

dc_95_10

**MTA Doktora Pályázat
Doktori Értekezés Tézisei**

**A mozgatórendszer élettani és kóros működésének
klinikai neurofiziológiai vizsgálata**

dr. Kamondi Anita

**Budapest
2010**

I. A kutatási feladat összefoglalása

A tremor valamely testrész vagy a fej akaratlan, ritmusos mozgása. Fiziológiás tremor minden egészséges embernél megfigyelhető, azonban a panaszmentes 55 év feletti személyek több mint 90%-ában a fiziológiástól eltérő, vagy azt meghaladó mértékű felső végtagi remegés bizonyítható.

A különböző típusú tremorokat kialakulásuk szempontjából két csoportra oszthatjuk.

A tremorok egy részét *perifériás oszcillátorok* hozzák létre. Az ízület és a végtagokat mozgató izmok biofizikai sajátásaik alapján egyszerű mechanikus rendszernek tekinthetők, amely tömegtől és rugalmasságtól függő frekvenciával oszcillál. Az izomműködés suprasegmentalis és segmentalis reflexeken keresztül jön létre. A fiziológiás tremort perifériás oszcillátor mechanizmus hozza létre.

A tremorok másik típusát *centrális oszcillátor* működésével magyarázzák, amelyet a perifériáról származó impulzusoktól független ritmusos neuronális aktivitás tart fenn. Az oszcilláció frekvenciáját a sejtek kapcsolatai és külső tényezők befolyásolják. A basalis ganglionok-thalamus-agykéreg összeköttetések által alkotott centrális oszcillátoroknak a Parkinson-kórra jellemző tremor generálásában van szerepük. Az olivo-cerebellaris centrális oszcillátor feltehetőleg részt vesz az esszenciális tremor kialakításában.

A tremorok csoportosítása, a pontos pathomechanizmus ismeretének hiányában, klinikai észlelésen alapul. Az *aktiválódás körülményei* alapján nyugalmi és akciós tremort különíthetünk el, és csoportosíthatjuk a tremorokat az *érintett testrész*, valamint a *frekvencia* szerint is.

Az anamnesztikus adatok, a tremor jellegzetességei és az együtt járó neurológiai kórjelek alapján specifikus tremor-szindrómák különíthetők el. A tremor-szindróma megállapítása képezi az alapját a további diagnosztikai és terápiás tevékenységnek. A két leggyakoribb tremor-szindróma az esszenciális tremor és a Parkinson-kórban megjelenő tremor.

Az esszenciális tremor

Az esszenciális tremor (ET) a leggyakoribb mozgászavar. Mindkét oldali felső végtagot érinti, szemmel látható, poszturális helyzetben és mozgás során felerősödik. Gyakran együtt jár a fej remegésével. Frekvenciája az életkorral csökken, amplitúdója azonban nő. Az ET-ban szenvedő betegek közel 90%-a nem részesül orvosi kezelésben, és jelentős részük a kórisme felállításáig sem jut el. A betegek több mint 70%-ában a betegség a munkavégzést, a mindennapi tevékenységet súlyosan korlátozza. Az esetek közel felében kimutatható családi érintettség.

Az állatkísérletes harmalin modell alapján feltételezhető, hogy ET-ban a kóros centrális oszcillációt az oliva inferiorban található neuronok ritmusos membránfeszültség váltakozása biztosítja. Az oszcilláció a thalamus közvetítésével a somatosensoros neuronok, direkt cerebellaris kapcsolatok révén pedig a Purkinje-sejtek és a mély cerebellaris magok neuronjainak ritmusos aktiválódását hozza létre. A kóros aktivitásfokozódás eredete azonban az emberi ET-ban nem ismert. Funkcionális idegsebészeti beavatkozások is bizonyítják, hogy a thalamus ventralis intermedialis (Vim) magja illetve a zona incerta az ET genezisében fontos szerepet töltenek be. A thalamo-corticalis projekciók révén a kóros oszcilláció a motoros kéregbe vetül, ahonnan a cortico-spinalis pályán éri el az alsó motoneuronokat. A magasabb rendű mozgató kéregterületek szerepe nem tisztázott az esszenciális tremor generálásában, azonban számos kísérleti adat bizonyítja, hogy az akaratlagos mozgást irányító neuronkörök összeköttetésben állnak a tremor generálással. A legújabb eredmények felhívják a figyelmet a cerebellaris Purkinje-sejtek GABA-A receptor alfa1 alegységének jelentőségére az ET pathomechanizmusában.

Az ET-t egészen a közelmúltig monoszimptomás betegségnek tartották. Az utóbbi években végzett vizsgálatok azonban megerősítették, hogy a betegségben a végtagremegésen kívül több motoros és nem-motoros tünet is megfigyelhető. Így például nyugalmi tremor, járászavar, szaglászavarosodás és a fronto-cerebellaris kapcsolatok működészavarára utaló kognitív deficit. Ezek alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a korábban esszenciális tremor névvel illetett kórkép nem önálló entitás. Feltételezhető továbbá, hogy az ET a neurodegeneratív betegségek családjába

tartozik, mivel (1) progresszív állapot, (2) a tremoron kívüli tünetek fokozatos megjelenése bizonyítja, hogy a kórfolyamat zajlása során különböző struktúrákat ér el, (3) a legújabb pathológiai eredmények Lewy-testek jelenlétét igazolták a locus coeruleusban, (4) a betegség klinikai képe rendkívül változatos, az elsődleges kórfolyamat lokalizációjától és terjedésétől függően jelennek meg a tünetek, (5) melyek az egyéb degeneratív betegségekkel jelentős átfedést mutatnak, (6) és a betegek a gyógyszeres kezelésre különbözőképpen reagálnak.

Tremor Parkinson-kórban

A Parkinson-kór (PK) ismeretlen eredetű, progresszív, degeneratív idegrendszeri betegség, melynek első leírása James Parkinsontól származik („An essay on the shaking palsy” 1817). Magyarországon kb. 18-20 ezer Parkinson-beteg van.

A PK elsődleges pathológiai jellemzője a substantia nigra pars compacta (SNc) dopamin tartalmú sejtjeinek pusztulása, és a striatalis neuronok cytoplazmájában megjelenő zárványok, az ún. Lewy-testek. Hisztopathológiai leletek alapján egy enterális származású ismeretlen „agens” éri el először a nucl. dorsalis nervi vagi és a szomszédos formatio reticularis magnocellularis részét, majd a szaglőrendszerben terjedve a locus coeruleust, a SNc-t, a basalis előagy magnocellularis magjait, a thalamust és az amygdalát, illetve később a kérgi és autonóm idegrendszeri szerkezeteket. A genetikai tényezők szintén jelentősek; az alpha-synucleint kódoló gének mutációi autoszomális dominánsan öröklődő Parkinson-szindrómát okoznak. A parkin gén mutációja hozza létre az autoszomális recesszív öröklődésű korai kezdetű Parkinson-betegség jelentős hányadát.

A substantia nigrából származó dopamin a striatalis D1 receptorokon serkentő, míg a D2 receptorokon gátló hatású. PK-ban a direkt és indirekt striatalis körökben létrejövő biokémiai és szerkezeti változások a thalamus felé irányuló GABA-erg gátlás fokozódásához vezetnek, mely a supplementer motoros kéreg aktiválásának zavarát idézi elő.

A PK vezető klinikai tünetei az izomtónus zavara (rigor), a tremor, a tartási instabilitás, a mozgás indításának késése és a mozgás végrehajtásának lassulása. A motoros tünetek a test egyik

oldalán kifejezettebbek. A kórlefolyás során kognitív, exekutív és pszichiátriai zavarok is jelentkeznek. Klinikai tünetek alapján a Parkinson-kór három altípusa különíthető el: az akinetikus-rigid, a tremor-domináns, és a kevert vagy equivalens forma.

A Parkinson-kórban kialakuló tremor pathomechanizmusa nem ismert. A vizsgálatok alapján a perifériás oszcillátorok szerepe elhanyagolható. Az állatkísérletes modellekben leggyakrabban az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridint (MPTP) alkalmazzák, melyben azonban a tremor kialakulása esetleges. Állatkísérletes adatok alapján felvetették, hogy a Parkinsonos tremort thalamo-corticalis oszcillátor okozza. A thalamus különböző magjain kívül a nucl. subthalamicus, a pallidum és a cerebellum is szerepet játszik a pathogenezisben. Műtéttel kezelt Parkinson-betegeknél végzett neurofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy sem a tisztán centrális, sem a tisztán perifériás hipotézis nem kielégítő, és felvetették egy harmadik oszcillátoros mechanizmus lehetőségét.

A basalis ganglion-thalamus-agykéreg és a cerebellum-thalamus-agykéreg rendszerekből származó információ a kortex szintjén integrálódik. Több vizsgálat igazolja az agykéreg szerepét a patológiás oszcilláció létrehozásában. A kortex közvetíti a kóros oszcillációt a cortico-spinalis pályán keresztül az alsó motoneuronokhoz.

Mozgáshoz kötött eseményfüggő EEG válaszok

A tremorral járó mozgászavarok kutatásának kezdetétől fogva feltételezik, hogy az agykéreg mozgató területeinek kóros működése jelentős szerepet játszik a kardinális tünetek létrehozásában, azonban ezen egyszerűnek látszó állítás bizonyítása nehéz feladat. A Parkinson- és esszenciális tremorra vonatkozó vizsgálatok alapján valószínű, hogy a subcorticalis generátor (vagy generátorok) kóros működését mindkét betegségben a mozgató agykéreg közvetíti a perifériára.

