

Válasz Prof. Dr. Janszky József

a „Mozgatórendszer élettani és kóros működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata”

című MTA doktori értekezésem bírálatában feltett kérdéseire.

Köszönöm, hogy Janszky Professzor Úr alaposan és elmélyülten foglalkozott az értekezésemmel. Kérdéseire a válaszokat az alábbiakban adom meg.

Bevezetés fejezet:

1. 12. oldalon előbb megemlíti a „fiziológiás” tremor jelletét, később – és a dolgozat során számos alkalommal – „tremor” kifejezés alatt egyértelműen betegségről beszél. Ez elsősorban nem a szerző, hanem a szakirodalom és a szakterület szakkifejezéseinek pontatlanságát tükrözi.

Valóban, fiziológiás nyugalmi és posturalis tremora minden egészséges embernek van (*Brumlik J. On the nature of normal tremor. Neurology 1962;12:159–179., Halliday AM and Redfearn JW. An analysis of the frequencies of finger tremor in healthy subjects. J Physiol 1956;134:600–611.*), azonban amplitúdója alacsony, a mindennapi feladatok ellátását nem zavarja, és csak kvantitatív módszerekkel mutatható ki. A szakirodalomban, ahogy azt a bíráló is megjegyezte, a tremor kifejezés általában a kóros jelenségre utal. Amennyiben az élettani tremorról van szó, akkor ezt mindig specifikálják. Természetesen helyesebb lenne minden esetben pontosan meghatározni, hogy milyen típusú tremorra vonatkozik a megállapítás.

2. Az 1. táblázat s szerző állítása szerint tremorral járó gyakoribb kórképeket sorol fel. A felsorolt kórképek némelyike nemhogy nem gyakori, hanem olyan betegség, amelyet hazánkban mégcsak nem is diagnosztizáltak – legalábbis erről nincs publikáció.

A táblázat a Movement Disorder Society tremorokra vonatkozó konszenzus közleményének alapján készült (*Deuschl et al. Mov Disord 1998;13.Suppl 3:2-23*), melyben több mint 100 tremorral járó kórállapotot tüntetnek fel. Az 1. táblázatban gyakoriságuk sorrendjében tüntettem fel 18 betegséget, ill. betegségcsoportot. A második oszlop alján szereplő familiáris intenciós tremor lipofuscinózissal valóban a ritka betegség. Az EU meghatározása szerint ritka betegségnek számít az, amelynek előfordulási aránya 1:2000 vagy kevesebb. A ritka betegségek adatbázisában a Parkinson-kór és az esszenciális tremor is megtalálható (<http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases>).

3. A 16. oldal 1. bekezdése nemigen tartalmaz egyetlen konkrét információt sem.

Ebben a bekezdésben azokat a publikációkat mutattam be, melyek a tremorok osztályozásával kapcsolatos legfontosabb kritériumokat tartalmazzák. Ezek konkrét információk, mert a közlemények képezik az alapját a klinikai elkülönítő diagnosztikai munkának.

4. A 28. oldal 2. bekezdése (Az EEG háttértevékenységének változásai...) számos olyan kijelentést tartalmaz, mely kizárja az alternatív lehetőségeket. Ilyen például:

„Az EEG háttértevékenységének változásai matematikai módszerekkel pontosan mérhetők és elemezhetők”. Ettől az idilli állapottól még messze vagyunk. Sokan az EEG-t „elemző” matematikai módszerek helyességét is megkérdőjelezzik. Semmilyen fizikai mérés eredménye nem írható le teljes pontossággal, matematikai módszerekkel, különösen igaz ez az EEG-re. A következőkben sem világos, hogy a szerző „fizikai” vagy „biológiai” definíciókat használ. A szerző állítása szerint: az „EEG szignál szinuszoid függvények és zaj keveréke”. Egyrészt egy „jel” nem tartalmaz „szinuszoid függvényeket”, maximum szinuszoid hullámokat vagy szinuszfüggvényekre bontható. A „szinuszoid hullámok és zaj egyvelege” igaz bármilyen folytonos szignálra, attól függ mit értünk „zaj” alatt. Fizikai értelemben a „zaj” alatt rövid idő nem-periodikus hullám jelenik meg, ezzel szemben a „zaj” biológiai értelemben teljesen mást jelent. A fiziológiai méréseknél jelet és zajt különböztetünk meg, ahol a „jel” hasznos információt hordoz, míg a „zaj” kiszűrhető. A biológiai „zaj” írhat le szinusz függvényt (például a váltóáram, mely az egyik leggyakoribb biológiai értelemben „zaj”, matematikai értelemben azonban szinuszfüggvény. Tehát attól, hogy valami szinusz-hullám még nem jelenti azt, hogy nem tartozik a „zaj” kategóriába.

