

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklılarda sinir iletim çalışması

Bülent Oğuz GENÇ*, Savaş YAŞAR**, Emine GENÇ*, Süleyman İLHAN*

* S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan 46 hastada (yaş ort:62.63±7.41) kronik solunum yetmezliğinin motor ve duysal sinir iletimleri üzerine etkisi araştırıldı. Hastaların %13'ünde klinik ve anamnestik olarak nöropati düşündürülen bulgular gözlemlendi, %35'inde ise elektrofizyolojik olarak alt ekstremitelerde ve duysal sinirlerde belirgin demiyelinizan tipte bir nöropatinin varlığını düşündürülen bulgular elde edildi. Yaş, hipokseminin derecesi, hastalık ve sigara kullanım süreleri ile sinir iletim hızlarındaki yavaşlama arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bu elektrofizyolojik sonuçlar alt ekstremitelerde ve duysal liflerde belirgin olup demiyelinitif etkilenişi düşündürmektedir ve literatürle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nöropati.

SUMMARY

Nerve conduction study in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Forty six patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD), mean age 62.63±7.41, were studied to determine the effect of chronic respiratory insufficiency on peripheral sensory and motor nerve conduction. 13% of patients showed clinical symptoms or signs suggestive of neuropathy. Abnormal nerve conduction studies were found in 35% of patients suggesting a predominantly distal and sensory neuropathy of demyelinating type. Age, degree of hypoxemia, duration of disease and cigarette consumption did not significantly correlate with slowing of nerve conduction velocities. These electrophysiologic results are suggestive of a predominantly distal and sensory neuropathy of demyelinating type that is in agreement with literature knowledge.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, neuropathy.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile nöropati arasındaki ilişki ilk olarak 1968'de Ap-penzeller ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Bunu izleyen yıllardaki elektrofizyolojik çalışmalarda %28 ile %95 arasında değişen nöropati prevalansları bildirilmiştir (2-10). Malnütrisyon ve sigara kullanımı kronik hipoksinin yanında nöropati oluşumuna katkıda bulunabilecek faktörler olarak belirlenmiştir (1,3). Öte yandan KOAH'lı hastalarda hipoksiyi düzeltici etkisi nedeniyle kullanılan almitrin dimetilatin da kronik kullanımda hastalarda disestezilere yol açtığı ve KOAH'da nöropati oluşumuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (11,12). Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan hi-

poksinin tıpkı deneysel diyabet modellerindeki gibi sinir iletimlerinde yavaşlama ve "iskemik ileti yetmezliği direnci" olarak bilinen fenomene yol açabileceği gözlenmiştir (13,14). Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda periferik sinirlerde etkilenme olup olmadığı, eğer varsa bunun nedenlerini araştırmak amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Şubat 1996-Ekim 1997 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvurmuş, 1995 yılında Amerikan Toraks Cemiyeti'nin tanımlamasına göre KOAH tanısı almış 8'i kadın, 38'i erkek olmak üzere toplam

46 hasta (yaş ort:62.63±7.41) yer aldı. Diyabet, neoplazi, periferik damar hastalığı, malnütrisyon, alkolizm, böbrek yetmezliği ve nörotoksik ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar parestezi ve güçsüzlük gibi periferik nöropati düşündürecek semptomlar yönünden sorgulandılar. Bütün hastalara nörolojik muayene yapıldı. Bütün KOAH'lı hastaların arteriyel pO₂, pCO₂ değerleri kaydedildi ve sigara anamnezi yönünden değerlendirildi. Sigara içenler ve içmeyenler olarak ayrılıp, sigara içme süresi ve miktarı yönünden bilgiler kaydedildi.

Sinir iletimi çalışmalarında Jarratt ve arkadaşları (10) kullandıkları yöntem dikkate alındı. İletim çalışmaları sağ taraftan, yüzeysel elektrotlar kullanılarak yapıldı. Üst ekstremitelerde median ve ulnar sinir duysal iletim hızı ve amplitütleri, median sinir motor iletim hızı ve distal latansı ile alt ekstremitelerde sural sinir iletim hızı ve amplitüdü ve fibüler sinir motor iletim hızı ile distal latansı belirlendi. Çalışma 22-23°C sıcaklıktaki bir odada Nihon Kohden Neuropack 4 ENMG cihazı ile yapıldı. Soğuk olduğu belirlenen ekstremiteler çalışmadan önce normal vücut sıcaklığına ulaşana kadar ısıtıldı.

