

**KLASSIFISERING AV ULIKE
TYPER AV
TYNNFIBERAFFEKSJON
VED DIABETESNEVROPATI,
KORRELERT TIL
SYMPTOMER OG KLINISKE
FUNN**

**En studie basert på klinisk og
nevrofysiologisk undersøkelse av 35
pasienter med diabetes**

**Prosjektoppgave skrevet av
Hilde Bråtane
V05**

hilde.bratane@studmed.uio.no

Veileder Ellen Jørum

2010

ABSTRACT

Diabetes is a common cause for development of neuropathy, affecting millions of patients worldwide. The prevalence of painful diabetic neuropathy is ~20%. Damage to small nerve fibers is anticipated to be crucial for the generation of pain, but it has been unclear whether tests of small fiber function may reveal a large impairment in patients with diabetic neuropathy and pain versus non-pain. The aim of the present investigation was to study whether there was a difference in large- or small fiber function in diabetic neuropathy patients with and without pain.

In this study we examined 35 patients with diabetes, investigating both large- and small nerve fibers. Large nerve fibers were examined with the use of traditional EMG/neurography, whereas small nerve fibers were examined with QST (quantitative sensory testing), thermotest (assessment of thermal thresholds). We also evaluated the autonomic nervous system using the quantitative sudomotor axon reflex test, evoked electrodermal activity test, tilt-test and RR-interval.

We found no statistically significant difference between the pain and no pain groups when we tested small nerve fibers with the thermal threshold test. There was damage to the small nerve fibers in both groups. Therefore, evaluation of small nerve fibers alone cannot predict pain.

When we investigated the results of the autonomic tests, we saw that most of the patients with a pathological autonomic test also had pathological thermal thresholds and results of EMG/neurography. It therefore seems that autonomic neuropathy most often appears in a patient who already has extensive neuropathy.

INNHALDSFORTEGNELSE

	Side
Abstract	2
1. Innledning	4
1.1 Diabetes	
1.2 Nytt innen nevrofysiologisk undersøkelse	
2. Metode	11
2.1 Utvalg	
2.2 EMG/nevrografi	
2.3 Termotest	
2.4 QSART	
2.5 SSR	
2.6 Tilt test og RR-intervall	
2.7 Statistisk analyse	
3. Resultater	14
3.1 Klinikk	
3.2 Testresultater	
4. Diskusjon	16
5. Konklusjon	19
Tabell 1	20
Tabell 2	21
Tabell 3	21
Tabell 4	22
Litteraturhenvisning	23

1. INNLEDNING

1.1 DIABETES

Diabetes er en utbredt sykdom verden over. Det er et syndrom med kronisk hyperglykemi på grunn av relativ insulinmangel, -resistens eller begge deler. Diabetes type 1 er en ren insulinmangelsykdom forårsaket av en autoimmun destruksjon av betacellene i pankreas, mens diabetes type 2 er karakterisert av både insulinresistens og en relativ eller absolutt insulinmangel. Type 2 diabetes er sannsynligvis en heterogen sykdomsgruppe, og flere varianter er identifisert. Diabetes er vanligvis irreversibel, og selv om pasienter kan ha et tilnærmet normalt liv, resulterer senkomplikasjonene i redusert levetid og store helsekostnader.

I Norge ligger kjønns- og aldersjustert prevalens på 2,3%, sterkt økende med alder (1). Det har de siste årene vært en kraftig økning i antall diabetikere på verdensbasis. En antar at økningen både i Norge og i resten av verden skyldes en økende ubalanse mellom kaloriinntak og fysisk aktivitet, som fører til vektøkning i store deler av befolkningen. Økende antall eldre er også en viktig forklaring. Endrete definisjoner bidrar også til økningen, ved at blodsukkergrensene er senket (se tabell 3).

WHO foreslo i 1999 visse endringer i de diagnostiske kriteriene for nedsatt glukosetoleranse og diabetes (2).

Nåværende diagnostiske kriterier:

1. Symptomer på diabetes pluss måling av en tilfeldig blodsukkerverdi (plasma eller kapillært fullblod) $\geq 11,1$ mmol/l.
 2. Fastende plasmaglukose $\geq 7,0$.
 3. 2-timers plasmaglukoseverdi etter en peroral glukosebelastning $\geq 11,1$.
- Dersom det ikke samtidig er sikre symptomer og tegn på hyperglykemi, må kriteriene bekreftes ved en ny test i løpet av kort tid.

De hyppigste årsakene til død selv hos behandlede pasienter med diabetes er kardiovaskulære problemer (70%), etterfulgt av nyresvikt (10%) og infeksjoner (6%) (3). Det er ingen tvil om at varighet og grad av hyperglykemi spiller en viktig rolle når det kommer til komplikasjoner. Flere studier viser imidlertid at også personer med nedsatt glukosetoleranse har en overdødelighet av hjerte- og karsykdom som er nesten like stor som hos pasienter med type 2 diabetes (4). Komplikasjoner ved diabetes kan blant annet føre til nedsatt syn og blindhet, smertetilstander, impotens og nyresvikt. For at diabetikeren skal få et godt og langt liv, er det viktig at sykdommen oppdages tidlig og behandles adekvat. I tillegg til blodsukkerkontrollen bør en være oppmerksom på de ulike risikofaktorene for hjerte- og karsykdom som røyking, høyt blodtrykk og hyperkolesterolemi.

Et stort antall personer går rundt med udiagnostisert diabetes. Dette er årsaken til at en rekke diabetikere har senkomplikasjoner allerede ved diagnosetidspunkt. Det er derfor viktig å kjenne til risikogruppene og teste blodglukoseverdiene. Blodsukkerundersøkelse bør gjøres hos personer med: 1) Tørste, hyppig vannlating, vekttap, underlivskløe, gjentatte infeksjoner på hud og slimhinne, og ved tilfeldig påvist glukosuri. 2) Overvekt, diabetes i nær familie, hyperlipoproteinemier, xantomer. 3) Tretthet, nedstemthet. 4) Hypertensjon, angina pectoris, gjennomgått AMI, claudicatio intermittens, fotsår. 5) Polynevritt, mononevritt, katarakt (5).

I tillegg til retinopati og nefropati er diabetesnevropati den viktigste komplikasjonen ved diabetes, og den vanligste formen for nevropati i den vestlige verden. Diabetesnevropati

omfatter flere nevrologiske syndromer, av disse er den vanligste distal symmetrisk nevrologi. Hyppigheten av diabetisk nevrologi tiltar med symptomvarigheten. Dersom man baserer polynevrologidiagnosen på kliniske tegn, viser en større undersøkelse en forekomst på 7,5% ved diagnosetidspunktet som økte til 50% etter 25 år (5). I rapporter hvor reduserte nerveledningshastigheter blir benyttet som et diagnostisk kriterium, er forekomsten betydelig høyere. Forekomsten av nevrologier øker med sykdomsvarighet og er høyest hos pasienter som har hatt diabetes i lang tid. Spesielt synes høygradig hyperglykemi over lang tid å være en risikofaktor. I tillegg til slike risikofaktorer, er risikoen for nevrologi økende med alder.

Fordi mange fagfolk definerer diabetesnevrologi ulikt, varierer prevalenstillene en god del. Lette tegn til nevrologi med tap av akillesrefleks og vibrasjonssans distalt i beina er vanlig hos friske eldre, og bidrar til vanskeligheten med å beskrive forekomst. Flere forskjellige kliniske og populasjonsbaserte studier viser at hos pasienter med diabetes er prevalenstillene på ca 30% for distal symmetrisk nevrologi (6).

Nevrologi er en sentral årsak til redusert livskvalitet hos diabetespasienter, med smerte som et av de mest belastende symptomene. Smertefull diabetesnevrologi har i denne gruppen en prevalens på 20-24% (7).

1.1.1 DIABETESNEVROLOGI

Diabetesnevrologi kan affisere ulike deler av nervesystemet. En klinisk klassifisering av de ulike syndromene av diabetisk perifer nevrologi har vist seg å være vanskelig. Variasjonen og overlappet i etiologi, klinikk, utvikling og prognose gjør at de fleste klassifiseringene nødvendigvis er meget forenklet, og ingen av dem har klart å innebefatte alle disse faktorene (6).

