

Mozgászavarok klinikai vizsgálata: új diagnosztikai és terápiás módszerek

MTA Doktori Értekezés

Dr. Kovács Norbert



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Központ
Neurológiai Klinika

2016

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	2
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
3. BEVEZETÉS	8
3.1. PARKINSON-KÓR.....	8
3.2. DISZTÓNIA SZINDRÓMÁK.....	22
3.3. MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ	26
3.4. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS FONTOSABB SKÁLÁK.....	39
4. CÉLKITŰZÉSEK	52
5. AZ ÉLETMINŐSÉGET MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN	54
5.1. CÉLKITŰZÉS.....	55
5.2. MÓDSZEREK	55
5.3. EREDMÉNYEK.....	57
5.4. MEGBESZÉLÉS.....	64
5.5. KÖVETKEZTETÉSEK	69
6. A MINIMÁLIS KLINIKAILAG JELENTŐS MÉRTÉKŰ KÜLÖNBSÉG MEGHATÁROZÁSA	70
6.1. CÉLKITŰZÉS.....	71
6.2. MÓDSZEREK	71
6.3. EREDMÉNYEK.....	75
6.4. MEGBESZÉLÉS.....	81
6.5. KÖVETKEZTETÉSEK	85
7. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA A PARKINSON-KÓRBAN ÉSZLELHETŐ DEPRESSZIÓRA.....	86
7.1. CÉLKITŰZÉS.....	87
7.2. MÓDSZEREK	87
7.3. EREDMÉNYEK.....	90
7.4. MEGBESZÉLÉS.....	93
7.5. KÖVETKEZTETÉSEK	95
8. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÁSA A PARKINSON-KÓR MOTOROS TÜNETEIRE ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE	96
8.1. CÉLKITŰZÉS.....	96
8.2. MÓDSZEREK	97
8.3. EREDMÉNYEK.....	99
8.4. MEGBESZÉLÉS.....	103
8.5. KÖVETKEZTETÉSEK	104
9. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESZTINÁLIS GÉL HATÁSA AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN	105
9.1. CÉLKITŰZÉS.....	105
9.2. MÓDSZEREK	105
9.3. EREDMÉNYEK.....	107
9.4. MEGBESZÉLÉS.....	111
9.5. KÖVETKEZTETÉSEK	112
10. A KÉTOLDALI SZUBTALAMIKUS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA A PARKINSON-KÓRBAN JELENTKEZŐ ALVÁSZAVARRA	113
10.1. CÉLKITŰZÉS.....	113
10.2. MÓDSZEREK	114
10.3. EREDMÉNYEK.....	115
10.4. MEGBESZÉLÉS.....	120
10.5. KÖVETKEZTETÉSEK	122

11. A KÉTOLDALI MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE A MUNKAKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉBEN	123
11.1. CÉLKITŰZÉS.....	124
11.2. MÓDSZEREK	124
11.3. EREDMÉNYEK.....	127
11.4. MEGBESZÉLÉS.....	131
11.5. KÖVETKEZTETÉSEK	132
12. AZ UNIPOLÁRIS ÉS A BIPOLÁRIS STIMULÁCIÓS MÓDOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHA-SONLÍTÁSA PARKINSON-KÓRBAN.....	133
12.1. CÉLKITŰZÉS.....	134
12.2. MÓDSZEREK	134
12.3. EREDMÉNYEK.....	135
12.4. MEGBESZÉLÉS.....	139
12.5. KÖVETKEZTETÉSEK	141
13. A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA DISZTÓNIÁBAN	142
13.1. CÉLKITŰZÉS.....	142
13.2. MÓDSZEREK	142
13.3. EREDMÉNYEK.....	148
13.4. MEGBESZÉLÉS.....	152
13.5. KÖVETKEZTETÉSEK	154
14. A STATUS DYSTONICUS KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL.....	155
14.1. CÉLKITŰZÉS.....	155
14.2. MÓDSZEREK	155
14.3. EREDMÉNYEK.....	157
14.4. MEGBESZÉLÉS.....	158
14.5. KÖVETKEZTETÉSEK	159
15. AZ INTERLEAVING STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA DISZTÓNIÁBAN	160
15.1. CÉLKITŰZÉS.....	162
15.2. MÓDSZEREK	162
15.3. EREDMÉNYEK.....	164
15.4. MEGBESZÉLÉS.....	169
15.5. KÖVETKEZTETÉSEK	170
16. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	171
17. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	174
18. TÉZISEK ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	176
19. IRODALOMJEGYZÉK.....	179

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
ADL	Activity of Daily Living (mindennapi életvitel)
AUC	Area under curve (görbe alatti terület)
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála)
BFMDDS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Disability Scale (Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála)
CAPST-PD	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement (Klinikai Globális Összbenyomás-Javulás skála)
CGI-S	Clinical Global Impression–Severity (Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála)
CI	Confidence interval (Konfidencia intervallum)
CID	Clinically Important Difference (Klinikailag jelentős mértékű különbség)
COMT	Catechol-O-methyl-transferase enzim
COMTI	Catechol-O-methyl-transferase enzimgátló
DBS	Deep brain stimulation, deep brain stimulator (mély agyi stimuláció vagy mély agyi stimulátor)
DDON	Dystonia Deafness Optic Neuropathy Syndrome (Disztónia Süketség Optikus Neuropátia szindróma)
DLPFC	Dorsolateralis prefrontalis cortex
DP	Disztónia Plusz Szindróma
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadás
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadásának átdolgozása
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 5. kiadás
DYT-1	TOR1A gén mutációja (Dystonia-1)
EQ-5D	EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez
EQ-VAS	Az EQ-5D skálához tartozó vizuális analóg skála
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Aluszékonyság Skála)
FTMTRS	Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála)
GPI	Globus pallidus internus (medialis)

h	óra
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale (Hamilton Szorongás Skála)
H-D	heredodegeneratív disztónia
HYS	Hoehn-Yahr Scale, Hoehn-Yahr Stage (Hoehn-Yahr Skála vagy Hoehn-Yahr Stádium)
HRQoL	Health-Related Quality of Life (Egészséggel Összefüggő Életminőség)
Hz	Hertz
ICD	Impulse control disorders (Impulzus kontroll zavar)
IQR	Interquartile range (Interkvartil tartomány)
JCP	Juvenile Cerebral Palsy (Juvenilis cerebrális parézis)
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
LCIG	Levodopa/carbidopa Intestinal Gel (Levodopa/carbidopa intesztinális gél)
LR-	Negative likelihood-ratio (Negatív Valószínűségi Hányados)
LR+	Positive likelihood-ratio (Pozitív Valószínűségi Hányados)
LED	Levodopa Equivalent Dosage (Levodopa ekvivalens dózis)
M ₁	Primer motoros kéreg
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MAO-B	Monoaminoxidáz-B enzim
MAOI	Monoaminoxidáz-B enzimgátló
MC	Motor complications (Motoros komplikációk vizsgálata, MDS-UPDRS IV. része)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség)
MD	Mioklónus disztónia
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
ME	Motor Examination (Motoros tünetek vizsgálata, MDS-UPDRS III. része)
M-EDL	Motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel motoros tünetei, az MDS-UPDRS II. része)
mHYS	módosított Hoehn-Yahr Scale (modified Hoehn-Yahr Stage)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Mágneses Rezonancia Képképzés)
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (Agyi vaslerakódással járó neurodegeneráció)
NCD	Neurocognitive disorder (Neurokognitív zavar)
nM-EDL	Non-motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei, az MDS-UPDRS I. része)

NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMS	Non-motor symptoms (nem-motoros tünetek)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
OFF állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot
ON állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a jó mozgásteljesítménnyel járó állapot
PDQ-8	Parkinson's Disease Questionnaire -8 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat)
PDQ-39 SI	Parkinson's Disease Questionnaire– 39 items version Summary Index (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat Összesítő Index)
PDQL	Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (Parkinson-kór Életminőség Kérdőív)
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale (Parkinson-kór Alvás Skála)
PDSS-2	Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)
PEG/J	Percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension (Perkután endoszkópos gasztrosztómia jejunális extenzióval)
PET	Positron emission tomography (Pozitron Emissziós Tomográfia)
PGI-I	Patient-rated Global Impression of Improvement (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála)
PGI-S	Patient-rated Global Impression of Severity (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás- Súlyosság skála)
PK	Parkinson-kór
PSG	Polysomnography (Poliszomnográfia)
QUIP	Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban)
ROC	Receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika eljárás)
RLS	Restless Legs Syndrome (nyugtalan lábak szindróma)
RMT	Resting motor threshold (nyugalmi motoros küszöbérték)
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation (Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció)
SD	Standard deviation (Standard deviáció)
SEM	Standard error of measurement (standard mérési hiba)
SES	Schwab-England Scale (Schwab England Skála)
SF-36	Medical Outcomes Study Short-form 36 életminőség kérdőív
SPECT	Single-photon emission computed tomography (Egy foton emissziós komputer tomográfia)
STN	Subthalamic nucleus (szubtalamikus mag)
TUG	Timed up and go test
V	Volt

VAS	Visual Analogue Scale (Vizuális Analóg Skála)
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami
Voa	Nucleus ventralis oralis anterior thalami
Vop	Nucleus ventralis oralis posterior thalami
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
μs	microsecundum

3. BEVEZETÉS

Bár nem létezik egységes definíciója, a mozgászavarok alatt a központi idegrendszer olyan betegségeit értjük, ahol a primer motoros és szenzoros pályák relatív megkíméltsége mellett a mozgások kivitelezése zavart szenved miközben akaratlan kóros mozgásformák jelenhetnek meg. A mozgászavarok esetében fenomenológiailag leggyakrabban tremor, chorea, ballizmus, tikk, mikolónus, atetózis, disztónia, ataxia és parkinsonismus figyelhető meg. A tünetek megjelenéséért rendszerint a bazális ganglionok és/vagy a cerebellum károsodása tehető felelőssé. Mivel a klinikai kutatásaim során a Parkinson-kór és a disztónia vizsgálatára és kezelésére összpontosítottam, az értekezésem bevezető részében kizárólag ezen kórképek ismertetésére és a kezelési lehetőségeinek a bemutatására szorítkozom.