Kontrol vakalarına (7'si kadın, 32'si erkek ve yaş ortalaması 62.35±6.27 olan 39 normal vaka) ait sinir iletim ve amplitüt ortalamalarından standart sapma değerlerinin iki katı çıkarılıp, distal latans ortalamalarına ise ekleyip alt ve üst sınır değerleri belirlendi. Sinir iletim ve amplitüt sınır değerinin altındaki, distal latans sınır değerinin üstündeki değerler nöropati yönünden patolojik olarak nitelendi. Kontrol grubunda sadece solunum fonksiyon testleri değerlendirilerek arteriyel kan gazlarına bakılmadı. İstatistiksel değerlendirme için "SPSS for Windows 6.0" paket programı yardımıyla bağımsız t testi ve korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Hastalar nöropati yönünden sorgulandığında 6 (%13) hastanın ekstremitelerinde parestezi yakınması vardı. Bunlardan ikisinin nörolojik muayenesinde altta simetrik ve dizaltı seviyesine kadar çıkan hipoestezi olduğu belirlendi. Ayrıca nöropati düşündürecek derin tendon refleksi azalması gibi

başka bir nöropatolojik bulgu tespit edilmedi. Anamnestik ve klinik olarak nöropati tespit edilen hastalarla birlikte hastaların 16'sında (%35) elektrofizyolojik bulgular nöropatiye işaret eder nicelikteydi. Nöropati nitelemesine neden olan iletim yavaşlaması 16 hastanın 10'unda alt ekstremitelerde, diğerlerinde hem üst hem alt ekstremitelerde tespit edildi. Ayrıca nöropati olarak değerlendirilen 16 hastanın 7'sinde sadece duysal, 3'ünde sadece motor, diğer 6'sında hem motor hem duysal iletim yavaşlığı değerleri tespit edildi.

Kontrol grubuna ait sinir iletim değerleri ile KOAH'lı hasta grubuna ait sinir iletim değerleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Duysal ve motor sinir iletim değerleri (m/sn)

Sinirler	KOAH n=46	Kontrol n=39	t değeri	p değeri
N. med. duy	49.63±9.54	53.74±6.04	2.32	0.023
N.uln.duy.	46.11±13.07	50.56±4.64	2.02	0.047
N.suralis	44.71±7.27	48.85±3.09	3.14	0.002
N.med.mot.	55.28±3.45	57.47±4.01	2.70	0.08
N.fib.mot.	44.33±4.48	47.94±3.78	3.98	0.000

Tablodan anlaşılacağı üzere KOAH'lı hastalarda sinir iletim değeri ortalamaları normal kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve bu fark alttaki sinirlerde daha belirgindir (P<0.00). Motor cevap amplitütlerinin standart sapmasının çok yüksek oluşu kıyaslamayı sağlıklı kılmıştır. Duysal sinirlerin amplitütleri KOAH'lı hastalarda ve kontrollerde fark göstermemiştir. Aynı şekilde motor sinirlerin distal latansları arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmemiştir (P>0.05). Tablo 2'de duysal aksiyon potansiyeli amplitütleri ve motor distal latans değerleri ile ilgili bu bilgiler yansıtılmıştır.

Tablo 2. Median, ulnar ve sural sinir duysal aksiyon potansiyeli amplitüt (μ v/msn), median ve fibüler sinir motor distal latans (msn) değerlerinin KOAH'lı ve Kontrol vakalarında karşılaştırılması

Sinirler	KOAH n=46	Kontrol n=39	t değeri	p değeri
N. med. duy	12.28±6.03	13.25±5.35	0.77	0.444
N.uln.duy.	8.63±4.56	8.90±3.61	0.29	0.772
N.suralis	12.62±4.75	14.17±6.51	1.27	0.208
N.med.mot.	3.40±0.41	3.27±0.36	-1.48	0.142
N.fib.mot.	5.08±0.97	4.93±0.76	-0.77	0.442

Sigara içen hasta grubunun sinir iletimi değerlerinin, sigara içmeyen hasta grubunun iletim değerleriyle ve sigara içen kontrol grubunun iletim değerlerinin, içmeyen kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırmasına ait sonuçlar Tablo 3 a ve b'de görülmektedir.

