

Autonom neuropathiák

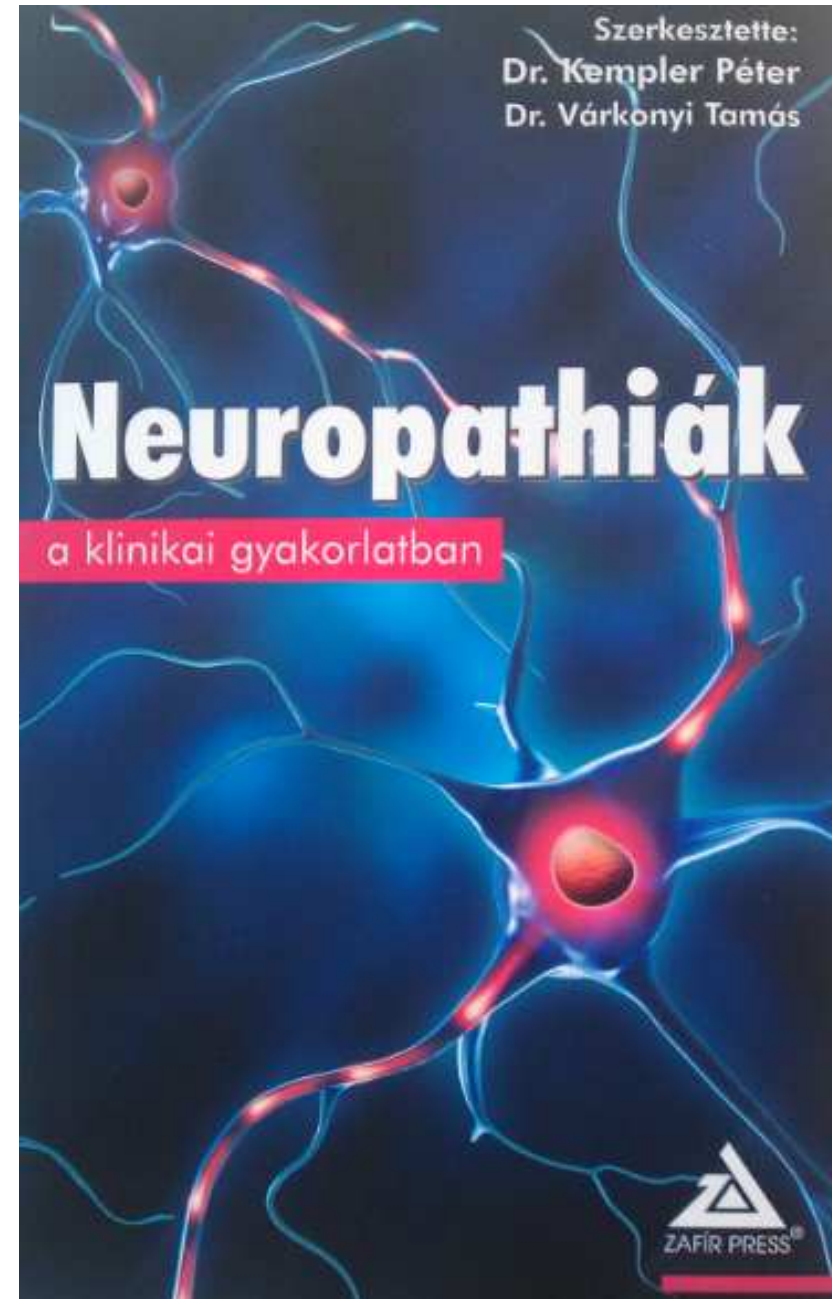
Non-invasiv diagnosztikus módszerek

Dr. Sudár Zsolt
Tolna Megyei Balassa J. Kórház
Szekszárd
3.sz.Belgyógyászat

Kaposvár, 2013.10.04.



...avagy a
kellemetlentől a
halálosig



Autonom neuropathia

- Cardiovascularis
- Gastrointestinalis
- Urogenitalis
- Sudomotor



© Can Stock Photo - csp9738316

Pupilla eltérések

- Átmérő csökken
- Hippus csökken
- Sötétadaptáció késik

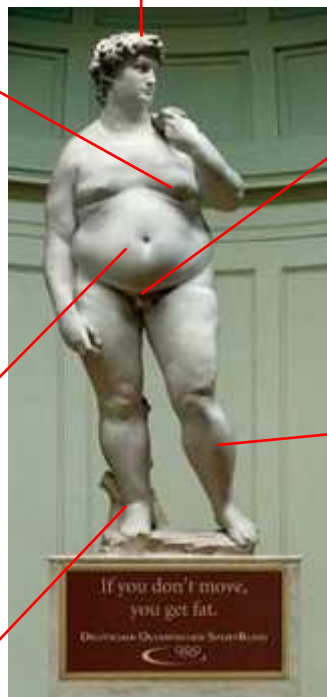
CV rendszer

- Nyugalmi tachycardia
- Ortostaticus hypotonia
- Fájdalmatlan angina, MI
- Bal kamrai dysfunctio
- Cirkadián ritmus változása
- Hirtelen halál

