

A motoros funkciók és a beszéd reorganizációja

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kalmár Zsuzsanna

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Janszky József, az MTA Doktora,
Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora
A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Pécs

2012

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	2
Neuroplaszticitás, bevezetés.....	2
Vizsgálatok.....	3
Születéskori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció.....	4
Célkitűzés.....	4
Betegek és módszerek.....	4
Eredmények.....	5
Következtetések.....	5
A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban.....	5
Célkitűzés.....	5
Betegek és módszerek.....	6
Eredmények.....	6
Következtetés.....	7
Publikációs lista.....	8
A dolgozat alapját képező közlemények és prezentációk.....	8
Előadások.....	8
Egyéb közlemények.....	9
Előadások.....	9
Köszönetnyilvánítás.....	11

Rövidítések jegyzéke

AI: Aszimmetria index. Bal és jobb oldali aktivált voxelek számának különbsége osztva az összes aktivált voxel számával egy adott régióra nézve

BD: Bal domináns. A Parkinson-kóros betegek azon csoportja, akiknél a betegség meghatározó tünetei bal oldalon jelentkeznek

EPI: Echo planar imaging

FLASH: Fast Low Angle Shot

fMRI: Funkcionális MRI

FV: Felső végtag

JD: Jobb domináns. A Parkinson-kóros betegek azon csoportja, akiknél a betegség meghatározó tünetei jobb oldalon jelentkeznek

MR: Mágneses rezonancia

MRI: Mágneses rezonanciás képalkotás

SM: Sclerosis multiplex

T: Tesla

TE: Echo idő

TI: Inverziós idő

TR: Repetíciós idő

Neuroplaszticitás, bevezetés

A neuroplaszticitás az idegrendszer azon képessége, hogy külső vagy belső behatásokra rövid vagy hosszú távú funkcionális és szerkezeti változásokra képes.

A plaszticitás függ az időtől, lehet tapasztalat vezérelt, és befolyásolja a környezet és a belső állapot, mint például a motiváció és a figyelem.

A neuroplaszticitás vizsgálata több módszerrel lehetséges, amely magában foglalja a morfológiai, sejt- és molekuláris biológiai, valamint elektrofiziológiai módszerek mellett az emberben leginkább alkalmazható funkcionális képalkotó eljárásokat, mint a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI). Ez utóbbival a neuroplaszticitás számos, az idegrendszer különböző területein, különböző stimulusok hatására megfigyelhető megjelenését írták le.

Az MRI-vel nemcsak az adott agyterület struktúrája vizsgálható, hanem a funkciója is. Ezt az eljárást „funkcionális” mágneses rezonancia képalkotásnak (fMRI) nevezik, amely a vér oxigénszintjétől függő (blood oxygenation level dependent, BOLD) képalkotó vizsgálat.

A beszéd és a motoros rendszer reorganizációja

A két, nagyjából azonos szerkezetű és működésű agyfélteke teszi lehetővé, hogy egyik oldali sérülés esetén az így kiesett funkciók az ellenoldalon reorganizálódjanak a homológ struktúrában. A szimmetria biztosítja a legfontosabb agyi funkciók reorganizációs készségét. Azt a féltekét, ahol a beszédközpontok elhelyezkednek dominánsnak (beszéd dominánsnak) nevezzük. Ez leggyakrabban a bal félteke.

Az irodalmi adatok szerint a bal féltekei sérülések, amelyek érintik a beszédközpontokat, kontralaterális beszédreorganizációt idézhetnek elő. Nem történtek viszont vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy az aszimmetrikus kézhasználat kihat-e a beszéd agyi szerveződésére. Ezért az egyik vizsgálatunkban a beszéd-generáló struktúrák átépülését vizsgáltam szülési plexus sérülésben.

A gyakori neurológiai kórképek közül a stroke és a sclerosis multiplex (SM) a leggyakoribb betegségek, melyekben a motoros rendszer reorganizációját vizsgálták.

Mivel Parkinson-kórban számos megválaszolatlan kérdés felmerül, a stroke-hoz és az SM-hez képest, azaz a klinikai képet mennyire a kórfolyamat maga, és milyen mértékben az azt kompenzáló reorganizáció határozza meg. Ezért döntöttünk úgy, hogy foglalkozunk a Parkinson-betegeknél jelentkező reorganizációval.

