

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ELEKTRONEUROGRÁFIÁS VIZSGÁLATOK EGYES KÖZPONTI,
ILLETVE KÖRNYÉKI IDEGRENDSZERT ÉRINTŐ
MEGBETEGEDÉSEKBEN**

Dr. Hidasi Eszter



**DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI
CENTRUM NEUROLÓGIAI KLINIKA**

Debrecen, 2008

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ELEKTRONEUROGRÁFIÁS VIZSGÁLATOK EGYES KÖZPONTI,
ILLETVE KÖRNYÉKI IDEGRENDSZERT ÉRINTŐ
MEGBETEGEDÉSEKBEN**

Dr. Hidasi Eszter

Témavezetők: Dr. Diószeghy Péter, Dr. Bereczki Dániel

**DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI
CENTRUM NEUROLÓGIAI KLINIKA**

Debrecen, 2008

1. BEVEZETÉS

1.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIA SZEREPE A PERIFÉRIÁS IDEGEK KÁROSODÁSÁNAK KÓRISMÉZÉSÉBEN

Az elektroneurográfia (ENG) a perifériás motoros és szenzoros idegek működését kvantitatív módon, mérhető paraméterek segítségével leíró klinikai elektrofiziológiai vizsgálat. A leggyakrabban különböző etiológiájú polyneuropathiák, mononeuropathiák, radicularis károsodások, alagút szindrómák, traumás és kompressziós idegsérülések kórismézésében használjuk. Az idegeket felszíni (ritkán tű) elektróddal ingereljük és a motoros válaszokat a célizom fölé, a szenzoros válaszokat pedig az adott érzőideg fölé, a bőrfelszínre rögzített elektródokkal regisztráljuk. Meghatározható a motoros és szenzoros potenciálok latenciája, amplitúdója, tartama, területe, ill. a motoros és szenzoros idegvezetési sebességek. Ezen adatokat a normális értékekkel összevetve állapítható meg az idegi károsodás súlyossági foka és típusa (axonalis, demyelinisatiós, vagy kevert típusú laesio).

1.2. A PERIFÉRIÁS IDEGEK HŐMÉRSÉKLETI ÉRZÉKENYSÉGE

Jól ismert, hogy a perifériás idegvezetési paraméterek (latencia, amplitúdó, tartam, terület, vezetési sebesség) változnak a hőmérséklet változásával. Ez nem meglepő, hiszen a neuromuscularis rendszer számos eleme, köztük az ioncsatornák, az acetilkolinészteráz enzim szintén hőmérséklet-érzékenyek. Minden struktúra saját hőmérsékleti sajátossággal rendelkezik, ezért a hűtés, ill. melegítés idegekre gyakorolt hatása komplex.

1.3. A PERIFÉRIÁS IDEGEK KÁROSODÁSA DIABETES MELLITUSBAN

A diabetes mellitus a populáció 1-4%-át érintő megbetegedés, a WHO statisztikája szerint a betegség előfordulási gyakorisága 1995 és 2010 között

megduplázódik, 100 millióról 200 millióra nő. Számos szövődménye közül a leggyakoribb a perifériás idegeket érintő polyneuropathia, a macro- és microangiopathia, a retinopathia és a nephropathia. A kórkép hosszabb fennállása esetén a neuropathia a betegségben szenvedők csaknem 50%-át érinti. Az idegi károsodást befolyásoló legfontosabb tényezők a diabetes fennállásának tartama és súlyossága, a nem megfelelően kezelt betegség, a nem jól beállított vércukor szint. Definíció szerint a diabeteses neuropathia a „diabetesben szenvedő betegek esetén a neuropathiás panaszok és/vagy tünetek megléte, egyéb neuropathiát okozó tényezők kizárása után. A neuropathia a perifériás idegek szomatikus és/vagy autonóm részeinek működészavarával jellemezhető”. A diabeteses neuropathia legjellemzőbb tünetei a fonákérzések (paraesthesia), a fájdalom (allodynia, amikor a normálisan fájdalomtalan ingerek fájdalomérzetet váltanak ki; hyperalgesia, amikor a fájdalominger a normálisnál erősebb fájdalomérzetet kelt; spontán fájdalom), az érzéscsökkenés, vagy kiesés, a mélyreflexek renyhébbé válása vagy kiesése, ill. az érintett idegek által beidegzett sima-, ill. harántcsíkolt izmok gyengesége, sorvadása. A betegség előrehaladtával másodlagos szövődmények alakulhatnak ki, ezek közül kiemelhető a gyakran amputációhoz vezető „diabeteses láb”, mely polyneuropathia, macro-, ill. microangiopathia talaján alakul ki és az I. típusú diabeteses betegek körében a leggyakoribb halálozási ok. A macro- és microangiopathia következményei a cardio- és cerebrovascularis megbetegedések is. Ezek között is kiemelkedő helyen áll a myocardium ischaemia és a stroke, melyek szintén jelentős tényezők a diabeteses mortalitásban. A cerebrovascularis reaktivitás károsodik, ami a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) csökkenésében nyilvánul meg.

1.4. A PERIFÉRIÁS IDEGEK KÁROSODÁSA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

A betegség neuropatológiai alapja autoimmun gyulladás és degeneratív kórfolyamat, ami a központi idegrendszerben okoz demyelinisatiót, amelyet azután remyelinisatio követ. Ez jellemzi a klinikailag leggyakoribb remittáló-relapszáló formát. A demyelinisatióhoz axonális károsodás is társul, amely progresszív, és állandósuló neurológiai eltérésekhez vezet. A sclerosis multiplex (SM) primer progresszív formájában szintén kialakul axonpusztulás már a betegség korai fázisában. Bár az SM elsősorban a központi idegrendszer megbetegedése, a perifériás idegrendszer károsodásának lehetőségét már a múlt század elején felvetették. SM-es betegek perifériás idegrendszerének károsodásáról számos elektrofiziológiai és neuropatológiai tanulmányban számoltak be az elmúlt évtizedekben is. Elsősorban megnyúlt distalis latenciát, csökkent amplitúdót és idegvezetési sebességet, megnyúlt jittert, a myelinhüvely elvékonyodását, a perifériás idegek hypertrophiás axonális, vagy demyelinisatiós típusú károsodását említették. Az SM-ben szenvedő betegek tünetei a hőmérséklet emelkedésével progrediálhatnak (Uhthoff jelenség), mivel a központi idegrendszerben a demyelinizált rostokon idegvezetési blokkok alakulhatnak ki. Tudomásunk szerint SM-es betegek perifériás idegrendszerét jellemző elektrofiziológiai paraméterek hőmérsékletváltozás hatására (hűtés, melegítés) bekövetkező változásairól utánkövetéses vizsgálat még nem jelent meg.

1.5. A PERIFÉRIÁS IDEGEK ÉRINTETTSÉGE MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN

Ezek a kórképek nem ritkák, és a modern diagnosztikus eljárások révén egyre több betegségről bizonyosodik be, hogy hátterében mitochondrialis működészavar áll. A legismertebb szindrómák a mitochondrialis myopathia

(MM); a chronicus progressiv externalis ophthalmoplegia (CPEO); a mitochondrialis myopathia, epilepsia, ragged red fibre syndrome (MERRF) és a mitochondrialis encephalomyopathia, laktát acidózis, stroke-szerű epizódok által jellemzett MELAS.

