

Dr. Kempler Péter

Neuropathiák

Összefoglalás

A neuropathiák körülbelül egyharmadát diabeteses, egyharmadát alkoholos eredetűnek tartják, a harmadik harmadot kitevő kórokok sorába több száz betegség tartozik. A legismertebb a neuropathia diabetica, mely a cukorbetegség egyetlen, a szervezet egészét érintő szövődménye. Létrejöttének pontos mechanizmusa ma még nem tisztázott, kialakulásában részben metabolikus, részben vascularis tényezőknek van szerepük. A szerző a somaticus és autonom neuropathia legfontosabb klinikai jelegzetességeit áttekintve, elsősorban a gyakorló orvos számára legfontosabb ismereteket igyekezett összefoglalni. A diagnosztikai lehetőségek számbavétele során kiemeli azokat az egyszerű, gyors, non-invazív és kvantitatív eredményt adó vizsgálómódszereket, amelyek hazánkban voltaképpen minden orvos számára elérhetőek lehetnek. A terápiával foglalkozó részben kiemeli az újkori kezelési lehetőségeket (benfotiamin alpha-liponsav).

Bevezetés

A neuropathia az esetek döntő többségében nem önálló kórkép, hanem más betegségek részjelensége, illetve szövődménye. Ebből adódóan a lehető legszélesebb értelemben vett interdiszciplináris témakörrel van szó: elsősorban a neurológia és a belgyógyászat határterületéről, de fontosak az urológiai, sebészeti, gyermekgyógyászati és rehabilitációs aspektusok is. Napjainkban a neuropathiák körülbelül egyharmadát diabeteses, egyharmadát alkoholos eredetűnek tartják, a harmadik harmadot kitevő ritkább kórokok sorába immár több száz betegség tartozik¹. A gyakorló orvos számára ez utóbbiak közül az alkoholos és nem alkoholos eredetű

idült májbetegségekben, uraemiában, porphyriákban, haematológiai és autoimmun betegségekben, fertőzések és malignus betegségekben, valamint a neurológiai betegségekben előforduló neuropathiák a legfontosabbak. A neuropathiákkal kapcsolatos ismereteink igen jelentős hányada - így az e közleményben foglaltak meghatározó része is - a cukorbetegtegeken leírtakon alapul.

A neuropathia még napjainkban is kissé „mostohagyereke” a diabetológiának, és ennek vannak objektív okai is. A nephropathia nyilvánvalóan a belgyógyász, illetve a diabetológus, míg a retinopathia egyértelműen a szemész hatáskörébe tartozik. Ugyanakkor a neuropathia sajnos sok esetben a belgyógyász és a neurológus között marad, a „senki földjén”. A diabetes mellitus szövődményeként kialakuló idegrendszeri károsodást az orvostudomány évtizedeken keresztül egy érdekes és ritka eltérésként tartotta számon: a szövődmény valódi klinikai és prognosztikus jelentőségére az elmúlt egy-két évtizedben derült fény.

A neuropathia kialakulásának oka pontosan napjainkban sem tisztázott. Úgy tűnik, hogy a korábban sokkal élesebben elkülönített két fő mechanizmus: a microangiopathia, illetve azok a metabolikus utak, melyeken keresztül a hyperglycaemia különböző idegelemeket közvetlenül károsító hatása érvényesül, a valóságban közelebb állnak egymáshoz. A kapcsolódási pont a nitrogén-monoxid (EDRF, endothelin derived relaxing factor) lenne, melynek termelődését az endoneurális véráramlás károsodása, illetve a hyperglycaemia okozta oxidatív stressz egyaránt csökkenti. A pathogenezisben fontos szerepe van a fehérjék nem enzimatisz glikációjának.

A neuropathia gyakori szövődmény. Diabetesesekben a legin-

kább mérvadó, nagy esetszámot felölelő epidemiológiai tanulmányok alapján a gyakoriság IDDM-ben 13-54 százalék közöttinek (medianérték: 32 százalék), NIDDM-ben 17-45 százalék közöttinek (medianérték ugyancsak 32 százalék) bizonyult². Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat keretében hazánkban vizsgált 141 IDDM betegben a neuropathia prevalenciája 23,6 százalék volt. Kórházban fekvő betegeken végzett hazai vizsgálatok szerint az előfordulás magasabb, 50-70 százalék közötti. Krónikus májbetegtegen történt vizsgálatok eredményei szerint a szövődmény gyakorisága eléri, illetve meghaladja a cukorbetegtegekben észlelt prevalencia értékét.

