61. Notturmo, F., Capasso, M., DeLauretis, A., Carpo, M. and Uncini, A. 2009. Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle Nerve*, 40, 50–54. doi: 10.1002/mus.21323.
62. Wang, H., Davison, M., Wang, K., Xia, T.-H., Kramer, M., Call, K., Luo, J., Wu, X., Zuccarino, R., Bacon, C. et al. 2020. Transmembrane protease serine 5: a novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 7, 69–82. doi: 10.1002/acn3.50965.
63. Wieske, L., Smyth, D., Lunn, M. P., Eftimov, F. and Teunissen, C. E. 2021. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials. *Neurotherapeutics*, 10.1007/s13311-021-01136-0. doi: 10.1007/s13311-021-01136-0.
64. Kušnierová, P., Zeman, D., Hradílek, P., Čábal, M. and Zapletalová, O. 2019. Neurofilament levels in patients with neurological diseases: A comparison of neurofilament light and heavy chain levels. *J. Clin. Lab. Anal.*, 33, e22948–e22948. doi: 10.1002/jcla.22948.

65. Khalil, M., Teunissen, C. E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M. P., Gattringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F. et al. 2018. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 14, 577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.
66. Maia, L. F., Maceski, A., Conceição, I., Obici, L., Magalhães, R., Cortese, A., Leppert, D., Merlini, G., Kuhle, J. and Saraiva, M. J. 2020. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 27, 97–102. doi: 10.1080/13506129.2019.1708716.
67. Bergman, J., Dring, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Norgren, N., Gilthorpe, J., Bergenheim, T. and Svenningsson, A. 2016. Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation*, 3, e271. doi: 10.1212/NXI.0000000000000271.
68. Barp, A., Ferrero, A., Casagrande, S., Morini, R. and Zuccarino, R. 2021. Circulating Biomarkers in Neuromuscular Disorders: What Is Known, What Is New. *Biomol.*, 11. doi: 10.3390/biom11081246.
69. Niezgodą, A., Michalak, S., Losy, J., Kalinowska-Łyszczarz, A. and Kozubski, W. 2017. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol. Lett.*, 185, 93–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.03.011>.
70. Wang, H., Davison, M., Wang, K., Xia, T., Call, K. M., Luo, J., Wu, X., Zuccarino, R., Bacha, A., Bai, Y. et al. 2021. MicroRNAs as Biomarkers of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Neurology*, 97, e489 LP-e500. doi: 10.1212/WNL.0000000000012266.
71. Pisciotta, C., Saveri, P. and Pareyson, D. 2021. Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives. *Brain Sci.*, 11, 1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.
72. Kenis-Coskun, O. and Matthews, D. J. 2016. Rehabilitation issues in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Pediatr. Rehabil. Med.*, 9, 31–34. doi: 10.3233/PRM-160359.
73. Garrison, S. R., Korownyk, C. S., Kolber, M. R., Allan, G. M., Musini, V. M., Sekhon, R. K. and Dugré, N. 2020. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane database Syst. Rev.*, 9, CD009402. doi: 10.1002/14651858.CD009402.pub3.
74. Chetlin, R. D., Gutmann, L., Tarnopolsky, M., Ullrich, I. H. and Yeater, R. A. 2004. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 85, 1217–1223. doi: 10.1016/j.apmr.2003.12.025.
75. Pfeffer, G. B., Gonzalez, T., Brodsky, J., Campbell, J., Coetzee, C., Conti, S., Guyton, G., Herrmann, D. N., Hunt, K., Johnson, J. et al. 2020. A Consensus Statement on the Surgical Treatment of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Foot ankle Int.*, 41, 870–880. doi: 10.1177/1071100720922220.