En inndeling av ulike typer nevrologi ser slik ut:

- 1) Symmetrisk polynevrologi
 - a) Distal sensorimotorisk polynevrologi
 - b) Autonom nevrologi
- 2) Mononevrologi
 - a) Diabetisk amyotrofi
 - b) Isolerte perifere nerveaffeksjoner
 - c) Hjernenerveaffeksjoner

1.1.1.1 Symmetrisk polynevrologi

1.1.1.1.1 Distal sensorimotorisk polynevrologi

Distal sensorimotorisk polynevrologi er den vanligst forekommende nevrologiform ved diabetes, og affiserer særlig sensoriske funksjoner. Når sykdommen progredierer kan man se motoriske manifestasjoner som atrofi av de små musklene i hånden og svakheter i ekstremitetene. Den er ofte uoppdaget av pasienten i de tidligste stadier av diabetessykdommen. Tilstanden utvikler seg som regel langsomt, og karakteriseres av refleksutfall, sokkeformede og i mindre grad hanskeformede sensibilitetsutfall som etter hvert brer seg proksimalt og som også kan affisere trunkus. Symptomene er nummenhet, prikkende og iblant smertefulle parestesier som kan kjennes som en ulmende smerte i tykkleggen, eller brennende smerte i forsåler og føtter, særlig plagsomt om natten. På et senere stadium kan pasienten klage over følelsen av å ”gå på bomull” og kan få dårligere balanse. Ved nedsatt sensibilitet må man være særlig oppmerksom på muligheten for sårdannelse på føttene. Sensibilitetsforstyrrelser er årsaken til 2/3 av alle fotsår hos diabetikere (6). Siden ikke alle diabetespasienter presenterer seg med smerter, er det viktig med en jevnlig undersøkelse av føttene deres for å identifisere dem som er i fare for å kunne utvikle diabetiske fotsår. Føttene

bør undersøkes minst årlig, og oftere dersom nevropati er tilstede. Den vanligst presenterte abnormaliteten er reduksjon eller bortfall av vibrasjonssans i tærne. Ettersom sykdommen progredierer ser man tap av sensorikk. Proprioepsjon kan også bli affisert, noe som kan oppdages ved en positiv Rombergs prøve. Tap eller reduksjon av senerereflekser ses i ankel og senere i knær. Nevropatien er irreversibel med de behandlingsmuligheter vi har i dag, men undersøkelser viser at utviklingen kan stagneres ved nøye blodsukkerkontroll.

1.1.1.1.2 Autonom nevropati

Asymptomatisk autonom forstyrrelse kan demonstreres ved laborietesting hos mange pasienter, men symptomatisk autonom nevropati er sjelden. I EURODIAB-studien er prevalensen av autonom nevropati, definert som tilstedeværelse av to unormale kardiovaskulære autonome tester, 23% (6). De autonome forstyrrelsene affiserer både det sympatiske og det parasympatiske nervesystemet og kan bli invalidiserende. Autonom nevropati hos diabetespasienter er en viktig risikofaktor for plutselig død (8). De vanligste symptomer er nedsatt svettesekresjon med distal anhidrose. Mer omfattende anhidrose kan føre til nedsatt toleranse for varme og uttalt svetting på øvre del av trunkus og i ansiktet. Kardiovaskulære symptomer kan være uttalte med økt hjerterefrekvens, og med redusert pulsvariasjon ved dyp respirasjon, overgang fra liggende til oppreist stilling og ved Valsalvas manøver, som uttrykk for nedsatt vagusfunksjon. På et sent stadium kan hjertet bli denervert, og dermed likne et transplantert hjerte. Postural hypotensjon kan forekomme på grunn av tap av sympatikusmediert tonus av perifere arterioler (6). Autonom nevropati kan forårsake arteriovenøs shunting. Oksygentensjonen i vener og kapillærtrykket i underekstremitetene er begge økt som følge av den sympatiske denervasjonen (6). Gastrointestinal funksjon kan også affiseres med motilitetsforstyrrelser. Vagusskade kan føre til gastroparese som noen ganger kan føre til akutte episoder med kvalme og brekninger. Diabetisk diaré karakteriseres av vandige nattlige diareer, ofte periodevis, som kan veksle med obstipasjon. Urogenitale forstyrrelser som følge av diabetisk autonom nevropati, kan gi blæreatoni, nedsatt fyllingsfølelse og økt residualurin, som igjen disponerer for infeksjoner. Retrograd ejakulasjon og impotens er et hyppig problem hos mannlige diabetikere. Erekttil dysfunksjon hos diabetikere har mange årsaker inkludert engstelse, depresjon, overforbruk av alkohol, medisiner, primær eller sekundær gonadesvikt, hypothyreose, og inadekvat vaskulær tilførsel som følge av aterosklerose i a. pudenda interna. Ved autonom nevropati blir de vanlige katekolaminutløste symptomer på hypoglykemi mindre markerte, og dette kan representere en risikofaktor. Tilstanden er irreversibel. Uttalt symptomatisk autonom nevropati har en relativt dårlig prognose (5). Prevalensen av diabetes autonom nevropati varierer mye i litteraturen (8). Klinisk autonom svikt varierer med varighet av diabetes og alder på personen. Prevalensen er mye høyere dersom autonome testresultater blir brukt som diagnostiske kriterier istedenfor klinikk.

1.1.1.2 Mononevropati

Diabetisk amyotrofi ses oftest hos eldre menn med diabetes. Den affiserer vanligvis n. femoralis unilateralt med smerter, avsvakket patellarrefleks og kraftnedsettelse av m. iliopsoas og m. quadriceps femoris. Det affiserte området er ofte veldig ømt. Smertene er ofte kontinuerlige, og kan forårsake dårlig nattesøvn og depresjon. Diabetisk amyotrofi er vanligvis assosiert med perioder med dårlig blodsukkerkontroll, og kan være tilstede ved diagnositidspunkt. Tilstanden går ofte tilbake etter en tid, særlig dersom man er nøye med kontroll av blodsukkeret.

Enhver nerve i kroppen kan rammes av diabetisk mononevropati. Starten er ofte plutselig og noen ganger smertefull. Full spontan tilbakegang forekommer som oftest. Radikulopati som

rammer spinalrøttene kan også forekomme. Da rammes oftest nedre torakale og øvre lumbale røtter til thorax og bukvegg. Symptomene domineres av smerteutstråling og kontakthyperalgesi. Hjernenervene kan også affiseres, oftest 3. og 6. hjernenerve, med øyemuskelparese. Symptomene kommer oftest brått, og kan ledsages av supraorbitale smerter og ptose. Vanligvis normaliseres dette igjen i løpet av 3-6 mnd (5).

Den akutte formen er sjelden, ofte reversibel og kan oppstå på alle tidspunkter i diabetesforløpet, mens den kroniske formen er hyppig og tett assosiert til diabetesvarigheten.

1.1.1.3 Tykkfiberaffeksjon

Tradisjonelt har undersøkelse av tykke myeliniserte fibre blitt gjort via standard elektrofysiologiske metoder. Imidlertid kan perifere nevropatier inducere en dysfunksjon i så vel tykke fibre som tynne og myeliniserte fibre. I noen pasienter som lider av diabetesnevropati kan de tynne fibre være mer skadet enn de tykke. Tradisjonell nevrografi måler kun funksjon i tykke, raske myeliniserte fibre, og gir ingen opplysning om de tynne myeliniserte og myeliniserte nervefibrene.

1.1.1.4 Tynnfibernevropati

Diabetes mellitus er muligens den diagnosen som oftest settes som årsak til tynnfibernevropati. Det er estimert at tynnfibernevropati utgjør ca 10% av de ulike variantene av perifer nevropati på grunn av diabetes (9).