Az EEG tükrözi az agykéreg aktivitását, ezért alkalmas a mozgászavarral járó betegségekben kialakuló corticalis funkciózavarok vizsgálatára. A Pfurtscheller és Aranibar által 1977-ben javasolt, teljesítményelemzésen alapuló eljárással, az EEG ritmusos elemeinek egy adott motoros vagy kognitív esemény során bekövetkező változását számszerűvé tehetjük, és

matematikai, statisztikai módszerekkel tanulmányozhatjuk. Ha az aktivitás csökken, eseményfüggő deszinkronizációról (event related desynchronisation ERD), ha növekszik, eseményfüggő szinkronizációról (event related synchronisation, ERS) beszélünk. Az eseményfüggő EEG változások alapját a thalamo-corticalis, cortico-thalamicus, illetve intracorticalis szinaptikus kapcsolatok képezik.

Akaratlagos mozgást követően a primer motoros area felett az EEG béta frekvencia tartományában teljesítménynövekedés figyelhető meg. A jelenséget mozgást követő béta szinkronizációnak (post-movement beta synchronization, PMBS) nevezik. A PMBS a mozgás után 0,5-1,5 s-mal jelentkezik mindkét féltéke felett, de kifejezettebb a mozgással ellentétes oldalon. A mozgás paraméterei befolyásolják, mértéke függ a mozgás irányától, a vizsgálati személy kezességétől. Megjelenik külső szignál után kezdett és saját elhatározásból indított mozgást követően is. A PMBS fiziológiai jelentősége csak részben tisztázott. Feltehetőleg a motoros kéreg integratív információ feldolgozásának élettani indikátora. Mivel az aktivitásváltozás először a középvonalban mérhető, felmerült, hogy a jelenség a supplemter motoros areából ered, ami a mozgások tervezésében és indításában játszott szerepére utal.

Az ERD/ERS jelenség a feladatban résztvevő neuronhálózatok működésének változását tükrözi, és számos betegségben eltéréseket mutat az egészséges viszonyokhoz képest. A mozgásszabályozás agykérgi rendszereinek vizsgálatában a PMBS kiemelt szerepet játszhat, mivel kis területre lokalizálható, rövid ideig tart, így összefüggésbe hozható a mozgatórendszer adott működésével.

Parkinson-betegségben a PMBS alacsonyabb teljesítményű a kontrollokhoz képest. A bradykinesis mértéke összefüggésben áll a PMBS nagyságával, a súlyosabban érintett végtag mozgásakor kisebb PMBS mérhető. A PMBS teljesítménye nő levodopa terápia hatására és a nucl. subthalamicus stimulálásakor. Ezek a vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy Parkinson-kórban a motoros kérgi területek működése, feltehetőleg a mozgató körből származó aktiválás hiánya miatt, zavart szenved, bár a PMBS jelenségre irányuló kísérleti adat kevés.

Esszenciális tremorban a PMBS-t, illetve ennek változását korábban még nem vizsgálták.

A komplex tremorometria

A tremor kivizsgálásának menete a tremor típusától és a feltételezett kiváltó októl függ. A tremor-szindrómákat a mindennapi gyakorlatban elsősorban a klinikai tünetek alapján határozzuk meg. Ha a tremorral járó alapbetegségek kardinális tünetei már kifejlődtek, az elkülönítés általában nem okoz gondot. A kórképek kezdeti szakaszában azonban a diagnózis nehéz lehet, s ez hátráltatja a megfelelő gyógyszeres kezelés kiválasztását.

A tremor-szindrómák elkülönítéséhez az alapbetegségekre és a tremorra vonatkozó klinikai vizsgálatok, és a tremor különböző fizikai paramétereinek, valamint a mozgásszabályozás összetett zavarának egyszerű tesztekkel történő objektív meghatározása egyaránt szükséges. Ezen vizsgálatok együttesen alkotják a komplex tremorometriát.

A tremor paraméterei közül az amplitúdó nem alkalmas az különböző tremor típusok elkülönítésére. Mérése azonban adatokat szolgáltat a gyógyszeres kezelés hatékonyságáról. A különböző tremor-szindrómákra bizonyos mértékig jellemző a remegés frekvenciája. PK-ban a betegek 60-70%-ában 4-6 Hz-es tremor regisztrálható, azonban ugyanez a frekvencia mérhető az esszenciális tremoros betegek 40-50%-ában is. Mindkét betegségben a fennmaradó esetekben 6 Hz fölötti, tehát a fiziológiás tremor tartományába eső értéket találunk. Gyakorlott neurológus a klinikai vizsgálat során képes a tremort a fenti három csoport valamelyikébe besorolni, de az átfedés miatt a frekvencia meghatározása nem elégséges a diagnózis felállításához.

Az egyik leggyakrabban használt tremorometriás módszer a mozgás gyorsulásának mérésén alapuló accelerometria. Az analóg jelek a digitalizálás után matematikai, statisztikai módszerekkel vizsgálhatók. Meghatározhatjuk a tremor intenzitását, valamint a különböző frekvenciájú összetevőket és ezek gyakoriságát (frekvencia teljesítmény spektrum). A módszer lehetőséget ad a tremor időbeli változásának mennyiségi követésére. A gyorsulási adatok alapján kiszámítható több olyan frekvencia-függő mérőszám (frekvencia diszperzió, harmonikus index), melyek

tovább finomítják a tremor fizikai tulajdonságainak leírását, és segítséget nyújthatnak a fiziológiás és patológiás remegés elkülönítésében. Az accelerometriás mérések kibővíthetők terheléses vizsgálattal, mely során a végtag saját rezonancia-frekvenciáját megváltoztatjuk, és meghatározzuk, hogy ez hogyan befolyásolja a tremor frekvenciáját. A változás attól függ, hogy az adott tremorban milyen mértékben vesznek részt perifériás oszcillátor mechanizmusok.

Mind a basalis ganglionok, mind a cerebellum sérülése a mozgásszabályozás károsodását idézi elő, mely az idegrendszer belső „időzítő” rendszerének működészavarából származik. A motoros aktivitás pontos időzítéséért felelős szerkezetek kapcsolatrendszerei még nem pontosan ismertek.

Parkinson-kórban a mozgás indítása nehéz, a motoros akciók időtartama megnyúlik és a ritmusos mozgások is károsodnak. A ritmustartás zavarának klinikai megnyilvánulása a járás során bekövetkező letapadás, a járás akaratlan felgyorsulása, és a repetitív mozgások során észlelhető dysritmia.

Esszenciális tremorban számos vizsgálat igazolta a cerebellum működészavarát. Ismert, hogy a cerebellum károsodása a repetitív mozgások ritmuszavarát idézi elő. ET-ban szenvedő betegeknél a mozgás indításához szükséges idő, valamint a mozgás időtartama is szignifikánsan megnyúlt. A repetitív mozgások ritmusosságára vonatkozó vizsgálatok esszenciális tremorban nincsenek.

A komplex tremorometria, a tremor paraméterek meghatározása mellett, magába foglalja az egyszerű motoros reakció idő mérését, továbbá egyszerű ritmusos kéz- és ujjmozgások során a ritmustartás képességének, pontosságának vizsgálatát és a maximális mozgásfrekvencia meghatározását. Mindezen adatok együttesen alkalmasak a különböző mozgászavarral járó kórképekben a tremor és az egyszerű mozgások jellemzőinek objektív mérésére, és megfelelő szempontok figyelembevételével a differenciáldiagnózisban is jól hasznosíthatók.

Célkitűzések

A klinikai megfigyelések arra utalnak, hogy a mozgászavarral együtt járó degeneratív betegségek többségében jellegzetes tremor-szindrómák alakulnak ki. Ezen felül a tremor tünete lehet számos extraneurális betegségnek, gyógyszer mellékhatásnak, stb. A tremorok jellemzésére szolgáló klinikai osztályozó rendszerek bonyolultak, a kóros állapotok elkülönítő diagnózisát általában nem segítik. Az elmúlt évtizedekben számos farmakológiai- és léziós állatkísérletes tremor-modellt hoztak létre. Ezek azonban az emberitől komplexitásukban eltérő agyi szerkezetek károsodását modellezik, és - biológiai különbségek miatt - nem az emberi betegséget. Az idegsebészeti beavatkozások alkalmával végzett neurofiziológiai mérések jelentősen bővítették a tremorról szerzett ismereteinket, azonban az invazív módszerek használatát etikai megfontolások korlátozzák. Klinikai vizsgálataink célkitűzései az alábbiak:

- Neurofiziológiai módszerrel kívántuk vizsgálni az agykéreg működését a Parkinson-kórban kialakuló tremor és az esszenciális tremor pathomechanizmusában. Ezt a célt az akaratlagos mozgással összefüggő béta-ERD/ERS elemzésével kívántuk elérni.
- A Parkinsonos és esszenciális tremor interhemispheriális gátlása alapján a centrális mozgató területek tremorgenerálásban játszott szerepét vizsgáltuk.
A komplex tremorometria lényege a mozgás- és a tremor fizikai jellemzőinek nem-invazív mérése. Elsődleges célja a tremor-szindrómák elkülönítése, másodlagos célja – mivel a tremorok eredete feltáratlan – a tremorok idegrendszeri mechanizmusának kutatása.
- Célunk volt egy olyan non-invazív regisztráló módszer alkalmazása és validálása, amely a klinikai adatokat a tremor és a mozgás-koordináció elemzésével egészíti ki, és megbízhatóan elkülöníti egymástól a tremorok főbb csoportjait, ezzel segíti a klinikai diagnózis felállítását.
- A Parkinson-betegség és az esszenciális tremor tüneteinek aszimmetriáját kvantitatív adatok segítségével próbáltuk értelmezni, és a betegség pathomechanizmusára vonatkozó adatokat gyűjtöttünk.