76. Attarian, S., Young, P., Brannagan, T. H., Adams, D., van Damme, P., Thomas, F. P., Casanovas, C., Tard, C., Walter, M. C., Péréon, Y. et al. 2021. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J. Rare Dis.*, 16, 433. doi: 10.1186/s13023-021-02040-8.
77. Sargiannidou, I., Kagiava, A. and Kleopa, K. A. 2020. Gene therapy approaches targeting Schwann cells for demyelinating neuropathies. *Brain Res.*, 1728, 146572. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146572.
78. Fridman, V. and Saporta, M. A. 2021. Mechanisms and Treatments in Demyelinating CMT. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, 18, 2236–2268. doi: 10.1007/s13311-021-01145-z.
79. McCray, B. A. and Scherer, S. S. 2021. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, 18, 2269–2285. doi: 10.1007/s13311-021-01099-2.
80. Sahenk, Z. and Ozes, B. 2020. Gene therapy to promote regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res.*, 1727, 146533. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146533.
81. Novello, B. J., Pobre, T. 2022. Electrodiagnostic Evaluation Of Peripheral Neuropathy. In *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
82. Murphy, S. M., Herrmann, D. N., McDermott, M. P., Scherer, S. S., Shy, M. E., Reilly, M. M. and Pareyson, D. 2011. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 16, 191–198. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00350.x.
83. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. and Löwe, B. 2006. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.*, 166, 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
84. Gualtieri, C. T. and Johnson, L. G. 2006. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 21, 623–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.007>.
85. Rovite, V., Wolff-Sagi, Y., Zaharenko, L., Nikitina-Zake, L., Grens, E. and Klovinis, J. 2018. Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. *J. Epidemiol.*, 28, 353–360. doi: 10.2188/jea.JE20170079.
86. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E. et al. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 17, 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
87. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing 2013. R: A language and environment for statistical computing.

88. Diedenhofen, B. and Musch, J. 2015. Cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations. *PLoS One*, 10, e0121945.
89. Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C. and Müller, M. 2011. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
90. Ogden, T. L. 2010. Handling results below the level of detection. *Ann. Occup. Hyg.*, 54, 255–256. doi: 10.1093/annhyg/mep099.
91. Huston, C. and Juarez-Colunga, E. 2009. Guidelines for computing summary statistics for data-sets containing non-detects.
92. Theadom, A., Roxburgh, R., MacAulay, E., O’Grady, G., Burns, J., Parmar, P., Jones, K., Rodrigues, M. and Group, I. C. M. T. R. 2019. Prevalence of Charcot-Marie-Tooth disease across the lifespan: a population-based epidemiological study. *BMJ Open*, 9, e029240–e029240. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029240.
93. Barreto, L. C. L. S., Oliveira, F. S., Nunes, P. S., de França Costa, I. M. P., Garcez, C. A., Goes, G. M., Neves, E. L. A., de Souza Siqueira Quintans, J. and de Souza Araújo, A. A. 2016. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 46, 157–165. doi: 10.1159/000443706.
94. Reuter, C. M., Kohler, J. N., Bonner, D., Zastrow, D., Fernandez, L., Dries, A., Marwaha, S., Davidson, J., Brokamp, E., Herzog, M. et al. 2019. Yield of whole exome sequencing in undiagnosed patients facing insurance coverage barriers to genetic testing. *J. Genet. Couns.*, 28, 1107–1118. doi: 10.1002/jgc4.1161.
95. Jariwal, R., Shoua, B., Sabetian, K., Natarajan, P. and Cobos, E. 2018. Unmasking a Case of Asymptomatic Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT1A) With Vincristine. *J. Investig. Med. high impact case reports*, 6, 2324709618758349. doi: 10.1177/2324709618758349.
96. Kitani-Morii, F., Noto, Y., Tsuji, Y., Shiga, K., Mizuta, I., Nakagawa, M. and Mizuno, T. 2020. Rate of Changes in CMT Neuropathy and Examination Scores in Japanese Adult CMT1A Patients. *Front. Neurol.*, 11. doi: 10.3389/fneur.2020.00626.
97. Hildebrandt, G., Holler, E., Woenkhaus, M., Quarch, G., Reichle, A., Schalke, B. and Andreesen, R. 2000. Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease IA (CMT IA) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, 11, 743–747. doi: 10.1023/a:1008369315240.
98. Vaeth, S., Andersen, H., Christensen, R. and Jensen, U. B. 2021. A Search for Undiagnosed Charcot-Marie-Tooth Disease Among Patients Registered with Unspecified Polyneuropathy in the Danish National Patient Registry. *Clin. Epidemiol.*, 13, 113–120. doi: 10.2147/CLEP.S292676.
99. Cornett, K. M. D., Menezes, M. P., Bray, P., Halaki, M., Shy, R. R., Yum, S. W., Estilow, T., Moroni, I., Foscan, M., Pagliano, E. et al. 2016. Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease. *JAMA Neurol.*, 73, 645–651. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0171.

