

Válasz Prof. Engelhardt József bírálataira

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta „*A peripheriás idegek nagyfelbontású ultrahang vizsgálata*” című MTA Doktori értekezésem bírálását. Köszönöm kritikus kérdéseit és támogató szavait. Az alábbiakban szeretnék válaszolni a bírálataiban feltett kérdésekre.

1. „*A normál adatbázist tekintve az adatokat magyar és német populáción nyerték, két különböző készülék eredményeit is összehasonlítva. Számomra legmeggyőzőbb az idegek keresztmetszeti területének a felhasználása (CSA). Egészséges személyeken identikus helyeket mérve ezt, a kort, nemet, testsúlyt és a testmagasságot is rögzítették. Csak bal oldali méréseket végeztek. Mi volt ennek a logikája? A testünk közismerten asymmetrikus. A jobb- és balkezességet, lábasságot így kihagyták az esetleges befolyásoló tényezők közül. Az oldaliság összehasonlítását még jól válogatott pathológiai anyagon morphometriával szinte axon számra és keresztmetszeti területre is meg lehet határozni, s a resolúció is nagyobb. Ez egy használható belső kontroll lett volna akkor is, ha csak kevesebb ponton vizsgálják meg, mint ahol az ultrahangos méréseket végezték. Statisztikailag elfogadható ez az adatbázis mint referencia. A kérdés az, hogy mi lehet az oka a mások által mért, ettől az adatbázistól eltérő eredményeknek.*”

Kizárólag az egyik oldal vizsgálatának csak metodológiai okai voltak (rövidebb vizsgálati idő). Elfogadom Professzor Úr kritikáját, hogy mindkét oldal vizsgálata a normál adatbázisunkat teljesebbé tette volna. Neurosonographiai normálértékeket publikáló más tanulmányokban e tekintetben a gyakorlat megszlik. Egyes tanulmányokban csak az egyik oldalt vizsgálták (Zaidman CM, et al. *Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy an ultrasound study. Muscle Nerve* 2009; 40:960-966.), más tanulmányokban mindkét oldalt (Cartwright MS, et al. *Cross sectional area reference values for nerve ultrasonography. Muscle Nerve* 2008; 37:566-571. Won SJ, et al. *Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity. Muscle Nerve* 2013; 47:864-871. Qrimli M, et al. *Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. Muscle Nerve* 2016; 53:538-544.), ill. végeztek olyan vizsgálatokat is, amelyeknek a kifejezett célja a két oldal összehasonlítása volt (Tagliafico A, et al. *Reliability of side-to-side ultrasound cross-sectional area measurements of lower extremity nerves in healthy subjects. Muscle Nerve* 2012; 46:717–722. Tagliafico A, et al. *Reliability of side-to-side*

sonographic cross-sectional area measurements of upper extremity nerves in healthy volunteers. J Ultrasound Med 2013; 32:457-462.). Az oldalkülönbséget is vizsgáló tanulmányokban nem találtak szignifikáns oldalkülönbséget az idegek CSA értékeiben és ezek alapján megállapították, hogy betegeknél az ép ellenoldal megbízhatóan alkalmazható belső kontrollként. Tehát úgy tűnik, hogy a neurosonographiai mérések szintjén nincsen szignifikáns oldalkülönbség az idegek méretében a két oldal között.

A normálértékeket vizsgáló különböző tanulmányokban kétségtelenül megfigyelhető a normálértékek mérsékelt fokú variabilitása, amely minden bizonnyal a mérést befolyásoló számos paraméter variabilitásával függ össze. Ilyen pl. az ultrahang készüléktől és transzducertől függő felbontás, a mérési technika és a vizsgált etnikum.