GI rendszer

- Motilitászavarok
 - Nyelőcső
 - Gyomor
 - Epehólyag
 - Vékonybél
 - Vastagbél

Diabeteses láb



Urogenit. rendszer

- Vizelési nehézség
- Impotencia
- Retrograd ejakuláció

Vasomotor funkció

- Perifériás vasodilatatio
- Neuropathiás oedema

Sudomotor funkció

- Diabeteses anhidrosis
- Étkezés utáni felső testfél izzadás

Egyéb

- Csökkent hypoglycaemia érzet!
- Megnövekedett műtéti kockázat



Autonom Neuropathia és életmód...

J Appl Physiol 110: 1060–1064, 2011.
First published January 6, 2011; doi:10.1152/japplphysiol.01329.2010.

Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes

Nicholas Sjöberg,¹ Grant D. Brinkworth,² Thomas P. Wycherley,^{1,2} Manny Noakes,² and David A. Saint¹

¹*Discipline of Physiology, School of Medical Sciences, University of Adelaide, South Australia; and* ²*Preventative Health Flagship, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO)-Food and Nutritional Sciences, Adelaide, South Australia, Australia*

Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy and Anesthetic Management: Review of the Literature

Ingrid Oakley, CRNA, DVM

Lyne Emond, CRNA, MNA

1. Preoperativ EKG értékelés
 - Megnyúlt QT intervallum?
 - Csökkent frekvencia variabilitás?
2. Fizikai terhelhetőség felmérése?
3. Kórelőzmény áttekintése
4. Fizikai terhelhetőség értékelése
5. Gyógyszerelés áttekintése
6. Műtéti/altatási előzmények?
7. Preoperative cardiális autonom neuropathia vizsgálat

A diabeteses autonom neuropathia pathomechanismusában szerepet játszó tényezők 1.

1. Increase polyol pathway influx

Activation of the polyol pathway → leads to the accumulation of sorbitol in the nerves → ↑ reactive oxygen species (free radicals), ↑ activity of protein kinase C and ↓ activity of Na-K-ATPase activity → causing direct nerve damage and a ↓ neuronal blood flow.

2. Oxidative stress

Induced oxidative stress leads to ↑ accumulation of oxygen free radicals causing vascular endothelial damage and dysfunction of Schwann cells, as well as ↓ nitric oxide (a potent vasodilator).

3. Activation of protein kinase C

Hyperglycemia → ↑ second messenger diacylglycerol → activates protein kinase C → leading to a series of pathologic consequences such as ↓ nitric oxide → vasoconstriction and ↓ nerve blood flow → vascular damage.

A diabeteses autonom neuropathia pathomechanismusában szerepet játszó tényezők 2.

4. Accumulation of advanced glycation end product formation

Intracellular hyperglycemia appears to be the initiating factor in the formation of advanced glycation end product → causing ↑ angiotensin II (vasoconstrictor) and free fatty acid synthesis → activation of protein kinase C → endothelial damage.

5. Endoneuronal ischemia and hypoxia

Endoneuronal hypoxia appears to be caused by ↑ resistance in vascular system and ↓ nerve blood flow. Hypoxia leads to further damage to capillaries and eventually causes axonal transport dysfunction.

6. Destruction of nerve growth factors and axonal transport

Nerve growth factors are found in target organs innervated by sympathetic nervous system. Regulation of cardiac sensory nerves appear to be dependent on nerve growth factors. Hyperglycemia ↓ production of nerve growth factors for endothelial and neuronal cells → leading to degeneration of nerves.

A diabeteses autonom neuropathia pathomechanismusában szerepet játszó tényezők 3.

7. Disorder of fatty acid metabolism

Deficiency in essential fatty acids: accumulation of linoleic acid and ↓ linolenic acid changes the cell membrane → ↓ neuronal blood flow.