- A Parkinson-kór és az esszenciális tremor összetévesztése igen gyakori, ezért komplex tremorometriával kívántuk tisztázni a fenti kórformák elkülönítésének objektív paramétereit.
- A gyógyszer mellékhatásként jelentkező mozgászavarok komplex tremorometriás vizsgálata a kóros humán tremor-szindrómák és a mozgáskoordináció szervezésében szerepet játszó rendszerek meghatározását segíti.

II. Klinikai vizsgálatok

Módszerek

Betegek

A különböző klinikai mérések során összesen 91 egészséges, 68 Parkinson-kóros (ezen belül 10 unilateralis tremor domináns) és 88 esszenciális tremoros személyt vizsgáltunk, a résztvevők írásos beleegyezését követően. Az egyes csoportokban az átlagéletkor és a nemek aránya megegyezett. Az egészséges csoportot a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának dolgozói, illetve hozzátartozói alkották. A betegeket a Klinika Parkinson Szakambulanciáján megjelenők közül választottuk. Valamennyi vizsgálati személy jobbkezes volt. A betegek kiválasztása a Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor, és a Bain és mtsai által meghatározott esszenciális tremor kritériumok alapján történt. A Parkinson-szindrómás betegek klinikai állapotát a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III, a motoros teljesítményt értékelő részével mértük fel. Az esszenciális tremort a Washington Heights Inwood Genetic Study of Essential Tremor (WHIGET) Pontozó Skálával osztályoztuk. Demencia kizárására minden esetben Mini Mental State vizsgálatot végeztünk. A méréseket rendszeres gyógyszeresedés mellett végeztük, a gyógyszerbevétele követő 1-2 órán belül.

A valproát tremort okozó mellékhatásának vizsgálatokor a méréseket 14 kontroll személyen, és 15 valproát monoterápián lévő betegen végeztük. Az átlagéletkor a két csoportban egyforma volt. A betegek átlagosan több mint 2 éve szedték a gyógyszert, klinikailag tremor vagy mozgászavar nem volt észlelhető, és erre utaló panaszt nem említettek.

EEG vizsgálatok

A mérés alatt a vizsgálati személyek csukott szemmel feküdtek a vizsgáló ágyon egy hangszigetelt helyiségben. Kezükből egy gombot tartottak, melynek megnyomását ill. elengedését automatikusan egy-egy marker jelezte az EEG-n. Az izomaktivitás regisztrálására felszíni EMG elektródákat helyeztünk az alkar feszítő- és hajlító izmai fölé.

Az EEG-t a 10-20-as rendszer szerint a skalpra helyezett 16 elektróddal vezettük el, a referens elektród az orron volt, az elektródok impedanciája nem haladta meg az 5k Ω -ot. Electro-oculogram segítségével regisztráltuk a szemmozgást a műtermékek eltávolításához. Az EEG mintavételi frekvenciája 128 Hz vagy 256 Hz volt (időállandó 0.3 Hz, felső határfrekvencia 70 Hz). A matematikai analízis előtt a műtermékeket tartalmazó szakaszokat eltávolítottuk, majd összegyűjtöttünk minimum 40, a mozgás végéhez viszonyított ± 2 s-os szakaszt. Az EEG digitalizálása után Fast-Fourier transzformálást követően meghatároztuk a 0.1-30 Hz-es frekvencia tartományban az abszolút teljesítmény értékeket (analízis intervallum 1 s, a futó átlagok léptetése 0.125 s). Kijelöltük a mozgást követően legnagyobb teljesítménynövekedést mutató 1 Hz-es béta frekvenciasávot, melynek abszolút teljesítményét százalékos értékekké alakítottuk a következő egyenlet szerint: $\text{Teljesítmény \%} = (A-R)/R \times 100$, ahol „A” az abszolút teljesítmény az adott időpillanatban, „R” a referencia intervallum átlag teljesítménye. A referencia intervallum a mozgás vége előtti 2 s-os szakasz első másodperce volt. Idő-frekvencia-teljesítmény diagramok segítségével minden vizsgálati személy esetében kiválasztottuk a mozgás környezetében legerőteljesebben változó 1 Hz-es béta frekvencia sávot (movement reactive beta frequency: MRBF). Ebben a frekvenciasávban meghatároztuk a mozgással összefüggő EEG teljesítmény változásokat (eseményfüggő alfa deszinkronizáció: ERD, és mozgást követő béta szinkronizáció: PMBS), illetve ezek minimális vagy maximális százalékos értékét és latenciáját mindkét oldali szenzomotoros kéreg felett, a jobb és a bal kéz mozgása után.

Az EEG analízist valamennyi csatornán elvégeztük, az eredményeket a legjelentősebb változásokat mutató centrális elektródákon mutatjuk be (C3, Cz, C4).

A tremor vizsgálata

Az akaratlagos mozgás tremorra gyakorolt hatásának vizsgálatakor a méréseket mindkét kéz hátra rögzített egydimenziós accelerométerrel végeztük. Az analóg jeleket az EEG-hez hasonlóan digitalizáltuk és Fourier-transzformálást követően

meghatároztuk a tremor csúcsfrekvenciáját, és ezen a frekvencián a teljesítményét.

A méréseket az alábbi protokoll alapján végeztük:

1. Fény (FÉNY): kontroll vizsgálat, melynek során fotostimulátorral fényt villantottunk fel, 10-15 s időközönként. Mozgást ebben a feladatban nem kellett végezni.
2. Fényjelzés után indított mozgás (FM): a betegek azt az utasítást kapták, hogy a 10-15 másodpercenként felvillanó fényjelzés után a lehető leggyorsabban nyomják meg a kezükben tartott kapcsolót.
3. Saját elhatározásból indított mozgás (self paced movement=SPM): a betegeknek 10-15 s-os időközönként felhívó szignál nélkül kellett megnyomni a gombot.

Minden feladathelyzetben minimum 40 eseményt regisztráltunk. A tremor teljesítmény változását a gombnyomás körüli ± 2 másodperces szakaszokban határoztuk meg. Mivel a teljesítmény változásának latenciája egy beteg esetében is különböző volt, a feldolgozásnál nem az összesített átlag módszert alkalmaztuk, hanem minden betegnél, minden feladatban külön összegyűjtöttük a maximum (ha a feladat alatt a tremor fokozódott) és a minimum (ha a feladat alatt a tremor csökkent) teljesítmény értékeket, és ezeket átlagoltuk össze.

A komplex tremorometriás vizsgálatokat CATSYS 2000 számítógépes regisztráló rendszerrel végeztük. A tremort egy tollhoz hasonló eszközben elhelyezett kétdimenziós accelerométerrel regisztráltuk. A jel analóg-digitális átalakítását követően Fourier-transzformációval frekvencia-teljesítmény spektrumot készítettünk, és meghatároztuk a középfrekvenciát (KF), a frekvencia diszperziót (FD) és a harmonikus indexet (HI). A tremorra vonatkozó értékekből kiszámítottuk az ún. tremor indexet (TRI), mely az intenzitás, a középfrekvencia, a frekvencia diszperzió és a módosított harmonikus index z-score-jainak négyzetes átlaga. A valproát mellékhatásának vizsgálatakor a tremort a kézhátra erősített kétdimenziós accelerométerrel regisztráltuk poszturális helyzetben és súlyterhelés mellett.

A ritmustartást érintésérzékelő dobbal mértük. A vizsgálati személyek, a számítógép által megadott hangjelzés szerint, a kezükben tartott érintésérzékelő dobbal pronációs-szupinációs

mozgást végeztek, illetve annak felületén mutatóujjukkal doboltak. A kéz- és ujjmozgás ritmustartását lassú (1 Hz) és gyors (2.5 Hz) stimulus frekvencián vizsgáltuk. A hangjelzés és az ütések között eltelt időt ms-ban mértük, a ritmustartó képességet ezen értékek szórásával jellemeztük.

A maximális követési frekvencia meghatározásához a pronáció-szupináció vizsgálatokor 1.6-7.5 Hz, az ujjdobolásnál 1.6-8.1 Hz között lineárisan gyorsuló frekvenciával adott hangingert kellett a betegnek követni.

Az egyszerű reakcióidőt random hangingert követő gombnyomás módszerével, 10 mérési adat átlagából határoztuk meg.

A ritmustartás, a maximális követési frekvencia, és a reakcióidő adataiból a vizsgálati személyt jellemző 14 teljesítmény indexet (TIX) képeztünk (kéz, lassú, jobb oldal; kéz, lassú, bal oldal; kéz, gyors, jobb oldal; kéz, gyors, bal oldal; ujj, lassú, jobb oldal; ujj, lassú, bal oldal; ujj, gyors, jobb oldal; ujj, gyors, bal oldal; kéz maximális frekvencia jobb oldal; kéz maximális frekvencia bal oldal; ujj maximális frekvencia jobb oldal; ujj maximális frekvencia bal oldal; reakcióidő jobb kéz; reakcióidő bal kéz), melyekből egyetlen mutatót, az ún. CATSYS Indexet (CI) számítottuk ki az alábbi egyenlettel: $CI = 100 * \Sigma TIX / 14$.