Distal symmetrisk polynevropati spenner fra en hovedsakelig tynnfiberaffeksjon til tykkfiberaffeksjon, de fleste pasientene har en kombinasjon av begge. De tydelige rene tykkfibernevropatiene er sjeldne. Tynnfiberdysfunksjon kan defineres som en generalisert perifer nevropati der de tynne myeliniserte og myeliniserte nervefibre er affisert, enten alene, eller i en større utbredelse enn tykke myeliniserte fibre (9). Denne definisjonen er ikke spesifikk nok til å brukes i klinikken eller i forskning. En god arbeidsdefinisjon ble utviklet av Stewart et al. Der ble tynnfibernevropati definert som en perifer nevropati som manifesterer seg med parestesier med funn av tynnfiberdysfunksjon på nevrologiske undersøkelser (10). Parestesiene er typisk smertefulle. Inkludert er pasienter med tap av vibrasjonssans i tær, fravær av ankelrefleks, eller begge. Mer signifikante indikatorer på tykkfiberdysfunksjon ekskluderer pasientene, inkludert redusert proprioepsjon i tær, tap av vibrasjonssans over ankel, enhver distal muskelatrofi eller svakhet, generalisert arefleksi, eller unormale funn på EMG/nevrografi undersøkelser (10).

Ren tynnfibernevropati er den vanligste typen av diabetisk tynnfibernevropati (9). Man tror at tynne perifere nervefibre skades tidligere enn tykke nervefibre, og at tynnfibernevropati utvikles til en blandet tykk- og tynnfiber sensorimotorisk nevropati (9). En annen type diabetisk tynnfibernevropati er akutt smertefull nevropati, som kan oppstå hos pasienter med diabetes av kort varighet. Biopsi viser her degenerasjon av både myeliniserte og myeliniserte nervefibre (9). Autonome forstyrrelser på grunn av diabetisk tynnfibernevropati vil også kunne gi kliniske symptomer i noen tilfeller. Det er også foreslått flere kliniske inndelinger av diabetisk tynnfibernevropati (9), men disse brukes lite.

Pasientene presenterer seg typisk med positive sensoriske symptomer, inkludert stikkende, brennende eller prikkende smerte, eller verkinger. Smerten er ofte verst om natten. Allodyni og kramper kan også forekomme. Selv om det er vanlig, er ikke smerte synonymt med tynnfiberdysfunksjon (10). Man kan også ha smerte ved tykkfiberdysfunksjon, selv om dette er sjeldent, og man kan ha tynnfibernevropati uten smerte. Pasientene kan også ha negative

symptomer, inkludert nummenhet, kuldefølelse, og pressende/strammende følelse. Subklinisk tynnfibernevropati kan noen ganger presentere seg på et sent stadium med restless leg syndrom (10). Autonome symptomer medieres også gjennom tynne nervefibre (se delkapittel 1.1.1.1.2). De kliniske funnene ved tynnfibernevropati inkluderer en reduksjon i temperatur- og smertesensibilitet kombinert med normal kraft, propiosepsjon og senereflekser. Vibrasjonssans er vanligvis normal, men pasientene har, per definisjon, lov til å ha noe tap av vibrasjonssans i storetåa, noe som er et tegn på mild tykkfiberaffeksjon (10). Hos mange pasienter er unormale kliniske funn minimale eller ikke tilstede. Det finnes ennå diskusjon om tynnfibernevropati er en egen sykdom eller en tidlig manifestasjon av kronisk sensorimotorisk nevropati (6).

Det finnes også andre klassifikasjoner av diabetes nevropati. En av dem er utarbeidet av Watkins og Edmonds som baserer seg på utviklingen av sykdomsforløpet av de ulike syndromene, og som deler dem inn i tre distinkte grupper (6):

- Progressive nevropatier: Assosiert med økt varighet av diabetes, og med andre mikrovaskulære komplikasjoner. Sensorisk forstyrrelse dominerer, og autonome forstyrrelser er vanlig. Gradvis start og irreversibel.
- Reversible nevropatier: Akutt start, ofte i tidlig fase av diabetes. Ikke relatert til varighet av diabetes eller andre mikrovaskulære komplikasjoner. Spontan tilbakegang.
- Trykkbetinget nevropati (eng.: pressure palsies): Ikke spesifikk for diabetes, men forekommer hyppigere hos pasienter med diabetes. Ingen assosiasjon med varighet av diabetes eller andre mikrovaskulære komplikasjoner.

1.1.2 RISIKOFAKTORER

Risikofaktorer for å utvikle diabetesnevropati er dårlig blodsukkerkontroll (høy HbA_{1c}), røyking, ufordelaktige serumlipidnivåer, hypertensjon, BMI, høyt alkoholforbruk, uoppdaget type 2 diabetes, lav sosioøkonomisk status, alder og nyresvikt.

1.1.3 PATOGENESE

På tross av mye forskning er fortsatt patogenesen til diabetesnevropati ikke fullstendig kartlagt (6). Det har tradisjonelt vært to forskjellige synspunkter på patogenesen til distal symmetrisk nevropati. Den første går ut på at metabolske faktorer er viktigst, den andre går ut på at vaskulære faktorer spiller den største rollen (6). De fleste er nå enige om at sannheten ligger en plass midt i mellom, og at begge faktorene er viktige.

Morfometriske studier har vist at distal symmetrisk nevropati er karakterisert ved patologiske forandringer som (6):

- axontap distalt, med et ”dying back” fenomen
- en reduksjon i tettheten av myeliniserte fibre
- fokale områder av demyelinisering

Regenerasjonsaktivitet kan også ses. De små og umyeliniserte fibrene som utgjør rundt 80% av alle nervefibrene, har vist seg vanskelig å vurdere (6).

Det er høyst sannsynlig at hyperglykemi er en viktig faktor i patogenesen til diabetesnevropati. Siden hyperglykemi fører til økt dannelse av sorbitol og fruktose i schwannske celler kan akkumulering av disse sukkertypene ødelegge struktur og funksjon av cellene (3). Når sorbitolopphopningen reduseres ved bruk av aldosereduktasehemmere, har man fått en lett økning av nerveledningshastighetene, men man har ikke sett noen overbevisende klinisk effekt (5). Hyperglykemi fører også til en økt dannelse av frie radikaler. Kapasiteten til å nøytralisere de frie radikalene er redusert, og oksidativt stress kan dermed

redusere nervefunksjonen ved direkte toksisk effekt, eller ved redusert nitrogenoksid og dermed redusert blodstrøm til nervene (6). Glukose er veldig reaktivt, og frie aminogruener på proteiner kan bli ikke-enzymatisk glykosylert. Denne reaksjonen er reversibel, men etter denne følger det mange steg som etter hvert blir irreversible. Denne prosessen kan være en viktig faktor i demyelinisering av nerver, fordi det interfererer med aksonal transport. Disse glykosylerte endeproduktene kan også absorbere nitrogenoksid, og dermed føre til redusert blodstrøm til nervene (6). Forskjellige nevrotrope faktorer fremmer vekst og differensiering av nevroner. Nerve growth factor (NGF) er en av disse faktorene, og nivåene av NGF har vist seg å være redusert i studier av diabetes (6). Effekten av NGF-behandling på mennesker er ikke ordentlig utforsket. Diabetes har vist seg å gi en hyperaktivitet av vaskulær protein kinase C (PKC). Økt syntese av diacylglycerol fra glukose aktiverer PKC. Det er vist i prekliniske modeller at dette er assosiert med endringer i vaskulær funksjon (6). Småkarsykdom er også en av faktorene man tror er viktig i patogenesen til diabetesnevropati. Det er rapportert om basalmembranfortykkelse i endonevrane kapillærer, degenerasjon av pericytter, og hypoplasi og oppsvulming av endotelceller (6). Graden av mikrovaskulær sykdom er blitt korrelert til alvorlighetsgraden av nevropati, av Malik et al 1998 (6).

De tidligste forandringene i nervene er forsinkede nerveledningshastigheter, og de tidligste histologiske forandringene er segmental demyelinisering, forårsaket av skade på schwannske celler. I tidlige stadier er aksoner bevart, men på et senere stadium utvikles irreversible aksonal degenerasjon.

Patologien ved diabetesnevropati er karakterisert med et progressivt nervefibertap som gir opphav til positive og negative kliniske tegn og symptomer, som smerte, parestesier og sensibilitetstap. Nervefiberdegenerasjonen er lengdeavhengig og tydeligst i distal ende. Det er også vist at tynne fibre affiseres først, i tidlige stadier av diabetes, etterfulgt av affeksjon av tykke fibre (11). Når fibre degenererer eller gjennomgår en ufullstendig regenerasjon, vil disse fibrene danne positive impulser, og dermed indusere subjektive symptomer som smerte og parestesi. Når nervefibre går tapt, vil man få sensibilitetstap (11).