3.1. PARKINSON-KÓR

A magyar Pápai-Pariz Ferenc már 1690-ben leírta a Parkinson-kór négy alapvető tünetét, a remegést, az izommerevséget, a meglassultságot és a testtartási instabilitást [1]. A betegség azonban csak 127 évvel később, James Parkinson 1817-es közleményének megjelenését követően került át az orvosi köztudatba [2]. A Parkinson-kór (PK) az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés [3]. A betegség tünetei típusosan a 6. évtizedben jelennek meg először, azonban egyre gyakrabban találkozhatunk a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori Parkinson-kór megjelenésével is [4]. A betegség prevalenciája az életkorral nő, míg a 4. évtizedben 41/10.000 fő, az 5. évtizedben már 107, a 6. évtizedben 428, a 7. évtizedben 1087 és 80 év felett pedig 1903/10.000 fő [5].

Parkinsonismus egy olyan tünetegyüttes, melyben bradikinézia mellett vagy rigor vagy nyugalmi tremor vagy mindkettő megfigyelhető [6, 7] A leggyakoribb parkinsonismust okozó megbetegedés a PK.

A PK kialakulásának egyértelmű oka máig ismeretlen. Patológiailag a substantia nigra dopamin termelő sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részeiben az α -synuclein tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi. A substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek fokozott pusztulása mellett a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek károsodása is jelentős fokban hozzájárul a PK szerteágazó tünettanához [3]

Genetikai predispozíció mellett környezeti faktorok szerepe is feltételezhető a betegség kialakulásában. A növényvédő szerek, a fejsérülés, a légszennyezettség, a

szénmonoxid, a mangán és bizonyos toxinok megnövelik, míg a nikotin-, koffein használat és a magas húgysavszint inkább csökkenti a PK kialakulási esélyét [3, 8].

3.1.1. Parkinson-kór klinikai stádiumai

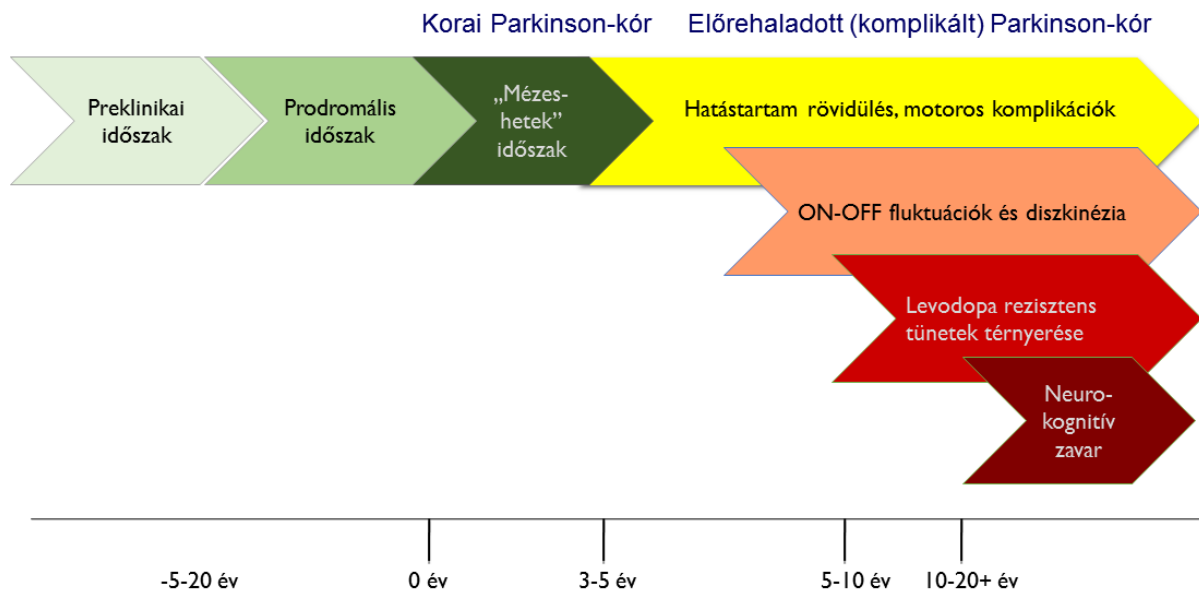
Amikor a PK első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már a túlnyomó része (akár a 60-80%-a) elpusztult. Ez a jelenség nem csak az agyunk bámulatos kompenzációs képességére utal, hanem feltételezi egy több éves-évtizedes preklinikai állapot jelenlétét is (3.1. ábra). A Parkinson-kór kórlefolyásának klinikai stádium beosztását 2014-ben gondolták újra [9]. Az új klasszifikáció alapján az alábbi szakaszokat különböztethetjük meg:

- **Preklinikai szakasz:** A Parkinson-kórra jellegzetes neurodegeneratív folyamatok elindultak, azonban a betegség jellegzetes klinikai jegyei még nem észlelhetők.
- **Prodromális szakasz:** A Parkinson-kór egyes tünetei észlelhetők, de a jelen levő klinikai tünetek még nem elégségesek a PK klinikai diagnózisának kimondásához.
- **Klinikai szakasz:** A Parkinson-kórra jellegzetes motoros tünetek alapján a PK klinikai diagnózisa felállítható.

Legújabb kutatások szerint a kockázatkerülő életmód kialakulása, a szaglás képességének romlása, a székrekedés, a REM magatartászavar, illetve a látás során a kontrasztérzékenység csökkenése tekinthetők jellegzetes prodromális tüneteknek [10, 11]. Az utóbbi években egyre több kutatás célozza meg a preklinikai és prodromális PK kimutatását, mivel egyes feltételezések szerint megfelelő neuroprotektív kezelési lehetőségekkel ilyen fázisban a PK kialakulása megelőzhető vagy kitolható lenne. A prodromális PK kutatási kritériumrendszerét 2015-ben állították fel [12].

A jellegzetes klinikai tünetek és gyógyszeres mellékhatások alapján a **klinikai szakaszt** tovább bonthatjuk (3.1. ábra):

- **Korai (nem-komplikált) PK:** Ebben a fázisban megfelelő gyógyszeres kezeléssel szinte tünetmentes vagy tartósan jó mozgásteljesítménnyel járó állapot érhető el („mézeshetek” periódus).
- **Előrehaladott (komplikált) PK:** Az antiparkinson gyógyszeres kezelés mellett változókéony motoros teljesítmény, illetve a gyógyszeres kezelés által kiváltott motoros komplikációk észlelhetők (Részletesen: 3.1.5.1.4 fejezetben).



3.1. ábra. A Parkinson-kór főbb stádiumai

3.1.2. Parkinson-kór diagnózisának felállítása

Jelenleg a PK diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert nem áll rendelkezésünkre olyan laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálat, ami a Parkinson-kórra szenzitív és specifikus eredményt adna. A koponya MR és a laboratóriumi vizsgálatok jelentősége a parkinsonizmussal járó egyéb megbetegedések kimutatásában rejlik [3]. A dopaminerg rendszer funkcionális képalkotással (SPECT, Single-photon emission computed tomography, vagy PET, pozitron emission tomography) történő vizsgálata is csak a dopamin rendszer funkciózavarát mutatja ki, de nem képes a meghúzódó etiológiát tisztázni [13].

Az PK diagnózisa jelenleg teljes biztonsággal csak szövettani vizsgálattal állítható fel, azonban a klinikai tünetek gondos elemzése alapján megfelelő pontossággal kimondható a klinikai diagnózis. A klinikai gyakorlatban legtöbbször az Egyesült Királyság Agybank Kritérium rendszerét követjük [14, 15]. Az ajánlás lényege, hogy a PK diagnózisának felállításához a Parkinson-kórra jellemző tüneteknek (pl. tartós oldal-aszimmetria) fenn kell állniuk, miközben a Parkinson-kórt utánozó betegségekre jellemző tünetek közül egynek sem szabad jelen lennie. Amennyiben a Parkinson-kórt utánozó betegségekre jellemző tünetek közül akár egy is észlelhető, nagy a valószínűsége annak, hogy a beteg nem Parkinson-kórban szenved, hanem egy Parkinson betegséget utánozó kórképben. Hosszas előkészítési munkálatokat követően 2015-ben jelent meg a nemzetközi Mozgászavar Társaság (Movement Disorders Society, MDS) új klinikai kritériumrendszere [7]. Mivel klinikai kutatásaim során mindvégig az Egyesült Királyság Agybank Kritérium rendszerét alkalmaztam [14, 16], ezért az értekezésemben is csak ezt ismertetem. (3.1. táblázat).

3.1. táblázat. Az Egyesült Királyság Agybank kritériumai a Parkinson-kór diagnózisának felállításához [14, 16].

Fő kritériumok	Támogató kritériumok	Kizáró kritériumok
- Bradikinézia <i>és legalább egy másik kritérium az alábbiak közül</i> 4-6 Hz-es nyugalmi remegés - Rigiditás - Más neurológiai betegséggel nem magyarázható testtartási instabilitás	<i>Legalább 3 jelenléte szükséges a diagnózishoz</i> - Progresszív tünettan - Aszimmetrikus kezdet - Tartósan fennálló oldal-aszimmetria - Nyugalmi remegés jelenléte (frekvenciájától függetlenül) - Legalább 10 éves betegségtartam - Jó levodopa hatékonyság - Levodopa-indukált túlmozgások - Levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított ötödik év után is javítja	- Korábbi gyakori, ismételt fejsérülés (pl. bokszt) - Stroke, melyet lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek követnek - Korábbi encephalitis - Neuroleptikus kezelés alkalmazása a tünetek megjelenésekor - Tartós tüneti javulás jelentkezik gyógyszeres kezelés nélkül is - Több mint 1 vérszerinti rokona Parkinson-kóros 3 év után is csak egyoldali tünetek észlelhetők - Okulogíriás krízis - Szupranukleáris tekintés zavar - Kisagyi tünetek jelenléte - Hydrocephalus vagy agydaganat jelenléte - Nagy dózisú levodopa tartalmú gyógyszeres kezelés mellett sem javuló tünetek - MPTP expozíció - Alsó végtagi piramis jelek jelenléte - Korán megjelenő demencia vagy gnosztikus zavar - Korán megjelenő urológiai okkal nem magyarázható vizeleti zavar vagy ortosztatikus hipotenzió

A PK klinikai diagnózisának felállításához a bradikinézia mellett legalább egy másik fő kritérium és három támogató kritérium jelenléte szükséges. Amennyiben akár egy kizáró kritérium is igazolható, nagy a valószínűsége annak, hogy Parkinson-kórt utánzó betegséggel állunk szemben.