100. Tao, F., Beecham, G. W., Rebelo, A. P., Blanton, S. H., Moran, J. J., Lopez-Anido, C., Svaren, J., Abreu, L., Rizzo, D., Kirk, C. A. et al. 2019. Modifier Gene Candidates in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A: A Case-Only Genome-Wide Association Study. *J. Neuromuscul. Dis.*, 6, 201–211. doi: 10.3233/JND-190377.
101. Ribiere, C., Bernardin, M., Sacconi, S., Delmont, E., Fournier-Mehouas, M., Rauscent, H., Benchortane, M., Staccini, P., Lanteri-Minet, M. and Desnuelle, C. 2012. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, 55, 160–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.02.005>.
102. Azevedo, H., Pupe, C., Pereira, R. and Nascimento, O. 2018. Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 76, 273–276. doi: 10.1590/0004-282x20180021.
103. Millere, A., Kalnberza-Ribule, Z., Mezals, M., Nulle, A., Millere, I. and Deklava, L. 2020. Disability, pain catastrophizing and stress coping of patients with low back pain in rehabilitation practice in Latvia. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.*, 33, 323–328. doi: 10.3233/BMR-170945.
104. Woo, A. K. 2010. Depression and Anxiety in Pain. *Rev. pain*, 4, 8–12. doi: 10.1177/204946371000400103.
105. Meints, S. M. and Edwards, R. R. 2018. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 87, 168–182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.017.
106. Daniel, A. G.-E., Carmen, C.-R. and Guillermo, O.-A. 2019. Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A and Inflammatory-Demyelinating Lesions in the Central Nervous System. *Int. J. Neurol. Neurother.*, 6, 1–4. doi: 10.23937/2378-3001/1410080.
107. Rudnik-Schöneborn, S., Auer-Grumbach, M. and Senderek, J. 2020. Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathies – Update 2020. *Medizinische Genet.*, 32, 207–219. doi: doi:10.1515/medgen-2020-2038.
108. Sadjadi, R., Reilly, M. M., Shy, M. E., Pareyson, D., Laura, M., Murphy, S., Feely, S. M. E., Grider, T., Bacon, C., Piscoquito, G. et al. 2014. Psychometrics evaluation of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNSv2) second version, using Rasch analysis. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 19, 192–196. doi: 10.1111/jns.12084.
109. Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., di Filippo, M., Parnetti, L. and Zetterberg, H. 2019. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 90, 870–881. doi: 10.1136/jnnp-2018-320106.
110. Khalil, M., Pirpamer, L., Hofer, E., Voortman, M. M., Barro, C., Leppert, D., Benkert, P., Ropele, S., Enzinger, C., Fazekas, F. et al. 2020. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat. Commun.*, 11, 812. doi: 10.1038/s41467-020-14612-6.
111. Bridel, C., van Wieringen, W. N., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Teunissen, C. E. and Group, and the N. F. L. 2019. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.*, 76, 1035–1048. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1534.