Vizsgálatok

Születéskori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

Célkitűzés

Célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy olyan funkcionális tényező, mint például az aszimmetrikus kézhasználat befolyásolhatja-e az agyi lateralizációt. Vagyis: A születéskori perifériás felső végtag (FV) - sérülés és a következményes aszimmetrikus kézhasználat befolyásolhatja-e a beszéd lateralizációt?

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 15 születési plexus brachialis sérülést szenvedett fiatalt (6 férfi és 9 nő, átlagéletkor: $15,9 \pm 5,4$ év) vontunk be, akik születésük óta folyamatos orvosi gondozás alatt álltak. Mindegyikükönél egyoldali volt a plexus károsodás, amely a C5-Th1-es gyökökre terjedt ki. A születéskor dokumentált orvosi vizsgálat azonosította a sérült gyököket, később ezt elektrofiziológiai módszerekkel is igazoltuk. Az anamnézisben nem szerepelt sem agysérülés sem beszédzavar, és a fizikális vizsgálat sem utalt erre. Valamennyi vizsgálati alany intelligencia hányadosa a normális tartományba tartozott, úgy a klinikai benyomás, mint az iskolai végzettség vagy az intelligencia-hányados (IQ-teszt) alapján. Mindegyikük általános- és középiskolát, esetleg egyetemet is végzett, legalább közepes eredménnyel. Nyolc személynél, akik iskolai teljesítménye csak közepes volt, Raven-féle IQ-tesztet végeztünk, mely átlagos intelligenciát igazolt (81-118-as IQ tartomány). Az fMRI-t megelőzte az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálat. Öt fiatalnál a bal oldali plexus brachialis sérült, tízen pedig jobb oldali plexus sérültek voltak.

A vizsgálati személyeket a jobb kéz használatától függően csoportosítottuk:

- (1) 5 főnél **bal** oldali sérülés történt, így rájuk a jobb kéz **aktív** használata volt jellemző,
- (2) 5 személy a **jobb** plexus lézió ellenére **aktívan** használta jobb kezét,
- (3) 5 személynél a **jobb** oldali lézió mellett **nem volt aktív** jobbkezes-használat.

Paradigma

A *belső szógenerálás* paradigma a beszédközpontokban (Broca- és Wernicke-area) jelentkező aktivitást vizsgálja. Block-design technikával történt az elokvens beszédközpontok feltérképezése.

MRI

Vizsgálatainkat Siemens Magnetom Harmony típusú, 1 T-n működő klinikai MR-szkenneren végeztük.

A beszéd lateralizáció jellemzésére minden alanyánál meghatároztuk a funkcionális MRI során a frontális aktivitás **aszimmetria indexét** (AI).

AI=(aktivált voxelek száma a bal frontális kortexben - aktivált voxelek száma a jobb frontális kortexben) /össz aktivált voxelek száma a frontális kortexekben

Eredmények

Összefüggés a jobb FV sérülés és a beszéd lateralizáció között

Az AI pozitív értékei jelzik, hogy az aktiváció kifejezettebb a bal, mint a jobb oldalon (AI=1 teljes bal oldali, míg az AI=-1 a teljes jobb oldali beszéd lateralizációt jelenti). Az AI átlaga a jobb FV sérülteknél: $+0,32 \pm 0,38$ (tartomány: -0,54 - +0,85), a bal FV-sérült személyeknél: $+0,66 \pm 0,25$ (tartomány: +0,44 - +0,95).

A jobb FV sérült személyek kifejezettebb jobb oldali beszéd lateralizációt mutattak, szemben a bal FV sérülést szenvedett vizsgálati alanyokkal.

Összefüggés a jobb kéz használatának mértéke és a beszéd lateralizáció között

A Spearman-féle korreláció fordított összefüggés mutatott a jobb kéz-használat és a bal félteke beszéd lateralizáció között (AI), $R = -0,699$, $p < 0,01$.