A mitochondrialis betegségek leggyakoribb tünetei a myopathia, a neuropathia, encephalopathia, a retina pigmentált degenerációja, a hypacusis, az epilepsziás görcsök, a szív ingerképzési és ingervezetési zavarai. A diagnózis komplex átvizsgálás segítségével állítható fel. A szérum laktátszint általában kórosan emelkedett. Elektromiográfiával elsősorban miogén, kisebb arányban neurogén, vagy kevert mintájú károsodást észleltek az izmokban. ENG-vel döntően szenzoros és axonalis dominanciájú, enyhe polyneuropathiát igazoltak. Fénymikroszkóppal a vázizmokban látható ún. "ragged red" rostok és a citokróm oxidáz C (COX) negatív rostok jelenléte patognomikus. Elektronmikroszkóppal kóros számú, alakú, ill. szerkezetű mitochondriumok észlelhetők. A fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok is megerősítették, hogy a perifériás idegek is károsodhatnak, még hozzá döntően axonalis típusú polyneuropathia formájában. Az idegek vasa nervorumának falában lévő endothelben és a perivascularis simaizomsejtekben ill. pericytáknak található kóros számú és szerkezetű mitochondriumok egyrészt közvetlenül microangiopathiát okozva felelősek a polyneuropathia kialakulásáért, másrészt az idegek károsodását szisztémás mitochondrialis cytopathia is előidézhetheti.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Komplex elektrofiziológiai vizsgálataink első lépéseként célul tűztük ki egy megbízható, a polyneuropathia súlyosságát tükröző elektrofiziológiai pontozóskála (ENG score) kifejlesztését, mely értékeli a polyneuropathia klinikai súlyosságát.

A diabeteses betegcsoportban a következő kérdésekre kerestük a választ:

- Az általunk kifejlesztett elektrofiziológiai pontozóskála jól tükrözi-e a diabeteses polyneuropathia klinikai súlyosságát?
- Az ENG score alapján elkülönített diabeteses betegcsoportokat egészséges kontrollokkal összevetve az idegvezetési paraméterek hőmérsékleti érzékenysége változik-e a neuropathia súlyosságával?
- Az elektroneurográfias vizsgálatokat kombinálva a cerebrális arteriolák funkcióját vizsgáló transcranialis Doppler vizsgálatokkal kérdés, hogy a cerebrális arteriolaris vasodilatációs károsodás mértéke arányos-e a diabeteses polyneuropathia elektrofiziológiailag definiált súlyossági fokával?

Feltételeztük, hogy a perifériás idegrendszer érintett lehet SM-ben, és, hogy ezek az eltérések kifejezettebbek alacsonyabb, vagy magasabb hőmérsékleti tartományokban, ill. súlyosbodhatnak a betegség előrehaladásával. A sclerosis multiplexes betegek esetében a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul:

- Egészséges egyének és SM-ben szenvedő betegek idegvezetési paraméterei szobahőmérsékleten különböznek-e egymástól?
- A hőmérséklet változása hasonló, vagy eltérő mértékben befolyásolja-e a perifériás idegrendszer idegvezetési paramétereit sclerosis multiplexes betegekben ill. egészségesekben?
- Hogyan változnak ezek a paraméterek 3 éves utánkövetés alkalmával?
- A klinikai kép súlyosbodását tükrözik-e az elektrofiziológiai paraméterek 3 év alatt bekövetkező változásai?

Mitochondriopathiában szenvedő betegeink esetében vizsgálataink célja az volt, hogy az elektroneurográfia és az általunk kifejlesztett ENG score alapján a következő kérdésekre kapjunk választ:

- Kimutatható-e perifériás idegkárosodás a mitochondrialis betegségekben?

- Ha kimutatható, milyen típusú és milyen súlyosságú az?
- Az általunk vizsgált három betegcsoportban - MM, CPEO, MELAS – a perifériás idegek működésében van-e különbség?

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA (ENG SCORE)

3.1.1. Az elektroneurográfias pontozóskála leírása

A neuropathia súlyosságát több idegen végzett elektroneurográfias mérés alapján kívántuk kvantitatív módon leírni. A motoros és szenzoros paramétereket a nervus medianus és nervus ulnaris esetén egy oldalon, míg a nervus peroneus és nervus suralis esetén mindkét oldalon vizsgáltuk. Mivel az ENG vizsgálatokat a nervus ulnaris és nervus peroneus esetén 2 ideg szegmentumon, míg a nervus medianus motoros és szenzoros rostjain, ill. a nervus ulnaris és nervus suralis szenzoros rostjain 1 szakaszon végeztük, így összesen 11 ideg szegmens analízise történt meg. Mértük a motoros és szenzoros vezetési sebességeket, ill. a potenciálok amplitúdóit és – mivel a polyneuropathia általában legkifejezettebben az alsó végtagi idegeket érinti – a nervus peroneusok distalis latenciáit. A talált értékeket az általánosan elfogadott normál értékekkel vetettük össze. A vezetési sebesség, az amplitúdó és a distalis latencia értékek alapján a súlyossági foknak megfelelő pontszámot adtuk. E skála segítségével értékeltük a fent említett 11 motoros és szenzoros idegszakasz működési sajátosságait. A diabeteses polyneuropathia súlyosságát az egyes szegmentumokra adott pontszám összegeként, 0-tól 79-ig pontoztuk. Ha a vezetési sebesség, amplitúdó és distalis latencia minden vizsgált ideg esetében normális volt, akkor a pontozóskála alapján az összpontszám 0. Hogyha egyetlen motoros, ill. szenzoros ideg sem volt ingerelhető, akkor a maximális elektroneurográfias pontszámot adtuk, azaz az

ENG score 79 pont volt. Ezen pontszámok alapján a polyneuropathia súlyosságát 3 csoportba soroltuk: a polyneuropathia 1 és 26 pont között enyhe, 27 és 52 pont között közepesen súlyos, 53 és 79 pont között súlyos.

3.1.2. Az elektroneurográfias pontozóskála validálása

A validálás során azt vizsgáltuk, hogy az ENG score-ral elért pontszám tükrözi-e a neuropathia klinikai vizsgálattal meghatározott súlyosságát. A neuropathia klinikai súlyossági fokát az alapján határoztuk meg, hogy voltak-e eltérések az érző működésben, a reflexeknél, ill. találtunk-e paresist vagy atrophiát. Attól függően, hogy találtunk-e a klinikai vizsgálat során kórosat, avagy nem, 0, vagy 1 pontot adtunk mind a három tünetcsoportban. Így a klinikai pontozóskála alapján 0 pontot adtunk akkor, ha szenzoros eltérést (szubjektív és/vagy objektív érzészavart), hipo-/areflexiát és paresist vagy atrophiát sem észleltünk, ill. a klinikai pontszám 3 volt akkor, ha a betegnél szenzoros problémákat (szubjektív és/vagy objektív érzészavart), hipo-/areflexiát és paresist vagy atrophiát is találtunk. A klinikai és az elektroneurográfias pontozást két független vizsgáló végezte. Az ENG score validálására 11 egészséges kontroll és 77 diabeteses beteg ENG és klinikai vizsgálatát végeztük el, majd ennek alapján megállapítottuk az elektrofiziológiai és klinikai pontszámokat. Ezután az elektrofiziológiai pontszámokat összehasonlítottuk a klinikai súlyosság alapján 5 csoportba osztott betegek esetében a klinikai tünetekre adott pontszámmal. Az öt klinikai csoport a következőképpen alakult: (1). egészséges kontrollok, (2). diabeteses betegek a polyneuropathia klinikai tünetei nélkül, diabeteses betegek enyhe (3)., közepes (4)., illetve súlyos (5). klinikai tünetekkel. A Spearman rank tesztet alkalmaztuk annak eldöntésére, hogy a klinikai és elektrofiziológiai pontozóskála jól korrelál-e.

