

Idegrendszeri károsodás által okozott tremorok patomechanizmusának vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Kovács Andrea

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Kamondi Anita, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Arányi Zsuzsanna, DSc., egyetemi tanár

Dr. Martos János, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár

tagjai:

Dr. Gulyás Szilvia, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Valálik István, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2019

Bevezetés

A tremor a leggyakoribb hiperkinetikus mozgászavar. Patomechanizmusa nem tisztázott. Az összes mozgás-szabályozásban részt vevő központi idegrendszeri struktúrát összefüggésbe hozták a tremor kialakulásával. A cerebellum ezek közül kiemelt jelentőséget kapott, mert funkcionális és patológiai érintettsége bizonyított esszenciális tremorban (ami a leggyakoribb tremor szindróma).

A cerebellum elülső lebenye az ún. motoros cerebellum a primer motoros kéreggel áll összeköttetésben, és a mozgáskoordinációért felelős: megjósolja a kéreg által elindított mozgás következményét, és az akcióttervet a cél eléréséhez igazítja. A cerebellum hátulsó lebenye az ún. kognitív cerebellum az agykéreg asszociatív areáival áll kapcsolatban, és kognitív-érzelmi folyamatokban vesz részt. A végtagmozgások három szomatotópiás mezőben reprezentálódnak a cerebellumban: a felső végtag az elülső lebeny V-ös lobulusában, illetve a hátsó lebeny VIII-as és VI-os lobulusában.

A cerebellum érintett a legtöbb neurodegeneratív tremor szindróma kialakulásában: esszenciális tremor (degeneratív patológiai és funkcionális elváltozások), Parkinson-kór (kompenzatorikus aktivitásfokozódás), multiszisztémás atrófia, fragilis-X tremor-ataxia szindróma, spinocerebelláris ataxiák. Ezzel szemben a cerebellum fokális léziói (ischaemiás lézió, tumor, contusio) is tremort okozhatnak. Ez utóbbit a továbbiakban cerebelláris tremorként említjük.

A cerebelláris tremorról nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a cerebelláris tremor a legkülönbébb cerebelláris szerkezetek károsítása révén létre jöhet, vagy a kísérletes léziók ellenére is csak harmalin jelenlétében alakul ki. Frekvenciája kb. 3 Hz, mely a perifériás tremorkomponensek megváltozásával lecsökkenhet kb. 1,5 Hz-re. Az első humán megfigyeléseket Gordon Holmes jegyezte le. Holmes szerint a cerebellum fokális lézióiban többféle tremor is kialakulhat: „statikus”, azaz poszturális; „kinetikus”, azaz intenciós; valamint a fej-törzset is érintő axiális tremor. A humán neurofiziológiai mérések 5-7 Hz és 8-12 Hz-es frekvenciákat is közöltek. Az egységes szakmai irányelvek valószínűleg állatkísérletes adatok alapján definiálták, hogy a cerebelláris tremor frekvenciája < 5 Hz (ti. nem hivatkoznak egyetlen vizsgálatra sem). A 2018-as irányelvekben a cerebelláris tremort az intenciós tremorral tették egyenlővé. Létrejöttében kulcsszerepet tulajdonítanak a dentato-rubro-thalamikus pályarendszer károsodásának, ami más tremor szindrómákban is sikeres mélyagyi stimulációs célpont. Nincs adat arról, hogy a cerebelláris tremor miként változik időben. Más cerebelláris tünetekről pl. végtagataxia ismert, hogy akut lézió után 2-4 héttel spontán megszűnnek.

A fokális léziók mellett toxikus tényezők is károsíthatják a cerebellumot pl. alkohol, lítium, és ezáltal tremort okozhatnak. A gyógyszer indukálta tremorok legjelentősebb része azonban fokozott fiziológiás tremor. (pl. methylxantinok). A gyógyszerek egy része Parkinson-

szindrómát okoz, és ezáltal vált ki kóros tremort pl. valproát, antipszichotikumok). Az antiepileptikumok tremorogén mellékhatása nagyon sok kérdést vet fel a tremor patomechanizmusával kapcsolatban. Mind a GABA-rendszerre ható, mind Na-csatornát gátló antiepileptikumoktól tremorcsökkentő hatást várnánk, ezzel szemben mindkét típus okozhat tremort. A lamotrigin tremorogén mellékhatását szisztematikusan még nem tanulmányozták. Korábbi megfigyelések szerint cerebelláris tüneteket is okozhat mellékhatásként: vertigo, ataxia, nystagmus, amelyek felvetik annak lehetőségét, hogy a lamotrigin a cerebellum működésének modulálása révén válthat ki tremort.