1.2 NYTT INNEN NEVROFYSIOLOGISK UNDERSØKELSE

I løpet av de siste 15 årene har nye elektrofysiologiske og histologiske metoder gjort det lettere å stille diagnosen tynnfibernevropati. Tradisjonelt har rutineundersøkelse av det perifere nervesystemet bestått av EMG/nevrografi som kun undersøker de tykke nervefibrene. Disse undersøkelsene vil være normale ved isolerte tynnfibernevropatier. Tynne myeliniserte og umyeliniserte fibre krever spesielle diagnostiske undersøkelsesmetoder.

Termotest (kvantitativ evaluering av termale terskler) er en av testene på tynne nervefibre. Testen er en undersøkelse på A-delta fibre som blant annet medierer kuldefølelse, og C-fibre som blant annet medierer varmfølelse. Man måler da termale terskler på under- og overekstremiteter. Termotest er en psykofysisk test som krever at pasienten samarbeider godt. I flere studier viser den å ha en sensitivitet på 60-85% (12).

Hudbiopsi kan også brukes for å undersøke tynne nervefibre. Man gjør da en kvantifisering av intraepidermale nervefibre (IENF) i stansebiopsier fra hud. Det er en mer sensitiv undersøkelse enn termotest, men ulempen er at det er en invasiv prosedyre i motsetning til termotesten. Hudbiopsi ble ikke brukt som undersøkelsesmetode i denne studien.

Man har også ulike tester som kan brukes for å undersøke det autonome nervesystemet. RR-intervall og ortostatisk blodtrykkstest er tester som går på det kardiovaskulære systemet. Man

undersøker da regulering av hjertefrekvensen i ulike testsituasjoner. Liten RR-intervallvariasjon er uttrykk for autonom funksjonsforstyrrelse, som regel på grunn av redusert vagusfunksjon. Ortostatisk hypotensjon er et sentralt symptom ved autonome funksjonsforstyrrelser, og undersøkes ved blodtrykksmåling i liggende og stående stilling. Et fall i systolisk BT > 20 mmHg, eller i diastolisk BT > 5 mmHg tyder på at pasienten har autonom nevropati (13).

Andre typer autonom funksjonstesting er blant annet sympatisk hudrespons (SSR) og kvantitativ sudomotor akson refleks test (QSART). SSR er en registrering av funksjonen i umyeliniserte sympatiske fibre. Eksterne stimuli gir en synkron aktivering av svettekjertlene i håndflaten og fotsålen. Man måler dette som en endring i håndflatens eller fotsålen elektriske potensial. Man kan bruke forskjellige typer stimuli, men elektrisk stimulering er mest brukt. QSART er en metode som innebærer at man kan måle funksjonen til de efferente sympatiske sudomotorfibre. Testen baserer seg på at acetylkolin, som normalt er transmittersubstans i de sympatiske sudomotorfibre, føres gjennom huden ved iontoforese, tas opp av nervefibrene og aktiverer disse. Nervefibrene aktiveres, og aksjonspotensialer sendes antidromt til første delingssted, og fortsetter så både i proksimal og distal retning. Aksjonspotensialet stimulerer så igjen svettekjertler i huden, og apparatet kan da måle nøyaktig volum svette som utsondres. Testen er foreløpig lite utbredt i Norge, og er regnet for å være mye mer sensitiv enn sympatisk hudrespons (14).

Siden man nå har fått muligheten til å undersøke de tynne nervefibrene er det viktige og interessante problemstillinger som dukker opp.

Pasienter som har tynnfibernevropati presenterer seg ofte med positive symptomer, som parestesier, smertefulle dysestesier og spontane smerter (15). Det har derfor vært foreslått at affeksjon av tynne fibre, i alle fall delvis er ansvarlig for utvikling av disse symptomene. Det er imidlertid slik at hos pasienter med diabetes ser man ofte affeksjon av tykke og tynne nervefibre i samme pasient, og smerte er et veldig vanlig symptom i mange subtyper og stadier av diabetesnevropati (15).

1.2.1 PROBLEMSTILLING

Vi ønsket å sammenlikne diabetespasienter med og uten smerte, for å se om vi kunne finne noen forskjell i tykke eller tynne nervefibre hos disse pasientene. Vi ville også se på fordeling av symptomer og funn generelt, og se dette i sammenheng med varighet av diabetes. Det var også et mål for oss å se om vi kunne finne noen forskjell mellom pasientene med type 1 og type 2 diabetes. Til sist ønsket vi å studere resultatene fra autonome tester, for å se hvor mange av pasientene som hadde affeksjon av disse nervefibrene, og se dette i sammenheng med EMG/nevrografi og QST.

2. METODE

2.1 UTVALG

Utvalget består av en gruppe på 35 pasienter født i tidsrommet 1921 til 1980, median 1951, med mistanke om diabetesnevropati, og dermed henvist til undersøkelse ved klinisk nevrofysiologisk laboratorium Rikshospitalet. Pasientene ble her undersøkt ved hjelp av EMG/nevrografi, termotest, tilt-test, RR-intervall, SSR og QSART samt klinisk undersøkelse.

2.2 EMG/NEVROGRAFI

2.2.1 Elektronevrografi

Ved elektronevrografi måler man nerveledningshastighet og andre forhold i perifere nerver. Det brukes for å undersøke funksjonen i de tykke nervefibrene på $> 7\mu\text{m}$ i diameter. Tynne nervefibre (A-delta og C-fibre) som medierer smerte, varme og kulde kan ikke undersøkes ved nevrografi. Både motoriske og sensoriske nerver kan undersøkes.

Ved nevrografiundersøkelse av motoriske nerver appliseres et elektrisk stimulus som aktiverer alle myeliniserte nervefibre i nerven. Motorisk nerveledningshastighet utføres ved å registrere muskelsvar etter stimulering ulike steder langs den motoriske nerve. Aksjonspotensialet brer seg både proksimalt og distalt for stimulasjonsstedet. Distalt, i de muskler som nerven innnerverer, avleses dette elektriske potensialet ved hjelp av en overflateelektrode plassert over en av musklene. Tiden fra distal stimulering til muskelkontraksjon kalles distal latens. Denne er sammensatt av ledningstiden i nerven, nevromuskulær transmisjon og ledningstid i muskelmembranen. Motorisk svaramplitude sier noe om antall motoriske aksoner som blir aktivert, svaret vil bli lavere ved en nevropati eller nerveskade som rammer aksonene (14). Motorisk ledningshastighet sier noe om hvor raskt aksjonspotensialene ledes i de motoriske nervefibrene. Ved å måle avstanden mellom det distale og det proksimale stimuleringspunktet, kan man regne ut den motoriske nerveledningshastigheten. Når denne er redusert betyr det som hovedregel at myelinet er skadet. Når den perifere motoriske nerve stimuleres, vil impulsene ikke bare gå i distal retning til muskelen, men også ledes i proksimal retning, opp til forhorncellene i medulla, der de snur og går i distal retning igjen og fører til en ny kontraksjon i den aktuelle muskel. Dette sensvaret kalles F-respons. Ved å bedømme latenstid til F-respons kan man bedømme forholdene i den proksimale del av nerven, nerveroten (14, 16).

Ved måling av sensorisk nerveledningshastighet stimuleres nerven perifert for registreringspunktet. Det elektriske potensialet avleses fra nervefibre i stedet for fra en muskel som ved undersøkelse av motoriske nerver. Amplitude og hastighet på det motoriske eller sensoriske elektriske signalet avleses, og kan gi oss informasjon om sannsynlig aksonal eller myelin skade.

Følgende variabler ble undersøkt: motorisk svaramplitude, distal latenstid og ledningshastighet i n. medianus og n. ulnaris i overekstremitetene samt n. peroneus og n. tibialis posterior i underekstremitetene. I tillegg sensorisk svaramplitude og ledningshastighet i n. medianus, n. suralis, i noen tilfeller også n. peroneus superficialis.

