

Válasz Prof. Dr. Halász Péternek

a „Mozgatórendszer élettani és kóros működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata” című

MTA doktori értekezésem bírálatában feltett kérdéseire.

Tisztelettel köszönöm Professzor Úr bírálatát, amely sok munkát adott, de megjutalmazott azzal, hogy észrevételeit a fiziológia közös nyelvén, kiemelkedő tájékozottságát bizonyítva tette meg.

Válaszaim a következők:

1) Negatív tapasztalat az, hogy a szofisztikált módszerek alkalmazása és szisztematikus vizsgálatok végzése ellenére kevésbé jutottunk közelebb a tremor pathofiziológiájának megértéséhez.

Ez valóban így van. A Parkinson-kórban jelentkező tremor kialakulására vonatkozóan az utóbbi években lényeges új adatot nem közöltek.

Az esszenciális tremorral kapcsolatban Elan D. Louis munkacsoportja a Columbia Egyetemen New Yorkban számos új kutatási irányt nyitott. Az évtizedekkel ezelőtt végzett post-mortem hisztopatológiai vizsgálatok nem találtak eltérést. Az utóbbi években azonban a betegek egy részében a locus ceruleusban Lewy-testeket, a cerebellumban Bergmann gliozist és Purkinje-sejt vesztést mutattak ki (*Louis ED et al. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. Lancet Neurol. 2010;9:613 - 622.*). A Purkinje-sejtek axonjaiban torpedokat azonosítottak (*Louis ED et al. Emerging neuropathology of essential tremor. Mov Dis 2008;23:174-182.*), és MR vizsgálatokkal is igazolták a cerebellum degenerációját (*Nicoletti G, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. Neurology. 2010;23;74:988-94.*). Megállapították, hogy a tremor mellett kimutatható szaglászavar (*Applegate et al. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder Park Rel Dis 2005;11:399-402*), hallászavar (*Ondo et al. Hearing impairment in essential tremor. Neurology 2003;61:1093–1097*), járászavar (*Stolze H et al. The gait disorder of advanced essential tremor. Brain 2001;124: 2278–2286.*), a ritmusos mozgások károsodása (*Farkas et al. Impaired rhythm generation in essential tremor. Mov Disord 2006;21:1196-1199.*).

A kutatások alapján Louis és munkatársai új hipotézist állítottak fel, mely szerint az ET az idegrendszer primer degeneratív betegsége.

2) Annak ellenére, hogy a módszertani megközelítés az egyik erős oldala a munkának, az opponens számára hiányzanak fontos korszerű megközelítések. Ilyen a TMS alkalmazása, a HFO jelenségek vizsgálata és a high definiton (HD) EEG használata. Az utóbbi különösen a többször is említésre kerülő SMA komponens nagyobb lokalizációs erejű vizsgálatára lett volna alkalmas. Az SMA-val való összefüggés vizsgálatában esetleg a „Bereitschaft-potenciál” regisztrálása, az elektrofiziológiai mozgás-vizsgáló batteria részeként szintén rendelkezésre állt volna. Egyébként az egész munkában inkább módszer-specifikus, mint problémáspecifikus megközelítés dominál, ami persze jól tükrözi a klinikai kutatás

nyilvánvaló korlátait. Pld az opponens számára érdekesnek tűnne egy a mozgástervezés-mozgásindítás-kivitelezés és befejezés tengely mentén történő elemzés, általában és a tremorok szintjén is.