8. Immunologic mechanism

Progressive changes in immune system may also be implicated. Autoimmune damage has been noted in earlier research.

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Nyugalmi tachycardia**
 - Paraszimpatikus/szimpatikus károsodás aránya?
 - ...fixált, magasabb szívfrekvencia a végállapot
- **Kóros a fizikai terhelés alatti és azt követő szívfrekvencia válasz**
 - nyugalomban magasabb,
 - terhelésre sem a vártak megfelelően emelkedő,
 - de terhelést követően később jelentkező, kisebb mértékű frekvencia csökkenés (döntően PSZ AN)



Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Nyugalmi tachycardia és kóros terhelési válasz jelentősége**
 - ISZB-ben prognosztikai értékű, a halálozás független előrejelzője
 - 1 percen belül a csökkenés <25 – hirtelen szívhalál kockázat 2.2-szeres (normális: >40 /perc)
 - Emeli a ritmuszavarok kockázatát
 - PF független kockázati tényezője
 - Kamrai arrhythmiára hajlamosít
 - Szerepe van az érelmeszesedés progressziójában...



Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Orthostaticus hypotonia**
 - Sympaticus autonom neuropathia következtében károsodnak a vasoconstrictos mechanizmusok
 - Felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzáció
 - Felállást követő 3 percen belül 20 Hgmm-es systolés, 10 Hgmm-es diastolés vérnyomáscsökkenés kórjelző
 - A tünetek elsősorban az agy hypoperfusiojával kapcsolatosak
 - Szédülés, gyengeség, látászavar, syncope
 - Egyéb szervek keringészavara okozta tünetek
 - Angina, oliguria, izomfájdalom

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Silent myocardialis ischaemia, MI**
 - Tünetmentes cukorbetegekben 20-60% a silent ischaemia előfordulása, ami 21-szeresére növeli a 2,8 éven belüli acut coronaria esemény kockázatát! (Dweck, Br.J.Diab.Vasc.Di.s, 2009, Van de Veire, Heart, 2010)
 - Számos vizsgálat terheléses EKG-val, holter EKG-val, terheléses SPECT-tel, MIBG scintigraphiával

Az AN elfedheti az ischaemiás fájdalmat, emiatt elmarad a megfelelő kezelés.

A fájdalom hiánya miatt a beteg nem korlátozza a fizikai terhelést... AMI, hirtelen szívhalál kockázata nő!

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Silent myocardialis ischaemia, MI**

- A silent infarctus jelentkezése a megváltozott szimpató-vagális egyensúly miatt nem hajnalban, hanem esti – éjszakai órákban típusos (Vinik, Curr.Diab.Rep.,2006)
- A coronaria sclerosis egyéb okú gyors progressziója önmagában is frekvencia emelkedéssel, és variabilitás csökkenéssel jár (Colhoun, Diab.Care,2001)
- A tünetes infarctushoz képest egy néma infarctus elszemvedése önmagában 4,1-szeresre növeli a MI-t követő jelentős CV esemény vagy halál relatív kockázatát! (Kwong, Circulation,2008)

Hívjuk fel az AN-s beteg figyelmét, hogy bizonytalan rossz közérzet, fulladás, magas vércukrok, atípusos panaszok esetén is forduljon orvoshoz!

Teljesen tünetmentes betegek esetén az AN jelenléte már önmagában indokolja az ISZB szűrést!

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Ritmuszavarok**

- A szimpatikus túlsúly kamrai ritmuszavarok kialakulására hajlamosít,
- A n.vagusnak a potenciálisan halálos kamrai ritmuszavarokkal szembeni védő hatását igazolták (Reed, Q.J.Med, 2005)
- A megnyúlt QT, és az egyes elvezetések közötti QT variabilitás, és a napszaki változékonyság beszűkülése jelzi a kamrai repolarizáció zavarát
- A QT távolság megnyúlása, a QT diszperzió növekedése az esetek jelentős részében már a T2 diabetes felfedezésekor jelen van, és magas prediktív értékkel jelzi a cardialis halálozást! (Rana, Heart, 2005)

A QT dispersio fokozódása a kamrai tachyarrhythmiák és a hirtelen halál megbízható előrejelzője!