Köszönöm a Bíráló pontosítását az EEG jel és zaj jelenségeivel kapcsolatban. Erre a megkülönböztetésre annál is inkább szükség van, mivel az utóbbi évek kutatásai alapján felvetődött a kérdés, hogy a jelek random változása, azaz a „zaj” a biológiai rendszerekben elhanyagolható-e, vagy hasznos jel. Az idegtudományban régi álláspont, hogy az akciós potenciálok tüzelési frekvenciájának variabilitása nagy jelentőségű „zaj”. Zaj-szerűek pl. molekuláris szinten a változatos tér- és időbeli skálán megjelenő transzkripció-s-transzláció folyamatok, amelyek befolyásolják az ion csatorna sűrűséget, ami hatással van a tüzelési mintázatra. Kísérletes idegtudományi eredmények bizonyítják, hogy nem-lineáris rendszerekben a „zaj” adott körülmények között javítja az információ feldolgozást (stochasztikus rezonancia jelensége) (Swain PS, Longtin A. Noise in genetic and neural networks. *Chaos*. 2006;16:026101.) Erre vonatkozóan már nem csak a neuronális kapcsolatok szintjén, hanem a neuron-glia rendszerben is fontos eredmények születtek (Yarom Y, Hounsgaard J. Voltage fluctuations in neurons: signal or noise? *Physiol Rev*. 2011;91:917-929.).

5. 33-38. oldalon a „komplex tremorometria” definíciója nem világos. Legtöbb szerző ez alatt két oldali, időben szinkron (szimultán) EMG és accelerometria elvégzését érti. Ezzel a módszerrel Gironell és mtsai (2004) 300 beteg bevonásával, 6 neurofiziológiai kritérium alapján 98%-os specificitással és 82%-os szenzitivitással diagnosztizálni tudták az ET-t posturális tremorban szenvedő betegeknél. A szerző ezt az úttörő közleményt nem idézi, holott, a dolgozat egyik fő témája a tremor típusok elkülönítése neurofiziológiai kritériumok alapján.

Munkacsoportunk gyakorlatában a komplex tremorometria nem az EMG-vel és accelerométerrel a két oldalon szimultán regisztrált tremort jelenti, hanem azt a módszert, amellyel a beteg kézremegésének, ritmusos mozgásainak kvantitatív jellemzőit, valamint a reakcióidőt mérjük, és az ezekből származó adatokat egymással való összefüggésükben értékeljük. Erre utal a 34. oldalon olvasható rövid megfogalmazás:

A tremor különböző fizikai paramétereinek valamint a mozgásszabályozás összetett zavarának egyszerű tesztekkel történő objektív meghatározása egyaránt szükséges (Szirmai I, et al. *Elektrofiziológiai vizsgálatok Parkinson-betegségben. In: A Parkinson-kór és kezelése. Ed.:*

Takáts A., Szirmai I. *Goatic System*, 1998. pp.:11-25.). Ezen vizsgálatok együttesen alkotják a komplex tremorometriát (Farkas Zs, et al. *Complex tremor analysis in the diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2004;19:445., Farkas Zs, et al. *Komplex tremorometria az esszenciális tremor és a Parkinson-kór elkülönítésében*. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2006;59:45-55.).

A definíciót valóban ki kell egészíteni azzal, hogy mind a tremort, mind a ritmusos mozgásokat mindkét oldalon vizsgálni kell, mivel a különböző paraméterekben megfigyelhető oldalkülönbség fontos differenciáldiagnosztikai információt hordoz. Vizsgálatainkban a két kéz motoros működést egymást követően mértük.

