

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

NEUROTESZT – ÚJ, EGYSZERŰ, NON-INVÁZÍV MÓDSZER A NEUROPATHIA DIABETICA DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Kempler Péter dr., Körei Anna Erzsébet oh., Putz Zsuzsanna dr., Istenes Ildikó dr.,
Németh Nóra dr., Martos Tímea oh., Keresztes Katalin dr.

Összefoglalás

A neuropathia diabetica diagnosztikájának alapját képező San Antonio Consensus Statement az autonóm funkció globális megítélésére a cardiovascularis autonóm funkció vizsgálata mellett a sudomotoros funkció kvantitatív mérését javasolja. A sudomotoros funkciós tesztek ugyanakkor széles körben az eddigiekben nem terjedtek el. A Neuroteszt segítségével történő vizsgálat során a talp felszínére helyezett, kobaltvegyülettel átitatott, kék színű tesztsík színe a verejtékmirigyek normális működése esetén 10 perc alatt rózsaszínűre változik, sudomotoros károsodás fennállása esetén a tesztsík színe kék marad. Összehasonlító tanulmányok eredményei szerint a kóros Neuroteszt-eredmény a neuropathia diabetica jellemző funkcionális és strukturális eltérésekkel (utóbbiak sorában a punch bőrbioopszia segítségével mért intra-epidermális idegrostdenzitással) egyaránt összefüggést mutat. A teljes színváltozásig eltelt idő tükrözi a neuropathia súlyosságát. Az adatok arra utalnak, hogy alkalmazása lehetőséget nyújt a vékonyrost-neuropathia kimutatására is. A perifériás neuropathia egyéb rendelkezésre álló vizsgálómódszereivel történt összehasonlító tanulmányok során e szövődmény kimutatásában a Neuroteszt érzékenysége kiemelkedően magasnak (85–95%), fajlagossága közepesnek (31–68%) bizonyult. Valamelyest alacsonyabb szenzitivitás és specificitás jellemzi a Neurotesztet mint az autonóm neuropathia diagnosztikus módszerét. Fentiek alapján a Neuroteszt a neuropathia diabetica diagnosztikájában leginkább mint elsőként választandó, szűrésre alkalmas vizsgálómódszer használható. Amennyiben a vizsgálat negatív eredményt ad, neuropathia fennállásával érdemben nem kell számolni. Kóros eredmény esetén további diagnosztikus tesztek elvégzése szükséges.

Kulcsszavak: neuropathia diabetica, Neuroteszt, autonóm neuropathia, sensoros neuropathia, cardiovascularis reflexesztek

NEUROTESZT – A SIMPLE, NEW, NON-INVASIVE METHOD IN THE DIAGNOSIS OF DIABETIC NEUROPATHY

Summary

Diagnosis of diabetic neuropathy is based on the San Antonio Consensus Statement. According to it, besides evaluation of cardiovascular autonomic function, quantitative measurement of sudomotor function is suggested being performed for global autonomic function assessment. During the examination with Neuroteszt, in the case of normal sudomotor function, the color of the cobalt-containing indicator plaster placed to the sole will change from blue to pink. If sudomotor function is abnormal, the color of the plaster remains blue. According to the results of comparative studies, abnormal Neuroteszt results correlate with both functional and structural changes characterizing diabetic neuropathy, including decreased intra-epidermal nerve fibre density assessed by skin-punch biopsy. The time until complete color change reflects the severity of neuropathy. Data suggest that the Neuroteszt ena-

bles detection of small fibre neuropathy as well. Neuroteszt is characterized by high sensitivity (85–95%) and lower specificity (31–68%) in the diagnosis of peripheral neuropathy based on findings of comparative evaluations, while the same values are somewhat lower for the detection of autonomic neuropathy. Based on these findings, the use of Neuroteszt in the diagnosis of diabetic neuropathy is suggested as a first choice screening method. If the Neuroteszt result is normal, the patient has most likely no neuropathy. In the case of an abnormal finding, further diagnostic tests are suggested being performed.

Key words: diabetic neuropathy, Neuroteszt, autonomic neuropathy, sensory neuropathy, cardiovascular reflextests

DIABETOLOGIA HUNGARICA 18. (Nº 3.) 197–206. 2010. szeptember

Rövidítések

2DM: 2-es típusú cukorbetegség; **AN:** autonóm neuropathia; **CASE IV:** számítógép-vezérelt érzetküszöb-meghatározó rendszer (computer-aided sensory evaluator); **DNI:** diabeteses neuropathia index (diabetic neuropathy index); **IENFD:** intraepidermális idegrostsűrűség (intra-epidermal nerve fibre density); **NDS:** a neuropathiás károsodás mértéke (neuropathy disability score); **NSS:** neuropathia tünetskála (neuropathy symptom score); **MDNS:** a diabeteses neuropathia súlyosságának mértéke a Michigan-klasszifikáció alapján (Michigan diabetic neuropathy score); **MNSI-Q:** a diabeteses neuropathia súlyosságának Michigan-klasszifikáció alapján történő felmérésére szolgáló kérdőív (Michigan diabetic neuropathy screening instrument questionnaire); **Q-SART:** kvantitatív sudomotoros axonreflexteszt (quantitative sudomotor axon reflex testing); **VPT:** a vibrációérzet küszöbértéke (vibration perception threshold)

