

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΤΗΣ ΥΠΟΨΗΦΙΑΣ ΙΑΤΡΟΥ ΑΘΗΝΑΣ ΖΑΧΟΥ

ΤΙΤΛΟΣ:
ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΧΡΟΝΟΣΕΙΡΩΝ
ΤΡΟΜΩΔΩΝ ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
1^Η ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Λεωνίδας Στεφανής, Καθηγητής Νευρολογίας (επιβλέπων)
Πόταγας Κων/νος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
Θωμάς Ζαμπέλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τρόμος είναι η ακούσια ρυθμική ταλάντωση μέρους του σώματος, και αποτελεί την πιο κοινή κινητική διαταραχή.

Αποτελεί μέρος των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών (π.χ. νόσος Πάρκινσον) ή τη μοναδική κλινική εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων (π.χ. ιδιοπαθής τρόμος). Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες, έτσι όπως αυτές καθορίστηκαν από τη διεθνή εταιρεία κινητικών διαταραχών (ομάδα εργασίας για τον τρόπο της διεθνούς εταιρείας Πάρκινσον και κινητικών διαταραχών-IPMDS) (Bhatia KP, Deuschl et al.-2018), ο τρόμος ταξινομείται με βάση δύο άξονες: τα κλινικά χαρακτηριστικά του τρόμου (άξονας 1) και την υποκείμενη αιτιολογία του τρόμου (άξονας 2).

Ο ιδιοπαθής τρόμος αποτελεί μία από τις περισσότερο μελετημένες υπερκινητικές διαταραχές. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα κριτήρια, όπως αναφέρονται και παραπάνω (Bhatia KP, Deuschl et al.-2018), παράγεται κατά την κίνηση αλλά και σε θέση, είναι τρόμος χαμηλού ύψους και συχνότητας κυρίως 8-12Hz, εντοπιζόμενος σε αμφοτέρω τα άνω άκρα, κατά βάση συμμετρικά, αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως το κεφάλι, τη φωνή και τα κάτω άκρα. Έχει διάρκεια τουλάχιστον 3 χρόνια και απουσία άλλων νευρολογικών σημείων (π.χ. δυστονία, παρκινσονισμός, αταξία). Παρουσιάζεται σπάνια και στην ηρεμία, χωρίς να παρουσιάζει αλλαγές στη συχνότητα ή το ύψος κατά τη διάρκεια άλλων κινήσεων (π.χ. βαλλιστική κίνηση ίδιου ή άλλου άκρου).

Αντίθετα, ο παρκινσονικός τρόμος παρουσιάζεται σε ηρεμία, είναι κατά κανόνα ασύμμετρος με μονόπλευρη έναρξη στο άνω άκρο, κάτω άκρο, πώγωνα ή γλώσσα, χαμηλότερης συνήθως συχνότητας (4-7Hz), σταματά κατά την κίνηση για να επανεμφανιστεί στη νέα θέση του άκρου με άλλοτε άλλο βαθμό χρονοκαθυστέρηση (re-emergence).

Μόλις το 1998, η ομάδα εργασίας της διεθνούς εταιρείας Πάρκινσον και κινητικών διαταραχών για τον τρόπο (Deuschl et al.-1998), ξεχώρισε τις εξής δύο οντότητες: τον δυστονικό τρόπο ο οποίος είναι τρόμος που εντοπίζεται στο δυστονικό μέλος του σώματος και τον τρόπο που σχετίζεται με δυστονία, ο οποίος εντοπίζεται σε μη δυστονικό μέλος ατόμου που πάσχει από δυστονία. Μπορεί να εμφανιστεί σε γενικευμένη, τμηματική ή εστιακή, πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή δυστονία. Πρόκειται κυρίως για τρόπο θέσεως, που όμως μπορεί να συμβεί σε ηρεμία ή ακόμα και σε κίνηση, όπως επίσης και σε συγκεκριμένη δραστηριότητα (task specific tremor). Εξαφανίζεται με αισθητικά τρικ (geste antagoniste), (Elbe R.-2013) και μπορεί να υπάρχουν θέσεις οπότε αυτός δεν παράγεται (null point). Περιλαμβάνει κινήσεις απότομες και σπασμωδικές, είναι άρρυθμος σχετικά με το ύψος αλλά και τη συχνότητά του, που μπορεί να κυμαίνεται από 4Hz έως 12Hz με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να κυμαίνεται μεταξύ 6Hz και 8Hz (Jedynak et al.-1991). Θεωρείται χαρακτηριστικό της πρωτοπαθούς δυστονίας καθώς σπάνια εμφανίζεται σε δευτεροπαθή δυστονικά σύνδρομα, με συχνότερη εντόπιση το κεφάλι και λιγότερο συχνή το άνω άκρο, με ποσοστά συχνότητας εμφάνισης που κυμαίνονται από 17-34%, σε διαφορετικές μελέτες (Berardelli A. et al.-2013; Pandey S. & Sarma N.- 2016; Helmich RC et al.-2018). Τα πρόσφατα αναθεωρημένα κριτήρια της ομάδας εργασίας της διεθνούς εταιρείας Πάρκινσον και κινητικών διαταραχών για τον τρόπο (Deuschl, Bhatia K. et al.-2018), διευρύνοντας τον ορισμό - καθώς μιλούν πλέον για σύνδρομα - αναφέρουν πως δυστονικά τρομώδη σύνδρομα είναι αυτά τα οποία συνδυάζουν τον τρόπο και τη δυστονία ως κυρίαρχα χαρακτηριστικά. Εξακολουθεί να υπάρχει ο διαχωρισμός μεταξύ δυστονικού τρόμου και τρόμου σχετιζόμενου με δυστονία.

