

A perifériás idegek nagy felbontású ultrahang vizsgálata: normál értékek meghatározása egészséges személyekben és az ultrahang jelentősége a peripheriás idegek ritka kórfolyamataiban

Doktori értekezés

Dr. Böhm József

**Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola**



Konzulens: Dr. Bereczki Dániel, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Szigorlati bizottság

elnöke: Dr. Bitter István, egyetemi tanár, az MTA doktora

tagjai: Dr. Kamondi Anita, egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Valikovics Attila, PhD, osztályvezető főorvos

**Budapest
2014**

1. Bevezetés

Az idegek képalkotása a perifériás idegek betegségeinek diagnosztikájában fontos eszközzé vált, mivel információt nyújt az idegsérülés morfológiájáról, a sérülés anatómiai helyéről, a környezetben lévő képletekről olyan területeken is, amelyek elektrofiziológiai módszerekkel nehezen megközelíthetők. Ultrahanggal (UH) kimutatható az ideg kaliberingadozása, folytonossága, a fiziológiás echószerkezet és echogenitás megváltozása, valamint vaszkularizációja. Az idegultrahang elsősorban alagút szindrómák, traumás idegkárosodások, perifériás idegtumorok és polyneuropathiák diagnosztizálásában bizonyult értékesnek, emellett segítségével egyes UH-vezérelt beavatkozások is lehetővé váltak (pl. a perifériás idegek tumoros elváltozásainak biopsziája, regionális anaesthesia, lokális terápiás célú szteroid vagy fenol infiltráció). Az ultrahang pontos lokalizációt biztosít akkor is, amikor az elektrofiziológiai lokalizáció bizonytalan, például axonális idegkárosodásnál vagy az elektrofiziológiai vizsgálat számára nehezen hozzáférhető idegszakaszok esetében, illetve kóros eltérést mutathat olyan esetekben is, amikor az elektrofiziológiai vizsgálat eredménye normális. Egy korábbi tanulmány alapján az UH az elektrofiziológiai vizsgálatokat kiegészítve a betegek 43%-ánál megváltoztatta a diagnosztikai lépéseket és a terápiát, a diagnózist 40%-ban megerősítette. Normál testsúlyú embereknél a végtagok összes fontosabb idege és a C5-C7-es idegyökök vizsgálhatók ultrahanggal. Kóros folyamatokban az ideg méretének megváltozása az egyik fő elváltozás. Az idegek keresztmetszeti vizsgálata alkalmas a kompresszió vagy egyéb okból kialakuló ödémás, megnagyobbodott fasciculusok kimutatására. Megfelelő szoftver segítségével tized négyzetmilliméteres pontossággal meghatározható az adott ideg keresztmetszeti területe, az ún. cross-sectional area (CSA). Az ideg méretének mérésére használt további paraméter keresztmetszetben az ideg szélessége (mediális-laterális átmérő), és hosszmetzetben a vastagsága

(anterior-posterior átmérő). A normálértékek ismerete alapvető fontosságú a pathológiás ideg megítéléséhez. Ugyanakkor, az irodalmat áttekintve a klinikai gyakorlatban leggyakrabban vizsgált idegek normál értékeit nagy létszámú egészséges kontroll személyen még nem határozták meg.

2. Célkitűzések

Elsődleges célunk volt, hogy meghatározott anatómiai tájékozódási pontok segítségével (ún. „anatomic landmark”), biztonsággal azonosítható helyeken felkeresve az idegeket, meghatározzuk a keresztmetszeti területüket, az ún. cross-sectional area-t (CSA). Az alábbi 14 ponton történtek mérések: a C5, C6 és C7-es ideggyökök közvetlenül az intervertebralis résen való kilépésük után, több felső és alsó végtagi ideg (n. medianus, n. ulnaris, n. radialis, n. peroneus, n. tibialis) valamint két tiszta szenzoros ideg (ramus superficialis n. radialis és n. suralis) és a két leggyakoribb alagút szindróma helye (carpalis alagút és a sulcus n. ulnaris). További célunk volt a mérések megbízhatóságának szisztematikus felmérése (ún. intra-rater, inter-rater és inter-equipment reliability). Továbbá, két közép-európai (magyar és német) egészséges populációban vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés az idegek mérete valamint az életkor, a nem, a testmagasság és a testsúly között. Számos UH tanulmány olvasható a perifériás idegek gyakori kórképeiről (pl. alagút szindrómák, traumás idegkárosodások, tumorok, polyneuropáthiák), azonban kevés adat van a ritkább perifériás idegi kórképekre jellemző UH eltérésekről. Harmadik célunk volt saját vizsgálatok alapján a perifériás idegek egyes különböző etiológiájú, ritka kórképeiben észlelhető ultrahang eltérések leírása, és az UH szerepének meghatározása ezen kórképek diagnosztikájában.