Az autonóm neuropathia szervezetünk valamennyi szervrendszerét érintheti, ugyanakkor a követéses vizsgálatok által igazolt kedvezőtlen prognózis egyértelműen a cardiovascularis autonóm neuropathia következménye.^{1,2,3,4,5} A keringési rendszert érintő autonóm neuropathia (AN) a neuropathia-mentes betegekhez képest ötszörösére emeli a betegek halálozását.⁶ A kedvezőtlen prognózist magyarázó potenciális okok sorában a fájdalomtalan szívinfarctus/ischaemia, a keringés és légzés leállása mellett elsősorban a major ritmuszavarok szerepelnek. Az autonóm neuropathia diagnosztikája az elmúlt évtizedekben a cardiovascularis reflextesztek vizsgálatán alapult. E tesztek 1973-ban történt leírásukat^{7,8} követően széles körben elterjedtek, és ma is alkalmasak egyrészt tudományos igényű vizsgálatok elvégzésére, másrészt a gyakorlati klinikai alkalmazás céljaira.^{9,10} A megbízható, noninvasív, kvantitatív eredményt adó és megfelelően reprodukálható¹¹ tesztek elvégzése ugyanakkor viszonylag időigényes, és mindenképpen egészségügyi intézményhez kötött, jóllehet, a számítógépes vizsgálat meghonosítása hazánkban is igen számottevő előrelépést jelentett.¹²

A neuropathia diabetica diagnosztikájának alapját napjainkban is az Amerikai Diabetes Társaság és az Amerikai Neurológiai Akadémia által közösen elfogadott ún. San Antonio Consensus Statement képezi.¹³ Az irányelv az autonóm funkció globális megítélésére a cardiovascularis autonóm funkció vizsgálata mellett a sudomotoros funkció kvantitatív mérését javasolta, azonban – a cardiovascularis reflextesztekkel ellentétben – a sudomotoros tesztek alkalmazása széles körben nem terjedt el.

A sudomotoros dysfunctio klinikai jelentősége

A sudomotoros funkciózavar az alsó testfél hypo-, illetve anhydrosisá révén a talp területén a bőr kiszáradásához, berepedéséhez fissurák, kifejlődéséhez vezethet. Szubjektív tünetként jellemzően a bőr szárazsága jelentkezik, amely súlyos esetben rendkívül kellemetlen lehet. Emellett a rhagadok, fissurák kialakulása a kórokozók számára utat nyithat a mélyebb szövetek felé. Ily módon a sudomotoros dysfunctio is számottevő mértékben hozzájárulhat a diabeteses láb kialakulásához, illetve súlyosbodásához, valamint a

kórfolyamatban fontos szerepet játszó infekciók jelentkezéséhez, jelentősen emelkedik az osteomyelitis kockázata is. Sudomotoros károsodás esetén a talpi fekély kialakulásának valószínűsége a többszörösére nő.¹⁴ A jellemzően fájdalommentes talpi fekélyt napjainkban egyértelműen neuropathiás szövődménynek tartjuk, fennállása esetén az egy éven belüli amputáció kockázata 15%.¹⁵ Az alsó testfél anhydrosis mellett, mintegy kompenzáló eltérésként a felső testfél hyperhydrosis jelentkezhet, így a klinikai panaszok előterében a felső testfél fokozott izzadása állhat.¹⁶

A sudomotoros funkció mérésének lehetőségei

A sudomotoros funkció vizsgálatára a legmegbízhatóbbnak tartott, kvantitatív eredményt adó módszer a Q-SART (quantitative sudomotor axon reflex test), amelynek szenzitivitása magas, 75–90% közötti.

A Q-SART esetében a postganglionális sympathicus sudomotor axon „reflex” működését vizsgáljuk. A reflexív aktiválása hagyományosan iontoforézis formájában alkalmazott acetilkolin segítségével történik. Az acetilkolin a neuroglandularis junction átjutva az M3 muszkarinreceptorokhoz kötődik, és stimulálja a verejtékelválasztást. Ez utóbbi megváltoztatja a készülék részét képező levegőrétegben a nitrogénáram hőtömegét, a változás sudorometer segítségével érzékelhető, és grafikusán ábrázolható. Diabeteses neuropathia fennállása esetén az alsó végtagon a vizsgálat eredménye jellemzően csökkent vagy kiesett sudomotoros funkciót tükröz, ugyanakkor a felső végtagok esetében a válasz gyakran fokozott mértékű. A módszert az FDA (Food and Drug Administration) csak kutatási célra hagyta jóvá, klinikai vizsgálatok céljára nem.^{9,17}

A lézer Doppler-áramlásméréssel megítélt bőrátáramlás ígéretes diagnosztikus lehetőség,¹⁸ azonban egyelőre nem tartják megbízható módszernek.⁹ Ugyanakkor mindkét fenti módszernek helye van a tudományos célra alkalmazott lehetőségek sorában.

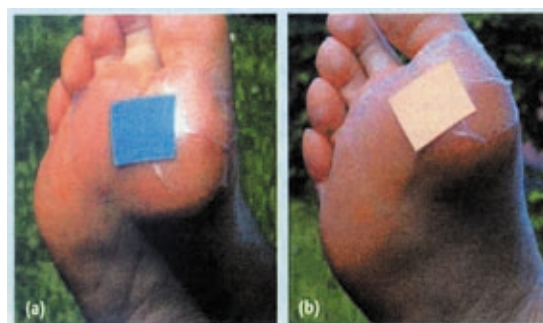
Szükség van-e a sudomotoros funkció egyszerű, non-invazív mérésére a napi klinikai gyakorlatban?