Statisztika

A vizsgálati eredmények kiértékeléséhez a következő statisztikai eljárásokat használtuk: Kolmogorov-Smirnov teszt a normális eloszlás meghatározására, kétmintás t-próba, ismételt vizsgálatokra alkalmazott 1, 2, ill. 3 utas ANOVA teszt, Neumann-Keuls post-hoc teszt, Tukey's Honest Significant Difference for unequal N post-hoc teszt, Mann-Whitney teszt, Wilcoxon párosított teszt, Spearman rang korreláció, regresszió analízis. A szignifikancia határa $p < 0.05$ volt.

Eredmények és következtetések

A mozgást követő béta szinkronizáció vizsgálata féloldali tremor domináns Parkinson-kórban

A mozgást követő béta szinkronizáció maximuma 300-1500 ms között jelentkezik. Ha a vizsgálati alanyok PMBS teljesítmény idősorait összeátlagoljuk (grand-average képzés), akkor az eltérő latencia miatt a maxPMBS átlag kicsi lesz, és nem tükrözi a háttérében álló fiziológiai folyamatokat. Ezért az EEG teljesítmény sorokat minden személynél külön átlagoltuk és meghatároztuk az individuális maxPMBS értéket. Ezekből az adatokból csoportátlagot számoltunk, és így végeztük a statisztikai elemzést. Ezzel a módszerrel figyelmen kívül hagyhattuk a PMBS individuálisan változó latenciáját, és így az interhemispherialis különbségek jellemezhetővé váltak.

A SPM mozgás időtartama a Parkinson-kóros betegek csoportjában szignifikánsan hosszabb volt, mint a kontroll csoportban, függetlenül attól, hogy a betegek melyik keze remegett (BT x K: $p=0,028$; JT x K: $p=0,035$).

A referencia intervallum átlagolt abszolút teljesítménye a kontroll és a betegcsoportban nem különbözött, amely kizárja, hogy a referencia szakasz befolyásolta a maxPMBS változását.

Az MRBF értékei a jobb és a bal félteke felett nem különböztek a kontroll és betegcsoportokban (az átlagértékek $17,5 \pm 2,13$ Hz és $18,6 \pm 1,64$ Hz között, CSOPORT: $F_{2,15}=1,191$, $p=0,33$; FÉLTEKE: $F_{1,15}=0,23$, $p=0,72$, OLDAL: $F_{1,15}=1,21$, $p=0,28$).

Mindhárom csoportban nagyobb volt a maxPMBS a mozgással ellentétes félteke felett (FÉLTEKE: $F_{1,15}=5,070$, $p=0,039$). A Parkinson-kóros betegek csoportjában az ANOVA szignifikáns ALCSOPORTxOLDAL interakciót igazolt ($F_{1,8}=10,91$, $p=0,011$). Ennek további vizsgálatához a maxPMBS értékeket a remegő, illetve a nem remegő kéz mozgása szerint csoportosítottuk, és megállapítottuk, hogy a maxPMBS kisebb volt a remegő kéz mozgása után a mozgással kontralaterális oldalon ($p=0,005$), míg a mozgással ipszilaterális oldalon a két kéz mozgása különbséget nem okozott ($p=0,059$).

Következtetések: Féloldali tremor domináns Parkinson-kórban az eseményfüggő EEG változások módszerével vizsgálható a tremor pathomechanizmusa.

Megállapítottuk, hogy Parkinson-betegeknél a PMBS latenciájának individuális variabilitása nagy. Ez a biológiai szórás okozta, hogy a tüneteik alapján egy csoportba sorolt betegek PMBS teljesítményének átlagértéke (un. „grand average”) alacsonyabb volt az individuális értékeknél. Ennek a jelenségnek a kiküszöbölésére minden személynél meghatároztuk a PMBS maximális értékét, és ezeket az időskálától függetlenül átlagoltuk. Így a PMBS féltekei különbségének jellemzésére alkalmas mérőszámot nyertünk.

A fenti módszerrel megállapítottuk, hogy a remegő kéz mozgása után mindkét félteke felett alacsonyabb volt a PMBS, mint a nem remegő kéz mozgása után, valamint, hogy a tremoros végtag mozgása után szignifikánsan kisebb a PMBS a kontralaterális oldalon, mint a nem remegő kéz mozgása után. Ugyanazon kéregterületen, ha az a remegő kézhez képest kontralaterális volt, a PMBS alacsonyabb volt, mint amikor ez az oldal a nem remegő kéz mozgásához képest ipszilaterális volt.

Az eredmények arra utalnak, hogy a féltekék PMBS generátorai egymástól függetlenül működnek, és hogy a tremort is létrehozó cortico-subcorticalis neuronhálózatok befolyásolják a PMBS kialakulását.

A mozgással összefüggő béta ERD/ERS vizsgálata esszenciális tremorban

Az MRBF medián értékei nem különböztek szignifikánsan a három csoportban (MRBF_{PT}: 17,8±2,197Hz, MRBF_{ET}: 16,7±2,086Hz, MRBF_K: 18,4±2,26Hz, CSOPORT: p=0,94, F_{2,24}=0,065).

A béta ERD teljesítményének és latenciájának vizsgálatok az egyes csoportok között nem találtunk szignifikáns eltérést.

A PMBS a Parkinson-betegeknél volt a legkisebb, és a kontroll csoportban a legnagyobb, de a különbség nem volt szignifikáns. A PMBS a mozgással ellentétes oldalon volt a legmagasabb (KÉZ: p=0,92, F_{1,27}=0,008; LOK: p=0,039, F_{2,54}=3,793).

A kontroll csoportban a PMBS teljesítménye hasonló volt a jobb és bal kéz mozgása után, a mérés helye az értéket nem befolyásolta (KÉZ: p=0,994, F_{1,9}=0,00006; LOK: p=0,344, F_{2,18}=1,132).

Az ET csoportban a PMBS amplitúdója magasabb volt az erősebben (T++), mint a kevésbé remegő (T+) kéz mozgása után, de a különbség nem volt szignifikáns. Az elektródák helye nem volt hatással a PMBS amplitúdójára (KÉZ: $p=0,23$, $F_{1,9}=1,79$; LOK: $p=0,617$, $F_{2,18}=0,496$).

A Parkinson csoportban a PMBS szignifikánsan kisebb volt a T++ kéz mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után. A tremor súlyosságától függetlenül a PMBS erőteljesebb volt a mozgással ellentétes oldalon, (KÉZ: $p=0,0028$, $F_{1,9}=16,56$; LOK: $p=0,032$, $F_{2,18}=4,17$).

A PMBS latenciája nem különbözött az egyes csoportokban (CSOPORT: $p=0,83$, $F_{2,27}=0,128$), a KÉZ faktor hatása sem volt szignifikáns. A mozgás befejezése után a PMBS korábban érte el a maximumát a mozgással ipszilaterális, mint a kontralaterális oldalon és a középvonalban (KÉZ: $p=0,376$, $F_{1,27}=0,807$; LOK: $p=0,011$, $F_{2,54}=4,86$).

A kontroll csoportban a PMBS latenciája nem különbözött a jobb és a bal kéz mozgása után (KÉZ: $p=0,948$, $F_{1,9}=0,004$; LOK: $p=0,119$, $F_{2,18}=2,399$).

Az ET csoportban a PMBS latenciája szignifikánsan hosszabb volt a T++ kéz mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után (KÉZ: $p=0,003$, $F_{1,9}=16,22$; LOK: $p=0,147$, $F_{2,18}=2,128$).

A Parkinson csoportban a PMBS latenciája nem különbözött a T++ és T+ kéz mozgása után (KÉZ: $p=0,191$, $F_{1,9}=1,99$; LOK: $p=0,159$, $F_{2,18}=2,036$).

Következtetések: A mozgást megelőző béta ERD teljesítménye és latenciája nem különbözött a három csoportban, a PMBS paraméterei azonban a PT és ET csoportokban is eltértek a kontroll értékektől. Ez arra utal, hogy az ET és PT valószínűleg nincs kapcsolatban a béta ERD generátorkör aktivitásával, és megerősíti, hogy az ERD és ERS eredete és/vagy mechanizmusa különböző, valószínűleg a két jelenség a motoros programban egymástól független.

Munkánk támogatja a féloldali tremor domináns Parkinson-kórban végzett vizsgálataink eredményeit, és bizonyítja, hogy kétoldali tünetekkel járó Parkinson-kórban is az erősebben érintett kéz agykérgi reprezentációjának megfelelő területen alacsonyabb a PMBS. Az enyhébben remegő kéz mozgása után a PMBS a

kontroll adatokhoz viszonyítva nem csökkent szignifikánsan egyik félteke felett sem. Ez arra utal, hogy a tremor cortico-subcorticalis kapcsolatok károsodásának, és nem a mozgatókéreg elsődleges működészavarának következménye.