3.2. A DIABETESES BETEGEK

3.2.1. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggésének tanulmányozásában résztvevő betegek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának (DEOEC) I. sz. Belgyógyászati Klinikáján, ill. a Neurológiai Klinikán kezelt I és II típusú diabeteses betegeket vontunk be a vizsgálatba. Azon személyeket, akiknek perifériás neuropathiát okozó egyéb megbetegedése volt, kizártuk a tanulmányból. A vizsgálati periódusban 77 diabeteses beteg ENG vizsgálata történt meg. Az ENG score alapján a betegeket a polyneuropathia súlyossága szerint enyhe, közepes, és súlyos csoportokba soroltuk. A hőmérséklet érzékenységi vizsgálatokba a betegek bevonása consecutiv módon történt. Amikor elérte a betegek száma a 10-et, akkor befejeztük a betegek bevitelét az adott csoportba. Ennek megfelelően tehát a hőmérséklet hatás vizsgálatokban 10 betegnek volt enyhe, 10-nek közepes, és 10-nek súlyos polyneuropathiája. A Neurológiai Klinika egészséges dolgozói, ill. hozzátartozói voltak a kontroll személyek.

3.2.2. A polyneuropathia súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás közötti összefüggés vizsgálatában résztvevő betegek

A DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 20 diabetes mellitusban szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba. A beválogatási kritériumok a következők voltak: 18 évnél idősebb életkor, az anamnézisben korábbi cerebrovascularis megbetegedés nem szerepelhetett. A betegeket a vizsgálat előtt Duplex ultrahangos vizsgálattal szűrtük és azokat, akiknél hemodinamikailag szignifikáns szűkületet észleltünk a carotis-, illetve a vertebralis artériák területén, szintén kizártuk a vizsgálatból.

3.3. A SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK

Betegeink mindegyike a sclerosis multiplex relapszáló-remittáló formájában szenvedett. Az SM diagnózisát a DEOEC Neurológiai Klinikájának Neuroimmunológiai Szakrendelésén – ahol rendszeresen kontrollálják őket - a Poser és McDonald-féle kritériumok szerint állították fel. Mind a kezdeti, mind pedig a követéses vizsgálatok idején minden beteg remisszióban volt. A 13 SM-es közül 11 immunmoduláns kezelésben részesült. Azokat, akiknek bármilyen perifériás neuropathiát okozó egyéb betegségük volt, kizártuk a tanulmányból. A Neurológiai Klinika dolgozói voltak a kontroll egyének.

3.4. A MITOCHONDRIOPATHIÁS BETEGEK

A DEOEC Neurológiai Klinikáján átvizsgált és kezelt 12 mitochondriopathiás beteg elektroneurografiás vizsgálatát végeztük el. A diagnózist részletes klinikai, laboratóriumi, morfológiai, esetenként molekuláris genetikai vizsgálatok alapján állítottuk föl. A 12 vizsgált beteg közül 6 MM-ben, 4 CPEO-ban, 2 pedig MELAS-ban szenvedett. Vizsgálatainkban nem vettek részt olyan betegek, akiknél a mitochondrialis betegségen kívül egyéb etiológia is szerepelt volna a polyneuropathia hátterében (pl. alkohol, diabetes mellitus, stb.).

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága támogatta, és minden résztvevő személy aláírt egy hozzájárulási nyilatkozatot, miután elolvasta a betegtájékoztatót és megértette a vizsgálat célját.

3.5. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLET-FÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA

3.5.1. Motoros idegvezetési vizsgálatok

A jobb nervus medianust ingereltük bipoláris felszíni elektródákkal 0,1 ms tartamú négyszög-impulzusokat alkalmazva. Az ingerlést a csukló (a regisztráló elektródtól minden esetben 8 cm távolságra), ill. a könyök magasságában végeztük. A regisztráló felszíni elektródot a musculus abductor pollicis brevis felszínén az izomhas közepére (véglemezke zóna), a referencia elektródot a hüvelykujj distalis interphalangealis ízületére helyeztük. A különböző hőmérsékleti tartományokban a következő motoros paramétereket vizsgáltuk: a motoros egységpotenciál (CMAP) latenciáját, amplitúdóját, tartamát, területét – melyek attól függően voltak distalisak vagy proximalisak, hogy az ingerlés a csuklónál, vagy a könyöknél történt-e – ill. a motoros idegvezetési sebességet, melyet a csuklónál és a könyöknél végzett ingerlés közötti idegszakaszra számítottunk.

3.5.2. Szenzoros idegvezetési vizsgálatok

A jobb nervus medianust bipoláris felszíni elektróddal, 0,1 ms tartamú négyszög impulzusokkal, ortodróm módon ingereltük a harmadik kézujj radiális felszínén. A szenzoros potenciálokat bipoláris felszíni elektródokkal vezettük el. A regisztráló elektródot pontosan oda helyeztük, ahol a motoros ingerlés történt, a csukló felszínére, 14-15 cm távolságra az ingerlő elektródtól. A különböző hőmérsékleti tartományokban a következő szenzoros paramétereket vizsgáltuk: a szenzoros potenciál latenciáját, amplitúdóját, tartamát, területét, ill. a csukló és a 3. ujj közötti idegszakaszra kalkulált szenzoros vezetési sebességet.

3.5.3. A hőmérsékletváltozás hatásának vizsgálata

Miután az első motoros és szenzoros méréseket szobahőmérsékleten elvégeztük, az alkart egészen könyökig 20 C°-ra lehűtött vízfürdőbe helyeztük 10 percig. A kart ezután kiemeltük a vízfürdőből, gyorsan leitattuk a nedvességet, az elektródokat visszahelyeztük a már korábban, szobahőmérsékleten végzett méréseknél megjelölt pontokra és megmértük a bőrhőmérsékletet. Az elektroneurográfias regisztrátumok elkészítése után az alkart ismét visszamerítettük a vízfürdőbe, és melegítést kezdtünk. A vízfürdő hőmérsékletét lépésenként 25, 30, 35 és 40 fokra emeltük. Az ENG vizsgálatok előtt minden egyes hőmérsékleti tartományban 10 percig tartott az alkar melegítése. A bőrhőmérsékletet közvetlenül a mérések előtt határoztuk meg digitális infravörös hőmérővel, melynek 0,5C°-os pontossága és $t < 1$ sec késedelmi ideje volt.

3.6. A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS MÉRÉSE

A méréseket a DEOEC Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumának munkatársai végezték. A betegeket fekvő helyzetben vizsgálták 2 MHz frekvenciájú DWL7 típusú transcranialis Dopplerrel. Az arteria cerebri mediát a temporalis ablakon keresztül 50 mm-es mélységben detektálták. A csúcs, a közép és a diasztolés véráramlási sebességet, a pulzatilitási indexet mérték legalább 5 perces, fekvő helyzetben történő pihenést követően. Miután megmérték a nyugalmi vérátáramlási sebességet, 1 g acetazolamidot injektáltak lassan intravénásan. A vérátáramlási sebesség mérését az injekciót követően 5, 10, 15, illetve 20 perc múlva megismételték. A cerebrealis vazoreaktivitást úgy definiáltuk, mint az arteria cerebri mediában mért átlagos vérátáramlási sebesség maximális %-os növekedése, és a következőképpen számoltuk ki:

$$CRC = \frac{(MCAV_{max} - MCAV_{nyug}) \times 100}{MCAV_{nyug}} ,$$

ahol a $MCAV_{max}$ az arteria cerebri médiában mért maximális átlag vérátáramlási sebességet, a $MCAV_{nyug}$ az artéria cerebri mediában nyugalomban mért átlagos vérátáramlási sebességet és a CRC a cerebrovascularis rezervkapacitást jelezte (%).

3.7. A POLYNEUROPATHIA SÚLYOSSÁGA ÉS A CEREbroVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS TANULMÁNYOZÁSAKOR VÉGZETT LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A laboratóriumi vizsgálatokhoz a vérvétel az acetazolamid beadása előtt történt. Mértük a vércukorszintet, a glikozilált hemoglobin (HbA1C) szintet, az aktuális inzulin koncentrációt, a VIII-faktor-függő antigén szintjét és az α_2 -macroglobulin koncentrációt. A vizelet microalbumin tartalmát 24 órás gyűjtött mintából határoztuk meg.