Természetesen szükség van. Bár a San Antonio Consensus Statement egyértelműen javasolta a

sudomotoros tesztek széles körű alkalmazását, az ún. termoregulációs izzadástesztet a korábbiakban széles körben nem terjedtek el. Alkalmazásuk során szemikvantitatív módon a bőrfelület izzadság hatására színváltozást nem mutató, anhidrotikus részét ítélték meg.^{19,20,21,22} Az eddigiekben alkalmazott tesztek összességükben körülményesnek, megbízhatatlannak és időigényesnek bizonyultak.⁹

A Neuroteszt használata során a sudomotoros funkciót egy kobalttartalmú vegyület színváltozásának segítségével detektáljuk. A vizsgálat előtt a lábakat szabadbárába kell tenni, a tapaszt az első vagy a második metatarsusfejec szintjében, a talpi fekélyek predilekciós helyén kell mindkét talpra felragasztani. Callus esetleges fennállása esetén a talp felületén ettől távolabb is alkalmazható. Az indikátor a Co(II)-klorid vízmentes komplexét tartalmazza. Víz jelenlétében a vegyület abszorbeálja a vízmolekulákat, a Co(II)-klorid hexahidrátá alakul, miközben színét kékről rózsaszínre változtatja. Az így keletkező termék stabil, sem a hőmérséklet, sem a fényviszonyok nem befolyásolják a reakció lezajlását. A színváltozáshoz szükséges idő a nedvesség fokától függ. Fiziológiai körülmények között a sudomotoros funkció ép, a színváltozás 10 percen belül végbe megy (1. ábra). A sudomotoros dysfunctio fennállása, a verejtékmirigyek denervációja esetén a színreakció tíz perc alatt sem jön létre, vagy nem teljes körű, a tapaszt foltokban kék marad.²³

Gyakorlati klinikai célra a tíz perc alatt bekövetkező színreakció tekinthető normálisnak, ugyanakkor számos beteg esetében a reakció hosszabb idő alatt, de bekövetkezik. Ez alapján a



1. ábra. A Neuroteszt alkalmazása a neuropathia diabetica diagnosztikájában. A talpra történő felhelyezéskor a tapaszt kék színű (a). Ép viszonyok fennállása esetén a tapaszt színe 10 perc múlva rózsaszínre változik (b), kóros esetben kék marad

teljes körű színváltozásig eltelt időtartam mérése révén a módszer kvantifikálható és tudományos célra is alkalmazható.²⁴

Összehasonlító vizsgálatok

A Neuroteszt alkalmazását számos tanulmányban vetették össze a somaticus és autonóm neuropathia különböző egyéb vizsgálómódszereivel. *Zick és mtsai* sensoros neuropathiában szenvedő, valamint sensoros neuropathiától mentes cukorbeteg és egészséges kontrollok eredményeit vetették össze.²⁵ Sensoros károsodás esetén a Neuroteszt-vizsgálat eredménye a vizsgálat 20 betege közül 18-ban bizonyult kórosnak, a sensoros neuropathiától mentes betegek körében ugyancsak 20 beteg közül 7-ben volt kóros az eredmény. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a sudomotoros károsodás viszonylag korai eltérés, a Neuroteszt-vizsgálat eredménye kóros lehet olyan betegekben is, akikben a sensoros funkció szokásos módszereivel (kalibrált hangvilla, monofilamentum) végzett vizsgálatok eredménye negatív. A szerzők továbbá a módszer előnyeként írták le, hogy – ellentétben a sensoros funkció mérésére alkalmas egyéb diagnosztikai eszközökkel – a Neuroteszt-vizsgálat elvégzése érdemben nem igényli a beteg együttműködését, így az rosszabb beteg-compliance esetén is biztonsággal elvégezhető.²⁵

Liatis és mtsai a sensoros neuropathia fennállását a Neuropathy Symptom Score (NSS), a Neuropathy Disability Score (NDS) és a vibrációs ingerküszöb alapján értékelték,²⁶ tehát a neuropathia tüneteinek és fizikális jeleinek átfogó értékelésére került sor. A Neuroteszt értékelése mellett a standard cardiovascularis tesztek

is vizsgálták. Tanulmányukba 117 cukorbeteg volt bevonva. A sensoros neuropathia prevalenciája 42,7%, a cardiovascularis autonóm neuropathia gyakorisága 37,6% volt. A perifériás sensoros neuropathia kimutatásában a Neuroteszt szenzitivitása 86% volt, míg a specificitás 67%-osnak bizonyult. A Neuroteszt szenzitivitását és specificitását a perifériás neuropathia kimutatásában különböző tanulmányokban az 1. táblázatban mutatjuk be. A cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikájában a Neuroteszt szenzitivitása, illetve specificitása 59,1, illetve 46,1% volt. Súlyos fokú cardiovascularis autonóm neuropathia (az 5 standard cardiovascularis teszt kóros értékét tesztenként 2 ponttal értékelve összesen 6 vagy azt meghaladó pontszám) fennállása esetén az értékek magasabbak voltak, a szenzitivitás 80,9%, a specificitás 50%-nak bizonyult. Megjegyzendő, hogy egyértelmű szoros összefüggés volt kimutatható a vizsgálat során a sensoros és az autonóm neuropathia között.