Esszenciális tremorban a PMBS maximális teljesítménye nem különbözött a kontroll értékektől, ami a PMBS-t generáló neuronhálózat funkcionális integritására és a tremorgenerátoroktól való függetlenségére utal.

Amíg Parkinson-kórban a jobban remegő kéz mozgása után az alacsonyabb PMBS nem késett, ET-ban a PMBS latenciája szignifikánsan hosszabb volt a jobban remegő kéz mozgása után. Ezt az okozhatja, hogy az akaratlagos mozgás gátolja a Parkinson-tremort, de kiváltja, illetve felerősíti az ET-t. Az ET felerősödése a mozgás alatt késleltetheti a PMBS-t, mert a párhuzamos akaratlagos mozgásprogram és a tremor megnöveli az izomaktivitást, és ez a PMBS latenciájának megnyúlásához vezet. Mivel akaratlagos mozgás alatt a Parkinson-tremor gátolt, a jobban remegő kéz mozgása után a PMBS latenciája nem különbözik sem a másik kéz mozgása után mért értéktől, sem a kontrollok értékeitől.

Az összetett mozgásokban a PMBS csak a teljes mozgásprogram befejezésekor, az utolsó részmozgás után jelenik meg. Ezt a megfigyelést saját eredményeink is megerősítik. Feltételezhető, hogy Parkinson-kórban a mozgásfeladatok lezárásának zavara miatt, melyet az EEG-n a csökkent PMBS jelöl, a következő mozgás tervezése és indítása is nehezített. ET-ban, ahol a PMBS normális, a tremor jelenléte módosítja ugyan a mozgás kivitelezését, de sem a mozgás tervezése, sem a befejezése nem károsodik.

Az akaratlagos mozgás hatása a tremorra Parkinson-kórban és esszenciális tremorban

A tremor csúcsfrekvenciája a Parkinson-kóros és az esszenciális tremoros betegekben egyforma volt (PT: $4,4 \pm 0,53$ Hz, ET: $4,5 \pm 0,53$ Hz). Az ET intenzitása az ellenoldali kéz mozgásának hatására jelentős intraindividuális variabilitást mutatott, míg Parkinson-betegekben konzekvensen változott.

Parkinson-kórban a tremor teljesítmény változása szignifikánsan eltért az egyes feladatokban (FELADAT: $F_{2,16}=14,65$, $p=0,0002$). Mozgással nem kísért fényinger hatására a tremor nem változott. A FM és SPM feladatban a tremor szignifikánsan lecsökkent az FÉNY-hez viszonyítva ($p_{\text{FÉNY-FM}} = 0,00054$, $p_{\text{FÉNY-SPM}} = 0,0006$), míg a FM feladatban a SPM-hoz viszonyítva nem változott szignifikánsan ($p_{\text{FM-SPM}} = 0,583$).

Az esszenciális tremor teljesítménye a három feladatban nem változott szignifikánsan (FELADAT: $F_{2,12}=1,411$, $p=0,281$). Két ET beteg (ET2 és ET7) tremor teljesítménye a PT-hoz hasonlóan mindkét mozgásfeladatban lecsökkent. Ezekben a betegekben SPM feladatban a tremor gátlása 800-1000ms-mal a mozgás előtt kezdődött.

A tremor teljesítményváltozása nem függött össze sem a referencia szakasz abszolút teljesítményével, sem a betegek életkorával, vagy a betegség súlyosságával egyik betegcsoportban és feladatban sem.

Következtetések: Egyszerű fényfelvillanás a tremort egyik betegcsoportban sem változtatja meg. Fényjelzésre, illetve saját elhatározásból elindított mozgás gátolja az ellenkező oldali PT-t, ami arra utal, hogy a mozgást tervező, indító és/vagy kivitelező areák a tremorgenerátor részei.

ET-ban a mozgás tremorra gyakorolt hatása nagy intra- és interindividuális szórást mutatott. Ez azzal magyarázható, hogy az ET-t több oszcillátor sztochasztikus interakciója hozza létre, és ez a kör nem foglalja magába a primer és szekunder mozgató kërget.

A tremor intenzitásának, frekvenciafüggő paramétereinek és a ritmustartás képességének vizsgálata esszenciális tremorban és Parkinson-kórban

Tremorintenzitás: A két kéz adatainak együttes értékelésekor azt találtuk, hogy az ET szignifikánsan intenzívebb volt, mint a Parkinson-kóros betegek vagy a kontroll csoport tremora, míg az egészségesek és a Parkinson-betegek tremorintenzitása nem különbözött (kontroll: $0.10 \pm 0.07 \text{ m/s}^2$, PT: $0.35 \pm 0.57 \text{ m/s}^2$, ET: $1.67 \pm 1.25 \text{ m/s}^2$).

A jobb kéz-bal kéz csoportosításban elvégzett analízis nem mutatott intenzitás különbséget a három csoporton belül (kontroll

jobb: $0.09 \pm 0.06 \text{ m/s}^2$, kontroll bal: $0.11 \pm 0.08 \text{ m/s}^2$, PT jobb: $0.35 \pm 0.65 \text{ m/s}^2$, PT bal: $0.35 \pm 0.49 \text{ m/s}^2$, ET jobb: $0.82 \pm 1.12 \text{ m/s}^2$, ET bal: $0.85 \pm 1.37 \text{ m/s}^2$).

Ha az értékeket a tremor súlyossága alapján csoportosítottuk, akkor egészségeseknél a két kéz között továbbra sem volt különbség, azonban mind a Parkinson-kóros mind az ET csoportban a jobban (++) ill. kevésbé (+) remegő oldal között szignifikáns különbség adódott (kontroll+: $0.09 \pm 0.05 \text{ m/s}^2$, kontroll++: $0.12 \pm 0.08 \text{ m/s}^2$, PT+: $0.16 \pm 0.18 \text{ m/s}^2$, PT++: $0.53 \pm 0.75 \text{ m/s}^2$, ET+: $0.53 \pm 0.93 \text{ m/s}^2$, ET++: $1.13 \pm 1.44 \text{ m/s}^2$). A Parkinson-kóros betegek kevésbé érintett kezén mért tremor erőssége nem különbözött az egészségesekétől. A szignifikáns oldalkülönbség a betegek azon alcsoportjában is kimutatható volt, melyben a tremor intenzitása egyébként nem haladta meg a fiziológiás tremor felső határértékét (PT+: $0.07 \pm 0.03 \text{ m/s}^2$, PT++: $0.10 \pm 0.04 \text{ m/s}^2$, ET+: $0.09 \pm 0.03 \text{ m/s}^2$, ET++: $0.13 \pm 0.03 \text{ m/s}^2$).

Középfrekvencia: A két kéz adatainak összevonása után végzett statisztikai analízis azt igazolta, hogy mind a Parkinsonos, mind az esszenciális tremor frekvenciája szignifikánsan alacsonyabb, mint a fiziológiás tremoré (kontroll: $9.00 \pm 1.32 \text{ Hz}$, PT: $7.32 \pm 1.74 \text{ Hz}$, ET: $6.47 \pm 1.29 \text{ Hz}$).

A jobb kéz-bal kéz szerinti csoportosítás nem igazolt különbséget a csoportokon belül a két oldal között (kontroll jobb: $8.99 \pm 1.40 \text{ Hz}$, kontroll bal: $9.02 \pm 1.25 \text{ Hz}$, PT jobb: $7.20 \pm 1.60 \text{ Hz}$, PT bal: $7.45 \pm 1.88 \text{ Hz}$, ET jobb: $6.51 \pm 1.30 \text{ Hz}$, ET bal: $6.42 \pm 1.27 \text{ Hz}$). A kontroll személyek ill. az ET esetében a jobban remegő oldalon a középfrekvencia ugyanakkora volt, mint a kevésbé remegő kézen (kontroll+: $9.08 \pm 1.28 \text{ Hz}$, kontroll++: $8.93 \pm 1.37 \text{ Hz}$, ET+: $6.50 \pm 1.22 \text{ Hz}$, ET++: $6.43 \pm 1.35 \text{ Hz}$). Ugyanakkor Parkinson-kórban az erősebben remegő kézen a középfrekvencia szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kevésbé remegő oldalon (PT+: $7.65 \pm 1.81 \text{ Hz}$, PT++: $6.99 \pm 1.62 \text{ Hz}$). Ez a különbség a Parkinson-kóros betegek normális tremorintenzitású alcsoportjában is kimutatható volt (PT+: $8.46 \pm 1.65 \text{ Hz}$, PT++: $7.53 \pm 1.73 \text{ Hz}$).

Frekvencia diszperzió: A két kéz összevont frekvencia diszperzió értéke szignifikánsan nagyobb volt mindkét betegcsoportban, mint egészségesekben ET (kontroll: $3.05 \pm 0.59 \text{ Hz}$, PT: $1.65 \pm 1.07 \text{ Hz}$, ET: $0.89 \pm 0.82 \text{ Hz}$), a jobb és a bal oldal

között egyik csoportban sem volt eltérés (kontroll jobb: 2.98 ± 0.68 Hz, kontroll ball: 3.12 ± 0.50 Hz, PTjobb: 1.56 ± 1.08 Hz, PTbal: 1.73 ± 1.06 Hz, ETjobb: 0.86 ± 0.81 Hz, ETbal: 0.92 ± 0.83 Hz).