Célkitűzések

1. Megvizsgálni a cerebellum fokális léziói által okozott tremor jellegzetességeit:
 - a. a cerebelláris tremor prevalenciáját
 - b. a cerebelláris tremor neurofiziológiai jellemzőit
 - c. az összefüggést a cerebelláris tremor létrejötté/tulajdonságai és a cerebelláris lézió elhelyezkedése között
 - d. a cerebelláris tremor időbeli változását
2. Megvizsgálni a lamotrigin által okozott tremor jellegzetességeit:
 - a. a lamotrigin által okozott tremor prevalenciáját és neurofiziológiai jellemzőit
 - b. a lamotriginnel kezelt betegek ritmustartási képességét

Módszerek

A cerebelláris tremor

Összesen 90 beteget és 30, nemben-korban illesztett jobbkezes egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. A betegeket az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet 2014-2017 között kezelt betegei közül választottuk. A betegeket fokális központi idegrendszeri lézió miatt kezeltük, amely a cerebellumot és kapcsolatrendszerét érintette. A tremort egy számítógépes rendszer segítségével regisztráltuk (*CATSYS 2000, Danish Product Development Ltd., Snekkersten, Dánia*). Hat különböző pozícióban végeztünk tremormérést 20-20 másodpercen át: (1) nyugalomban (NyT): az alkar és a kéz teljesen alátámasztott állapotban pihent az asztalon; (2) poszturális helyzetben nyitott szemmel (PTny): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, nyitott szemmel; (3) poszturális tremor csukott szemmel (PT): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, csukott szemmel; (4) poszturális helyzet súlyterhelésben (PTs): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, csukott szemmel és mindkét felső végtagra, a metacarpo-phalangeális ízületek szintjén, egy-egy 200 g-os súlyt akasztottunk; (5) kinetikus tremor (KT): a betegnek a mutatóujjával követnie kellett egy mozgó nyíl hegyét, mely egyenes vonalú egyenletes mozgást végzett egy 14.10 inches képernyőn 0.015 m/s-os sebességgel; (6) intenciós tremor (IT): a beteg a mutatóujjával a nyíl hegyére mutatott, mely mozdulatlan volt a képernyőn a mérés teljes időtartama alatt. A tremort kéttengelyű akcelerométerrel regisztráltuk (súlya: 10,50 g, szenzitivitása $> 0,30 \text{ m/s}^2$), amit a kéz hátán rögzítettünk,

a II-III-as metacarpus között, a metacarpo-phalangeális ízületől 2 cm-rel proximálisan. Az akcelerometriás analóg jeleket 128 Hz-en digitalizáltuk. A 0,90 és 25,00 Hz közé eső jeleket elemeztük. A tremorparamétereket egy gyors Fourier-transzformáció révén nyert teljesítményspektrum alapján automatikusan számította ki a fent említett CATSYS-hez tartozó szoftver. A következő hagyományosan vizsgált paramétereket vizsgáltuk: (1) *Tremorintenzitás (TI, m/s²)*: ez a tremoramplitúdóval függ össze, a gyorsulások négyzetes átlaga. (2) *Középfrekvencia (KF, Hz)*: az a frekvenciaérték, amely a teljesítményspektrumot két egyenlő részre osztja. (3) *Frekvenciadiszperzió (FD, Hz)*: a középfrekvencia köré centrált frekvenciasáv szélességének a fele, amely az összteljesítmény 68%-át tartalmazza. Elsőként alkalmaztuk a (4) *0,90-3,00 Hz frekvenciatartomány relatív teljesítményét*, mely százalékosan fejezi ki a 0,90-3,00 Hz közötti frekvenciatartomány arányát a tremor összteljesítményében. Felnőttekben a mért értéket akkor tekintettük kórosnak, ha a kontrollcsoport értékeihez képest felső vagy alsó outlierek voltak. Gyerekeknél a mért értéket akkor tekintettük kórosnak, ha kisebbek vagy nagyobbak voltak, mint a kontroll csoport értékeiből számított átlag $\pm 2SD$. A kóros tremor meghatározásához a középfrekvencia értékét vettük alapul. Patológiás tremort állapítottunk meg, ha a középfrekvencia poszturális helyzetben $< 5,20$ Hz, illetve intenciós helyzetben $< 4,81$ Hz. Minden betegnél végeztünk koponya MR vizsgálatot. Az MR-vizsgálatokat Siemens Magnetom Verio 3T (Siemens, Erlangen, Németország) MR készüléken végeztük. 34 betegnél a vizsgálati protokoll részeként egy 3D T1 súlyozott szekvenciát is alkalmaztunk az anatómiai viszonyok meghatározására. A 3D T1 felvételek feldolgozását MATLAB (The