3.8. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

3.8.1. Diabeteses és sclerosis multiplexes betegek idegvezetési paramétereinek hőmérsékletfüggése

A folyamatos változók eloszlását a Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. Mivel a diabeteses betegek szinte minden vizsgált paraméterénél normál eloszlást találtunk, a továbbiakban az ANOVA tesztet alkalmaztuk. Az SM-es betegeknél a változók eloszlásától függően a páros, ill. páratlan t-tesztet, a Mann-Whitney tesztet, vagy a Wilcoxon páros tesztet alkalmaztuk. Az ismételt mérések ANOVA tesztet használtuk a hőmérsékletváltozás hatásának vizsgálatára. Az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó idegvezetési paraméter változások összehasonlítására normál eloszlás esetén a páratlan, vagy a páros

t-tesztet, nem normál eloszlás esetén a Mann-Whitney-tesztet és a Wilcoxon páros tesztet alkalmaztuk.

3.8.2. Diabeteses polyneuropathia és cerebrovascularis rezervkapacitás

Az átlag $\pm$ standard deviáció (SD) értékeket rögzítettük. A paraméterek normalitás vizsgálatát a Shaphiro-Wilk tesztel végeztük. Többszörös regressziós analízist alkalmaztunk annak eldöntésére, hogy van-e összefüggés a neuropathiás pontszám, ill. a CRC, a betegek életkora, a diabetes tartama, az aktuális vércukor szint, az inzulin koncentráció, az α_2 -macroglobulin szint és a VIII-faktor-függő antigén mennyisége között. Az ANOVA tesztet használtuk az alcsoportok paramétereinek összehasonlítására.

A statisztikai elemzésekhez a Statistica for Windows 5.5 és 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) programokat alkalmaztuk. Statisztikailag szignifikánsnak akkor tartottuk az eltéréseket ha $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. AZ ELEKTRONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA VALIDITÁSA

Az elektrofiziológiai pontozóskála validálásához először azt vizsgáltuk, hogy az ezzel meghatározott pontszámok különböznek-e a klinikai tünetek alapján eltérő súlyosságú diabeteses polyneuropathiás csoportok között. Azt találtuk, hogy az elektrofiziológiai pontszám (ENG score) magasabb a súlyosabb tünetekkel járó diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegeknél ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA). A Spearman korreláció szintén jól tükrözte, hogy a súlyosabb klinikai tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el (Spearman $R = 0,82$, $p < 0,01$).

4.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

4.2.1. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabetes mellitusban

4.2.1.1. A nervus medianus elektrofiziológiai paraméterei szobahőmérsékleten
Először csoportok közötti összehasonlítást végeztünk a nervus medianus szobahőmérsékleten történt ingerlésével nyert elektrofiziológiai paraméterekben. Azt vizsgáltuk, hogy van-e statisztikailag szignifikáns eltérés a kontrollok, ill. a három diabeteses csoport között.

Statisztikailag szignifikáns eltéréseket találtunk csaknem minden paraméterben. A motoros egységpotenciál distalis ($p=0,063$) és proximalis ($p=0,059$) tartama és proximalis területe ($p=0,082$) a szignifikancia határán állt. A distalis és proximalis motoros latenciák, a szenzoros latenciák, illetve a szenzoros potenciálok tartama hosszabb volt a diabeteses betegek esetében a kontrollokhoz képest. A motoros egységpotenciálok distalis és proximalis amplitúdója, tartama, és területe a motoros vezetési sebességek, illetve a szenzoros potenciálok amplitúdója, területe és a szenzoros vezetési sebességek kisebbek voltak diabeteses betegekben a kontrollokénál. Az eltérések minden esetben kifejezettebbek voltak súlyosabb polyneuropathia esetén.

4.2.1.2. A hőmérséklet változásának a nervus medianus vezetési paramétereire gyakorolt hatása

A jobb nervus medianus vezetési paramétereit 5°C -os lépésenként vizsgáltuk $20\text{--}40^{\circ}\text{C}$ között változtatva a hőmérsékletet. A distalis és proximalis motoros, ill. szenzoros latenciák, a motoros és szenzoros potenciálok amplitúdója, tartama, és területe megnövekedett, a motoros és szenzoros vezetési sebességek csökkentek az alacsonyabb hőmérsékleti pontokon mind a kontroll, mind a diabeteses csoportok esetében.

Ismételt méréses variancia analízist használtunk annak összehasonlítására, hogy a hőmérséklet változásával hogyan változnak az egyes elektrofiziológiai paraméterek a három diabeteses csoportban, ill. a kontrollokban. Ezen méréseknél a víz hőmérsékletét használtuk, mint környezeti hőmérsékletet. Az analízis alkalmával a csoport főhatást, a hőmérsékleti főhatást, ill. ezek interakcióját tanulmányoztuk. Minden mért értéknél szignifikáns csoport és hőmérsékleti főhatást tapasztaltunk. Szignifikáns csoport-hőmérséklet interakciót a motoros distalis és proximalis területek ($p < 0,01$ mindkettő esetén), a szenzoros területek ($p < 0,01$), és a szenzoros vezetési sebességek ($p < 0,01$) esetében találtunk.

4.2.1.3. A nervus medianus vezetési paramétereinek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásai

Csoportok közötti összehasonlítást alkalmaztunk, amikor a 40 és 20 C° közötti tartományban az idegvezetési paraméterek egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált változásait elemeztük. A csoportok között ugyanazon paraméterekben találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést, mint a csoport-hőmérséklet interakciós analízisben: a motoros distalis és proximalis területekben ($p < 0,01$ mindkét értéknél), a szenzoros területekben ($p = 0,02$), és a szenzoros vezetési sebességekben ($p < 0,01$). Minél súlyosabb volt a polyneuropathia, annál kisebb változás következett be 1C° hőmérsékletváltozáskor.

4.2.2. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése sclerosis multiplexben

4.2.2.1. A szobahőmérsékleten mért elektrofiziológiai paraméterek összehasonlítása kezdetben és 3 évvel később

A kiindulási mérések idején a betegek klinikai állapotát jelző EDSS pontértéke $4,3 \pm 2,3$ volt. 3 évvel később statisztikailag szignifikáns

progressziót észleltünk a neurológiai státuszban (EDSS: $4,8 \pm 2,3$, Wilcoxon páros teszt $p=0,04$).

Először (a.) csoportok közötti összehasonlítást végeztünk mind a kiindulási, mind a 3 évvel későbbi méréseknél, majd összehasonlítottuk (b.) mind a kontroll, mind a betegcsoportban a kezdeti mérések adatait az utánkövetés vizsgálatok megfelelő adataival.

a. A kontroll- és betegcsoport között kiinduláskor és 3 évvel később közel szignifikáns eltérések voltak néhány idegvezetési paraméterben: a kiindulási méréseknél a distalis ($3,45 \pm 0,36$ és $3,82 \pm 5,9$ msec, $p=0,058$) és a proximális ($7,06 \pm 0,68$ és $7,61 \pm 0,91$ msec, $p=0,09$) motoros latenciák megnyúlását észleltük az SM-es csoportban a kontrollokkal összevetve. A 3 évvel későbbi méréseknél is ezt találtuk a proximális latenciák esetében ($7,2 \pm 0,4$ és $7,77 \pm 0,92$ msec, $p=0,06$).

b. A kontroll csoport kiindulási és 3 évvel későbbi méréseit összehasonlítva semmilyen statisztikailag szignifikáns eltérést nem találtunk. Ezzel szemben a SM-es betegeknek a motoros potenciál distalis területe ($29,13 \pm 7,9$ és $33 \pm 8,96$ mVmsec, $p=0,026$) és proximális területe ($26,88 \pm 8,99$ és $33,28 \pm 9,65$ mVmsec, $p=0,007$), ill. a motoros proximális tartama ($7,66 \pm 1,91$ és $9,11 \pm 2,47$ msec, $p=0,023$) szignifikánsan megnőtt a 3 éves utánkövetés során, valamint a motoros distalis tartam is közel szignifikánsan magasabb lett ($8,22 \pm 1,88$ és $9,36 \pm 2,53$ msec, $p=0,074$). Az SM-es csoportban a szenzoros paraméterekben nem találtunk szignifikáns változást a 3 éves utánkövetés során.