A transzkraniális mágneses stimulálással (TMS) kapcsolatos kísérleti tervek készen állnak, és erre vonatkozóan néhány előzetes mérés elkészült. A módszert, mellyel az agy 1,5-2 cm vastag felszíni rétegét non-invazív módon ingerelni tudjuk, 1985-től használják klinikai kutatásokban (*Barker AT et al. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. Lancet 1985;1:1106-1107.*). A TMS a mozgatórendszer vizsgálatának egyszerű eszköze, segítségével az agykéreg ingerlésével meghatározható a corticospinalis pálya vezetési ideje, az aktivációs küszöb, mérhető a motoros kiváltott válasz amplitúdója és a centrális silent periódus időtartama. Repetitív (alacsony frekvenciájú, 1-5 Hz) vagy páros mágneses ingerléssel vizsgálhatók az intra- és interhemispheriális (transcallosalis) kapcsolatok. Parkinson-kórban a motoros vezetési időt a legtöbb vizsgálatban normálisnak találták (*Abbruzzese G et al. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. Mov Disord 1997;12:315-321.*), azonban néhány esetben a vezetési sebesség a szokásosnál gyorsabb volt (*Diószeghy P et al. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999;39:101-105.*). Az aktivációs küszöb, mely a motoneuron rendszer ingerlékenységét jelzi, nem változik Parkinson betegekben (*Strafella AP et al Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. Clin Neurophysiol 111:1198-202, 2000.*). A páros stimulálással végzett vizsgálatok szerint Parkinson-kórban az intracorticalis gátlás zavara mutatható ki (*Chen R. et al. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2001;112:600-607.*).

Esszenciális tremoros betegeknél az elsődleges motoros kéreg TMS ingerelhetősége normális (*Romeo S. et al.. Cortical excitability in patients with essential tremor. Muscle & Nerve 1998;21:1304-1308.*). A cerebellum alacsony frekvenciájú repetitív stimulálása rövid időre csökkenti az esszenciális tremort (*Gironelli A. et al. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. Arch Neurol 2002;59:413-417.*).

A tervezett kísérletekben vizsgálánk, hogy miképpen befolyásolja a TMS ingerlés a tremor paramétereit, ha a cerebellum felett alacsony frekvenciájú stimulálást alkalmazunk a tremor különböző meghatározott fázisaiban, továbbá ha a primer motoros kérget, ill. a premotor és a szupplementer motoros areát ingereljük.

A high frequency oscillation (HFO) jelenségek vizsgálatát technikai ok korlátozza, ugyanis a rendelkezésünkre álló EEG berendezéssel 70 Hz-es felső szűrővel és 128 Hz-es mintavételezési frekvenciával történt a regisztrálás.

Hasonlóképpen a high definition (HD) EEG módszerekhez sem állt rendelkezésre megfelelő berendezés.

Kornhuber és Deecke közlése óta a Bereitschaft potenciálnak (BP) a mozgás tervezésével és indításával kapcsolatos jelentősége jól ismert (*Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. Pflügers Arch 1965;284:1-17.*). Különböző mozgászavarokban részletesen vizsgálták a BP változásait már az 1990-es évek elejétől (pl. *Fewe AP. et al. Changes in movement-related cortical potentials in Parkinson's patients before and after treatment with levodopa. Neurophysiol Clin.*

1991;21:105-19., Cunnington R. et al. Movement-related potentials in Parkinson's disease. Motor imagery and movement preparation. Brain 1997;120:1339-1353.). Úgy ítéltük meg, hogy a rendelkezésünkre álló eszközparkkal a mozgászavarok kutatásának ezen területén nem tudtunk volna számottevő újat találni. A lokalizációs vizsgálatok, pl. az SMA lokalizáció pontosságát csak MEG segítségével lehetett volna javítani. Sajnos Magyarországon még nem működik ilyen berendezés.

A mozgástervezés-indítás-kivitelezés-befejezés tengelyre vonatkozó elemzés rendkívül érdekes, sajnos azonban részletes kifejtését korlátozza a válaszadás keretében rendelkezésre álló terjedelem. A témáról 2003-ban jelent meg Marjan Jahanshahi és Mark Hallett szerkesztésében egy 328 oldalas könyv „The Bereitschaftspotential: Movement-related Cortical Potentials”, címmel.