Παρόλα αυτά, ο δυστονικός τρόμος εξακολουθεί και υποδιαγιγνώσκεται, ειδικά σε περιπτώσεις που αυτός μπορεί να αποτελέσει σύμπτωμα πρωιμότερο της δυστονίας, με τον ψυχογενή τρόπο να αποτελεί τη συχνότερη εναλλακτική διάγνωση του δυστονικού.

ΣΚΟΠΟΣ

Πρόκειται για μια συγκριτική προοπτική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του δυστονικού με τον παρκινσονικό και τον ιδιοπαθή τρόπο, σε καταστάσεις ηρεμίας και σε διαφορετικές κλινικές συνθήκες.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, ο δυστονικός τρόμος αποτελεί μια σχετικά νέα διαγνωστική οντότητα, της οποίας τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συνεχίζουν και δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, με τον ψυχογενή τρόπο να αποτελεί τη συχνότερη εναλλακτική διάγνωση για τον δυστονικό τρόπο. Πολλές μελέτες έχουν ήδη ασχοληθεί με τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά του δυστονικού τρόμου, προσπαθώντας να τον περιγράψουν (*Rivest J. and Marsden C.D.- 1990; Jedynak et al.- 1991; Poewe W et al.-2000*) αλλά και να αναδείξουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που τον ξεχωρίζουν από τους άλλους τρόμους (*Rivest J. and Marsden C.D.- 1990; Jedynak et al.-1991; Poewe W et al.-2000*). Κατά τη διάρκεια αυτών των καταγραφών συχνά χρησιμοποιείται διαφορετικός συνδυασμός δοκιμασιών από ένα σύνολο κλινικών συνθηκών που έχουν αποδειχτεί έως σήμερα, ιδιαίτερα χρήσιμες στη διαφοροδιάγνωση των ψυχογενών υπερκινητικών διαταραχών (*Hallet M. et al-2003; Hallet M.-2010; Apartis E.-2013; Brittain JS, Brown P. et al.-2016; Schwingenschuh P. & Deuschl G.-2016*).

Στην παρούσα μελέτη πρόκειται να γίνει καταγραφή των τρόμων κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών δοκιμασιών που έχουν έως σήμερα απασχολήσει τη βιβλιογραφία. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, πρόκειται για τις κλινικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται κατά βάση στις μελέτες υπερκινητικών διαταραχών. Είναι δοκιμασίες οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στο σύνολό τους σε μελέτες του ψυχογενή τρόμου. Σε μελέτες άλλων τρομωδών συνδρόμων, έχουν χρησιμοποιηθεί έως τώρα διαφορετικοί συνδυασμοί αυτών των δοκιμασιών, αλλά ποτέ το σύνολό τους στην ίδια μελέτη.