Parkinson-kórban az erősebben remegő kézen a frekvencia diszperzió szignifikánsan kisebb volt, mint a kevésbé érintett oldalon, még akkor is, ha a tremor erőssége nem haladta meg a normális értéket. Hasonló intenzitás-függő különbség sem az egészségesekben sem esszenciális tremorban nem volt kimutatható (kontroll+: 3.13 ± 0.69 Hz, kontroll++: 2.97 ± 0.49 Hz, PT+: 2.17 ± 1.07 Hz, PT++: 1.13 ± 0.78 Hz, ET+: 1.00 ± 0.91 Hz, ET++: 0.77 ± 0.70 Hz).

A tremoramplitúdó és a középfrekvencia összefüggése: A tremor amplitúdó logaritmusa és a középfrekvencia logaritmusa között erős fordított lineáris korreláció mutatható ki a kontroll személyek és a Parkinson-kóros betegek esetében, mind az erősebben, mind pedig a kevésbé remegő oldalon. Esszenciális tremorban hasonló korreláció csak a kifejezettebben érintett végtag esetében volt megfigyelhető.

Ritmustartó képesség: A ritmustartásra vonatkozó adatok közül valamennyi csoportban csak az erősebben remegő kézre vonatkozó értékek szerepelnek.

A kéz pronációs-szupinációs ritmusos mozgása lassú stimulus frekvencián egyik betegcsoportban sem tért el szignifikánsan a kontroll csoporttól (kontrol: 44.27 ± 17.46 ms, PT: 60.41 ± 26.32 ms, ET: 54.83 ± 24.36 ms). A gyors alternáló kézmozgás ritmusa ET-ban és Parkinson-betegekben szignifikánsan pontatlanabb volt, mint a kontroll csoportban (kontrol: 36.24 ± 21.60 ms, PT: 69.43 ± 42.87 ms, ET: 82.14 ± 51.51 ms).

Az ujjal végzett lassú dobolás ritmusának pontossága Parkinson-betegekben szignifikánsan gyengébb volt, mint a kontroll és ET csoportban (kontroll: 42.98 ± 17.54 ms, PT: 74.54 ± 33.21 ms, ET: 63.69 ± 28.78 ms). Gyors stimulus frekvencia mellett a ritmustartás zavara ET-ban a kontrollhoz képest szignifikánsan súlyosabb (kontroll: 42.85 ± 26.80 ms, PT: 54.20 ± 35.31 ms, ET: 77.83 ± 35.89 ms).

Maximális követési frekvencia: A pronációs-szupinációs kézmozgás maximális követési frekvenciája a kontroll csoportban 5.09 ± 1.19 Hz, PT-ban 3.08 ± 0.91 Hz, ET-ban 4.22 ± 1.26 Hz volt,

mindkét betegcsoportban a teljesítmény szignifikánsan alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest.

Az újjdobolás maximális frekvenciája a kontroll csoportban 6.85 ± 0.95 Hz, PT-ban 4.99 ± 1.93 Hz, ET-ban 6.18 ± 1.46 Hz. A kontroll és a PT értékek szignifikánsan különböznek.

Reakcióidő: Az átlagos reakcióidő az egészséges csoportban 232.90 ± 26.51 ms, PT-ban 291.57 ± 65.92 ms, ET-ban 258.86 ± 50.52 ms. A kontroll és a PT csoport értékei szignifikánsan különböznek.

CATSYS Index: A CATSYS Index a kontroll csoportban 112.64 ± 15.34 , ET-ban 83.51 ± 21.74 , Parkinson-betegeknél 62.31 ± 16.83 volt. Mindkét betegcsoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak a kontroll csoporthoz képest és a két betegcsoport értékei közötti különbség is szignifikáns volt.

Következtetések: A CATSYS 2000 tremorometriás rendszerrel egészségeseken végzett vizsgálataink eredményei megfeleltek a Despres és mtsai által közölt normatív adatoknak. A validált módszert felhasználhattuk különböző betegcsoportok tremorának és mozgáskoordinációjának összehasonlító vizsgálatára.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a betegek adatainak statisztikai elemzését nem lehet jobb-bal oldal szerint csoportosításban elvégezni. Amennyiben az értékeket az erősebben/gyengébben érintett oldal szerint analizáljuk, a klinikai differenciáldiagnózishoz szükséges információkhoz jutunk.

A tremor intenzitására vonatkozó értékeink Parkinson-kórban és esszenciális tremorban az irodalmi adatokkal egyeznek, és bizonyítják, hogy a tremorintenzitás meghatározása önmagában nem elégséges az ET és PT elkülönítéséhez. Ugyanakkor korábban nem volt olyan accelerometriás mérési adat, mely az esszenciális tremor intenzitásának aszimmetriáját bizonyította volna.

Korábban nem közölt adat, hogy PT-ban a középfrekvencia az erősebben remegő oldalon szignifikánsan alacsonyabb, mint a kevésbé remegő oldalon. ET-ban hasonló oldalkülönbséget nem találtunk. A tremorintenzitással összefüggő aszimmetriát találtunk a frekvencia diszperzió és a harmonikus index esetében is PT-ban, míg ET-ban a két oldal között egyik mérőszám tekintetében sem volt különbség.

A kéz és az ujjak ritmusos mozgására vonatkozó mérések azt bizonyítják, hogy a ritmusos mozgás mindkét betegségben

károsodott. A Parkinson-kórra vonatkozóan ez az adat ismert, esszenciális tremorban azonban hasonló vizsgálatokat mi végeztünk először.

Az egyszerű motoros reakcióidő hosszabb volt ET-ban a kontrollhoz képest, azonban a különbség nem volt szignifikáns. Parkinson-betegségben a reakcióidő szignifikánsan megnyúlt a másik két csoporthoz viszonyítva, ami alátámasztja, hogy az akinezis megítélésére az egyszerű mérés jól használható.

A CATSYS Index, mely a vizsgált mozgásokra vonatkozó valamennyi részértéket összevonva fejezi ki, jól használható adatnak bizonyult a tremorok elkülönítésében. A két kézen eltérő frekvenciafüggő paraméterek alacsony CATSYS Index mellett egyértelműen Parkinson-kórra, míg jelentős oldalkülönbség nélküli frekvencia adatok normális, vagy kevéssé csökkent CATSYS Index mellett esszenciális tremorra utalnak.

Valproát által okozott tremor és mozgászavar vizsgálata

Tremorintenzitás: A tremor erőssége a valproátot (VPA) szedő betegek csoportjában megegyezett a kontroll csoport értékével, mind nyugalomban, mind poszturális helyzetben (nyugalmi: kontroll: $0.08 \pm 0.04 \text{ m/s}^2$, VPA: $0.09 \pm 0.06 \text{ m/s}^2$; poszturális: kontroll: $0.17 \pm 0.08 \text{ m/s}^2$, VPA: $0.21 \pm 0.09 \text{ m/s}^2$).

Középfrekvencia: A nyugalmi tremor középfrekvenciája a VPA csoportban alacsonyabb volt, mint a kontroll érték, azonban szignifikáns különbség nem volt kimutatható (kontroll: $9.76 \pm 1.16 \text{ Hz}$, VPA: $9.19 \pm 1.45 \text{ Hz}$). Poszturális helyzetben a VPA csoportban a frekvencia nem tért el jelentősen az egészségesek adataitól (kontroll: $8.23 \pm 1.5 \text{ Hz}$, VPA: $7.92 \pm 1.43 \text{ Hz}$).

A frekvencia-teljesítmény spektrum részletes vizsgálata azt bizonyította, hogy a 3-4 Hz-es és az 5-6 Hz-es frekvencia tartományokban a tremor relatív teljesítménye szignifikánsan magasabb volt a gyógyszeres csoportban a kontrollhoz viszonyítva.

Frekvencia diszperzió: A kontroll és a VPA csoportban a frekvencia diszperzió egyforma volt mind a nyugalmi, mind a poszturális pozícióban (nyugalmi: kontroll: $2.50 \pm 0.9 \text{ Hz}$, VPA: $2.77 \pm 0.9 \text{ Hz}$, poszturális: kontroll: $3.33 \pm 0.7 \text{ Hz}$, VPA: $3.32 \pm 0.8 \text{ Hz}$).

Harmonikus index: A harmonikus index a nyugalmi és poszturális helyzetben nem különbözött a két csoportban. Míg

azonban a kontroll csoporton belül a nyugalmi tremor harmónikus indexe szignifikánsan magasabb volt, mint a poszturálisé, hasonló eltérést nem találtunk a VPA csoportban (nyugalmi: kontroll: 0.92 ± 0.03 , VPA: 0.91 ± 0.04 , poszturális: kontroll: 0.90 ± 0.03 , VPA: 0.91 ± 0.03).

Reakcióidő: A reakcióidő egyik gyógyszeres csoportban sem különbözött szignifikánsan a kontroll csoportétól (kontroll: 238 ± 26.44 ms, VPA: 235.93 ± 26.48 ms).

A ritmustartás képessége: A VPA csoport ujj- illetve kézmozgása a 2.5 Hz követési frekvencián szignifikánsan rosszabb volt a kontroll csoporthoz képest (standard deviáció:kéz: kontroll: 27.93 ± 9.7 ms, VPA: 74.87 ± 34.6 ms, ujj: kontroll: 30.93 ± 12.8 ms, VPA: 68.60 ± 24.8 ms). A kéz maximális követési frekvenciája a VPA betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll személyeké (kontroll: 5.89 ± 0.9 Hz, VPA: 4.69 ± 1.3 Hz). Hasonlóan, az ujjmozgások maximális frekvenciája a VPA-t szedő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest (kontroll: 7.1 ± 0.6 Hz, VPA: 6.19 ± 1.2 Hz).