Rövidítés: **MPTP** = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

3.1.3. Parkinson-kór differenciál-diagnosztikája

A Parkinson-kór diagnózisának felállítása és az egyéb parkinsonismust okozó betegségek kizárása neurológus szakorvosi feladat.

- Parkinson Plusz Szindrómák** alatt alapvetően neurodegeneratív parkinsonismussal járó megbetegedések összességét értjük. Jelentőségük abban

áll, hogy ezen kórképek gyors progressziót mutatnak, levodopa kezelésre csak mérsékelten vagy egyáltalán nem reagálnak és a betegek életkilátásait jelentősen rontják. A multisisztémás atrófia [17, 18], a progresszív szupranukleáris parézis, a diffúz Lewy-testes demencia és a kortikobazális szindróma differenciál-diagnosztikája nehéz és nagy tapasztalatot igénylő feladat, mert a betegség első éveiben az atípusos tünetek még nem feltétlenül jelennek meg [7, 14].

- **Másodlagos parkinsonismus** alatt alapvetően egy nem neurodegeneratív betegségcsoportot értünk. Többek között koponyatrauma (pl. bokszolás), hydrocephalus, encephalitis, bizonyos agyi területek vaszkuláris károsodása, egyes agyi daganatok és antipszichotikus (dopamin receptor blokkoló) gyógyszerek alkalmazása okozhatnak Parkinson-szerű tüneteket [19, 20]. Kevésbé ismert tény, hogy nemcsak az antipszichotikus gyógyszerek képesek az úgynevezett gyógyszer-indukált parkinsonismus kiváltására, hanem a vér-agy gáton átjutni képes antiemetikumok (metoclopramide, prochlorperazine), régebbi antihisztaminok (chloropyramine-diphenhydramine), illetve a migrén profilaktikumok egy része (flunarizine) is.
- **Heredodegeneratív parkinsonismus.** Heredodegeneratív betegségekhez társuló parkinsonismus egyik típusos példája a Wilson-kórhoz társuló parkinsonismus.

3.1.4. Parkinson-kór tünetei

3.1.4.1. Motoros tünetek

A motoros tünetek megjelenése, illetve észlelése képezi a PK klinikai diagnózisának alapját. (3.1. táblázat) [14]. A nyugalmi kézremegés csak a betegek egy részénél domináns tünet (tremor domináns PK), míg másoknál a meglassultság, az izommerevség és az izomgörcsök jelentik a legnagyobb problémát (rigid-akinetikus PK). Amennyiben a tremor és a bradikinézia egyformán hangsúlyos, úgy kevert típusú Parkinson-kórról beszélünk. A tünetek aszimmetrikus indulásúak és ez az oldalkülönbség a betegség lefolyása alatt mindvégig fennmarad [14].

3.2. táblázat. A Parkinson-kór főbb tünetei

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:	Nem motoros tünetek:
• bradikinézia (meglassultság és egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációja) • rigiditás (izomtónus-fokozódás egyik típusa, ahol az agonista és antagonist izmok tónusa is kórosan megnő) • tremor (remegés) <u>Előrehaladott fázisban jellemző tünetek:</u> • Testtartási instabilitás • Motoros komplikációk ○ Gyógyszer hatástartam rövidülés ○ ON-OFF fluktuáció ○ Csúcs-koncentrációs hiperkinézisek ○ Bifázisos diszkinézia ○ Disztónia ○ Delayed ON ○ No ON jelenség	<u>Korai fázisban is jellemző tünetek</u> • Hányinger • Székrekedés • Hyposmia • Depresszív hangulat • Apátia • Szorongás • Alvászavar • Napközbeni aluszékonyság • Fáradékonyság • Fájdalom • Koncentrációs nehezítettség <u>Főleg előrehaladott fázisban jellemző tünetek:</u> • Vizeelési problémák • Erektilis diszfunkció • Szexuális diszfunkció • Nyálfolyás • Fokozott veritékezés • Ortosztatikus hipotenzió • Hallucinációk • Neurokognitív zavar

A Parkinson-kór leggyakrabban előforduló és legfontosabb motoros és nem-motoros tüneteinek felsorolása. Diszkinézia alatt a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniát együttesen értjük [21]. A motoros komplikációk részletes leírása a 3.1.5.1.4. fejezetben kerül sor a Mozgászavar Társaság definíciói szerint [7].

3.1.4.2. Nem-motoros tünetek

Mivel a dopamin nemcsak a mozgás-kivitelezésben, hanem többek között az öröm megélésében, a hangulat szabályozásában, a motivációban, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is szerepet játszik, ezért a Parkinson-kór tünetei igencsak szerteágazóak lehetnek (3.2. táblázat) [22]. A depresszív hangulat, az örömtelenség-érzése, a szorongás és az apátia csak néhány, a Parkinson-kórra jellegzetes hangulati élet változásai közül [23]. Az alvászavar és a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue), illetve a koncentrációs képesség csökkenése a betegek munkaképességét is jelentősen befolyásolhatja. Előrehaladott esetekben a kognitív hanyatlás, a vizeelési problémák súlyosbodása, és a fokozott nyálfolyás szintén jelentősen ronthatja a betegek életminőségét.

3.1.5. Parkinson-kór kezelési lehetőségei

A Parkinson-kór kezelésének alapvető célja, hogy a betegek életminőségét a lehető legnagyobb mértékben javítsuk és ezt követően szinten tartsuk. A betegség korai fázisában megfelelő gyógyszeres kezeléssel akár több évig is tartó szinte tünetmentes állapot érhető el („mézeshetek” időszak) (3.1. ábra). Célunk, hogy a beteg munkaképességét a lehető leghosszabb ideig megőrizzük, illetve ha már a munkaképességét elvesztette, úgy a teljes önellátást és az aktív életvitelt biztosítsuk számára. A kezelési lehetőségek megválasztásakor az utóbbi időben fontos szemléletváltást jelent, hogy nemcsak a betegség motoros tünetei állnak a kezelés fókuszában, hanem az életminőséget szintén rontó nem-motoros tünetek javítására is nagy figyelmet fordítunk (3.2. táblázat).

3.1.5.1. Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Magyarországon a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott legtöbb hatóanyag társadalombiztosítási támogatással elérhető (3.3. táblázat).

3.3. táblázat A Parkinson-kór kezelésére használt, Magyarországon elérhető gyógyszerek

Antikolinerg gyógyszerek Biperiden Procyclidin
MAO-B gátló gyógyszerek Selegilin Rasagilin
NMDA-receptor antagonisták Amantadin
Dopaminagonista gyógyszerek Ropinirole Pramipexole Rotigotine
COMT gátló gyógyszerek Entecapone Tolcapone <i>(Jelenleg csak egyedi támogatással beszerezhető)</i>
Levodopa és dekarboxiláz gátló kombináció Levodopa és benserazid. Levodopa és carbidopa <i>(Jelenleg csak egyedi támogatással beszerezhető)</i> Levodopa és carbidopa intestinalis gél <i>(Jelenleg csak egyedi támogatással alkalmazható)</i>
Levodopa, dekarboxiláz gátló és COMT gátló kombináció Levodopa, carbidopa, entecapone

3.1.5.1.1. Monoaminoxidáz-B (MAO-B) enzimgátlók

A MAO-B enzimgátlók a levodopánál és a dopaminagonista gyógyszereknél gyengébb tüneti hatással rendelkeznek, de mellékhatás-profiljuk lényegesen kedvezőbb [24]. Egyaránt alkalmazhatók a PK kezdeti [25] és késői fázisában [26].

A selegilin egy magyar fejlesztésű irreverzibilis MAO-B enzimgátló gyógyszer, aminek a metabolitja az amfetamin és a metamfetamin [27, 28]. Idősebbekben alvászavart, agitáltságot, hallucinációt idézhet elő és számos antidepresszáns kezeléssel interakcióba léphet szerotonin-szindrómát vagy sajtreakciót váltva ki.

A rasagilin egy újabb generációs MAO-B enzimgátló, ami már a selegilinnél jelentősebb mértékben hat a motoros tünetekre és a lebomlása során sem keletkezik amfetamin-származék. Klinikai vizsgálatok alapján felmerül a lehetősége, hogy a rasagilin neuroprotektív hatással rendelkezne, azaz képes lehet a betegség progressziójának a késleltetésére [29]. Azonban ezen feltételezés tisztázására további vizsgálatok elvégzése szükséges [30].

3.1.5.1.2. Antikolinerg gyógyszerek

Magyarországon elérhető biperidin és procyclidin legfontosabb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása. A többi parkinsonos tünetet általában csak minimális mértékben enyhítik [25]. Alkalmazásukat számos kolinerg mellékhatás limitálja, úgy mint kognitív teljesítményromlás, vizelet- és székletrekedés, látászavar, szájszárazság kialakulása, szemnyomás fokozódása, illetve agitáltság vagy zavartság megjelenése [25]. Ellentmondásos adatok vannak arról, hogy a tartós antikolinerg használat akár irreverzibilis kognitív teljesítményromláshoz vagy Alzheimer-típusú neuropatológiai jelenségek kialakulásához is vezethet [31-34].