Mathworks) alapú SPM12 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, UK*) programcsomaggal és a munkacsoportunk által megírt saját Matlab kódokkal végeztük. A felvételeket pre-processing folyamatnak vetettük alá, a comissura anterior és comissura posterior (AC-PC) síkjába rendeztük. A patológiás elváltozások bejelölését manuálisan végeztük az MRICron programmal, a kijelölt léziókat pedig region of interest-ként (ROI) külön fájlba mentettük. A léziók bejelölését a T1-súlyozott felvételeken végeztük, a T2-súlyozott képek figyelembevételével. A lézió határát a T1-képeken látható jelintenzitás-változás határánál húztuk meg függetlenül attól, hogy a tulajdonképpeni elváltozás körül volt-e oedema vagy sem. Az individuális cerebellumok normalizálásához, szegmentálásához az SPM12 programot, a léziók anatómiai viszonyának pontos megítéléshez a SUI 3.2 (*spatially unbiased atlas template of the cerebellum and brainstem*) programcsomagot használtuk. A SUI egy MNI (Montreal Neurological Institute) térre kifejlesztett atlasz, mely alkalmas az egyes cerebelláris lobulusok és mély magvak elkülönítésére. A normalizált képeket rávetítve, pontosan meg lehet határozni, hogy ROI-ként bejelölt lézió melyik lobulusokat és mély magvakat érinti. Ez a programcsomag az agytörzset részleteiben nem ábrázolja. A nyúltvelő-híd-középagy elkülöníthető, de az egyes magok-magcsoportok nem. Ezért az agytörzsi léziók lokalizálása a hagyományos MR-képek alapján történt. A léziók méretét egyéni Matlab-kódok révén határoztuk meg. Az eredményeket statisztikailag elemeztük Statistica nevű szoftverrel (*Statsoft Inc., 8. verzió, Tulsa, OK, USA*).

A lamotrigin által okozott tremor

30 lamotrigin (LTG) monoterápiával kezelt epilepsziabeteget és 30 egészséges, nemben-korban illesztett kontroll személyt vizsgáltunk. Az epilepsziabetegeket véletlenszerűen válogattuk be 2018 márciusa és októbere között az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Epilepszia Ambulanciáján megjelent betegek közül. A tremort, a repetitív mozgásokat és a reakcióidőt egy számítógépes rendszer segítségével regisztráltuk (*CATSYS 2000, Danish Product Development Ltd., Snekkersten, Dánia*) a fentiekben leírtak szerint. A tremort négy különböző pozícióban mértük 20-20 másodpercig kéttengelyű akcelerométerrel: (1) nyugalmi tremor, (2) poszturális tremor nyitott szemmel, (3) poszturális tremor csukott szemmel, (4) intenciós tremor. A következő paramétereket használtuk: (1) *tremorintenzitás (m/s^2)*, (2) *frekvenciadiszperzió (Hz)*, (3) *középfrekvencia (Hz)*. A ritmustartási képességet kétféleképpen vizsgáltuk: az alternáló kézmozgások (pronáció-szupináció) és az ujjdobolás révén. Meghatároztuk mindkét mozgás szabályosságát és maximális követési frekvenciáját. A méréseket egy érintésérzékelő dob segítségével végeztük. Mind pronáció-szupinációban, mind ujjdobolás során 10 s-on át végeztük a méréseket, és a szoftver által generált egyenletes, 2,50 Hz-es hangjelzés ritmusát kellett követni. A szabályosságot úgy határoztuk meg, hogy a hangjelzés és a leütés közti időeltolódás szórását számítottuk ki (ms). A maximális követési frekvencia (Hz) meghatározásához