Összefüggés a jobb FV sérülésének súlyossága és a beszéd lateralizációja között

Minél több gyök érintett és minél gyengébbek a jobb FV funkciói, annál inkább jobbra tolódik a beszéd lateralizációja.

Következtetések

(1) A jobb FV sérülése összefüggést mutat a beszéd lateralizáció balról jobbra történő eltolódásával.

(2) A jobb FV-i perifériás lézió *súlyossága* és az aszimmetrikus kézhasználat *mértéke* szorosan összefügg azzal, hogy a jobb félteke mennyire vesz részt a beszéd funkcióban.

(3) A beszéd lateralizáció bal-jobb irányú elmozdulását figyeltük meg és nem a beszéddominancia teljes áttevődését. Teljes beszéd átrendeződés csak egy alanyánál történt.

(4) Vizsgálatunk alapján tehát egy perifériás sérülés megváltoztathatja az agy funkcionális organizációját, sőt befolyásolhat olyan agyi régiókat is, amelyek közvetlenül nem irányítják az érintett funkciót.

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

Célkitűzés

Célkitűzésünk volt a vizsgálat során feltérképezni az ipsilaterális motoros rendszer szerepét az adaptív reorganizációban Parkinson-betegeknél.

A betegség aszimmetrikus kezdete alapján kialakított két betegcsoportban összehasonlítottuk az agyi aktivitást. A passzív motoros fMRI-paradigma segítségével elkerüljük azokat a különbségeket, amelyek a feladat végrehajtásának eltérő képességéből adódnak. Még pontosabban megítélhetjük a kevésbé érintett agyfélteke struktúráinak a szerepét a reorganizációban. Ezt nehezebb értékelni, amikor egészséges személyek és Parkinson-betegek agyát hasonlítjuk össze, hiszen a betegeknél egyik félteke sem teljesen intakt.

Betegek és módszerek

10 jobbkezes Parkinson-beteget választottunk be a vizsgálatba.

5 egészséges kontroll személynél is elvégeztük az MRI-vizsgálatot, hogy szemléltessük a passzív mozgás paradigmára adott fiziológias választ. A vizsgálatot ennél a csoportnál is ugyanazon beállítások mellett végeztük, mint a betegeknél.

A betegeket csoportosítottuk a kórkép meghatározó tüneteinek oldaliséga alapján, így jobb oldali domináns (JD) és bal oldali domináns (BD) csoportot alakítottunk ki, csoportonként 5-5 beteggel. Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegség súlyossága, a betegség tartam és a Parkinson-kór kezelése tekintetében a két csoport között. A JD csoportban több volt a férfi.

Paradigma

A *passzív finger-tapping* paradigma a gyrus prae- és postcentralisban jelentkező aktivitás kimutatására alkalmas, szenzomotoros inger alkalmazásával.

A teljes vizsgálati protokoll a kéz négy ujjának passzív mozgását foglalta magában. A mozgás és a nyugalmi szakasz (egyenként 30 s) öt ciklusban váltakozott a block-design technikának megfelelően.

MRI

A diszkinézia csökkentésére az fMRI vizsgálatok a Parkinson-betegeknél 'OFF' állapotban történtek. Vizsgálatainkat Siemens 3T-n működő TIM Trio MR-szkennel segítségével végeztük.

Eredmények

A betegek mindkét csoportjában alkalmaztuk a passzív ujjmozgás paradigmát mind a bal, mind pedig a jobb kézen.

JD csoport

A jobb kéz ujjain (a tünetek kifejezettebbek a jobb testfélen) alkalmazott paradigma a csoportanalízis után aktivációkat eredményezett a kontralaterális (bal oldali) primer szenzomotoros kortexben és a thalamuszban, az ipsilaterális (jobb oldali) szekunder szomatoszenzoros kortexben és a gyrus frontalis inferiorban.

A bal kéz (kevésbé érintett) ujjainak passzív mozgása aktivációkkal kapcsolódott a kontralaterális (jobb oldali) primer szenzomotoros kortex, a thalamusz és az ipsilaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex területén.

BD csoport

A bal kéz ujjain (kifejezettebb érintettség a bal testfélen) a paradigma aktiválta a kontralaterális (jobb oldali) primer szenzomotoros kortextet, az ipsilaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros kortextet és a gyrus frontalis inferior caudalis részét.