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Ritmuszavarok – AN – Antiarrhythmiás kezelés**
 - A digitalis antiarrhythmiás hatásához ép vagus rostok kellenek...
 - Szimpatikus laesio esetén hatástalanná válnak a béta blokkolók (sem f csökkentő, sem antianginás hatásuk nem érvényesül)
 - Amiodaron kezelés a QT megnyúlás mellett csökkenti a QT dispersiót, ami csökkent ejectios frakciójú ($\leq 40\%$) postinfarctusos betegekben javuló HRV-t, és csökkent mortalitást eredményezett (Malik, J.Am.Coll.Card., 2000)

A HRV, QT megnyúlás, QT dispersio vizsgálata a betegek életkilátásai, a gyógyszeres kezelés megválasztása szempontjából fontos lenne!

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Keringés- és légzésleállás altatás alatt ill. röviddel utána**
 - 1978-ban Page és Watkins írta le 8 fiatal (31-41 éves) T1 DM beteg narcosis alatti /5/ ill. közvetlen narcosis utáni halála kapcsán. A betegek igazoltan neuropathiások voltak. AMI, ritmuszavar, hypoglycaemia kizárható volt.
 - Pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott...
 - Hypoxiára kisebb ventiláció fokozódás
 - Károsodott vasoconstrictió és tachycardiás mechanizmusok (az anesztézia értágító hatásának kompenzálásához szükséges)
 - Hypothermia hajlam kifejezettebb... csökkenő gyógyszermetabolismus
 - Légúti simaizomtónus károsodása

**Az AN vizsgálata fontos lenne a a műtéti kockázat
értékeléséhez, és az anesztézia tervezéséhez!**

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Kóros balkamrafunkció**

- Hypertonia és koszorúsér betegség hiányában is megfigyelhető kóros balkamrafunkció AN-s betegeken, az autonom idegrendszer frekvenciát, kontraktilitást, relaxációt, perif. vasc. res.-t befolyásoló hatása miatt!
- A paraszimpatikus laesio következtében létrejövő szimpatikus túlsúly stimulálja a RAS-t, ami szívizomsejt apoptosishoz, interstitialis és perivascularis fibrosishoz vezet.
- Az autonom dysfunctio balkamra hypertrophiát, diastolés dysfunctiót okoz. (Doppler echocard.!)
- A szív adrenerg beidegzésének károsodása miatt kialakuló szisztolás dysfunctiora jellemző, hogy az EF alacsony terhelési fokozatnál elkezd emelkedni, de a terhelés folytatásakor a további emelkedés helyett a kezdeti értékre visszaesik.

Tünetmentes betegeken CAN fennállásakor indokolt a balkamrafunkció echocardiographiás vizsgálata!

Cardiovascularis autonom neuropathia



- **Hirtelen halál**

- Lehetséges okok, mechanizmusok :
 - Nyugalmi tachycardia, csökkent HRV
 - Orthostaticus hypotonia
 - Silent myocardiális ischaemia, MI
 - Ritmuszavarok
 - Keringés, légzésleállás
 - BK hypertrophia
 - Diastolés dysfunctio
 - Systolás dysfunctio
 - A szívfrekvencia és a vérnyomás circadián ritmusának megváltozása
 - Csökkent hypoglycaemia érzet és károsodott ellenreguláció
 - OAAS

Neuropathiák a klinikai gyakorlatban

Szerkesztette: Dr. Kempler Péter, Dr. Várkonyi Tamás . 2012

A cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikája



- **Cardiovascularis reflex tesztek (Ewing)**

- Szívfrekvencia változás

(döntően a paraszimp. károsodás kimutatására)

- Mély be- és kilégzés - beat to beat variáció (légzési arrhythmia)
N: ≥ 15 HÉ: 11-14 K: ≤ 10

- Valsalva manőver (40 Hgmm tartása 15 sec-ig)
N: $\geq 1,21$ HÉ: 1,11 - 1,2

K: $\leq 1,1$

- Testhelyzetváltozás (felállást követő f változás; 30/15)
N: $\geq 1,04$ HÉ: 1,01 - 1,03

K: $\leq 1,0$

- Vérnyomás változás

(döntően a szimp. károsodás kimutatására)

- Felállás kapcsán (syst. RR csökkenés)
N: < 10 HÉ: 11 - 29

K: ≥ 30

- Kézizom feszítés kapcsán (max. szorító erő 30%-ával 3-5 percig; diast. RR emelkedés)
N: > 16 HÉ: 11 - 15

K: ≤ 10

Pontozásos értékelés:

N: 0 pont HÉ: 1pont K: 2 pont

Nincs AN: 0-1 pont enyhe AN: 2-3 Kifejezett: 4-6

Súlyos: 7-10 pont

A cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikája



- **QT, korrigált QT, QT diszperzió mérése**
 - QT távolság frekvenciafüggése miatt korrigált QT
 - Bazett formula (56-115 /min f tartományban)
 $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ Kóros: > 440 ms
 - Specifikus, bár nem eléggé szenzitív marker
 - Önmagában nem elég az AN diagnosisához
 - QT diszperzió
 - 12 elvezetéses EKG-n mért leghosszabb és legrövidebb QT távolság különbsége. Értékének növekedése a bal kamra elektromos instabilitásának jele.