2.2.2 Elektromyografi

EMG benyttes for å undersøke skjelettmuskelcellenes egenskaper. En tynn nålelektrode stikkes inn i muskelen, og de elektriske potensialer som dannes ved muskelaktivitet registreres. Signalet som fremkommer ved en voluntær kontraksjon kalles et motor unit potential (MUP) og består av potensialer fra muskelfibre som tilhører ulike motoriske enheter.

Det som bedømmes er: 1) MUP signalets utseende: ved en nevrogen affeksjon som har stått en stund, og hvor det har skjedd reinnervasjon, vil MUP bli breddeforøket, høyamplitydig og ofte polyfasisk. 2) Rekrutteringsmønsteret ved økt muskelbelastning: ved nevrogen affeksjon vil rekrutteringsmønsteret kunne være redusert fordi det er små fungerende MUP i musklene. 3) Denervasjonsaktivitet når muskelen er i ro: en normal muskel i hvile gir ingen aktivitet på EMG. Er muskelfiberen denervert skjer det i løpet av 1-2 uker store endringer i muskelmembranen som kan registreres som såkalte denervasjonspotensialer på EMG. Disse forsvinner hvis muskelfiberen blir reinnervert. Denervasjonspotensialer kan ses både ved nerveskade og muskelskade.

M. tibialis anterior og m. extensor digitorum brevis ble undersøkt.

2.3 TERMOTEST

Man ville finne terskel for varme- og kuldedeteksjon, og terskel for varmesmerte og kuldesmerte. Heat detection threshold (HDT) ble definert som laveste temperatur over 32°C som føltes som varme, og heat pain detection threshold (HPDT) som den laveste temperatur som kjentes smertefull. Cold detection threshold (CDT) ble definert som høyeste temperatur under 32°C som føltes som kulde og cold pain detection threshold (CPDT) som høyeste temperatur som kjentes smertefull.

Termotesten er databasert (SENSElab, Somedic, Sweden) med en temperaturprobe på 5 x 2,5 cm som appliseres på huden. Proben starter med en utgangstemperatur på 32° C som endres med 1° C/s. Pasienten blir instruert til å trykke på en knapp når den aktuelle terskelen er nådd, og temperaturen går så tilbake til baseline på 32° C. Makstemperaturgrense er på 50° C og minumsgrense på 10° C. Dersom disse grensene nås før pasienten trykker, returneres temperaturen automatisk til baseline.

Det testes for de fire kvalitetene over thenar i høyre hånd, over innervasjonsfeltet til n. peroneus superficialis bilateralt (fotrygg) og i nivå av kne bilateralt. Varme- og kuldedeteksjonsgrensen regnes ut fra et gjennomsnitt av 5 etterfølgende målinger. Terskel for varmesmerte og kuldesmerte regnes ut fra et gjennomsnitt av 3 verdier målt med 10 sekunders intervall.

2.4 QSART:

For å undersøke det sympatiske postganglionære sudomotornevronet ble det brukt QSART (quantitative sudomotor axon reflex tester, WR Medical electronics co, USA). Små kopper på 0,767cm² plasseres bilateralt proksimalt på leggene og over m. extensor digitorum brevis. Et grunnivå på svetten registreres før ionoforese (2 mA i 5min). Det ble brukt 2 ml acetylkolin, med en total svettevolumsregistreringstid på 15 min. QSART volumet defineres som totalvolumet minus baseline svettenivå. Latenstid fra start av ionoforese til start av reflektorisk svetting, og persisterende svetteaktivitet etter ionoforesestopp ble også registrert. Ved autonom nevropati med affeksjon av de perifere sudomotorfibre vil svettevolumet bli redusert.

2.5 SSR:

EDA (evoked electrodermal activity) er den elektriske aktiviteten som kommer fra svettekjertler og nærliggende epidermalt og dermalt vev, og måles med makroelektroder festet på hudens overflate. Måling av EDA eller spontant oppstått aktivitet er framlagt som en lett tilgjengelig indeks for sudomotor funksjon, og dermed autonom funksjon.

Hudens hvilepotensiale er negativt i forhold til kroppens indre. Ved romtemperatur er palmar- og plantarhuden vanligvis 10-25 mV mer negativ enn andre hudregioner, og spontane fluktasjoner i hudpotensialet kan registreres fra disse hudpartiene.

Ved SSR (sympathetic skin response) måler man spenningsendring i huden som en respons på applisert strøm gjennom en afferent perifer nerve (n. medianus), vha overflateelektroden på volarsiden av begge hender og plantarsiden av føttene. Amplitude og latenstid undersøkes. Metoden har en relativt begrenset klinisk verdi på grunn av stor inter- og intraindividuell variabilitet.

2.6 TILT-TEST OG RR-INTERVALL

Tilt-test er en test på de automone nervefibrene som innnerverer hjertet og blodårene. Pasienten ligger med 0 graders vinkel i en utstrakt avslappet stilling på et elektrisk drevet bord med fotbrett (Follo Stabilis (Linak)). Blodtrykk og hjerterefrekvens måles hvert minutt i til sammen 30 min. Etter 17 min instrueres pasienten til å puste dypt i 1 min. Når det har gått 20 min tiltes den undersøkte opp i 70 graders stående stilling, der han blir stående i 8 min. Undersøkelsesbordet tiltes så ned i vannrett stilling igjen, og pasienten blir liggende i ytterligere 2 min før undersøkelsen er ferdig. Ved en autonom nevropati kan blodtrykket falle unormalt mye. Et fall i mean blodtrykk på mer enn 10% blir vurdert som patologisk. Ved tendens til synkope må tilting avsluttes og pasienten raskt bringes tilbake til liggende stilling. Undersøkelsen gjøres på dagtid, i undersøkelsesrom med romtemperatur over 20 grader celsius.

RR-intervall ved dyp inspirasjon er i hovedsak en test av det parasympatiske nervesystem og baserer seg på måling av intervall mellom R-takkene på EKG. Hjerterefrekvensen skal naturlig variere med respirasjon, man får en redusert frekvens under ekspirasjon, og en økt frekvens under inspirasjon. RR-intervall blir bedømt direkte fra maskinen (Keypoint), ut i fra normalmateriale som ligger inne.

2.7 STATISTISK ANALYSE

Statistikken er beregnet ved hjelp av SPSS 16.0. Mann-Whitney U-test er benyttet for å sammenlikne to grupper (smerte gruppe 1 og ikke smerte gruppe 2). Differansen er ansett som signifikant ved $p \leq 0,05$.

3. RESULTATER

3.1 KLINIKK

3.1.1 Smerte

Mange pasienter var blitt henvist på grunn av smerteproblematikk. Blant materialet på 35 pasienter hadde 24 pasienter smerte mot 11 som ikke hadde smerte. Av noen ble det beskrevet som smertefulle ”kalde føtter”, andre kjente murrende smerter, noen hadde krampeliknende smerter i legger, mange beskrev en smerte som var brennende/stikkende/skjærende i karakter. Flere av pasientene hadde så sterke smerter at de ble invalidiserende. Noen hadde kontinuerlige smerter, mens hos andre var smertene paroksysmale og varierende i styrke. Mange hadde sterke smerter tilsvarende NRS 7-10. NRS (numerical rating scale) er en skala fra 0 til 10, der 0 er ingen smerte og 10 er maksimalt tenkelig smerte. Parestesier i form av nummenhet, stikking eller putefølelse var hyppig blant pasientene. Noen hadde også allodyni, som er definert som smerte ved normalt ikke smertefulle stimuli, og dysestesi, som er definert som ubehag utløst av ikke smertefulle stimuli. Ubegaghet eller smertene startet hos mange av pasientene distalt i føttene for så å bre seg mer proksimalt oppover leggene og til og med affisere overekstremiteter. Det var ulike oppfattelser blant pasientene om hva som bedret eller forverret smertene, noen mente det å sitte i ro var verst, mens andre ble verre av aktivitet eller like etter aktivitet. Noen av dem med brennende smerter i føttene syntes det hjalp å kjøle dem ned.

3.1.2 Autonome symptomer

5 av pasientene er beskrevet å ha symptomer på autonom forstyrrelse. En av dem har, i tillegg til parestesi og smerter i føtter, tendens til treg vannlating. En annen av pasientene har svetting og hjertebank, men ikke smerter eller andre positive symptomer. En tredje pasient har, i tillegg til smerte og dysestesi, anhidrose i hender og føtter. En fjerde pasient er plaget med svimmelhet og avføringsforstyrrelser i tillegg til smerter. Den femte pasienten har løs avføring som eneste symptom.