A mozgás tervezésének és megindításának elektrofiziológiai vizsgálatára alkalmas például a korábban már említett Bereitschaft potenciál, valamint a mozgást megelőző alfa és béta szinkronizáció/deszinkronizáció tanulmányozása. A mozgás tervezésével és befejezésével összefüggő események a mozgást követő szinkronizációs és deszinkronizációs folyamatok (post-movement responses), melyek egy része akkor is megjelenik, ha a mozgást a vizsgálati személy csak elképzei, de nem viszi végbe (Pfurtscheller G et al. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. Neuroimage. 2006;31:153-159.). Az utóbbi években számos olyan közlemény jelent meg, mely invazív módszerekkel (intracorticalis single vagy multiunit tevékenység mérése, vagy corticalis lokális tér-potenciálok vizsgálata), MEG adatokkal, valamint a modern képalkotókkal nyert újabb eredményekkel bővítette ki ismereteinket.

A kérdés jelentőségét és érdekességét az adja, hogy már most is számos kísérlet folyik a brain-computer interface (BCI) tökéletesítésének szándékával. Ezen kísérletek alapja az a feltételezés, hogy az akaratlagos mozgásokat a mozgató kéreg körülírt sejtcsoportjai működésének befolyásolásával, a mozgás elgondolása hatására valósítja meg az agyat a végtaggal összekötő eszköz. Már van olyan orthosis, melynek egyik működési eleme a mozgás elképzelése során kialakuló szinkronizációs és deszinkronizációs EEG jelenségek detektálása, és ennek alapján a mozgás módosítása (Pfurtscheller G. et al. Self-paced operation of an SSVEP-Based orthosis with and without an imagery-based "brain switch:" a feasibility study towards a hybrid BCI. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2010;18:409-414.)

3) A disszertáció végén említésre kerül, hogy 2003 óta működtettek egy tremorometriás szakrendelést, ahol közel 2000 beteget vizsgáltak. Miért nem használták fel ezen a nagy vizsgálati anyagtapszaltatait a doktori munkában?

A doktori értekezésben a mozgatórendszer működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálati lehetőségeire vonatkozó kutatási eredményeinket mutattam be, epidemiológiai adatokat nem tárgyaltam. A szakambulancia vizsgálati adatainak feldolgozása folyamatban van. A statisztikai elemzés érdekében egy internet alapú adatbázist hoztunk létre, melybe folyamatosan vesszük fel a betegek klinikai, epidemiológiai, valamint komplex tremorometriás adatait. Az alábbiakban néhány előzetes eredményt mutatok be. A vizsgált betegek többségét „tremor kmn.” diagnózissal utalták szakrendelésünkre, harmaduknál a vizsgálatot kérő orvos ET-t véleményezett, Parkinson-kór (PK) feltételezett diagnózissal a betegek 6%-a érkezett. A vizsgálat során a betegek közel

felénél ET-t állapítottunk meg, kevesebb, mint 10%-ban Parkinson-kórt illetve Parkinson szindrómát. A betegek közel harmadánál egyéb tremor szindrómát (gyógyszer által kiváltott tremor, pszichogén tremor, cerebellaris tremor, fokozott fiziológiás tremor) észleltünk. Az ET miatt küldött betegek 94%-ában a diagnózist a mérés alátámasztotta, a Parkinson-kór miatt vizsgálatra küldött betegeknél azonban csak 54%-ban igazolta a vizsgálat a feltételezett kórismét. A betegek 40 %-a a tremor kialakulását követő 1-5 évben orvoshoz fordult, 30%-uk azonban csak a tünetek jelentkezése után több, mint 10 évvel jelentkezett orvosnál. Az ET betegek 28%-a szedett antiparkinson szert, ezeket 4%-uk ítélte hatásosnak a tremor csökkentésében. Az összes ET beteg 14%-a szedett ET esetén törzskönyvezett gyógyszert. A továbbiakban a tremor paraméterek és a klinikai adatok korrelálása a feladatunk.

