

Válasz Prof. Kálmán Bernadett bírálatára

Tisztelettel köszönöm Professzor Asszonynak, hogy elvállalta „*A peripheriás idegek nagyfelbontású ultrahang vizsgálata*” című MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm kritikai megjegyzéseit, kérdéseit és támogató szavait. Az alábbiakban szeretnék válaszolni a bírálatában tett megjegyzésekre és kérdésekre.

Néhány apró hiányosság vagy hiba:

1. *A téziszűzetben feltárt hibák a szükségszerű tömörítésnek és figyelmetlenségemnek köszönhetőek. Köszönöm, hogy ezekre rámutatott.*
2. *A betegségek klinikai manifesztációjának leírása nem elég részletes, amely leginkább a Parsonage-Turner syndrománál szembetűnő, pl. az izomatrophia ténye nem lett megemlítve.* A Parsonage-Turner syndroma (neuralgiás amyotrophia) munkám egyik leghangsúlyosabb eleme, ezért sajnálom, hogy pont ennél a kórképnél a klinikai megjelenés leírása túl tömör lett. A Parsonage-Turner syndroma egy olyan acut gyulladásos neuropathia, amely jellemzően egy vagy néhány peripheriás ideget érint, az érintett az ideg súlyos axonvesztéséhez és az izmok következményes atrophijához vezetve. Tehát az axonvesztésben magában foglalatik az izomatrophia kialakulása, de természetesen ezt szerencsés lett volna kiemelni.
3. *A dysimmun neuropathiák fejezetből a szerzett axonalis versus demyelinisatiós polyneuropathiák ultrahang jellegzetességeinek vizsgálatakor a demyelinisatiós csoportban 3 betegnél nem nevezték meg a betegség eredetét, míg a többenél a CIDP diagnózisát állították fel. Professzor Asszony felveti, hogy ezen betegek bevonása problémássá teszi az egész csoport dysimmun fejezet alatt való tárgyalását.* A kritikát elfogadom, de az alábbi érvek támogatják eredményeink hitelességét.

A gyakorlatban a szerzett demyelinisatiós polyneuropathiák döntő része dysimmun eredetű. A CIDP és a Guillain-Barré syndroma mellett jóval ritkábban demyelinisatiós polyneuropathia előfordulhat szisztémás immunológiai kórképekben (pl. SLE), ill. paraproteinémiával társuló kórképekben (pl. anti-MAG antitest által mediált

polyneuropathia). Egyéb eredetű (pl. toxikus) demyelinisatiós polyneuropathia a mindennapi gyakorlatban rendkívül ritka. Ezért a nem kategorizált betegek is nagy valószínűséggel a dysimmun kategóriába estek, de a neurosonographiai vizsgálat pillanatában rendelkezésre álló információk alapján a CIDP diagnózisa biztonsággal nem volt felállítható. Munkánk, amely során megállapítottuk, hogy dysimmun demyelinisatiós polyneuropathiákban az idegmegnagyobbodás mértéke nagyobb, mint axonális polyneuropathiákban és ez egy felső végtagi proximalis hangsúlyt mutat, korai úttörő munka volt ezen a területen. Tanulmányunk előtt még nem végeztek több mérési ponton hasonló összehasonlítást, azonban azóta több tanulmány jelent meg, amelyek eredményeinket reprodukálták (Zaidman CM, et al. *Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol* 2013; 260:3115-3121. Padua L, et al. *Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. Clin Neurophysiol* 2014; 125:160-165. Jang JH, et al. *Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neurophysiol* 2014; 125:1893-1899. Grimm A, et al. *Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies Muscle Nerve*. 2014; 50:976-983. Goedee HS, et al. *Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. Neurology* 2017; 88:143-151.). Mindezek alapján manapság általánosságban elfogadott, hogy a CIDP jellegzetes ultrahang jele a proximalis hangsúlyozottságú, a felső végtagi idegek proximalis szakaszait és a plexus brachialist kifejezettebben érintő idegmegnagyobbodás és szerkezeti eltérés.