112. Barro, C., Chitnis, T. and Weiner, H. L. 2020. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 7, 2508–2523. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51234>.
113. Sánchez-Valle, R., Heslegrave, A., Foiani, M. S., Bosch, B., Antonell, A., Balasa, M., Lladó, A., Zetterberg, H. and Fox, N. C. 2018. Serum neurofilament light levels correlate with severity measures and neurodegeneration markers in autosomal dominant Alzheimer’s disease. *Alzheimers. Res. Ther.*, 10, 113. doi: [10.1186/s13195-018-0439-y](https://doi.org/10.1186/s13195-018-0439-y).
114. Lin, Y.-S., Lee, W.-J., Wang, S.-J. and Fuh, J.-L. 2018. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. *Sci. Rep.*, 8, 17368. doi: [10.1038/s41598-018-35766-w](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35766-w).
115. Hviid, C. V. B., Knudsen, C. S. and Parkner, T. 2020. Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 80, 291–295. doi: [10.1080/00365513.2020.1730434](https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1730434).
116. Shimizu, K., Hanajima, R., Shimizu, T., Usui, R., Yanagida, A., Akutsu, T., Iizuka, T. and Nishiyama, K. 2016. Coexistence of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with conduction blocks. *Neurol. Clin. Neurosci.*, 4, 192–194. doi: [10.1111/ncn3.12071](https://doi.org/10.1111/ncn3.12071).
117. Ginsberg, L., Malik, O., Kenton, A. R., Sharp, D., Muddle, J. R., Davis, M. B., Winer, J. B., Orrell, R. W. and King, R. H. M. 2004. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain*, 127, 193–202. doi: [10.1093/brain/awh017](https://doi.org/10.1093/brain/awh017).
118. Vital, A., Vital, C., Lagueny, A., Ferrer, X., Ribière-Bachelier, C., Latour, P. and Petry, K. G. 2003. Inflammatory demyelination in a patient with CMT1A. *Muscle Nerve*, 28, 373–376. doi: [10.1002/mus.10404](https://doi.org/10.1002/mus.10404).
119. Timmerman, H., Steegers, M. A. H., Huygen, F. J. P. M., Goeman, J. J., van Dasselaar, N. T., Schenkels, M. J., Wilder-Smith, O. H. G., Wolff, A. P. and Vissers, K. C. P. 2017. Investigating the validity of the DN4 in a consecutive population of patients with chronic pain. *PLoS One*, 12, e0187961. doi: [10.1371/journal.pone.0187961](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187961).

Pielikumi

Centrālās medicīnas ētikas komitejas atzinums

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālr. 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

21.03.2018. Nr.3/18-03-21

Rīgas Stradiņa universitātes
Molekulārās Ģenētikas Zinātniskajai laboratorijai

*Atzinums par pētījumu
„Pārmantoto neiromuskulāro
slimību ģenētiskā analīze”*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2017.gada 23.novembrī ir izskatījusi Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas iesniegto pētījumu „Pārmantoto neiromuskulāro slimību ģenētiskā analīze”.

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2017.gada 23.novembra sēdes protokola Nr.2017-4 punktu Nr.1 un iesniegtajiem labojumiem, tiek izsniegts atzinums, ka Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas pētījums „Pārmantoto neiromuskulāro slimību ģenētiskā analīze” nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētājs

 V.Silis

**Pētījuma autoru veidots biežāko pārmantotas
neiropātijas simptomu apkopojums**

Simptoms /sūdzība	Jā	Nē
Dobā pēda		
Āmurveida pirksti		
Grūtības skriet		
Paklupšana		
Grūtības staigāt		
Krītošā pēda		
Stepāžas gaita		
Muskuļu izdilums		
Grūtības veikt manipulācijas ar plaukstām		
Samazināti /neesoši CR		
Plaukstu tremors		
Muskuļu krampji		
Aukstas pēdas		
Akrocianoze		
Muskuloskeletālas sāpes		

