

PROTOKOLL

Rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn hos pasienter med symptomer og kliniske funn tydende på tynnfiberpolyneuropati

1. Sammendrag

Dette er en prospektiv studie som inkluderer pasienter henvist til Klinisk nevrofysiologisk seksjon, Nevro, hud og revmatologisk avdeling, UNN Tromsø, med mistanke om polyneuropati, og som har symptomer og tegn som indikerer tynnfiber affeksjon. Målsetningen er å studere forekomst av rastløse bein («restless legs syndrome» - RLS) og periodiske beinbevegelser (PLM) under søvn hos pasienter med polyneuropati, spesielt i en subpopulasjon av disse med tynnfiberaffeksjon. Vi vil også kartlegge søvnplager og søvnkarakteristika hos disse pasienter både ved bruk av forskjellige skåringsverktøy og ved polysomnografi.

2. Bakgrunn

Polyneuropati er et samlebegrep for diffus og som oftest symmetrisk funksjonsforstyrrelse i perifere nerver. Denne tilstand rammer hyppigst både de tykke og tynne nervefibre, men isolert påvirkning på tynne nervefibre kan også forekomme (tynnfiberneuropati). Det kan være forskjellige årsaker til denne tilstand, blant annet diabetes mellitus, bindevevssykdommer og hypothyreose. De tynne nervefibrene formidler sanser som smerte og temperatur, og ved tynnfiberneuropati kan det være redusert følelse for bl.a. varme og kuldepåvirkning, men samtidig ofte smerter og brennende fornemmelse i huden, spesielt i føttene (16, 22, 25, 26).

Nevrografi og elektromyografi (EMG) er rutineundersøkelser i utredning av perifer neuropati. Hudnervebiopsi med kvantifisering av intraepidermale nervefibre og kvantitativ sensorisk testing (termotest) er imidlertid blant de få metodene som gir mulighet å undersøke de tynne nervefibre (17, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28). Metoden hudnervebiopsi regnes som gullstandard i diagnostisering av tynnfiberneuropati, men er lite tilgjengelig i Norden.

RLS og PLM under søvn er vanlig årsak til søvnvansker (13, 14). Disse tilstandene opptrer ofte samtidig (10, 13, 14), men kan også forekomme som isolert sykdom (15). Det er beskrevet at pasienter med RLS som i tillegg har PLM, angir signifikant mer økt dagtrettethet, enn disse med kun RLS symptomer (11).

RLS karakteriseres av kriblende, ubehagelige opplevelser i beina, ledsaget av bevegelsestrang, med lindring av plager ved bevegelse. Symptomene forekommer som oftest på kveld og om natten. I følge de diagnostiske kriteriene stilles diagnosen på grunnlag av sykehistorien (4, 11, 12, 13).

Ved PLM under søvn er det vanlig med gjentatte, rytmiske og stereotype bevegelser med ekstensjon (strekk) av stortå kombinert med fleksjon (bøy) av ankel. Pasientene merker ikke dette selv, men kan plages med dårlig søvnkvalitet, sekundær insomni og økt dagtrettethet som følge av hyppige vekkeresponser (4, 9). Periodiske beinbevegelser under søvn påvises ved søvnregistrering (polysomnografi, PSG) Hver beinbevegelse varer 0.5-10 sekunder og er ofte

ledsaget av mikrooppvåkninger. Videre beregnes det PLM-indeks, som er antall per time av periodiske beinbevegelser. Verdier over 15 per time anses som unormalt (4,5, 9).

Det er rapportert stor variasjon (5.2-54 %) i forekomst av RLS hos pasienter med polyneuropati (6, 7, 8). Noen studier har vist større forekomst av RLS hos pasienter med symptomer på tynnfiberneuropati (1,8), og i enkelte materialer var det funn av mer prevalent RLS blant pasienter med arvelig neuropati (6). Det ble også påvist økt forekomst av tynnfiberneuropati hos pasienter med rastløse bein med sein symptomdebut og familie historie (2). Samtidig er det indikasjoner på at tynnfiberneuropati-symptomer kan ligne på RLS og maskere denne tilstanden (3).

Imidlertid er det få rapporter som belyser sammenheng mellom PLM og tynnfiberneuropati, hvor det samtidig ble gjort klinisk og nevrofysiologisk kartlegging av nervepåvirkning og vurdering av søvnkvalitet, søvnarkitektur og relaterte søvnplager (29, 30).