a vizsgálati alanyoknak fokozatosan gyorsuló ritmust kellett követni mindkét mozgás esetén. A random hibák kiküszöbölése érdekében a szoftver csak azt az ütemet fogadta el valósnak, amelyet két másik egymást követő ütem követett. Az utolsó valósnak ütem frekvenciája határozta meg a maximális követési frekvenciát. A reakcióidő méréséhez egy hagyományos stimulus-válasz tesztet alkalmaztunk. A vizsgálati alanyok gombnyomással kellett reagálni a szoftver által generált random hangjelzésekre. A 0,10 s-nál rövidebb vagy 0,50 s-nál hosszabb latenciájú válaszokat a szoftver nem vette figyelembe. 10 mérés átlagát számítottuk ki. A lamotrigin által indukált patológiás tremort a frekvenciadiszperzió kóros beszűkülése alapján azonosítottuk mert: (1) a tremorfrekvencia önmagában nem különbözteti el a különböző tremor szindrómákat; (2) a tremorintenzitás fokozott fiziológiás tremorban is emelkedett, tehát szintén nem különbözteti el a patológiás tremort a fiziológiástól; (3) korábbi tanulmányokból ismert, hogy a frekvenciadiszperzió csökkenése szenzitív jellemzője a patológiás tremornak. A tremort akkor tekintettük kórosnak, ha a frekvenciadiszperzió alsó outlier volt a kontrollcsoport értékeihez viszonyítva. A statisztikai elemzéseket a Statistica nevű szoftverrel végeztük (*Statsoft Inc., 8. verzió, Tulsa, OK, USA*).

Eredmények

A cerebelláris tremor

90 beteget vizsgáltunk, és 68 beteget vontunk be az elemzésekbe. A betegek jelentős része jobbkezes (91,18%), középkorú felnőtt volt, akik a cerebellumot érintő akut agyi infarktusban (28 beteg, 41,17%) vagy tumorban (29 beteg, 42,64%) szenvedtek. 6 betegnél (8,82%) krónikus agyi infarktust észleltünk. 2 betegnek tályogja, 2 másik betegnek cavernomája volt, egyetlen demyelinisatiós betegségben szenvedő beteget vontunk be, tumefaktív sclerosis multiplex diagnózissal. Cerebelláris motoros tüneteket 48 betegnél (70,58%) észleltünk. Nyugalmi tremort egyetlen betegnél sem találtunk. Intenciós és/vagy poszturális tremor mindössze 13 betegnél (19,11%) volt látható a rutin klinikai vizsgálat során. A kvantitatív tremor elemzés alapján kóros tremort a betegek 47,06%-ban mértünk. Három tremormintázatot különítettünk el: A.) *alacsony frekvenciájú tremor AFT* ($N=25$, 36,76%): a középfrekvencia a normál tartomány alsó határánál alacsonyabb volt legalább két mérési helyzetben (pl. $\leq 5,20$ Hz PT-ban és $\leq 4,80$ Hz IT-ban). A frekvenciadiszperzió a normálisnál alacsonyabb volt; a 0,90-3,00 Hz tartomány relatív teljesítménye jelentősen emelkedett; a tremorintenzitás a 25 beteg közül csak 7 betegnél volt emelkedett. B.) *fiziológias tremor* ($N=36$, 52,94%); C.) *magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor MINFT* ($N=7$, 10,29%): a tremorintenzitás magasabb volt a normál tartomány felső határánál kizárólag a lézióval azonos oldalon, legalább két mérési