3. Módszerek

3.1 Normálértékek meghatározása

2011. május és december között 56 személyt – kórházi munkatársakat és perifériás idegrendszeri betegségben nem szenvedő betegeket - vizsgáltunk meg magas felbontású ultrahanggal a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján és a Freibergi (Németország) Körzeti Kórház Neurológiai Osztályán. A polyneuropáthiára utaló tünet, polyneuropathiával gyakran társuló betegség vagy egyéb neuromuscularis betegség a vizsgálatba való beválasztás kizáró oka volt. Meghatároztuk a vizsgált személyek demográfiai adatait (kor, nem, magasság, testsúly). Az ún. inter-rater megbízhatósági vizsgálatokhoz az előbbi személyek mellett egy Budapesten egyidejűleg végzett polyneuropáthiás ultrahangos vizsgálat alanyait is bevontuk. Ezt az UH vizsgálatot Budapesten 25 alanyon Philips HD15XE gépen végeztük ún. „small part imaging” software-rel és 15 MHz-es, 3 cm-es ún. „jégkorongütő” („hockey stick”) lineáris vizsgálófejjel. Freibergben azonos Philips gépen vizsgáltunk meg 10 alanyt és ezen kívül 21 alanyt Toshiba Aplio SSA-700A géppel („small part imaging” software, 12 MHz-es PLT-1204 4.5 cm-es lineáris vizsgálófej). Mindkét gép rendelkezett a kép minőségét javító ún. compound imaging software-rel (*SonoCT* a Philips HD15XE-nek és *ApliPure* a Toshiba Aplio SSA-700A-nak).

Az alábbi 14 ponton mértük az idegek keresztmetszeti területét (CSA), minden esetben a bal oldalon: C5, C6 és C7-es idegyökök, a felső végtagon a felkar közepén a n. medianus, n. ulnaris és n. radialis, az alkar distalis harmadában n. medianus, n. ulnaris, az alsó végtagon a n. peroneus a caput fibulae magasságában és a n. tibialis a malleolus medialis magasságában, a két szenzoros ideg (ramus superficialis n. radialis a csuklónál és n. suralis a vádli proximális részén a m. gastrocnemius két izomfejének magasságában) és a két leggyakoribb alagút szindróma helyén (carpalis alagút és sulcus n. ulnaris). A mérések időigényessége miatt (kb. 45-55 perc alanyonként) csak egyoldali (bal

oldali) méréseket végeztünk. Az alanyok vizsgálata háton fekve történt, kivéve a n. peroneus (az alany oldalra fordult) és a n. suralis vizsgálatát (hason fekve). A keresztmetszeti terület (CSA) mérését az echogazdag epineurium belső szélé mentén végeztük. A mérések során ügyeltünk arra, hogy az ultrahang sugár az ideget merőlegesen érje, az anizotrópia elkerülése és a pontos azonosítás céljából. Minden mérési ponton három alkalommal végeztük el a CSA mérést és a három mérés átlagát használtuk fel statisztikai elemzésre.

3.2 Megbízhatósági (reliability) vizsgálatok

A vizsgálók közötti mérési következettséget (ún. *inter-rater reliability*) a tanulmány kezdetén mértük fel. Ugyanazon hét vizsgálati alanynál a fentebb leírt 14 mérési ponton két vizsgáló (B. J. és S. E.) végzett CSA méréseket. Mindkét vizsgáló neurofiziológiai képzettségű neurológus volt, akik évek óta végeztek rendszeresen neuromuscularis UH vizsgálatokat. Mindketten a tanulmány előtt a tervezett mérési pontokon a CSA-mérési technikát együtt gyakorolták. Egy adott vizsgálati alanyon a két vizsgáló egymást követően végezte a méréseket, a második vizsgáló nem ismerte az első vizsgáló mérési adatait.