Gironell és mtsai „Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study” (*J Clin Neurophysiol*. 2004;21:446-450.) című munkájukban a tremort csak azon az oldalon regisztrálták, melyen a remegés erősebb volt, a ritmusos mozgásokat pedig egyáltalán nem vizsgálták. A közlemény és saját munkánk módszertani különbsége az oka annak, hogy az értekezésben, a több mint 300 hivatkozás között, a bíráló által említett cikket, amelyet megjelenése óta a Web of Science szerint 13 alkalommal idéztek, én nem citáltam.

6. A 35. oldalon a 2. táblázatban hiányolom az irodalmi idézeteket a gyakori tremort okozó gyógyszerek felsorolásában. Saját klinikai gyakorlatban ritkán láttam lamotrigin-indukálta tremort – ezen gyógyszer inkább mioklónust provokál – honnan van ez az adat és milyen gyakori ez a mellékhatás? A táblázat a szöveg szerint „nem neurológiai betegségekből” használt gyógyszereket sorol fel, holott ezen a gyógyszerek többsége neurológiai kórképekben is használatos.

Nagyon sajnálom, hogy a hivatkozás a táblázat alatt nem szerepel. Az adatok John C Morgan és Kapil D Sethi „Drug-induced tremors” című közleményéből származnak, mely a *The Lancet Neurology*-ban jelent meg (2005;4:866-876).

Az antiepileptikumok által okozott remegéssel kapcsolatban csak kevés közlemény található. Ezek nagy része a klinikai gyógyszervizsgálatok nemkívánatos mellékhatás jelentéseiből származó adatokon alapul, és nem kvantitatív elemzésen. Az alábbiakban néhány példát említek:

A tiagabine dóziszfüggő módon okoz klinikailag észlelhető tremort a betegek 21%-ában 56 mg-os adag, 14%-ában 32 mg-os adag mellett (<http://www.rxlist.com/gabitril-drug/side-effects-interactions.htm>, letöltve 2012. febr.). A gabapentin add-on terápiában a betegek 6.8 %-ában okoz remegést (<http://www.rxlist.com/neurontin-drug/side-effects-interactions.htm>, letöltve 2012. febr.).

A lamotrigine valóban okoz myoklónust és choreát. A klinikailag is észlelhető tremor-mellékhatás monoterápiában ritkább (Das KB. *Unusual side effects of lamotrigine therapy*. *J Child Neurol*. 2003;18:479-480. Yang JH. *Action tremor associated with lamotrigine monotherapy*. *J Mov Disord* 2010;3:18-19.), adjuváns kezelés esetén gyakoribb (<http://www.rxlist.com/lamictal-drug.htm>, letöltve 2012. febr., Reutens DC et al. *Disabling tremor after lamotrigine with sodium valproate*. *Lancet* 1993; 342: 185–86.).

A valproát által okozott mozgászavarral kapcsolatos vizsgálataink eredményei alapján valószínű, hogy annak ellenére, hogy a lamotrigint szedő betegeknél klinikailag csak ritkán észlelhető kézremegés, a kvantitatív analízis az élettani tremor paraméterek változását mutatná. Ezt a feltételezést előzetes vizsgálataink alátámasztották, a további adatgyűjtés folyamatban van.

Célkitűzések fejezet:

Ennek a fejezetnek rendszerint lényegre törőnek, rövidnek és világosnak kellene lennie kizárólag a kérdésfelvetésekre koncentrálni. Itt feleslegesnek érzem a rövid bevezetést. Minek, ha egyszer már volt egy bevezetés fejezet? Ezt a részt esetleg a bevezető végére, mint „összefoglalót” lehetett volna illeszteni. Nem világos, hogy hogyan jön két célkitűzés közé a tremorometriáról szóló mondat, hiszen az módszer és nem célkitűzés. A dolgozatban egy speciális (CATSYS) rendszer standardizálásáról van szó, és nem a komplex tremorometria megalkotásáról.

Elfogadom a Bíráló megjegyzését azzal kapcsolatban, hogy a vizsgálatok céljainak pontos meghatározása előtti bekezdés a bevezető fejezet végére illeszthető.

A tremorometriáról szóló mondat az azzal kapcsolatos vizsgálatok célkitűzései előtt olvasható. Azért éreztem szükségesnek a beillesztését, mert a módszerek a két kutatási témakörben jelentősen eltérnek egymástól.