Klinikai kép

Az idegrendszeri károsodás részjelenségeként kialakuló tünetegyüttes számos felosztása lehetséges, a gyakorlatban a leginkább a klinikai kép alapján történő felosztás terjedt el. A Watkins-féle beosztás egyfelől az alapvetően progrediáló tendenciájú sensoros és autonom neuropathiát, másfelől a fájdalmas-, mono- és radiculopathiákat különíti el: ez utóbbiak általában hosszabb távon javulhatnak is⁴. A potenciálisan javuló neuropathia fajták körébe tartozik a motoros károsodás is. A módosított Watkins-féle beosztást az 1. táblázatban mutatjuk be. A fájdalmas-, motoros-, mono- és radiculopathiák általában idősebb, NIDDM-ben szenvedő férfibetegekben fordulnak elő, jellemző a vascularis etiológia. Hangsúlyozandó, hogy e neuropathia fajták alapvetően nem anyagcsere-függőek: a szénhidrát-anyagcserezavar sok esetben csak enyhe fokú.

Somaticus neuropathia

A motoros károsodás általában demyelinizációs jellegű. Első tü-

Dr. Kempler Péter
Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Belgyógyászati Klinika
1038 Budapest, Korányi S. u. 2/a

A neuropathiák felosztása a kórlefolyás alapján

	Fájdalmas, motoros és mononeuropátia, radiculopathia	Sensoros és autonom neuropathia
Kezdet	Akut	Fokozatos
Diabetes fennállása	bármilyen	többnyire hosszú
Diabetes egyéb szövődményei	általában nincsenek	gyakoriak
Diabetes típusa	NIDDM>IDDM	IDDM=NIDDM
Nem	férfi>nő	férfi=nő
Kórlefolyás	javul(hat)	progrediál

/Watkins (1992) nyomán, módosítva/

1. táblázat

netként legtöbbször a kiskézizmok atrophija figyelhető meg, mely fő jellemzője lesz a „diabetikus kézként” leírt entitásnak. A motoros neuropathia súlyos formái mozgáskorlátozottsághoz, illetve mozgásképtelenséghez vezethetnek és igen gyakran figyelhetők meg krónikus alkoholizmusban szenvedő betegekben. Érdemes megjegyezni, hogy az e betegekben gyakori vakság hátterében is neuropatiás károsodás, opticus laesio áll. Az esetek többségében renyhe vagy kiesett az Achilles- és patella reflex, gyakori a járáskor jelentkező bizonytalanságérzet.

Az amyotrophia az alsó végtagok és a medenceöv szimmetrikus, fokozatosan progrediáló (ritkábban akut kezdetű) bénulását jelenti. Fájdalom, izomatrophia és izomrángások alkotják a legfontosabb tüneteket, melyeket általában testsúlycsökkenés kísér, így e betegekben gyakran történnek vizsgálatok tumor kimutatására.

A focalis neuropatiák sorában egyetlen ideget -mononeuropathia-, illetve egyidejűleg több külön ideget - mononeuropathia multiplex- érintő károsodást különböztethetünk meg. A felső végtagon a *n. ulnaris* és a *n. medianus*, az alsó végtagon a *n. cutaneus femoris lateralis* és a *n. peroneus* érintettsége a gyakori. A hirtelen kezdetű, általában jelentős fájdalommal járó kórképek nem mutatnak összefüggést sem a diabetes kezelési módjával, sem az anyagcsere állapottal.

A *n. medianus* károsodására jel-

lemző az éjszaka fokozódó, kellemtelen, sokszor égő jellegű fájdalom, mely a felkarra is ráterjedhet. A *n. ulnaris* sérülésének jellegzetes következménye az úgynevezett karomállás. A kis kézizmok atrophija látható a metacarpophalangeális ízületek extensioja és az interphalangeális ízületek flexioja mellett.

A *n. femoris cutaneus lateralis* sérülése esetén a comb elülső-külső felszínén alakul ki érzészavar. Idült károsodása a „meralgia parasthetica”, mely a comb külső oldalán megjelenő zsibbadás, néha égő fájdalom. A *n. peroneus* bénulása esetén a „lógó lábfej” képét láthatjuk, mely a lábfej extensor izmainak működéskiesése következtében alakul ki. Emiatt a beteg járáskor a lábát kénytelen magasra emelni, hogy lábujjai ne akadjanak a talajba.