3. Formål

I vårt prosjekt vil vi studere forekomst av rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn hos pasienter henvist til utredning ved mistanke om polyneuropati. Studien vil gjøres med fokus på pasienter med symptomer og tegn på isolert tynnfiberaffeksjon. Vi vil studere nærmere mulig sammenheng mellom periodiske beinbevegelser og rastløse bein. I denne studien vil også søvnplager, søvnkvalitet og søvnarkitektur hos pasienter med tynnfiberpolyneuropati med og uten RLS kartlegges nærmere. Dette kan ha betydning i forhold til klinisk vurdering og videre behandling av denne pasientgruppen.

4. Studiepopulasjon

Dette er en prospektiv studie som inkluderer pasienter henvist til seksjon for klinisk nevrofysiologi UNN Tromsø fra Helseregion Nord med spørsmål om polyneuropati, og der det i henvisningen beskrives symptomer på tynnfiberaffeksjon (som for eksempel, smerter, dysestesier, parestesier distalt i føtter). Alder over 70 år, opplysninger om motoriske symptomer (svakhet i ekstremiteter) eller motoriske utfall i form av pareser /reduert kraft ved orienterende undersøkelse er eksklusjonskriterier for videre deltakelse i studie.

Det bemerkes at alle henviste pasienter, uavhengig om disse vil bli etterhvert inkludert i studien, får tilbud om utredning, som innebærer nevrografi og EMG, og som i enkelte tilfeller (ut fra funn og symptomer) suppleres med termotest og hudbiopsi.

Når pasienter kommer til sin planlagte konsultasjon, får de som oppfyller inklusjonskriterier og bor i Tromsø (sistnevnte med hensyn til søvnregistrering) muntlig informasjon om prosjektet og informasjonsbrev med symptom-relaterte skjemaer med vedlagt konvolutt. Pasienter kan sende samtykke-skjema, hvis de vil delta i studien, og de vil senere bli innkalt til studiekonsultasjon med søvnregistrering ved Klinisk nevrofysiologisk seksjon.

Styrkeberegning er utført med tanke på å estimere forekomst av RLS og PLM i gruppe av pasienter med tynnfiberneuropati. Det er brukt følgende formel for å beregne størrelse av pasient gruppe: $n > \mu/e^2$ (hvor μ er rate og e er standard avvik). Hvis man antar at 5 av 10 pasienter med tynnfiberneuropati har RLS eller PLM (0,5) og 95 % konfidens intervall er innen ± 0.2 , slik at standard avvik blir 0.1, blir minimal pasient gruppe på 50 personer.

5. Endepunkter

5.1. Kort redegjørelse om undersøkelsesmetodikk (mer detaljert i 6. Metodebeskrivelser)

Rutinemessig utredning av pasienter med symptomer og tegn på polyneuropati inkluderer nevrografi og elektromyografi (EMG). Nevrografi gir et mål på funksjonen i de tykke myeliniserte nervefibre. Ved isolert tynnfiberneuropati vil denne undersøkelsen være normal.

Funksjonen i de tynne umyeliniserte og myeliniserte fibre krever spesialundersøkelser. Ved kvantitativ sensorisk testing måles terskler for varme og kuldepersepsjon. Dette er en psykofysisk undersøkelse der pasienten selv angir når vedkommende kjenner endring i temperatur. Pålitelige resultater krever at pasienten samarbeider og er konsentrert. Sensitiviteten varierer fra 50-85% (18, 25, 28).

Kvantifisering av epidermale nervefibrer (IENF) i immunfarget hudbiopsi er en nyere teknikk som blir brukt for å diagnostisere tynnfiberneuropati. Selve biopsitakingen er enkel og uten risiko for komplikasjoner. Referanseverdier fra Nevrologisk forskningslaboratorium, UiT er publisert (19). Vårt laboratorium har imidlertid også opparbeidet normative data på elektrofysiologiske undersøkelser og kvantitativ sensorisk testing, bl.a. av prosjektansvarlige Sissel Løseth og Maria Nebuchennykh.

Polysomnografi er en helnattregistrering der søvnstadier og flere fysiologiske parametrene, blant annet periodiske beinbevegelser, kartlegges ved å registrere bl.a EEG og overflate-EMG.