Spallone és mtsai a Neuropad pontosságát vizsgálták a diabeteses polyneuropathia és cardiovascularis autonóm neuropathia diagnózisában.²⁷ A vizsgálatba 1-es, ill. 2-es típusú diabetesben szenvedőket, összesen 51 főt vontak be. A cardiovascularis autonóm neuropathia fennállását a Ewing-féle standard reflexesztek segítségével értékelték, és legalább két teszt kóros eredménye esetén véleményezték autonóm károsodás fennállását. A perifériás neuropathia fennállását validált pontrendszerek (Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSI-Q, Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS) segítségével, a vibrációs érzetküszöb (vibration perception threshold, VPT) meghatározásával, biothesiometerrel, továbbá a hideg- és melegérzetküszöb (cold/warm thermal perception threshold) mérése révén Medoc készülék segítségével értékelték. A fenti módszerek mellett került sor a Neuroteszt alkalmazására, amely során a teljes színváltozásig eltelt időt is regisztrálták. A kérdőívek és a klinikai vizsgálatok alapján perifériás neuropathia a betegek 39%-ában, cardiovascularis autonóm neuropathia a betegek 22%-ában volt kimutatható. A Neuroteszt-vizsgálat során ugyanakkor a betegek 74%-a esetében a színreakció 10 percen belül sem következett be, ill. nem volt teljes. A kóros Neuroteszt-válasszal rendelkező betegek körében a Valsalva-hányados értéke szignifikánsan alacsonyabbnak, a felállást követő vérnyomáscsökkenés mértéke pedig szignifikánsan nagyobbak bizonyult.

1. táblázat. A Neuroteszt szenzitivitása és specificitása a perifériás neuropathia kimutatásában különböző tanulmányokban

Szerzők	A Neuroteszt	
	szenzitivitása	specificitása
<i>Liatis és mtsai</i> ²⁶	86%	67%
<i>Spallone és mtsai</i> ²⁷	85%	31%
<i>Papanas és mtsai</i> ²⁸	94%	70%
<i>Papanas és mtsai</i> ³¹	95%	68%
<i>Quattrini és mtsai</i> ³⁷	85%	45%

Neuroteszt-vizsgálat során a teljes színváltozásig eltelt idő a Valsalva-hányadossal, a neuropathia tüneteivel, a posturalis hypotóniával és a hidegérzetküszöbkel mutatta a legerősebb korrelációt. Tekintve, hogy a vizsgálat során meghatározták a teljes színváltozásig eltelt időtartamot is, lehetőség nyílt további statisztikai analízisek elvégzésére. Amennyiben a 15 percen belül bekövetkező színreakciót tekintették normálisnak, a Neuroteszt specificitása a perifériás neuropathia diagnosztikájában 31-ről 62%-ra, az autonóm neuropathia diagnosztikájában 27-ről 52%-ra emelkedett, anélkül, hogy a szenzitivitás érdemben változott volna (a perifériás neuropathia esetében 85-ről 80%-ra csökkent, az autonóm neuropathia esetében változatlan módon 82% maradt). *Spallone és mtsai* adatai arra utalnak, hogy a Neuroteszt-vizsgálat alkalmas lehet mind a perifériás, mind az autonóm neuropathia kimutatására. A szerzők véleménye szerint a normális színreakció időtartamának 15 percen történő meghatározása javítja a diagnosztika pontosságát.²⁷

Papanas és mtsai a perifériás neuropathia diagnosztikájában értékelték a Neuroteszt potenciális szerepét. A vizsgálatba 2DM-ben szenvedő betegeket, összesen 104 főt vontak be.²⁸ A perifériás neuropathia fennállását a Diabetic Neuropathy Index alapján véleményezték, e pontrendszer értékeli a bőr szárazságát, callus, infekciók, fissurák, deformitások esetleges előfordulását, az Achilles-reflex kiválthatóságát, talpi fekélyek fennállását, valamint a vibrációs ingerküszöböt, utóbbit 128 Hz-es Rydel-Seiffer-hangvillával vizsgálva. E tanulmányban a Neuroteszt szenzitivitása a perifériás neuropathia kimutatásában 94,4%-nak, a specificitása 69,7%-nak adódott. A perifériás neuropathia prevalenciája Neuroteszt alkalmazása révén valamelyest magasabbnak (74%) adódott, mint a Diabetic Neuropathy Index alapján értékelt előfordulás (68,3%). A 69,7%-os specificitás abból adódott, hogy sudomotoros dysfunctio Neuroteszt segítségével a normális Diabetic Neuropathy Index-szel rendelkező betegek 30,3%-ában is kimutatható volt. E megfigyelés feltételezhető magyarázata, hogy a sudomotoros dysfunctio már a diabetes korai stádiumában kimutatható, amikor is klinikai vizsgálattal neuropathia jelei még nem észlelhetők, és az elektrofiziológiai vizsgálatok eredménye is normális.^{29,30} A tanulmányban a teljes színváltozásig eltelt idő és a Diabetic Neuropathy Index (DNI) pontszám összefüggé-

sét is vizsgálták. A teljes színváltozásig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a Diabetic Neuropathy Index alapján súlyos neuropathiának (5–8 pont) bizonyult betegeknél, mint akiknél mérsékelt fokú neuropathia (DNI: 2,5–4,5 pont) volt kimutatható.