2. *„A carpalis alagút vizsgálataival megállapították, hogy a n. mediánus összenyomása az alagút distális részén a nagyobb. A nyomás alóli felszabadulással magyarázott és az ultrahang vizsgálattal mérhető idegmegvastagodás is distálisan erőteljesebb. A valószínűleg nagyobb alagúton belüli distális nyomás miatt felhívják a figyelmet arra, hogy az alagút felnyitásához a műtéteket érdemes distális irányba kiterjeszteni. A keresztmetszeti tenyér alkar ill. csukló alkar átmerő arány nem mutatott különbséget az idegkárosodás elektrophysiológiai súlyosságát tekintve. **Mutatott-e különbséget a klinikai tünetek súlyossága tekintetében?** Talán helyesebb az alagút proximális és distális nyílás vagy bejárat névjelölés, mert ami az ingerületvezetést tekintve a motoros rostok számára bejárat az a sensorosak számára kijárat, és fordítva”.*

A klinikai tünetek súlyossága kétféleképpen értelmezhető. A tünetek súlyossága utalhat a neurológiai deficit mértékére (érzékiesés, thenar atrophia és paresis, valamint a következményes kézügyetlenség), ill. a pozitív tünetek, a fájdalmas zsibbadás súlyosságára. A kettő sokszor nem párhuzamos, gyakori helyzet, hogy neurológiai deficit nélkül is a beteg a mindennapjait és éjszakáit jelentősen megzavaró fájdalomról számol be, amelyet ő természetesen súlyosnak ítél. A neurológiai deficit az axonvesztés mértékével áll arányban, tehát a tekintetben az elektrofiziológiai súlyossági kategória tükrözi a klinikai súlyosságot is, amelyet saját vizsgálatunkban és több tanulmányban is vizsgáltak. Carpalis alagút syndromában egyes szerzők pozitív korrelációt találtak (*Padua L, et al. Carpal tunnel syndrome: ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment. Clin Neurophysiol 2008; 119:2064-2069.*), más szerzők pedig nem találtak összefüggést (*Mhoon JT, et al. Median nerve ultrasound as a screening tool in carpal tunnel syndrome:*

correlation of cross-sectional area measures with electrodiagnostic abnormality. Muscle Nerve 2012; 46:871–8.) az elektrofiziológiai súlyossági kategória és az idegmegnagyobbodás között. A tendencia azonban az, hogy minél súlyosabb az idegkárosodás, annál nagyobb az idegduzzanat mértéke.

Elfogadom Professzor Úr javaslatát, hogy a carpalis alagút bejárata és kijárata helyett anatómiai szempontból helyesebb a carpalis alagút proximalis és distalis nyílása megjelölés. Az angolnyelvű irodalomban elterjedt, szintén nem pontos tunnel „inlet” és „outlet” kifejezést próbáltam magyarra átültetni.

3. *„A cubitális alagút syndroma ultrahang vizsgálata azért fontos, mert electrophysiológiai módszerekkel nem lehet jól lokalizálni az idegkárosodás helyét, különösen az axon veszteses neuropathiákban. Kimutatták, hogy az nervus ulnaris a kompresszió nál proximálisan ellapultabb, szemben a carpalis alagút syndromával, és az ideg megvastagodása is az alagút proximális nyílásánál nagyobb, vagy csak ott van. Az epicondylus magasságában mért ideg keresztmetszetek az axonális neuropathiák esetében voltak a legnagyobbak, a demyelinizációsban kisebbek, de még mindig szignifikánsan nagyobbak, mint a normál kontrollokban lévő idegké. A megvastagodás az axon vesztés mértékével is nő. **Nem lehetséges magyarázat az, hogy az anterográd axontransport feltorlódása is okozza a nagyobb vastagodást az akadályozott területben?”***

