

ÉKC Új Szent János Kórház és Budai Egyesített Kórházak, Gyermekdiabetes Szakellátás, Budapest

A perifériás szenzoros neuropathia szűrése Q-Sense készülékkel 1-es típusú cukorbeteg gyermekekben és ifjakban

Blatniczky László dr., Tobisch Borbála dr.

Összefoglalás

Bevezetés: A gyermekkorban induló 1-es típusú diabetes mellitus manifesztációjának utóbbi években tapasztalt anticipációja felveti a késői szövődmények korai szűrésének szükségességét. A neuropathia gyermek-ifjúkorban történő időbeni felismerése és gyakorisága tekintetében a közölt eredmények ellentmondásosak. Kitüntetetten vonatkozik ez a perifériás szenzoros neuropathiára. **Betegek és módszer:** A szerzők az elmúlt három évben 163 (84 fiú és 79 leány) általuk gondozott 1-es típusú diabeteses betegnél Q-Sense®(Medoc) készülékkel mérték a thenar, valamint a láb hát meleg- és hidegérzését. Életkoruk 8–23 év közötti, diabetesük tartama 5–18 év közötti volt. Részletesen ismertetik a Magyarországon még alig használt készülék működési elvét. Adataik alapján nemcsak a klinikai eredményeket, hanem a készülék működését is minősítik. A 32 °C-os kiinduló hőmérséklethez viszonyítva a csökkent melegérzetet >35 °C feletti esetben, míg a hidegérzetet <30 °C alatti észlelés esetén tekintették kórosnak. Eredményeiket a két nem együttes adatainak statisztikai analizisével ismertetik. **Eredmények:** A vizsgálat kivitelezésekor a legfiatalabb gyermekeknel sem merült fel technikai probléma. A módszer szenzitivitása a láb hát melegérése esetében 82%, specifitása 79%. A hidegérzés vizsgálatakor mind a thenar, mind a láb hát felett átlagosan normális értékeket mértek ($30,67 \pm 1,09$ vs. $30,63 \pm 1,53$ °C), míg a szórások nem zárják ki egyes betegeknél a határértéknél alacsonyabb, kóros észlelés lehetőségét. A thenar felett mért melegérés átlagosan nem éri el a kóros mértéket ($33,67 \pm 1,11$ °C), ugyanakkor a láb hát melegérésének átlaga csaknem eléri a határértéket ($34,99 \pm 1,98$). Utóbbi eredmények esetében nem találtak összefüggést az alapvető beteg adatokkal (életkor, a diabetes tartama, HbA_{1c}, inzulinigény), de szoros korreláció volt kimutatható a vizsgálat „belső” szórásával. Betegeik 41,1%-ában volt >35 °C a melegérzet jelzettsége, fiúkban nagyobb gyakorisággal, mint leányokban. E pozitív érzetű betegek közül csak 7 esetben volt kóros ($\leq 6,0$) a hangvilla teszt. **Megállapítások:** A Q-Sense készülékkel történő vizsgálat technikailag könnyen kivitelezhető, a mért eredmények jól reprodukálhatók. Rendszeres szűrésre a láb hát melegérésének vizsgálata a legérzékenyebb módszer. A melegérés csökkenésével pozitív korrelációban nő a „belső” szórás, aminek hátterében az érzéshatár felismerésének gyengülése is állhat. A vékony mielinhüvelyű hőérző rostok károsodása megelőzi a vastag rostokét, ezért a hangvillavizsgálat pozitivitása már csak jelentős károsodás esetén veti fel a perifériás szenzoros neuropathia jelenlétét. Saját eredmények alapján a láb hát melegérésének vizsgálata a funkciózavar korai felismerésére alkalmas. Egyéb neuropathiatesztek eredményeivel összevetve további megfigyelések lesznek hivatottak tisztázni e vizsgálat kezelési indikációt is jelentő értékét.

■ **Kulcsszavak:** 1-es típusú diabetes, perifériás szenzoros neuropathia, Q-Sense készülék

Közlésre érkezett: 2021. március 7. • Közlésre elfogadva: 2021. április 23.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Blatniczky László

ÉKC Új Szent János Kórház Gyermekdiabetes szakellátás

1023 Budapest, Bolyai u. 5-9.

E-mail.: blatniczky.budaigy@gmail.com

Peripheral sensory neuropathy screening with Q-Sense device in type 1 diabetic children and youth