Kiegészítő vizsgálatként hasznos

A cardiovascularis autonom neuropathia diagnosztikája



- **HRV – heart rate variability**

- Szívciklus hosszának változékonyságát regisztráljuk az EKG RR távolságának elemzésével

- RR intervallumok standard deviációjának számításától...
 - Az egymást követő RR különbségeiből számolt átlagértéken át...
 - Frekvenciakomponensek (HF, LF, VLF) elemzéséig, a spectralis analízisig.
 - A légzésszinkron HF komponens a vagus tónussal arányos, a légzési sinus arrhythmia megfelelője. Csökkenése paraszimp. laesio jele.
 - Az LF komponens a vasomotor aktivitást tükrözi, részben a szimpatikus, részben a vagus tónus függvénye, melynek hátterében a rezisztenciaerek tónusának periódikus változása áll.

A cardiovascularis autonom neuropathia prognosisa



- **Diabetesben**

- Ewing /1980/
53%-os 5 éves mortalitás! (AN nélkül 15%)
- Watkins /1980/
25%...
- Sampson /1990/
37% 10 éves követés alatt (AN nélkül 11%)
- Ziegler /1994/
29% 6 éves mort. (AN nélkül 6%)

- **Idült májbetegségben**

- Hendrickse /1992/
30% 6 éves követés (AN nélkül 6%)

Gastrointestinalis autonom neuropathia



- **Motilitászavarok (+secretorios functio zavar)**
 - Nyelőcső
 - Gyomor
 - Epeutak
 - Vékonybél
 - Vastagbél
 - Sphincter funkciók

A tápcsatorna minden szintjén!

Diabetic Autonomic Neuropathy Affects Symptom Generation and Brain-Gut Axis

CONCLUSIONS

This study provides evidence of peripheral nervous degeneration and altered brain activation in diabetic patients with autonomic neuropathy and gastrointestinal symptoms.

Peripheral autonomous neuropathy likely contributed to both the gastrointestinal symptoms and the neurophysiological features of the patients.

Furthermore, our findings also suggest that dysregulation of the central regulation of the ANS could play a key role.

Abnormal brain activity may explain (at least in part) the development, appearance, and persistence of upper gastrointestinal symptoms in diabetic patients. We therefore suggest that future development of pharmacological compounds and electrical stimulation devices focusing on (central) neuroprotection should be considered in the treatment of severe diabetes.

Gastrointestinalis autonom neuropathia



- **Jellemzők**
 - Hypomotilitás a simaizomrendszer működészavara miatt
→
meglassult ürülés és transit
 - Általában enyhe tünetek, vagy tünetmentesség
 - Inzulinnal kezelt diabetesben az indokolatlan labilitás háttérében kóroki tényező...
 - Tápcsatornán belül változatos érintettség...változatos tünettan

A tápcsatorna minden szintjén!

Gastrointestinalis autonom neuropathia



- **Klinikai kép**
 - **Nyelőcső**
 - Refluxos tünetek a LOS nyomásának csökkenése, és a továbbító perisztaltika zavara miatt.
 - Mérsékelt dysphagia
 - Az egyéb okú GERD-nél enyhébb tünetek...
 - Sokszor a GERD extraesophageális manifesztáció (köhögés, rekedtség, chr.légúti infekciók) hívják fel a figyelmet
 - **Gyomor**
 - Ferroir, 1937, kontrasztanyaggal végzett radiológiai vizsgálat
Cukorbetegekben rövid ideig tartó, renyhe gyomor kontrakciók
 - Rundles, 1945 : cukorbetegség okozta gyomorürülési zavar leírása
 - „gastroparesis diabetorum” (Névadó : Kassander . Ann of Int Med 1958)
 - Panaszmentes betegeken is!
 - Labilis diabetes egyik oka!
 - Teltségérzéshányinger, hányás
 - Labilis diabetes!

A tápcsatorna minden szintjén!