4) A mozgásszabályozó agyi hálózatról csak egy globális ábrát közöl (1. ábra) ami kevésbé alkalmas a ma már részben feltárt bonyolult funkcionális kapcsolatrendszer és különösen a tremorra vonatkozó ismeretek bemutatására. A mozgásszabályozás értelmezésében lezajlott szemléleti változások, a DBS műtétek tapasztalatai kevésbé érvényesülnek. Talán specifikusabb és nagyobb mértékben funkcionális ábrák hasznosak lehetnek volna. A releváns szerzőket is fel lehetett volna ezen tüntetni, ami eléggé elnagyolt. Az oszcillációk és a tremor kapcsolata különösen a jelenség hálózati szintjei részletesebb kifejtést érdemelték volna.

Valóban, az értekezésben szereplő ábra, mely a legfontosabb mozgásszabályozó köröket tünteti fel, nem tartalmaz a tremorra vonatkozó információt. A két leggyakoribb tremor, a Parkinson-kórban jelentkező és az esszenciális tremor pathomechanizmusával kapcsolatos adatokat, ill. az ezekre épülő hipotéziseket a megfelelő fejezetekben a szövegben ismertettem (ET 17,18,19 oldal, PT 24,25,26,27 oldal). A DBS műtétekből származó adatokat szintén említettem (17. ill. 26. oldal), bár kétségtelenül ennek részletesebb tárgyalása megfelelőbb áttekintésre adott volna alkalmat.

Érdemes kiemelni, hogy annak ellenére, hogy a PK-ban ill. ET-ban jelentkező remegés alapvetően más és más jelenség, a legfejlettebb eszközös vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy központi idegrendszeri generátoraik részben átfednek. Speciális koherencia és forrás-analízis vizsgálatok ugyanakkor azt igazolják, hogy míg az akaratlagos mozgásokban az információáramlás thalamo-kortikális irányban egyirányú, addig PK-ban és ET-ban kétirányú, tehát egy thalamo-kortiko-thalamikus körben záródik. Ez az új felismerés részben azt is megmagyarázza, hogy a kóros tremort miért nem lehet akaratlagosan megszüntetni, ill. hogy a magas frekvenciájú thalamus ingerlés miért bizonyul hatékony kezelésnek (*Muthuraman M. et al. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? NeuroImage 2012;60:1331–1339.*)

5) Hiányzik egy olyan összefoglalás, ami az eredményekre rálátást a saját vizsgálatoknál nagyobb perspektívából nyújtana.

Vizsgálataink a mozgásszervezés, ill. ezen belül is a tremorok mechanizmusával kapcsolatos kutatások adatait bővítik.

Számos elemzés felveti, hogy a különböző tremor típusokban a motoros kéreg eltérő mértékben, de részt vesz a tremorgenezisben. Saját vizsgálataink (*Tamás G. et al Contralateral voluntary hand movement inhibits human parkinsonian tremor and variably influences*

essential tremor. Neurosci Lett 2004;357:187-190.) ezt a feltételezést alátámasztották. Sturman és mtsai, ezen adataink felhasználásával tervezett kísérletben, melyben a subthalamikus mag mély agyi stimulálásával kezelt Parkinson-kóros betegek tremorát vizsgálták, azt bizonyították, hogy az ellenoldali kéz mozgása hasonló mértékben gátolja a kéz remegését, mint a STN stimulálása (Sturman et al. *Deep Brain Stimulation and medication for Parkinsonian tremor during secondary tasks. Mov Disord* 2007;22:1157–1163.) Ez a hatás a primer mozgató kéreg működésének befolyásolásával, a transcallosalis gátláson keresztül érvényesül. Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a tremor kezelésében a mozgatókéreg aktivitásának befolyásolása hatékony eszköz lehet, ahogy erre már korai kísérletek is utaltak. A kéreg részvételét bizonyítja Hullay professzor cikke 1955-ből, amelyben leírta, hogy a premotoros kéreg alámetszésével (topectomia) a tremor megszüntethető (Hullay J. *Újabb szempontok a parkinsonos tremor sebészetében. Ideggyógy Szle* 1955;8:1-5.). Moro és mtsai 2011-ben 6 ET-os és 5 Parkinson-kóros betegnél végeztek unilaterális subdurális mozgatókéreg stimulálást, és egy év követés után megállapították, hogy a kezelés ET-ban hatékony volt, míg Parkinson-kórban nem (Moro E *Brain* 2011;134: 2096-2105. *Unilateral subdural motor cortex stimulation improves essential tremor but not Parkinson's disease*).