A radiculopathia (valójában truncalis mononeuropathia) főként fájdalommal és - gyakran hyperaesthesia formájában jelentkező - sensoros károsodással jár, mely a gyöki elosztást követi. A rapid kezdetű, általában egyoldali panaszok leginkább thoraco - abdominalis lokalizációjúak, így gyakran heveny mellkasi vagy hasi kórkép gyanúját keltik.

A fájdalmas neuropathia önálló kórforma, bár a fájdalom lehet sensoros és motoros tünetek kísérője is. Típusos esetben akut kórképről van szó, a fájdalom jellege leginkább égő, szűrő, zsibbadó, lancináló, neuralgiás vagy görcsös szokott lenni: sok eset-

ben kiváltó ok nélkül jelentkezik, de igen gyakori a szokásos tapintási ingerekre kiváltódó fájdalom is. Jellemző a tünetek éjszakai fokozódása. A járás a fájdalmat inkább enyhíti: ennek fontos szerepe van az ischaemiás eredetű alsó végtagi fájdalomtól való elkülönítésében. E kórforma nem ritkán a cukorbetegség felfedezését követően észlelhető, jelentkezését diabetikus cachexia-ként is leírt nagyfokú testsúlycsökkenés előzi meg. Ilyen esetekben a panaszok -paradox módon- időben az inzulinkezelés megkezdésével esnek egybe, majd az anyagcserehelyzet stabilizálásával és a testsúly újbóli normalizálásával párhuzamosan fokozatosan, hónapok alatt megszűnnek. Nem az inzulinkezelés, hanem éppen ellenkezőleg, az azt megelőző anyagcsere-zavar tehát a feltételezett fő kóroki tényező.

A sensoros neuropathia alapvető jellemzője a főként a végtagokon jelentkező érzészavar. Általában az alsó végtagokon jelentkező panaszok a súlyosabbak. Típusos esetben szimmetrikus, harisnya- és kesztyű kiterjedésű érzéskiesés mutatható ki. Előrehaladottabb esetekben a fonákérzés, bizsergés, illetve zsibbadás egyre kifejezettebbé válik, és gyakran fájdalom is megjelenik. E panaszok általában éjjel a legkifejezettebbek, a beteg gyakran a takaró érintését sem tudja elviselni.

A proprioceptív funkció ép volta döntő jelentőségű járáskor, különösen egyenetlen talajon, illetve amikor a testsúly csak egy lábra nehezedik és ezért az alátámasztási felület csökkent. Perifériás neuropathia fennállása esetén az időskorúak elesésének kockázata hússzoros, e betegekben gyakran már egy kis botlás, vagy egyensúlyzavar is eleséshez vezethet. A betegek jelentős mértékben a látás révén kompenzálják a somatosensoros károsodást.

Autonom neuropathia

Az autonom neuropathia (AN) a szervezet egészét érintheti. A

parasympathicus rostok károsodása általában korábban és kiterjedtebb formában jelentkezik, mint a sympathicus neuropathia^{1,5-7}.

Cardiovascularis autonom neuropathia

Az AN komplex tünetegyüttesén belül a keringési rendszer károsodása diagnosztikus, klinikai és prognosztikus szempontból egyaránt kiemelt jelentőségű. A nyugalmi tachycardia dominálónan parasympathicus funkciózavar következménye és a leggyakrabban hívhatja fel a figyelmet AN fennállására. Az utóbbi években derült ki, hogy a tachycardia korántsem benignus eltérés, hanem önmagában is a halálozás emelkedéséhez vezet, a Framingham tanulmány immár 36 éves követési adatainak elemzése során egyértelmű összefüggést találtak a nyugalmi szívfrekvencia emelkedése és a cardiovascularis eredetű halálozás között.