Summary: *Introduction:* In accordance with recent data, anticipation of childhood type-1 diabetes manifestation indicates the need of early screening for late complications. Publications of childhood and adolescent neuropathy related to initial diagnosis and manifestation tend to be controversial, especially on peripheral sensory neuropathy. *Patients and method:* Cold and warm sensations of thenar and foot regions were measured by Q-Sense® (Medoc) for three years in 163 patients (84 boys and 79 girls), aged between 8–23 years, diagnosed with type-1 diabetes mellitus of 5–18 years' duration. Authors – while describing and assessing Q-Sense® (Medoc) sparsely used in Hungary until recently – discuss its operation. Compared to initial temperature of 32 °C, impaired warm and cold sensations were defined as >35 °C and <30 °C, respectively. Results of the two genders are combined and presented by statistical analysis. *Results:* Examinations were carried out without the slightest technical problem even on the youngest children. Sensitivity of the method proved 82% for warm sensation of foot, with specificity of 79%. Both thenar and foot examinations for cold sensation resulted in mean normal data (30.67±1.09 °C and 30.63±1.53 °C, respectively). Standard deviations, however, do not exclude sensations below the defined limit, suggesting the possibility of impairment. Mean of warm sensations measured on the thenar remained below the pathological level (33.67±1.11 °C), while mean of warm sensations measured on the foot nearly approach the limit (34.99±1.98 °C). Regarding the latter, no correlation with basic patient data (age, duration of diabetes, HbA_{1c}, insulin requirement) were revealed, yet there was a close correlation to the internal standard deviation of the test. Warm sensation was indicated as >35 °C in 41.1% of the patients, with higher frequency in boys than girls. Of these patients with positive sensations, the tuning fork test yielded pathological results (≤6.0) merely in 7 cases. *Conclusions:* Screenings by Q-Sense® (Medoc) have proved easy to accomplish, while giving readings of good reproducibility. Testing warm sensations on foot appears the most sensitive method for regular screenings. Internal standard deviation tends to rise in positive correlation with decreased sensation of warmth, possibly caused by impaired sensitivity. As the impairment of myelinated, thermo-sensitive small fibres precedes that of dense fibres, positivity of the tuning fork test indicates the presence of peripheral sensory neuropathy only in patients with definitive neuropathy. Based on authors' results, testing warm sensations on foot is indicative of early detection of dysfunctions, while further evaluation is needed to define its therapeutic value, as compared to other neuropathy tests.

■ **Key words:** type 1 diabetes, peripheral sensory neuropathy, Q-Sense device

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº2) 89–96. 2021. június

DOI: 10.24121/dh.2021.8

Rövidítések:

DSPN: disztális szenzomotoros polyneuropathia (distal sensorimotoric polyneuropathy); **LH:** láb hát; **LHM:** LH-melleg; **LHH:** LH-hideg; **PSN:** perifériás szenzoros neuropathia (peripheral sensory neuropathy); **TH:** thenar; **THH:** TH-hideg; **THM:** TH-melleg

Az 1-es típusú diabetes (T1DM) késői szövődményeinek vizsgálata a gyermekkorú cukorbetegség gondozási gyakorlatában egészen a közelmúltig a retino- és nephropathia szűrésére korlátozódott. A neuropathia szűrése a kevésbé preferált beavatkozások közé tartozott. Oka elsősorban a nemzetközi ajánlások bizonytalan, nem konkretizált véleménynyilvánításában is rejlett. Az ISPAD legutolsó, 2018-as javaslatába végre konkrétum került. Eszerint a neuropathia szűrését 11 éves kortól, illetve 2–5 éves diabetes-tartamot követően évente ajánlott végezni.¹ Nincs ugyanakkor egységes állásfoglalás a szűrés mód-
szereket illetően. Míg az autonóm neuropathia

szűrésének módszertana stabilnak és hatékony-
nak mondható, nem jellemző ez a disztális szen-
zomotoros polyneuropathia (DSPN) szűrésére.
Az elmúlt évtizedben számos munkacsoport hív-
ta fel a figyelmet arra a tényre, hogy miközben
a vese-, illetve szemfenéki késői szövődmények ko-
rai szűrése megoldott, és hatékony intézkedésekre
vezetett, nem jellemző ez a neuropathia szűrésé-
re.² Az érző idegi funkciók vizsgálatára még mindig
a neurofilamentum-, illetve az idegvezetési vizsgá-
latot tartják a legkorszerűbbnek, ugyanakkor a vas-
tag rostok funkcióját minősítendő a hangvillateszt
a legelterjedtebb. Ezek a módszerek azonban nem,
illetve csak részben érintik a hő- és fájdalomérző

vékony rostok funkciójának felmérését. Közel 10 éves az a hipotézis, miszerint T1DM-ben a vékony rostok funkciójavara megelőzi a vastag rostokét.^{3,4} Munkacsoportunk három éve jutott hozzá egy, a vékony rostok funkcióját tesztelő, a hideg-, meleg- és fájdalomküszöb mérésére alkalmas Q-Sense® (Medoc) készülékhez.*¹ A jelen közleményünkben a készülék alkalmazásával szerzett első mérési eredményeinkről számolunk be. Vizsgálni kívánjuk a módszer szenzitivitását, specificitását, valamint betegeink vékonyrost-funkcióját, kitüntetetten a módszer alkalmazhatóságát minősítve a perifériás szenzoros neuropathia (PSN) szűrése szempontjából.