Gastrointestinalis autonom neuropathia



- **Klinikai kép**
 - **Vékonybél, vastagbél**
 - Székrekedés, hasmenés
 - Anorectalis dysfunctio
 - **Epehólyag**
 - Nagyobb éhgyomri volumen
 - Csökkent összehúzóási képesség
 - Nagyobb arányban fordul elő epekövesség!

**A tápcsatorna minden szintjén!
MMC (koordinált perisztaltika az
antrumtól kiindulva ...)**

A gastrointestinal motilitászavarban szerepet játszó tényezők diabetesben



I. Enteralis idegrendszer neurodegenerációja

- Megnövekedett apoptózis
- Oxidatív stressz
- Glikációs folyamat
- Neuroimmun kórfolyamatok
- Idegi növekedési faktorok termelésének csökkenése, hiánya
- Gliasejtek károsodása
- A tápcsatorna mikrocirkuláció károsodása

➤ **Megváltozik az ENS idegsejtjeinek száma/nagysága**

➤ **Megváltozik az ENS kémiai kódrendszere**

- Gátló transzmitterek csökkenése (NO, VIP)
- Érzőidegek neuropeptid tartalma csökken
- Mucosa neuroendokrin sejtek károsodása

A gastrointestinal motilitászavarban szerepet játszó tényezők diabetesben



II. Cajal féle pacemakersejtek károsodása

III. Simaizomsejtek trofikus károsodása

- Inzulin, IGF1, őssejtfaktorhiány
- M2 receptorok csökkenése

IV. A bél-agy tengely működészavarai

- Csökkent hormonválasz: inkretinek, ghrelin, CCK
- Szimpatikus és paraszimpatikus beidegzés károsodása

V. A tápcsatorna baktériumflórájának változása

A gastrointestinal motilitászavarban szerepet játszó tényezők diabetesben



Dysglycaemia

- Hyperglycaemia (> 10 mmol/l)
 - Átmeneti (T1DM nyelési TI...)
 - tartós
- hypoglycaemia