3.1.3 Klinisk undersøkelse

En kort klinisk undersøkelse ble gjort på mange av pasientene, men ikke alle (se tabell 4). 30 av pasientene hadde positive symptomer, som smerte, parestesi, dysestesi, allodyni og nummenhet. 19 pasienter hadde negative symptomer i form av sensibilitetstap. 19 av pasientene hadde reduserte eller utslukkede akillesreflekser.

3.2 TESTRESULTATER

3.2.1 Resultat av EMG/nevrografi

Undersøkelse med EMG/nevrografi viser at 25 pasienter totalt har patologiske verdier. Av pasientene med smerter (24 stk) hadde 17 stk patologisk EMG/nevrografi. Av pasientene uten smerte (11 stk) hadde 8 stk patologisk EMG/nevrografi.

3.2.2 Resultat av termotest

Antall pasienter med smerter og positiv termotest var 23 stk. Antall pasienter uten smerter og med positiv termotest var 10 stk.

Av pasientene med smerte hadde 6 stk en ren tynnfibernevropati. I denne gruppen blir det også medberegnet 1 pasient med 3 grenseverdier på termotest, men ingen klart patologiske verdier. Av pasientene uten smerte hadde 3 stk en ren tynnfibernevropati.

Det var ikke signifikante forskjeller mellom gruppen av pasienter med smerte og gruppen av pasienter uten smerter med hensyn på termotestresultater (se tabell 2).

Av pasienter med smerte pluss patologisk EMG/nevrografi hadde 17 stk patologisk termotest. Av pasienter med smerte men uten patologisk EMG/nevrografi hadde 6 stk patologisk termotest, samt den ene pasienten med grenseverdier for termotest.

Av pasienter uten smerte og med patologisk EMG/nevrografi hadde 7 stk patologisk termotest. Av pasienter uten smerte og uten patologisk EMG/nevrografi hadde 3 stk patologisk termotest.

3.2.3 Resultat av autonome tester

14 pasienter har ett eller flere patologiske svar på autonome tester. QSART er den testen som flest pasienter har patologisk, 12 stk. Hos 4 av pasientene er flere av testene patologiske. 1 pasient har kun patologisk RR-intervall, og 1 pasient har kun patologisk tilt-test.

1 pasient har patologisk QSART og SSR samt grenseverdier for patologisk termotest, men normal EMG/nevrografi. 1 annen pasient har patologisk QSART og termotest, men normal EMG/nevrografi.

5 av pasientene hadde ikke fått utført undersøkelsene på det autonome nervesystem, 3 av pasientene mangler QSART, 1 pasient mangler SSR, 2 pasienter mangler RR-intervall og 4 pasienter mangler tilt-test. Hos en del av pasientene er RR-intervalltesten inkonklusiv pga teknisk støy, dette gjelder også for noen få av SSR testene.

7 av pasientene med patologiske autonome tester hadde EMG/nevrografi som viste uttalt nevropati. 4 pasienter hadde EMG/nevrografi som viste moderat til uttalt nevropati, og 1 pasient hadde moderat nevropati. 2 pasienter hadde normal EMG/nevrografi. I pasientgruppen er det også, hos 3 av dem, grensepatologiske verdier for autonome tester. Den ene pasienten har en sideforskjell på QSART, EMG/nevrografi viser her en uttalt sensorisk og moderat motorisk nevropati. Den andre pasienten har veldig lave SSR-amplituder i underekstremitetene, EMG/nevrografi viser her en moderat polynevropati. Den tredje pasienten har i utgangspunktet høyt blodtrykk, og får et blodtrykksfall under tilt-test som ikke er sikkert patologisk, EMG/nevrografi viser her en moderat til uttalt polynevropati.

Pasientene med patologiske autonome tester hadde ganske store utslag på termotest, men man ser ikke noe klart tydelig mønster blant resultatene hos disse pasientene i forhold til resten av gruppen. Pasientene hadde flere patologiske verdier for varme- og kuldedeteksjon, samt noen grenseverdier for patologisk svar. Spesielt har pasientene lave verdier for kuldedeteksjon. 1 pasient har ikke patologiske termotestresultater, men denne pasienten har 3 verdier i grenseområdet for patologiske svar.

Vi fant ingen åpenbare forskjeller mellom pasientene med type 1 og type 2 diabetes.

4. DISKUSJON

I denne studien ble pasientene undersøkt for affeksjon av tykke nervefibre ved hjelp av EMG/nevrografi, og for affeksjon av tynne nervefibre ved bruk av termotest samt tester på det autonome nervesystemet. Det er velkjent at nerveledningstester generelt sier noe om ledningen av de raskest ledende myeliniserte aksonene, altså tykke nervefibre. Disse er normale ved isolerte tynnfibernevropatier, og man trenger derfor andre undersøkelsesmetoder for å undersøke tynne nervefibre.

Pasientene ble hovedsakelig studert i to grupper, en gruppe av pasienter med smerte og en gruppe av pasienter uten smerte. Ut fra resultatene ser man at det finnes både pasienter med ren tynnfibernevropati og pasienter med en blandet tykk- og tynnfiberaffeksjon, uten smerter. Det ser likevel ut som at en ren tynnfibernevropati er vanligere hos pasienter med smerte.

Det er flere tidligere studier som sier noe om man ut i fra tynnfiberundersøkelser kan predikere smerte hos pasienter med diabetesnevropati. Malik et al (17), Vrethem et al (18), Krämer et al (19) og Sorensen et al (20) viser alle i sine studer at man ikke kan predikere tilstedeværelsen av smerte hos disse pasientene ut fra tynnfiberaffeksjon oppdaget ved termotestundersøkelse. Vlckaova-Moravcova et al (15) viser også i sin studie at selv om det tidligere er vist at det nesten alltid er affeksjon av tynne nervefibre hos pasienter med smertefull nevropati, er ikke tynnfiberaffeksjon dermed en prediktor for utvikling av smerte. Shun et al viste i sin studie at tynnfiberskade ikke alltid fører til utvikling av smerte. En gruppe på 38 pasienter med type 2 diabetes og distale sensoriske tegn og symptomer ble da undersøkt. Smerte var tilstede bare i 23,7% av deres pasienter, men tynnfiberundersøkelse i form av IENF-tetthet var patologisk i 81,6%, varmedeteksjongrense i 82,6% og kuldedeteksjongrense i 57,9% (15).

I vår studie har alle pasientene med smerter en viss tynnfiberaffeksjon, men også totalt sett har 34 av 35 pasienter affeksjon av tynne nervefibre ut fra QST. Vi finner ikke signifikant forskjell ved termotest mellom gruppen av smertepasienter og gruppen av pasienter uten smerte. Totalt sett ser man affeksjon av tynnfibre uansett om smerte er til stede eller ikke. Av den grunn kan ikke affeksjon av tynnfibre alene brukes som mål på smerte, men er i praksis kun et uttrykk for degenerasjon av nervefibre. Våre resultater viser dermed i hovedsak det samme som resultater av tidligere studier har vist på dette området.

Sorensen et al (20) fant at kuldedeteksjonsterskel bare er en liten prediktor for tilstedeværelse eller fravær av smerter hos pasienter med diabetes. QST er dermed nyttig når man skal evaluere graden av sensibilitetstap i tynne nervefibre, men fravær eller tilstedeværelse av smerte kan ikke alene forklares ut fra tynnfiberdysfunksjon målt ved QST. Bruken av QST ved evaluering av nevropati har blitt oppsummert i en rapport fra American Academy of Neurology. Komitéen konkluderer med at QST er et potensielt nyttig verktøy for undersøkelse av sensibilitetsinnskrenkelse i studier, men de mener at QST -resultater alene ikke burde være kriterier for nevropatidiagnose inntil mer systematiske studier har blitt gjort (20). Vurdering av skade av tynne nervefibre ved bruk av QST er vist i én studie å ha en lavere diagnostisk verdi enn både klinisk undersøkelse og hudbiopsi (21). Lav spesifisitet ved undersøkelsen peker på et kjent problem ved psykofysiologiske tester som denne, der det er et problem å korrekt identifisere om et individs resultater er normale eller patologiske.