**ŠMT neiropātijas vērtējums, otrā versija,
angliski *CMT Neuropathy Score version 2* (108)**

Parametrs	0	1	2	3	4
Sensoriskie simptomi ¹	Nav	Simptomi zem vai potītes līmenī	Simptomi līdz distālam apakšstilba līmenim	Simptomi līdz proksimālam apakšstilba līmenim, ieskaitot celi	Simptomi virs ceļa līmenim (virs ceļa kaula augšējai malai)
Motoriskie simptomi ² (kājas)	Nav	Paklūp, kāju pirkstu aizķeršanās, krītošā pēda. Apavu ieliktni.	Potītes atbalsts vai stabilizācija (potītes pēdas ortoze). Pēdas operatīva terapija ³ .	Palīg līdzekļi staigāšanai (spieķis, staigulis)	Ratiņkrēsls
Motoriskie simptomi (rokas)	Nav	Viegla grūtības ar pogām	Izteiktas grūtības vai nespēja aiztaisīt pogas	Nespēja sagriezt lielāko daļu ēdienu	Proksimāls vājums (ietekmētas kustības ar elkoņa iesaisti vai augstāk)
Dūriena testa jutība ^{1,4}	Norma	Samazināta zem vai potītes līmenī	Samazināta līdz distālam apakšstilba līmenim	Samazināta līdz proksimālam apakšstilba līmenim, ieskaitot celi	Samazināta virs ceļa līmenim (virs ceļa kaula augšējai malai)
Vibrācijas sajūta ⁵	Norma	Samazināta pēdas iekšā līmenī	Samazināta potītes līmenī	Samazināta ceļa līmenī (latīniski <i>Tu berositas tibiae</i>)	Neesoša ceļa un potītes līmenī
Muskuļu spēks ⁶ (kājas)	Norma	4+, 4 vai 4- balles pēdas dorsifleksijā vai plantārā fleksijā	≤ 3 balles pēdas dorsifleksijā vai plantārā fleksijā	≤ 3 balles pēdas dorsifleksijā un plantārā fleksijā	Proksimāls muskuļu vājums

3. pielikuma turpinājums

Parametrs	0	1	2	3	4
Muskuļu spēks⁶ (rokas)	Norma	4+, 4 vai 4- balles iekšējos plaukstas muskuļos ⁷	≤ 3 balles iekšējos plaukstas muskuļos ⁷	≤ 5 balles plaukstas ekstensori	Muskuļu vājums virs elkoņa līmeņa
<i>N.ulnaris</i> CMAP	≥ 6 mV	4–5,9 mV	2–3,9 mV	0,1–1,9 mV	Nav reģistrējams
(<i>n.medianus</i>)	(≥ 4 mV)	(2,8–3,9 mV)	(1,2–2,7 mV)	(0,1–1,1 mV)	(nav reģistrējams)
<i>N.radialis</i> SAP amplitūda	≥ 15 μV	10–14,9 μV	5–9,9 μV	1–4,9 μV	< 1 μV

CMAP – kopējais muskuļa darbības potenciāls (angliski *compound muscle action potential*); SAP – sensoriskais darbības potenciāls (angliski *sensory action potential*).

¹ Lietot blakus redzamo attēlu, lai izšķirtu simptomu līmeņus.

² Lieto palīglīdzekļus lielāko daļu laika. Pacientam tika rekomendēts valkāt, lietot vai pacientam vajadzētu valkāt, lietot palīglīdzekli saskaņā ar izvērtētāja viedokli.

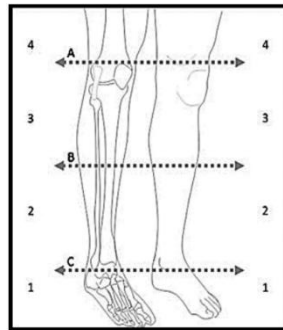
³ Skatīt indikācijas pēdas operatīvas terapijas atbilstībai.

⁴ Neatbilst normai, ja pacients ir pārliecināts, ka ir samazināts, salīdzinot ar normālo references punktu.

⁵ Lieto *Rydel-Seiffer* kamertoni. Norma definēta ≥ 5.

⁶ Muskuļu spēka izvērtēšana pēc MRC skalas.

⁷ Iekšējo plaukstas muskuļu pārbaude: testē tikai iekšējo atvilkēja muskuli (latīniski *m. abductor pollicis brevis*) un pirmo mugurējo starpkaulu muskuli (latīniski *m. interosseoos dorsalis manus*), no tiem izvēlas labāko rezultātu.



