

Válasz Prof. Dr. Mechler Ferencnek

a „Mozgatórendszer élettani és kóros működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata” című MTA doktori értekezésem bírálatában feltett kérdéseire.

Tisztelettel köszönöm Professzor Úr bírálatát. A felvetett kérdések számos olyan szempontra irányították rá a figyelmet, melyek a kérdéskörrel kapcsolatos további kutatásokban hasznosítani tudunk.

Válaszaim a következők:

1. 10 PT-os betegen és 8 kontrollon vizsgálta a mozgást követő béta szinkronizációt (PMBS) és azt találta, hogy a tremoros kéz mozgása után a PMBS csökkent az azonos és kontralaterális oldalon egyaránt, ebből a két féltekében egymástól független PMBS generátorokra következtetett.

Kérdés:

1. Nem kevés a 10 beteg a biztonságos konklúzióhoz?

A PMBS vizsgálatánál minden vizsgált személynél, minden feladatban legalább 40 műtermékmentes EEG szakasz átlagolását végeztük el. A PMBS jelenséggel kapcsolatos közleményekben a vizsgált személyek száma egy-egy csoportban 8-12 között mozog, a robusztus statisztikai próbák használatával ezt az elemszámot elégségesnek tartják a szignifikáns különbségek megítélésére (*Müller-Putz GR. Event-related beta EEG-changes during passive and attempted foot movements in paraplegic patients Brain Res 2007;1137:84-91., Neuper C, Pfurtscheller G. Post-movement synchronization of beta rhythms in the EEG over the cortical foot area in man Neurosci Lett 1996;216:17-20., Stancák A. Jr. The electroencephalographic beta synchronization following extension and flexion of finger movements in humans Neurosci Lett 2000;284:41-44., Kristeva-Feige R. Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG/EMG synchronization during a maintained motor contraction task Clin Neurophysiol 2002;113:124-131.*)

2. A PMBS jelenség inkább a motoros, avagy a kognitív funkcióval kapcsolatos?

A PMBS annak az idegrendszeri hálózati működésnek a bizonyítéka, amely az „akarat”, azaz a mozgás egészének tervezése, és a mozgás végrehajtása, befejezése és megállítása jelenségeit kapcsolja össze. Ezek szerint az akaratlagos mozgásban nem lehet szétválasztani az intenciót az izomműködésben megnyilvánuló mozgáseredménytől, és a specifikusnak mondott mozgatókéreg aktivitását, az előkészítő „akarati” szakasztól. Pfurtscheller korábban a mozgást követő béta szinkronizációt „Idling state”-ként említette, ami mechanikus leegyszerűsítése a mozgás során zajló ún. „magasabb” idegrendszeri tevékenységnek (*Pfurtscheller G et al. Post movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area. Electroencephal Clin Neurophysiol 1996;98:281-293.*). Ki kell

emelni, hogy PMBS akkor alakul ki, ha a tervezett mozgás egésze véget ér, tehát nem elsősorban a mozgás indikátora, hanem az azzal kapcsolatos döntési folyamaté. Ezt az is alátámasztja, hogy a PMBS a mozgás elképzelése és kinesztéziás illúziók hatására is kialakul (*Keinrath C. Post-movement beta synchronization after kinesthetic illusion, active and passive movements. Internat J Psychophysiol 2006;62:321–327.*)