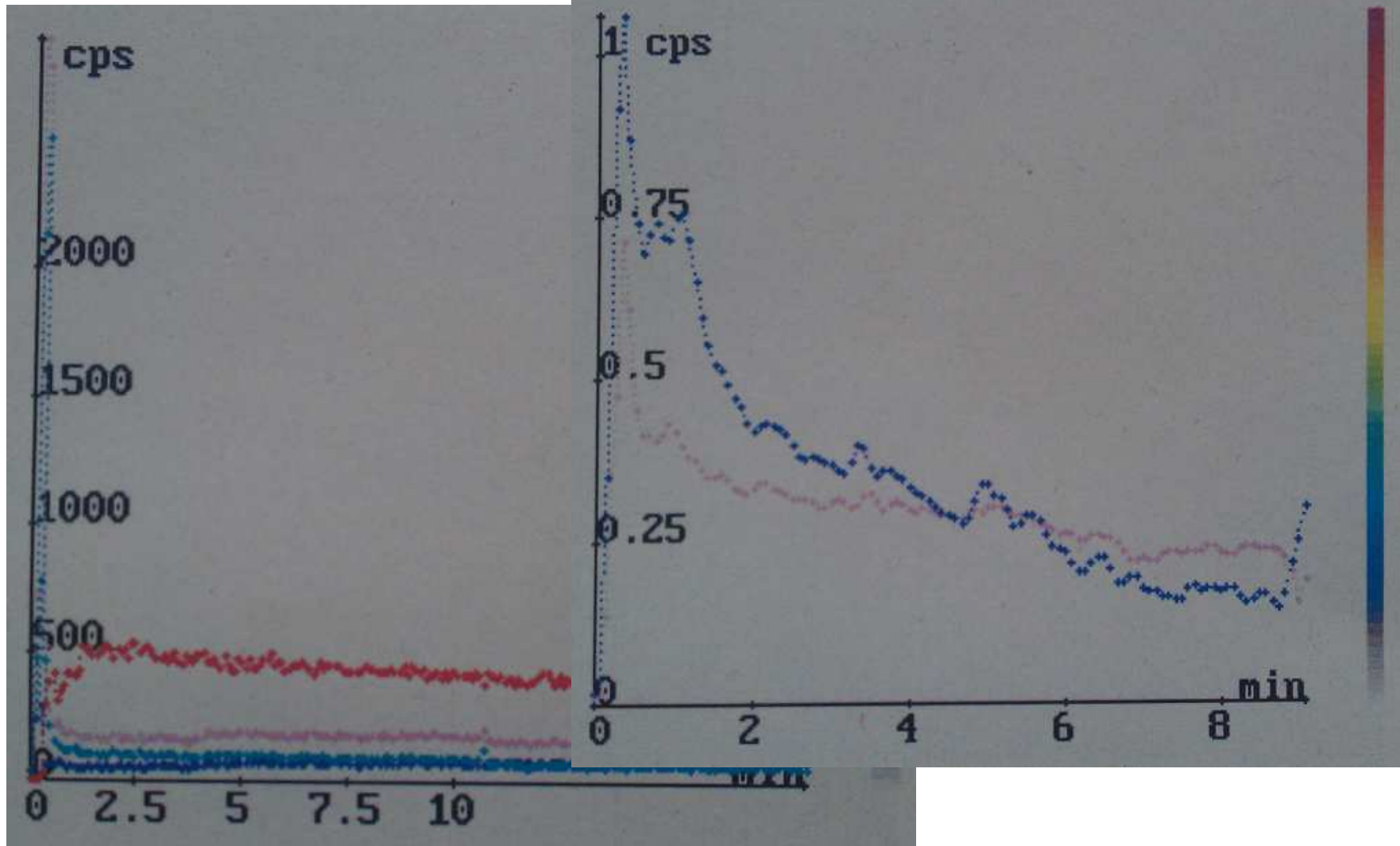
Gastrointestinalis autonom neuropathia



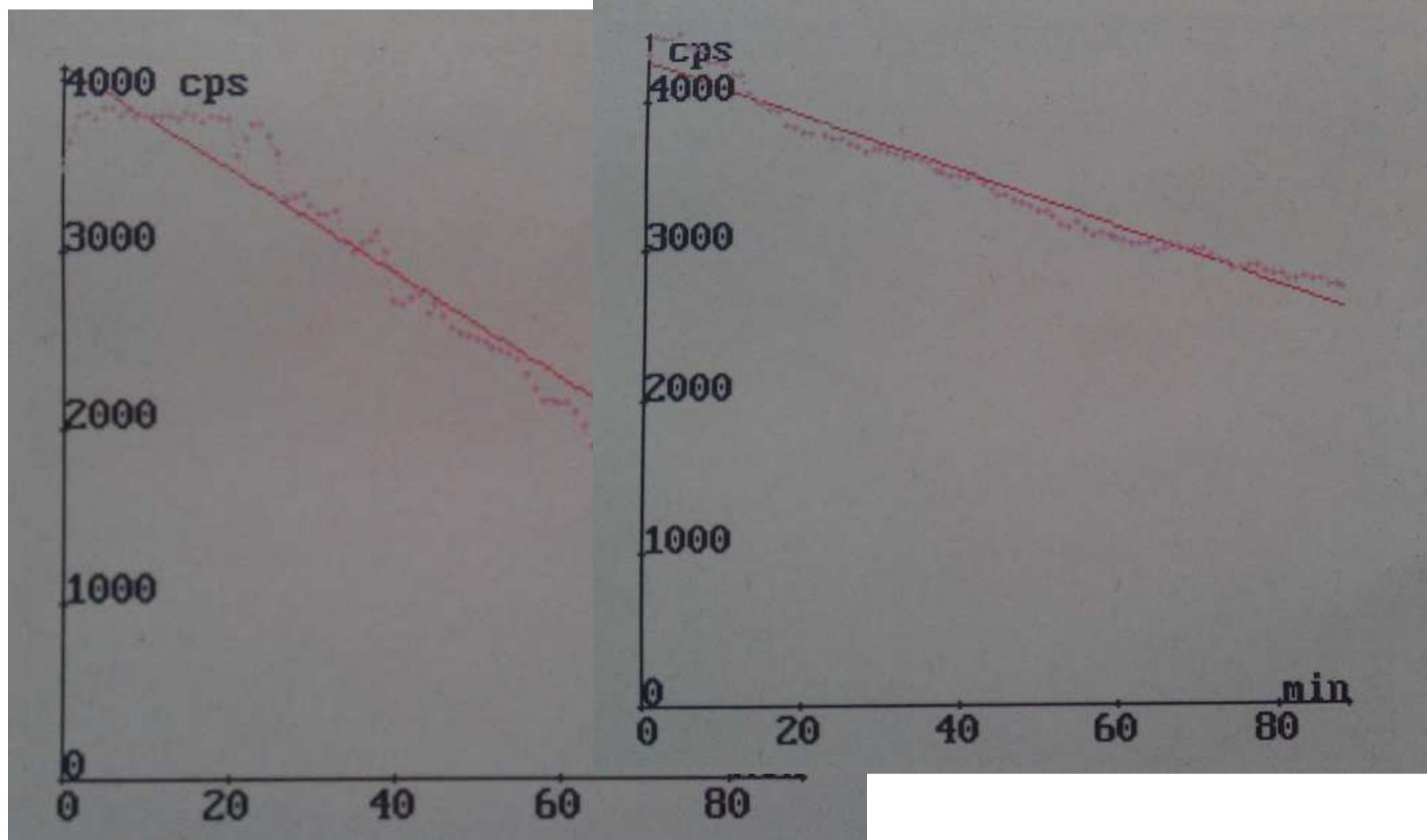
- **Diagnosztika, diff.diagnosztika**
 - Funkcionális zavart csak organicus kórokok kizárása után véleményezzünk...
 - Kifejezett panaszok inkább szólnak organicus kóreredet mellett!

