

Dr. Arányi Zsuzsanna MTA Doktori Értekezése  
Bíráló: Prof. Kálmán Bernadette, MD, PhD, DSc, FAAN

**Dr. Arányi Zsuzsanna**, neurológus a Semmelweis Egyetem Neurológia Klinikájának docense.

MTA Doktori értekezését 2016-ban adta be, amikor az MTMT-ben található összes tudományos és oktatási közleményeinek száma 60 volt, melyből folyóirat cikk 55, szakkönyv 2, tankönyv 2, és könyvfejezet 1 volt. A folyóirat közlemények kumulatív impakt faktora 80.058 volt. Összes idézettség 451, független idézettség 398 volt. A Hirsch index 13, és a g index 21 volt.

2017.12.13-án az MTMT-ben található folyóirat cikkek száma 62-re növekedett, összes idézettsége 526, független idézettsége 470 lett, míg a Hirsch index 14, és a g index 22-re emelkedett.

A dolgozat alapjául szolgáló 12 (valamennyi első vagy utolsó szerzős) közlemény összesített impakt faktora 34.052, összes idézettsége a dolgozat beadásakor 96, független idézettsége 87 volt.

**A dolgozat** a peripheriás idegek nagyfelbontású ultrahang vizsgálatát tárgyalja, mely a referencia értékek meghatározását és három betegségcsoport (alagút szindrómák, dysimmún neuropathiák és ritka neuropathiák) jellegzetességeinek leírását foglalja magába.

A **Bevezetés** fejezet (3-38 oldal) ismerteti a neurosonographia történelmi hátterét és alkalmazásának indokoltságát a klinikai és elektrofiziológiai vizsgálatok kiegészítéseként a peripheriás idegek vizsgálatában. Ugyancsak áttekinti a vizsgálati és technikai feltételeit, kivitelezését, mérési módszereit, valamint mérési parametereit normális és patológiás körülmények között. Röviden összehasonlítja a neurosonographia és MR neuronographia előnyeit, hátrányait és ismerteti a neurosonographia alkalmazási területeit. Már a bevezetésből is szembetűnik a dolgozat rendkívül gazdag képi illusztrációja, a normál anatómia és a patológiás elváltozások bemutatása érdekében, a jelölt saját klinikai anyagából.

A **Célkitűzések** (38-39 oldal) két fő cél csoportot nevez meg.  
Egyrészt technikai célokat:

-a C5, C6 és C7 idegyökök, valamint több felső és alsó végtagi ideg neurosonographiai referencia (elsősorban a cross-section area vagy CSA) értékeinek meghatározását magyar és közép-európai populációban,

-a normál CSA értékek korrelációját korrall, nemmel, testmagassággal és testsúllyal,

-a CSA mérések megbízhatóságát intrarater, interrater és interequipment vizsgálatokban,

-a magyar normál értékek összehasonlítását egy saját, német populációban szerzett adatokkal;

Másrészt betegségek neurosonographia jellemzése volt a cél, nevezetesen

-alagút syndrómák három alcsoportjában,

-dysimmun neuropathiákban és

-ritka neuropathiákban.

Az Eredmények leírása ennek megfelelően tagolódik.

A referencia értékek fejezet (40-53 oldal) részletezi a magyar és német populáció demográfiai megoszlását, meghatározza 14 mérési pont CSA értékeit, teszteli ezek korrelációját korrall, testsúllyal, testmagassággal és nemmel, és meghatározza az intrarater, interrater és interequipment megbízhatóságot, és összehasonlítja a két független kohort CSA értékeit.

A betegségek jellegzetességei ezek után három fejezetben kerülnek tárgyalásra: Alagút syndrómák (54-97 oldal), Dysimmun neuropathiák (98-137 oldal) és Ritka neuropathiák (138-165 oldal) cím alatt. Valamennyi témában az alfejezetek felépítése egységesen a háttér bemutatását, a betegek, módszerek (ahol releváns szintén a statisztikai módszerek) és az eredmények bemutatását, valamint a megbeszélés szekciót tartalmazza. A betegek elemzése prospektív vagy retrospektív tanulmányok formájában történt.