Kérdések:

1. „A 4. táblázatban bemutatott két kohort demográfiai értékei bizonyos határok között mozognak. Van-e már a jelöltnek megfigyelése arra vonatkozóan, hogy extrémebb súlyú, testmagasságú vagy korú beteg esetében a 6. táblázat / 48. ábra adatai tartományában lennének-e a várható referencia értékek? Hogyan értékelné egy ilyen, a referencia demográfiai parameterein kívül eső beteg mért CSA értékeit a klinikai gyakorlatban?”

Saját vizsgálatunkban és a peripheriás idegek CSA referencia értékeit vizsgáló más tanulmányokban is (Cartwright MS, et al. *Cross sectional area reference values for nerve ultrasonography. Muscle Nerve* 2008; 37:566-571. Zaidman CM, et al. *Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy an ultrasound study. Muscle Nerve* 2009; 40:960-966. Tagliafico A, et al. *C. Reliability of side-to-side ultrasound cross-sectional*

area measurements of lower extremity nerves in healthy subjects. Muscle Nerve 2012; 46:717–722. 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.) az ideg mérete és a különböző demográfiai paraméterek (kor, nem, testmagasság, testsúly-testtömeg mutató) közti összefüggés jellemzően nem konzekvens, az egyes tanulmányok között, ill. az egyes tanulmányokon belül a különböző mérési pontok között is eltérések vannak. Cartwright (2008) szerint a testtömeg mutató (BMI) mutat leginkább pozitív korrelációt a CSA értékekkel, de ezt nem találta elég erősnek ahhoz, hogy korrekcióra lenne szükség. A szélsőséges demográfiai értékekkel bíró egyéneknél, ill. másoknál is belső kontrollt lehet alkalmazni, pl. a CSA értékeket az ép ellenoldallal vagy az adott ideg más szakaszával hasonlítjuk össze. Ez utóbbira példa carpalis alagút syndromában a csukló-alkar arány értékelése. Személyes véleményem továbbá, klinikusként és klinikai neurofiziológusként is, hogy a klinikai mérések referenciatartományain kívül eső, a határértékektől nem túlzottan eltérő értékeket mindig a beteg többi adatának tükrében szabad csak értelmezni és óvakodni kell a túl-értékeléstől. Ez vonatkozik a neurosonographiai mérésekre is.

2. *„A szerzett sensomotoros demyelinizációs polyneuropathia esetében a jelölt kiemelte a spinalis gyökök és felső végtagi idegek nagyobb mértékű proximalis megnagyobbodását. A tanulmányozott kohort összetétele alapján nem egyértelmű, hogy a megállapítás az autoimmun- vagy szélesebb körű gyulladásos eredetű demyelinizációs polyneuropathiákra igaz, vagy inkább a demyelinizációs elváltozással függ össze. Amennyiben immun-gyulladásos összefüggésről van szó, mit lehet a predilekció magyarázata: immun epitóp megoszlás vagy vascularis faktorok vagy a myelin felépítése?”*

Tanulmányunk alapján kétségtelenül nem megállapítható, hogy a szerzett dysimmun demyelinisatiós polyneuropathiákban észlelt idegmegnagyobbodás magával a gyulladással vagy a demyelinisatio tényével függ-e össze. Vélhetően az ok összetett. Saját tapasztalatunk és az irodalomban megjelent tanulmányok is egyértelműen azt mutatják, hogy hereditær demyelinisatiós polyneuropathiákban, Charcot-Marie-Tooth (CMT) I-es típusú polyneuropathiában is jelentős fokú idegmegnagyobbodás észlelhető ultrahang vizsgálat során (Martinoli C, et al. *Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1553-1556. Yiu EM, et al. *Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Neurology* 2015;