„Klinikai vizsgálatok” fejezet:

52. oldal

A Parkinsonos és ET betegek életkora között átlagos 10 év különbség van. Bár ez nem-szignifikáns, a statisztikai szignifikancia hiánya eredhet a kicsi esetszámból (összesen 10-10 betegről van szó). Kérdésem: az életkori eltérés vajon befolyásolhatta-e az eredményeket?

A nyugalmi, ill. a poszturális fiziológiás tremor frekvenciája és amplitúdója nem változik az életkor előrehaladásával (*Raethjen J. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. Clin Neurophys 2000; 111:1825–1837.*) Mind az esszenciális tremor mind a Parkinson-kórban jelentkező tremor frekvenciája az életkor előrehaladásával évente, kb. 0.08-0.12 Hz-cel csökken (*Elble R.J. Essential tremor frequency decreases with time. Neurology. 2000;55:1547-1551., Hellwig B. et al. A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor. Clin Neurophysiol. 2009;120:431-435.*). A frekvencia csökkenésével az amplitúdó növekszik, tekintettel az izmok és a végtagok alul-vágó szűrőként jelentkező mechanikus tulajdonságaira. A mozgás kitérésének növekedése elméletben befolyásolhatja a a mozgással összefüggő ERD/ERS jelenségeket (*Neuper C. et al. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. Prog Brain Res. 2006;159:211-222.*), de erre vonatkozó kutatásokat mozgászavarban nem végeztek.

A szerző az írja, hogy a betegek „CT és MR felvételein „nem volt fokális eltérés”. Mindkét vizsgálatot elvégezték? Ha nem volt „fokális” eltérés, akkor volt-e „diffúz” eltérés és ez befolyásolhatta-e az eredményeket? A szerző mit ért az alatt, hogy a betegek „EEG nyugalmi teljesítményspektruma normális volt”? Mihez képest volt normális? Idős betegeknél megváltozhat az EEG háttéraktivitása. Volt normatív adatbázis vagy normál kontroll?

A vizsgálati személyeknél CT vagy MR vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy tremort okozó körülírt vagy diffúz szerkezeti károsodást kizárjunk (pl. cerebellaris lézió vagy atrófia), és csak olyan személy vett részt a vizsgálatban,

akinél ilyen eltérést a képzővizsgálat nem mutatott. Az EEG-re vonatkozóan nem volt „normatív adatbázis”. A „teljesítményspektrum” kifejezést helytelenül használtam. Az EEG-t nem kvantitatív, hanem vizuális módszerrel értékeltük. Ennek megfelelően, a vizsgált személyek nyugalmi EEG-je szerkezeti károsodásra utaló fokális lassú tevékenységet, vagy más működészavarra utaló eltérést nem mutatott.

53. oldal

A táblázatból nem derül ki, hogy a betegek „ON” vagy „OFF” stádiumban voltak. A tíz Parkinson-beteg közül hárman is szedtek antikolinerg szert, melyről ismert, hogy befolyásolja a tremor jellegét. A csoport ilyen jellegű inhomogenitása befolyásolhatta-e az eredményeket?

A betegek vizsgálata során a rendszeres gyógyszereszedést nem függesztettük fel. A vizsgálatokat a reggeli gyógyszerbevétel követő 1-2 órán belül végeztük el (ld. 76. oldal 1. bek. 12. sor). Klinikai állapotuk enyhe-közepes súlyosságú volt (Hoehn-Yahr 1-2.5 között).

A 10 Parkinson-kóros beteg közül 3 beteg szedett antikolinerg szert. Az antikolinerg gyógyszerek tremorra kifejtett hatását kvantitatív neurofiziológiai módszerekkel vizsgáló közleményt mindössze egyet találtam (*Sancesario G et al. Effectiveness of boric acid on parkinsonian tremor. Ital J Neurol Sci 1984;V:289-293.*). Ez egy nem-kontrollált vizsgálat, amelyben a szerzők a tremor szignifikáns mértékű csökkenését írták le boric acid hatására, azonban az önértékelő skála alapján csak a betegek 20%-a számolt be javulásról. Ha az antikolinerg szerek befolyásolják is a tremort, a kérdés, hogy a mozgással összefüggő ERD/ERS jelenségekre szignifikáns hatással vannak-e, nem dönthető el.