Az orthostaticus hypotonia általában jelentős intraindividuális ingadozást mutat és nagyon gyakran tünetmentes lehet. Az AN önmagában, ischaemiás szívbetegség hiányában is a balkamra funkció károsodásához vezetett. A QT-távolság megnyúlása arrhythmiaiak - elsősorban kamrai eredetű ritmuszavarok - gyakoribb jelentkezéséhez vezet. A QT-távolság megnyúlása frissen felfedezett NIDDM-ben szenvedő betegek követéses vizsgálata során a cardialis eredetű halálozás megbízható előrejelzőjének bizonyult. A megnyúlt QT-távolság májcirrhosisban szenvedő betegekben is a kedvezőtlen prognózis független prediktora⁸. Autonom neuropathia és a QT-távolság megnyúlása már frissen felfedezett IDDM-ben szenvedő betegek egy részében is igazolható⁹. Prospektív vizsgálat során lesz majd eldönthető, hogy a QT-távolság frissen felfedezett IDDM-ben szenvedő betegekben kimutatható megnyúlása reverzibilis, funkcionális eltérés-e, mely az insulinkezelés bevezetésével párhuzamosan normalizálódik, vagy pedig egy, a fokozott cardiovascularis kockázatot tükröző markerről van szó¹⁰.

A cardiovascularis AN részjelenségeként gyakori a coronaria ischaemia és infarctus atípusos, vagy fájdalomtalan formában való előfordulása. E szövődmény kiemelt jelentőségű: cukorbetegekben az infarctus amúgy is a leggyakoribb halálok, fájdalomtalan formában való jelentkezése a diagnózist nehezebbé, a prognózist rosszabbá teszi. Nem magyarázható tüdőoedema, hányás, collapsus vagy szénhidrát-anyagcsere helyzet hirtelen romlása hátterében mindig gondolni kell infarctus lehetőségére is.

Az AN súlyosságával összefüggést mutatva megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológias napszaki ingadozása, elmarad az éjszaka folyamán ép viszonyok között bekövetkező szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés¹¹. Az ily módon magasabb szívfrekvencia- és vérnyomás bal kamra hypertrophiához, és ezen keresztül a mortalitás emelkedéséhez vezet. Ritka, súlyos szövődményként (gyakran a perivagy posztoperatív szakban) a keringés és légzés leállása következhet be. Fenti súlyos szövődmények a felelősek az AN követéses vizsgálatokban is igazolt rossz prognózisért. Egyre több közvetlen összefüggést fedeztek föl az autonom neuropathia és a tisztázatlan eredetű, hirtelen halálozások között.

Az autonom neuropathia egyéb megjelenési formái

A gastrointestinalis traktus esetében különböző súlyosságú motilitászavarokról van szó¹². A megnyúlt nyelési tranzitidő kedvez a reflux oesophagitis kialakulásának. Gyakoriak a gyomor-motilitás különböző súlyosságú zavarai. Gyakran a jelentős motilitászavar sem jár semmiféle panasszal. A legelőrehaladottabb esetekben, késői szövődményként gastroparesis alakulhat ki, mely a táplálék felszívódásának változásához, súlyosabb esetekben hányáshoz vezethet. A gastroparesis az anyagcserehelyzet labilitásának, illetve a Brittle-diabetesnek az egyik fontos oka:

elsősorban nem magyarázható hypoglycaemiák gyakori jelentkezése esetén érdemes gondolni a fennállására. A diabeteses diarrhoea sok esetben éjszakai rohamok formájában jelentkező súlyos, vizes hasmenés, mely inkontinenciával járhat, fájdalommal viszont általában nem. Az AN gastrointestinalis manifestációjaként a leggyakrabban obstipatioval találkozunk. A gastrointestinalis motilitás csökkenése akut módon is bekövetkezik a vércukor gyors és jelentős mértékű emelkedésének hatására. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy az általában hyperglycaemiával is járó myocardialis infarctus tüneteihez cukorbetegekben igen gyakran csatlakozik hányás.

Az epehólyag súlyos esetben atoniáig fokozódó motilitászavara cholelithiasis gyakoribb előfordulásához vezet. Az epeköbetegség idült májbetegségekben szenvedőkben is gyakoribb, lehetséges, hogy ennek is az AN a magyarázata. A fájdalomtalan infarctushoz hasonlóan az AN következtében akut hasi kórképek lezajlása is fájdalomtalan vagy atípusos lehet¹³.