84:569-574.), szemben a hereditær axonális polyneuropathiákkal. Az idegmegnagyobbodás mértéke jellemzően nagyobb és diffúzabb, tehát homogénebb, mint dysimmun szerzett demyelinisációs polyneuropathiákban (Zaidman CM, et al. *Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol* 2013; 260:3115-3121. Grimm A, et al. *Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. Clin Neurophysiol* 2016; 127:2618-2624.). CMT-ben, ahol gyulladásos komponens nincs, az ideg hypertrophia minden bizonnyal a patológiailag ismert kóros myelinképződéssel („onion bulb”) függ össze. Ismeretes, hogy CIDP-ben is van „onion bulb” képződés (Oka N, et al. *Different profiles of onion bulb in CIDP and CMT1A in relation to extracellular matrix. Clin Neuropathol* 2013; 32:406-412.), tehát valószínűsíthető, hogy CIDP-ben is az idegmegnagyobbodás legalább részben ezzel magyarázható. Ez a gyulladással pedig oly módon függhet össze, hogy feltételezhetően, ahol erősebb a gyulladás, ott nagyobb mértékű a demyelinisatio és az onion bulb képződés. Továbbá, a gyulladást kísérő oedema is hozzájárulhat (Sabatelli M, et al. *Intramyelinic edema in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neuropathol* 1996; 15:17-21.) az idegmegnagyobbodáshoz. Ezen gondolatmenetet követve elképzelhető, hogy az idegmegnagyobbodás proximális hangsúlyozottságának oka, amelyet elsőként leírtunk, majd mások is megerősítettek (Zaidman CM, et al. *Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol* 2013; 260:3115-3121. Jang JH, et al. *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.) a gyulladás proximális hangsúlyozottságát tükrözi. A szintén dysimmun eredetű és a CIDP-re hasonló, de acut lefolyású Guillain-Barré szindrómában a gyulladás proximális (gyöki) indulására patológiai és elektrofiziológiai bizonyíték van (Berciano J, et al. *Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. J Neurol* 2017; 264:221-236.), amellyel kongruens a korai Guillain-Barré szindrómában leírt ultrahang eltérés, a cervicalis ideggyökök megnagyobbodása (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.). A patológiai eltérések legszembetűnőbbek ott, ahol az ideggyökök spinalis ideggel egyesülnek és a dura-

pia mater átmegy az epineurium-perineuriumba, ahol egyfajta vér-ideg gát vulnerabilitás állhat fenn.

3. *„A n. ischiadicus endometriosis okozta klinikai képét, a fájdalom catamenalis fluktuációját, patológiáját és imaging jellegzetességeit tanulmányaiban részletesen meghatározta. Technikailag lehetséges, legalább részben, a lumbosacralis plexus mélyebb ágainak sonomorfológiai vizsgálata, és ha igen, hogyan egészíti az ki az MRI által nyújtott információt?”*

Szerencsés esetben, alkati és echogenitási sajátosságoktól függően a n. ischiadicus a foramen ischiadicum maius-ig jól azonosítható és vizsgálható, az intrapelvicus szakasz azonban már nem. A n. femoralis és a n. cutaneus femoralis lateralis intrapelvicusan, a lig. inguinale-tól proximalisan, a m. iliopsoas felszínén rendszerint még egy rövid szakaszon követhető. A neurosonographia korlátja, hogy elsősorban a felületesen futó idegek vizsgálatára alkalmas. A mélyebben fekvő idegekhez alacsonyabb frekvenciájú transzducerekre van szükség, amely azonban már a felbontás csökkenésével jár és ezért a mélyen fekvő kisebb idegek azonosítása, ill. részletgazdag vizsgálata korlátozott. A plexus lumbosacralis és retroperitonealis, ill. intrapelvicus ágainak vizsgálatához MRI szükséges.