Következtetések: Tartósan VPA-t szedő betegek ritmusos ujj- és kézmozgásainak romlása eszközös vizsgálattal kimutatható. A mozgásteljesítmény romlása nem csak a csoportátlagok eltérésében mutatkozik meg; a kezelt csoport tagjainak individuális értékei 70%-ban a normális tartományon kívül esnek (átlag ± 2 SD). A VPA csoport frekvenciadiszperziója normális, ami arra utal, hogy a VPA a fiziológiás tremor megszüntetése nélkül okoz alacsony frekvenciájú tremort. A ritmusos kéz- és ujjmozgások pontosságának romlásából arra következtethetünk, hogy a VPA a cerebellum és a basalis ganglionok GABAerg kapcsolatainak együttes működészavarát idézi elő.

III. Az eredmények összefoglalása

Az 1970-es években a számítógépes technika biológiai felhasználása az agyi elektromos tevékenység vizsgálatának új lehetőségeit nyitotta meg. Az EEG, mint az agykéreg működésének valós idejű szignálja, alkalmasnak bizonyult a központi idegrendszerben zajló élettani események, köztük a mozgással kapcsolatos agyi elektromos aktivitás változásainak elemzésére is. Bizonyítást nyert, hogy a mozgás elgondolása, tervezése, indítása és végrehajtása egyaránt az EEG nyugalmi ritmusának megváltozásához vezet.

A Parkinson-betegség tüneteit a mozgás tervezésével, indításával és végrehajtásával kapcsolatos cortico-subcorticalis szerkezetek degeneratív károsodása okozza, ezért elvárható, hogy az agykéreg aktivitását jelző EEG változása alapján a mozgásszabályozás zavara megítélhető.

Magyarországon elsőként alkalmaztuk a mozgás során jelentkező béta deszinkronizáció (ERD) és szinkronizáció (ERS) mérésének módszereit a mozgásszabályozás zavarával járó állapotokban, elsősorban Parkinson-kórban és esszenciális tremorban. Ezt a munkacsoport által kifejlesztett matematikai jelfeldolgozó programok tették lehetővé.

Az ERD/ERS adatok értékelésében új eljárást vezettünk be. Megfigyeltük, hogy az eseményfüggő EEG változások az egyes betegekben eltérő latenciával jelennek meg, ezért az összesített átlag (grand average) módszer helyett a mozgásra legérzékenyebben változó, szűk béta frekvenciasávban mért, individuális teljesítmény minimum/maximum értékeit átlagoltuk. Ezt a módszert alkalmazva a Parkinson-kór klinikai tüneteinek aszimmetriájával összefüggő specifikus eltéréseket mutattunk ki, egyben elkerültük és korrigáltuk más laboratóriumok adatelemzésének hibáit.

A vizsgálatok tervezésében felhasználtuk azt a hipotézist, hogy a Parkinson-betegség ismert tünettani/klinikai alcsoportjaiban valószínűleg a kórképek pathomechanizmusa is eltérő. A korábbi vizsgálatok és saját eredményeink értelmezésében az eltérések azzal magyarázhatók, hogy a betegek beválasztásában nem vettük figyelembe a Parkinson-kór eltérő fenotípusait.

Féloldali tremor-domináns klinikai altípusba sorolt Parkinson-kóros betegek vizsgálatával felhívtuk a figyelmet arra, hogy a kórképre jellemző neurofiziológiai eltérések csak homogén klinikai betegcsoportokból származó adatok elemzésével tárhatók fel.

Kimutattuk, hogy a mozgást követő béta szinkronizáció (PMBS) csökkenése tremor-domináns Parkinson-kórban összefügg a tremor oldaltúlsúlyával.

Eredményeink igazolták, hogy Parkinson-kórban a mozgató kéregterületek működészavara nem elsődleges, hanem a subcortico-corticalis kapcsolatok károsodásának következménye.

Vizsgálatainkból arra következtettünk, hogy Parkinson-kórban a PMBS-t létrehozó neuronális hálózatok és a tremorgenerátor rendszerek kapcsolatban állnak egymással.

Esszenciális tremorban a mozgással összefüggő béta frekvenciájú EEG változásokat mi vizsgáltuk először. Kimutattuk, hogy ezekben a betegekben normális a PMBS teljesítménye, a PMBS-t létrehozó neuronkör tehát nem lehet része az ET generátorrendszerének.

Elsőként írtuk le, hogy ET-ban a súlyosabban érintett felső végtaggal ellentétes oldalon megnyúlik a PMBS latenciája, feltehetőleg a párhuzamosan zajló akaratlagos mozgásprogram és a tremor interferenciája miatt.

Bár a PMBS vizsgálata elsősorban a mozgásszabályozás élettani hátterének megismerésére szolgál, a korábbi és a jelen vizsgálatok eredményei alapján alkalmas lehet a PT és ET elkülönítésére a klinikailag kétséges esetekben.

A tremor amplitúdó mérésén alapuló vizsgálatunkban elsőként bizonyítottuk azt a klinikai megfigyelést, hogy Parkinson-kórban az egyik oldali kéz akaratlagos mozgása gátolja a másik oldali kéz tremorát. Igazoltuk továbbá, hogy ET-ban az egyik oldali felső végtag akaratlagos mozgása nagy intra- és interindividuais variabilitással befolyásolja az ellenkező oldali remegést. Az eredmények arra utalnak, hogy az akaratlagos mozgásszabályozás motoros kérgen áthaladó transcallosalis neuronkörei a Parkinson-kórban kialakuló tremor generálásában nagyobb szerepet játszanak, mint ET-ban.

Komplex tremorometriás vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy alacsony középfrekvencia és szűk frekvencia diszperzió kóros

tremorra utal még akkor is, ha a tremor intenzitása a fiziológiás tartományban van.

A klinikai gyakorlat számára fontos észlelésünk, hogy a tremorok elkülönítő kórismézéséhez a méréseket mindkét oldalon el kell végezni, mert a frekvenciafüggő paraméterek szimmetriája esszenciális tremorra, a szignifikáns aszimmetria Parkinson-tremorra utal. Ez a jellegzetesség akkor is fennáll, ha a tremor klinikailag nem észlelhető.

Bizonyítottuk, hogy a betegcsoportok statisztikai elemzésénél az adatokat a kevésbé, illetve az erősebben érintett oldal szerinti felosztásban kell kezelni, mert a jobb/bal csoportosítás a szignifikáns különbségeket elfedi.

Elsőként igazoltuk, hogy ET-ban, a Parkinson-kórhoz hasonlóan, jelentősen romlik a ritmustartó képesség és a ritmusos mozgások kivitelezése pontossága. Ez a megfigyelés erősíti a cerebellum kóros működésének lehetséges szerepét az ET pathogenezisében.

Elsőként igazoltuk kvantitatív módszerekkel, hogy a valproát tremort és a ritmusos mozgások zavarát okozza. Eredményeink szerint a valproáttal kezelt betegek jelentős részénél a ritmustartás zavara már akkor kialakul, amikor a tremor erőssége még nem kóros. Mivel a valproát elsősorban GABA-erg támadáspontú antiepileptikum, lehetséges, hogy mozgászavart okozó hatását a basalis ganglionok és a cerebellum GABA-rendszerén keresztül fejt ki.

IV. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

A klinikai tremor- és mozgásvizsgálatok elsődleges pragmatikus célja az alapbetegség felismerésének segítése, a differenciáldiagnózis támogatása, amely meghatározza a kezelést. Fontos szempont továbbá a kezelés hatékonyságának megítélése, melyre a motoros tünetek paramétereinek objektív meghatározása a kezelés előtt és után lehetőséget nyújt.

Klinikai kutatásaink eredményeit felhasználva, a mozgászavarok diagnózisának és kezelésének támogatására 2003 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján megindítottuk, az országban azóta is egyedüli, speciális Tremorometria Szakrendelést. Méréseinket teljes körű

anamnesztikus és epidemiológiai adatfelvétel, és szükség esetén egyéb vizsgálatok (pl. kognitív tesztek, EEG) egészítik ki. Az elmúlt években közel 2000 beteget vizsgáltunk meg neurológus, háziorvos, gyermekgyógyász és pszichiáter kollégák beutalása alapján.

A mérések tudományos célja a mozgászavarral járó állapotok pathomechanizmusának megismerése, mely segítheti a hatékony gyógymódok megtalálását.

A tremor az egyik legnehezebben befolyásolható mozgászavar. Egyelőre nincsenek olyan készítmények sem a Parkinson-, sem az esszenciális tremor csökkentésére, amelyek tartós, kielégítő hatást fejtenének ki. Ennek egyik oka feltehetően a generátor-rendszerek és a biokémiai támadáspontok hiányos ismerete, annak ellenére, hogy az invazív eljárások határozottan kijelölték a tremor kulcs-szerkezeit. Egyedül a tremor- és a mozgászavar elemzése alapján, természetesen csak fenntartással lehet következtetni a centrális folyamatokra. A mozgató rendszerek összetettsége és más, többek között kognitív működésekkel tapasztalt átfedései miatt az egyéb motoros, illetve nem-motoros képességekre vonatkozó klinikai vizsgálatok a társuló jelenség értékelésével jobb megközelítésre adnak lehetőséget.

