

Diabetes mellitus en het neurologische systeem

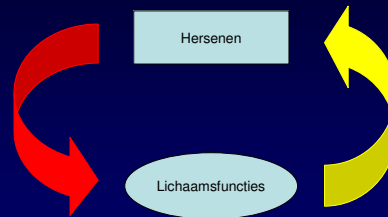
Onderwerpen

- Opbouw van het zenuwstelsel
- Perifere polyneuropathie
- Afwijkingen centrale zenuwstelsel
- Diagnostiek
- Therapie

Indeling van het neurologisch systeem

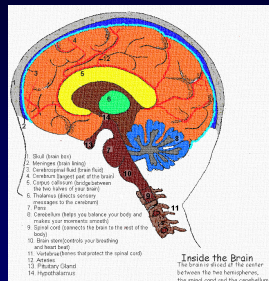
Centraal zenuwstelsel	Perifeer zenuwstelsel
- Hersenen	- Somatische deel
- Ruggemerg	- Autonome deel

Neurologische kring



Centrale zenuwstelsel

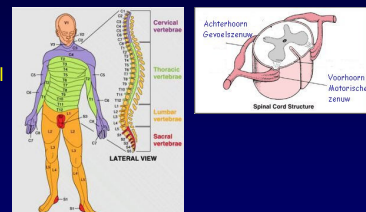
- Hersenen
 - Grijze stof
 - Witte stof
- Grote hersenen (cerebrum)
- Kleine hersenen (cerebellum)
- Verbindingen
 - herstenstam
- Speciale functies
 - thalamus
 - hypothalamus
 - hypofyse



Centrale zenuwstelsel

Ruggemerg

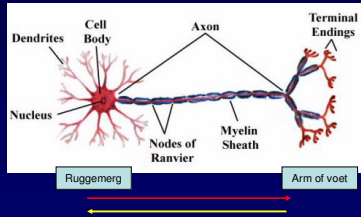
- Voorhoorn
- Achterhoorn
- Zenuwwortel



Perifeer zenuwstelsel

Perifere zenuw

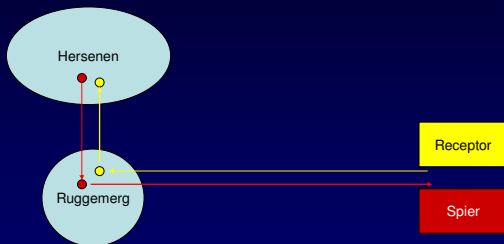
- Sensibel
- Motorisch



Modaliteiten en hun vezels

Modaliteit	Vezels	Myelinisatie
• Druk	A α en A β	Gemyeliniseerd
• Vibratiezin	A β	Gemyeliniseerd
• Temperatuur		
• Koude	A δ	Gemyeliniseerd
• Warmte	C	Niet-gemyeliniseerd
• Pijn	C	Niet-gemyeliniseerd

Perifeer zenuwstelsel



Perifeer zenuwstelsel

Autonoom zenuwstelsel

- Parasympathisch
- Sympathisch

Doelorganen

- Hart
- Proximale darm
- Distale darm
- Blaas
- Genitalia
- Huid en zweetklieren
- Pupillen

Definitie

"Aanwezigheid van klachten (symptomen) en/of afwijkingen (lichamelijk onderzoek, bijkomend onderzoek) bij patiënten met diabetes mellitus in de afwezigheid van andere mogelijke oorzaken voor een neuropathie"

Indeling diabetische neuropathie

- Distale symmetrische polyneuropathie
 - Gemengde sensibele, motorische, autonome neuropathie
 - Voornamelijk sensibele neuropathie
 - Voornamelijk motorische neuropathie
 - Voornamelijk autonome neuropathie
- Proximale motorische neuropathie (diabetische amyotrofie)
- Focale en multifocale neuropathie
 - Neuropathie van de hersenzenuwen
 - mononeuropathie

Sensibele neuropathie

- Tintelingen en pijn
- I.v.m. lange vezels eerst voeten aangedaan
- Uitbreiding volgens vast patroon
- Benen van distaal naar proximaal
- Distaal aan armen
- Ook gevoelsvermindering
- Pijnloze gevoelsstoornis voeten geven ook evenwichtsproblemen

Motorische neuropathie

- Zwakte en atrofie van intrinsieke spieren voet (holvoet) of hand
- Belastingsverandering op klein huidgebied
- Ontstaan voetulcus
- Diabetische voet

Autonome neuropathie

Verschillende vormen van autonome neuropathie

- Cardiaal
 - Tachycardie in rust
 - Orthostatische hypotensie
- Gastro-intestinaal
 - Slokdarmmotiliteitsstoornissen
 - Gastroparese
 - Obstipatie
 - (Nachtelijke) diarree