A szerző azt írta, a műtermékes EEG szakaszokat eltávolították. A tremor igen gyakran okoz EEG műterméket, és mivel nyugalmi állapotban folytonos tremoruk volt a betegeknek, ezért kérdésem, hogy ezt a problémát hogyan oldották meg?

Olyan beteget, akinek a tremora az EEG-n műterméket okozott nem választottunk be a vizsgálatba.

Ennél még nagyobb problémának látom a tremorral járó izommozgás ill. a vizsgálat közben végrehajtott mozgás okozta műtermékek kiszűrését, hiszen az izom-műtermékek pont a béta sávban helyezkednek el. Kérdés, hogy mindez interferálhat-e az eredményekkel?

A vizsgálat során a betegek a kezükben tartottak egy kb. 3x5 cm-es kis dobozt, amelyen egy könnyen megnyomható gomb volt. Ezt kellett a kísérlet alatt kb. 10-15 másodpercenként saját elhatározásukból, a hüvelykujjukkal megnyomni. A Bíráló szakértője az EEG-nek, ezért bizonyára elfogadja, hogy ez a minimális izommozgás nem okoz műterméket az EEG-n. Ha okozna, akkor az elmúlt 20 év alatt az ERD/ERS-re vonatkozó vizsgálatok eredményeit kellene kétségbe vonni.

59. oldal

4. sor „mediális anterior” terület alatt a szerző mit ért?

A módosított 10-20 rendszernek megfelelően helyeztük el az elektródokat, és az EEG aktivitást a Cz, C4 és C3 elektródokon elemeztük. A Cz elektród szuplementer motoros régió aktivitásáról referál (*Labyt E. Influence of aging on cortical activity associated with a visuo-motor task Neurobiology of Aging 2004;25:817–827.*).

68. oldal

Itt ismét leírásra kerül, a komplex tremorometria, mely a bevezetőben már egyszer szerepelt. Azonban itt sem tudunk meg több lényeges részletet: az accelerometriai egy, kettő- vagy három-dimenziós volt? A két oldal mérése szimultán (időben szinkron) történt-e? (lásd a Bevezetés fejezetnél leírt megjegyzésemet Gironell közleményéről).

A „Komplex tremorometria alapfogalmai és módszerei” című fejezetben 9 oldalon, ábrákkal szemléltetve mutatom be a mérések általános jellemzőit és a vizsgálati protokollt. További részletek a gyártó cég honlapján (www.catsys.dk) olvashatók. Az accelerometer a CATSYS rendszerben 2 dimenziós (ld. 68. oldal „A tremor regisztrálása” fejezet, első bekezdés 2. sor!). A tremort a két kézen nem tudtuk szimultán módon mérni, mert a CATSYS rendszer erre akkor még nem volt alkalmas. A gyártó cég, javaslataink alapján, azóta a berendezést módosította, és jelenleg folyik a bilaterális szimultán tremor mérés normál adatbázisának gyűjtése.

77. oldal

A vizsgálat „tollfogó” pozícióban történt, tehát nem a Parkinson kórban kulcsfontosságú „nyugalmi” helyzetben? Ha valóban így van, akkor kérdésem, hogy ez a kérdés kihathat-e a szerző Parkinson kór patofiziológiájára tett megállapításaira? A táblázatból ismét kiderül, hogy ennél a vizsgálatnál is igen sok beteg szedett antikolinerg szert, mely befolyásolja a tremor megjelenését. Kérdésem, hogy ennél a kérdésfelvetésnél sem befolyásolta mindez az eredményeket és azok interpretálást?

A tremor regisztrálása során a vizsgált személy az asztalon nyugvó kezében tartotta a regisztráló „tollat”, amelynek végében található az accelerometer. Az alany könyöke, csuklója alátámasztott helyzetben volt. Bár ez a helyzet nem a klasszikus nyugalmi pozíció, tapasztalatunk szerint ebben a tartásban mind a Parkinson- mind az esszenciális tremor számottevő komponense aktiválódott. Mivel a CATSYS rendszer standardizálásához ezt a kéztartást alkalmazták, a vizsgálatainknak ebben a szakaszában még nem állt módunkban ettől eltérő módszert használni (*Despres C. et al. Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. Neurotoxicology 2000;21:725-735.*).