Az ugyanazon vizsgáló mérési eredményeinek reprodukálhatóságát (ún. *intra-rater reliability*) az egyik vizsgáló (B. J.) Freibergben 6 vizsgálati alanyon 24 óra különbséggel ugyanazzal az ultrahang készülékkel (Toshiba) végzett ismételt méréseinek összehasonlításával határoztuk meg.

A különböző készülékek mérési következetességének (ún. *inter-equipment reliability*) vizsgálatához az egyik vizsgáló (B. J.) Freibergben 6 vizsgálati alanyon először egy Philips, majd 8-11 hét múlva egy Toshiba készülékkel végezte el a méréseket.

A normál értékek validitásának megítéléséhez a 14 mérési pont CSA értékeit összehasonlítottuk a két független (magyar és német) kohortban.

3.3 Statisztikai elemzés

A demográfiai adatokat leíró statisztikai módszerekkel összegeztük. A 14 mérési pont normális CSA értékeinek alábbi paramétereit számítottuk ki: átlag, középérték (medián), szórás (SD), 95%-os konfidencia intervallum és variációs koefficiens. A változók normál eloszlását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A CSA és a kor, a magasság és testsúly közötti összefüggést Spearman korrelációs koefficienssel elemeztük. A nemek közti értékeket Kruskal-Wallis ANOVA segítségével hasonlítottuk össze. A többváltozós elemzésekben az általános lineáris modellt (GLM) alkalmaztuk. Az ún. intra-rater, inter-rater és inter-equipment reliability elemzéséhez meghatároztuk az ún. osztályon belüli (intraclass) korrelációs koefficienseket és azok 95%-os megbízhatósági tartományát. A normál értékek validitásának vizsgálatához a 14 mérési pont CSA értékeit ismételt méréses ANOVA segítségével hasonlítottuk össze a két független (magyar és német) kohortban. Az adatok elemzéséhez a Statistica for Windows v. 11 (StatSoft, Tulsa, OK) programcsomagot használtuk.

3.4 Az ultrahang a peripheriás idegek ritka kórfolyamataiban

2009. január és 2013. december között kb. 3500 elsősorban járóbeteg vizsgált meg ultrahanggal az egyik vizsgáló (B.J.) a Freiberg-i Neurológiai osztályon. A betegek többsége felnőtt volt. A betegeket különböző szakorvosok, elsősorban traumatológus sebész, idegsebész, kézsebész, neurológus, háziorvos utalta be perifériás idegbetegség gyanújával. Minden betegnél klinikai neurológiai vizsgálat és standard elektrofiziológiai vizsgálat (elektroneurográfia, F-hullám vizsgálat, esetenként elektromyográfia) is történt. Rögzítettük a betegek demográfiai adatait (kor, nem, magasság, testsúly). A vizsgálat célzottan, a klinikai kérdéstől függően történt csak egy idegen, legtöbbször az ellenoldallal összehasonlítva, ill. generalizált betegségben több idegen

különböző magasságokban. A kóros elváltozásokat két síkban (hossz- és keresztmetszetben) dokumentáltuk. Egyes esetekben videódokumentáció is történt.

4. Eredmények

Normálértékek

A német (N=31) és a magyar (M=25) vizsgálati alanyok demográfiai adatai (kor, nem, magasság, testsúly) között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Az átlagértékek (\pm SD) a két csoportban a következők voltak: életkor $51,8\pm 16,4$ (N) és $48,5\pm 15,6$ (M) év; testsúly (kg) $75,4\pm 13,0$ (N) és $79,6\pm 18,2$ (M); testmagasság (cm) 171 ± 9 (N) és 168 ± 6 (M). A nemi megoszlás sem különbözött (F:N) 15:16 (N) és 11:14 (M).

Az 56 alalnynál a legtöbb esetben az idegek mind a 14 mérési ponton azonosíthatók voltak. Anatómiai okok miatt mindössze 4-6 esetben nem sikerült egyes cervicalis idegyökök és 6 esetben a n. suralis azonosítása. Az átlagos CSA értékek a 14 mérési ponton 2 mm^2 (n. suralis és ramus superficialis n. radialis) és 10 mm^2 (C7 gyök) között voltak. A CSA értékek többnyire normális eloszlást mutattak mindkét nemben. Egyváltozós elemzésekben a CSA a vizsgált idegszakaszok többségében nem függött a kortól, nemtől, testsúlytól és testmagasságtól. Többszörös összehasonlításra történő korrekció nélkül is csak elvétve adódott $p<0,05$ értékű asszociáció a CSA és a kor között (4/14 mérési ponton), a CSA és a testsúly között (3/14 mérési ponton) és a CSA és a testmagasság között (2/14 ponton). A férfiak CSA értékei csak a felkaron voltak szignifikánsan nagyobbak, mint a nők értékei mind egyváltozós, mind többváltozós elemzésekben.