A carpalis alagút syndróma vizsgálata során összehasonlítja a jellegzetes neurosonographiás parameter értékeket (CSA-I, CSA-O, WFR és PFR) a beteg és kontroll csoportban, és meghatározza ezek optimalis cut-off értékeit, valamint a diagnosztikus érzékenység, specificitás, és pozitív / negatív prediktív értékeit. Továbbá összehasonlítja a két kohortban a hosszmetzeti anterior-posterior átmérő (LAPD) alagút bejárati, proximalis alagút, distalis alagút, és kijárati értékeit a beteg és kontroll csoportban. Megállapítja, hogy az esetek többségében az alagút distalis részében történik az ideg maximális összenyomása, és a kijárati duzzanat hozzájárul a vizsgálat érzékenységének növeléséhez.

A cubitalis alagút syndroma vizsgálata során megállapítja, hogy az ultrahang fontos kiegészítő vizsgálat, mivel elektrofiziológiai vizsgálattal gyakran nem lehet lokalizálni az ideg károsodását az alagútban. Bemutatja a cubitális alagút syndroma spektrumát. Leírja a n. ulnaris lézió károsodásának neurosonographiai megjelenését és altípusait, és összehasonlítja annak normális értékeit a demyelinizációs és axonális károsodás  $CSA_{max}$ , valamint a CSA könyök-felkar arány értékeivel. Megállapítja, hogy az ultrahang által jelzett idegduzzanat mértéke korrelál az axonvesztés mértékével, és prognosztikus, valamint terápiás jelentőséggel bír.

A thoracic outlet syndrome (TOS) fejezetben leírja a kórkép formáit, melyek közül a neurogén és nem specifikus TOS vizsgálatára fókuszál. Megállapítja, hogy a neurogén TOS leggyakoribb oka az interscalenicus háromszögben található congenitalis fibromuscularis anomália. Továbbá megállapítja, hogy a kórkép többnyire fiatal és középkorú nőket érinti, bemutatja a jellegzetes neurosonographiai ék-sarló jelet, a sonographiai Tinel jelet, valamint a vascularis és neurogén tünetek elkülönítését. Megállapítja, hogy a nem specifikus TOS a neurogén TOS korai fázisa lehet, és ez esetben az ultrasonographia különösen segítheti a korai beavatkozást és műtéti megoldást, még az irreverzibilis elváltozás kialakulása előtt.

A Dysimmún neuropathiák közül elsőként a szerzett axonális és demyelinizációs polyneuropathiák összehasonlítása történik. Felhívja a figyelmet a CIDP variabilitására lokalizáció, morfológiai jellegzetességek, fasciculus érintettség, valamint elektrofiziológiai és neurosonographiai korrelációk tekintetében. Többek között megállapítja a segmentalis kaliber változást, fasciculus megnagyobbodást és a proximalis cervicalis gyökök, valamint felső végtagi idegek legkifejezettebb átmérő növekedését a demyelinizációs csoportban. Kiemeli a diffúzabb és kisebb mértékű megnagyobbodást, kiegészítve a n. tibialis jellegzetes hyperechogén megnagyobbodásával a bokánál az axonális csoportban. Hozzáteszi, hogy több betegnél alagút syndroma társult a polyneuropathiához.

A multifocalis szerzett sensomotoros neuropathia (MADSAM) a CIDP egy ritka variánsának tekinthető. Két MADSAM-ban szenvedő, anti-gangliozida antitestet hordozó beteget mutat be, ahol szoros összefüggés állt fenn az elektrofiziológiai és neurosonographias elváltozások között. A sonographia (nem specifikus, de dysimmún neuropathiákban jellegzetes) segmentalis átmérő nagyobbodást és szerkezeti elváltozást mutatott a vezetési blokknak megfelelően, mely fennmaradt a funkcionális restitúció után is.

A neuralgiás amyotrophia (Parsonage-Turner syndrome) betegségben már korábban is többféle morfológiai megjelenést tapasztaltak, mint behúzóadás, behúzóadás-duzzanat, rotáció és rotáció-duzzanat műtéti, MRI és ultrasonographias vizsgálatok során. A

szerző saját anyagából segmentális megnagyobbodás, homokóra-szerű inkomplett konstriktió, homokóra-szerű komplett konstriktió és fascicularis összefonódás megjelenését mutatja be, valamint elemzi e formák kapcsolatát a kiváltó okkal és a kimenetellel. Kitér a műtéti megoldás eredményeire, különös tekintettel a komplett konstriktiók csoportban, és tárgyalja a lehetséges patogenezist a hisztológiai kép tükrében. Kiemeli a neurosonographiai konstriktió, torsio és fascicularis összefonódás jelének specificitását a neuronális amyotrophia diagnózisában.

