

## **СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ НА ДИСТАЛНАТА АВТОНОМНА НЕВРОПАТИЯ НА ГОРНИТЕ КРАЙНИЦИ**

**Зл. Стойнева**

*УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София*

**Резюме.** Уврежданията от биомеханични рискови фактори са водещи в структурата на професионалните болести, а дисталната автономна невропатия на горните крайници заема немалък дял от тях. Целта на изследването е да се направи функционална оценка на малките по размер автономни С-влакна чрез лазерна доплерова флоуметрия при болни с дистална автономна невропатия от системно пренапрежение в условията на труда. Чрез лазерна доплерова система е изследвана кожната перфузия на 40 болни с дистална автономна невропатия (ДАН) на горните крайници и 20 контролни здрави лица. Приложени са автономни тестове: топлинен, мек студов, позиционен вено-артериоларен. Статистическият анализ на данните е направен чрез софтуерния пакет SPSS. Установява се достоверно по-висока изходна кожна перфузия на пулпата на пръстите при болните с лека към средна степен на изразеност на ДАН ( $p < 0.02$ ) и по-ниска при средна степен на ДАН ( $p < 0.003$ ). Топлинното въздействие предизвиква достоверно намален отговор при болните с ДАН средна степен спрямо тези с ДАН лека към средна степен ( $p < 0.005$ ) и терморегулаторни индекси:  $\Delta$  ЛДФ и ЛДФ% ( $p < 0.01$ ). При мекия студов тест се установява достоверно намален вазоконстрикторен отговор ( $\Delta$  ЛДФ) при ДАН средна степен спрямо ДАН лека към средна степен ( $p < 0.01$ ). Постуралните вено-артериоларни тестове при спускане и вдигане на ръката спрямо нивото на сърцето обуславят достоверно нарушен вазоконстрикторен и респ. вазодилаторен отговор при болните с ДАН средна степен спрямо здравите контролни лица и спрямо групата с ДАН лека към средна степен. Установяват се достоверни микроциркулаторни, терморегулаторни и постурални вазомоторни нарушения с намалени симпатикови аксон-рефлексни вазоконстрикторни и вазодилаторни отговори. Изследването на кожната невровакуларна реактивност чрез лазерна доплерова флоуметрия е обективен количествен метод за оценка на малките нервни влакна. Автономните микроциркулаторни нарушения и вазомоторната дисфункция са зависими от степента на изразеност на невропатията на малките влакна, респ. от степента на изразеност на дисталната автономна невропатия.

**Ключови думи:** *дистална автономна невропатия, лазерна доплерова флоуметрия, автономни тестове*

## ZI. Stoyneva. MODERN ASPECTS OF THE DYSTAL AUTONOMIC NEUROPATHY OF THE UPPER LIMBS

**Summary.** Biomechanically induced disorders are leading in the structure of the occupational diseases, and distal autonomic neuropathy of the upper limbs is a considerable part of them. Aim of the study was functional assessment of the small autonomic C fibers by laser Doppler flowmetry in patients with occupational overstrain induced distal autonomic neuropathy (DAN). Skin perfusion of 40 patients with distal autonomic neuropathy and 20 healthy controls was investigated by laser Doppler system. Autonomic tests like heating, mild cold, postural venoarteriolar were done. The patients were divided into two groups: the first with mild to middle stage, and the second – with middle stage of DAN. Statistical analysis was made by SPSS software package. The initial skin perfusion of the fingerpulp was statistically higher in the first group ( $p < 0.02$ ) and lower in the second group ( $p < 0.003$ ) compared to the controls. Heat-induced responses ( $p < 0.005$ ) and thermoregulatory indices ( $\Delta LDF$  and  $LDF\%$ ) ( $p < 0.01$ ) were significantly reduced in the second group compared to the first group. In mild cold test, the vasoconstrictor response ( $\Delta LDF$ ) was significantly reduced in the second group ( $p < 0.01$ ) compared to the first group. Postural venoarteriolar tests proved significantly disordered vasoconstrictor reactions and vasodilatory reactions above heart level in the second group. Significant microcirculatory, thermoregulatory and postural vasomotor disorders with reduced sympathetic axon-reflex vasoconstrictor and vasodilatory responses were established. The investigation of skin neurovascular reactivity by laser Doppler flowmetry is an objective quantitative method for assessment of small neural fibers. The autonomic microcirculatory disorders and vasomotor dysfunction depend on the stage of the small fiber neuropathy, i.e. the distal autonomic neuropathy.