helyzetben (pl. $\geq 0,30$ m/s² PT-ban és $\geq 0,33$ m/s² IT-ban). Ebben a tremormintázatban a középfrekvencia a normális tartományban volt. A statisztikai elemzések azt mutatták, hogy a három tremorcsoport szignifikánsan különbözött a frekvenciaparaméterek tekintetében, $p < 0,001$ minden esetben. A tremorintenzitás különbsége csak IT-ban volt szignifikáns, $p = 0,04$. Az egyes tremormintázatok más-más etiológiájú léziókhöz vagy korcsoportokhoz társultak: az AFT akut agyi infarktus és tumorok (azon belül metasztázisok és primer malignus KIR-tumorok) esetén jelent meg. Fiziológiás tremor krónikus vaszkuláris léziók és meningeomák esetén volt megfigyelhető. A MINFT gyerekeknél volt gyakori, felnőtteknél ritka. A 3D T1 szekvenciát is magában foglaló MR-vizsgálat 34 beteg esetében volt elérhető, így ennél a 34 betegnél tudtuk vizsgálni részletesen a cerebellum érintettségét. Nem volt szignifikáns korreláció a lézió mérete és a tremorparaméterek között. Alacsony frekvenciájú tremort több különböző lokalizációjú lézió okozott: a középvonalat, illetve az elülső lebenyt, valamint a hátsó lebenyt érintő cerebelláris hemisferiális léziók egyaránt. Mindkét magas intenzitású-normofrekvenciájú tremorral rendelkező betegnél érintett volt a mesencephalon. Különböző tremormintázatokat eredményeztek azok a léziók, amelyek a lokalizációt tekintve ugyanabban/ugyanazokban a lobulus(ok)ban helyezkedtek el, és egymásra vetítve őket átfedték egymást. Az unilaterális és bilaterális cerebelláris lézióval rendelkező betegek tremorparaméterei között nem volt szignifikáns különbség. Ugyanúgy nem volt különbség

aszerint sem, hogy a cerebelláris mély magvak érintettek voltak vagy nem. A cerebelláris mély magvakat érintő léziók nem okoztak gyakrabban patológiás tremort a mély magvakat megkímélő lézióknál. A kóros tremor prevalenciája 45-65% közt volt, bármely cerebelláris lobulust vagy mély magot érintő lézió esetén. Azonban a kóros tremor prevalenciája sokkal nagyobb volt, ha a lézió az agytörzset (is) érintette (81,81%). Szignifikánsan magasabb volt a tremorintenzitás az I-IV ($p=0,002$ PT-ban és $p<0,001$ IT-ban) és az V-ös ($p=0,02$ PT-ban, $p=0,003$ IT-ban) lobulusokat károsító léziók esetén, mint az ezeket megkímélő lézióknál, az összes mérési helyzetben. A VI-os lobulusra ugyanez az összefüggés igaz, de csak IT-ban ($p=0,03$). Az agytörzset is érintő léziók esetén (a léziók 30%-a) ugyanazokat a tremormintázatokat észleltük, mint az agytörzset megkímélő cerebelláris lézióknál. Az agytörzset is érintő léziókban a tremorintenzitás szignifikánsan magasabb volt PT-ban ($p=0,01$); a középfrekvencia ($p=0,03$) és a frekvenciadiszperzió ($p=0,03$) szignifikánsan alacsonyabb volt IT-ban; az 0,90-3,00 Hz frekvenciatartomány relatív teljesítménye szignifikánsan magasabb volt IT-ban ($p=0,04$), mint a cerebellumot kizárólagosan károsító léziókban. Tíz kóros tremorral rendelkező akut agyi infarktusból szenvedő betegnél végeztünk utánkötéses méréseket. A követés során a frekvenciadiszperzió és a középfrekvencia fokozatos emelkedését tapasztaltuk. A gyógyulás sebessége különböző volt (legkevesebb 1 hét, legtöbb 8 hét), de a patológiás tremor minden betegnél elmúlt $3,65 \pm 2,66$ hét alatt.