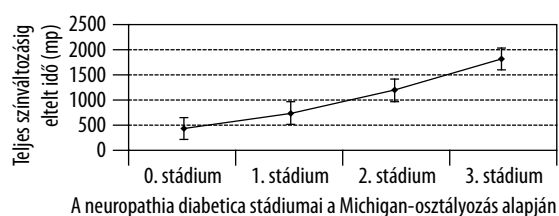
Hasonló eredményre vezetett a Neuroteszt szenzitivitását és specificitását tekintve ugyanazon munkacsoport egy másik vizsgálata is.³¹ Az e tanulmányba bevont 120, 2DM-ben szenvedő beteg körében a klinikai neuropathia fennállását a Neuropathy Disability Score (NDS)³² segítségével értékelték, ugyanakkor elektrofiziológiai vizsgálómódszerek segítségével vezetési sebesség mérésre is sor került. Klinikai neuropathia 83 betegben (69,2%) igazolódott. A klinikai neuropathia kimutatására a Neuroteszt szenzitivitása 95,2%-nak, specificitása 67,6%-nak adódott. Ezek az eredmények igen hasonlóak voltak a Neuropathy Disability Score megfelelő adataihoz viszonyítva: utóbbi esetében a szenzitivitás 94%, a specificitás 62,1% volt. Még kedvezőbbek voltak az adatok, ha a Neuroteszt alkalmazhatóságát a kóros Neuropathy Disability Score előfordulásával vetették össze: e betegeknél a Neuroteszt szenzitivitását 97,8, specificitását 96,4%-nak találták.

E vizsgálat keretében hasonlították össze elsőként a Neuroteszt-adatokat az elektrofiziológiai vizsgálatok eredményeivel. Az utóbbi módszer szenzitivitása a klinikai neuropathia tekintetében 94%, specificitása 62,1% volt, tehát érdemben nem különbözött a Neuroteszt megfelelő mutatóitól. Lassult idegvezetés esetén 97,8%-ban a Neuroteszt is kóros volt, a kóros Neuroteszt-válasszal rendelkező betegek 96,4%-ában csökkent idegvezetés volt kimutatható. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a Neuroteszt a neurofiziológiai paraméterek révén diagnosztizált neuropathia kimutatásában ugyanolyan érzékeny módszer, mint a klinikai neuropathia diagnosztikájában. A kóros idegvezetési paraméterekkel rendelkező betegek körében szignifikáns összefüggés volt kimutatható az idegvezetés károsodásának mértéke és a Neuroteszt teljes színváltozásáig eltelt időtartama között.

Papanas és munkacsoportja egy további tanulmányban, a fenti betegcsoport³¹ körében a Neuroteszt eredményei és a neuropathia diabetica súlyossága közötti kapcsolatot értékelte.³³ A neuropathia fennállását, valamint súlyosságát a klinikai paraméterek és az elektrofizio-

2. táblázat. A teljes színváltozásig eltelt idő a neuropathia diabetica súlyossága (Michigan-klasszifikáció) alapján kialakított csoportokban 120, 2DM-ben szenvedő betegeknél³³

Neuroteszt teljes színváltozásig eltelt idő (másodperc)	A neuropathia diabetica súlyossága a Michigan osztályozási rendszer alapján			
	0. stádium (n=37)	1. stádium (n=44)	2. stádium (n=28)	3. stádium (n=11)
<530	36	0	0	0
>530 és <1000	1	44	1	0
>1000 és <1440	0	0	26	0
>1440	0	0	0	11



2. ábra. A neuropathia diabetica Michigan-klasszifikáció alapján kialakított különböző súlyosságú stádiumai és a Neuroteszt teljes színváltozásig eltelt idő kapcsolata³³

lógiai vizsgálatok eredményét értékelő Michigan-klasszifikáció szerint³⁴ határozták meg. Ez alapján a klinikai vizsgálatok és az idegvezetési sebesség értékeléséből kapott pontok összege határozza meg a neuropathia súlyosságának stádiumát (0 = nincs neuropathia, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = súlyos neuropathia). Az így módon kialakított betegcsoportokban a teljes színváltozásig eltelt idő a neuropathia súlyosságának függvényében fokozatosan emelkedett. Az adatokat a 2. táblázatban, valamint grafikusán a 2. ábrán mutatjuk be. Összességében szignifikáns összefüggés mutatkozott a Neuroteszt során a

teljes színváltozásig eltelt idő és a neuropathia diabetica Michigan-klasszifikáció alapján meghatározott stádiuma között ($p < 0,001$). Amennyiben a teljes színváltozásig eltelt idő az 530 szekundumot nem haladta meg, a 0. stádiumú neuropathia kimutatása szempontjából a Neuroteszt-vizsgálat szenzitivitása 97%-nak, specifitása 100%-nak bizonyult.