3.1.5.1.3. NMDA-receptor antagonistá

Az antivirális hatású amantadin mérsékelt fokban képes a Parkinson-kór motoros tüneteit enyhíteni [25]. Általában kombinációként alkalmazzák, főleg a levodopa késői mellékhatásainak csökkentésére. További indikációja az akinetikus állapot kezelése [26], ilyenkor parenterális formában több napig célszerű adagolni. Zavartságot, agitáltságot, alvászavart, szédülékenységet provokálhat.

3.1.5.1.4. Levodopa

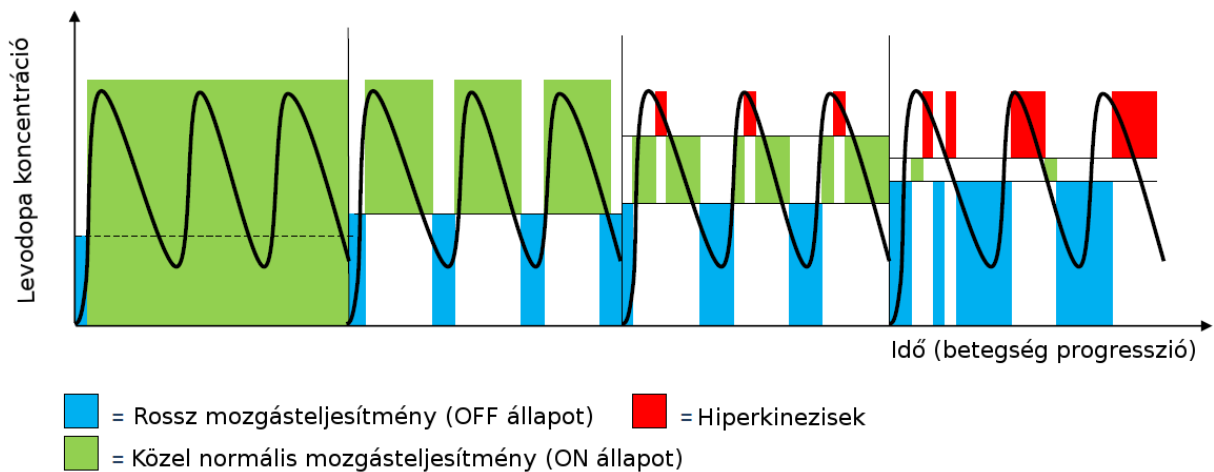
A Parkinson-kór jelenleg is leghatékonyabb gyógyszere a levodopa, amely már több mint 50 éve rendelkezésünkre áll [26]. A levodopa a dopamin-termelés előanyaga, melyet

egyenként alkalmazhatunk a betegség korai és késői fázisában. Hatása dóziszfüggő. Hosszú távú használata mellett számos mellékhatás jelenhet meg. (3.4. táblázat).

3.4. táblázat. A levodopa kezelés főbb mellékhatásai

Rövid távon megjelenő főbb mellékhatások	Hosszútávon megjelenő főbb komplikációk
<u>Perifériás dopaminerg tünetek:</u> • Hányinger • Hányás • Szimptómás ortosztázis • Vérnyomás ingadozás <u>Centrális dopaminerg mellékhatások</u> • Hallucináció • Agitáltság • Dopamin-diszregulációs szindróma • Impulzuskontroll zavarok	• Wearing off, hatástartam rövidülés: A betegség előrehaladtával ugyanaz a gyógyszerdózis rövidebb ideig képes a tüneteket megfelelően javítani. • ON-OFF fluktuáció: a jó és rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok váltakozása • Hiperkinézia, ON-diszkinézia: Akaratlan túlmozgás, mely lehet csúcsdózisos vagy bifázisos • OFF disztónia: Fájdalmas kényszertartás, mely főleg az OFF állapotokban jelentkezik • Delayed ON: nagyon későn kezd el hatni a per os bevételt követően a gyógyszer • No ON: egyáltalán nem vált ki hatást a bevett gyógyszeradag

A levodopa a dopamintermelés előanyaga, aminek a felhasználásával jóval hatékonyabban képesek az idegsejtek a dopamin előállítására. A betegség kezdeti fázisában még a levodopa vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozása mellett is tartós és jelentős fokú tüneti javulás érhető el. A betegség előrehaladtával azonban a dopamintermelő idegsejtek egyre nagyobb számban pusztulnak, így a levodopa iránti érzékenységük is megváltozik. Előrehaladott Parkinson-kórban a levodopa csak egy egyre szűkülő vérbeli koncentráció tartományban (terápiás tartományban) képes mellékhatások nélkül jó tüneti javulást eredményezni. Ha a levodopa vérszintje ennél az optimális szintnél alacsonyabb, akkor a beteg mozgásteljesítménye romlik, elindulási nehezítettség, megtorpanások, illetve disztóniás kényszertartások alakulnak ki. Ellenben ha a levodopa vérszintje elér egy bizonyos határt, akkor a jó mozgásteljesítmény mellett akaratlan, kellemetlen és a hétköznapi tevékenységeket gyakran korlátozó mértékű túlmozgások jelennek meg. A levodopa vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozását kombinációs gyógyszereléssel, illetve az egyre gyakoribbá váló, de alkalmanként egyre kisebb dózisú levodopa adagolással is csökkenteni lehet egy ideig. Azonban egy bizonyos betegség stádiumot elérve a kiszámíthatatlan gyomorürülés még akkor is képes változékony mozgásteljesítményt okozni, amikor a beteg percre pontosan veszi be számára előírt adagot. (3.2. ábra).



3.2. ábra. A mozgásteljesítmény Parkinson-kórban a levodopa vérbeli koncentrációjától függ. Amíg a korai fázisban a levodopa terápiás tartomány meglehetősen széles, addig az előrehaladott fázisában beszűkül és a plazmakoncentrációtól függő módon motoros komplikációk jelennek meg.

A motoros komplikációk definícióját illetően eltérés tapasztalható a magyar szakirodalomban meghonosodott és a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott meghatározások között. Nemzetközileg például diszkinézia alatt a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniát együttesen értik [21], míg a magyar irodalomban szinte kizárólag a hiperkineziseket.

3.1.5.1.5. Dopaminagonista készítmények

A dopaminagonisták a dopamin receptorok stimulációján keresztül fejtik ki hatásukat és a PK tüneteit a levodopához hasonlóan dóziszfüggő módon javítják. Kezdődő PK esetében monoterápiában, míg az előrehaladott esetekben levodopával kombinálva alkalmazhatók. A késői levodopa mellékhatások megjelenésének késleltetésében és a motoros komplikációk kezelésében is kulcsfontosságú szerep jut a különböző dopaminagonista készítményeknek [25, 26, 35]. Az egyik legnagyobb hátrányuk, hogy csak több hét alatt titrálhatók fel a megfelelő klinikai hatást elérő dózisig. Jelenleg Magyarországon három dopaminagonista gyógyszer (ropinirole, pramipexole és rotigotine) érhető el. A retard kiszerelést nemcsak az egyenletesebb hatás, hanem a kényelmes napi egyszeri alkalmazás miatt is preferáljuk.

Dopaminagonista gyógyszerekre is hasonló dopaminerg mellékhatások jellemzők, mint a levodopa tartalmú készítményekre, azzal a különbséggel, hogy sokkal gyakrabban alakul ki a feltitrálási szakaszban hányinger és hányás. Ezen tünetek átmeneti domperidon használat mellett elkerülhetők vagy mérsékelhetők. A betegeket tájékoztatni kell, hogy az alkalmazásuk során aluszékonyság alakulhat ki, ami negatívan befolyásolhatja a gépjármű vezetési képességeket. Igen ritkán előfordulhat hirtelen elalvás bármilyen előjel vagy napközbeni álmoság nélkül is.

Nagy dózisú dopaminagonista használat egyik ritka, de annál súlyosabb következményekkel járó mellékhatása lehet a patológiás játékszenvedély, a hiperszexualitás, a kóros mértékű vásárlási vagy evési kényszer és a "punding" (cél nélküli cselekvéssorozatok kényszeres végzése), melyeket összefoglaló néven impulzuskontroll zavaroknak (impulse control disorders, ICD) nevezünk [36].

3.1.5.1.6. Catechol-O-methyl transferase enzim gátlása (COMT-gátlás)

A dopamin lebontás egyik kulcsenzime a COMT, melynek gátlásával a levodopa biohasznosulása javítható. Elsősorban a késői levodopa mellékhatások megjelenésekor (wearing off, fluktuáció) használhatók. Entecapone önálló és levodopával kombinált készítményként is elérhető, míg a tolcapone a ritkán megjelenő fulmináns májkárosító mellékhatása miatt csak másodvonalbeli készítményként jön szóba [26].

3.1.5.2. Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei

A késői levodopa komplikációkkal járó betegségszakaszt hívjuk a PK előrehaladott stádiumának (3.1. ábra). Előrehaladott Parkinson-kórban a per os gyógyszerelés felszívódása és hatékonysága kiszámíthatatlanná válik, ami a beteg mozgásteljesítményét is megjósolhatatlanul változékonnyá teheti. A betegek mozgáskészsége ilyenkor naponta többször a gyógyszer szinttől függő módon váltakozik (fluktuál): „ON” állapotban – a gyógyszer hatás alatt – a beteg jól mozog, de eközben zavaró, különböző mértékű, akaratlan hiperkinézisek léphetnek fel. „OFF” állapotban a betegség tünetei kerülnek előtérbe és a beteg önállósága is korlátozottá válik (3.2. ábra és 3.4. táblázat).

Per os gyógyszeres kezeléssel a motoros fluktuáció csökkentése/megszüntetése gyakran nehéz feladat. Minél egyenletesebbé tudjuk tenni a vérszintet, annál egyenletesebb lesz a betegek mozgásteljesítménye is a nap folyamán. Ennek egyik módja lehet, hogy alacsonyabb egyszeri adagokat, de naponta többször alkalmazunk (pl. a nappali időszakban 4 óránként, azaz napi 5-6 alkalommal írunk elő levodopa készítményt). Előrehaladott fázisban gyakran használunk dopaminagonista, levodopa és COMT-gátló kombinációt. Azonban súlyos mértékű fluktuáció esetében sokszor ezekkel a készítményekkel és kombinációjukkal sem tudjuk a betegek tüneteit és életminőségét javítani. Ilyenkor a mély agyi stimuláció, a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) és az apomorfin-pumpa alkalmazása segíthet.