3. Lehet-e kapcsolat a PT és a ET generátorai között ?

Amennyiben a két tremor generátorkörének a corticospinalis pálya is eleme, úgy természetesen igen, hiszen mindkét tremor megjelenésének feltétele a corticospinális pálya integritása. A két tremorszindróma klinikai megjelenésének különbözősége, valamint az eddig részben megismert pathomorfológiai elváltozások (PK-ban a basalis ganglionok, ET-ban a cerebelláris szerkezetek károsodása) azonban azt valószínűsítik, hogy a generátorkörök subcorticalis szinten nem állnak kapcsolatban egymással. A PT a striatalis mozgató körhöz, míg az ET a cerebelláris körhöz társuló kóros működés, ami szintén arra utal, hogy közöttük a kapcsolat nem szoros, hiszen a striatalis kör lényegében zárt, míg a cerebellaris kör nyitott a periféria és a gerincvelői bemenetek számára. Ezt a feltételezést támogatja a disszertációban bemutatott, az akaratlagos mozgás ET-ra és PT-ra kifejtett hatását vizsgáló kísérletünk (61. oldal) eredménye is. Ennek alapján azt feltételezzük, hogy a motoros kóros áthaladó neuronkörök a PT generálásában nagyobb szerepet játszanak, mint ET-ban.

2. A mozgással összefüggő béta ERD / ERS összehasonlító vizsgálatát végezte el 10-10 PT, ET betegen és kontrollokon. Azt találta, hogy a maxPMBS csökkent PT-ben, ez arra utal, hogy Parkinson kórban nemcsak a mozgás tervezése, de befejezése is károsodott.

Kérdés:

A betegségstartam sávja igen széles (0.5 - 20 év). Ez nem befolyásolhatta az eredményeket?

Ha feltételezzük, hogy a betegségstartam összefügg a tünetek, ill. az EEG-vel mérhető változások súlyosságával, akkor ebből az következik, hogy a rövidebb ideje beteg személyekre kevésbé kóros értékek jellemzők. Ezek, a normálshoz közelebb álló adatok a statisztikai feldolgozás során csökkentik a kontrol csoporthoz képest mérhető különbséget, és akár a szignifikáns különbség eltűnését is okozhatják. Ez alapján úgy értékeljük, hogy a betegségstartam és állapot súlyosság szerint a jelenleginél homogénebb betegcsoportok statisztika elemzése a jelen vizsgálatban kimutatott szignifikáns különbségeket megerősítené. Természetesen figyelembe kell vennünk azt is, hogy etikai és egyéb megfontolások miatt a betegek gyógyszerelését sem függesztettük fel a mérés időtartamára, így a gyógyszer hatása is befolyásolja a mért értékeket.

3. Az akaratlagos mozgás hatását 9 PT és 7 ET betegen vizsgálták, accelerométer és EMG segítségével.

A tremor csúcsfrekvenciája mindkét tremor formában azonos (4.4) volt.

Fényjelzésre és saját elhatározásból indított mozgásra csökkent a tremor mindkét formában, de ET-ben igen nagy volt a szórás, ebből ET-ben több oszcillátor működésére következtek.

Kérdés:

Ennek igazolására további vizsgálatokat nem terveztek? A következtetésre elegendő-e ez az esetszám?

A legújabb vizsgálati eredmények alapján elfogadják, hogy az ET olyan degeneratív idegrendszeri kórkép, melyben a tünetek spektruma széles, a tremoron kívül szemmozgászavar, járászavar és kognitív zavar is kimutatható. A Rey-Osterrieth komplex ábratesztrel végzett vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy ET-ban vizuospaciális percepció zavar nincs, azonban a vizuospaciális memória sérül. Feltehető, hogy a tüneteket okozó idegrendszeri szerkezetek kóros működése része lehet az ET generátorkörének. Vizsgálatokat tervezünk az optokinetikus nystagmus paramétereinek meghatározására ET-ban szenvedő betegeknél. Jelenleg a DBS beültetésre kerülő ET-os betegek intraoperatív tremorometriás vizsgálata folyik, mely a tremor pathomechanizmusával kapcsolatos kérdések megválaszolásában és az ingerlőelektród megfelelő elhelyezésében is segíthet. .

Az esetszámmra vonatkozó kérdésre a válasz, az 1. kérdésre adotthoz hasonló, azaz, a vizsgálati személyek minden tesztfeladatot legalább 40 alkalommal végeztek, így a statisztikához szükséges elemszám a 9 Parkinson-kóros betegnél minimum 360, a 7 esszenciális tremoros betegnél minimum 280 volt.