A megfigyelések arra utalnak, hogy a Neuroteszt különösen jól alkalmazható a neuropathia szűrésére. Amennyiben a vizsgálat eredménye negatív, neuropathia fennállásával érdemben nem kell számolni. A teljes színváltozásig eltelt idő hosszabb volta súlyosabb neuropathiaformák esetén volt jellemző, a neuropathia súlyossága szerint kialakított egyes csoportokban kapott szenzitivitási és specifitási értékeket a 3. táblázatban tüntettük fel. Az eredmények összességükben amellet szólnak, hogy a Neuroteszt alkalmas az idegkárosodás súlyosságának megítélésére.^{31,33}

A munkacsoport egy későbbi munkájában a Neuroteszt alkalmasságát 123, 2DM-ben szenvedő beteg körében értékelte a vékonyrost-neuropathia kimutatásában.³⁵ A perifériás neuropathiát a már korábban említett Neuropathy

3. táblázat. A Neuroteszt szenzitivitása és specifitása a neuropathia diabetica Michigan-klasszifikáció alapján kialakított különböző súlyosságú stádiumainak kimutatásában, 120, 2DM-ben szenvedő betegeknél³³

Neuropathia súlyossága	Neuroteszt teljes színváltozásig eltelt idő	Szenzitivitás	Specifitás
0	<530	97%	100%
1	530 < és <1000	100%	97%
2	1000 < és <1440	93%	100%
3	1440 <	100	99%

Disability Score, míg a vékonyrostok érintettségét Tipthermmel (hőérzet) és Neurotippel (fájdalomérzet) állapították meg.³⁶ A Neuropathy Disability Score eredményeivel történő összevetés a korábbi tanulmányok adataitól³² érdemben nem különbözött. A vékonyrost-neuropathia kimutatásában a Neuroteszt szenzitivitása 99%-nak, specificitása 78,3%-nak, pozitív prediktív értéke 95,2%-nak, negatív prediktív értéke 94,7%-nak bizonyult. A vékonyrost-neuropathia előfordulása lényegében azonos volt Tipthermmel, illetve Neurotippel (81,3%), valamint Neuroteszttel mérve (80,5%) során. A perifériás neuropathia előfordulása gyakoribb volt Neuroteszt segítségével értékelve, mint a Neuropathy Disability Score alapján kapott érték (74,8%, illetve 65,4%, $p=0,018$).

Neuroteszt: a neuropathia diabetica szűrésére alkalmas egyszerű diagnosztikus módszer

Az eddigi legátfogóbb összehasonlító vizsgálatot *Quattrini és mtsai* végezték.³⁷ A vizsgált 55 cukorbeteg esetében a Neuropathia Disability Score-t (NDS) értékelték: a neuropathia fizikális jeleinek feltérképezéséhez CASE-IV segítségével meghatározták a vibrációs, hideg- és melegérzetkülbséget, valamint a légzési arrhythmia értékét.³⁸ Sor került az orthostaticus hypotonia mérésére, a neuropathia tüneteinek kérdőív segítségével történő felmérésére, valamint a McGill-féle fájdalomkérdőív rövidebb változatának kiértékelésére.³⁹ Punch bőrbiopszia segítségével meghatározták az intraepidermális idegrostdenzitást (rost/mm),⁴⁰ amelynek az életkor és nem alapján korrigált értéke a kóros Neuroteszt-eredménnyel rendelkező betegekben szignifikánsan csökkent az egészséges kontrollszemélyekben mért értékhez képest ($5,02 \pm 0,77$ vs. $11,06 \pm 0,82$; $p=0,02$). A kóros NDS-érték által jellemzett klinikai neuropathia kimutatásában a Neuroteszt szenzitivitása 85%-nak (negatív prediktív érték: 71%), specificitása 45%-nak (pozitív prediktív érték: 69%) bizonyult. A Neuroteszt-eredmények szignifikáns összefüggést mutattak egyrészt a CASE IV eredményekkel, másrészt a neuropathia tüneteivel. A légzési arrhythmia beszűkülése ($p<0,05$), valamint az orthostaticus hypotonia ($p<0,001$) ugyancsak szignifikáns összefüggésben állt a Neuroteszt kóros értékével. Összességében a kóros Neuroteszt-eredmény a neuropathiára jellemző funkcionális és strukturá-

lis eltérésekkel egyaránt összefüggést mutatott. E megfigyelések alapján a neves munkacsoport (amelynek vezetője, *Rayaz Malik* professzor, jelenleg az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportjának [NEURODIAB] elnöke) arra a következtetésre jutott, hogy a Neuroteszt a neuropathia diabetica diagnosztikájában leginkább mint elsőként választandó, szűrésre alkalmas vizsgálómódszer használható.³⁷ Kóros eredmény esetén további diagnosztikus tesztek elvégzése szükséges.

A Neuroteszt reprodukálhatósága

A Neuroteszt intraindividuális reprodukálhatóságát 142, 2DM-ben szenvedő beteg körében vizsgálták.⁴¹ Minden beteget ugyanazon orvos két külön alkalommal, azonos körülmények között vizsgált meg. Mindkét alkalommal regisztrálták a Neuroteszt teljes színváltozásáig eltelt időt. A két vizsgálat eredménye között érdemi különbség nem volt (jobb láb: $r=0,91$, $p=0,001$; bal láb: $r=0,89$, $p=0,001$). A reprodukálhatóság mértéke nem különbözött a sudomotoros dysfunctióban szenvedő, illetve attól mentes betegek körében (mindkét esetben $p<0,001$). A fenti betegek közül 60 esetében az interindividuális reprodukálhatóság megítélésére is sor került: a vizsgálatot egy további orvos is elvégezte, aki nem ismerte az első vizsgálat során kapott eredményeket. Ez utóbbi 60 beteg közül 35-ben a sudomotoros funkció kórosnak, 25-ben normálisnak bizonyult. A jobb láb esetében az első orvos általi vizsgálat során a teljes színváltozásig eltelt átlagos idő 880 ± 351 sec volt, ugyanezen adat a második orvos esetében 901 ± 376 sec-nak bizonyult. Ezen belül sudomotoros dysfunctio fennállása esetén a két orvos által mért adatokat sorrendben feltüntetve az értékek a jobb láb esetében 1251 ± 249 sec-nak, illetve 1270 ± 256 sec-nak, míg hiánya esetén 301 ± 120 , illetve 317 ± 117 szekundumnak adódtak. Valamennyi összefüggés szignifikánsnak bizonyult ($p=0,001$). Az eredmények mellett szólnak, hogy a Neuroteszt reprodukálhatósága kiváló, függetlenül attól, hogy sudomotoros dysfunctio fennáll-e vagy sem.⁴¹

Elvégezheti-e a Neuroteszt-vizsgálatot a cukorbeteg saját magán?