Az antikolinerg szerek hatására vonatkozóan egy korábbi kérdés kapcsán már választ adtam, amit kiegészítenék azzal, hogy nem valószínű, hogy a gyógyszerszedés statisztikai adatokat módosította, mivel ebben a kísérletben a vizsgált 39 Parkinson-kóros beteg közül mindössze 4 beteg szedett ilyen hatóanyagú gyógyszert.

78. oldal

A Parkinson kóros betegek tremor intenzitása statisztikai szempontból nem tért el az egészséges kontroll személyekétől. Ez elég meglepő állítás, és felveti, hogy a nyugalmi mérések hiánya („tollfogó” pozícióban történt a mérés) illetve a statisztikai „power” (esetszám) alacsony voltát.

A vizsgálatokat nem gyógyszermentes betegeken végeztük, a mérések előtt 1-2 órával a szokásos adag gyógyszert a betegek bevették (ld. 76. oldal 1. bek. 12. sor). Ez bizonyosan szerepet játszik abban, hogy a tremor intenzitása nem tért el szignifikánsan a kontroll és a Parkinson-kóros csoportban, ugyanakkor azt meg kell említeni, hogy a különbség a két csoport átlaga között háromszoros. A Parkinson-kóros csoport szórás értéke magas, ami abból is ered, hogy ebbe a vizsgálatba tremor-domináns és akinetikus-rigid csoportba tartozó betegeket is beválasztottunk. A statisztikai esetszám (18 kontroll, 39 Parkinson-beteg, 37 esszenciális tremoros beteg) véleményünk szerint megfelelő.

95. oldal

Bár az eredményeket feltehetőleg lényegesen nem befolyásolja, de statisztikai szempontból illogikus lépés az adatokat előbb logaritmizálni a normál eloszlás elérése kedvéért, majd miután a transzformált adatok normál eloszlást mutattak, mégis nem-paraméteres (Mann-Whitney) tesztet használni.

Egyetértek a Bíráló statisztikai módszerekre vonatkozó megjegyzésével.

Harvey Motulsky szerint (*Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking*, Oxford University Press 2009), ha a vizsgált csoportokban legalább 24 elem van, használhatunk paraméteres tesztet, még akkor is, ha a minta esetleg nem normál eloszlású populációból származik. Ha azonban nem vagyunk biztosak abban, hogy mintáink normál eloszlásúak, akkor inkább használjuk a nem-paraméteres tesztet. Így előfordulhat ugyan, hogy meglévő különbségeket nem tudunk kimutatni, de biztosan nem közlünk olyan statisztikailag szignifikáns különbséget, amely nem valós.

100. oldal

1. A valproát-okozta tremornál miért fontos a 100 mg/l vérszint határ, hiszen a valproát szérumszint mérés feltehetőleg nem különítette el a szérumfehérjéhez kötött és „szabad” frakció? A valproát >90%-ban fehérjéhez kötődik a vérben, többek között ezért van, hogy a szérumszint elég gyengén korrelál a gyógyszer hatékonyságával és mellékhatásaival. Történt esetleg szabad-frakció meghatározás?

Valóban, ahogy azt a Bíráló is megjegyezte, a valproátnak csak mindössze 10%-a nem kötődik fehérjéhez, és ez a frakció jut át a vér-agy gáton. Ugyanakkor, ha a szérum szint 80-100 mikrogram/ml fölé emelkedik a szabad frakció hirtelen megnő, ami ugyan javíthatja a rohamkontrollt, azonban a mellékhatások súlyosságának és gyakoriságának aránytalan fokozódásával jár (*Fröscher W. Free level monitoring of*

carbamazepine and valproic acid: clinical significance. Clin Neuropharmacol. 1985;8:362-371.