A lamotrigin által okozott tremor

Rákérdezésre tíz beteg jelezte (35,71%), hogy alkalmanként észlelt felső végtagi tremort, egyetlen beteg észlelt fejtremort és felső végtagi myoclonust (3,57%). Az említett 10 beteg közül a felső végtagi tremorok csak három esetben (10,71%) akadályozták a beteget mindennapi tevékenységeiben (evésben, hangszeres játékban) és egyetlen beteg (3,57%) akarta abbahagyni a LTG-kezelést a felső végtagi tremora miatt, mely a kezelés megkezdése után három hónappal kezdődött. A klinikai vizsgálat egyetlen betegnél sem mutatott nyugalmi tremort. Három betegnél mind poszturális, mind intenciós tremort észleltünk (10,71%), míg egy betegnél (3,57%) csak poszturális tremort találtunk. Az objektív tremorvizsgálat patológiás akciós tremort igazolt 7 betegnél (25%). Kóros nyugalmi tremort egyetlen betegnél sem találtunk. Három beteg (10,71%) esetében kizárólag az intenciós tremor volt kóros. 4 beteg (14,28%) esetében patológiás poszturális és intenciós tremort mutattunk ki. Kétoldali, patológiás felső végtagi tremort regisztráltunk 7 betegnél (25,00%), normális középfrekvencia értékkel poszturális ($8,42 \pm 0,80$ Hz) és intenciós ($8,07 \pm 1,17$ Hz) helyzetben. Az átlagos frekvenciadiszperzió alacsony, de a referenciatartományon belül volt poszturális helyzetben ($3,13 \pm 1,45$ Hz), míg a normálisnál alacsonyabb volt intenciós helyzetben ($1,76 \pm 0,39$ Hz). Az átlagos tremorintenzitás enyhén emelkedett volt poszturális helyzetben, de nem érte el a kórosság határát ($0,27 \pm 0,05$ m/s²). Intenciós helyzetben azonban kórosan emelkedett

volt a tremorintenzitás ($0,37 \pm 0,05 \text{ m/s}^2$). A LTG-kezelt betegek 75,00%-ában (21 beteg) fizioiógias tremort regisztráltunk. A pronáció-szupináció és ujjdobolás egyetlen betegnél sem volt kóros. A reakcióidő szintén normális volt minden betegnél. A vizsgálati személyeket három csoportra osztottuk: a) LTG-kezelt betegek patológiás tremorral; b) LTG-kezelt betegek fizioiógias tremorral és c) kontrollok. E három csoportban a poszturális és intenciós helyzetben mért középfrekvencia nem különbözött a csoportok között, azonban a tremorintenzitás ($p=0,003$ PT-ban és $p<0,001$ IT-ban) és frekvenciadiszperzió ($p<0,001$ PT és IT-ban) szignifikáns különbséget mutatott. A LTG-kezelt patológiás tremoros és a LTG-kezelt fizioiógias tremoros betegek között nem találtunk szignifikáns különbséget életkor, LTG-szérumszint és a LTG-kezelés időtartama tekintetében. Egyetlen betegnél sem mértünk toxikus LTG-szérumszintet. Nem találtunk szignifikáns korrelációt a tremorparaméterek alakulása és a LTG-szérumszint, LTG-kezelés időtartama, illetve az életkor között. A logisztikus regressziós elemzésünk azt igazolta, hogy a vizsgált tényezők közül a LTG-szérumszint befolyásolta leginkább a tremor megjelenését. $1 \mu\text{mol/L}$ -es LTG-szérumszint emelkedés 1,32-szeresre emelte a kóros tremor kialakulásának esélyét LTG-kezelt betegekben. A modell a nem-tremoros esetek 100%-át helyesen predikálta, a kóros tremoros eseteknek azonban csak 60%-át jósolta meg helyesen.