3.1.5.2.1. Mély agyi stimuláció

A közel 3 évtizedes múlta visszatekintő mély agyi stimulációs (deep brain stimulation, DBS) kezelésben eddig világszerte több mint 140.000 beteg részesült [37]. A módszer 2001 óta

társadalombiztosítási támogatással is elérhető Magyarországon a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór [38], primer disztónia [39], tremor, obszesszív-kompulzív betegség, illetve a rezektív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia [40] tüneti kezelésére.

Parkinson-kór esetében a mély agyi stimulációnak jelenleg két fő indikációja létezik:

- Gyógyszeres kezeléssel nem csillapítható tremor [35]
- Késői levodopa mellékhatások (például wearing off, fluktuáció, diszkinézia) megjelenése, melyek a per os gyógyszeres kezelés optimalizálásával tovább már nem javíthatók [35]. Ilyen esetekben a mély agyi stimuláció alapvetően akkor jön szóba, amikor a betegség tünetei jól reagálnak a levodopa kezelésre, de a késői mellékhatások a beteg életvitelét már negatívan befolyásolják. A DBS kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó (ON) időszak hossza átlagosan 6 órával megnövelhető [41] és az esetek jelentős részében a szükséges gyógyszermennyiség csökkenthető, ami a módszer hosszú távú költséghatékonyságának egyik alapját képezi [42, 43].

A mély agyi stimuláció történetét, módszerét, indikációs területét és az eredményességét részletesen a 3.3. fejezetben ismertetem.

3.1.5.2.2. Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés

A motoros komplikációk kialakulásának legfontosabb okai a betegség progressiójával egyre inkább lecsökkenő striatonigralis dopaminerg neuronok száma, az egyre beszűkülő levodopa terápiás tartomány és a nem megfelelő gyomorürülés. Az LCIG kezelés megkerüli a kiszámíthatatlan gyomorürülés problémáját mivel egy állítható pumpa segítségével a gél állagú levodopát folyamatosan és egyenletesen a felszívódás helyére, a vékonybélbe, juttatja abban a dózisban, ami elegendő a jó mozgásteljesítményhez. (3.3. ábra) Az LCIG kezeléssel a levodopa vérbeli koncentrációja is közel állandó marad, így a jó és a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok kiszámíthatatlan váltakozása javul vagy akár teljesen megszűnik, csakúgy, mint a túlmozgások súlyossága, a lefagyások és a disztoniform kényszertartások előfordulása és súlyossága is jelentősen javul.



3.3. ábra. A LCIG (Duodopa) pumpa és az adagoláshoz szükséges csőrendszer.

Az LCIG (Duodopa®) rendszer részei és a készülék működése

- **Pumpa.** A pumpa alapvetően két részből áll: a napi gyógyszeradagot tartalmazó kazettából és a gyógyszeradagolásért felelős elektronikából. A pumpa segítségével az aktuális igényeknek megfelelően szabályozható a levodopa adagolása (3.3. ábra).
- **PEG/J szerelék** egy olyan kis átmérőjű műanyag csőrendszer, mely a gél állagú levodopa tartalmú gyógyszert a hasfalon és a gyomron keresztül vezetve közvetlenül a jejunumba juttatja.

A Duodopa pumpa nagyon rugalmas és az egyéni igényeket is figyelembe vevő gyógyszeradagolást tesz lehetővé.

- **Reggeli adag.** Az ébredést követően egyszerre egy nagyobb adag (5-10 ml) Duodopa gél alkalmazunk, ami elegendő a csőrendszer feltöltésére, illetve alkalmas arra, hogy a levodopa gyorsan elérje a terápiás vérszintet. Ez az adag 100-200 mg levodopa tartalmú gyógyszernek felel meg, ami elegendő a mozgás „beindításához”.
- **Fenntartó adag** felelős azért, hogy a levodopát folyamatosan a megfelelő fenntartó dózisban alkalmazzuk (átlagosan 1-7 ml/óra sebességgel, ami 20-140 mg/óra dózisonak felel meg).
- **Extra adag.** Amennyiben a beteg úgy ítéli meg, hogy a mozgása kissé rosszabbá válik (például nagyobb mennyiségű fehérjét tartalmazó ebéd elfogyasztását vagy egy nagyobb fizikai aktivitást követően), úgy alkalmanként a fenntartó dózison felül is adagolhat gyógyszert.

Magyarországon az LCIG kezelés 2011 óta érhető el társadalombiztosítási támogatással. Szemben a mély agyi stimulációval, az LCIG kezelés idősebb életkorban és akár enyhe fokú kognitív érintettség esetén is alkalmazható [44].

3.1.5.2.3. Apomorfin pumpa

A dopaminagonista hatású apomorfin folyamatos szubkután adagolása az „optimális” per os gyógyszerelés mellett is fellépő és nem megfelelően kezelhető motoros komplikációk esetében alkalmazható [45]. A Magyarországon jelenleg nem elérhető módszert külföldön főleg a DBS kezelésre nem alkalmas betegek esetében használják [26, 35].

3.1.5.3. Egyéb nem gyógyszeres kezelési lehetőségek

3.1.5.3.1. Fizioerápia

A Parkinson-kór progressziójával párhuzamosan számos olyan tünet jelenik meg, melyek sem a gyógyszeres, sem az idegsebészeti kezelésekre nem reagálnak. A beszédzavar, a lefagyás, illetve a testtartási instabilitás és a következményes elesések jelentik az előrehaladott Parkinson-kór kezelésének egyik legnagyobb nehézségét.

A fizioerápia elsődleges célja a fizikai kapacitás megnövelése, a mozgáskoordináció fejlesztése, a járászavar és a testtartási instabilitás javítása és az olyan védekező stratégiák betanítása, melyekkel az elesések száma, illetve szövődményei csökkenthetők [46, 47].

3.1.5.3.2. Segédeszközök

Segédeszközök használatával a járáskészség javítható és a testtartási instabilitás okozta elesések egy része megelőzhető. Mivel az audiovizuális stimulusok segíthetnek a járás alatti lefagyások leküzdésében, a lefagyással járó állapotok megelőzésére vagy kezelésére audiovizuális stimulust alkalmazó segédeszközök is kipróbálhatók [35, 48].

3.1.5.3.3. Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) egy olyan nem-invazív eljárás, ami nagy térerejű elektromágneses tér segítségével képes az agyvelőt ingerelni és modulálni. Az rTMS alkalmazásakor rövid idő alatt több száz vagy ezer elektromágneses impulzust generálunk, ami neuromodulációs hatást eredményez. Az rTMS egyaránt alkalmazható diagnosztikai, kutatási és terápiás eszközként is. A motoros kéreg bilaterális rTMS kezelése hatékony lehet a PK motoros tüneteinek a kezelésére, míg a nagy frekvenciájú bal dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) rTMS kezelése a Parkinson-kórhoz társuló depressziót javíthatja [49].

3.2. DISZTÓNIA SZINDRÓMÁK

A mozgászavarok közül a disztóniák jelentik az egyik legkorlátozóbb betegségcsoportot. Jelenleg a disztónia kifejezés alatt egyszerre két dolgot is érthetünk: (1) a motoros tünetek és neurológiai jelek sokaságát és (2) a számos neurológiai szindróma gyűjtőnevét. A legújabb 2013-as definíció szerint a disztónia egy olyan mozgászavar, melyet tartós vagy intermittáló izom-összehúzódások jellemeznek kóros, gyakran ismétlődő mozgásformákat vagy kényszerítést eredményezve. A disztóniás mozgások típusos mintázattal rendelkeznek, csavaró jellegűek és tremorszerű mozgással is társulhatnak. A disztóniát legtöbbször a mozgásindítás provokálja vagy pedig az aktív mozgás fokozza miközben az úgynevezett túlcordulásos izomaktiváció jelenségével társul [50]. Disztóniákban az etiológiától függően gyakran tremor, mioklonus, bradikinézia vagy spaszticitás is észlelhető. A mozgáskorlátozottság és a fájdalom a beteg életvitelét jelentősen károsíthatja rendszerint intakt kognitív funkciók mellett [51].

A disztónia egy heterogén betegségcsoport, melyet az 1998-as Fahn-féle klasszifikáció alapján négy szempont, a betegség hátterében meghúzódó etiológia, a betegség kezdetének időpontja, a tünetek lokalizációja és megjelenési formája alapján csoportosíthatunk [52]. Annak ellenére, hogy a disztóniák klasszifikációját 2013-ban Albanese és munkacsoportja jelentősen átdolgozta [50], jelen étkezésben a „régebbi” Fahn és munkatársainak csoportosítását ismertetem [52] mivel a disztóniákkal kapcsolatos klinikai kutatásaim során mindvégig ezt a klasszifikációt használtam, illetve a jelenleg is futó kutatásaim protokolljai is ezen alapulnak.

3.2.1. Etiológia szerinti csoportosítás

Prognosztika és kezelés szempontjából az egyik legfontosabb feladat a betegség hátterében meghúzódó etiológia vizsgálata [53, 54].

- **Primer disztónia.** A disztónia hátterében egyéb neurológiai betegség, agykárosodást kiváltó ok vagy metabolikus zavar nem mutatható ki. Tremor időszakosan megjelenhet, de egyéb neurológiai tünet nem. Képalkotó vizsgálatok nem utalnak strukturális eltérésre, illetve metabolikus zavar sem mutatható ki konvencionális laboratóriumi vizsgálatokkal. A primer disztóniák közel 90%-a időskori kezdetű, fokális vagy szegmentális eloszlású. A gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban kialakuló primer disztónia formák gyakran generalizált megjelenésűek. Mély agyi stimuláció hatékonyságának a

szempontjából nagy jelentőségű, hogy a primer disztóniát milyen genetikai defektus okozza. Nemzetközi adatok alapján a torzin-A1 gén (TOR1A gén, DYT-1) [55] kiváltott primer disztóniákban a DBS kezelés hatékonyabb, mint a nem DYT-1 pozitív primer disztóniákban.