Betegek és módszer

A késői szövődmény szűrést, ezen belül a meleg- és hidegérzés vizsgálatát az általunk legalább öt éve gondozott 163 (84 fiú és 79 leány) T1DM-ben szenvedő gyermek és ifjú esetében végeztük el (*1. táblázat*). A szövődményszűrés során saját gyakorlatunkban az autonóm neuropathia keresésére EKG (S-T szakasz mérés)-t, fekvő és álló helyzetben vérnyomás- és pulzusmeghatározást, a légzési arrhythmia mérését, valamint Valsalva-próbát végeztünk. Ezen túlmenően „neuropad” szudoreakció meghatározás is történik. A taktilis ingerületvezetés felmérésére a láb öregujján végzett hangvilla-tesztet alkalmazzuk. Ezt egészítettük ki a Q-Sense készülékkel történő vizsgálattal.

Q-Sense vizsgálat

Magyarországon elsők között kezdhettük meg a PSN-szűrést a Q-Sense készülékkel.

A műszer legfontosabb tartozéka a detektora, amely egy fűthető/hűthető „ablak”. Ezt a test különböző felületeire helyezve az adott terület, illetve annak megfelelő gerincevelői szegmentum meleg- és hidegérző rostjainak a funkciójáról kapunk képet. A kiindulási hőmérséklet 32 °C.

A vizsgált személynek egyetlen feladata van: amikor érzi az „ablak” hőmérsékletének a kiinduló hőmérséklethez viszonyított emelkedését

vagy csökkenését, azonnal megnyom egy, a kezébe adott kis kapcsológombot. Ezzel megállítja a további hőmérsékletváltozást, ugyanakkor az érzékelővel egybekötött szoftveren rögzül a mért érték. A vizsgálófej hőmérséklete 6 másodperc alatt visszatér a kiindulási értékre, és a beteg egy gombnyomással újra indíthatja a mérést. Az eredmény a vizsgáló személy felé állított képernyőn is látható, oszlopdiagram formájában (ennek elsősorban az esetleges nemkívánatos túlfűtés esetén van jelentősége, mert ilyenkor a vizsgáló személy le tudja állítani a további hőmérsékletváltozást). A mérés egy-egy hőmérsékleti irányba négyszer történik meg. A komputer a négy egyirányú mérés eredményét átlagolja, és megadja a mért értékek szórását is. Az így kapott „intraindividuális” szórás a mérés „belső hibájának” is tekinthető, de egyben jelzi a mért eredmény reprodukciós képességét is. A szórás ugyanakkor elvben a vizsgált személy aktuális koncentrációképességét is tükrözi.

A vizsgálandó személy megfelelő odafigyelését biztosítandó, zárt ajtó mellett nem szólalhatott meg a telefon, a környezetben teljes csendet biztosítottunk, zavaró mozgások és hangeffektusok nélkül. Mivel a fűthető ablak eleve hőérzékeny, ezért a vizsgálat stabil körülményeit szolgálta a helyiség 23 °C-on történő klimatizálása. A vizsgálatot a test bal oldalának két bőrfelületén, a thenaron (TH) (n. radialis, C₆ szegmentum) és a lábháton (LH) (n. peroneus superficialis, L₅ szegmentum) végeztük.

A mérések befejezését követően a műszer szoftvere leletet generál. A program az egyes méréseket oszlopba rendezve ábrázolja, kiszámítja a meleg-, illetve hidegérzés mérési eredményeinek átlagát és azok szórását, majd ezt követően a vizsgált személy előre bevitt személyes adataival együtt leletet nyomtat.

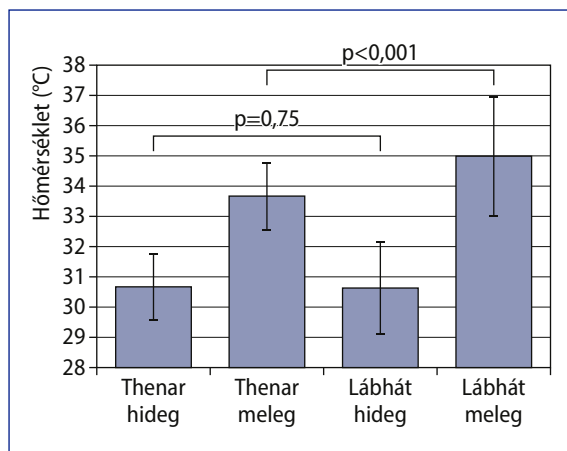
A készülék a hideg indukálta fájdalomküszöb mérésére is alkalmas, ezt azonban – elsősorban etikai megfontolásból – fiatal betegeinken nem alkalmazzuk.

Adataink statisztikai feldolgozása során átlagot, szórást, kétmintás t-próbát számítottunk, valamint regresszióanalízist végeztünk. Meghatároztuk a lábátmeleg- (LHM-) mérés szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értéket.