Tablo 3a. Sigara içen ve içmeyen KOAH grubu sinir iletim (m/sn) değerleri

Sinirler	Sigara içen n=34	Sigara içmeyen n=12	t değeri	p değeri
N. med. duy	50.60±10.4	46.90±5.27	2.32	0.252
N.uln.duy.	45.66±15.12	47.39±3.27	2.02	0.699
N.suralis	44.73±8.83	44.63±3.14	-0.04	0.968
N.med.mot.	55.25±3.65	55.40±4.01	0.13	0.899
N.fib.mot.	43.85±4.83	45.68±3.78	1.22	0.229

Tablo 3b. Sigara içen ve içmeyen kontrol grubu sinir iletim (m/sn) değerleri

Sinirler	Sigara içen n=21	Sigara içmeyen n=18	t değeri	p değeri
N. med. duy	52.88±4.77	54.73±7.26	0.95	0.346
N.uln.duy.	49.53±3.05	51.76±5.86	1.45	0.459
N.suralis	48.77±3.36	48.95±2.84	0.17	0.864
N.med.mot.	56.91±4.47	58.13±3.41	0.94	0.353
N.Fib. mot.	47.25±4.14	48.75±3.23	1.24	0.222

Görüldüğü gibi sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına ait iletim değerleri arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır ($p>0.05$). Amplitüt değerleri için yapılan benzeri karşılaştırmada da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. KOAH'lı grubun sigara içenleriyle, içmeyenlerinin yapılan benzeri istatistiksel karşılaştırmalarında da anlamlı bir farklılık belirmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol olgularında yaş artışı ile sinir iletim değerleri arasında incelenen sinirlere göre değişen zayıf-orta derecede korelasyon bulunmuştur. KOAH'lı hasta grubunda sözü edilen bu korelasyonun çok zayıfladığı Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. KOAH'lı hastalarda ve kontrol olgularında yaş ile sinir iletim değerleri arasında yapılan korelasyon testi sonuçları

Sinirler	KOAH		KONTROL	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
N. med. duy	-0.21	0.15	-0.32	0.04
N.uln.duy.	-0.21	0.14	-0.42	0.007
N.suralis	-0.12	0.39	-0.53	0.000
N.med.mot.	-0.13	0.38	-0.28	0.08
N.fib. mot.	-0.33	0.025	-0.43	0.006

KOAH'lı hastalarda hastalık süresi, sigara içim süresi ve arteriyel kan gazları değerlerindeki

değişmeler ile sinir iletim hızlarındaki değişmeler arasında ise çok zayıf korelasyon değerleri elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Kronik hipoksi ile periferik nöropati arasında bir ilişkinin varlığı literatürde ilk kez Appenzeller ve arkadaşları (1) tarafından tanımlanmıştır. Yazarlar 8 kişilik KOAH'lı hasta grubunda %87 oranında distal nöropatiyi düşündürecek elektrofizyolojik anomali belirlemişlerdir. Bununla birlikte ciddi kilo kaybı ve atrofisi bulunan bu hastalarda malnütrisyondan KOAH'dan daha önde gelen nöropati etkeni olduğu düşünülmüştür (1).

1990 yılı öncesi çalışmalarda KOAH'lılarda elektrofizyolojik olarak %58-95 arasında değişen nöropati prevalansları belirlenmiştir (1-7). Pfeiffer ve arkadaşları (8) 151 kişilik hasta grubunda elektrofizyolojik olarak %28 oranında hafif polinöropati saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda %17-52 arasında değişen oranlarda ise anamnestik ve klinik olarak nöropati düşündüren bulguların varlığı gözlenmiştir (2-4,6,8,10). Önceki çalışmalarda daha yüksek prevalans değerlerinin belirlenmiş olması yöntem ve hasta seçimine ilişkin farklılıklar nedeniyle olabilir. Öte yandan KOAH'lı hastalarda başka hastalıkların da bulunabilmesi, buna bağlı kombine ilaç kullanımı, malnütrisyondan ve sigara kullanımı gibi nedenler periferik sinir hastalığına yol açabilecek ve elimine edilmesi zor faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada bu faktörler mümkün olduğunca uzaklaştırılmaya çalışılmış ancak sigaranın etkisini araştırmak üzere sigara kullanan bir grup KOAH'lı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşlı ve kronik hastalığı olanlarda hafif derecede polinöropati görülebileceğinden sonuçlar yaşça uyumlu bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada elektrofizyolojik olarak %35 şeklinde belirlenen nöropati oranı, anamnestik ve klinik olarak nöropati düşündüren hasta oranından yaklaşık üç kez fazladır ve büyük oranda subklinik olarak kendini gösteren bir nöropatinin varlığını desteklemektedir.