**Key words:** *distal autonomic neuropathy, laser Doppler flowmetry, autonomic tests*

През последните години нараства интересът към невропатията на малките влакна. Тя е често неврологично увреждане, обичайно пропускано или игнорирано в медицинската практика поради нормалните физикални данни и електрофизиологични изследвания [23]. Селективно се увреждат малките по размер, бавнопровеждащи, слабо миелинизирани А-делта и немиелинизирани С-влакна, които провеждат автономна функция, температурна и болкова перцепция. Характеризира се с болка и автономна дисфункция. Първоначално се установява дистална хиперестезия и хипералгезия, а впоследствие – дистална хипестезия за болка и температура, променлива сетивност за допир при относително

запазена функция на големите влакна – виброусет, проприоцепция, рефлексна дейност, мускулна сила, проводимост по нервните влакна при ЕНМГ [11, 15, 21].

На този етап на развитие на медицинската наука невропатията на малките влакна е по-трудна за диагностициране от невропатията на големите влакна [25]. Няма общоприети диагностични критерии и “златен стандарт” за клиничната практика и изследователската дейност [9].

Уврежданията от биомеханични рискови фактори като системно пренапрежение и повтаряща се микротравма на горните крайници представляват над 60% от професионалните болести [22, 26, 28], като 20% от тях са с “неспецифични оплаквания от горните крайници, шията и рамото” [10, 17, 18] и без ангажиране на определена анатомична цялост, съответна на известна специфична диагноза на мускулно-скелетната, перифернонервната или съдовата система [5, 14]. Клиничните прояви при този неспецифичен болков синдром, популярен у нас като вегетативна полиневропатия на горните крайници или дистална автономна невропатия на горните крайници съгласно съвременните класификации на периферните невропатии, са твърде сходни, ако не и идентични с описаните при невропатията на малките влакна.

Изследването на микроваскуларните отговори към приложени температурни и постурални автономни вазомоторни стимули чрез лазерна доплерова флоуметрия (ЛДФ) е признат метод за функционална диагностика и оценка на периферната дивавтономия, показателен за функцията на немиелинизираните автономни С-влакна [1, 4, 24] и за постганглионарната симпатикова активност [3]. Лазер-доплеровата оценка на кожните вазомоторни отговори е по-чувствителен метод за оценка на автономната дисфункция, отколкото симпатиковия кожен отговор [15, 27].

**Целта** на проучването е да се оцени функцията на малките по размер автономни С-влакна чрез регистриране на микроваскуларните кожни отговори към функционални автономни стимули с лазер-доплеров флоуметър при болни с дистална автономна невропатия от системно пренапрежение в условията на труда.

## Материал и методи

Изследван е кожният кръвен ток на пръст от ръцете на 20 контролни здрави лица и 20 болни с дистална автономна невропатия (ДАН) на горните крайници с лека към средна степен на изразеност и 20 болни с ДАН средна степен според критериите на Н. J. H. Fry (1986) по време на функционални автономни тестове: топлинен, мек студов, позиционен вено-артериоларен на спускане и на вдигане на ръката под/над нивото на сърцето.

Кожната перфузия е мониторирана чрез двуканална лазерна доплерова система PeriFlux 4001 Master и PeriTemp4005 (Peried™, Stockholm, Sweden) в лабораторни условия след адаптационен период. Статистическият анализ на данните е направен чрез софтуерния пакет SPSS. За вътрегруповия анализ е използван рамковият тест на Wilcoxon, а за междугруповия – тестът на Mann-Whitney U.

## Резултати

Достоверно по-висока е изходната кожна перфузия на пулпата при болните с лека към средна степен на изразеност на ДАН ( $57 \pm 22$  PU, респ.  $50 \pm 47$  PU,  $p < 0.02$ ) и по-ниска при средна степен на ДАН ( $55 \pm 20$  PU, респ.  $63 \pm 84$  PU,  $p < 0.003$ ).

Топлинното въздействие предизвиква недостоверно по-голям вазодилататорен отговор при ДАН лека към средна степен и по-малък отговор при ДАН средна степен спрямо контролната група, но достоверно намален отговор при болните с ДАН средна степен спрямо тези с ДАН лека към средна степен ( $262 \pm 78$  PU, респ.  $352 \pm 95$  PU,  $p < 0.005$ ). Подобни са и терморегулаторните индекси: значително намален  $\Delta$  ЛДФ в групата с ДАН средна степен спрямо контролите ( $p < 0.01$ ) и спрямо ДАН лека към средна степен ( $p < 0.05$ ); значително по-нисък ЛДФ% при ДАН средна степен спрямо здравите лица ( $p < 0.01$ ) и спрямо ДАН лека към средна степен ( $p < 0.01$ ).

При мекия студов тест се установява достоверно намален вазоконстрикторен отговор ( $\Delta$  ЛДФ) при ДАН средна степен спрямо ДАН лека към средна степен ( $p < 0.01$ ).