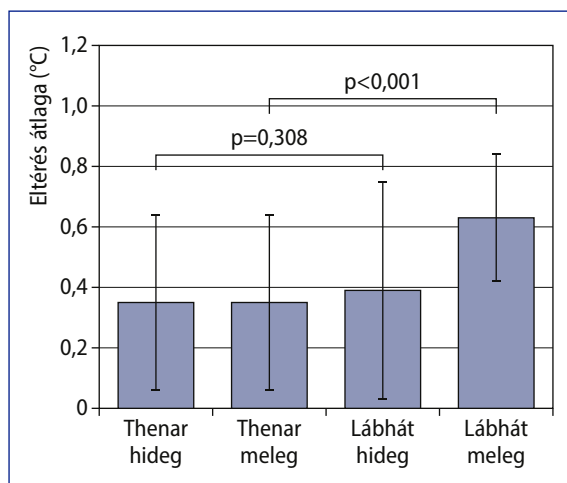
*¹ A Wörwag Pharma Magyarország Kft. és az ÉKC Új Szt. János Kórház és Szakrendelő közötti szerződésnek köszönhetően.

1. táblázat. A vizsgált betegek főbb adatai

	Fiú (n=84)	Leány (n=79)	p
Életkor	15,6±3,7 (8,1–23,0)	16,2±3,9 (8,6–23,9)	>0,1
Diabetes tartama	9,1±2,7 (5,8–18,1)	9,6±3,2 (5,0–17,7)	>0,1
Utolsó HbA _{1c}	7,7±1,40	8,0±1,39	>0,1
Inzulinigény (E/kg/nap)	1,0±0,29	0,97±0,19	>0,1
Pumpakezelés (n)	39	29	



1. ábra. A vizsgált betegek mérési adatai



2. ábra. A mérések intraindividuális szórása (n=163)

Eredmények

A jelen közlemény adatfeldolgozásába gondozottaink első mérési eredményei kerültek.

A vizsgálatot megelőzően valamennyi gyermek és/vagy szülője előzetes tájékoztatást követően aláírással beleegyező nyilatkozatot tett.

Az 1. táblázat adataiból kiderül, hogy a 84 fiú és 79 leány főbb adatai között érdemi különbség nincs ($p>0,1$). A vizsgálatot 5 évnél hosszabb diabetesstartamú betegeinknél végeztük el, és a legfiatalabbak 8 évesek voltak. Ugyanakkor gondozási gyakorlatunkból (amely a felsőfokú végzettség megszerzéséig biztosítja a „gyermek-diabetológiai” gondozást) fakadó, hogy a legidősebb vizsgált betegünk mindkét nemben 23 éves volt. Nem találtunk különbséget sem a HbA_{1c}, sem napi inzulinigény között. A vizsgált személyek egyharmada volt inzulinpumpa-kezelésen.

Tekintettel a két nemre vonatkoztatott diabetológiai adathalmazok azonosságára, a Q-Sense mérési adataink elemzésénél valamennyi beteget egy csoportba soroltuk.

A mérési eredmények értékelésénél – támaszkodva Blankenburg és mtsai⁵ évjáratonként 8-8 egészséges fiú és leány meleg- és hidegérzés-vizsgálatának eredményeire – csökkent melegérzést véleményeztünk $>3,0$ °C-os (>35 °C) meleg-, illetve csökkent hidegérzést minősítettünk $>-2,0$ °C-os ($<30,0$ °C) hidegérték esetén.

Az 1. ábra adataiból kiderül, hogy betegeinkben sem a TH-, (THH), sem az LH (LHH) hidegérzése átlagosan nem érte el a fent megadott kritériumot, ugyanakkor a szórás alapján feltételezhető, hogy vannak közöttük csökkent hideget érzők. A két felület hidegérzési tulajdonsága között nem találtunk szignifikáns eltérést. A melegérzés vonatkozásában alapvetően más a helyzet. A lábhátmeleg- (LHM-) érzés átlagosan eléri a kritikusnak mondható 35 °C-ot (34,99), ugyanakkor a thenarmeleg- (THM-) érzés átlaga ennél szignifikánsan alacsonyabb (33,67) és még az egyszeres szórás sem éri el a 35 °C-ot.

Az intraindividuális szórások további elemzéséből (2. ábra) kiderül, hogy a mérés belső hibáját is jelző szórásértékek a THM, THH és az LHH mérése során átlagosan 0,35 °C-nak bizonyultak ($p>0,3$), ami 0,06–0,65 °C közötti mérési eltérést jelent. Ugyanakkor ez a tényező az LHM-mérések

esetén átlagosan $0,63\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($0,13\text{--}1,13\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti) és szignifikánsan nagyobb, mint a másik három mérési fajtánál. A mérés reprodukibilitását is jelző „belső hiba” az LHM-vizsgálat kivételével egyrészt elenyésző, másrészt nem befolyásolja az információja által hozott döntést. Az LHM-mérések belső szórása a döntést befolyásoló tényező lehet.

A THM-pozitív ($>35,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) betegek száma elenyésző, 13/163, míg a mindkét alkalmazott bőrfelületen kórosan magas hőérzést jelző betegek száma mindösszesen 5/163.

A PNS szűrése szempontjából az LHM-érzés meghatározása tűnik a legérzékenyebb módszernek. Ezért a továbbiakban elsősorban az LHM-vizsgálat eredményeit elemezzük.