4.2.2.2. Hőmérsékletváltozás hatására bekövetkező változások az idegvezetési paraméterekben

a. Az egészséges kontroll- és az SM-es csoportok közötti összehasonlításakor az egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek közül néhányban közel szignifikáns eltérést találtunk. A motoros

egységpotenciál distalis és proximalis tartamának és területének egységnyi hőmérséklet-különbségre jutó változása közel szignifikánsan ($p < 0,1$) nagyobb volt az SM-es betegekben, mint a kontrollokban a kezdeti és a 3 évvel későbbi vizsgálatok során is.

b. A kontroll csoportban egyetlen hőmérsékleti ponton sem találtunk szignifikáns eltérést az idegvezetési paraméterekben a kiindulási és a 3 évvel későbbi mérések között. Az SM-es betegek csoportjában szignifikáns, vagy közel szignifikáns növekedést találtunk a distalis és proximalis motoros tartamokban és területekben szinte minden hőmérsékleti ponton a 3 évvel későbbi méréseket a kiindulásiakkal összevetve. Nem volt azonban statisztikailag szignifikáns eltérés a sclerosis multiplexes csoport szenzoros paramétereiben egyetlen hőmérsékleti ponton sem a két mérési időpontot összehasonlítva.

Az idegvezetési paraméterek változásait egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizálva nem találtunk különbséget a kontroll csoportban a kiindulási méréseket a 3 évvel későbbi mérésekkel összehasonlítva. Az SM-es csoportban az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó idegvezetési értékek közül a distalis motoros latenciákban és a szenzoros latenciákban tapasztaltunk szignifikáns csökkenést a kezdeti méréseket a 3 évvel későbbiekkel összehasonlítva ($-0,19 \pm 0,04$ és $-0,15 \pm 0,04$ msec/C°, $p = 0,006$; $-0,17 \pm 0,04$ és $-0,14 \pm 0,05$ msec/C°, $p = 0,045$), azaz a betegség előrehaladtával beszűkült a hőmérséklet emelkedése által okozott latenciacsökkenés mértéke.

4.2.2.3. A környezeti hőmérséklet hatása az elektrofiziológiai paraméterekre – a kontrollok ill. az SM-es betegek közötti változások összehasonlítása

Ismételt méréses variancia analízist használtunk, hogy összehasonlítsuk a hőmérséklet hatását a különböző elektrofiziológiai paraméterekre kontrollok és SM-es betegek esetében. Az analízis során a csoport főhatást a hőmérsékleti főhatást, és ezek interakcióját vizsgáltuk. A distalis és

proximalis motoros latencia volt az a két paraméter, amely szignifikáns csoport főhatást, és szignifikáns csoport-hőmérséklet interakciót mutatott, azaz: ezen paraméterek esetében a különböző hőmérsékleti szinteken észlelt mérési eredményeket összevontan elemezve, az SM-es csoportban, ill. a kontrollokban mért értékek különböztek egymástól, valamint a distalis és proximalis motoros latencia értékek nem futottak párhuzamosan a kontrollok, illetve a betegcsoportok esetében a hőmérséklet változásakor.

4.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KÖZÖTTI KORRELÁCIÓ TANULMÁNYOZÁSA SORÁN VIZSGÁLT ÖSSZEFÜGGÉSEK

4.3.1. Összefüggés a cukorháztartás kontrollja és a vizsgált paraméterek között

A glikozilált hemoglobin koncentráció alapján betegeinket két alcsoportba osztottuk: azon betegek csoportja, ahol a korábbi vércukorszintek jók voltak ($HbA_{1C} \leq 10\%$), ill. azon betegek csoportja, ahol a vércukor háztartás nem volt jól beállítva ($HbA_{1C} > 10\%$). Az utóbbi alcsoportban szignifikánsan magasabb aktuális vércukor szintet, vizelet microalbumin és szérum von-Willenbrand antigén (VIII-faktor-függő antigén) koncentrációt találtunk. A CRC-ben, amely az agyi microvascularis működést tükrözi, nem találtunk szignifikáns különbséget a két alcsoportban, míg a diabeteses neuropathia kevésbé volt súlyos a jól beállított vércukorszintű betegek esetében ($13,0 \pm 8,3$, $20,6 \pm 10,2$, $p=0,096$).

4.3.2. Összefüggés a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) és a vizsgált paraméterek között

Nem találtunk összefüggést a CRC és az életkor ($p=0,13$), a diabetes tartama ($p=0,12$), az aktuális vércukorszint ($p=0,55$), az aktuális inzulin koncentráció

($p=0,79$), a HbA1C szint ($p=0,62$), a microalbuminuria ($p=0,54$), az α_2 -macroglobulin szint ($p=0,89$) és a VIII-faktor-függő antigén mennyisége ($p=0,52$) között. Ugyanakkor, ha a betegeket a diabetes tartama alapján két alcsoportra osztottuk (≤ 15 év, ill. >15 év), akkor abban az alcsoportban, ahol hosszabb volt a diabetes tartama, szignifikánsan súlyosabban károsodott a cerebrális rezervkapacitás ($35\pm 14\%$, $50\pm 15\%$, $p=0,036$).

4.3.3. Összefüggés a polyneuropathia súlyossági foka és a többi vizsgált paraméter között

Lineáris regressziós analízissel a microalbuminuria kivételével nem találtunk összefüggést a neuropathia ENG score által megállapított súlyossági foka és a vizsgált paraméterek között. A hosszabb betegség tartamú (>15 év) csoportban az ENG score által jelzett idegi károsodás közel szignifikánsan súlyosabb volt a másik alcsoporttal (≤ 15 év) összevetve ($19,1\pm 10,5$, $11,5\pm 6,7$, $p=0,07$). Amikor betegeinket a polyneuropathia súlyossága alapján két alcsoportra osztottuk (az ENG score a: >15 pont, ill. b: ≤ 15 pont, $n=10$ mindkét alcsoportban), a microalbuminuria kifejezettebb volt a súlyosabb alcsoportban (a: $28,8\pm 11,7$; b: $17,2\pm 9,4$ mg/24 óra; $p=0,02$), bár a CRC nem különbözött szignifikánsan ezen két alcsoport esetében (a: $48\pm 17\%$; b: $38\pm 15\%$; $p=0,18$) sem.

Többszörös variancia analízissel vizsgáltuk, hogy a hipertónia, a betegek életkora és a diabetes tartama szerepet játszottak-e a CRC változása és súlyosabb polyneuropathia létrejöttében. Először a hipertóniát vettük figyelembe, mint egyedüli változót, majd az életkor, ill. a diabetes tartama is a vizsgált változók közé került. Minden esetben függetlennek találtuk a cerebrovascularis rezervkapacitást a perifériás neuropathia ENG score-ral mért súlyosságától ($p=0,41$; $p=0,24$).