Постуралните вено-артериоларни тестове на спускане и вдигане на ръката спрямо нивото на сърцето обуславят достоверно нарушен вазоконстрикторен отговор на спускане и вазодилатато-

рен отговор на вдигане при болните с ДАН средна степен спрямо здравите контролни лица и спрямо групата с ДАН лека към средна степен.

### **Обсъждане**

Аксоните на постганглионарните автономни неврони са предимно немиелинизирани С-влакна, които завършват не само върху судомоторните, но и върху съдовите ефектори.

Настоящото проучване изследва чрез лазерна доплерова флоуметрия автономната вазомоторна реактивност при болни с различна по степен на изразеност дистална автономна невропатия на горните крайници от пренапрежение.

Аксон-рефлексно медираните вазодилататорни и вазоконстрикторни отговори са зависими от гъстотата и функцията на кожните С-влакна.

Приложен е неврогенен, аксон-рефлексен, термично-индуциран и постурален вено-артериоларен стимул за повишаване или понижаване на артериоларното кожно съпротивление и с количествен анализ на кожната перфузия на пулпата на пръстите на ръцете.

Достоверно по-високата изходна кожна перфузия при болните в по-ранната фаза на професионално обусловена дистална автономна невропатия се дължи най-вероятно на хиперемията вследствие на възпаление на тъканите от системното пренапрежение, на адаптационен отговор към микротравмата от повтарящите се движения на пръстите на ръцете и на повишените метаболитни и циркулаторни изисквания към работещите ръце.

В напредналите фази на заболяването настъпва релативен микроциркулаторен дефицит с достоверна хипоперфузия на пръстите спрямо здравите лица.

Повишена кожна перфузия върху интерфалангеалните стави е описана при волейболисти от J. J. McDougall и сътр. (1998) и при увреждания от системно напрежение от A. M. al-Nahhas и сътр. (1995) [2, 19].

При болните със средна степен на изразеност на ДАН са достоверно намалени: термичният кожен вазомоторен отговор, кожният максимален терморегулаторен микроваскуларен дилататорен капацитет и микроваскуларната еластичност (делта ЛДФ)

спрямо контролната група и същите показатели спрямо болните с ДАН лека към средна степен. Известно е, че топлинноиндуцираната вазодилатация е неврална, аксон-рефлексно медирана и директно свързана с функцията на С-ноцицепторните влакна, а лазер-доплеровата оценка на терморегулаторния вазомоторен отговор е ценен обективен метод за изследване функцията на С-ноцицепторните нервни влакна при аксон-рефлексната вазодилатация [7].

Достоверно намалена реактивност на кожните съдове ( $\Delta$  ЛДФ) е регистрирана и при мекия студов тест при болните с изразена ДАН спрямо болните в по-ранна фаза ДАН лека към средна степен.

Позиционните вено-артериоларни стимули предизвикват достоверно нарушен аксон-рефлексен вазоконстрикторен отговор на спускане и вазодилататорен отговор на вдигане на ръката спрямо нивото на сърцето при болните с ДАН средна степен и спрямо контролната група, и спрямо групата с ДАН лека към средна степен. Приема се, че вено-артериоларният рефлекс зависи от инервацията на артериолите от симпатиковите вазоконстрикторни влакна [6, 8, 13, 20]. Нарушената вено-артериоларна реактивност и неадекватната кожна вазомоторна авторегулация предполагат локална вазомоторна дисфункция, която се дължи или на постганглионарна симпатикова недостатъчност и на липса на съдов тонус, или на нарушени гладкомускулни отговори вероятно поради перивазална неврална лезия.

### **Заключение**



Установяват се достоверни микроциркулаторни, терморегулаторни и постурални вазомоторни нарушения с намалени симпатикови аксон-рефлексни вазоконстрикторни и вазодилататорни отговори. Следователно дисталната автономна невропатия от пренапрежение на горните крайници е невропатия на малките А-делта и С-нервни влакна. Изследването на кожната невроаскуларна реактивност чрез лазерна доплерова флоуметрия е обективен количествен метод за оценка на малките нервни влакна. Автономните микроциркулаторни нарушения и вазомоторната дисфункция са зависими от степента на изразеност на невропати-



ята на малките влакна, респ. от степента на изразеност на дисталната автономна невропатия.