Az urogenitalis tünetek sorában igen fontosak a vizeletürítési zavarok. Az autonom károsodás progressziójával párhuzamosan a residuum mennyisége növekszik. Erre kezdeti stádiumban elsősorban a ritkább vizeletürítés hívhatja fel a figyelmet, jellemző továbbá, hogy a vizelet sugara gyengül, a vizeletürítés időtartama egyre hosszabbodik. A vizeletürítés zavara hozzájárul a cukorbetegben egyébként is gyakori húgyúti fertőzések kialakulásához. Nagy gyakorlati jelentőségű az autonom károsodással összefüggő, valamint a prostatahypertrophia okozta vizeletretentio elkülönítése. Az impotencia egyes adatok szerint az AN igen korai tünete lehet, összefüggésük vitatott kérdés. Az AN okozta erekcióképtelenség - mely paraszimpatikus károsodás következménye - fokozatosan alakul ki, állandó és irreverzibilis: éjszakai merevedés nem fordul elő. A

sympathicus beidegzés kontrollja alatt álló ejakulációs képesség általában csak későbbvész el.

A sympathicus rostok denervációja következtében létrejövő peripheriás értágulat és a megnyíló arteriovenosus shuntök révén jelentősen fokozódó véráramlás egyes ritka esetekben igen nagyfokú, terápiásan nehezen befolyásolható peripheriás oedemák keletkezéséhez vezethet. Hasonló módon fokozódhat a csontok vérátáramlása is, mely a csontállomány felritkulását hozhatja létre¹⁴.

Ilymódon kisebb traumák is jelentősebb csontdestrukciót eredményezhetnek. A sudomotor funkció károsodása a felső testfél hyperhydrosisához és ezzel párhuzamosan az alsó testfél hypo-, vagy anhydrosisához vezethet. AN fennállása esetén kórossá válhatnak -meglassulhatnak- különböző pupilla reakciók, ennek különösen éjszakai autövetetés során lehet jelentősége. Az AN és a hypoglycaemia érzet összefüggése vitatott: feltételezik, hogy szimpatikus károsodás esetén a hypoglycaemiát kísérő, adrenerg aktivációt jelző tünetek elmaradhatnak, így a hypoglycaemia hirtelen tudatvesztés formájában jelentkezhet. Ugyanakkor AN fennállása esetén gyakoribb a külső személy segítségét igénylő, súlyos hypoglycaemiás epizódok előfordulása¹⁵.

A neuropathia szerepe a diabeteses láb kialakulásában

Napjainkban már egyértelmű, hogy a diabeteses láb kialakulásában a neuropathia szerepe a meghatározó¹⁶. A legfontosabb aetiológiai tényező a sensoros neuropathia: a tapintás-, hő- és fájdalomérzet károsodása következtében a beteg gyakran nem vesz tudomást az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, sokszor mindennapos, részben nyomás által okozott sérülésektől. Ilymódon trophicus (újában neuropathiának is nevezett), típusosan fájdalomtalan ulcus keletkezhet, mely melegágya az általában polimicrobás fertőzéseknek. Fontos összetevője a folyamatnak a talpi nyomás emelkedése is. A

diabeteses láb kialakulásához hozzájárul az AN is: a sudomotor funkciózavar következtében az alsó testfél izzadása csökken, így a bőr berepedezik és könnyebben kisebesedik, könnyebbé válik az infekcióknak a mélyebben fekvő szövetek felé terjedése is. Az osteoarthropathia és a megváltozott statika ugyancsak szerepet játszik a folyamat progressiójában. Sok esetben amputáció elvégzése válik szükségessé. Napjainkban a fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk felét cukorbetegesen végzik. A neuropathiás eredetű elváltozások, a gangraenát is beleértve, megfelelő kezelés mellett lényegesen jobb gyógyhajlamúak, mint az ischaemiás eredetűek, és az amputáció is sokkal gyakrabban kerülhető el. A neuropathiás és az ischaemiás láb elkülönítésének legfontosabb szempontjait a 2. táblázat tartalmazza.

Diagnosztika

A neuropathia sokszínűségét tükrözi a diagnosztika összetett volta is. A neuropathia fizikális jeleinek sorában a leglényegesebb eltérések a következők lehetnek: az Achilles és patella reflexek kiesése, a végtagokon típusosan haris-

nya és kesztyű elosztású, valamint a sternum középvonalának megfelelő hypaesthesia, illetve érzéskiesés, a lábon trophicus fekélyek előfordulása. A vibráció-érzetet a legegyszerűbben kalibrált hangvilla segítségével vizsgálhatjuk.