A 2. táblázatban az egyes diabetológiai paraméterek és az LHM-érzés adatai között kerestünk regressziós analízissel kapcsolatot. Ebből kiderül, hogy az életkor, a diabetestartam, valamint az aktuális HbA_{1c} nincs érdemi hatással az LHM-érzet alakulására. Ugyanakkor a testsúlykilogrammmra számított napi inzulinigény gyenge pozitív korrelációban van az LHM-érzéssel ($r=0,207$). Kifejezett pozitív kapcsolatot ($r=0,579$) találtunk

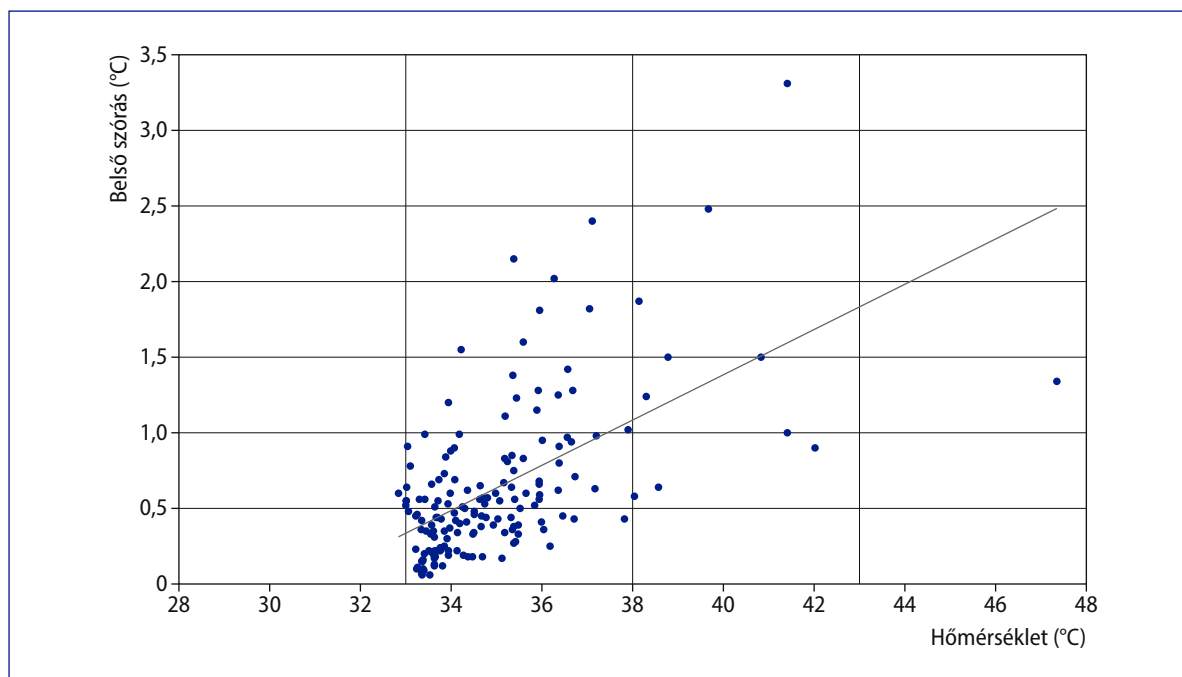
2. táblázat. Az LHM-értékek és a főbb klinikai adatok regresszióanalízise

	r
LHM – diabetes tartama	–0,050
LHM – életkor	0,178
LHM – HbA_{1c}	0,051
LHM – inzulinigény (E/kg/nap)	0,207
LHM belső szórás	0,579

az LHM-mérés eredménye és az intraindividuális szórása között (3. ábra).

Meghatároztuk az LHM-mérést minősítő statisztikai elemeket. Eszerint 95%-os koincidencia esetén ($34,85\text{--}35,33\text{ }^{\circ}\text{C}$ határértékek mellett) az LHM-mérés szenzitivitása 82%, specificitása 79%. Pozitív prediktív értéke 90,6%, negatív prediktív értéke 96,5%.

Az LHM-mérések és az általunk alkalmazott kritériumok alapján a PSN szempontjából veszélyeztetett, illetve pozitív betegek előfordulási gyakoriságát a 3. táblázatban foglaltuk össze. Ebből kiderül, hogy a teljes, általunk szűrt betegcsoportban 41,1% a melegérzést közvetítő



3. ábra. A „belső” szórások az LHM-érték függvényében ($r=0,579$, $p<0,01$)

3. táblázat. A >35 °C-os LHM-értékek megoszlása és a hangvilla-pozitivitás

	LHM >35 °C (n)	%
Összes beteg (n=163)	67	41,1
Fiú (n=84)	41	48,8
Leány (n=79)	26	32,9
Hangvilla ≤6	7/67	10,4

vékonyrost-működés zavara. A fiúkban ez az állapot gyakoribb (48,8%), mint a leányokban (32,9%). Ugyanakkor a csökkent LHM-érzetű betegeknek csak a 10,4%-ában (7 esetben) találtuk pozitívnak (≤6,0) a hangvillatesztet.