Az utóbbi 10 évben több közlemény felhívta a figyelmet arra, hogy az esszenciális tremor nem monoszimptomás kórkép, hanem a remegésen kívül a cerebellum működészavarát bizonyító tünetek is megfigyelhetők. Ezen adatok alapján született meg az új hipotézis, amely szerint az ET a cerebellumot is érintő neurodegeneratív betegség (Louis ED. *Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? Arch Neurol.* 2009;66:1202-1208.). Adataink, melyeket ET-os betegek ritmusos kézmozgásainak vizsgálatával nyertünk, azt igazolják, hogy ET-ban jelentősen romlik a ritmustartás, ami a cerebellum érintettségét tükrözi (Farkas Zs, Szirmai I, Kamondi A.. *Impaired rhythm generation in essential tremor. Mov Disord* 2006; 21:1196-1199). Ezt a közleményünket idézik az új hipotézis alátámasztására, Lorenz és Deuschl „Update on pathogenesis and treatment of essential tremor” című közleményükben (*Curr Opin Neurol* 2007;20:447–452) valamint R. Elble a „Milestones in Tremor Research” című cikkben (*Mov Disor* 2011; 26:1096-1105).

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a mozgást követő béta szinkronizáció latenciája esszenciális tremorban megnyúlik, ami a mozgató kéreg kóros működésre utal ebben a kórképben (Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. *Delayed beta synchronization after movement of the more affected hand in essential tremor. Neurosci Lett* 2006; 405:246–251). Louis és mtsai erre az eredményre hivatkozva vetették fel, hogy esszenciális tremorban előfordulhatnak tükörmozgások, mely jelenség szintén az agykéreg működészavarára utal. Eredményeik azt igazolják, hogy esszenciális tremorban a tükörmozgások háromszor gyakrabban fordulnak elő, mint az egészségeseknél. A kéreg működészavara esszenciális tremorban tehát valószínű, pontos természetének meghatározása további vizsgálatokat igényel (Louis E et al. *Mirror Movements in Patients with Essential Tremor Mov Disord* 2009;24: 2211–2217).

Papapetropoulos és mtsai a Stanford Egyetemen és a Miami Egyetemen a CATSYS berendezést kísérleti eszközként használják a mély agyi stimulátor beültetés során a tremor és a bradykinézia monitorizálására (Papapetropoulos S, Jagid JR, Sengun C, Singer C, Gallo BV. *Objective monitoring of tremor and bradykinesia during DBS surgery for Parkinson's disease. Neurology,* 2008;70:1244–1249). Közleményükben (Papapetropoulos S, és mtsai *Objective Quantification of Neuromotor Symptoms in Parkinson's Disease: Implementation of a Portable, Computerized Measurement Tool Parkinson's Disease.* 2010, doi:10.4061/2010/ 760196) felhívják a figyelmet eredményeinkre, melyek azt bizonyítják, hogy a tremor és a mozgászavar

kétoldali mérésével a két leggyakoribb tremor szindróma, az esszenciális- és a Parkinson-tremor már a betegség korai stádiumában is elkülöníthető (*Farkas Zs. et al. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. Park Rel Disord 2006;12:49–55*). A CATSYS rendszert kifejlesztő cég (Danish Product Development Ltd., vezetője John Hebbol), kutatási eredményeink alapján együttműködésre kérte fel munkacsoportunkat a rendszer továbbfejlesztésére. A közös munka eredményeképpen 2 hónapja tesztelhetjük az új prototípust, mely már a két oldalon párhuzamosan képes a tremort regisztrálni. Jelenleg folynak az egészségesek értékeit tartalmazó adatbázis létrehozásához szükséges vizsgálatok. Az új rendszer tartalmaz egy intraoperatív mérések végzésére alkalmas modult is, mely DBS beültetés során használható.