4. *„A neuralgiás amyotrophia betegcsoportban a megelőző események többsége nem fokális megerőltetés volt, hanem valamilyen szisztémásnak látszó ok. A ritka genetikai és gyakoribb immun etiológiai háttér alapján is felmerül a kérdés, vajon mi magyarázza a léziók többnyire egyoldali és bizonyos idegekre korlátozott megjelenését?”*

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 megelőző események megoszlása ebben a nagyobb kohortban a következőképpen alakul: ismeretlen 26, fizikai behatás 28 (fizikai megerőltetés 25, erőteljes masszáz 2, tractio 1), műtét 10, infekció 7, szülés 4, autoimmun betegség 1, hideghatás 1. Egyes megelőző események hasonlóak, mint Guillain-Barré szindrómában, amely szintén egy acut, monofázisos dysimmun neuropathia, azonban Guillain-Barré szindrómában nem jellemző, itt viszont gyakori esemény a fizikai (mechanikus) behatás. Ennek figyelembe vételével a közelmúltban a neuralgiás amyotrophia patogenezisének egy érdekes hipotézisét fogalmazták meg, amely alapján a betegség kialakulását az immunológiai tényezők, a mechanikus stressz és a genetikai

fogékonyság együttes hatásával magyarázták (van Eijk JJ, et al. *Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. Muscle Nerve* 2016; 53:337-350.). Feltételezték, hogy az idegeket érő mechanikus stressz (pl. fizikai megerőltetés kapcsán) hatására megsérülhet a vér-ideg gát, amely lehetővé teszi a keringő antitestek és immunsejtek bejutását, intraneurális gyulladást okozva. A genetikai fogékonyságot jelzi az, hogy a betegség a nem öröklődő formában is ismétlődhet, amelyet saját anyagunkban 14%-ban tapasztaltunk (11/77 beteg), az irodalmi adatok pedig 26%-ra utalnak (van Alfen N, van Engelen BG. *The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. Brain* 2006;129:438–450.).

Kétségtelenül szembetűnő, hogy neuralgiás amyotrophiában egyes idegek sokkal gyakrabban érintettek, mint mások. A jelenlegi nagyobb, 77 beteget és 104 ideget magában foglaló kohortban az eloszlás a következő: n. thoracicus longus 21, n. interosseus anterior (AIN) 20, n. suprascapularis 16, n. radialis / n. interosseus posterior 13, n. axillaris 10, n. accessorius 8, n. musculocutaneus 3, n. medianus 3, n. phrenicus 3, n. radialis superficialis 2, n. cutaneus antebrachii lateralis 2, n. thoracodorsalis 1, n. dorsalis scapulae 1, truncus superior 1. Az egyes idegek „preferált” érintettsége azonban más dysimmun, multifokális eloszlású neuropathiákban is megfigyelhető. A multifokális motoros neuropathiában (MMN) és a multifokális szerzett demyelinisatiós sensoros és motoros neuropathiában (MADSAM) általában a n. ulnaris, n. medianus, n. radialis és n. peroneus érintett, míg a proximális vállövi idegek szinte sosem. A neuralgiás amyotrophia és a MADSAM pontos immunológiai hátterét nem ismerjük, azonban MMN-ben újabban feltételezik, hogy autoantitestek kötődnek gangliozid epitópokhoz az idegek Ranvier befűződéseinél („nodopathia”), amely in situ komplement aktivációt és a feszültségfüggő nátrium csatornák működészavarát idézi elő. Ez reverzibilis axonális vezetési blokkhoz vagy axondegenerációhoz vezet (Yuki N. *Acute motor axonal neuropathy and multifocal motor neuropathy: more in common than not. Muscle Nerve* 2013;48:693–695.). Egy másik hasonló mechanizmusú, anti-gangliozid antitesttel asszociált dysimmun nodopathiában, az ophthalmoplegiát okozó Miller Fisher szindrómában (anti-GQ1b szindróma) kimutatták, hogy a GQ1b gangliozidok nagy denzitásban találhatók a humán oculomotoros izmok neuromuscularis junctionjában és ez összefüggésben lehet az ocularis idegek preferenciális érintettségével (Liu JX, et al. *Immunolocalisation of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3226-3232.). Hasonló gondolatmenetet követve az idegek preferenciális

érintettsége neuralgiás amyotrophiában esetleg az egyes peripheriás idegek eltérő felépítésével, az immunválaszt kiváltó eltérő epitópokkal állhat összefüggésben. Egy alternatív, a mechanikus stressz szerepét figyelembe vevő lehetőség pedig az, hogy anatómiai helyzetük miatt vagy a vér-ideg gát anatómiai különbözősége miatt egyes idegeknél könnyebben sérül a vér-ideg gát, amely exponálja az ideget a különböző immunstimulusoknak. Mindez természetesen jelenleg még csak spekulációnak minősül.