- **Szekunder disztónia.** A disztónia hátterében egy agykárosodást okozó külső ok áll, úgymint hypoxiás, vaszkuláris vagy traumás károsodás. A disztónián kívül gyakran egyéb neurológiai tünet is észlelhető. Jelentős kivétel e szabály alól a gyógyszer indukált tardív disztónia és akut disztóniás reakció.
- Átmenetet képeznek a primer és szekunder disztóniák között a **Disztónia Plusz Szindrómák**, ahol a disztónia és tremor mellett mioklónus vagy parkinsonismus is észlelhető. A mioklónus disztónia, a dopa-reszponzív disztónia és az X-hez kötött disztónia-parkinsonismus szindróma (Lubag) tartozik ebbe a csoportba.
- **Heredodegeneratív disztónia.** A disztónia egy heredodegeneratív betegség tüneteként jelentkezik. Típusos példa a Wilson-kór és az agyi vaslerakódással járó kórképek (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA).

3.2.2. A tünetek megjelenési ideje szerinti csoportosítás

A primer disztóniák megjelenése bimodális, 9 és 45 éves kor körül detektálhatunk egy-egy csúcspontot [53, 54].

- **Gyermekekori disztónia.** 0-12 év között kezdődő disztónia. A gyermekekori disztónia szindrómák általában az alsó végtagokban kezdődnek és a törzs és a felső végtagok felé terjedve generalizálódnak.
- **Serdülőkori disztónia.** 12-20-as életévek között megjelenő disztónia. A korai kezdetű disztóniák leggyakrabban primer vagy heredodegeneratív megbetegedés által kiváltott kórformák, melyek az esetek többségben generalizálttá válnak.
- **Késői kezdetű disztónia.** A késői (>20 év) kezdetű disztóniák gyakran fokálisak maradnak, általában a nyakon, az arcon vagy a hangszálakon kezdődnek. Progresszió esetén általában szegmentális disztóniának megfelelően a környező testrészekre terjedhetnek a tünetek. A végtagokról csak igen ritkán indul ki időskori disztónia. A késői kezdetű disztóniák túlnyomó többsége szekunder disztónia, amit gyógyszer mellékhatás vagy (döntően traumás és vaszkuláris eredetű) agyállomány-károsodás vált ki.

3.2.3. Az érintett testrészek szerinti csoportosítás

A disztónia topográfiai eloszlása a betegség kezelésének egyik legfontosabb meghatározó tényezője:

- **Fokális disztónia:** Egy testrészt érintenek a tünetek. Leggyakrabban a nyaki terület fokális disztóniájával találkozunk.
- **Segmentális disztónia:** Két egymás melletti testrészt érintő disztónia.
- **Multifokális disztónia:** Több nem egymás melletti testrészt érintő disztónia.
- **Hemidisztónia:** Féloldali disztónia, gyakran szekunder eredetű (pl. stroke).
- **Generalizált disztónia:** a törzs mellett legalább két másik testrészt érintő disztónia.

3.2.4. Klinikai tünetek szerinti csoportosítás

Az angolszász irodalomban a disztóniák megjelenését két nagy csoportba sorolják, aminek kiemelkedő prognosztikai jelentősége van a neuromodulációs kezelések szempontjából.

- **„Fix” disztóniák** esetében tartósan, nyugalomban is meglevő kóros testtartással találkozunk. Rosszabb prognózist jelent, mert gyakran alakulnak ki ortopédiai szövődmények és ízületi deformitások. A mély agyi stimuláció általában kevésbé képes a fix disztónia tüneteit javítani.
- **„Mobilis” disztóniát** főleg cselekvéskor megjelenő tónusos vagy fázisos izomrángások, mozdulatok, illetve tremorszerű mozgások jellemzik, melyek nyugalmi helyzetben akár teljesen el is tűnhetnek. EMG vizsgálat során gyakran repetitív, fázisos burst aktivitás jellemzi a mobilis disztóniát. A bilaterális pallidális stimuláció a mobilis tüneteket gyorsabban és nagyobb hatékonysággal javítja, mint a fix tüneteket.

3.2.5. A disztóniák kezelése

Gyógyszeres kezeléssel a legtöbb disztóniás beteg esetében csak korlátozott mértékű javulás érhető el. Egyik legfontosabb kivétel ezen megfigyelés alól a levodopára reagáló disztónia (Segawa szindróma), ami akár már alacsony dózisú levodopára is tartós és átütő mértékű javulást mutathat. Jelenleg elfogadott álláspont szerint minden fiatalkori disztónia esetében ajánlott a levodopa kezelés kipróbálása. Emellett szintén minden disztóniás betegnél

érdeemes a potenciálisan kezelhető anyagcsere betegségeket is keresni, hiszen például a Wilson-kór okilag kezelhető D-penicillamine, trientin vagy cink terápiával.

Amennyiben okilag kezelhető megbetegedést nem tudunk igazolni a disztónia hátterében, az első választandó kezelés az antikolinerg gyógyszerek (pl. trihexyphenidyl vagy biperiden) alkalmazása. Azonban a legtöbb esetben még nagy dózisú antikolinerg kezelés mellett is csak mérsékelt fokú javulás érhető el. Gyakran a mellékhatások (szájszárazság, homályos látás, szédülékenység, vizelet retenció, kognitív problémák) korlátozzák használhatóságukat [51].

Dopamin receptor blokkoló gyógyszerek is adhatók, azonban a lehetséges mellékhatások kialakulása (pl. parkinsonismus, tardív diszkinézia vagy szedáció) hosszú távon akár ronthat is a beteg állapotán. A clozapint, mint atípusos antipszichotikumot, egy nyílt vizsgálatban [56] és több esettanulmányban mérsékelt fokban hatékonynak találták generalizált és szegmentális disztónia kezelésében [57-59], annak ellenére, hogy újabb adatok alapján tardív disztóniát is produkálhat [60-62]. Hasonló hatékonyságú a tetrabenazine, egy vezikuláris monoamin transzporter gátló, amelynél minimális a tardív diszkinézia megjelenési esélye [63].

A benzodiazepinek közül a clonazepam tűnik a leghatékonyabbnak, különösen mioklónus disztóniában, orofacialis diszkinéziában vagy blefarospazmusban [51].

A leggyakrabban alkalmazott izomrelaxáns a baclofen különösen akkor hasznos a disztóniák kezelésére, ha a spaszticitás és disztónia együttesen jelenik meg (pl. poszthipoxiás disztónia).

A fenti gyógyszeres kezelésre refrakter esetekben antiepileptikumok is kipróbálhatók.

Fokális disztóniák kezelésében a kemodenerváció ért el átütő sikert. Az 1980-as évek óta a botulinum toxin a cervikális disztónia, az oromandibularis disztónia, a hemifaciális spazmus, a blefarospazmus és az írásgörcs első választandó kezelésévé vált. Azonban a betegek egy kis része nem megfelelően reagál a botulinum toxin kezelésre, illetve az évek során blokkoló ellenanyagok is kialakulhatnak, ami a módszer hatékonyságát csökkentheti [64, 65]. Szegmentális és generalizált disztónia esetében az érintett izmok nagy száma miatt a botulinum toxin alkalmazhatósága korlátozott.

A legtöbb generalizált és szegmentális disztónia esetében a kombinált gyógyszeres kezeléssel is csak korlátozott mértékű javulást lehet elérni. A gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető, a betegek életminőségét rontó disztónia esetében a mély agyi stimuláció alkalmazása javasolt.

3.3. MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ

A mély agyi stimuláció (DBS) az Európai Unió területén a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett a primer disztónia [66], az obszesszív-kompulzív megbetegedések [67, 68] és a rezektív műtétre nem alkalmas gyógyszer-rezisztens fokális epilepszia [40] kezelésére is engedélyezett (2016. áprilisi állapot). A DBS ígéretes, de egyenlőre még kísérleti stádiumban levő módszernek tűnik az occipitalis neuralgia [69], Gilles de la Tourette szindróma [70] és neuropátiás fájdalom [71] kezelésére is. A DBS megfelelő indikációs elvek és műtési technika betartása mellett biztonságos, hatékony és bizonyos indikációkban költséghatékony eljárás. A beavatkozás biztonságossága és hatékonysága magyarázza, hogy a műtétek száma folyamatosan növekszik és az indikációs terület is állandóan bővül. A Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta több mint 300 beteg részesült DBS kezelésben. 2004 óta a PTE Neurológiai Klinikával közösen integrált protokoll szerint történik a betegellátás: A betegek kivizsgálását, az intraoperatív elektrofiziológiai monitorizálást, a stimulátor tesztelését és programozását, a gyógyszeres kezelés módosítását és a teljes körű beteggondozást a Neurológiai Klinika munkatársai végzik.