Også andre typer av tynnfiberundersøkelser har blitt brukt i tidligere studier for å undersøke sammenhengen mellom smerte og grad av tynnfiberaffeksjon, eller sammenhengen mellom

diabetesnevropati generelt og tynnfiberaffeksjon. Totalt sett ser man affeksjon av tynne nervefibre uansett smerte eller ikke smerte. Ørstavik undersøkte i sin doktorgradsoppgave ved hjelp av mikronevrografi, C-fibre hos åtte pasienter med diabetesnevropati. Totalt 163 C-fibre ble undersøkt, og sammenliknet med 77 C-fibre fra friske kontroller. Det ble funnet en statistisk signifikant forandring i distribusjon av C-nosiseptive fibre i huden, med en relativ reduksjon i mengden av mekanoresponsive fibre sammenliknet med mekanoinsensitive fibre. Pasientene med diabetesnevropati hadde spontant aktive eller sensitiviserte afferente fibre uansett om de hadde smerte eller ikke smerte (22). Senere upubliserte data fra mikronevrografi på pasienter med tynnfibernevropati og uttalt smerte, viser en langt høyere grad av spontanaktivitet enn i diabetes-studien (Kleggetveit et al. upubliserte data). Spontan aktivitet og også sensitisering vil derfor ansees som viktige patofysiologiske mekanismer for generering av smerte, men ble ikke påvist hos diabetes-pasientene med moderat grad av smerte. Andre studier av tynne nervefibre har brukt undersøkelse av intraepidermale nervefibre (IENF) i biopsier som mål på tynnfiberaffeksjon. En studie av Devigili G et al (21) viser at redusert tetthet av IENF i distale legg korrelerer med smerteintensitet i noen, men ikke alle studier. Studien til Sorensen et al (23) er en av dem som ikke viser denne sammenhengen.

I vår studie ble det ikke undersøkt for IENF i biopsier. Vår konklusjon som sier at det ikke er signifikant forskjell mellom affeksjon av tynne nervefibre mellom pasientene med og uten smerte, er basert på termotest alene.

Det er vist i en studie av Løseth et al, at pasienter med diabetes og normal EMG/nevrografi har signifikant lavere IENF-tetthet og mer patologisk kuldepersepsjonsterskel enn kontrollpersoner, uansett om de har symptomer på polynevropati eller ikke. Hos pasienter med nevropatiske symptomer dominerte den unormale tettheten av IENF, og virket derfor å være det mest sensitive verktøyet for å oppdage affeksjon av tynne nervefibre (24). I en tidligere studie av Løseth et al, fant man en statistisk signifikant assosiasjon mellom IENF og QST bare hos pasienter med patologisk nerveledningsundersøkelser. Man fant også at kuldedeteksjonsterskelen korrelerte bedre enn varmedeteksjonsterskelen ved unormal EMG/nevrografi, dette fordi kuldepersepsjon formidles gjennom tynne myeliniserte fibre. Kulde kan også være et bedre mål enn varme fordi noen normale personer har lav tetthet av varmereseptorer i huden. Løseth et al konkluderte også med at tap av tynnfibre er mer uttalt hos pasienter med tykkfiberaffeksjon sett på EMG/nevrografi (12). IENF er brukt i en studie av Sorensen et al, der det konkluderes med at tap av IENF ikke kan forklare smerten i alle tilfeller, men at større tap av IENF er assosiert med nevropatiske smerter hos de pasientene med ingen eller få objektive tegn på nevropati (23).

Pasientene i vår studie, som var uten smerte, viste et klinisk bilde der flere av dem hadde putefølelse under bena og nummenhet. Andre symptomer og funn var hyposensibilitet, stikking, frysninger og ubehag i legger. To av pasientene uten smerte ble henvist til undersøkelse pga autonome symptomer. Hos to av pasientene med ren tynnfibernevropati uten smerte var hovedsymptomene nummenhet i føtter, samt hos den ene hyposensibilitet i hender og føtter. Hos den tredje pasienten var symptomene stikking og frysninger i begge underekstremiteter.

Man ser at de fleste av pasientene med patologiske autonome tester også har patologisk verdi på termotest og EMG/nevrografi, med to unntak. Mange av pasientene har en uttalt tykkfiberaffeksjon i tillegg til utfall på de autonome testene. Dette tyder på at en autonom

nevropati kan forekomme alene, men det vil som regel ses hos en pasient som fra tidligere har en svær nevropati.

Når man ser på sammenhengen mellom varighet av diabetes, positive symptomer, og tegn på tykkfibernevropati som sensitivitetsutfall og svakere reflekser, kan det se ut som resultatene viser at de positive symptomene viser seg først, og at man etter flere år med diabetes i tillegg får symptomer på tykkfiberaffeksjon (se tabell 4). Varighet av diabetes og muligens også blodglukosekontroll ser ut som er de viktige faktorene for utviklingen, da vi ikke finner noen åpenbare forskjeller mellom type 1 og type 2 diabetes. I tidligere studier er det blitt foreslått at ved en viss grad av fibertap, vil smertene etter hvert bli mindre intense eller bli borte (7).

Diabetes er en sykdom som rammer hele kroppen, og forårsaker forandringer i alle nivåer av nervesystemet. Når man til nå ikke har funnet noe sikker perifer forklaring på hvorfor noen pasienter med diabetesnevropati får smerter, må man holde mulighetene åpne for andre smertemekanismer. Mulige mekanismer kan være forandringer i descenderende inhibitorisk kontroll, gliacelleaktivering eller andre sentrale forandringer (7). Det er nylig gjort en studie som viste at pasienter med smertefull nevropati hadde en reduksjon i N-acethyl aspartate i thalamus sammenliknet med dem uten smerte. Denne reduksjonen kan være ansvarlig for endret amplifikasjon og persepsjon av smertesignaler i pasienter med diabetes (25). For å undersøke sentrale mekanismer for smerte, trengs andre undersøkelsesmetoder enn nevnt tidligere i denne oppgaven, der vi har fokusert på endringer i de perifere nerver.

5. KONKLUSJON:

1. Termotest er en nyttig undersøkelse for å teste affeksjon av tynne nervefibre, men den predikerer ikke om pasienten har smerte eller ikke, og er mindre sensitiv enn hudbiopsi.
2. Ved økende varighet av diabetes dominerer negative symptomer, dvs. tegn på bortfall av sensibilitet, mens smerte mer er et symptom i en tidligere fase.
3. Ren tynnfibernevropati kan forekomme hos pasienter med og uten smerte, men er vanligst hos pasienter med smerte.
4. Noen pasienter kan ha en ren autonom nevropati som kan avdekkes dersom det utføres autonome tester.
5. Pasienter med autonom dysfunksjon, vil som regel ha en uttalt nevropati av lengre varighet.

Smerte/ikke smerte	HDTFR	HDTFL	CDTFR	CDTFL	HPDTFR	HPDTFL
S	43,7	42,8	<	18,5	48,0	47,8
S	46,1	43,1	25,2	24,2	>	48,9
S	43,4	41,1	23,3	26,8	47,6	46,1
S	39,6	46,4	24,4	12,8	48,5	>
S	35,4	36,9	29,1	22,4	44,1	47,4
S	45,9	42,3	29,6	26,8	>	48,0
S	48,7	45,1	<	18,5	49,2	47,3
S	44,2	40,6	21,7	17,7	48,6	47,3
S	>	47,1	<	11,5	>	>
S	46,4	48,8	17,3	16,6	>	49,3
S	49,0	47,1	27,3	27,1	>	>
S	39,7	42,9	26,2	24,1	>	>
S	47,2	45,6	15,0	<	>	>
S	46,0	45,7	25,5	16,7	48,3	48,4
S	>	48,9	17,4	26,1	>	>
S	42,4	42,8	<	<	49,0	>
S	39,3	37,6	12,7	23,7	45,8	42,3
S	49,0	48,2	<	<	>	>
S	46,8	46,0	11,0	15,2	>	48,4
S	?	?	?	?	?	?
S	40,6	47,9	19,3	21,9	46,9	49,5
S	45,8	46,3	13,6	16,3	>	>
S	42,0	45,4	12,0	12,7	49,2	49,9
S	42,7	38,9	26,1	26,2	47,9	47,1
IS	43,2	44,4	19,6	24,9	>	49,7
IS	46,1	48,0	26,6	27,6	49,6	49,6
IS	43,6	39,2	17,0	25,3	48,8	49,6
IS	43,4	37,6	10,1	18,4	>	49,2
IS	39,7	39,1	23,4	27,3	47,6	46,5
IS	48,3	46,3	21,4	14,5	>	>
IS	41,3	42,3	11,1	18,8	45,7	47,2
IS	42,4	44,4	15,9	21,3	48,6	48,6
IS	>	>	19,2	10,7	>	>
IS	36,8	35,9	26,8	29,7	43,0	43,8
IS	46,1	>	24,2	<	49,1	>

Tabell 1: Termotestresultater fra pasienter med og uten smerte.