Az ismételt méréses ANOVA teszt alapján nem volt szignifikáns különbség a két kohort (Németország és Magyarország) CSA értékei között. Az osztályon belüli (intraclass) korrelációs koefficiensek mindhárom kategóriában

(intra-rater, inter-rater és inter-equipment reliability) magasak voltak (0.86 – 0.98). A legmagasabb értéket a vizsgálók közötti (ún. inter-rater) megbízhatóság (0,98; 95% CI:0,97-0,99) mutatta, ezt követte az ugyanazon vizsgáló által egy nap különbséggel végzett mérés (intra-rater) megbízhatósága (0,93) és az és a különböző vizsgálókészülékek közötti (inter-equipment) megbízhatóság (0,86).

Ritka esetek

A vizsgált kórfolyamatok között szerepeltek tumorok (intraneuralis lymphoma, neurofibromatosis), fokális tumorhoz hasonló léziók (amyloidosis, rheumatoid arthritis), idegtorzió, carpalis alagút szindrómát okozó ritka entitások (art. mediana persistens thrombózisa, hyperventilációs tetánia, schwannoma), thoracic outlet szindróma, Parsonage-Turner-szindróma és ritka polyneuropáthiák (paraneopláziás mononeuropáthia multiplex, vasculitises neuropathia és multifokális motoros és szenzoros demyelinizációs polyneuropathia). Az UH jellegzetes morfológiai elváltozásokat mutatott ezekben a ritka kórfolyamatokban, amely jelentősen hozzájárult a korrekt diagnózis felállításához. A peripheriás idegek kórfolyamataiban a klinikai és az elektrofiziológiai eltérések, ill. mágneses rezonanciás tomográfiás (MRT) vizsgálat eredménye sokszor nem elegendő a betegség okának kiderítéséhez. Ilyen esetekben az ultrahang értékes információkat nyújtott a peripheriás kórfolyamatok pontos helyéről, kiterjedéséről és gyakran okáról is.

5. Következtetések

A magas felbontású ultrahang, amelyet Fornage a perifériás idegek vizsgálatára először 1988-ban alkalmazott, a perifériás idegek nem-invazív vizsgálatát teszi lehetővé, kiváló képminőséggel, magas axiális felbontással és gyors optimális képfókuszálással.

Normálértékek meghatározása céljából egészséges alanyoknál több felső és alsó végtagi idegen és nyaki ideggyökön mértük ultrahanggal az ideg keresztmetszeti területét. Vizsgáltuk továbbá a mérések megbízhatóságát különböző szempontok szerint. A vizsgálat három célja közül elsőként a C5-ös, C6-os és C7-es ideggyök és több felső és alsó végtagi ideg keresztmetszeti területét mértük meg előre meghatározott anatómiai pontok szintjében és megvizsgáltuk a keresztmetszeti terület kapcsolatát a korrall, a nemmel, a testmagassággal és a testsúllyal. Ezt követően a mérések megbízhatóságának különböző aspektusait (ún. intra-rater, inter-rater és inter-equipment reliability) elemeztük. A méréseket két független (magyar és német) csoportban végeztük. Végül, vizsgáltuk az ultrahang képalkotás jelentőségét a perifériás idegek különböző ritka kórfolyamataiban.

Eredményeink alapján a következő megállapításokat tettük:

1. A megvizsgált idegek keresztmetszete 2-10 mm² között volt és ezek hasonlóak voltak a korábban közölt tanulmányok értékeivel.
2. Általában nem találtunk összefüggést a keresztmetszeti terület és a kor, nem, magasság és testsúly között. Mindössze a felkaron mértünk szignifikánsan nagyobb értékeket férfiaknál, mint nőknél.
3. Az ugyanazon személyeken történt ismételt mérések eredményei jól korreláltak, az egy vizsgáló által ismételten végzett mérések, a két vizsgáló által végzett mérések és a különböző készülékekkel történő mérések összehasonlításakor is, ez a módszer megbízhatóságát és reprodukálhatóságát igazolja
4. A magas felbontású ultrahang segítségével jellegzetes morfológiai elváltozások mutathatók ki a perifériás idegek kórfolyamataiban, információt nyújt a kórfolyamat pontos helyéről, kiterjedéséről és gyakran okáról is. Ez jelentős segítséget jelent a perifériás idegek betegségeinek differenciáldiagnózisában.