A cardiovascularis autonom reflexesztek közül a mély légzést, a felállást és a Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia tesztek értékelése a parasympathicus, míg a felállást követő vérnyomásváltozások vizsgálata a sympathicus károsodás vizsgálatára alkalmas^{1,5,6,17}. Az öt vizsgálmódszer normális - és kóros értéktartományát a 3. táblázatban foglaltuk össze. A leggyorsabb és legérzékenyebb módszer a mély légzéssel összefüggő frekvencia változások vizsgálata. A beteg percenként hatszor mélyet sóhajt (5 sec belégzés, 5 sec kilégzés), közben EKG készül: AN-re utal, ha a belégzés alatti maximális, és a kilégzés alatti minimális szívfrekvencia különbsége 10-nél kisebb. A vizsgálat elvégzése 1-2 évente javasolt, legegyszerűbben az amúgy is sorra kerülő EKG-hez kapcsolódva. Gyakorlati klinikai célra a vizsgálat tovább egyszerűsíthető: a rutin EKG közben a beteg mélyet sóhajt (elég lehet

egyetlen sóhajtás is): ha a görbén a légzési arrhythmia szabad szemmel is jól látható, akkor számottevő AN biztosan kizárható. A másik könnyen elvégezhető teszt az orthostaticus hypotonia vizsgálata, a systolés vérnyomás álló helyzetben bekövetkező 30 Hgmm-es csökkenése AN jele, a 11-29 Hgmm-es határérték gyanújelként értékelhető. Hasznos és egyszerű kiegészítő módszer a cardiovascularis AN diagnosztikájában a korrigált QT-távolság mérése.

2. táblázat

A neuropathiás és az ischaemiás láb elkülönítése		
	Neuropathia	Keringészavar
Bőrszín	normális	halvány
Bőrhőmérséklet	normális	hűvös
Fájdalom	vagy meleg nyugalmi: terhelésre javulhat hyperpathia gyakori	terhelésre (kezdetben)
Panaszok éjszakai fokozódása	jellemző	nem jellemző
Perifériás pulzusok	jól tapinthatók	nem, vagy alig
Sensibilitás	kóros	normális
Ínreflexek	kiestek	normálisak
A károsodás jellege	trophicus („neuropathiás”) fekély	acrális szövetelhalás
Artériás Doppler-vizsgálat	normális	kóros
Vibrációérzet (kalibrált hangvillával vizsgálva)	csökkent	megtartott
Pedogram	kóros	normális

**A cardiovascularis reflexesztek normális és kóros értékei
Ewing és munkatársai⁽¹⁷⁾ nyomán
(a kettő közé eső értékek a határérték-tartományba esnek)**

		Normális	Kóros
Szívfrekvenciaváltozás	6/perc frekvenciájú mélylégzés során (ütés/min)	≥ 15	≤ 10
	Közvetlen felállást követően	≥ 1,04	≤ 1,00
	Valsalva-manőver során (Valsalva-hányados)	≥ 1,21	≤ 1,10
Vérnyomásváltozás (Hgmm)	Diastolés növekedés tartós kézizomfeszítés során	≥ 16	≤ 10
	Systolés csökkenés felálláskor	≥ 10	≤ 30

3.táblázat

A gastrointestinalis AN diagnosztikájában ma széles körben elsősorban a gyomor röntgen használható fel a késői szövődeményként jelentkező gastroparesis kimutatására: a nyelési tranzitidő vizsgálata, manometria, gyomor-scintigraphia, illetve a hidrogén-kilégzési teszt elvégzése korábbi diagnózist tehet lehetővé. Egyéb vizsgálatok -elektroneurográfia, elektromiográfia, biothesiometria, hőérzet-és áramérzet-küszöb meghatározás, valamint az urodynamometria -elvégzésére is egyre több hazai intézményben nyílik lehetőség.

Terápia

Krónikus alkoholizmusban szenvedőkben az alkohol-absztinencia, cukorbetegségben a szénhidrát-anyagcsere lehetőség szerinti optimális beállítása a neuropathia eredményes kezelésének alapfeltétele. A DCCT vizsgálat során az intenzív konzervatív insulin kezelés révén elért kedvezőbb anyagcserehelyzet összességében a neuropathiás szövődemények kialakulásának kockázatát 60 százalékkal csökkentette. Érdemes kiemelni, hogy a neuropathia a tartósan normoglycaemia-közeli vércukorértékekkel rendelkező betegekben sem javult, hanem a progresszió lassulása volt elérhető.