A krónikus idegkompresszió hatására ultrahangon a kompresszió magasságában az ideg ellapul, tőle proximálisan és/vagy distálisan, de legtöbbször proximális túlsúllyal pedig segmentálisan megduzzad, szerkezete kórossá válik. A kompressziótól proximális és distális duzzanat, ill. szerkezeti eltérés az idegkompresszió következtében kialakult endoneurialis oedemát tükrözi, amely a legkisebb ellenállás miatt ott a legnagyobb mértékű, ahol a nyomás hirtelen megszűnik. Az idegkompresszió hatására bekövetkező endoneurialis oedemát elméletileg magyarázhatja maga az axontranszport mechanikus akadályoztatása, azonban számos állatkísérletes modell eredményei alapján a microvascularis teória látszik valószínűbbnek (Lundborg G, et al. *Nerve compression injury and increased endoneurial fluid pressure: a "miniature compartment syndrome". J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1119-1124. Rempel DM, et al. *Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14:71-75.) A kompresszió ischemiát idéz elő és fokozódik az endoneurialis erek permeabilitása, amely endoneurialis oedemához vezet. Ez az oedema azonban nem tud távozni, mivel az endoneurialis térben nincsenek

nyirokerek, valamint a perineurium egy diffúziós barriert képez. A fokozatosan növekvő endoneurialis nyomás („microcompartment syndroma”) ördögi körként tovább fokozza az ischemiát és idegkárosodáshoz (segmentalis demyelinatio, axondegeneráció-regeneráció) vezet. Ehhez később az endo-, peri- és epineurium megvastagodása, fibrosisa is társul.

4. *„A szerzett demyelinizációs és axonális polyneuropáthiák összehasonlítása. Ezt a két csoportot egymáshoz és a normál kontrollokhoz viszonyították. A csoportokat a klinikai kép és az electrophysiológiai adatok alapján különböztették meg elsődlegesen. Számos ideg több pontján a keresztmetszeti területek három mérésének az átlagát hasonlították össze és elemezték statisztikailag. A demyelinizációs csoport idegeinek keresztmetszeti átmérője szignifikánsan nagyobbak bizonyult, mint az axonális csoporté, és az utóbbi pedig a normál kontroll idegekhez viszonyítva volt szignifikánsan nagyobb. **A különbségek a karok idegeinek proximális szakaszain nagyobbak voltak, mint distálisan. Ez éppen fordított, mint a funkció kiesés mértéke. Mi lehet ennek a magyarázata?** A nervus surális esetében a fenti különbségek nem érték el a szignifikancia határát és az ideg ultrahangos detektálása is kevésbé sikeres. Ez egy határozottan előnytelen konstelláció, mert az egyszerű keresztmetszeti megvastagodás morfológiai eltéréseit nem lehet felderíteni az idegbiopsiás anyagokban. A nervus tibialis distális szakasza hyperechogén az axonális polyneuropathiákban. Ezeket az adatokat én nagyon járulékosnak érzem a kórképek bonyolultságát tekintve, és itt sem kapunk semmi magyarázatot az észlelt jelenségek okáról.”*

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a szerzett (dysimmun) demyelinizációs polyneuropathiákban az idegmegnagyobbodás preferenciálisan a felső végtagi idegek proximális szakaszán és a plexus brachialisban figyelhető meg. Ezt a jelenséget később több más tanulmányban is reprodukálták (Zaidman CM, et al. *Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol* 2013; 260:3115-3121. Jang JH, Cho CS, Yang KS, Seok HY, Kim BJ. *Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neurophysiol* 2014; 125:1893-1899. Goedee HS, et al. *Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. Neurology* 2017; 88:143-151.) és talán kijelenthető, hogy jelenleg már a CIDP egy elfogadott diagnosztikai markere és megbízhatóan alkalmazható az axonális polyneuropathiáktól való elkülönítésben, amelyet saját klinikai gyakorlatommal is alá tudok támasztani. A neurosonographia különösen nagy

segítség, ha secunder axonvesztés vagy kezelt status miatt elektrofiziológiailag a demyelinisatio kritériumai nem teljesülnek maradéktalanul. Az ultrahang eltérésekkel összhangban MRI vizsgálattal már korábban kimutatták az ideggyökök hypertrophiáját (Duggins AJ, et al. *Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain* 1999;122:1383–1390.).