3.3.1. Történeti áttekintés

A roncsolásos (ablatív műtétek) megjelenéséig számos, többnyire sikertelen, műtési technikát dolgoztak ki a mozgászavarok kezelésére [72]. Már az 1950-es évek során végeztek kisebb betegcsoporton thalamotomiát, azonban a nem megfelelő célpontválasztás és a pontatlan célzási technika miatt a kimenetel kérdéses volt [73]. A lényegi áttörést a bazális ganglionok patofiziológiájának pontosabb megismerése [74, 75], a modern in vivo agyi képalkotás megjelenése és a sztereotaxiás technika elterjedése hozta meg. Kezdetben a kórosan túlműködő területek roncsolását, ablációját végezték el. Már az 1960-as években egy svéd munkacsoport megfigyelte, hogy a poszteroventrális pallidotomia (a globus pallidus belső szegmensének ablációja) a Parkinson-kór számos kardinális tünetére, beleértve az OFF-fázisú disztóniát is, kedvező hatással bír [76, 77]. Munkásságuk a levodopa klinikai bevezetése mellett észrevétlen maradt egészen az 1990-es évekig, amíg Laitinen újra leírta a poszteroventrális pallidotomia módszerét [78, 79]. Ezzel párhuzamosan a pallidotomia a disztónia kezelésében is sikeresnek bizonyult [80-85]. Annak ellenére, hogy az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó [86], tüneti javulás érhető el, a közel 10-15%-os sikertelenségi arány [87, 88] és a kétoldali műtéteknél jelentkező magas morbiditás

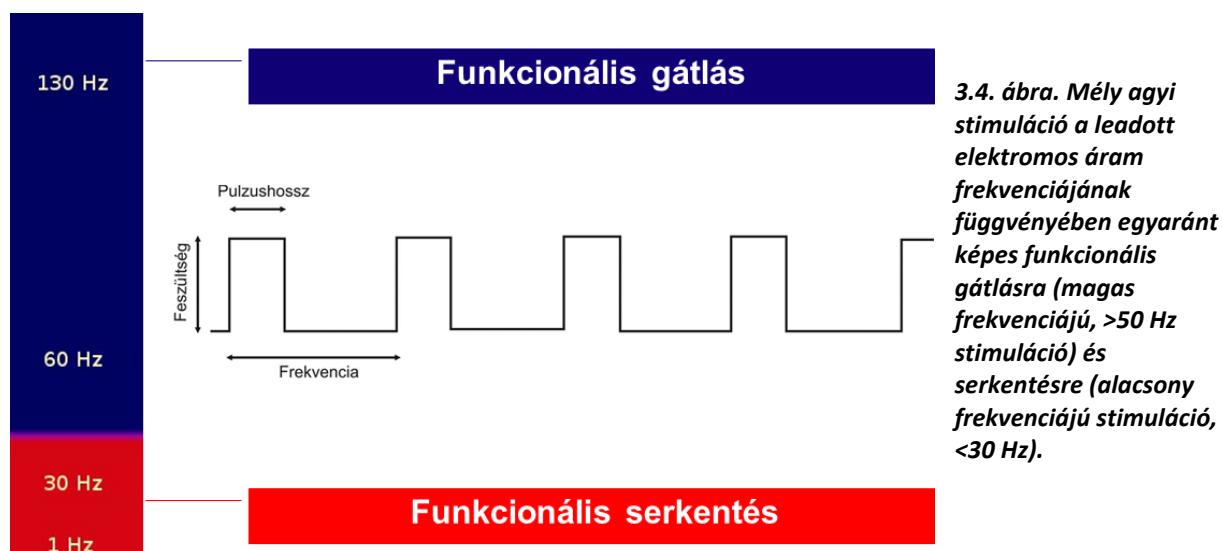
(nyelészavar, dysarthria, paresztézia és ataxia) [89] jelentősen korlátozza alkalmazhatóságukat.

A kétoldali ablatív műtétek kiváltására 1987-ben Benabid a féloldali thalamotomiát ellenoldali mély agyi stimulációval egészítette ki [90]. A módszer hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a DBS már elsőként választandó idegsebészeti eljárássá vált a gyógyszeres kezeléssel nem megfelelően kontrollálható mozgászavarokban [91].

3.3.2. Mély agyi stimuláció működési elve

Attól függően, hogy hova ültetjük be a stimuláló elektródát és melyik kórosan működő agyi terület működését moduláljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani és különböző betegségeket tudunk kezelni. A mély agyi stimuláció flexibilis alkalmazási lehetőségeit növeli az is, hogy széles frekvencia tartományú ingerlést alkalmazhatunk. A magas frekvenciájú stimuláció funkcionális gátlást hoz létre, ami a kórosan túlműködő központok működését tudja normalizálni. Ezzel szemben az alacsony frekvenciájú ingerlés pedig egy csökkent vagy akár teljes mértékben kiesett funkciót tud pótolni. (3.4. ábra)

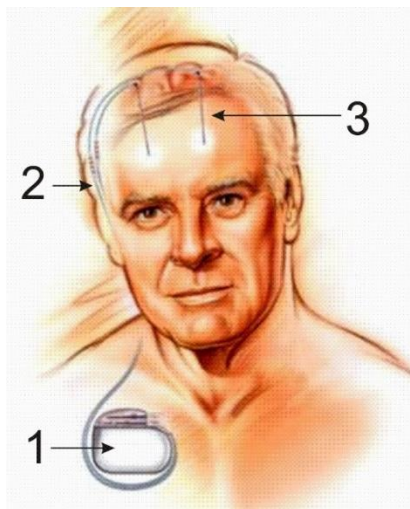
Az ablatív műtétekkel szemben a mély agyi stimulátor alkalmazása sokkal korszerűbb, azonban jelentősen drágább, de hosszútávon – legalább is Parkinson-kórban – költséghatékony [42, 92, 93] eljárás. Mivel a stimuláció az idegsejteket működésükben modulálja és nem okoz irreverzibilis destrukciót, ezért a gátlás a stimuláció kikapcsolásával bármikor felfüggeszthető (azaz reverzibilis), miközben a tünetek súlyosságától függően a stimulációs amplitúdó szabályozható (adaptálható). A kétoldali stimuláció biztonságosabb a kétoldali roncsolásnál és a legtöbb stimuláció-függő mellékhatás a paraméterek állításával enyhíthető vagy akár teljesen meg is szüntethető [72].



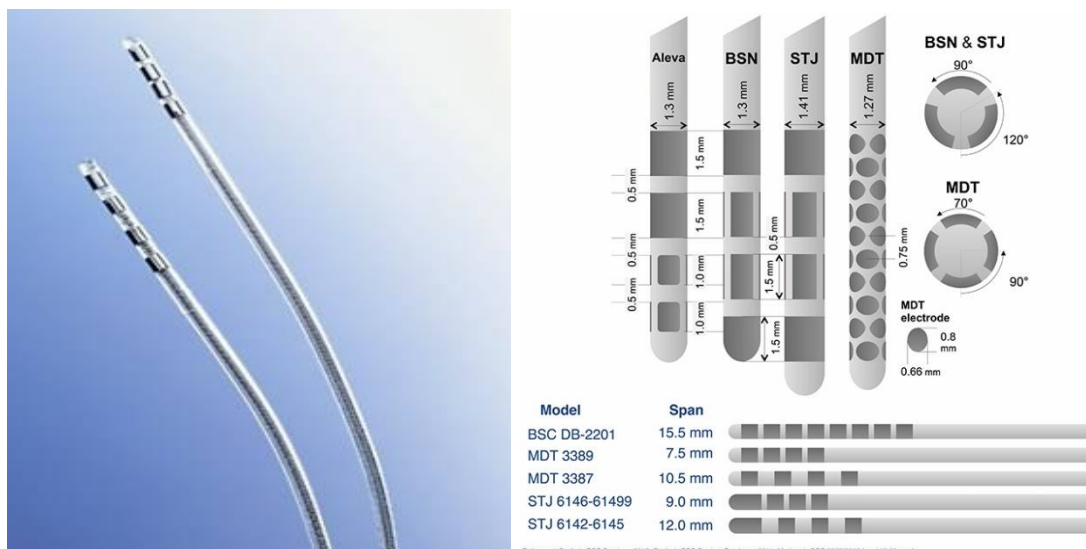
3.3.3. A mély agyi stimulátor szerkezeti felépítése

A stimulációs rendszer alapvetően három részből áll (3.5. ábra):

- **Elektróda.** Mély agyi stimulációnál leggyakrabban négypólusú elektródákat alkalmazunk, melyek gyűrűszerűen adják le az elektromos áramot. (3.6. ábra). Azonban 2015 óta elérhetők az elektromos áram irányát szabályozni képes direkcionális elektródák is (3.6. ábra). Magyarországon először (2016. februárjában) a Pécsi Tudományegyetemen történt direkcionális (szegmentális) elektróda beültetés.
- **Impulzusgenerátor.** A DBS rendszer legfontosabb része, ami általában a kulcscsont alatti árokba kerül beültetésre. Az impulzusgenerátor akkumulátora lehet újratölthető és egyszer használatos kivitelű. Az egyszer használatos generátorok az alkalmazott stimulációs értékektől függően 3-5 évente lemerülhetnek és cseréire szorulhatnak.
- **Összekötő kábel.** A fül mögött egy bőr alatti alagútban haladó összekötő kábel teremti meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektróda között.



3.5. ábra. A mély agyi stimulációs rendszer három fő komponense: 1. impulzus generátor, 2. összekötő kábel és 3. agyi stimulációs elektróda. (Forrás: Medtronic)