A neuropathia számos esetben specifikus kezelést is igényel. Az NIDDM betegek jelentős hányadában a szövődemény prevenciója már amúgy is elkészült: a diabetes klinikai diagnózisának felállítása-

kor a szénhidrát-anyagcsere zavara általában már évek óta fennáll. Ez magyarázza, hogy érzékeny módszerek alkalmazásával frissen felfedezett NIDDM betegek közel felében mutatható ki autonóm és sensoros károsodás^{9,18}. Nem ritka, hogy a trophicus ulcus hátterében derül ki az addig fel nem ismert diabetes. Amint arra korábban utaltunk, a somaticus neuropathiák számos típusa nem anyagcsere-függő, a szénhidrát-anyagcsere zavara sokszor csak enyhe fokú. Feltétlenül specifikus kezelést indokolnak a tünetekkel is járó neuropathia formák.

Azon készítményekkel, melyek esetében a terápia biokémiailag megalapozott, de egyrészt nincsenek hazai forgalomban, másrészt

a humán vizsgálatok eredményei ellentmondásosak (aldóz-reduktáz gátlók, myoinozit, gangliosidok), e helyen nem foglalkozunk.

Új oki terápiás lehetőség a benfotiamin, mely zsiroldékony tiamin derivátum. Felszívódása -a vízóldékony tiaminnal ellentétben- magasabb dózisok esetén is arányos a bevitt mennyiséggel, biológiai hatékonysága ötszörösen haladja meg a tiamin-mononitrátét. Fő előnye, hogy lipidoldékony vegyületté áthatol a vér-neuron gáton, és ezt követően intracellulárisan is gyorsan alakul át tiamin-pirofoszfáttá, mely a különböző tiaminderivátumok hatékony metabolitja. A tiamin-pirofoszfát olyan folyamatokban koenzim, melyek az oxidatív foszforiláció keretében elősegítik a glukóznak a szervezet számára energetikailag optimális módon történő lebontását. Emellett ismert, hogy experimentális körülmények között a tiamin gátolja a hyperglycaemiás környezetben létrejövő glikózist, a tejsavképződést, valamint a fehérjeglikáció során a végglikációs termékek (AGE= advanced glycation end-products) képződését. A tiamin e hatások révén helyreállítja a sejtreplikáció károsodását, melyhez a hyperglycaemia toxikus hatása (glukóz-toxicitás) vezetett. Napjainkig az aminoguanini-

dint tartották a fehérjeglikáció leghatásosabb inhibitorának. Kiderült ugyanakkor, hogy az AGE-képződés mind tiamin-pirofoszfát, mind pedig pyridoxamin adásával hatásosabban gátolható, mint aminoguanidin segítségével.

A benfotiamin és a cyanocobalamin önmagában is használatos a neuropathia kezelésére. Benfotiamint, cyanocobalamin és pyridoxint tartalmazó kombinált készítményt (Milgamma N) alkalmaztak a diabeteses neuropathia eredményes kezelésével foglalkozó első hazai vizsgálatban is¹⁹. A fájdalom csökkenése és a vibráció érzet javulása már három hét elteltével dokumentálható volt, így a hazai eredmények összhangban vannak az ugyancsak kedvező külföldi megfigyelésekkel²⁰. Experimentális eredmények igazolták a cardiovascularis AN-ra gyakorolt kedvező befolyást is. Ez az adat jó összhangban van azzal a ténnyel, hogy a szívfrekvencia-variabilitás kedvező irányú befolyásolása csak lipidoldékony vegyületek alkalmazása révén lehetséges²¹. Úgy tűnik, hogy a cukorbetegség többségében elegendő három héten keresztül 3x1 kapszula vagy drázsé dózisban folytatott Milgamma kezelés, illetve e terápia negyedévente történő megismétlése tartósan tünetmentes, vagy tünetszegény állapotot eredményez.

Alpha-liponsav (thioctsav) adása esetén kedvező tapasztalatokról számoltak be az ALADIN (Alpha-Lipoic-Acid in Diabetic Neuropathy) vizsgálat kapcsán²² a somaticus neuropathia esetében, és eredményesnek bizonyult a szer adása a cardiovascularis autonom funkcióra is, amint azt a DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) vizsgálat²³ bizonyította. Az antioxidáns hatással rendelkező, és így az oxidatív stressz csökkentése útján ható szerről újabb kimutatták, hogy adása NIDDM betegekben az insulin-indukált glukóz felhasználás javulásához, vagyis az insulin rezisztencia mérséklődéséhez vezetett.