Statisztikailag szignifikáns összefüggést tehát csak a neuropathia ENG score által jelzett súlyossági foka és a nephropathia között találtunk. Nem találtunk

viszont szignifikáns összefüggést a polyneuropathia súlyossága és a CRC károsodásának mértéke között, ami arra utal, hogy az agyi vazoreaktivitás csökkenéséért nem (vagy csak kis mértékben) felelősek a neurogén faktorok II. típusú diabetes mellitusban.

4.4. A POLYNEUROPATHIA TÍPUSA ÉS SÚLYOSSÁGA MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN

Az ENG a 12 beteg közül 9 esetben jelzett axonális, 2 esetben kevert típusú, axonális túlsúlyú és 1 esetben kevert, demyelinisatiós túlsúlyú polyneuropathiát, ami döntően a szenzoros rostokat érintette. A károsodás súlyosságát értékelő ENG score alapján betegeink esetében 1-15 pontig terjedő értékeket kaptunk, tehát mindannyian enyhe polyneuropathiában szenvedtek (lsd. korábban: az ENG score alapján a polyneuropathia 1 és 26 pont között enyhe). Ezek a pontértékek annyira alacsonyak voltak, hogy a vizsgált személyeket további két alcsoportra osztottuk: 7 pont felett enyhének, 7 pont esetén, vagy ez alatt igen enyhének véleményyeztük az idegi érintettséget. A három betegcsoportban megközelítően azonos arányban fordult elő enyhe és igen enyhe polyneuropathia.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. AZ ELEKTONEUROGRÁFIÁS PONTOZÓSKÁLA

Megbízható, a polyneuropathia súlyosságát tükröző elektrofiziológiai pontozóskálát dolgoztunk ki 11 motoros és szenzoros idegszegmens analízise alapján. England és munkatársai ajánlásának megfelelően az elektrofiziológiai pontozóskálánk validálásához egy egyszerű klinikai pontozórendszert használtunk. A statisztikai vizsgálataink igazolták, hogy a súlyosabb klinikai

tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el, azaz az elektroneurográfias pontozóskálánk valid.

5.2. AZ IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

5.2.1. *Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabetes mellitusban*

A diabeteses polyneuropathiában ENG vizsgálatok során a motoros és szenzoros potenciálok latenciája, tartama növekszik, az amplitúdó és a terület, ill. a vezetési sebesség csökken az egészségesekkel összehasonlítva. A latencia megnyúlása és a vezetési sebesség lassulása a myelinhüvely degenerációjának következménye. A potenciálok amplitúdója a működő axonok számától függ, az amplitúdó csökkenése az axonális károsodásnak és a temporalis diszperzióknak a következménye. A potenciálok tartamának megnyúlása a temporalis diszperzió következtében alakul ki, amikor az ideget alkotó idegrostok vezetési sebességeinek különbsége patológiásan széles tartományba tolódik. A terület integrált érték, két paraméter határozza meg: az amplitúdó és a tartam.

Szobahőmérsékleten a nervus medianus csaknem minden idegvezetési paraméterében ugyanezen változásokat észleltük a distalis és proximalis motoros tartamok kivételével, ahol azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak. A legkifejezettebb eltéréseket a distalis és proximalis motoros amplitúdókban és a szenzoros amplitúdókban, valamint a motoros és szenzoros vezetési sebességekben találtuk.

A hűtés a vezetési sebesség lassulását, a motoros és szenzoros potenciálok latenciájának megnyúlását, az amplitúdó, a tartam, ill. a terület növekedését eredményezte mind diabeteses betegeinkben, mind a kontrollok esetében. A hőmérséklet változása elsősorban a nátrium csatornák kinetikáját érintheti. Alacsonyabb hőmérsékleten a nyitási idejük megnyúlik, ezáltal több nátrium ion áramlik a sejtek belsejébe, amely nagyobb depolarisatiót eredményez,

emiatt az akciós potenciálok amplitúdója, tartama, területe és fölszállási ideje megnő.

A 40 és 20 C° közötti hőmérsékleti tartományban ugyanazon elektrofiziológiai paraméterekben találtunk szignifikáns eltérést a csoport-hőmérsékleti interakciós vizsgálatok során, mint a hőmérsékletre normalizált értékek esetében: a distalis és proximalis motoros területekben, a szenzoros területekben és a szenzoros vezetési sebességekben.

Az egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó distalis és proximalis motoros területek és szenzoros területek, ill. szenzoros vezetési sebességek a legnagyobbak voltak az egészséges kontrollokban és a legkisebbek a súlyos neuropathiás csoportban. Egyes szerzők szerint egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó idegvezetési sebesség változás ($\Delta v/\Delta T$) kisebb, amikor az idegvezetési sebesség csökken szobahőmérsékleten az idegi károsodás következtében. Vizsgálataink során mi nem csak a nervus medianus vezetési sebességét, de a motoros és szenzoros egységpotenciálok számos más paraméterét is mértük. Az egységnyi bőrhőmérséklet változásra jutó elektrofiziológiai paraméter-változások nemcsak azért voltak kisebbek, mert az alapértékek szobahőmérsékleten alacsonyabbak voltak. Feltételezésünk szerint ez inkább azt tükrözi, hogy egyes idegvezetési paraméterek hőmérsékleti érzékenysége csökken a diabeteses polyneuropathia súlyosbodásával.

Köztudott, hogy diabetesben a perifériás idegek ischaemiával szembeni rezisztenciája fokozódik a csökkent energiaigény, ill. az anaerob glikolízis hatásfokának növekedése miatt. Súlyosabb diabeteses polyneuropathia esetén az ischaemiás rezisztencia nagyobb. Ez a változás párhuzamos lehet a fokozottabb hőmérsékleti rezisztenciával. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a proximalis és distalis motoros területek, ill. a szenzoros területek tükrözik a hőmérsékleti rezisztenciát a legérzékenyebben. Korábban említettük már, hogy a terület integrált érték, a potenciál amplitúdójától és

tartamától függ, így sokkal stabilabb, pontosabban tükrözheti az axonvesztést és ennek megfelelően a polyneuropathia súlyossági fokát.

5.2.2. Az idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése sclerosis multiplexben

Az egészséges kontrollok ill. SM-es betegek perifériás idegrendszerének működése között talált különbséget öt fő pontban foglalhatjuk össze:

a. Statisztikailag közel szignifikáns eltéréseket találtunk SM-ben a perifériás idegrendszerben a kontrollokkal összevetve szobahőmérsékleten: a distalis és proximalis motoros latencia megnyúlását tapasztaltuk a kezdeti vizsgálatok során ($p=0,058$, $p=0,09$). 3 évvel később ugyanezt a tendenciát észleltük a proximalis motoros latencia értékek esetében ($p=0,06$).

b. A kontroll csoportban a kiindulási és a 3 évvel későbbi vizsgálatokat összehasonlítva nem találtunk különbséget szobahőmérsékleten, ill. a hőmérséklet változtatása során egyetlen elektrofiziológiai paraméterben sem. SM-ben a perifériás idegrendszer érintettsége egyértelmű volt az utánkövetéses vizsgálatok során: statisztikailag szignifikáns, vagy közel szignifikáns növekedést észleltünk a distalis és proximalis motoros tartamokban ($p=0,074$ és $p=0,023$), és területekben ($p=0,026$ és $p=0,007$) szobahőn és szinte minden hőmérsékleti tartományban a 3 éves követés során.

c. Amikor az egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paramétereket értékeltük, ugyanezt a tendenciát találtunk ugyanezen paraméterekben: az SM-es betegekben a distalis és proximalis motoros tartamok, ill. területek növekedtek mind kiinduláskor, mind 3 évvel később a kontrollokkal összevetve ($0,05 < p < 0,1$).

d. Míg a kontrollokban a hőmérsékletváltozásra normalizált idegvezetési paraméterek nem különböztek egymástól a kiinduláskor és 3 évvel később, addig az SM-es betegekben az egységnyi hőmérsékletváltozásra jutó distalis

motoros latencia és sensoros latencia értékek szignifikánsan csökkentek a 3 éves utánkövetés során, azaz a latenciaváltozás mértékének beszűkülését találtuk a betegcsoporton belül. Ez a hőmérsékleti érzékenység csökkenését jelzi SM-ben.

e. A környezeti hőmérséklet 20C°-ról 40C°-ra való emelése során a distalis és proximalis motoros latenciák esetében szignifikáns csoport főhatást és csoport-hőmérsékleti interakciót észleltünk. Azaz ezen paraméterek szignifikánsan különböztek a betegeknél és az egészséges kontrolloknál ($p=0,04$ és $p=0,024$), ill. a hőmérsékletváltozás során lefutásuk nem volt párhuzamos a betegek és a kontrollok csoportjában ($p=0,046$ és $p=0,0004$).