Következtetések

A cerebelláris tremor

- 1.) A fokális cerebelláris léziók a betegek 50%-ában okoznak patológiás tremort.
- 2.) A kóros cerebelláris tremor poszturális és intenciós helyzetben jelentkezik, nyugalomban soha.
- 3.) A cerebelláris tremor frekvenciája alacsony (3 Hz-nél alacsonyabb), az amplitúdója rendszerint normális, ezért az ágy melletti betegvizsgálattal csak az esetek 20%-a diagnosztizálható. A cerebelláris tremor intenzitása (amplitúdója) szignifikánsan magasabb intenciós helyzetben, mint poszturális helyzetben. Ez segítheti a klinikai diagnózist.
- 4.) A cerebelláris tremor diagnózisához kvantitatív mérések szükségesek. A kóros tremor azonosításához az alacsony (3 Hz alatti) frekvenciájú tremorkomponensek regisztrálása elengedhetetlen.
- 5.) A kvantitatív paraméterek közül az alacsony frekvenciatartomány relatív teljesítményének fokozódása (25%-nál magasabb), a beszűkült frekvenciadiszperzió (2-3 Hz-nél kisebb) cerebelláris tremorra utal.
- 6.) Nincs statisztikailag szignifikáns korreláció a lézió mérete és a patológiás tremor megjelenése közt.
- 7.) Nincs statisztikailag szignifikáns korreláció a lézió lokalizációja és a patológiás tremor megjelenése között. Egymást átfedő cerebelláris léziók különböző tremortípusok megjelenését okozhatják.
- 8.) Az agytörzs érintettsége esetén szignifikánsan nagyobb a cerebelláris tremor prevalenciája. Ez arra utal,

hogy a cerebellum és az agytörzs egy komplex tremorgenerátor hálózat részei és együtt szabályozzák a tremor frekvenciáját és intenzitását.

9.) Az akut cerebelláris károsodás által kiváltott tremor spontán gyógyul 8 héten belül. A középfrekvencia és frekvenciadiszperzió normalizálódása kvantitatív mérésekkel követhető.

A lamotrigin által okozott tremor

10.) Az objektív tremorvizsgálataink a lamotriginnel kezelt betegek 25%-ában igazoltak kóros tremort. A lamotrigin-tremor korai felismeréséhez javasolt objektív tremorvizsgálatot végezni.

11.) A lamotrigin kezeléssel kapcsolatban kialakuló tremor kóros intenciós tremor. A középfrekvenciája a fizioiogiás tremoréval megegyező, a frekvenciadiszperziója azonban csak a fele a normális értéknek.

12.) A lamotrigin tremorogén hatásában nagy interindividuiális különbségek észlelhetők, melyeket az életkor, a szérumszint és a gyógyszer szedés időtartama nem magyaráztak.

13.) A lamotrigin nem okoz parkinsonos tüneteket. Így az eredményeink azt igazolják, hogy a lamotrigin-tremor a dopaminerg pályarendszerektől függetlenül alakul ki.

14.) Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy a lamotrigin cerebelláris útvonalak révén okozhat kóros intenciós tremort.

Saját publikációk

A tézisekhez kapcsolódó publikációk

- 1.) A. Kovács, M. Kiss, N. Pintér, I. Szirmai, A. Kamondi.
Characteristics of tremor induced by lesions in the cerebellum, The Cerebellum, 2019; 18: 705-720.
- 2.) A. Kovács, Zs. Farkas, A. Kelemen, V. Juhos, A., Szűcs, A. Kamondi. *Lamotrigine induces tremor among epilepsy patients probably via cerebellar pathways*. The Tohoku Journal of Experimental Medicine 2019; 248(4):273-284.
- 3.) Ch. Lawrenson, M. Bares, A. Kamondi, A. Kovács, B. M. Lumb, R. Apps, P. Philip, M. Manto. *The mystery of the cerebellum: clues from experimental and clinical observations*, Cerebellum and Ataxias, 2018; 5:8.

A tézisektől független publikációk

- 1.) Szűcs A., Horváth A., Fabó D., Szabó G., Kovács A., Halász P.: *Pszichiátriai zavarok epilepsziában: klinikai jelenségek*, Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(3): 147-158)
- 2.) Kovács A., Kocsis K., Vass I., Szabó M., Fazakas Z.: *Kiegészítő kezelés alkalmazása 2-es típusú cukorbetegség körében*, Orvostudományi Értesítő, 2012, 85(2): 86-90.