5.2. Primære endepunkter

5.2.1. *RLS-skår (Cabbridge-Hopkins Questionnaire), RLS-severity skår*

5.2.2. *PLM-index og PLM-arousal index skåret under polysomnografi*

5.2.3. Reduksjon av nervefibertetthet i hudbiopsi distalt på leggen

5.2.4. Endringer i varme- og/eller kuldepersepsjon målt distalt på leggen ved Termotest.

5.3. Sekundære endepunkter

5.3.1. Resultater fra nevrografiundersøkelsen

5.3.2. Epworth tretthetsskala

5.3.3. Bergen insomni skala

5.3.4. PSQI

5.3.5. Søvn effektivitet beregnet ved PSG

5.3.6. NSS.

5.3.7. VAS.

5.3.8. Neuropathy impairment score.

6. Metodebeskrivelser

6.1. Hudbiopsi

I lokalbedøvelse taes 2 stansebiopsier (3 millimeter i diameter) distalt på leggen. Prøven tas på klinisk nevrofysiologisk seksjon av lege og blir umiddelbart tatt hånd om av bioingeniør fra Nevrologisk forskningslaboratorium. Biopsiene farges med et monoklonalt antistoff mot ubiquitin spesifikk hydrolase (PGP 9.5) som spesifikt binder seg til nervefibre. Deretter foretas kvantitering av nervefibertetthet. Vi har ved vårt laboratorium i tidligere godkjent prosjekt (REK Vest) fremskaffet måleverdier av nervefibertetthet på friske kontrollpersoner (19, 25).

6.2. Kvantitativ sensorisk testing

Denne undersøkelsen av tynnfiberfunksjon utføres med utstyret Termotest (Somedic, Stockholm, Sverige) og Medoc, TSA2 (Israel). Med dette bestemmes varme- og

kuldepersepsjon. Dette utstyret finnes ved Seksjon for Klinisk nevrofysiologi, UNN. Referanseverdier utarbeidet ved Klinisk Nevrofysiologisk laboratorium, Nevrologisk avdeling, Tromsø. For de fleste prosjektdeltakere ble utstyret Termotest (Somedic) brukt. Dersom dette utstyret er over 15 år, ble det gjort innkjøp av nytt utstyr (Medoc, TSA) i 2021, som ble tatt i bruk i økende grad fra 2022.

6.3. Nevrofysiologiske undersøkelser

Nevrografi og EMG utføres med Keypoint.net EMG-maskin (Medtronic, Skovlunde, Danmark.). Dette utstyret finnes også ved Nevrologisk avdeling, UNN. Svar oppgis i absolutte verdier, og vurderes som normalt eller patologisk i henhold til/basert på angitte standard-deviasjoner. Referanseverdier er utarbeidet i Uppsala (fra en internasjonal database hvor blant annet vi i Tromsø har vært med på innsamling av normalverdier) (20).

Nevrografi utføres av nevrofysiologitekniker eller lege som ved rutinemessig utredning av polyneuropati: fra en arm (n. medianus og n. ulnaris motorisk og sensorisk og n. radialis sensorisk) og et ben (n. tibialis og n. peroneus motorisk) samt n. suralis, n. peroneus superficialis, n. tibialis plantaris medialis i begge underekstremiteter.

EMG utføres i m. tibialis anterior på begge sider. Undersøkelse kan utvides ved patologiske funn. Utføres av lege, spesialist i klinisk nevrofysiologi.

6.4. Polysomnografi (PSG). Det brukes Domino, SOMNOmedics programvare og utstyr. PSG brukes for å avdekke søvnsykdommer som søvnapne og periodiske benbevegelser. Det utføres nattlig registrering med analyse av forskjellige parametrene, blant annet EEG, EKG, O2-metning, pustebevegelser. Beinbevegelser under søvn måles med elektroder over høyre og venstre m. tibialis anterior, en kanal for hvert ben. Scoring og analyse utføres manuelt i følge AASM 2012 scoringsregler.

7. Data som vil bli registrert

7.1. Personopplysninger

Navn, fødselsdato, kjønn, alder, høyde, vekt, BMI, undersøkelsesdato.

7.2. Anamnestiske opplysninger

7.2.1 Sykdomslengde, medikamenter, andre mulige årsaker til polyneuropati (for eksempel diabetes, hypothyreose osv.). Familiehistorie (ifht arvetarv nevropati).

7.2.2 RLS: symptom debut, klassifisering: ved undersøkelses tidspunkt (persisterende), anamnestisk (tidligere i forløpet), ekstra spørsmål ifht tilstand som kan ligne på RLS; familiehistorie på RLS symptomer.

Medikamenter som forsterke RLS-symptomer (antidepressiva, antipsykotika, antihistaminer). Medikamenter som kan lette RLS-symptomer (benzodiazepiner, opioider, medikamenter mot Parkinson's sykdom, antiepileptika).