CIDP-ben a funkciókiesés típusosan a végtagok distalis és a proximalis részeit is érinti, de ez nem feltétlenül tükrözi azt, hogy az adott ideg melyik szakaszán van a pathológia, amely lehet distalis, de akár gyöki szintű is. Az idegmegnagyobbodás proximalis hangsúlyozottsága nagy valószínűséggel maga a primer pathológiai folyamatnak, a gyulladásnak a proximalis hangsúlyozottságát tükrözi, tehát feltételezhető, hogy a gyulladás leginkább a gyököket, ill. az idegek proximalis szakaszait érinti, ill. itt indul. Egy posztmortem patológiai tanulmányban, amelyben leírták az idegek és az ideggyökök hypertrophiáját, a hypertrophia legkifejezettebb volt ott, ahol a gyökök átfúróják a dura matert (Matsuda M, et al. *Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a postmortem pathological study. Muscle Nerve* 1996; 19:163-169.). A szintén dysimmun eredetű, a CIDP-hez hasonló, de acut lefolyású Guillain-Barré szindrómában is hasonló, csak kisebb mértékű neurosonographiai eltérések vannak és elsősorban a legproximalisabb szakasz, a cervicalis ideggyökök megnagyobbodása figyelhető meg (Grimm A, et al. *Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. Clin Neurophysiol* 2016; 127:1657-1663.). Guillain-Barré szindrómában a patológiai eltérések a legszembetűnőbbek ott, ahol az ideggyökök spinalis ideggé egyesülnek és a dura-pia mater átmegy az epineurium-perineuriumba, ahol egyfajta vér-ideg gát vulnerabilitás állhat fenn (Berciano J, et al. *Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. J Neurol* 2017; 264:221-236.).

5. „Multifokális szerzett sensomotoros neuropathia (MADSAM) (Lewis-Sumner syndroma). Mononeuropathia multiplex formájában jelentkezik. Az idegeken fokális demyelinizációs károsodások vannak, sensomotoros vezetési blokkokkal. A vérben anti-GM1, GD1b ellenanyagok lehetnek. Két beteg neurosonológiai jelenségeit elemezték. A vezetési blokkok helyének megfelelően megvastagodások, a fascikularis szerkezet elmosódottsága, duzzadt fasciculusok láthatók. A megvastagodások a szokásos immun kezelések után akkor is

megmaradhatnak, ha gyógyultnak tűnik a beteg. Endoneurális kötőszövet szaporulat, Schwann sejt proliferáció, oedema alkotja a megvastagodást az egyik hivatkozás alapján. **Honnan nyerték ezeket a morfológiai jellegzetességeket? Van-e összefüggés az anti-gangliozida ellenanyag szintek és a betegség között? Melyik az elsődleges? A fokális károsodás alapján inkább feltételezhető a secunder antitest képződés, a hatásos immuntherápia alapján a primer. Az ideg megvastagodása ok, vagy kísérő jelenség?”**

CIDP-ben, amelynek a MADSAM betegség egy multifokális variánsa, rendelkezésre állnak idegbiopsziából vagy posztmortem vizsgálatból származó patológiai adatok (Matsuda M, et al. Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a postmortem pathological study. Muscle Nerve 1996; 19:163-169. Sabatelli M, et al. Intramyelinic edema in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neuropathol 1996; 15:17-21. Oka N, et al. Different profiles of onion bulb in CIDP and CMT1A in relation to extracellular matrix. Clin Neuropathol 2013; 32:406-412.). Ezek alapján feltételezhető, hogy CIDP-ben az idegek hypertrophiáját döntően az ismétlődő demyelinisációval-remyelinisációval összefüggő, „onion bulb” képződéshez vezető Schwann sejt proliferáció magyarázza, tehát a hypertrophia egy kísérőjelensége a primer patológiai folyamatnak. Leírtak továbbá myelin oedemát is, amely szintén hozzájárulhat az ideg hypertrophiájához (Sabatelli M, et al. Intramyelinic edema in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neuropathol 1996; 15:17-21.).