Tentolouris és mtsai tanulmányában a Neuroteszt-vizsgálatot 156 cukorbeteg körében elsőként orvos végezte.⁴² Ezt követően a vizsgálatot a

kapott írásos útmutatás alapján a betegek otthonukban, saját magukon megismételték. A perifériás neuropathia diagnosztikájában a Neuroteszt-eredmények a korábbi, közleményünkben részletesen bemutatott összehasonlító tanulmányok eredményeit reprodukálták: a szenzitivitás 87%-nak, a specificitás 66%-nak, a pozitív prediktív érték 94%-nak, a negatív prediktív érték 79%-nak bizonyult.

Az orvos által, illetve a beteg által végzett vizsgálat eredménye 141 betegben (90,3%) egyezett. A fennmaradó 15 beteg esetében a két vizsgálat eredménye eltért, ezen belül 8 esetben az orvos által értékelt vizsgálati eredmény volt kóros, míg a beteg normálisként értékelte az eredményt. A kérdőív adatai szerint a betegek 20,5%-a igényelt segítséget az önvizsgálat elvégzéséhez. E betegek idősebbek voltak, esetükben mozgásszervi, illetve látásproblémák álltak fenn. Látással összefüggő problémát említett kivétel nélkül mind a 15 beteg, akik esetében az orvos által végzett vizsgálat, illetve az önvizsgálat eredménye eltért. A szerzők következtetése szerint a cukorbeteg meghatározó többsége alkalmas arra, hogy a Neuroteszt-vizsgálatot saját magán elvégezze. Korlátozó tényezőnek a mozgáskorlátozottságot és a látászavart kell tekinteni.⁴²

A Neuroteszt szerepe a cukorbeteg edukációjában

A Neuroteszt egyszerűsége révén a beteg számára elmagyarázható, követhető, és ily módon jól érthető vizsgálat. Megfelelően értelmezhető mind a kóros, mind pedig a normális eredmény. A tapasztalatok arra utalnak, hogy a Neurotesztnek szerepe lehet abban, hogy a beteggel megismertessük az idegrendszeri károsodás részjelenségeként kialakuló száraz láb létrejöttének mechanizmusát és vizsgálatának lehetőségeit.^{24,35} A Neuroteszt a betegek számára kézzelfogható módon jelezheti a kialakult funkciókárosodást, így könnyebben elnyerhetjük az együttműködésüket a láb ápolásában és a neuropathia súlyosabb szövődményeinek megelőzésében. Összességében számottevően javulhat a betegek motivációja is. Hangsúlyozottan emellett szól az a körülmény is, hogy a betegek döntő többsége alkalmas a Neuroteszt segítségével történő önvizsgálat elvégzésére.⁴²

Irodalom

1. Kempler P (szerk.): Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia. Springer, Budapest, 2002.
2. Jermendy Gy, Kempler P, Komoly S: Neurológiai szövődmények diabetesben. (In: Halmos T, Jermendy G /szerk.: Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum. Medicina, Budapest 2002.) 478-511.
3. Kempler P: A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. Orv Hetil 143: 1113-1120, 2002.
4. Vinik, AI, Maser, RE, Braxton, D, Mitchell, B, Freeman, R: Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. Diabetes Care 26: 1553-1579, 2003.
5. Vinik, AI, Ziegler, D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115: 387-397, 2007.
6. Ziegler, D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 10: 339-383, 1994.
7. Wheeler, T, Watkins, PJ: Cardiac denervation in diabetes. Br Med J 4: 584-586, 1973.
8. Ewing, DJ, Campbell, IW, Burt, AA, Clarke, BF: Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. Lancet 2: 1354-1356, 1973.
9. England, JD, Gronseth, GS, Franklin, G, Carter, GT, Kinsella, LJ, Cohen, JA, Asbury, AK, Szigeti K, Lupski, JR, Latov, N, Lewis, RA, Low, PA, Fisher, MA, Herrmann, DN, Howard, JF, Lauria, G, Miller, RG, Polydefkis, M, Summer, AJ: Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy (an evidence-based review). Neurology 72: 177-184, 2009.
10. Kempler P, Putz Zs, Istene I, Németh N, Keresztes K, Körei AE oh., Martos T oh.: A diabeteses neuropathia klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei. Orvostudományok 85: 155-162, 2010.
11. Hernandez E, Pál B, Áry I, Nádas J, Winkler G, Jermendy Gy: A cardiovascularis reflexeszek reprodukálhatóságának vizsgálata diabetes mellitusban. Diabetol Hung 2: 18-20, 1994.
12. Jermendy Gy, Hargittai S: A diabeteses autonóm neuropathia vizsgálata számítógéppel. Diabetol Hung 3: 23-26, 1995.
13. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. Diabetes 37: 1000-1004, 1988.
14. Tentolouris, N, Marinou, K, Kokotis, P, Karanti, A, Diakoumopoulou, E, Katsilambros, N: Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. Diabetic Medicine 26: 302-305, 2009.