**UH + endoscopos vizsgálat után
motilitási vizsgálatok a komplex
neuropathia diagnosztika részeként!**

Gastrointestinalis autonom neuropathia



Gastrointestinalis autonom neuropathia



Urogenitális autonóm neuropathia



- **Vizelet retenció**
 - Hugyhólyag beidegzési zavar... reziduum növekedés
 - Infectio veszély...
 - Urológiai kivizsgálást igényel
- **Erectilis dysfunctio**
 - ED ÉS CV HALÁLOZÁS KAPCSOLATA!
 - Figyelmeztető tünet!

Az AN bármely megjelenési formája komplex diagnosztikát igényel!

Sudomotor funkció zavara

Neuroteszt

Kobalt indikátorral impregnált tapasz - a talpi verejték kiválasztás meghatározására

Az indikátor nedvesség hatására színváltozáson megy át

A tapaszt az öregujj alatti párnára helyezzzük

A színváltozás 10 perc múlva leolvasható

A beteg részéről kooperációt nem igényel



Anamnesis

Autonom neuropathia I.

- **Cardiovascularis rendszer**
 - Felállást követő szédülés, eszméletvesztés előfordult-e?
 - Állandóan szaporább szívverés?
- **Gastrointestinalis rendszer**
 - Teltségérzés, émelygés, hányinger, hányás?
 - Egyéb okkal nem magyarázható hasmenés/székrekedés?
- **Urogenitalis rendszer**
 - Vizeletürítés zavara?
 - Impotencia?

Anamnesis

Autonom neuropathia II.

- **Sudomotor functio zavara**
 - Alsó végtagokon csökkent, törzsön és a felső végtagokon fokozott verejtékezés?
 - Bizonyos ételek elfogyasztása után fokozott fej-nyak-arc izzadás?
- **Pupilla eltérések**
 - Jól lát-e, ha sötétebb helyiségbe lép be?
 - Éjszakai autó vezetés...?
- **Vasomotor innervatio zavarai**
 - Vízhajtóra nem reagáló alsó végtagi vizenyő?
- **Hypoglycaemia érzet hiánya?**

Betegvizsgálat

Fizikális vizsgálat

- **Reflex kiesések**
(Achilles, patella)
- **Hypaesthesia a végtagokon**
(kesztyű/harisnya –szerű eloszlásban)
- **Csukott szemmel állás...**
- **Láb vizsgálata**
(Száras bőr? Szín? Keringés? Hőmérséklet? Bőrkeményedések?
Boltozatok? Izületi deformitások? Fekélyek?)
- **VIBRÁCIÓÉRZET**
(Rydel-Seiffer 128 Hz-es kalibrált hangvilla)
- **Posturalis hypotonia?**
- **Pulsus**
(nyugalomban; fekvő helyzetből történő felálláskor)

Betegvizsgálat

Eszközös vizsgálatok

Sensomotoros neuropathia

- **Kalibrált hangvilla**
- **Electrophysiológiai vizsgálatok**
(EMG, ENG)
- **Biothesiometer**
(vibrációs küszöb)
- **Neurometer**
(áramérzet küszöbérték mérés különböző frekvenciákon)

Betegvizsgálat

Eszközös vizsgálatok

Autonom neuropathia

- **Cardiovascularis rendszer**
 - Cardiovascularis reflex tesztek
 - Holter EKG, spectrum analysis
 - Holter vérnyomás mérés
- **Gastrointestinalis rendszer**
 - Izotópos motilitás vizsgálatok
 - Epehólyag UH, HIDA