Autonome neuropathie

Verschillende vormen van autonome neuropathie

- Urogenitaal
 - Neurogene blaas
 - Erectiele disfunctie
 - Retrograde ejaculatie
- Metabool
 - Hypoglycemie 'unawareness'
- Huid
 - Anhydrese en droge huid
 - Warmte-intolerantie
 - 'Gustatory sweating'
- Oculair
 - Pupilaafwijkingen

Epidemiologie I

- Type 1: 30 %
- Type 2: 36-40 %
- Geen diabetes: 10-12 %

- Nieuw ontdekte type 1 diabetes: 1.4 %
- Nieuw ontdekte type 2 diabetes: 14.1 %

Epidemiologie II

Prevalentie is afhankelijk van de test:

Electroneurofysiologisch onderzoek:	100	%
Klinisch neurologisch onderzoek:	30	%
Anamnese:	<30	%

Pathogenese

- Hyperglycemie op zich
- Oxidatieve stress
- Micro-vasculaire factoren
- Groeifactoren
- Immunologische factoren

Manifestaties diabetische neuropathie

- Negatieve symptomen
 - Doof gevoel, geen gevoel meer
- Positieve symptomen
 - Pijn
 - Brandende pijn
 - Schietende pijnen
 - Tintelingen
 - Koude gevoelens
 - Jeuk
 - Nachtelijke exacerbatie

Terminologie

- Hypo-aesthesie: verminderd normaal gevoel
- Anaesthesie: afwezigheid van het normale gevoel
- Hyperaesthesie: toename normale gevoel
- Dysaesthesie: spontane of opgewekte abnormale, onplezierige gewaarwordingen
- Paraesthesie: spontane, abnormale, niet-pijnlijke gewaarwordingen
- Hyperalgesie: versterkte reactie op een lichte nare stimulus
- Allodynie: pijn na een aangename stimulus
- Referred pain: pijn treedt op ver verwijderd van de plaats van de uitlokkende stimulus
- Fantoempijn: Pijn op de plaats van een niet meer bestaand deel van het lichaam

Soorten pijn

<u>Neuropathische pijn</u>	vs	<u>Nociceptieve pijn</u>
Laesie of disfunctie van de zenuw		Reactie op beschadiging van weefsel (via receptoren)
Perifere neuropathische pijn	vs	
Centrale neuropathische pijn		

Soorten pijn

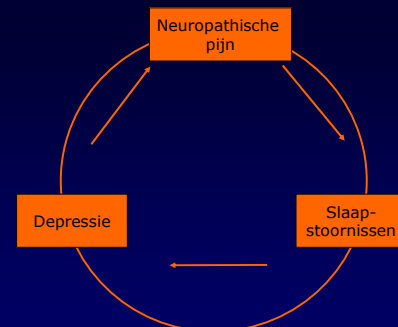
Neuropathische pijn

Perifere neuropathische pijn

- Compressie
- Transsectie
- Infiltratie
- Ischaemie
- Metabole oorzaak

Centrale neuropathische pijn

- Multiple sclerosis
- Letsel ruggemerg
- Centrale 'poststroke' pijn
- Parkinson



Vormen van neuropathische pijn

Acute pijnlijke neuropathie

Self-limiting (3-12 maanden)

- **Acute neuropathie** bij slechte regulatie; verbetering bij betere regulatie
- **Acute neuropathie** bij snelle gewichtsreductie
- **Proximale motore neuropathie** met gewichtsverlies, pijn bovenbeen, afvallen, afwezige kniepeesreflex
- **Neuropathie craniale zenuwen**
Mn n. III en n. VI.
- **Intercostaal neuropathie**
- **Drukneuropathie**
 - n. medianus
 - n. ulnaris
 - n. cutaneus femoralis lateralis
 - n. peroneus communis

Chronische pijnlijke neuropathie

Persisterend

Differentiaal diagnose

- **Metabool**
 - Diabetes
 - Hypothyreoïdie
 - Uremie
 - Amyloïdose
 - Porphyrie
- **Toxisch**
 - Alcohol
 - Cytostatica
 - Medicatie
 - INH
 - Chlorambucil
 - Nitrofurantoin
- **Maligniteiten**
 - Bronchuscarinoom
 - Maagcarcinoom
 - Lymfomen
- **Deficienties**
 - B6
 - B12
 - B1
- **Inflammatoir**
 - Guillain-Barré
 - Lepra
 - Lyme
- **Andere oorzaken**
 - Paraproteïnemie
 - PAN
 - Charcot-Marie-Tooth
 - Hereditaire vorm

Diagnostische methoden

Simpel

- Anamnese
- Inspectie (lopen, eelt)
- Lichamelijk onderzoek
 - Reflexen (APR, KPR)
 - Vibratiezin
 - Tempertuursdiscriminatie
 - Tastzin
 - Monofilamententest
 - Romberg? Proricepsis?
 - Autonome functietests?