Az egyéb -tüneti- terápiai lehetőségeket, valamint az egyes

vegetatív manifesztációk speciális kezelését illetően a témával foglalkozó áttekintő közleményekre utalunk.

Irodalomjegyzék:

- Kempler P: *Neuropátiák. Idegrendszeri károsodások cukorbetegségben és egyéb kórképekben.* Springer, Budapest, 1996.
- Ziegler D: *Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy.* Diab Nutr Metab 1994;7: 342-348.
- Kempler P, Kerényi Zs, Abdulla MA, Karádi I, Vargha P, Tamás Gy: *Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat 5: A neuropathia prevalenciája inzulindepens (I. típusú) cukorbetegségekben Magyarországon.* LAM 1995;5: 24-31.
- Watkins Pj: *Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy.* Diabetologia 1992: 35: 2-11.
- Jermendy Gy: *A neuropathia diabetica klinikai vonatkozásai.* Rehabilitáció 1994: 4: 338-341.
- Jermendy Gy: *A cardiovascularis rendszert érintő autonom neuropathia klinikai vonatkozásai diabetes mellitusban.* Diabetol Hung 1994;2: 4-10.
- Komoly S, Kempler P, Jermendy Gy: *Neurológiai szövődmények diabetesben.* In: Halmos T, Jermendy Gy: *Diabetes mellitus (389-415)* Medicina, 1997.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G: *Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the diseases and possible pathogenetic factors.* Hepatology 1998: 27: 28-34.
- Kempler P, Váradi A, Tamás Gy: *Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus.* Diabetes Care 1993: 16: 848-849.
- Kempler P, Keresztes K, Hermányi Zy, Marton A: *Studies must establish whether prolonged Qtc interval in newly diagnosed type 1 diabetes is reversible.* Br Med J 1998: 317: 678-679.
- Jermendy Gy: *Sympathovagal balance and cardiovascular diseases in diabetic patients with autonomic neuropathy.* Diab Nutr Metab 1995: 8: 123-124.
- Horowitz N, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS: *Gastric emptying in diabetes: an overview.* Diabetic med 1996: 13 (Suppl 5): 16-22.
- Gyóri G, Hermányi Zs, Winternitz T, Keresztes K, Kempler P, Szalay F: *Néma epehólyag perforáció és nagy bilóma autonom neuropathiás cukorbeteggekben.* Magyar Belorv Arch 1997: 50: 469-471.
- Marton A, Lakatos P, Horváth Cs, Vargha P, Keresztes K, Hermányi Zs, Tamási L, Fazakas Á, Tózsér B, Búzasi K, Kempler P: *Az alsó végtagi vérrellátás, a sensoros és autonom neuropathia, a csont ásványianyag-tartalom és a szérum endothelin szint vizsgálata diabeteses betegekben -első megfigyelések.* Magyar Belorv Arch 1997: 50: 420-423.
- Stephenson JM, Kemoler P, Cavallo Perin P, Fuller JH: *Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complication Study.* Diabetologia 1996: 39: 1372-1376.
- Boulton AJM: *The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview.* Diabetic med 1996: 13: 12-16.
- Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, Clarke BF: *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes.* Diabetes Care 1985: 8: 491-49.
- Kempler P, Keresztes K, Marton A, Hermányi Zs, Vargha P, Tamás Gy: *Perifériás sensoros neuropathia átfogó vizsgálata a Neurometer-R segítségével régóta fennálló és frissen felfedezett nem inzulindepens diabetes mellitusban.* Magyar Belorv Arch 1995: 48: 163-167.
- Winkler G, Rác I, Pál B: *Milgamma-N kapszulával szerzett tapasztalataink a diabeteses neuropathia kezelésében.* Diabetol Hung 1995: 3: 11-15.
- Stracke H, Lindemann A, Federlin K: *A Benfotimine-vitamin B kombináció in treatment of diabetic polyneuropathy.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996: 104: 311-316.
- Aronson D: *Pharmacologic modulation of autonomic tone: implications for the diabetic patient.* Diabetologia 1997: 40: 476-481.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnu KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA: *The ALADIN Study Group: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study).* Diabetologia 1995: 38: 1425-1433.
- Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Ulrich H, the DEKAN Study Group, reichel G, Gries FA: *Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiAc autonomic neuropathia in NIDDM patients.* Diabetes Care 1997: 20:369-373.