DN4 skala (119)

Nr.	Jautājumi un izvēles varianti	Jā	Nē
I.	Vai Jūsu sāpēm ir raksturīga vismaz viena vai vairākas no sekojošām pazīmēm?		
	1. dedzināšana		
	2. sāpīga salšanas sajūta		
II.	3. elektriskās strāvas sitiena sajūta		
	Vai Jūsu sāpes pavada vismaz viena vai vairākas no sekojošām pazīmēm?		
	4. tirpšana		
	5. durstīšana kā ar adatiņām		
III.	6. nejutīgums		
	7. niezēšana		
	Vai sāpes lokalizējas zonā, kur fiziskās izmeklēšanas laikā konstatē vismaz vienu no sekojošām pazīmēm?		
IV.	8. taktilā hipestēzija		
	9. hipalgēzija (pazemināta sāpju sajūta uz dūrienu ar asumu)		
	Vai sāpju zonā sāpes izsauc vai pastiprina:		
	10. pieskāriens (ar vatīti, otiņu)		

Jābūt pozitīvām atbildēm visās 4 jautājumu daļās (vismaz pa vienai pozitīvai katrā no I līdz IV), t. i., vismaz 4–5 punkti no maksimāli 10 iespējamiem apstiprina sāpju neiropātisko dabu.

Ģeneralizētas trauksmes skala 7 (GAD-7) (83)

Cik bieži pēdējo 2 nedēļu laikā Jūs saskārāties ar kādu no zemāk minētajām problēmām? (Apvelciet atbilstošo atbildi katrā rindinā)	Nemaz	Dažas dienas	Vairāk par nedēļu	Gandrīz katru dienu
1. Jutāt nervozitāti, raizes vai sasprindzinājumu	0	1	2	3
2. Nespējāt nomierināties vai kontrolēt satraukumu	0	1	2	3
3. Pārmērīgi satraucāties par dažādām lietām	0	1	2	3
4. Grūtības atslābināties	0	1	2	3
5. Bijāt tik nemierīgs, ka nespējāt nosēdēt uz vietas	0	1	2	3
6. Viegli kļūvāt aizkaitināms	0	1	2	3
7. Jutāt bailes, ka varētu notikt kaut kas šausmīgs	0	1	2	3
Kopvērtējums:				

Eksoma sekvencēšanā iekļautie analizētie gēni

DCAF8; GLE1; ZFYVE26; TBK1; ZFYVE27; TFG; CLP1; SCN11A; AP1S1; MPV17; PRKCG; UNC13A; PDYN; SOX10; SLC5A7; SCN10A; SCO2; MAP1B; HMBS; FDX2; OPTN; GNE; MTMR2; COL13A1; DHH; XPA; PRDM12; AAAS; PLA2G6; SLC5A2; SLC5A3; GJC2; TTPA; PIP5K1C; ABCA1; DNAH10; HACE1; JAG1; PMM2; ERLIN1; TRIP4; ERLIN2; LICAM; SETX; FA2H; GJB1; LAS1L; GJB3; TDP1; PAH; CDK16; LRSAM1; HEXB; HEXA; LITAF; LYST; FARS2; AIFM1; TRIM2; RARS; FLVCR1; NEFL; TK2; NEFH; SLC18A3; MYBPC1; ELOVL4; ELOVL5; ARG1; KCND3; NIPA1; TIMM22; TMEM173; FAM126A; HADHB; HADHA; MED25; INF2; MYOT; PTRH2; VAMP1; PMP2; GARS; L2HGDH; ASAH1; GRN; CTDP1; AP5Z1; ATL3; WDR45B; ATL1; ATL2; KCNA2; PRUNE1; C1orf194; HOXD10; FGD4; CHRND; CHRNG; TMEM65; CHRNE; MFN2; ZNF106; HARS; GSN; KIDINS220; ELP1; TUBB4A; FIG4; PLP1; UBAP1; COQ8A; AGRN; RPH3A; ABHD12; NAGLU; TUBB3; CHP1; NEK1; SLC25A42; SLC16A2; MTPAP; SLC25A46; NKX6-2; DGAT2; PCYT2; AGTPBP1; GPT2; VRK1; TUBA4A; BSCL2; MAG; STIM1; SQSTM1; RNASEH2B; DNMT1; ITPR3; ATXN2; KLC2; BAG3; PSAP; CLTCL1; RNF170; AP4S1; SMN1; TIA1; FUS; WFS1; FBXO38; GFPT1; REEP1; DMXL2; REEP2; SLC25A1; SNAP25; CNTNAP1; PTEN; BICD2; AP4M1; ATP7B; OPA1; SPR; OPA3; EMILIN1; SERAC1; ATP7A; SPG11; SNAP29; COA7; DST; PLEKHG5; SIGMAR1; VPS13A; SORD; APOA1; VPS37A; NGF; COASY; DNAJC3; SLC25A15; NEMF; RRM2B; SLC25A19; ANG; AGXT; SLC25A4; FXN; C9orf72; PRPS1; LRP4; DNAJB2; TTR; MSTO1; DNAJB5; SH3BP4; IARS2; HNRNPA1; UBQLN2; NTRK1; MGME1; KCNJ10; TRPA1; ASCC1; AHNAK2; DDHD2; NAGA; PTPN11; DDHD1; MCM3AP; SUCLA2; POLR3A; VAPB; MYO1A; STUB1; MMACHC; SPG21; ARL6IP1; PRF1; NUDT2; GBA2; EDNRB; FLAD1; PIEZO2; PDK3; SLC12A6; SIL1; C12orf65; ARSA; ENTPD1; MUSK; ALG6; IFRD1; ALG2; CPT1C; CYP27A1; AFG3L2; BTD; CYP2U1; KARS; SUCLG1; DNA2; PFN1; SPTBN4; MTPP; PIK3R5; DGUOK; SGPL1; SPAST; MICAL1; B4GALNT1; SURF1; EGR2; XRCC4; SLC33A1; XRCC1; PRG4; NOTCH2NLC; SPART; AIMP1; TH; WNK1; NDUFAF5; ATM; ALDH18A1; RETREG1; TECPR2; FBXL4; AARS; FASTKD2; GBE1; AP4E1; SIPA1L2; UCHL1; HINT1; SPTLC1; SPTLC2; SPTLC3; PRX; KIF1C; KIF1B; KIF1A; SPTAN1; WARS; MME; MRPS25; TOP3A; AMPD2; CYP7B1; GAN; TNNT2; MAPT; RAPSN;