Ahogy azt saját eredményeink is igazolták, a humán klinikai vizsgálatok sikerének egyik alapvető, gyakran figyelmen kívül hagyott, szempontja a homogén betegcsoportok kiválasztása. A laboratóriumunkban megforduló nagyszámú beteg lehetővé teszi számunkra ennek betartását.

A pathomechanizmus tisztázásának nehézsége egyrészt azzal magyarázható, hogy az emberivel analóg tremor nem idézhető elő kísérleti állatokon. A klinikai kutatási és diagnosztikai céllal végzett nem-invazív vizsgálatok segítségével a mérhető fizikai jelenségek alapján osztályozhatók az idegrendszeri eredetű mozgászavarok. A mérések eredményei alapján, és a klinikai tünetek elemzésének módszerével megközelíthető a működészavarok pathomechanizmusa, és kidolgozhatók azok a módszerek, melyek elsődleges gyakorlati haszna a hatásos gyógyszeres és/vagy műtétit kezelés kiválasztása.

V. Az értekezés alapjául szolgáló közlések jegyzéke

Közlemények

1. Farkas Zs, Csillik A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Komplex tremorometria az esszenciális tremor és a Parkinson-kór elkülönítésében. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2006;59:45-55.
2. Farkas Zs, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor Park Rel Disord 2006; 12:49-55.
3. Farkas Zs, Gulyás Sz, Molnár R, Szirmai I, Kamondi A. Quantitative analysis of motor performance in epilepsy patients treated with valproate. Seizure 2010;19:173-177.
4. Farkas Zs, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. Mov Disord 2006;21:1196-1199.
5. Gulyás Sz, Szirmai I, Kamondi A. Post-movement beta synchronisation after complex prosaccade task Clin Neurophysiol 2009;120:11-17.
6. Juhász Cs, Kamondi A, Szirmai I. Spectral EEG analysis following hemispheric stroke. Evidences of transhemispheric diaschisis. Acta Neurol Scand 1997;96:397-400.
7. Kamondi A. Kommentár a „Kávé- és koffeinbevitel valamint a Parkinson-kór kockázatának kapcsolata” című közleményhez. JAMA-HU 2000;2:683-684.
8. Kamondi A. A tremorok felosztása és elkülönítése. In: Takáts A (ed). Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok. Budapest, Melánia Kiadó; 2001:215-231.
9. Kamondi A. Kommentár „A dopamin-transzporter agyi képzőanyag vizsgálata alkalmazása a pramipexolnak versus a levodopának a Parkinson-kór progressziójára gyakorolt hatásai megítélésére,” című közleményhez. JAMA-HU 2002; 4:555-556.

10. Kamondi A, Palásti Á, Magyar A, Kézsmárki M, Pálvölgyi L, Szirmai I. Eseményfüggő deszinkronizáció Parkinson-kórban. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 1999;52:194-198.
11. Kovács T, Farsang M, Vitaszil E, Barsi P, Györke T, Szirmai I, Kamondi A. Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases. *J Neur Trans* 2009;116:1631-1634.
12. Szirmai I, Amrein I, Pálvölgyi L, Debreczeni R, Kamondi A. Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. *Cog Brain Res* 2005;24:33-40.
13. Szirmai I, Juhász Cs, Kamondi A, Surek Gy.: EEG mapping in the follow up of cerebrovascular lesions. In: Rother M., Zwiener U. (eds.): *Quantitative EEG analysis- clinical utility and new methods*. Universitatverlag, Jena, 1993. pp:42-45.
14. Szirmai I, Kamondi A. Kognitív zavarok vizsgálata EEG-vel. *Clin Neurosci/ Idegy Szle* 2011;64:14-23.
15. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L, Takáts A. Elektrofiziológiai vizsgálatok Parkinson-betegségben. In: A Parkinson-kór és kezelése. Ed.: Takáts A., Szirmai I. Goatic System, 1998. pp.:11-25.
16. Szirmai I, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Kamondi A. Az agykéreg működésének elektrofiziológiai vizsgálata a Parkinson-kór klinikai altípusaiban. *Clin Neurosci/ Idegy Szle* 2002;55:182-189.
17. Takáts A, Kamondi A. Kommentár „A Parkinson-kór kezelésének új és ígéretes lehetőségei” című közleményhez. *JAMA-HU* 2001; 3:141-142.
18. Tamás G, Szirmai I, Pálvölgyi L, Takáts A, Kamondi A. Impairment of post-movement beta synchronization in Parkinson's disease is related to laterality of tremor. *Clin Neurophysiol* 2003;114:614-623.
19. Tamás G, Feyér D, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. A Parkinson-tremor és az esszenciális tremor

elkülönítése elektrofiziológiai módszerrel. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2004;57:257-264. Elnyerte az Ideggyógyászati Szemle „Legjobb közlemény 2004” díját.

20. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Contralateral voluntary hand movement inhibits human parkinsonian tremor and variably influences essential tremor. Neurosci Lett 2004;357:187-190.
21. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Delayed beta synchronization after movement of the more affected hand in essential tremor. Neurosci Lett 2006; 405:246-251.
22. Vitaszil E, Kamondi A, Csillik A, Velkey I, Szirmai I. Asymptomatic cerebellar atrophy after acute enteroviral encephalitis. Devel Med Child Neurol 2005;47:486-488.

Összefoglalók

1. Farkas Zs, Csillik A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Complex tremor analysis in the diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease. Mov Disord 2004;19:445.
2. Gulyás Sz, Pálvölgyi L, Farkas Zs, Kamondi A, Szirmai I. Post-movement beta synchronisation after saccades in controls and patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006;13:210.
3. Kamondi A, Szirmai I, Pálvölgyi L. Electrophysiological investigations in Parkinson's disease. Eur J Neur 1998;5:170.
4. Kamondi A, Pálvölgyi L, Szirmai I. Tremorok differenciáldiagnosztikája és elektrofiziológiai vizsgálata. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, 2000. pp: 35-38.
5. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Szirmai I.: Event related EEG power changes and reaction time in Parkinson's disease. In: Ertsey Cs, Áfra J, Arányi Zs, Szirmai I., Takáts A.(eds):Előadások összefoglalói. Magyar Ideg- és

- Elmegyógyászok Társasága 33. Nagygyűlés, Budapest 2000. pp:169-170.
6. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Pintér Z, Magyar A, Szirmai I. Event related EEG changes during cued movement in Parkinson's patients. J Neurol Sci 2001;187:22.
 7. Kamondi A. Neuropsychológiai változások pallidotomia után. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2001. pp.:28-31.
 8. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Szirmai I. Az agykéreg működészavarának vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel tremor domináns Parkinson-kórban. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2002. pp:9-12.
 9. Kamondi A. A thalamus elektrofiziológiája. In: Ertsey Cs, Kamondi A, Kovács T, Takáts A, Szirmai I, Vastagh I. (eds): Előadások összefoglalói. Magyar Ideg- és Elmegyógyászok Társasága 34. Kongresszusa 2003. pp.: 55-61.
 10. Kamondi A, Farkas Zs. A tremorometria szerepe a tremorok elkülönítésében. Előadások összefoglalói. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2004. pp. 35-38.
 11. Kamondi A, Farkas Zs, Takáts A, Szirmai I. Alacsony intenzitású tremorok elkülönítése komplex tremorometriával. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2005. pp:58-62.
 12. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L. Effect of voluntary movement on event related EEG activity and resting tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 1998;13:166.
 13. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L, Takáts A. Reaction time, ERD and tremor inhibition analysis in Parkinson's disease. Parkinsonism Rel Disord 1999;5:55.
 14. Szirmai I, Amrein I, Debreczeni R, Pálvölgyi L, Kamondi A. Changes of blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG parameters during cognitive effort. Eur J Neurol 2004;11:284.

15. Tamás G, Feyér D, Magyar A, Szirmai I, Kamondi A. Influence of contralateral voluntary movement on Parkinson and essential tremor. *Muscle&Nerve* 2003;28:51.
16. Tamás G, Kamondi A, Takáts A, Pálvölgyi L, Szirmai I. Eseményfüggő béta synchronisatio vizsgálata Parkinson-kórban. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2001. pp:61-62.
17. Tamás G, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Parkinson-tremor és esszenciális tremor elkülönítése elektrofiziológiai módszerekkel. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Nemzetközi Konferenciája. 2003. pp:44-45.
18. Tamás G, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Post-movement beta synchronization is reduced in Parkinson's disease and delayed in essential tremor. *Mov Disord* 2004;19:60.
19. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Increased latency of beta synchronization after the movement of the more tremulous hand in essential tremor. *Eur J Neurol* 2006; 13:206.
20. Tamás G, Folhoffer A, Muthuraman M, Raethjen J, Szalay F, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Post-movement beta synchronization in Wilson's disease. *Mov Disord* 2009; 24, S1

Kamondi Anita tudományos munkásságának összefoglalása

Tudományos folyóirat cikkek száma:	47
Elsőszerzős:	11
Utolsó szerzős:	22
Összesített impakt faktor (absztraktok nélkül):	88.03
Első és utolsó szerzős cikkek impakt faktora	51,218
A PhD fokozat után írt cikkek impakt faktora	60.304
Független idézetek száma:	1064