Στόχος αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή της συμπεριφοράς των τρόμων στο σύνολο των δοκιμασιών με σκοπό τη δημιουργία μιας μπαταρίας ηλεκτροφυσιολογικών δοκιμασιών που θα μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση τρομωδών συνδρόμων στη κλινική πρακτική.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν τρεις ομάδες ασθενών: τουλάχιστον 20 ασθενείς με δυστονικό τρόπο, 40 ασθενείς με ιδιοπαθή και 40 με παρκινσονικό τρόπο. Οι συμμετέχοντες αποτελούν ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων κινητικών διαταραχών της νευρολογικής κλινικής του Αιγινήτειου νοσοκομείου. Η διάγνωση των τρόμων σε όλους τους συμμετέχοντες έχει τεθεί με βάση τα κριτήρια της διεθνούς εταιρείας κινητικών διαταραχών (ομάδα εργασίας για τον τρόπο της διεθνούς εταιρείας κινητικών διαταραχών) (*Deuschl et al.-1998*).

Για την καταγραφή θα χρησιμοποιηθεί επιταχυνσιόμετρο, το οποίο θα τοποθετείται στο περισσότερο πάσχον άνω άκρο του ασθενή. Το ακριβές σημείο τοποθέτησης θα

αποφασίζεται την εκάστοτε φορά, αναλόγως της κατανομής του τρόμου έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η πιο αξιόπιστη καταγραφή.

Ταυτόχρονα, θα καταγράφεται η μυϊκή δραστηριότητα μυϊκών ομάδων και των δύο άνω άκρων, με τη χρήση επιφανειακού ηλεκτρομυογραφήματος.

Η διάρκεια καταγραφής κάθε δοκιμασίας θα είναι 30 δευτερόλεπτα ενώ η καταγραφή της σταθερότητας του τρόμου θα γίνει σε 4 σειρές των 30 δευτερολέπτων (συνολική διάρκεια καταγραφής 2 λεπτά).

Θα υπολογίζεται η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων του τρόμου (RMS, root mean square) ως μέτρο της έντασης του τρόμου σε κάθε συνθήκη. Στη συνέχεια θα διενεργείται φασματική ανάλυση κατά Fourier (FFT, fast Fourier transform) των εποχών των 30s και θα υπολογίζεται η κύρια συχνότητα (PF, peak frequency), η μέση συχνότητα (MF, mean frequency) και συχνότητα συγκεκριμένου μέρους του φάσματος (FF, fractile frequency). Η FF αντιπροσωπεύει εκείνη τη συχνότητα κάτω από την οποία βρίσκεται το εμβαδό συγκεκριμένου ποσοστού.

Το κλινικό σκέλος της μελέτης θα περιλαμβάνει την αξιολόγηση του τρόμου με βάση την κλίμακα τρόμου Fahn-Tolosa-Marin (FTM Tremor scale) καθώς επίσης δημογραφικά στοιχεία, οικογενειακό ιστορικό, έναρξη και διάρκεια νόσου και φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αφού οι εξαχθείσες παράμετροι (RMS, PF, MF και FF) ελεγχθούν ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους θα γίνουν δύο ειδών αναλύσεις:

1. Σύγκριση της επιρροής των διαφορετικών συνθηκών επάνω στις παραμέτρους τρόμου εντός κάθε ομάδας (within group analysis για DT, ET ή PD) με repeated measures ANOVA
2. Σύγκριση της επιρροής της ασθένειας σε κάθε παράμετρο τρόμου (between groups analysis) με one way ANOVA.

RESEARCH PROPOSAL FOR THE DOCTORAL THESIS OF ATHINA ZACHOU, MD

TITLE:

ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF TIME SERIES OF TREMULOUS
HYPERKINETIC DISORDERS

DOCTORAL CANDIDATE: ATHINA ZACHOU

SUPERVISORY COMMITTEE:

LEONIDAS STEFANIS (PRINCIPAL SUPERVISOR)
KONSTANTINOS POTAGAS
THOMAS ZAMPELIS

INTRODUCTION

Tremor is defined as a movement disorder characterized by an involuntary rhythmic sinusoidal oscillation of a body part and it is the most common movement disorder.

It can be part of the phenotype or the unique clinical manifestation of a disorder. According to the International Parkinson and Movement Disorder Society [IPMDS] and the new consensus criteria for classifying tremor disorders (Bhatia KP, Deuschl et al.-2018), tremor classification has two main axes: clinical features (Axis 1) and etiology (Axis 2).

Essential tremor is an isolated tremor syndrome of bilateral upper limb postural or kinetic tremor, with or without tremor in other locations (e.g., head, voice, or lower limbs), at least 3 years' duration and absence of other neurological signs, such as dystonia, ataxia, or parkinsonism. It is a tremor of low amplitude and frequencies 8-12Hz. It can be rarely seen at rest and remains consistent regarding frequency and amplitude during other movements (movement of the tremulous or another body part).