Sinir iletimi hızlarındaki yavaşlamanın alt ekstremiteelerde ve duysal liflerde belirgin olması literatürde de gözlenen bulgudur (6-8,10). Duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitütlerinde anlamlı farklılık

bulunmaması demiyelinizasyona yol açan bir patolojinin varlığını düşündürmektedir. Motor cevapların ise daha geniş seride karşılaştırılması güvenilir istatistik sonuç açısından uygun olacaktır. Literatürde KOAH'lı hastalarda büyük oranda gözlenen elektrofizyolojik değişiklik sinir aksiyon potansiyeli amplitütlerinde düşüklükle birlikte iletim hızlarındaki yavaşlamadır ve ağırlıklı olarak aksonal tipte bir nöropati ile uyumludur (2,6,9,10). Nitekim histopatolojik çalışmalarda da aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonun varlığı gösterilmiştir (1,6).

Bu çalışmada sigara kullanımının sinir iletim hızı değerleri üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte Paramelle ve arkadaşları (6,7) 43 kişilik KOAH'lı hasta grubunda sigara kullanımı ve nöropatinin ciddiyeti arasında korelasyon bulamazken, hasta sayısı 83'e çıktığında nöropati ile sigara içimi arasında anlamlı bir korelasyon bildirmişlerdir. Diğer yandan Faden ve arkadaşları (3) KOAH'lı hastalarda sigara içimi ile özellikle duysal sinir tutulumu arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Bu da sigarada bulunan nikotin ve diğer maddelerin nörotoksik etkisini desteklemektedir. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarda gözlenen bu sonuçların sigara içimi ve nöropati arasında doğrudan nedensel bir ilişkiyi yansıtamayacağı gözönünde bulundurulmalıdır. Sigara içimi ile KOAH arasında sıkı bir birliktelik bulunduğundan, sigara ve KOAH'lılardaki nöropati ilişkisi, sigaradaki nörotoksinler ile akciğer hastalığına sekonder metabolik değişiklikler arasındaki oldukça kompleks olması muhtemel bir ilişkiyi yansıtır olmalıdır (3). Sigara içenlerde ayrıca kanda karbonmonoksit konsantrasyonu yükselerek %5-10 oranında karboksihemoglobin oluşumuna yol açmaktadır. Karboksihemoglobin düzeyi yaklaşık %20 oranında yükseldiğinde sinir iletimlerinde anlamlı bir düşüş ortaya çıktığı gösterilmiştir. Buna göre kronik olarak sigara kullananlarda sinir iletim hızlarının hafifçe düşük olması beklenebilir (2).

Yaş arttıkça sinir iletim hızlarında azalma olması beklenen bir bulgudur (15). Normal kontrol grubunda yaş ile sinir iletim hızları arasında gözlenen zayıf ya da orta derecede korelasyonun KOAH'lı grupta belirgin biçimde bozulduğu görülmüştür. Normal grupta sinir iletim hızları sadece yaş parametresinden et-

kilenirken, KOAH'lılarda hipokseminin ciddiyetinin yaş parametresinden bağımsız olarak sinir iletim hızı yavaşlamalarını etkilemesi nedeniyle bu korelasyonun bozulmuş olabileceği düşünülmüştür.

Hipokseminin ciddiyeti ile sinir iletimi yavaşlaması arasında korelasyon bulunamamışsa da literatürde nöropatinin derecesi ile yaş (7,9,10) ve hipokseminin ciddiyeti (7,9) arasında anlamlı bir korelasyonun varlığından söz edilmektedir. Çalışmaya katılan KOAH'lılarda hipokseminin literatürde yer alan hastalardaki kadar ağır olmayışının amplitütlerde anlamlı bir düşüş gözlenmeyişi veya yaş, hastalık süresi ve arteriyel kan gazı düzeyleri ile nöropati arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir.