HDTFR: varmedeteksjon fot hø. HDTFL: varmedeteksjon fot ve. CDTFR: kuldedeteksjon fot hø. CDTFL: kuldedeteksjon fot ve. HPDTFR: varmesmerte fot hø. HPDTFL: varmesmerte fot ve.

>: verdien er over øvre maks grense.

<: verdien er under nedre min grense.

?: data ikke tilgjengelig.

Kvalitet:	Smerte:	Ikke smerte:	P-verdi:
Varmedeteksjon hø.fot	44.20	42.80	.217
Varmedeteksjon ve.fot	45.40	42.30	.145
Kuldedeteksjon hø.fot	22.50	19.60	.521
Kuldedeteksjon ve.fot	20.20	23.10	.373
Varmesmerte hø.fot	48.15	48.60	.902
Varmesmerte ve.fot	47.90	48.90	.525

Tabell 2: Resultater termotest

Fastende plasmaglukose:	
verdier < 6,1 mmol/l	Normalt
verdier ≥ 6,1, men < 7,0 mmol/l	Forhøyet fastende glukose
verdier ≥ 7,0 mmol/l	Diabetes mellitus
2-timers plasmaverdier etter peroral glukosebelastning:	
verdier < 7,8 mmol/l	Normalt
verdier ≥ 7,8, men < 11,1 mmol/l	Nedsatt glukosetoleranse
verdier ≥ 11,1 mmol/l	Diabetes mellitus

Tabell 3: Forhøyet fastende blodglukose/nedsatt glukosetoleranse

Pas nr	År med diabetes	Smerte/ Ikke Smerte.	NRS max	Pos. sympt	Neg. sympt	Vibrasjons sans	Refleks: akilles	Refleks: patella	EMG/nevro.
1	5	S		+	-	Ok	Ok	Red	N
2	8	S	9	+	-		Ok	Ok	N
3	2	S		+	+	Red	0	0	N
4	6	S	7	+	-				N
5	3	S		+	-				N
6	8	S		+	-				P
7	Årrekke	S	9	+	+	0	Red	Red	P
8	47	S		+	+		0	Ok	P
9	37	S	10	+	+		0	0	P
10	2	S		+					P
11	13	S		+	-	Ok	0	0	P
12	Årrekke	S	8	+	+				P
13	Noen år	IS		-	+		0	Red	P
14	10	IS		-	+	Ok	0	0	P
15	30	IS		-	+	Red	0	0	P
16	30	IS		+	+	Red	0	0	P
17	Årrekke	S		+	+	Red	0	Ok	P
18	49	S		+	-		0		P
19	7	S	10	+	+	Red	0		P
20	11	S	8	+	+				P
21		S		+	-				P
22	46	S		+	+	Red	0	0	P
23	16	S		+	+				P
24	30	IS		-	-				P
25	11	S	10	+	+				P
26	6	IS		+	+		0	Red	P
27	14	S	9	+	-		0	Ok	P
28	Årrekke	S		+	-				P
29		IS							P
30	40	S	10	+	+		0	0	N
31	Årrekke	IS		+	+		0	Ok	N
32	4	S		+					N
33	Årrekke	IS		+	+	Ok	0	Red	N
34	35	IS	3-4	+	-		Red	Ok	P
35	38	IS		+					N

Tabell 4:

NRS: numerical rating scale. Skala fra 0 som er ingen smerte, til 10 som er verst tenkelige smerte.

Pos. sympt.: positive symptomer som smerte, parestesi, dysestesi, allodyn og nummenhet. Plusstegn betyr at pasienten har en eller flere av disse symptomene, minustegn betyr at symptomene er fraværende.

Neg. sympt.: negative symptomer betyr her sensibilitetsutfall. Plusstegn betyr at pasienten har sensibilitetsutfall, minustegn betyr at pasienten ikke har sensibilitetsutfall.

Vibrasjonssans: Ok betyr normal vibrasjonssans, red. betyr redusert vibrasjonssans, 0 betyr utslukket vibrasjonssans. De samme tegnene gjelder for reflekser.

EMG/nevro: P er lik patologisk, N er lik normal.

LITTERATURHENVISNING

1. Stene, L. Ch. et al: Hvor mange har diabetes mellitus i Norge?. Tidsskrift for Den norske lægeforening 2004; 124: 511-4.
2. Vilberg A (ed): Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Oslo: Fagbokforlaget, 2007.
3. Kumar P, Clark M (ed): Clinical Medicine, 6. utg. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
4. Hunskår S (ed): Allmenntmedisin. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norske Forlag AS 2003.
5. Vaaler S, Møinichen T, Grendstad I (ed): Diabeteshåndboken. 2. utg. Oslo: Universitetsforlaget AS 1995.
6. Veves A, Giurini J M, LoGerfo F W (ed): The Diabetic Foot. 2. utg. New Jersey: Humana Press Inc. 2006.
7. Ørstavik K: Small-fiber dysfunction in patients with chronic painful conditions. Assessment of function through clinical, psychophysical and neurophysiological methods including direct microneurographic recording. Doctorial thesis, Faculty of Medicine University of Oslo: Unipub AS, 2007.
8. Low P A. Clinical autonomic disorders. 2. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
9. Giuliani J D, Stewart J D, Low P A. Distal Small-Fiber Neuropathy. I: Low P A. Clinical autonomic disorders. 2. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 699-711.
10. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. Muscle Nerve 2002; 26:173-188.
11. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 77:184-189.
12. Løseth S, Lindal S, Stålberg E, Mellgren S I. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. European Journal of Neurology 2006; 13:105-111.
13. Sand T (red). Norsk forening for klinisk nevrofysiologi: Retningslinjer for metoder i klinisk nevrofysiologi del 1 (2. utgave) Skriftserie for leger, Den Norske Legeforening, Oslo, 2008
14. Sand T, Jørum E. Klinisk nevrofysiologi (KNF). I: Gjerstad L, Skjeldal O H, Helseth E. Nevrologi og nevrokirurgi. Vett og viten AS, in press.
15. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fiber involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. Diabetic Medicine 2008; 25:692-699.
16. Ganes T: Kompendium i klinisk nevrofysiologi. Universitetet i Oslo: Unipub AS 2001.
17. Malik R A, Veves A, Walker D, et al. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. Acta Neuropathol 2001; 101:367-374.
18. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. Painful polyneuropathy in patients with and without diabetes: clinical, neurophysiologic and quantitative sensory characteristics. Clin J Pain 2002; 18:122-127.
19. Krämer H H, Rolke R, Bickel A, Birklein F. Thermal threshold predict painfulness of diabetic neuropathies. Diabetes Care 2004; 27:2386-2391.
20. Sorensen L, Molyneaux L, Yue D K. The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic neuropathy. Clin J Pain 2006; 22:261-265.

21. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131:1912-1925.
22. Ørstavik K, Namer B, Schmidt R. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *The Journal of Neuroscience* 2006;26:11287-11294.
23. Sorensen L, Molyneaux L, Yue D K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:883-887.
24. Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren S I. Early diabetic neuropathy: thermal threshold and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J neurol* 2008;255:1197-1202.
25. Sorensen L, Siddall P J, Trenell M I, Yue D K. Differences in metabolites in pain – processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy. *Diabetes Care* 2008;31:980-981.