6. pielikuma turpinājums

RAB7A; IGHMBP2; HSD17B4; IBA57; TYMP; DRP2; LMNA; EXOSC8; CD59; EXOSC3; CCT5; DYNC1H1; GCH1; GBF1; PEX10; PEX12; FAH; C19orf12; MYO9A; APTX; COLQ; XK; KIF26B; MARS; CTNNB1; PNPLA6; TARDBP; SCARB2; DPAGT1; WASHC5; CPOX; COX6A1; COX6A2; YARS2; MPZ; SCN9A; KIF5A; SACS; CAPN1; SBF1; SBF2; CHRNB1; PHYH; PUS1; ALG14; ANXA11; ATAD3A; ALDH3A2; PREPL; POLG2; SCN8A; DOK7; TBC1D24; MATR3; CHRNA1; RTN2; VCP; UBA5; CHAT; SLC1A4; KLHL13; NDRG1; TOR1AIP1; FBLN5; CACNA1G; RNASEH1; MYH14; MORC2; COX10; PRPH; YARS; PRNP; DARS; SMAD3; PDHA1; SYT2; ZFH2; SLC52A2; SLC52A3; CHCHD10; COQ9; AP4B1; COQ7; PHOX2B; COQ6; COQ4; COQ2; GCLC; AMACR; TRPV4; CHMP2B; TBCE; GNB4; UBA1; DEGS1; COX20; KDM5C; HSPB8; NGLY1; SLC2A1; HSPB1; ADAR; LDB3; HSPB3; GRM1; DHTKD1; HK1; IRF2BPL; GMPPB; SEPT9; GMPPA; RBM7; ABCD1; SCYL1; POLG; ARHGEF10; MARS2; BCKDHB; TWNK; DARS2; PEX1; DNM2; PEX7; ALS2; ACOX1; SCN4A; PLEC; LAMA5; DCTN2; DCTN1; PNKP; ETFDH; SPG7; ATP1A1; PPOX; NT5C2; CLCN2; HSPD1; ERBB3; SH3TC2; ERBB4; LRIG3; LAMB2; GDAP1; SOD1; RPIA; GALC; PMP22; ERCC8; ATP13A2; ERCC6; GLA.