DeneySEL çalışmalar kronik hipoksemiye bağlı olarak gelişen nöropatinin patogeneğinde endonöral hipoksinin rolüne işaret etmektedir. DeneySEL olarak oluşturulan diyabetik nöropati ve deneySEL hipoksinin ortak elektrofizyolojik özelliklerinin sinir iletimlerindeki yavaşlama ile iskemik ileti yetmezliği direnci olduğu gözlenmiştir (13). Ratlarda kronik hipoksinin deneySEL diyabetteki benzer biçimde sinir iletimlerinde yavaşlamaya yol açtığı gösterilmiştir (13,14). Bu yavaşlamanın nedeni kesin olarak belirlenememiştir (13,16). Hipoksiye metabolik bir adaptasyon geliştiği düşünülmektedir (13,17,18). Bunun sonucu olarak hipoksik sinirde iletim yavaşlamasının yanısıra, sinir iskemisi ile karşı karşıya kaldığında normalden daha uzun süre iletimini devam ettirebilmektedir (13,16,18). "İskemik ileti yetmezliği direnci" olarak bilinen bu fenomenin sinir membran istirahat potansiyelinin düşük olması nedeniyle ortaya çıktığı ve akson hafifçe depolarize halde kaldığında iletimi sağlamak için gerekli enerji miktarının da azalacağı ileri sürülmüştür (13,16). DeneySEL diyabetik nöropatide sinir iletimlerindeki yavaşlamanın Na-K-ATP'az aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, farklı olarak deneySEL kronik hipokside diyabette gözlenen enerji substratlarındaki artış sözkonusu değildir (13) ve Na-K-ATP'az aktivitesinde ise değişme olmadığı gösterilmiştir (14). Yeterli oksijen varlığında sinir hücresi enerjisinin büyük bölümünü membran istirahat potansiyelinin oluşturulmasında kullanmaktadır (13,14,17). Memeli sinirinde sodyum kanalları voltaj bağımlıdır. Eğer

membran istirahat potansiyeli azalırsa sodyum kanallarının büyük bölümü inaktive olarak sinirin uyarılabilirliği azalacak, ancak periferik sinirde güvenlik faktörünün yüksek olması nedeniyle sinirin uyarılabilmesi ve aksiyon potansiyeli oluşumu hala mümkün olacaktır (13).

Çalışmadan elde edilen sonuçlar nöropati etiolojisinde KOAH'ın da yer alması gerektiği düşüncesini desteklerken, bu nöropatinin oluşumunda özellikle hücresel düzeydeki fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmaların gerekli olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Appenzeller O, Parks RD, MacGee J. Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med* 1968;44:837-80.
2. Narayan M, Ferranti R. Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe chronic hypoxaemia. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:188-92.
3. Faden A, Mendoza E, Flynn F. Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease, possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 1981;38:639-42.
4. Valli G, Barbieri S, Sergi P, Fayoumi Z, Berardinelli P. Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1117-21.
5. Moore N, Lerebours G, Senant G, Ozenne G, David Ph, Nouvet G. Peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985;1311.
6. Paramelle B, Vila A, Pollak P, Muller M, Gavelle D, Reymond F, et al. Frequence des polyneuropathies dans les bronchopneumopathies chronique obstructives. *Presse Med* 1986;15:563-7.
7. Paramelle B, Vila A, Stoebner P, Muller P, Gavelle D, Lesbros J, et al. Peripheral neuropathies and chronic hypoxaemia in chronic obstructive lung disease. *Euro J Respir Dis* 1986;69(Suppl. 146):715.
8. Pfeiffer G, Kunze K, Bruch M, Kutzner M, Ladurner G, Malin JP, et al. Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: Prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Neurol* 1990;237:230-3.
9. Nowak D, Bruch M, Arnaud F, Fabel H, Kiessling D, Nolte D, et al. Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre prevalence study. *Lung* 1990;168:43-51.
10. Jarratt JA, Morgan JN, Tworney JA, Abraham R, Sheaff PC, Pilling JB, et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J* 1992;5:517-24.
11. Ballen M, Prowse K. Peripheral nerve function in patients with chronic bronchitis receiving almitrine or placebo. *Thorax* 1989;44:292-97.
12. Cherardi R, Louarn F, Benvenuti C. Peripheral neuropathy in patients treated with almitrine dimesylate. *Lancet* 1985;1247-9.
13. Low PA, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1986;250:E94-9.
14. Smith WJ, Diemel LT, Leach RM, Tomlinson DR. Central hypoxaemia in rats provokes neurological defects similar to those seen in experimental diabetes mellitus: evidence for a partial role of endoneurial hypoxia in diabetic neuropathy. *Neuroscience* 1991;45:255-9.
15. Ertekin C. Klinik Elektromiyografi. İzmir, Ege Üniversitesi matbaası. 1977:p.133-4.
16. Ritchie JM. A note on the mechanism of resistance to anoxia and ischaemia in pathophysiological mammalian myelinated nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:274-7.
17. Hampton KK, Alani SM, Wilson JI, Price DE. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1303-05.
18. Masson EA, Church SE, Woodcock AA, Hanley SP, Boulton AJM. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988;31:762-5.