4. Az értekezés következő részében a szerző az általa bevezetett és használt tremorográfia módszerét ismerteti.

A mozgásteljesítmény, ill. a tremorparaméterek vizsgálatához az adatok statisztikai kiértékeléséhez az un. CATSYS számítógépes tesztrendszert használták, amelyet elsőként standardizáltak és alkalmaztak a tremor differenciális diagnosztikájában.

Azt találták, hogy a tremor fizikai jellemzői egyenként, önmagukban nem elegendők a két tremorfajta elkülönítésére, de együttesen igen.: a tremor paraméterek szimmetriája ET-ra, aszimmetriája PT-ra utal.

Kérdés:

1. A szimmetria milyen foka meghatározó etekintetben?

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a műszerrel mért tremor intenzitás (0.9-15 Hz között 116 egyenként 0.12 Hz széles frekvencia sávban mért amplitúdó értékek négyzetes átlagának gyöke) mind Parkinson-kórban mind ET-ban szignifikánsan nagyobb az erősebben, mint a gyengébben remegő kézen. Annak alapján, hogy a tremor amplitúdója a két kézen eltérő, nem lehet elkülöníteni az ET-t a Parkinson-tremortól. Ezt azért hangsúlyozzuk, mert a hagyományos nézet szerint az ET szimmetrikus, amiből arra a helytelen következtetésre lehet jutni, hogy ha a klinikai vizsgálat során, a két kézen a tremor intenzitása eltér, akkor Parkinson-kóros a beteg (Louis ED. et al. Is Essential Tremor Symmetric? Arch Neurol. 1998;55:1553-1559).

A tremorometria kimutatja, hogy ET-ban a tremor középfrekvenciája mind a két kézen egyforma, ezzel szemben Parkinson-kórban az erősebben remegő oldalon a középfrekvencia átlagosan 1 Hz-cel alacsonyabb, mint a kevésbé érintett oldalon. Hasonlóképpen a frekvencia diszperzió Parkinson-kórban 1 Hz-cel alacsonyabb az erősebben remegő kézen, a kevésbé remegőhöz viszonyítva. ET-ban a frekvencia diszperzió a két kézen egyforma, de a kóros tartományban van. (Ld. 89. oldal 17. ábra)

A differenciál diagnózis szempontja tehát a következő: Ha a középfrekvencia az egyik kézen legalább 1 Hz-cel alacsonyabb, ill. ugyanitt a frekvencia diszperzió legalább 1 Hz-

cel kisebb, mint a másik oldalon, akkor ez a tremor intenzitástól függetlenül (!) Parkinson-kórra utal (ha a kórlefolyás megerősíti, és a fizikális vizsgálat más kardinális tünetet is talál). A tremor ismérvei önmagukban nem elégségesek a tremorral járó betegségek elkülönítéséhez, ehhez a ritmusos mozgások vizsgálatából származó adatokat is figyelembe kell venni.

2. Van-e összefüggés a kognitív zavarok és a tremor paraméterek között?

ET-ban a kognitív zavar az életkor előrehaladásával fokozódik (Kim JS et al. *Cognitive impairment in essential tremor without dementia. J Clin Neurol. 2009; 5: 81–84.*), ugyanakkor a remegés súlyossága más tényezőktől függetlenül, szoros kapcsolatot mutat a kognitív hanyatlás mértékével (Kim JS *Neurocase 2010;16:50-58. Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor.*) Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy a két állapot között patofiziológiai kapcsolat lehet, azonban ennek szerkezeti alapjai pontosan nem ismertek. A Parkinson-kór tremor-domináns klinikai alcsoportjában a kognitív zavar szignifikánsan enyhébb, mint az akinetikus-rigid ill. kevert formában (együttesen nem-tremor-domináns típus). A nem-tremor-domináns formakörben a kognitív tünetek súlyossága korrelációt mutatott a kortikális Lewy-testek számával (Selikhova M. et al. *A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease Brain 2009: 132; 2947–2957.*

A fentiek alapján tehát megállapíthatjuk, hogy a tremor paraméterek vizsgálata önmagában nem alkalmas és nem elégséges a magasabb rendű idegrendszeri működések változásának megítélésére.