On the contrary, parkinsonian tremor is typically a 4- to 7-Hz rest tremor of the hand ("pill-rolling" tremor), lower limb, jaw, tongue, or foot. This is called classic parkinsonian tremor. Other types of tremor may coexist in patients with parkinsonism, such as postural or kinetic tremor with the same or different frequency as the rest tremor. The subsidence of rest tremor may be followed by delayed re-emergence of tremor when a new limb posture is sustained (re-emergent tremor).

In 1998, International Parkinson and Movement Disorder Society - IPMDS (Deuschl et al.-1998), distinguished two tremor entities: dystonic tremor, which is the tremor in the body part affected by dystonia and tremor associated with dystonia (TAWD), if dystonia and tremor are found in different body parts. It can be seen in generalized, focal or segmental, primary either secondary dystonia. Dystonic tremor share an asymmetric postural or kinetic appearance and have a greater tendency to vary with different postures (null point) or voluntary motor tasks (task specific tremor) than other tremors. By definition, it starts at or after dystonia onset. It disappears with sensory tricks (geste antagoniste) (Elbe R.-2013). It is spontaneous, oscillatory, rhythmical, although often inconstant and jerky patterned movement produced by contractions of dystonic muscles often exacerbated by an attempt to maintain primary (normal) posture, with larger and less consistent amplitude than ET and with a frequency range from 4Hz to 12Hz (most common frequency range 6-8Hz) (Jedynak et al.-1991). It is considered to be a manifestation of primary dystonia, as it is a rare characteristic of secondary dystonic syndromes, with most common appearance on head or upper limb. Manifestation of tremor in dystonia varies between 17-34% in different studies (Berardelli A. et al.-2013; Pandey S. & Sarma N.- 2016; Helmich RC et al -2018).

According to the new consensus criteria (International Parkinson and Movement Disorder Society - IPMDS) (Deuschl, Bhatia K. et al-2018), dystonic tremor syndromes are tremor syndromes combining tremor and dystonia as the leading neurological signs, including dystonic tremor and tremor associated with dystonia (TAWD).

Nevertheless, dystonic tremor is still an underdiagnosed entity, mostly when it comes earlier than dystonia, whereas functional tremor is the most common alternate diagnosis for dystonic tremor.

PURPOSE

It is a longitudinal electrophysiological study of dystonic, parkinsonian and essential tremor in rest and various clinical conditions.

There is a variety of studies regarding electrophysiological characteristics of dystonic tremor (*Rivest J. and Marsden C.D.- 1990; Jedynak et al.-1991; Poewe W et al.-2000*). During all these recordings, it has been used a different combination of clinical conditions which seem to be extremely useful for the differential diagnosis of functional movement disorders (*Hallet M. et al-2003; Hallet M.-2010; Apartis E.-2013; Brittain JS, Brown P. et al.-2016; Schwingenschuh P. & Deuschl G.-2016*).

All these clinical conditions have been used in the diagnosis of functional tremor. Regarding other tremor syndromes, many of them have been used during electrophysiological recordings, with a different combination in every study, but never all the conditions in their entirety in one study.

The aim of the present study is the recording of different tremors during all clinical conditions which are mentioned in literature, in an attempt to create a battery of electrophysiological tests which could contribute to the diagnosis of tremulous disorders in every day clinical practice.

METHOD

In the present study, there will be included 20 patients with dystonic tremor, 40 patients with essential tremor and 40 patients with parkinsonian tremor, all meeting accepted clinical criteria (*Deuschl et al.-1998*). The participants are patients from the outpatient movement disorders clinic of Eginition Hospital.

An accelerometer will be used for the recordings, placed on the most tremulous body part of each patient. Surface EMG will also be obtained from both upper limbs' muscles groups. The duration of each recording will be 30s. Each 30s epoche will be analyzed using fast Fourier transform (FFT) and the following parameters will be calculated: root mean square (RMS), mean frequency (MF), peak frequency (PF) and fractile frequency (FF).

The clinical part of the study will include evaluation of tremor, using Fahn-Tolosa-Marin tremor Scale (FTM), as well demographic information, family history, medication and disease duration of the participants.

STATISTICAL ANALYSIS

Repeated measures ANOVA will be used to compare the influence of clinical conditions on the parameters of tremor (RMS, RF, MF, FF) (within group analysis for DT, ET and PT) and one-way ANOVA to compare the influence of disease on tremor's parameters (between groups analysis).