Egyes más dysimmun neuropathiákkal szemben (Miller Fisher syndrome, AMAN, CANOMAD), az anti-gangliozid antitestek oki szerepe CIDP-ben és MADSAM-ban nem bizonyított. Egy frissen megjelent vizsgálatban CIDP-ben és variánsaiban szenvedő betegek 28%-ában mutattak valamilyen típusú anti-gangliozid antitestet (Klehmert J, et al. Analysis of anti-ganglioside antibodies by a line immunoassay in patients with chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies (CIDP). Clin Chem Lab Med. 2018 Jan 12. doi: 10.1515/cclm-2017-0792.) Az anti-gangliozid antitestek jelenléte nem diagnosztikai kritérium, még szupportív kritériumként sem (Hughes RA, et al. Eur J Neurol 2006; 13:326-332.). Betegeinknél az anti-gangliozid antitestek jelenlétét csak az immunfolyamat markereként értékeltük, etiológiai szerepük nem bizonyított.

6. „A neuralgiás amyotrophia (Parsonage-Turner syndroma). Gyakornok koromban hallottam róla a 70-es évek végén egy kongresszusi előadást. Akkor még hozzá sem tudott senki szólni a hallgatóságból. Aztán egész életemben egyet láttam csak. **Hogy lehetett összegyűjteni 44 beteget?**”

Az értekezésben összesített neuralgiás amyotrophiás betegek száma 44 volt. Az értekezés beadását követően megjelent közleményben 53, ill. jelenleg, a válasz írásának időpontjában már 77-re nőtt a betegszám. A neuralgiás amyotrophia véleményem szerint egy aluldiagnosztizált kórkép, amelynek oka összetett. Valószínű, hogy a betegek egy része a kezdeti erős vállfájdalom miatt nem is kerül neurológushoz, hanem ortopédián, reumatológián kezelik. Továbbá, az utóbbi időben a betegségről alkotott felfogásunk is jelentősen átalakult, amely vonatkozik a betegség gyakoriságára, klinikai spektrumára, prognózisára, patofiziológiájára és diagnózisára. Egy nem régen megjelent felmérésben a a neuralgiás amyotrophia incidenciáját 1/1000/év-re becsülték, amely 100-szor gyakoribb, mint azt korábban gondolták (*van Alfen N, et al. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting- a prospective cohort study. PLoS One 2015; 10:e0128361.*). Munkánk során leírtuk a betegség ultrahang jellegzetességeit, amely megkönnyíti az eddig csak klinikailag és elektrofiziológiailag megközelíthető betegség felismerését, továbbá felhívtuk a figyelmet arra, hogy a korábbi felfogással szemben a betegség inkább tekintendő egy inflammatoros acut multifokális axonalis neuropathiának, mint plexitisnek. Nem maga a plexus brachialis, hanem a plexusból eredő egyes peripheriás idegek betegszenek meg és a betegek döntő részében, kohortunkban pl. 54/77 betegnél csak egy ideg érintett. Gyakran érintett idegek a n. thoracicus longus és a n. suprascapularis, de szintén a képalkotó diagnosztika megjelenésének köszönhetjük, hogy most már pl. az idiopathiás n. interosseus anterior laesio is a neuralgiás amyotrophia formakörébe sorolható. Kohortunkban gyakoriságban a n. interosseus anterior laesio a n. thoracicus longus után a második helyen áll.

Összességében véleményem szerint, az utóbbi évek tapasztalatára alapozva a dysimmun neuropathiák csoportján belül a neuralgiás amyotrophia (Parsonage-Turner syndroma) az egyik leggyakoribb neuropathia.

Végezetül még egyszer köszönöm Professzor Úr alapos munkáját és gondolkodásra készítő kérdéseit, elismerő szavait, valamint támogatását az értekezés nyilvános védésre való kitűzésében.

Budapest, 2018. március 18.

Dr. Arányi Zsuzsanna