A Ritka neuropathiák között elsőként az endometriosis következtében fellépő n. ischiadicus léziókat mutatja be neurosonographias módszerrel. Míg korábban MRI volt a probléma standard diagnosztikus megközelítése, a neurosonographia fontos kiegészítő információval szolgál, könnyebben hozzáférhető és nagyobb felbontású. A szerző többek között megjeleníti az ideg és az endometrioma összefonódását, és leírja a léziók sonographias morfológiai jellegzetességeit, valamint szokásos lokalizációját. Rámutat a sonographia jelentőségére a differenciál diagnosztikában, és az általában sikeres gyógyszeres kezelés monitorozásában. A sonographias vizsgálat egyben segít elkerülni a felesleges műtéti feltárást vagy biopsziát.

A n. peroneus intraneuralis ganglioncysta alfejezet bemutatja a patogenezis Spinner elméletét, a betegség acut vagy subacut jelentkezését, a lézió sonographias megjelenését, és leírja a jellegzetes félhold jelet két eset bemutatása kapcsán.

A két utolsó fejezet szintén esetbemutató formájában hívja fel a figyelmet a neurosonographia diagnosztikai jelentőségére anatómiai variációkkal magyarázható szokatlan ultrahang eltérés kialakulására traumás idegkárosodás során, és a palmaris brevis spasmusa kapcsán.

Az Új eredmények fejezet (166-167 oldal) 10 pontban összegezi a munka új eredményeit és gyakorlati jelentőségét.

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke (168-170 oldal), a Köszönetnyilvánítás (171-172 oldal) és Hivatkozások jegyzéke (173-190 oldal) zárja a dolgozatot.

A dolgozat 112 ábrát és 20 táblázatot foglal magába. Az ábrák majdnem kizárólag (1-2 irodalmi illusztráció kivételével) saját vizsgálati anyagból származnak.

### **Bírálat:**

A dolgozat formai részére jellemző a világos mondatszerkesztés, áttekinthetőség, a gépelési hibák hiánya, a gazdag illusztrálás, és a dolgozat logikus, következetesen strukturált felépítése.

A dolgozat tartalmi jellemzői több pontban írhatók le.

1. A munka a szerző rendkívül alapos tudásáról tanúskodik a peripheriás idegrendszer anatómiáját, károsodásának klinikai megnyilvánulásait, elektrofiziológiai, color Doppler és neurosonographiai valamint MR vizsgálatait és kezelési lehetőségeit illetően. A statisztikai elemzések is gondos megközelítésre utalnak.
2. A munka prezentálása szintén jelzi a szerző jártasságát a nemzetközi tudományos standard-ekben.
3. Jól választott, jó minőségű és informatív ábrák és táblázatok beillesztése történt.
4. A tanulmány, egy alapkutatói háttérrel rendelkező olvasó számára ugyan nem klasszikus értelemben vett tudományos kutatást reprezentál, ahol egy még nem ismert biológiai probléma megoldását keressük vizsgálatainkban, azonban a célkitűzések és az eredmények a klinikai gyakorlat számára egy nagyon hasznos és új módszer bevezetését, standardizálását, referencia értékeinek meghatározását, tesztelését és három nagyobb betegségcsoportban történő újszerű alkalmazását mutatja be nagyfokú tudományos igényességgel. Egyben a vizsgáló e betegségekben számos új neurosonographia jellegzetességet ír le.
5. A szerző és munkatársai Magyarországon először hoztak létre egy komplex, klinikai, elektrofiziológiai és neurosonographia megközelítéseket alkalmazó team-et és vizsgáló labort, így a betegségcsoportok neurosonographias jellegzetességeinek megállapításával nagymértékben viszik előre a klinikai tudományokat és gyakorlatot.
6. Nem fér kétség a munka eredetiségét és hitelességét illetően.
7. Bár a dolgozat utal arra, hogy a bemutatott eredmények egy team munkáját is tükrözik, az első és utolsó szerzős publikációk száma, valamint a fejezetek leírásának szakmai precizitása egyértelműen jelzik a szerző vezető és önálló szerepét, úttörő munkáját és átfogó személyes tapasztalatát.