5. *„A központi idegrendszer szerzett gyulladásos és demyelinizációs betegségeinél nem egyértelmű, hogy a társuló neurodegeneratív folyamatot direkt immuntámadás, a myelin vesztés vagy a kettő kombinációja okozza. A neurodegeneráció milyen mechanizmusára tud következtetni a tárgyalta immunmediált peripheriás idegbetegségekből?”*

Neuralgiás amyotrophiában a gyulladásos reakció súlyos idegkárosodással, súlyos fokú axonvesztéssel jár együtt, amely elektrofiziológiailag egyértelműen igazolható. Morfológiailag pedig jellemzően az ideg duzzanata figyelhető meg, fokális konstrikióval / torsióval vagy anélkül. Feltételezhető, hogy a gyulladás endoneurialis oedémával jár, amely a zárt endoneurialis-perineurialis térben egy miniatűr compartment syndromát idéz elő (Lundborg G, et al. *Nerve compression injury and increased endoneurial fluid pressure: a "miniature compartment syndrome". J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1119-1124. Pan Y, et al. *Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in upper extremity: a clinical review and pathological study. Neurosurgery* 2014; 75:10-22.). Ez önmagában az axonok károsodását okozhatja. Konstrikió, különösen komplett konstrikió jelenléte esetén az axonvesztés még súlyosabb. A konstrikió kialakulását úgy magyarázzuk, hogy a gyulladás következtében adhéziónak is kialakulnak, amely a fasciculusok kitapadását, ill. a fasciculus / ideg elvékonyodását idézi elő. Saját operált betegeinknél is a konstrikiót mutató, rezekált idegszakaszon szövettani vizsgálat során súlyos fibrosis és az axonok folytonosságának megszakadását írták le. Mindezek alapján véleményünk szerint neuralgiás amyotrophiában a neurodegenerációt (axonvesztést) a gyulladás következtében kialakuló micro-compartment syndroma és talán a gyulladás erősségétől függően esetenként társuló körülírt elvékonyodás, fibrosis (konstrikió) magyarázza.

A CIDP és variánsainak (pl. MADSAM) pontos pathomechanizmusa nem ismert. Újabb, az anti-gangliozid antitest mediált ún. nodopathiákhoz hasonlóan (MMN, AMAN, acut sensoros ataxiás neuropathia, CANOMAD, Miller Fisher syndroma), CIDP-ben és

Guillain-Barré syndromában is vannak arra utaló adatok, hogy az immuntámadás helye egyes betegeknél a Ranvier-f. befűződés, ill. az itt található paranodalis sejtadhéziós molekulák (contactin 1, neurofascin-155, contactin-asszociált protein 1) (*Delmont E, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain 2017; 140:1851-1858.*) Az ezek ellen termelődő antitestek a paranodalis architectura károsodását és következményes vezetési zavart idéznek elő (*Doppler K, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:720-728.*). Tehát úgy tűnik a CIDP családból leválik egy inkább nodo-, paranodopathiának minősíthető, antitest-mediált csoport. A klasszikus, demyelinisációval, szövettanilag endoneuralis gyulladásos infiltrációval és onion-bulb képződéssel járó CIDP pathomechanizmusában feltételezik, hogy sejt-mediált és humoralis immunválasz szinergisztikus hatása vezet az ideg károsodásához, azonban az immunválaszt kiváltó antigén ismeretlen (*Mathey EK, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:973-985.*).

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

Budapest, 2018. március 18.

Dr. Arányi Zsuzsanna