Geavanceerd

- Vibratiezin
- Tempertuurszin
- Druk
- Bijkomende neurofysiologische tests
- Zenuwbiopsie?
- Autonome functietests

Therapie-mogelijkheden

- Uitleg
- Medicatie
 - Antidepressiva
 - Tricyclische antidepressiva
 - Amitriptyline
 - Desipramine
 - Nortriptyline
 - Anticonvulsiva
 - Pregabaline
 - Gabapentine
 - Tegretol
 - Difantoïne
 - Depakine
 - Lamotrigine

Pregabaline

$\alpha_2\delta$ -ligand voltage-dependent calcium-kanalen

Klaring: Geen metabolisme; excretie via urine

Dosering: 2dd 75 mg tot 2dd 300 mg

Pregabaline trials

INCLUSIE

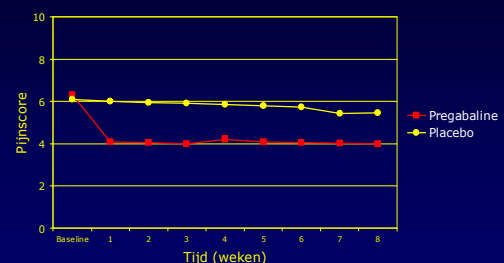
- Pijnlijke perifere polyneuropathie
- Minimaal 1 jaar
- Type 1 of 2 diabetes
- Creatinine klaring >60 ml/min
- Geen andere medicatie

TRIAL DESIGN

Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, parallel studie gedurende 8 weken en met een vaste dosis (300 mg)

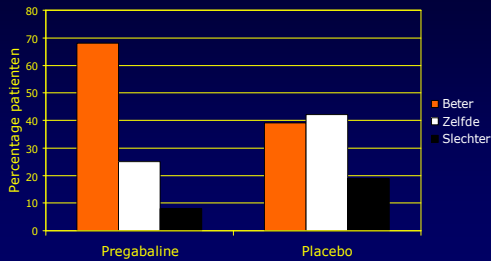
Rosenstock et al. Pain 2004; 110: 628-38

Pijnscore Pregabaline vs placebo



Rosenstock et al. Pain 2004; 110: 628-38

Pregabalin vs placebo



Rosenstock et al. Pain 2004; 110: 628-38

Pregabalin trials

STOPPERS

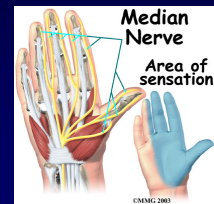
	Pregabalin	Placebo
Aantal patienten	11	8
Alle redenen (%)	14.5	11.4
Bijwerkingen (%)	10.5	2.9
Non-compliance (%)	2.6	1.4
Geen effect (%)	1.3	4.3
Geen follow-up (%)	0.0	1.4
Overige redenen (%)	0.0	1.4

Rosenstock et al. Pain 2004; 110: 628-38

Mononeuropathie

Mononeuropathie

- N. medianus
 - Diabetes
 - Zwangerschap
 - Hypothyreoïdie
 - Acromegalie
 - Kloppen de klachten wel??



Klachten

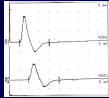
- Typisch
 - Tintelingen handpalm en duim tot helft ringvinger (verzorgingsgebied n. medianus)
 - Pijn in zelfde traject
 - Vooral 's nachts
 - Wapperen geeft verlichting
 - (gevoel van) zwakte
- Atypisch
 - Pijn/tintelingen alle vingers
 - Pijn/tintelingen gehele arm

Onderzoek

- Weinig toegevoegde waarde !
- Provocatietests helpen weinig
- Gevoelsstoornis vaak niet gehele dag aanwezig
- Kracht heel beperkt aangedaan.
 - Abductie duim
 - Korte buigspier duim
 - Oppositie duim
- Meeste spieren voor bewegen vingers in onderarm

Bevestiging

- Electromyografie (geleidingsonderzoek)



- Niet noodzakelijk voor diagnose
- Wel aanbevolen vooral voor operatie

Conservatieve behandeling

- Uittlokkende handelingen staken
- Spalk 's-nachts of gehele dag
- Injectie corticosteroid lokaal.



operatie

- Bij beperkingen in dagelijks functioneren
- Dagbehandeling, lokale verdoving
- Klieven transvers ligament
- Complicaties:
 - Wondinfectie
 - Littekenvorming
 - Locale beschadiging (n. medianus!)