### **Néhány apró hiányosság vagy hiba:**

A Tézis füzetben a 17-dik oldalon a Megbeszélés 7. sorában „6. ábra” szerepel, ami valószínűleg az „5. ábra” kellene hogy legyen; A ritka betegségek közül csak az Endometriosis és a n. Peroneus intraneuralis ganglioncysta kerül említésre a Tézis füzetben, de az Új eredmények szekció 10. pontja az ultrahang szerepét említi palmaris brevis spasmusban.

A Dolgozatot illetően pedig felvethető, hogy néha a betegségek klinikai manifesztációjának leírása nem elég részletes (pl. az izom atrophíát egyáltalán nem említi meg a neuralgiás amyotrophia klinikai képének leírásakor, talán feltételezve, hogy a terminus technikus mellett redundáns lenne).

A CIDP tanulmányozása a Dysimmun neuropathiák fejezetben prospektív módon történt, de egy viszonylag kis kohortban. Összesen 38 szerzett diffúz szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő beteget vontak be. Azonban ebből elektrofiziológiai kritériumok alapján 26 beteg szenvedett nem immun-eredetű (diabetes mellitus, uremia, krónikus alkoholizmus, B12 hiány, kemoterápia vagy ismeretlen etiológiájú) diffúz sensomotoros axonalis és csak 9 immun-mediált diffúz sensomotoros demyelinizációs polyneuropathiában (CIDP), míg 3 más (nem specifikált) eredetű diffúz sensomotoros demyelinizációs polyneuropathiában. A jelölt jelzi is a CIDP kohort kis esetszámát a tanulmány korlátai között. Szintén védelmében említhető, hogy az eredmények határozott statisztikai elkülönülése az axonalis és demyelinizációs kohort között támogatja a megállapítások validitását a kis esetszám ellenére. Azonban a 3 nem megnevezett eredetű demyelinizációs polyneuropathia bevonása kérdéseket vet fel. Lehetséges, hogy a szerző megállapításai nem feltétlenül csak immun-eredetű, hanem heterogénebb eredetű sensomotoros demyelinizációs polyneuropathiákra lehetnek igazak, és ha ez így van, akkor a fejezet Dysimmun neuropathiák alatt történő tárgyalása kicsit félrevezető lehet. Megemlíthető még, hogy a 9 beteg immun parametereiről nem tartalmaz a tanulmány információt.

Végül egy egészen apró bírálat, hogy a jelölt A Neuralgiás amyotrophia fejezet összefoglalójában a „különösen jól jön” nem tudományos dolgozatba illő („colloquialism”) kifejezést használja, azonban ez egyedülálló deviációnak tűnik a tanulmány egyébként egyenletesen igényes nyelvezetében.

### **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 szintén a 6. táblázat / 48. ábra adatai tartományában lennének-e a várható referencia értékek? Hogyan értékelné egy ilyen, a referencia adatbázis demográfiai parameterein kívül eső beteg mért CSA értékeit a klinikai gyakorlatban?
2. A szerzett sensomotoros demyelinizációs polyneuropathia esetében a jelölt kiemelte a spinalis gyökök és felső végtagi idegek nagyobb mértékű proximális megnagyobbodását. A tanulmányozott kohort összetétele alapján nem egyértelmű, hogy a megállapítás az autoimmun- vagy szélesebb körű gyulladással eredetű demyelinizációs polyneuropathiákra igaz, vagy inkább a demyelinizációs elváltozással függ össze. Amennyiben immun-gyulladással

- összefüggésről van szó, mi lehet a predilekció magyarázata: immun epitóp megoszlás vagy vascularis faktorok vagy a myelin felépítése?
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 nyújtotta információt?
  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?
  5. A központi idegrendszer szerzett gyulladáshoz 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 tárgyalt immunmediált peripherias idegbetegségekből?

**Összefoglaló vélemény és javaslat:**

A doktori mű valamennyi tézisét mint új klinikai tudományos eredményt elfogadom.

A doktori disszertációt nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Döntésemet a munka klinikai iskola teremtést igazoló, kiemelkedő tartalma és igényes formai jellemzői, valamint a szerző tudományometriai adatai alapján hoztam.

2017.12.20.



Kálmán Bernadette  
Az MTA Doktora