Mivel a célunk nem a toxikus, hanem a terápiás tartományon belüli valproát koncentráció által okozott hatások vizsgálata volt, ezért az irodalomban egységesen elfogadott 100 mcg/ml koncentrációt határoztuk meg maximális vérszint értéként. Szabad-frakció mérést nem végeztünk, bár egyértelmű, hogy ez ad csak pontos információt a vér-agy gáton átjutó gyógyszer mennyiségéről. Ugyanakkor irodalmi adatok azt igazolják, hogy nincs szorosabb összefüggés a szabad-frakció koncentrációja és a mellékhatások előfordulása között, mint a teljes koncentráció és a mellékhatás között (Fröscher W. *Free level monitoring of carbamazepine and valproic acid: clinical significance. Clin Neuropharmacol. 1985;8:362-371.*).

2. Kritérium volt, hogy a betegeknél „2 éven belüli CT vagy MR” negatív legyen. Mivel felnőttkori generalizált epilepsziáról van szó, miért indokolt és milyen információt hordozhat a CT vizsgálat?

A képalkotó vizsgálattal elsősorban azokat a fókális vagy generalizált idegrendszeri szerkezeti károsodásokat kívántuk kizárni, amelyek a valproát szedéstől függetlenül tremor okozhattak volna (pl. cerebelláris atrófia, basalis ganglion lézió, agytörzsi elváltozások).

3. A betegek a vizsgálat előtt 2 órával vették be a gyógyszert. Mivel nem ismert, hogy retard vagy nem-retard hatású valproátról van szó, ezért a különböző valproát-készítmények eltérő farmakokinetikája miatt ez a feltétel nem tűnik annyira lényegesnek.

Valamennyi beteg elhúzódó felszívódású valproát készítményt szedett (100. oldal 3. pont). Egyetérttek a Bírálóval abban, hogy a gyógyszer bevitel időpontja ebben a vizsgálatban kevésbé lényeges, hiszen a készítmény lassan kialakuló és tartósan fennálló hatását vizsgáltuk.

4. A dolgozat e részének egyik legnagyobb problémája a betegek életkora. Az átlagéletkor ugyanis 40 év volt, ami szokatlanul magas egy idiopátiás generalizált epilepsziás (IGE) populációnál. Az IGE életkori kezdete ugyanis kisiskoláskori, pubertáskori és esetleg egy fiatal felnőttkori csúcsot mutat, továbbá jól reagál gyógyszerekre. Miért volt mégis ennyire idős a populáció? Hogyan lehetett a kezelés időtartama átlagosan 5 (maximum 13) év, ha egyszer a valproát az első választandó gyógyszer IGE-ben (immár évtizedek óta)? Ez azt jelenti, hogy a betegek átlagosan 35 éves korukban kapták meg az adekvát kezelést, holott epilepsziájuk feltehetőleg jóval korábban kezdődött? Itt vagy nem IGE betegekről van szó, vagy olyan betegről, akik meglehetősen hiányos kezelésben részesültek életük során. A legidősebb beteg 65 éves volt. Ebben az életkorban mind az ET mind a Parkinson betegség gyakoribb. Kérdés, hogy néhány betegnél nem állt-e fenn ET, amit a valproát csak felerősített (például nem tudunk adatot, hogy volt-e betegeknél remegésük a valproát kezelés előtt, illetve volt-e ET a családban)?

A betegek diagnózisát epilepszia specialista állapította meg. A gyógyszeres kezelés adatait a komplex tremorometriás vizsgálat elvégzésének időpontjában rögzítettük,

azt nem vizsgáltuk, hogy a mérést megelőző két évnél korábban a beteg milyen gyógyszeres terápián volt, és azt ki javasolta.

A vizsgálatban sem a nyugalmi sem a poszturális helyzetben mért tremor intenzitása nem különbözött a kontrol és a valproát csoport között (102. oldal. 1. bekezdés), tehát a valproátot szedő betegeknek nem lehetett esszenciális tremora. A valproát hatására azonban mind a kéz- mind az ujjmozgások ritmustartásának zavara jelentkezett (104. oldal, 24. táblázat), és ez a mozgászavar kvantitatív módszerrel már akkor kimutatható volt, amikor a betegeknek erre vonatkozó panaszai még nem voltak.

101. oldal

A szerző azt írja, hogy a betegeknél CATSYS módszerrel nyugalmi és posturális tremort mértek. Hogyan lehetséges nyugalmi tremort mérni, ha egyszer a korábbi fejezetek szerint a rendszer „tollfogó” pozícióban méri a tremort?