### Библиография

1. Abbot, N. C. et al. Sympathetic vasomotor dysfunction in leprosy patients: comparison with electrophysiological measurement and qualitative sensation testing. – *Neurosci. Lett.*, **8**, 1996, 57-60.
2. Al-Nahhas, A. M. et al. Detection of increased blood flow to the affected arm in repetitive strain injury with radionuclide and Doppler ultrasound studies. A case report. – *Clin. Nucl. Med.*, **20**, 1995, 615-618.
3. Birklein, F. et al. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. – *Pain*, **75**, 1998, 93-100.
4. Bonelli, R. M. et P. Koltringer P. Autonomic nervous function assessment using thermal reactivity of microcirculation. – *Clin. Neurophysiol.*, **111**, 2000, 1880-1888.
5. Buckle, P. W. et J. J. Devereux. The nature of work-related neck and upper limb musculoskeletal disorders. – *Appl. Ergonomics*, **33**, 2002, 207-217.
6. Cacciatori, V. et al. Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. – *Am. J. Med.*, **102**, 1997, 365-370.
7. Caselli, A. et al. Role of C-nociceptive fibers in the nerve axon reflex-related vasodilation in diabetes. – *Neurology*, **60**, 2003, 297-300.
8. Delis, K.T. et al. Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease. – *Br. J. Surg.*, **88**, 2001, 523-528.
9. Devigili, G. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. – *Brain*, **131**, 2008, Pt. 7, 1912-1925.
10. Eltayeb, S. et al. Prevalence of complaints of arm, neck and shoulder among computer office workers and psychometric evaluation of a risk factor questionnaire. – *BMC Musculoskelet. Disord.*, **8**, 2007, 68.
11. Fink, E. et A. L. Oaklander. Small-fiber neuropathy: answering the burning questions. – *Sci. Aging Knowledge Environ.*, **8**, 2006, 7.
12. Fry, H. J. H. Overuse syndrome in musicians: prevention and management. – *Lancet*, **2**, 1986, 728-773.
13. Gnadecka, M. Impairment of the postural venoarteriolar reflex in aged individuals. – *Acta Derm. Venereol.*, **74**, 1994, 194-196.
14. Helliwell, P. S. et W. J. Taylor. Repetitive strain injury. – *Postgrad. Med. J.*, **80**, 2004, 438-443.
15. Hiltz, M. J. et al. Abnormal vasoreaction to arousal stimuli - an early sign of diabetic sympathetic neuropathy demonstrated by laser Doppler flowmetry. – *J. Clin. Neurophysiol.*, **17**, 2000, 419-425.
16. Hsieh, S. T. et W. M. Lin. Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation. – *J. Invest. Dermatol.*, **113**, 1999, 579-586.

17. Huisstede, B. M. et al. Multidisciplinary consensus on the terminology and classification of complaints of the arm, neck and/or shoulder. – *Occup. Environ. Med.*, **64**, 2007, 313-339.
18. Huisstede, B. M. et al. Prevalence and characteristics of complaints of the arm, neck, and/or shoulder (CANS) in the open population. – *Clin. J. Pain*, **24**, 2008, 253-259.
19. McDougall, J. J. et al. Repetitive activity alters perfusion of proximal interphalangeal joints of the human hand. – *Clin. J. Sport Med.*, **8**, 1998, 106-110.
20. Middtun, M. et al. Blood flow rate during orthostatic pressure changes in the pulp skin of the first toe. – *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **13**, 1997, 278-284.
21. Novak, V. et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. – *Neurology*, **56**, 2001, 861-868.
22. Palmer, K. T. et al. How common is repetitive strain injury? – *Occup. Environ. Med.*, **65**, 2008, 331-335.
23. Shukla, G., M. Bhatia et M. Behari. Quantitative thermal sensory testing value of testing for both cold and warm sensation detection in evaluation of small fiber neuropathy. – *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **107**, 2005, № 6, 486-490.
24. Stansberry, K. B. et al. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. – *Diabetes Care*, **22**, 1999, 1549-1554.
25. Tobin, K., M. J. Giuliani et D. Lacomis. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. – *Clin. Neurophysiol.*, **110**, 1999, № 11, 1909-1912.
26. Verhagen, A. P. et al. Ergonomic and physiotherapeutic interventions for treating work-related complaints of the arm, neck or shoulder in adults. – *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2006, Art. No.: CD003471. DOI: 10.1002/14651858.CD003471.pub3.
27. Wilder-Smith, A. et E. Wilder-Smith. Electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function in leprosy patients, leprosy contacts and controls. – *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, **64**, 1996, 433-440.
28. Yassi, A. Repetitive strain injuries. – *Lancet*, **349**, 1997, 943-947.

 *Адрес за кореспонденция:*  
 Доц. д-р Зл. Стойнева, дм  
 УМБАЛ "Св. Иван Рилски"  
 бул. "Акад. Иван Гешов" № 15  
 0889438123  
 e-mail: zlatka\_stoyneva@yahoo.com

 *Address for correspondence:*  
 Assoc. Prof. Zlatka Stoyneva, MD, PhD  
 University Hospital „St. Ivan Rilsky”  
 15 Acad. Ivan Geshov Str.  
 0889438123  
 e-mail: zlatka\_stoyneva@yahoo.com