5. A szerző és munkatársai vizsgálták a tremor oldalkülönbségét a két tremor fajtában.

Kvantitatív mérésekkel igazolták, hogy nemcsak a PT, de az ET intenzitása is lehet aszimmetrikus. A frekvenciafüggő paramétereknek a két oldal közti szimmetriájának csökkenése ET-ra, az aszimmetria csökkenése PT-re utal.

Kérdés:

Van-e valamilyen fiziológiai magyarázat arra, hogy a tremorok általában a felsővégtagokon kezdődnek és ott súlyosabbak is, azaz miért kedvelik a felsővégtagokat?

Parkinson betegségben az aszimmetrikus nyugalmi tremor a betegek 68%-ában a felsővégtagon jelentkezik először (Uitti RJ et al. *Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. Parkinsonism Relat Disord. 2005;11:139-45.*).

Igen ritkán indul a Parkinson kór egyoldali alsóvégtagi nyugalmi tremorral (Hellmann MA et al. *Unilateral Lower Limb Rest Tremor is not Necessarily a Presenting Symptom of Parkinson's Disease, Mov Disord 2010;25:924-927.*)

ET-ban alsóvégtagi tremorra vonatkozó vizsgálatot egyetlen közleményben találtam: Elan Louis és munkacsoportja 2009-ben írta le (Poston KL. et al. *Action tremor of the legs in essential tremor: Prevalence, clinical correlates, and comparison with age-matched controls Parkinsonism and Related Disorders 2009;15:602–605*), hogy ET-ban alsóvégtagi akciós tremor a betegek 44 %-ában fizikális vizsgálatot (tehát nem eszközös tremor regisztrálással) megfigyelhető, amely a betegek mindössze 14%-ában volt közepes vagy súlyos fokú. Az alsóvégtagi és felsővégtagi tremor súlyossága nem korrelált, előrehaladott betegségben az alsó végtagok remegése is fokozódott.

Az opponens fontos kérdése az orthostatikus tremorra (OT) irányítja a figyelmet, mely álló testhelyzetben a terhelt, a gravitációval szemben megfeszített izmokban észlelhető, zinte kizárólag az alsó végtagokon. Nyugalomban, vagy nem terhelt állapotban végzett mozgáskor nem tapasztalható. Míg a Parkinson tremor és az ET alacsony frekvenciájú (4-8 Hz), addig az OT frekvenciája 13-18 Hz között van.

Az OT generátorköreit nem ismerjük. Pathomechanizmusában az izomtónus szabályozás zavara az egyik tényező lehet, azonban az izomtónus kóros változását klinikai vizsgálatok még nem igazolták. Megjegyzem, hogy ET-ban nincs tónuszavar és az alsóvégtagi tremor ritka, PK-ban a rigor a betegség egyik alaptünete, és az alsóvégtagi tremor gyakoribb. Burleigh és mtsainak vizsgálata (*Levodopa reduces muscle tone and lower extremity tremor in Parkinson's disease. Can J Neurol Sci. 1995;22:280-285*) szerint PK-ban a levodopa hatására bekövetkező izomtónus csökkenéssel együtt az alsóvégtagi remegés is csökkent, ami az alsóvégtag tremorának létrejöttében az izomtónus változás jelentőségére utal. Az állatkísérletes adatok nem segítik az izomtónus és a tremor kapcsolatának feltárását, hiszen rágcsálókban álláskor mind a mellső- mind a hátsó végtagokban az extenzor izmok tónusa nő, tehát az emberre jellemző poszturális tónuseloszlás befolyása a tremorra ezekben a modellekben nem vizsgálható. A legtöbb majom fajban az MPTP-vel kiváltott Parkinson szindrómában kinetikus vagy poszturalis tremor jelenik meg, és csak az afrikai zöld majomban észlelhető a lézióval ellentétes oldali mellső végtagon nyugalmi tremor, melynek frekvenciája azonban kétszerese a PK-os tremornak. (*Emborg ME. Rest tremor in Rhesus monkeys with MPTP-induced Parkinsonism. Fron Biosci 2003;8:148-154.*). MPTP-vel kezelt majmokban az alsóvégtagi remegést nem vizsgálták.