Megbeszélés

A késői szövődmények korai szűrésének azok az epidemiológiai adatok is alapos indokát adják, amelyek szerint az elmúlt években – hazánkban is – az incidencia jelentősen megnőtt (+4%/év). Jelenleg Magyarországon 100 000 azonos korú gyermekre évente 21,5 frissen felfedezett cukorbeteg jut. Ezen belül pedig a <4 évesekben az évenkénti létszámnövekedés 6–8% volt, ami ugyan már mérés-klódt, de továbbra is egyre több és egyre fiatalabb korban frissen felfedezett cukorbeteggel kell számolni.⁶ A tendencia pedig napjainkra a manifestációs életkor további ilyen irányú anticipációját jósolja.^{7,8} Amennyiben tehát a serdülés a késői szövődmények megjelenése egyik induktív tényezőjének tekinthető, úgy a jövőben fel kell készülni ezen egyre nagyobb számú, pubertásba kerülő diabeteses gyermek késői szövődményeinek korai, rendszeres szűrésére és szükség esetén a kezelésére.⁹ Míg a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények szűrésére az ellátórendszer többségében fel van készítve, ezen belül neuropathia korai szűrésére vonatkozótt érzékenyítetttségünk nem optimális.¹⁰

A meleg-, a hideg- és a fájdalomérzés vizsgálata alkalmas általunk használt műszer működési paraméterei kiválóak. Kezdeti, elsősorban a módszer minősítését célzó eredményeink alapján megállapítható, hogy használata rendkívül egyszerű, a 8 éves, legfiatalabb betegünk is azonnal értette, mi a teendője a vizsgálat alatt. Ennek is köszönhető, hogy mind a meleg-, mind a hidegérzés

tekintetében igen kedvező intraindividuális szórásokat találtunk. Ez ennyit jelent, hogy a mérés technikailag biztonságos, informatív és elfogadható értékeket ad. Ez a véleményünk megegyező Pfau és mtsa¹¹ tapasztalatával, miszerint vizsgálatok során nem tapasztaltak különbséget a korábban is alkalmazott Thermal Sensory Analyzer és a Q-Sense készülék mérési eredményei között.

Míg a hidegérzés mérésének „belső hibája” elenyésző, az LHM-érzés vizsgálatokor a vizsgálati eredmény szórása a mérési eredmény növekedésével (a melegérzés romlásával) szignifikánsan nő. A mérési eredmények szórása részben az érzet megjelenésétől is függ, így feltételezzük, hogy a melegérzés észlelésének a romlása (belső szórás növekedése) az érzet felismerésének a romlásával is magyarázható.

Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet arra, hogy mentálisan károsodott betegekben a vizsgálat – az optimális kollaboráció hiánya miatt – nem javasolható, sőt a nem kívánatos, a beteg által fel nem ismert esetleges túlfűtés miatt égési sérülésekkel is járhat. Összességében megállapítható, hogy a Q-Sense készülékkel könnyen kezelhető, gazdag információt nyújtó és jól reprodukálható módszer áll rendelkezésünkre a diabeteses gyermekek PSN-szűrésére.

Az irodalmi adatok alapján vizsgálati módszerünk eredményeinek interpretálása nómenklaturakérdéseket is felvet. Az irodalom a hagyományos neuropathiaesetek során a „disztális szenzomotoros polyneuropathiát” (DSPN) szűri, illetve vizsgálja. Az általunk a lábháton és a thenar területén alkalmazott módszer nem vizsgál sem disztális, sem motoros funkciót, hanem kizárólag az úgynevezett „small fiber” (vékony) rostok meleg- és hidegérzetvezetését. Ezért a nómenklaturánkban – egyetértve *Selvarajah* és mtsaival,¹² a perifériás szenzoros neuropathia (PSN) kifejezést alkalmazzuk. A jövő dönti majd el, hogy e korai pozitív funkcionális eltérés része-e és milyen mértékben a DSPN-nek.

A PSN vizsgálati eredményeinek interpretációja és az eredmények értékelése joggal képezheti vita tárgyát is. A funkciózavar megjelenési gyakorisága alapvetően módszerfüggőnek tűnik. *Walter-Höliner* és mtsai¹³ elektrofiziológiai módszerrel az 5,6±3,2 éves diabetesstartamú gyermekek 31,6%-ában találtak DSPN-t, *Ferreira* és mtsai¹⁴ 60,4%-ban. *Höliner* és mtsai egy másik vizsgálatban neurológiai

vizsgálattal 15%-ban, míg az idegvezetési sebesség mérésének módszerével 38%-ban fedeztek fel betegekben DSPN-t, megállapítva, hogy a hagyományos módszerek nem alkalmasak a funkcionális zavar korai felismerésére.¹⁵ *Malik* adatai szerint a diabetesesek 30–50%-ában jelenik meg a neuropathia, mégis úgy véli, hogy ez még mindig aluldiagnosztizáltságot jelent. Véleménye szerint: noha a monofilamentum-, valamint az idegvezetési vizsgálatok a legkorszerűbbnek mondhatók, mégsem alkalmasak a szűrésre.² *Jaiswal* és *mtsai* T1DM-es ifjakban hőérzetvizsgálattal csak 8,2%-ban találtak eltérést,¹⁶ ugyanakkor *Eppens* és *mtsai* 26%-ban.¹⁷