Jól ismert, hogy SM-ben a neurológiai tünetekért immunpatológiai mechanizmusok és degeneratív folyamatok felelősek. A perifériás idegrendszer károsodásához különböző okok vezethetnek. Közös kórokokat feltételeznek SM-ben és az akut demyelinisációs neuropathiában, ill. a hereditár motoros és szenzoros neuropathia (HMSN) esetében is lehetnek közös patomechanizmusok. Emellett a GM1 antitestek szintjének emelkedését találták mind SM-es betegekben, mind pedig multifokális motoros neuropathiában. Sclerosis multiplexben használt bizonyos kezelések szintén okozhatnak neuropathiát. A 13 SM-es betegünk közül 11 immunmoduláns kezelésben részesült, de ez a mai tudásunk szerint nem okoz perifériás neuropathiát.

A prospektív vizsgálatok hiánya lehet az egyik oka annak, hogy az SM és a perifériás idegi károsodás közötti összefüggésben több ellentmondás található. A mi prospektív vizsgálatunk során a fenti pontokban (a., b., c., d., e.) összefoglalt eredményeket találtuk.

Ezek az eltérések egyrészt arra utalnak, hogy SM-ben a perifériás idegekben is kialakulhat demyelinisatio (a latencia megnyúlása a myelinhüvely károsodását jelzi), ami a betegség előrehaladtával fokozódik. Másrészt azt tükrözik, hogy a betegség progressziója során megváltozhat a nátrium

csatornák kinetikája. Feltételezhető, hogy SM-ben – szemben az egészséges egyénnel - még magasabb hőmérsékleti tartományokban is lelassul a nátrium csatornák nyitási és zárási folyamata. Ellentétben a motoros paraméterekkel, csak kevés és nem szignifikáns eltérést észleltünk a szenzoros értékekben.

Vizsgálataink során SM-es betegeket kontrollokkal összehasonlítva eltéréseket találtunk néhány idegvezetési paraméterben. Olyan tendenciát is észleltünk, hogy egyes idegvezetési paraméterek különbözőképpen reagálnak a hőmérséklet változására sclerosis multiplexben és egészségesekben. Eredményeink arra utalnak, hogy 3 éves követéses vizsgálat során az idegvezetési paraméterek változnak SM-ben, de nem változnak az egészséges kontrolloknál. Ez alátámasztja azt a feltételezést, hogy a perifériás idegrendszer érintett ebben a betegségben. Az még nem ismert, hogy miért a motoros idegek károsodnak elsősorban. Számos egyéb mechanizmus között megemlíthető az extracellularis matrix proteinek reorganisatiója, a chondroitin-szulfát, a myelin asszociált glikoprotein, ill. a gangliozid ellenes antitestek szerepe.

5.3. A DIABETESES POLYNEUROPATHIA ÉS A CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS KAPCSOLATA

Köztudott, hogy a diabetes mellitus a véráramlás károsodását okozza mind a periférián, mind a központi idegrendszerben. Ebből kiindulva feltételeztük, hogy diabetesben az agyi rezisztencia erek autonóm beidegzésének károsodása okozhatja a csökkent CRC-t. Mivel diabetes mellitusban a neuropathia a motoros, szenzoros és vegetatív idegeket egyaránt érintheti, azt vártuk, hogy a polyneuropathia súlyosbodásával párhuzamosan romlik a cerebrális rezervkapacitás. Ezen feltevésünket kvantitatív módszerekkel

(transcranialis Doppler és idegvezetési vizsgálatok) vizsgáltuk. Ismereteink szerint ezt az összefüggést korábban még nem tanulmányozták.

Az idegvezetési vizsgálatok tükrözik a legpontosabban az idegi károsodás mértékét, ezért az ENG-vel jelzett súlyosságot használtuk annak eldöntésére, hogy a polyneuropathia foka párhuzamba állítható-e a CRC károsodásával.

Mivel diabetesben a polyneuropathia az egyik leggyakoribb szövődmény és mivel a cereбрalis artériás tónus neuronális hatások befolyása alatt is áll, a károsodott neurogén működés szerepét próbáltuk indirekt módon tisztázni a CRC beszűkülésének kialakulásában. Hipotézisünk nem igazolódott: *nem tudtunk szignifikáns összefüggést bizonyítani* a neuropathia súlyossági foka és a CRC károsodásának mértéke között. Vizsgálataink során egy objektív, részletesen kidolgozott és validált elektrofiziológiai pontozóskálát alkalmaztunk a neuropathia súlyossági fokának megítélésére, megállapításunk tehát nem az ENG score módszertani hibájának következménye.

Az idegvezetési paraméterek és a vazoreaktivitás közötti szignifikáns összefüggés hiányának legvalószínűbb magyarázata az lehet, hogy a vérkeringés szabályozása jelentősen különbözik a periférián, ill. az agyban. Az agyban az arteriolák tónusát elsősorban a cereбрalis autoreguláció és a cereбрalis metabolikus faktorok befolyásolják. Valószínűsíthető, hogy a polyneuropathia az agyi arteriolákat beidegző vegetatív rostok működését a perifériás idegekhez hasonló módon érinti, mégis ezen megváltozott neurogén aktivitás csak csekély, ha egyáltalán meglévő szerepet játszik a cereбрalis vazoreaktivitás változásaiban.

Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a csökkent CRC diabetesben inkább a rezisztencia erek szerkezeti változásainak és metabolikus okoknak, nem pedig a neurogén faktoroknak a következménye.

5.4. ELEKTRONEUROGRÁFIÁS ELTÉRÉSEK MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEKBEN

A neurográfia valamennyi betegünk esetében döntően axonalis típusú neuropathiát igazolt, ami elsősorban a szenzoros rostokat érintette. Az ENG score alapján a polyneuropathia minden esetben enyhe volt. A vizsgált személyeket további két alcsoportra osztottuk: enyhe és igen enyhe polyneuropathiában szenvedőkre. Mindhárom betegcsoportban (MM, CPEO, MELAS) megközelítően azonos arányban fordult elő enyhe és igen enyhe polyneuropathia. Az elektrofiziológiai vizsgálatok figyelemfelkeltőek lehetnek a betegségek differenciáldiagnosztikájában, azonban a biztos kórisméhez a morfológiai (kórszövettani) és a molekuláris biológiai vizsgálatok is elengedhetetlenek.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertációban három, a központi, ill. környéki idegrendszert érintő betegcsoport perifériás idegeinek érintettségét elemeztük elektroneurográfias vizsgálatainkkal. A **diabeteses** polyneuropathia döntően a perifériás idegrendszert érintő kórkép, a **sclerosis multiplex** elsősorban a központi idegrendszer kórfolyamata, itt a környéki idegrendszer érintettsége vitatott. Az előző két „modell betegség” között helyezkednek el a **mitochondriális betegségek**, melyekről ismert, hogy mind a központi, mind a perifériás idegrendszert érinthetik.