Az alsóvégtag izmainak nagyobb terhelése, „protektív” tényező, azaz a tremor kialakulása ellen ható faktor lehet, hiszen akár ET-ban akár PK-ban az alsóvégtagi tremor ritkább, mint a kéztremor, és általában később is jelenik meg. Orthostatikus tremorban azonban éppen a láb megterhelése váltja ki a remegést, ez tehát a hipotézis ellen szól. Fontos megismételni azonban, hogy az OT frekvenciája 13-18 Hz, ami arra utal, hogy ebben a tremor szindrómában más generátorkörök működnek, mint ET-ban vagy PK-ban. Az izmok terhelése és az alsóvégtagi tremor kapcsolatára vonatkozó közlést az irodalomban nem találtam.

6. Végül 15, monoterápiában Valproátot szedő epilepsziás betegen végeztek tremorográfiás méréseket, és a ritmusos mozgások pontatlanságát észlelték, és ezt a basalis ganglionok és a cerebellum működészavarának tulajdonították. A módszert a VPA mellékhatások korai felismerésére alkalmasnak találták.

Kérdés:

Más, eltérő pathomechanizmussal rendelkező antiepileptikumok (pl. carbamazepin) esetében nem gondoltak-e ilyen, esetleg összehasonlító vizsgálatokra?

A valproát vizsgálatokhoz teljesen hasonló méréseket végeztünk el tartós carbamazepin (CBZ) monoterápián lévő epilepsziás betegeken is (10 beteg generalizált, 2 beteg fokális epilepsziában szenvedett). Az eredményeinket 2005-ben a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság konferenciáján, valamint 2006-ban az EFNS 10.

kongresszusán (Glasgow) poszter formában mutattuk be. A betegekre vonatkozó adatokat az alábbi táblázat mutatja.

	Kontrol	Carbamazepin
N	14	12
Átlagéletkor (év)	36.3±13.4 (25-65)	42.0±13.56 (28-65)
Nem (Férfi/Nő)	7/7	5/7
Epilepszia típusa	-	10 IGE 2 FE
Átlagos napi gyógyszerdózis (mg)	-	500 (300-1000)
Gyógyszerszedés átlagos időtartama (év)	-	6.2±4.0 2-10
Átlagos rohamgyakoriság (roham/év)	-	2 (0-5)

Az eredményeink azt igazolták, hogy a CBZ a nyugalmi tremor intenzitását nem fokozta a kontrol csoporthoz képest, azonban a poszturális tremor intenzitása megemelkedett. A nyugalmi tremor középfrekvenciája lecsökkent, ami az 5 és 6 Hz-en mért tremor teljesítmény szignifikáns növekedésének a következménye volt. A ritmusos kéz és ujjmozgások pontossága mind a lassú, mind a gyors frekvencián szignifikánsan romlott a kontrol adatokhoz képest. A CBZ az egyszerű motoros tesztben mért reakcióidőt nem-szignifikáns módon megnyújtotta. Az adatokból arra következtettünk, hogy a valproáthoz hasonlóan a CBZ is befolyásolja a fiziológias tremort, és ez a hatás nem a perifériás tremor generátorokon keresztül érvényesül. A gyógyszer rontja a ritmustartást, és ez a hatás nem magyarázható a kezelés szedatív mellékhatásával. Mivel a CBZ a feszültségfüggő Na csatornák és a glutamát felszabadulás gátlásán fejt ki antiepileptikus hatását, felmerül, hogy a patológiás tremorok létrejöttében ezen mechanizmusoknak kóroki szerepe van.

Ismételten köszönöm Professzor Úr bírálatát, és bízom abban, hogy válaszaimat kielégítőnek találja.

Budapest, 2012. február 23.

Tisztelettel:

Dr. Kamondi Anita