Breiner és *mtsai*⁴ a közelmúltban megerősítették azt a korábbi hipotézist, miszerint a vékony rostok diszfunkciója megelőzi a vastag rostokét.^{18,19,3} Ezért javaslatuk szerint minden módszer, ami a vékony rostok funkcióját vizsgálja, alkalmazható, alkalmazandó a PSN szűrésére. Saját tapasztalatunk szerint a PSN gyanúját felvető hőérzetvizsgálatok közül a lábhát melegérzésének károsodása a leggyakoribb. Az általunk kimutatott 41,1%-os gyakoriság közelít *Nelson* és *mtsai*²⁰ adataihoz, akik idegvezetési vizsgálattal az átlagosan 8 éve diabeteses gyermekek és serdülők 57%-ában találtak neuropathiára jellemző eltérést.

A korai melegérzés-csökkenés okára több magyarázat is lehetséges. A bőrt hideg- és melegérzékeny afferens neuronok innerválják. Ezek az idegsejtek –10 és 42 °C közötti hőmérsékleten folyamatos aktivitás mutatnak. Axonjaik kis átmérőjű (A δ) mielinhüvelyűek, úgynevezett vékony rostok. A melegérzékenységű idegvégződés sűrűsége a bőrben alacsonyabb, mint a hidegérzékenységűeké.²¹ Ez felveti annak lehetőségét, hogy diabeteses eredetű anyagcserekárosodás a relatíve kevesebb melegérző termoreceptor és afferens axon következtében hamarabb jelentkezik. A gerincvelői hátsó szarvba futó érző neuronok anatómiája eltérő. Nevezetesen, a hő-, fájdalom-, és felületes tapintást érzékelő rostok a hátsó szarvban átkapcsolódnak, míg a nyomást, differenciált tapintást, vibrációt közvetítő rostok átkapcsolódás nélkül futnak az agytörzs felé.²² Ily módon a hőérzékelő neuronok axonjai – amennyiben a károsodásuk a periférián kezdődik – hamarabb jelezhetnek funkciókiesést, mint a hosszú axonú, az agytörzsig felfutó, és egyben vastagabb mielinhüvelyű A α és A β neuronok. Ez is magyarázhatja,

hogy vizsgálatunk során a melegérzés csökkenését mutató 67 betegben a vibrációt vizsgáló („gold standard”) hangvillateszt csak 10,7%-ban volt károsnak mondható. Megfigyelésünk egyben alátámasztja *Nelson* és *mtsai*²⁰ véleményét, miszerint a vibrációérzés és a taktilis percepció vizsgálata nem adekvát módszer a neuropathia szűrésére T1DM-es gyermekekben.

Nem találtunk összefüggést a PSN, az életkor, a diabetestartam, illetve az aktuális HbA_{1c} között. A válasz erre a kérdésre nem könnyű. Tekintve, hogy már az alig több mint 5 éve diabeteses betegekben is észleltünk csökkent lábhát-melegérzést, ugyanakkor a 15–18 éve betegekben viszont gyakran nem, a jelenség hátterében esetleg genetikai érzékenyítő tényezők merülnek fel.²³

Joggal merül fel a kérdés, vajon a DSNP diagnosztikájában alkalmazott módszerek palettáján hová helyezhető el a szenzitivitásában és specificitásában magas fokúra minősíthető Q-Sense készülékkel mért LHM-vizsgálat. A torontói Diabeteses Neuropathia szakértői csoport leszögezi, hogy az idegvezetési tesztek rendellenességei lehetnek ugyan szubklinikusak is, de a neuropathia első objektív kvantitatív jelzésére a legalkalmasabbak.²⁴ Ugyanakkor csak a már megerősített DSPN esetén javasolják a vékony rostú (így a hőérző) idegek vizsgálatát. *Devigli* és *mtsai*²⁵ véleménye szerint a szenzoreltérések önmagukban nem elegendőek a DSNP diagnózisának a kimondásához, a pozitív vélemény kimondásához egyéb tesztekkel kell azokat kombinálni.

Kezdeti eredményeink alapján úgy véljük, hogy a Q-Sense készülékkel történő hőérzetvizsgálatok jól reprodukálhatók. A szűrővizsgálat során a legérzékenyebb pozitív választ az LHM-érzés vizsgálata adja. Az LHM-érzés vizsgálata kellő szenzitivitású és specificitású, jól differenciál és alkalmas a PSN korai megjelenésének a szűrésére, ezért ennek évenkénti ismétlése indokolt. A mérések rendszeres alkalmazása segíthet a DSPN veszélyének korai felismerésére, és további rendszeres ellenőrzés és hatékony beavatkozások (pl. anyagcsere-egyensúly javítása) motiválására készítheti mind a beteget, mind a gondozó csapatot.