Mononeuropathie

- N. ulnaris
 - Diabetes
 - Trauma
 - Kloppen de klachten wel??



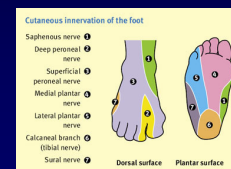
Mononeuropathie

- N. cutaneus femoralis lateralis (meralgia paraesthetica)
 - Diabetes
 - Gewichtsverandering?
 - Kloppen de klachten wel??



Mononeuropathie

- N. peroneus profundus
 - Diabetes
 - Kloppen de klachten wel??



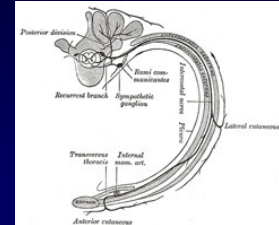
Mononeuropathie

- N. peroneus
- Diabetes
- Werkhouding?
- Kloppen de klachten wel??
- Klachten:
 - Klapvoet
 - Sensibele uitval L5/S1



Mononeuropathie

- Intercostaal neuropathie
- Polyradiculopathie
 - Diabetes
 - Herpes zoster
 - HNP
 - Kloppen de klachten wel??



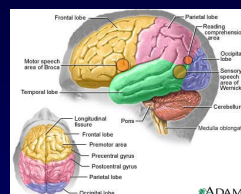
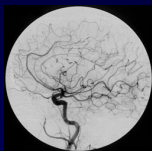
Mononeuropathie herzenzenuw

- Oogspierzenuwen (4^e en 6^e hersenzenuw)
 - Oogbewegingsstoornissen
 - Dubbelzien
- Oculomotorius (3^e hersenzenuw)
 - Ptosis
 - Oogbewegingsstoornissen
 - Dubbelzien
 - Verwijde pupil
- Aangezichtszenuw (7^e hersenzenuw)
 - Afhangend gezicht
 - Mondhoek
 - Oogsluiting onvolledig

Amyotrofische neuropathie

- Symptomen
 - Oudere leeftijd
 - In het been gelokaliseerd
 - Gewichtsverlies
 - Spontaan herstel
 - DD:
 - Maligniteit
 - Andere neurologische ziekte
 - Lumbosacrale plexopathie

Vasculaire problemen hersenen



Diabetes en het brein

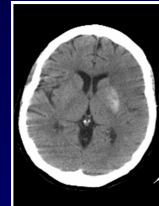
- Beroerte
 - Macrovasculaire schade
 - 2-3x verhoogd risico
 - Belang andere risicofactoren
 - Bloeddruk
 - Hyperlipidaemie
 - Familie
 - Obesitas
 - Leeftijd
 - roken
 - (Hyperglycaemie)
- Cognitie

Onderverdeling

- TIA: transient ischaemic attack, voorbijgaande uitval, vlg definitie 24 uur, meestal tot enkele uren.
- Infarct: uitval langer dan 24 uur, blijvende schade
- Bloeding:
 - Primair: vaak hypertensief
 - Haemorrhagische transformatie: in gebied infarct
 - (subarachnoidaal)
 - (traumatisch)

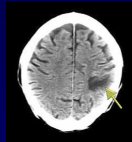
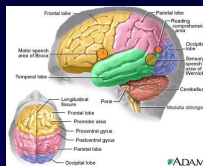
Primaire hersenbloeding

- Vaak bij hypertensie
- In dieper gelegen kernen hersenen
- Alleen met CT/MRI met zekerheid van infarct te scheiden



corticale infarcten: plaats bepaalt schade

- Verdeling in stroomgebieden:
 - A. cerebri anterior: gedragsproblemen
 - A. cerebri media: taal (links), motorfuncties (stijfheid)
 - A. cerebri posterior: gezichtsvermogen



Snelle behandeling

- Binnen 3 uur trombolysie bij infarct
- Uitkomst afhankelijk van snelheid starten behandeling
- Verdenking acute beroerte is spoedgeval

Belang secundaire preventie

- Behandeling hypertensie
- Plaatjes aggregatie remming (bij infarct)
- Vernauwing halsvaten? (bij infarct)
- Behandeling hyperlipidemie
- Advies roken
- (hyperglycaemie)

Cognitieve schade

- Eindorgaanschade in brein (diabetische encephalopathie)
- Niet alleen uit macrovasculaire problemen te verklaren
- Type I: lichte verlaging neuropsychologische scores
- Type II: versnelde cognitieve achteruitgang, slechtere scores op verwerken complexe informatie
- Bij diabetes verhoogde kans op **dementie**, zowel Alzheimer als vasculaire vorm
- Precieze ontstaanswijze onduidelijk, samenspel met andere risicofactoren