Diabeteses betegek és egészséges kontrollok elektroneurográfias és klinikai vizsgálatával dolgoztunk ki és validáltunk egy elektroneurográfias pontozóskálát (ENG score).

Hőmérséklet érzékenységi vizsgálatok során a nervus medianus elektrofiziológiai paramétereinek a hőmérséklet változásával párhuzamosan

kialakuló eltéréseit tanulmányoztuk diabeteses és SM-es betegekben, valamint egészséges személyekben.

Elemeztük, hogy van-e összefüggés a diabeteses betegekben a polyneuropathia súlyossága és a cerebrovascularis rezervkapacitás károsodásának foka között.

Az általunk kidolgozott ENG score segítségével vizsgáltuk mitochondriopathiás betegek perifériás idegeinek károsodási fokát.

- A statisztikai elemzések jelezték, hogy a súlyosabb klinikai tünetekkel rendelkező betegek magasabb ENG score-t értek el, azaz az elektroneurográfias pontozóskálánk valid.
- Egyes idegvezetési paraméterek (leginkább a potenciálok területének) hőmérsékleti érzékenysége csökken a diabeteses polyneuropathia súlyosbodásával. A potenciálok területe integrált érték, így stabilan, pontosan tükrözheti az axonvesztést, ill. ennek megfelelően a polyneuropathia súlyossági fokát.
- Vizsgálataink alapján diabetes mellitusban nincs összefüggés a perifériás neuropathia súlyossági foka és a csökkent CRC között. A csökkent CRC diabetesben inkább a rezisztencia erek szerkezeti változásainak és metabolikus okoknak a következménye.
- Három éves követéses vizsgálat során mind kiinduláskor, mind a későbbi mérésekkor a distalis és proximalis latenciák szobahőmérsékleten megnyúltak az SM-es csoportban a kontrollokhoz képest, ami arra utal, hogy a demyelinisatio a peripheriás idegeket is érinti SM-ben. Egységnyi hőmérsékletváltozásra normalizálva a distalis és proximalis motoros tartamok, ill. területek változása a perifériás idegek károsodásának progressziójára utalnak SM-ben. Ezen paraméterek nem változnak az egészséges kontrolloknál. Mindez alátámasztja azt a feltételezést, hogy a perifériás idegrendszer érintett ebben a betegségben.

- A neurográfia és az ENG score valamennyi mitochondriopathiás betegünk esetében döntően axonális típusú, elsősorban a szenzoros rostokat érintő, enyhe, ill. igen enyhe polyneuropathiát igazolt.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

Hidasi E, Molnár M, Diószeghy P, Mechler F. Elektroneurographiás és elektromyographiás eltérések mitochondriális megbetegedésekben.

Ideggyógy Sz 2001; 54:165-171

Hidasi E, Káplár M, Diószeghy P, Bereczki D, Csiba L, Limburg M, Fülesdi B. No correlation between impairment of cerebrovascular reserve capacity and electrophysiologically assessed severity of neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 2002;16:228-234

IF:1,649

Hidasi E, Mechler F, Bereczki D. A diabéteszes polyneuropathia etiológiája, klinikuma, patomechanizmusa és terápiája. Metabolizmus 2006; 3:217-221

Hidasi E, Diószeghy P, Csépany T, Mechler F, Bereczki D. Changes in nerve conduction parameters with temperature in multiple sclerosis. A three year follow-up study. Közlésre elfogadva (Med Hypotheses) **IF: 1,276**

Hidasi E, Diószeghy P, Káplár M, Mechler F, Bereczki D. Temperature sensitivity of some nerve conduction parameters decreases with the severity of diabetic polyneuropathy. Közlésre benyújtva (Exp Clin Endocrinol Diabetes)

7.2. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Mechler F, Diószeghy P, Glaub D, **Hidasi E**. A levodopa hatásának vizsgálata Parkinson kórban. *Ideggyógy Sz* 1996; 49:175-180

Hidasi E, Boczán J, Mechler F. Elektrofiziológiai vizsgálatok amyotrophiás lateralsclerosisban. *Ideggyógy Sz* 1999; 52:388-394

Diószeghy P, **Hidasi E**, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39:101-105

Hidasi E, Soltész P. Plazmaferézis és kombinált immunmoduláns terápia hatása súlyos tünetekkel járó Guillain-Barre szindrómás betegek kórlefolására. *Orvosi Hetilap* 2001; 142:335-339

Amadio S, Leocani L, Barnes M, Whittiker J, Bihari K, Anda J, Bogucki A, Jaworska-Chrebelska T, Burguera JA, Solis , Csala B, Tasnádi E, Csiba L, **Hidasi E**, Szabó A, Diószeghy P, Jónás C, Ferreira J, Costa , Coelho , Hefter H, Wunderlich G, Frohlich R, Moll M, Heywood P, Filipovic , Hyman N, Nairne A, Burton E, Lee M, Kukumberg P, Richter D, Benetin J, Lainez JM, Pascual , Ponz , Moore P, Tyne H, Rogg D, Murri L, Ludice A, Calabrese R, Reichel G, Hoffmann M, Ruhling J, Stenner A, Sangla S, Trocello JM, Selmaj K, Bieniek M, Berkowicz T, Serrano RA, Montes , Tugnoli V, Eleopra R, Swiatkiewicz J, Wierzbicki T, Szczudlik A, Rudzinska M, Banach M, Krygowska-Wajs A, Veselá D, Kahancova E, Wender M, Tokarz-Kupczyk E, Wygladalska-Jernas H. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naive

patients with cervical dystonia: randomized, double-blind, noninferiority trial.

Mov Disord 2008; 23(4):510-517.

IF: 3,207

7.3. KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. A centrális motoros vezetés meghatározása. Fiatal Neurológusok X. Fóruma 1995

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. A silent periodus, a motoros latencia és amplitudó változása mágneses ingerlést követően Duellinnel (L-dopa) kezelt Parkinsonos betegekben. Fiatal Neurológusok XI. Fóruma 1996

Hidasi E, Diószeghy P, Fülesdi B, Mechler F. Electroneurographic examinations in insulin and non insulin dependent diabetes mellitus. Electroenceph Clin Neurophysiol 1996; Vol. 9, No. 4:103

Molnár M, **Hidasi E**, Gulyás B, Valikovics A, Molnár S, Mechler F. Correlative multimodal functional assesment of mitochondrial disorders. A potential tool for prognosis. Muscle Nerve 1998; (Suppl.7); S176

Hidasi E, Diószeghy P, Mechler F. Elektroneurographiás vizsgálatok insulin dependens és nem insulin dependens diabetes mellitusban; Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság Országos Kongresszusa 1998

Hidasi E, Csépany T, Boczán J, Mechler F. Kiváltott válasz vizsgálatok sclerosis multiplexben immunmoduláns terápia alatt. Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság Országos Kongresszusa 1999, Ideggyógy Sz 2000; 53:59

Hidasi E, Molnár M, Mechler F. X kromoszóma inaktiváció és dystrophin expresszió Duchenne típusú izomdystrophia carrierben. Magyar Ideg és Elmeorvosok Társasága XXXXIII. Nemzeti Nagygyűlés 2000

Hidasi E. A diabetes peripheriás neuromuscularis szövődményeinek elektrodiagnostikája. Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 40. Kongresszusa 2001

Hidasi E, Bereczki D, Csépany T, Mechler F, Diószeghy P. Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal subjects and patients with multiple sclerosis. 2002 EFNS Eur J Neurol 9 (Suppl. 2); 145

Hidasi E. Ergot és nem- ergot dopaminagonisták. Átállítási lehetőségek. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság konferenciája 2006