Eredményeink természetesen számos egyéb kérdést vetnek fel. További elemzések, longitudinális vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, vajon a hidegérzés károsodása, illetve az egyéb

neuropathiatesztekkel történő kombináció megnyílna segíti a korai felismerést és az eredményes preventív, illetve kuratív kezelés indikálását. Ugyancsak részletes elemzést igényel a módszer eredményeinek összevetése az autonóm tünetek, valamint az egyéb szervekre vonatkozó késői szövdmények tüneteivel. Mindezen felvetett vizsgálati igények nem befolyásolják azt a kialakult véleményünket, miszerint a Q-Sense készülékkel

történő vizsgálat eredményesen és rendkívül hatékonyan egészíti ki a DSPN-vizsgálatok palettáját.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki Szabó Gabriella diabetológiai szakápolónak a vizsgálatok lelkiismeretes, pontos végzéséért.

Irodalom

- Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al.: ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl. 27): 262-274. DOI: 10.1111/pedi.12742
- Malik RA: Diabetic neuropathy: a focus on small fiber. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 36(Suppl. 1): e3255. DOI: 10.1002/dmrr.3255
- Malik R, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D on behalf of the Toronto Consensus Panel on diabetic sensorimotor polyneuropathy: Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 678-684. DOI: 10.1002/dmrr.1222
- Breiner A, Lovblom LE, Perkins BA, Brill V: Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients? *Diabetes Care* 2014; 37: 1418-1424. DOI: 10.2337/dc13-2005
- Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, et al.: Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *PAIN* 2010; 149: 76-88. DOI: 10.1016/j.pain.2010.01.011
- Soltész G, Kozári A, Cvenitsné Árkus Á: Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Hálózat: A gyermekkori (0–14 év) 1-es típusú diabetes incidenciájának alakulása Magyarországon (2014–2018). 30 éves a Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Hálózat. *Diabetol Hung* 2019; 27(4): 221-226.
- Patterson CC, Dahlquist G, Gyürüs É, Green A, Soltész Gy and the Eurodiab Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680): 2027-2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer L, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T: Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62: 408-417. DOI: 10.1007/s00125-018-4763-3
- Barkai L, Kempler P, Vámosi I, Lukács K, Marton A, Keresztes K: Periferal sensory nerve dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15(3): 228-233. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199803)15:3<228::AID-DIA551>3.0.CO;2-8
- Barkai L, Madácsy L: Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1995; 73: 515-518. DOI: 10.1136/adc.73.6.515
- Pfau DB, Greffrath W, Schilder A, Magerl W, Ohler C, Westermann A, et al.: Technical and clinical performance of the therm-test „Q-sense” with the „Thermal Sensory Analyzer” TSA in diabetic patients and healthy volunteers. *Eur J Pain* 2019; 23(10): 1863-1878. DOI: 10.1002/ejp.1461
- Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al.: Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 12: 938-948. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6
- Walter-Höflner I, Barbarini DS, Lütshg J, Blassnig-Ezeh A, Zanier U, Saely C, et al.: High prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: results from a five-year prospective cohort study. *Pediatr Neurol* 2018; 80(3): 51-60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017
- Ferreira N, Silva IN, deOliveira JT: High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(11): 1087-1094. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.11.1087
- Höflner I, Haslinger V, Lütshg J, Müller G, Barbarini DS, Fussenegger J, et al.: Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol* 2013; 49(3): 171-177. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.014
- Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al.: Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3903-3908. DOI: 10.2337/dc13-1213
- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Haward NJ, et al.: Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1300-1306. DOI: 10.2337/dc05-2470
- Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR: Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001; 57: 1701-1704. DOI: 10.1212/wnl.57.9.1701
- Loeth S, Stalberg, Jorde R, Mellgren SI: Early diabetic neuropathy: thermal threshold and intradermal nerve fiber density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol* 2008; 255: 1197-1202. DOI: 10.1007/s00415-008-0872-0
- Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, et al.: Comparison of conventional and non invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 305-310. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2006.00208.x
- Jänig W: Periferal thermoreceptors in innocuous temperature detection. *Handb Clin Neurol* 2018; 156: 47-56. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00002-3
- Lubics A: Gerincvelői gyökerek (in: Ábrahám H, Ács P, Albu M, Bajnóczky I, Balás I, Benkő A, et al.: Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. TÁMOP-4.1.2.A1 PTE Dialóg Campus 2016).
- Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, Louraki M, Kanak-Gattenbein C, Kanavakis E, et al.: Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: diagnosis, pathogenesis and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35(7): e3178. DOI: 10.1002/dmrr.3178
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy expert Group: Diabetic neuropathies: update on definition, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303
- Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Matchi M, Salvi E, et al.: Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain* 2019; 142(12): 3728-3736. DOI: 10.1093/brain/awz333