Ebben a kísérletben a tremort nem tollfogó helyzetben vizsgáltuk, hanem, ahogyan a módszerek leírásánál említjük, a klasszikus nyugalmi és poszturális helyzetben. Nyugalomban a vizsgált személy karja és keze teljesen alátámasztott helyzetben volt, poszturálisan pedig a könyökben és a csuklóban kinyújtott kart tenyérrel lefelé előre emelte. A pontos leírást az eredeti angol nyelvű közleményünkben részletesen megadtuk (Farkas Zs. *Quantitative analysis of motor performance in epilepsy patients treated with valproate. Seizure 2010; 19:173–177.*).

105. oldal

A szerző szerint az ő munkájuk az első a világon, mely kvantitatív módszerekkel valproát-indukálta tremort dokumentál és egy 2006-ban megjelent saját közleményre hivatkozik (a pubmed és dolgozat végén megjelent közleményjegyzék szerint azonban a munka csak 2010-ben jelent meg). Ugyanakkor nem veti össze eredményeit Rinnerthaler és mtsai (2005) munkájával (mely munkát nem is idézi), akik computerizált tremor-analízist végeztek retard vs. nem-retard valproát készítményt szedő betegeknél. Rinnerthaler és mtsai állítása szerint ők voltak az elsők, akik kvantitatív, standardizált módszerekkel valproát-indukálta tremort vizsgáltak. Erre az ellentmondásra jó lenne választ kapni.

Az értekezésben nem állítom, hogy a mi munkánk volt az első a világon, mely kvantitatív módszerekkel valproát által előidézett tremort dokumentál. Ez nyilvánvalóan nincs is így, hiszen a fejezet bevezetőjében 7 olyan közleményt említek, melyekben ezt a jelenséget már leírták (99. old. 1. bekezdés). A mi munkacsoportunk azonban valójában az első olyan vizsgálat eredményeit közölte, amely méréssel igazolta, hogy tartósan valproátot szedő betegek ritmustartása az ujj- és kézmozgások vonatkozásában romlik.

A Bíráló által hiányolt 2006-os közlemény egy összefoglaló, amelyet a hivatkozások listája sajnálatos módon nem tartalmaz, ezért az adatait itt adom meg: Farkas Zs, Gulyás Sz, Molnár R, Balogh A, Szirmai I, Kamondi A. Effect of antiepileptic drugs

on tremor and motor coordination. Eur J Neurol 2006;13:86. (Poszter a 10. EFNS Konferencián, 2006. szept.2-5. Glasgow)

Martina Rinnerthaler kiváló munkájára az eredeti angol nyelvű közleményünk bevezetőjének harmadik bekezdésében hivatkozom (*Rinnerthaler M. et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. Epilepsia 2005;46:320–3.*). Az ő munkájuk 3 hónappal valóban megelőzte Mehndiratta és kollégáinak azon közleményét (*Mehndiratta MM et al. Clinical and surface EMG characteristics of valproate induced tremors. Electromyogr Clin Neurophysiol 2005;45:177–182.*), amelyet a doktori értekezésben citálok.

107. oldal

Az utolsó mondat állítása számomra teljesen érthetetlen: a valproát miért és miben okoz irreverzibilis működészavart?

A tartós valproát kezelés a mozgásszabályozás összetett zavarát okozza, feltehetőleg a basalis ganglionok és a cerebellum GABAerg rendszerén keresztül. A tünetek (a ritmusos mozgások károsodása, nyugalmi és poszturális tremor) akár hosszú ideig szubklinikusak maradhatnak, azonban az arra érzékenyeknél súlyos mozgászavar formájában (Parkinson-szindróma) nyilvánulhatnak meg. Minél később ismerjük fel, hogy a beteg mozgászavarát a valproát okozza, és minél később váltunk más antiepileptikumra, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy a motoros tünetek a gyógyszerelhagyást követően is megmaradnak (*Armon C et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. Neurology 1996;47:626–635.*).

Ismételten köszönöm a részletes, elmélyült és szakszerű bírálatot, és bízom abban, hogy Professzor Úr a válaszaimat elfogadja.

Budapest, 2012. március 02.

Dr. Kamondi Anita