6. Saját közlemények jegyzéke

A disszertáció alapját képező közlemények:

- Böhm J, Scheidl E, Bereczki D, Schelle T, Arányi Z. (2014) High resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound*, DOI:10.1055/s-0033-1356385 IF: 4,116
- Penkert G, Böhm J, Schelle T. *Focal Peripheral Neuropathies. Imaging, Neurological, and Neurosurgical Approaches*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2014. ISBN 978-3-642-54779-9
- Böhm J, Schelle T. (2013) Stellenwert der hochauflösenden Sonografie bei der Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen. *Aktuelle Neurologie*, 40: 258-268. IF: 0,320
- Böhm J, Scheidl E, Schelle T. (2013) Aktueller Stellenwert der HRUS bei der Diagnostik von Polyneuropathien. *NeuroTransmitter*, 24:34-39.
- Leyboldt F, Friese MA, Böhm J, Bäumer T. (2011) Multiple enlarged nerves on neurosonography: an unusual paraneoplastic case. *Muscle and Nerve*, 43:756-758. IF: 2,367
- Böhm J, Visser LH, Lehmann TN. (2011) High-resolution sonography of posttraumatic neuroma of the superficial radial nerve. *Central European Neurosurgery*, 72:158-160. IF: 0,838
- Böhm J. (2010) Akut carpalis alagút szindróma hyperventilatio okozta tetania következtében. *Magyar Radiológia*, 84:1-4.

- Böhm J. (2009) A perifériás idegek vizsgálata nagy felbontású ultrasonográfiával vascularis neuropathiában. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience*, 62:277-281.
- Böhm J. (2008) Az idegsonográfia alkalmazási területei. *Bulletin of Medical Sciences / Orvostudományi Értesítő*, 81:84-87.
- Böhm J. (2008) A perifériás idegek vizsgálata nagy felbontású ultrasonográfiával. *Magyar Radiológia*, 82:280-286.
- Hettler A, Böhm J, Pretzsch M, von Salis-Sogilo G. (2006) Piriformissyndrom infolge einer extragenitalen Endometriose. *Nervenarzt*, 77:474-477. IF: 0,711
- Böhm J. (2003) Paraspastik, Polyneuropathie und „tumoröse Veränderungen“ der Achillessehnen: Polyneuropathie als Begleitsymptom bei einer Systemerkrankung? *Aktuelle Neurologie*, 30:407-409. IF: 0.269
- Egyéb közlemények:***
- Scheidl E, Böhm J, Simó M, Bereznai B, Bereczki D, Arányi Z. (2014) Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy subtypes as detected by ultrasonography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 40(6):1138-45. IF: 2,455
- Scheidl E, Böhm J, Farbaky Z, Simó M, Bereczki D, Arányi Z. (2013) Ultrasonography of ulnar neuropathy at the elbow: Axonal involvement leads to greater nerve swelling than demyelinating nerve lesion. *Clinical Neurophysiology*, 124:619-625. IF: 3,144
- Scheidl E, Böhm J, Farbaky Z, Debreczeni R, Bereczki D, Arányi Z. (2013) A nagy felbontású ideg-ultrahang vizsgálatok jelentősége a perifériás idegek

betegségeknek diagnosztikájában. *Ideggyógyászati Szemle/ Clinical Neuroscience*, 66:4-13. IF: 0,348

Scheidl E, Böhm J, Simó M, Rózsa C, Bereznai B, Kovács T, Arányi Z. (2012) Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. *Neuromuscular Disorders*, 22:627-631. IF: 3,464

Schelle T, König R, Böhm J, Dettmann S, Gruber H. (2013) Sonografische Charakteristika von Raumforderungen peripherer Nerven. *NeuroTransmitter*, 24(11): 26.

Arányi Z, Böhm J. (2014) Unusual ultrasonographic findings after nerve trauma explained by Martin-Gruber anastomosis. *Clinical Neurophysiology*. Jun 10. pii: S1388-2457(14)00292-2. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.017. IF: 3,144