7.2.3 Anamnese/opplysninger fra pårørende om urolige bein under søvn.

7.3. Resultater av kliniske og symptom skårogevrologisk undersøkelse:

- Symptom skår (NSS), VAS
- RLS-skår (Cambridge-Hopkins Questionnaire), skjema for alvorlighetsgrad
- Bergen insomnia skala
- PSQI
- Epworth tretthetsskala
- Neuropathy impairment score i underekstremiteter (LLNIS)

7.4 . Resultater av laboratorieundersøkelser: HbA1C, TSH, T4, jern, ferritin, vitamin B12, folsyre, kreatinin.

7.5. *Termotest*

Måling av terskelverdier for kulde og varme distalt på legg (der det taes hudbiopsi), lateralt på lår, og distalt på fotrygg på begge sider.

7.6. *Kvantitering av nervefibre i hudbiopsi tatt distalt på legg.*

7.7. *Måling av nerveledningshastigheter i en arm og et ben (sensoriske nerver i begge bein).*
Ved spesifikke funn kan undersøkelsesprotokoll utvides.

7.8. Polysomnografi (PSG). Det registreres søvneffektivitet, innsovningslatens PLM-index, PLM med arousals indeks, AHI.

8. Referanser

1. Gemignani F., Vitetta F, Brindani F., Contini M, Negrotti A. Painfull polyneuropathy associated with restless legs syndrome. Clinical features and sensory profile. Sleep medicine 2013, 14: 79-84.
2. Polydefkis M et al. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. Neurology 2000; 55: 1115-1121.
3. Hening WA, Allen R, Washburn M, Lesage S, Earley C. The four diagnostic criteria for Restless legs syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). Sleep Med. 2009; 10 (9): 976-981.
4. Kinge E, Ulfberg J. Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1888-91.
5. Engstrøm M, Rugland E, Heier M Polysomnografi ved utredning av søvnlidelser. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 58-62.
6. Hattar E, Chalk C, Postuma R. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? Neurology 2009; 72: 955-960.
7. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. Muscle and Nerve 1996; 19: 670-672.
8. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. J Periph Nerv System 2007; 12: 50-53.
9. American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, third edition. Darien, IL; 2014.
10. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Stambi L. et al. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. Sleep 2006; 29:759-69.

11. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D. et al. Restless legs syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860-873.
12. Hening W, Allen RP, Washburn M, Lesage S, Earley C. The four diagnostic criteria for restless legs syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 2009; 10 (9): 976-981.
13. Montplaisir J, Boucher S, Poirier C, Lavigne G, Lapierre, Lesperance P. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Dis* 1997; 12 (1): 61-65.
14. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 169-177.
15. Doan T, Koo B, Ogilvie R, Redline S, Lutsey P. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep in the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis. *SleepJ* 2018;1-9.
16. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26:173-188.
17. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigli. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2008; 15:1-13.
18. Løseth S, Lindal S, Stålberg E, Mellgren SI. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conductions studies in a patient material with symptoms and signs of polyneuropathy. *European J Neurol* 2006; 13: 105-111.
19. Gøransson L, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 2004; 62:774-777.
20. Løseth S, Nebuchennykh M, Stålberg E, Mellgren SI. Medial plantar nerve conduction studies in healthy controls and diabetics. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:1155-1161.
21. Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S, Nash SM et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999; 53:1641-1647.
22. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffith JW, McArthur J.C. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998; 44:47-59.
23. McArthur J.C, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin J.W. Epidermal Nerve Fiber Density. *Arch Neurol* 1998; 55:1513-1520.
24. Hermann DN, Griffin J.W, Hauer P, Cornblath DR, McArthur J.C. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999; 53:1614-1615.
25. Nebuchennykh M, Løseth S, Lindal S, Mellgren SI. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the

assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol* 2009; 256:1067-1075.

26. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912-1925.

27. Vlčková-Moravcova E, Bednařík J, Dušek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008; 35: 50-60.

28. Nebuchennykh M, Løseth S, Stålberg E, Mellgren SI. Quantitative sensory testing in patients with polyneuropathy and healthy individuals. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 56-61.

29. Aoussouan L, Lewis R, Shy M. Disorders of pulmonary function, sleep, and the upper airways in Charcot-Marie-Tooth disease. *Lung* 2007; 185: 1-7.

30. Martinez-Meno JM, Pastor J. Polyneuropathy in patients with periodic leg movements during sleep. *Rev Neuro* 1990; 27 (159): 745-9. (Kun abstract, spansk).