6) Nem látok a jobb/bal-oldal megjelölésén túl domináns/subdomináns megkülönböztetést. A dominanciának ezek szerint nincs semmi szerepe a tremor jelenség kialakulásában? Vizsgálták ezt?

A Parkinson-betegek több mint felében egyértelmű különbség van a két oldal között a tünetek súlyosságát illetően (*Toth C. et al. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. Mov Disord 2004; 19: 151–57.*), ami a betegség során mindvégig fennmarad.

Arra vonatkozóan, hogy a tünetek a test jobb vagy a bal oldalán kezdődnek gyakrabban, ill. hogy a kezesség befolyásolja-e a tünetek kialakulását, az adatok ellentmondásosak. Stochl J és munkatársai azt közölték, hogy a kezesség alapján nem lehet megjósolni, hogy a tünetek melyik oldalon jelentkeznek először (*Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:1836-1839.*). Uitti és mtsai (*Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. Neurology. 2005;64:1925-1930.*) viszont 1277 Parkinson-kóros beteg vizsgálata alapján azt találták, hogy jobbkezesekben gyakrabban kezdődik a betegség a jobb oldalon, míg balkezesekben a bal oldalon. Ezt támasztja alá van der Hoorn és kollégái meta-analízise, melyben több mint 4000 PK beteg adatai alapján megállapították, hogy a jobb kezesek közel 60%-ában a jobb oldalon, és a bal kezesek 60%-ában a bal oldalon kezdődtek a tünetek (*Handedness correlates with the dominant parkinson side: A systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2012;27:206-210.*)

Ahogy azt a dolgozat 51. oldalán említtem, a kezesség a mozgást követő béta szinkronizáció mértékét egészségesekben befolyásolja, azaz a PMBS a kontralaterális oldalon a nem-domináns kéz mozgása után nagyobb, mint a domináns kéz mozgása után (*Stancak és Pfuerscheller Event related desynchronisation of central beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and non-dominant hand. Cogn Brain Res 1996;4:171-183.*). A mi első vizsgálatunkban (PMBS féloldali tremordomináns Parkinson-kórban, 41. oldal) 10 beteg vett részt, valamennyi jobbkezes volt, 6-nak a bal és 4-nek a jobb oldalon volt tremora. A jobb és a bal kéz mozgását követő PMBS nagysága az ipszi- és kontralaterális félteke felett megegyezett. Ennek egyik lehetséges oka a dolgozatban pontosan tárgyalt módszertani különbség a két vizsgálat között, de véleményünk szerint valószínűbb, hogy a jellegzetesnek tartott predomancia eltűnése a betegség által okozott működészavar egyik megnyilvánulása.

7) A PMBS érintettségének mértéke nem változhat a Hoehn-Yahr stádiumok szerint. Ha igen ezt miért nem vizsgálták?

A mozgással összefüggő kérgi válaszok a betegség előrehaladásával bizonyosan változnak, azonban a PMBS ilyen jellegű eltéréseit Parkinson-kórban még nem vizsgálták. A kérdés megválaszolása fontos adatokat nyújthatna a kórkép pathofiziológiájának megismeréséhez. A vizsgálat sikerének záloga a homogén betegcsoport kiválasztása. A Hoehn-Yahr skála globális állapotot mér, a különböző tünetek súlyossága ezzel a teszttel nem ítéhető meg. Mivel nem ismert, hogy a különböző motoros tünetek miképpen befolyásolják a mozgásfüggő ERD/ERS jelenségeket, minden motoros tünetre vonatkozóan homogén betegcsoportokat kell létrehozni, ami rendkívül körültekintő betegkiválasztást igényel.

8) A PMBS válaszok a 4. ábra tanúsága szerint két népességre oszthatók a válasz-maximum latenciája szerint. Ezt a paramétert nem látom érvényesülni. Nem lenne jelentősége?