A kevésbé érintett jobb kéz ujjainak passzív mozgása során aktiválódott a kontralaterális (bal oldali) primer szenzomotoros kortex, szekunder szomatoszenzoros area, gyrus frontalis inferior, az ipsilaterális (jobb oldali) gyrus frontalis inferior és a szekunder szomatoszenzoros kortex.

A JD és BD csoport összehasonlítása

Összehasonlítottuk a betegek két csoportját a két paradigma segítségével. A JD csoportnál a jobb kézen alkalmazott paradigma eredményét összehasonlítottuk a BD csoport azonos paradigmájával. Ez a csoportközi összehasonlítás szignifikáns különbséget mutatott az fMRI-n a jobb putamenben, a jobb szenzomotoros kortexben és mindkét oldali prefrontális kortexben.

Következtetés

A vizsgálatunk felveti, hogy a kevésbé érintett agyféltekében a motoros rendszerrel összefüggő areák, mint a primer szenzomotoros kortex, a szupplementer motoros area és a bazális ganglionok szerepet játszanak a motoros rendszer átszerveződésében Parkinson-kórban. Ezt a reorganizációt azonban azoknál a betegeknél tudtuk kimutatni, akiknél a betegség meghatározó tünetei elsősorban a jobb testfelet érintik.

Publikációs lista

A dolgozat alapját képező közlemények és prezentációk

Auer T, Pinter S, Kovacs N, **Kalmar Z**, Nagy F, Horvath RA, Koszo B, Kotek G, Perlaki G, Koves M, Kalman B, Komoly S, Schwarcz A, Woermann FG, Janszky J. Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance? Ann Neurol 2009; 65: 57-66. **IF: 9.317**

Kalmar Z, Kovacs N, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. Eur Neurol 2011; 66: 220-226. **IF: 1.76**

Kalmár Zs, Woermann F, Schwarcz A, Janszky J. Plasticity of brain lateralization in epilepsy: fMRI studies. Ideggyogy Sz 2009; 62: 120-128. **IF: 0.236**

Poszter-prezentáció

Kalmar Z, Kovacs N, Janszky J. Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. 10th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, March 9-13, 2011, Barcelona, Spain

Előadások

Beszédlateralizáció vizsgálata plexus brachialis-sérült személyeknél

Kalmár Zs, Janszky J, Auer T, Schwarcz A, Pintér S

Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. kongresszusa, Pécs, November 6-8, 2008

Funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) képalkotás és szerepe az agyi lateralizáció vizsgálatában

Kalmár Zs

VII. Vajdasági Magyar Tudományos Diákköri Konferencia, Újvidék, November 21-23, 2008

Reorganization of cortical functions in neurological disorders

Kalmár Zs

1st Pecs-Brno Neurology Symposium on Epilepsy and Parkinson's disorder, Pécs, Február 19, 2010

A motoros rendszer plaszticitása Parkinson kórban

Kalmár Zs, Janszky J

Fiatal Neurológusok Fóruma, Budapest, Március 12-13, 2010

Neuroplaszticitás idegrendszeri betegségekben

Kalmár Zs, Plózer E, Janszky J

Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, Kecskemét, Június 17-19, 2010

A kézhasználat és a beszéd agyi szereveződésének kapcsolata egy vizsgálatunk fényében

Kalmár Zs

XVI. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, Április 14, 2011

Egyéb közlemények

Tóth V, Hejjel L, **Kalmár Z**, Fogarasi A, Auer T, Gyimesi C, Szucs A, Janszky J. Effect of epileptic seizures on the heart rate. *Ideggyogy Sz* 2008; 61: 155-61.

Auer T, Schwarz A, Aradi M, **Kalmár Z**, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, Szalay C, Dóczy T, Komoly S, Janszky J. Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality* 2008; 13: 427-38. **IF: 0.812**

Horváth R, **Kalmár Z**, Fehér N, Fogarasi A, Gyimesi C, Janszky J. Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs. *Ideggyogy Sz* 2008; 61: 231-7.