15. Boulton, AJM, Vileikyte, L, Ragnarson-Tennwall, G, Apelqvist, J: The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366: 1719-1724, 2005.
16. Cseppekál O, Martos T, Németh N, Kempler P: Sudomotor dysfunctio részjelenségeként jelentkező profúz felsőtestféli izzadás kapcsán felismerésre került diabetes mellitus (esettanulmány). *Magyar Diabetes Társaság XX. Kongresszusa, Tihany, Április 22-25. Diabetol Hung* 18(Suppl 1): 69, 2010.
17. Low, PA, Caskey, PE, Tuck, RR, Fealey, RD, Dyck, PJ: Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 14: 573-580, 1983.
18. Low, PA, Neumann, C, Dyck, PJ, Fealey, RD, Tuck, RR: Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 58: 583-592, 1983.
19. Lang, E, Foerster, A, Pfannmüller, D, Handwerker, HO: Quantitative assessment of sudomotor activity by capacitance hygrometry. *Clin Auton Res* 3: 107-115, 1993.
20. Herrmann, F, Prose, PH, Sulzberger, MS: Studies on sweating. IV. A new quantitative method of assaying sweat-delivery to circumscribed areas of the skin surface. *J Invert Dermatol* 17: 241-249, 1951.
21. Kennedy, WE, Sakuta, M, Sutherland, D, Goetz, FC: Quantitation of the sweating deficit in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 15: 482-488, 1984.
22. Guttmann, L: The management of the quinizarin sweat test (QST). *Postgrad Med J* 23: 353-366, 1947.
23. Young, JA: Cobalt (II) chloride hexahydrate. *J Chem Edu* 80: 610, 2003.
24. Schnell, O, Müller, M, Standl, E: Early detection of changes in the feet of diabetic patients with indicator test Neuropad. *Diabetes, Metabolism and the Heart* 17: 203-210, 2008.
25. Zick, R, Schaeper, T, Deeters, U: Measurement of perspiration in the diabetic foot. *Klinikerzt* 32: 192-194, 2003.
26. Liatis, S, Marinou, K, Tentolouris, N, Pagoni, S, Katsilambros, N: Usefulness of a new indicator test in the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 24: 1375-1380, 2007.
27. Spallone, V, Morganti, R, Siampli, M, Fedele, T, D'Amato, C, Cacciotti, L, Maiello, MR: Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabetic Medicine* 26: 686-692, 2009.
28. Papanas, N, Papatheodorou, K, Christakidis, D, Papazoglou, P, Giassakis, G, Piperidou, H, Monastiriotis, C, Maltezos, E: Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 1-4, 2005.
29. Caccia, MR, Dezuanni, E, Salvaggio, A, Osio, M, Bevilacqua, M, Norbiato, G, Mangoni, A: Sympathetic skin response versus maximum motor and sensory conduction velocity to detect subclinical neuropathy in noninsulin dependent diabetics. *Acta Neurol Belg* 91: 213-222, 1991.
30. Hoeldtke, RD, Bryner, KD, Horvath, GC, Phares, RW, Broy, LF, Hobbs, GR: Redistribution of sudomotor response is an early sign of sympathetic dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 50: 436-443, 2001.
31. Papanas, N, Giassakis, G, Papatheodorou, K, Papazoglou, D, Monastiriotis, C, Christakidis, D, Piperidou, H, Maltezos, E: Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 21: 353-358, 2007.
32. Young, MJ, Boulton, AJ, Macleod, AF, Williams, DRR, Sonksen, PH: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36: 150-154, 1993.
33. Papanas, N, Giassakis, G, Papatheodorou, K, Papazoglou, D, Monastiriotis, C, Christakidis, D, Piperidou, H, Maltezos, E: Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115: 58-61, 2006.
34. Feldman, EI, Stevens, MJ, Thomas, PK, Brown, MB, Canal, N, Greene, DA: A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994.
35. Papanas, N, Papatheodorou, K, Papazoglou, D, Christakidis, D, Monastiriotis, M, Maltezos, E: The New Indicator Test (Neuropad). A valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 33: 257-266, 2007.
36. Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Istenes I, Keresztes K, Jermendy Gy, Kempler P: A distalis típusú, szenoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetol Hung* 16: 157-164, 2008.
37. Quattrini, C, Jeziorska, M, Tavakoli, M, Begum, P, Boulton, AJM, Malik, RA: The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 51: 1046-1050, 2008.
38. Arezzo, JC: New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med* 107: 9-16, 1999.
39. Melzack, R: The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 30: 191-197, 1987.

40. Quattrini, C, Jeziorska, M, Boulton, A, Malik, RA: Reduced VEGF expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 31: 140-145, 2008.
41. Papanas, N, Papatheodorou, K, Papazoglou, D, Christakidis, M, Monastiriotis, C, Maltezos, E: Reproducibility of the New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Short Communication. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 577-581, 2005.
42. Tentolouris, N, Achtsiris, V, Marinou, K, Katsilambros, N: Evaluation of the Self-administered Indicator Plaster Neuropad for the Diagnosis of Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 31: 236-237, 2008.

Közlésre érkezett: 2010. május 4.

Közlésre elfogadva: 2010. augusztus 17.

Levelezési cím: Dr. Kempler Péter
Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.
E-mail: kempet@bel1.sote.hu