A 4. ábra azt mutatja be, hogy az un. grand average módszerrel végzett átlagképzés (piros vonal, ill. piros négyzet) során a PMBS maximális értékének időbeli változékonysága miatt (jitter) jelentősen lecsökken a grand average görbe maximális PMBS értéke. Ez a hatás az élettani reakció mértékét eltorzítja. Ennek kivédésére, ebben a témakörben elsőként az irodalomban, a PMBS átlagot az individuális relatív teljesítmény görbék maximális értékeinek átlagolásával nyertük. Az így kapott adatok alkalmasabbak a finom interhemispheriális különbségek kimutatására, mivel figyelmen kívül hagyható a PMBS egyéni latencia-variabilitása.

9) Említésre kerül a gap-junctionok esetleges szerepe a tremorban. Vizsgálták valaha ezeket célzó gyógyszerelés hatását? Hasonló kérdés, hogy a Valproat-on túlmenően más GABA rendszerre ható szer tremor keltő vagy gátló hatását vizsgálták?

Jól ismert tény, hogy az alkohol, mely gap-junction gátló szer, jelentősen csökkenti az esszenciális tremort (*Mostile G and Jankovic J. Alcohol in Essential Tremor and Other Movement Disorders Mov Disord 2010;25:2274–2284.*). A nu. olivaris inferiorban, mely az egyik lehetséges generátor ET-ban, a neuronok közel 50%-a gap-junctionok közvetítésével áll egymással kapcsolatban, mely a membránpotenciál oszcilláció szinkronizálódását biztosítja. A szinkron aktivitás a kúszórostokon keresztül jut el a cerebelláris Purkinje-sejtekhez. Az alkohol az olivaris oszcillációt gátolja, és feltehető, hogy ez az olivo-cerebelláris mechanizmus csökkenti az ET-t. Jól ismert azonban, hogy alkohol megvonás után kifejezett kinetikus tremor jelentkezik. Az olivaris magból készített szeleteken végzett intracelluláris elvezetés azt bizonyította, hogy az alkohol csökkenti az oszcillációt, azonban az alkoholnak a tápoldatból történő kimosása után a korábbihoz képest fokozott oszcilláció jelenik meg. Ez a rebound jelenség magyarázhatja a klinikai gyakorlatban oly sokszor észlelt tremort delírium tremensben. (*Loewenstein Y. et al. A possible role of olivary gap-junctions in the generation of physiological and pathological tremors. Molecular Psychiatry 2002;7:129-131.*)

Az ET harmaline modelljében, egérben a gap-junctionokra ható carbenoxolone és mefloquine, jelentősen csökkentette a tremort. Ugyanebben a kísérletben 4 esszenciális tremoros betegnek adtak 12 héten keresztül mefloquine-t, azonban ez nem befolyásolta a kézremegést. (*Martin FC. et al. Carbenoxolone and mefloquine suppress tremor in the harmaline mouse model of essential tremor. Mov Disord 2006;21:1641–1649.*)

Több GABA rendszerre ható szer tremorra gyakorolt hatását vizsgálták.

A gabapentin, amely GABA analóg, bizonyos vizsgálatokban mérsékelten csökkentette az ET-t, azonban vannak ennek ellentmondó eredmények is (*Ondo W et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. Mov Disord 2000;15:678–682.*)

A topiramate, melynek szintén van GABA agonista hatása is, ugyancsak csökkenti a tremort (*Connor GS. et al. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmacol. 2008;31:97–103.*).

A zonisamidot, a mely részben a GABA reuptake gátlásával emeli a GABA koncentrációt, szintén vizsgálták, az eredmények ellentmondásosak, és a mellékhatások miatt sok beteg kiesett a vizsgálatokból (*Morita S et al. Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. Parkinsonism Relat Disord 2005;11:101–103.*).

A valproáton kívül más antiepileptikumról is ismert, hogy mellékhatásként tremort okozhat, ugyanakkor kvantitatív vizsgálatokat nagyobb betegcsoportokon alig végeztek. A tiagabine dózisfüggő módon a betegek akár 21%-ában is kiválthat kézremegést (*Morgan JC. Drug-induced tremors. Lancet Neurology 2005;4:866–876.*)

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

Budapest, 2012. február 29.

Tisztelettel:

Dr. Kamondi Anita