Horvath RA, Fogarasi A, Schulz R, Perlaki G, **Kalmar Z**, Tóth V, Kovács N, Ebner A, Janszky J. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 2009; 50: 1542-6. **IF: 3.955**

Perlaki G, Orsi G, Kovacs N, Schwarcz A, Pap Z, **Kalmar Z**, Plozer E, Csatho A, Gabriel R, Komoly S, Janszky I, Janszky J. Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women. *Brain Imaging Behav* 2011; 5: 274-84. **IF: 1.661**

Bone B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, **Kalmar Z**, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Secondly generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; közlésre elfogadva. **IF: 3.961**

Kalmár Z, Kovács N, Balás I, Perlaki G, Plózer E, Orsi G, Altbacker A, Schwarcz A, Hejjel L, Komoly S, Janszky J. Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain. *Ideggyogy Sz* 2012; közlésre elfogadva **IF: 0.488**

Poszter-prezentáció

G Orsi, G Perlaki, N Kovács, A Schwarcz, Z Pap, **Z Kalmár**, E Plózer, Á Csathó, R Gábel, S Komoly, I Janszky, J Janszky. Coffee consumption may influence the hippocampus volume in young women. *ESMRMB 2011 Congress*, October 6-8, 2011, Leipzig, Germany

D Kuperczkó, Z Clemens, G Perlaki, G Orsi, **Z Kalmár**, A Schwarcz, N Kovács, B Faludi, J Janszky. Sleeping habits and brain structure: the volume of the hippocampus is smaller in "owls" than "larks". 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 8-11, Stockholm, Sweden

Előadások

Serdülőkori mioklonusos epilepszia aggkori kezdettel

Tóth V, **Kalmár Zs**, Janszky J

Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, Miskolc, Május 22-24, 2008

Elhízás, testtömeg-szabályozás és a központi idegrendszer: volumetrias MR vizsgálatok
Orsi G, Plózer E, **Kalmár Zs**, Sellyei E, Schwarcz A, Perlaki G, Karádi K, Janszky J
Magatartástudományi Napok, X. Jubileumi Konferencia, Pécs, Május 25-26, 2010

Másodlagosan generalizált rohamok temporális lebeny epilepsiában.
Bóné B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, **Kalmár Zs**, Kovács N, Ebner A, Janszky J.
Magyar Epilepszia Liga Kongresszusa, Kaposvár, Május 31.- Június 1-2, 2012

A dolgozat megírása óta tartott nemzetközi előadások:

Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain
Kalmár Zs, Janszky J, Kovács N, Balás I.
III. Neurostimulációs szimpózium, Pécs, Október 12-13, 2012

Reorganization of motor system in Parkinson's disease
Kalmár Zs
III. Neurostimulációs szimpózium, Pécs, Október 12-13, 2012

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőimnek, **Dr. Janszky József** és **Dr. Komoly Sámuel** professzor uraknak a folyamatos biztatást, támogatást, a kutatások elvégzésében és az értekezés elkészítésében nyújtott felbecsülhetetlen segítséget.

Megköszönöm a **NeuroCT Pécsi Diagnosztikai Központ vezetőjének, Németh Bélának**, hogy lehetővé tette számomra a kutatómunka végzését.

Hálás vagyok szerzőtársaimnak, **Auer Tibornak**, **Schwarcz Attilának** és **Kovács Norbertnek**, hogy tagja lehettem a képző munkacsoportnak, tanulhattam tőlük, értékes tanácsaikkal voltak segítségemre.

Köszönettel tartozom a klinika **minden dolgozójának** a támogató hozzáállásért, segítségért, ugyanígy a **Diagnosztikai Központ munkatársainak**.

Hálás köszönet illeti az **elektrofiziológiai labor munkatársait**, a **PhD-hallgató társaimat**, mindenekelőtt **Horváth Rékát**, **Perlaki Gábort**, **Orsi Gergelyt**, akiknek szakmai tanácsai, segítsége és barátságos hozzáállása nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Őszinte köszönettel és hálával tartozom **Mindazoknak**, akik a mindennapokban önzetlen segítségükkel, türelmükkel, támogatásukkal mellettem álltak, biztattak.