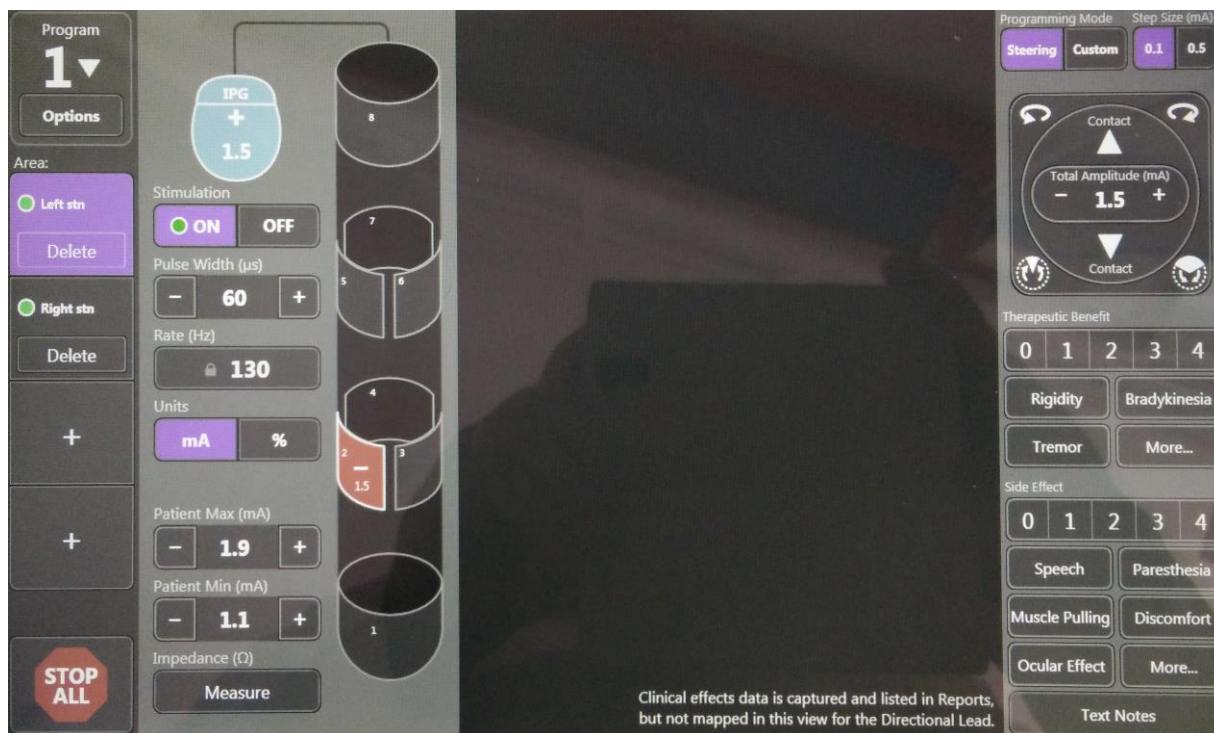
3.6. ábra. Négy pólusú elektródák. A 2015-ig kizárólag gyűrű alakú kontaktokat tartalmazó elektródák voltak elérhetők. A legtöbb gyártó esetében a stimulációra alkalmas kontaktok 1,5 mm hosszúak, míg a kontaktokat egymástól 0,5 vagy 1,5 mm távolság választja el. 2016 óta Magyarországon is elérhetők az úgynevezett direkcionális elektródák, melyek „irányított” elektromos áram leadására is képesek. A kézirat megírásakor (2016. áprilisban) a klinikai gyakorlatban kizárólag szegmentális elektródák érhetők el (BSN és STJ), melyek a két középső kontaktot 3 szegmensre bontva képesek az elektromos áram irányított leadására. A 38 kontaktos MDT lead jelenleg csak kísérleti körülmények között elérhető és a klinikai bevezetése előreláthatólag 2018-ra várható.

Rövidítések: BSN = Boston Scientific; MDT = Medtronic; STJ = St. Jude Medical; (Forrás: Medtronic és Boston Scientific)

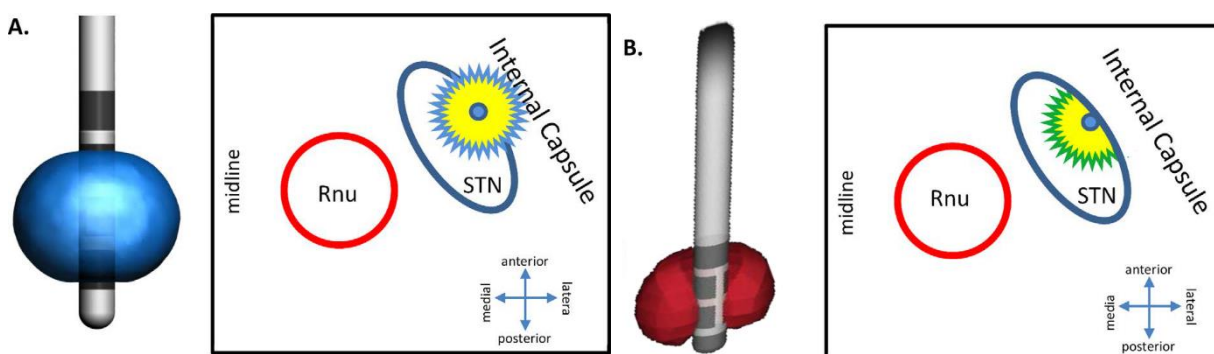
3.3.4. A stimuláció paramétereinek beállítása

Alapvetően négy paramétert állíthatunk be a stimulációhoz (3.4. ábra és 3.7. ábra):

- **Polaritás** (pozitív és negatív töltésű kontaktok). A negatív kontakt fejt ki a tényleges stimulációt.
- **Frekvencia.** Mozgászavarok kezelésére magas frekvenciájú stimulációt (általában 130-180 Hz-es frekvenciát) alkalmazunk.
- **Pulzushossz.** A leadott elektromos impulzus időtartama, melynek értéke PK kezelésében általában 60 μ s, míg disztónia esetében leggyakrabban 120 μ s.
- **Amplitúdó.** Állandó feszültség mód esetében a **feszültség**, míg állandó áramerősség módban az **áramerősség** nagyságával lehet szabályozni a stimuláció erősségét. A magasabb feszültség vagy áramerősség nagyobb tüneti hatással párosul, de ezzel párhuzamosan nagyobb eséllyel válthat ki mellékhatást és a stimulátor áramforrásának az élettartamát is csökkenti.



3.7. ábra. A szegmentális (direkcionális) elektródák esetében a stimulációhoz alkalmazott elektromos áram irányát is szabályozhatjuk.



3.8. ábra. Szegmentális elektródák potenciális előnyei. A dolgozatban bemutatott klinikai vizsgálatokban kizárólagosan konvencionális (gyűrű alakú) kontaktokat tartalmazó stimuláló elektródákat használtunk. Amennyiben ez az elektróda szuboptimális elhelyezkedésű, úgy a környező struktúrákra is könnyedén ráterjedhet a stimuláció, ami mellékhatásokat is okozhat (A ábra, a capsula internára terjedő stimuláció dysarthriát és tetániát válthat ki). Szegmentális elektróda esetében a szuboptimális helyzetű elektróda esetében a stimuláció úgy irányítható, hogy a környező struktúrákat kevésbé érintse és így a mellékhatások minimalizálhatók (B ábra).

A polaritást, a frekvenciát és a pulzushosszt a gondozó neurológus állítja be (3.7. ábra és 3.8. ábra), azonban a stimuláció amplitúdóját kellő edukációt és gyakorlást követően a beteg vagy családtagja is képes az aktuális tünetek függvényében az engedélyezett biztonságos tartományon belül változtatni (finom hangolni, 3.9. ábra).



3.9. ábra. Betegprogramozó segítségével a betegek nemcsak a stimuláció ki- és bekapcsolására képesek, hanem a kezelőorvos által előre beállított stimulációs csoportok közötti (pl. az A csoportról a B csoportra történő) váltásra, illetve a stimuláció amplitúdójának a változtatására (növelésére és csökkentésére) is.

3.3.5. Műtéti célpontok

Különböző magok stimulációja más- és más tüneteket képesek csillapítani. Rutinszerűen jelenleg három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére. (3.10. ábra)

- **Szubtalamikus mag (STN: subthalamic nucleus) stimulációja** PK esetében a mozgással kapcsolatos legtöbb tünetet enyhíti. A meglassultság, a végtagmerevség, a remegés, a mozgásindítási nehezítettség, a mozgáskivitelezés hirtelen leállása (lefagyás) és a gyógyszeres kezelés által kiváltott túlmozgások esetében számíthatunk jelentős javulásra. Az STN DBS kezelés további előnye, hogy általában csökkenthető a korábban szedett gyógyszerek mennyisége is.
- **Pallidális stimulációt (globus pallidus internus, GPi)** főleg a primer disztóniák kezelésére használjuk. Ebben a kórképben a kedvező hatása több hónappal a műtét után alakul ki. Parkinson-kórban a GPi DBS a diszkinézia súlyosságát aktívan csökkenti, de a meglassultságra érdemben nem hat.
- **A talamik stimuláció** legfontosabb indikációja az esszenciális tremor vagy pedig egyéb tremor típusok tüneti kezelése. A thalamuson belül több magot is ingerelhetünk:
 - n. ventralis intermedius thalami - **Vim**) stimuláció elsősorban a tremor csillapítására alkalmazható. Amennyiben Parkinson-kórban alkalmazzuk, a tremoron kívül a többi motoros tünetre csak korlátozott mértékben fejt ki hatást.
 - n. ventralis oralis anterior et posterior thalami – **Voa és Vop komplexum** a disztónia és tremor kezelésére is alkalmazható

-

- tremort jelentős mértékben javítja
- bradkinéziára, rigiditásra alig hat

- diszkinéziát aktívan csökkenti
- rigiditást csökkenti
- tremort közepes mértékben javítja
- bradikinéziát érdemben nem javítja

- rigiditást csökkenti
- tremort csökkenti
- bradikinéziát csökkenti
- diszkinéziát indirekt módon javítja (a gyógyszerdózis csökkentése révén)

Rövidítések: FF = Forel-mező; GPe = globus pallidus lateralis; GPi = globus pallidus medialis; PPN = pedunculopontine mag; Put = putamen; STN = subthalamicus mag; SN = substantia nigra; ZI = zona incerta;

A DBS beültetés előtti kivizsgálás célja, hogy minden esetben, egyénre szabva meghatározzuk a várható műtéti eredményesség, mellékhatások és szövődmények nagyságát. A DBS beültetést csak abban az esetben szabad elvégezni, ha a várható haszon meghaladja a szövődmények kockázatát. A nemzetközi irányelvek szerint a műtéti javallat felállítása, az esetleges műtéti ellenjavallatok vizsgálata, a műtét utáni programozás, a gyógyszeres kezelés és a gondozás neurológus feladata [94-97].

- **A betegség diagnózisának megerősítése.** A klinikai diagnózis megállapítása az egyik legfontosabb célja a kivizsgálásnak. Mivel a Parkinson Plusz Szindrómákban és bizonyos disztónia típusokban a mély agyi stimuláció hatástalan [98], ezért az ilyen esetekben a műtétet nem szabad elvégezni.
- **Az indikáció felállítása.** A műtét elvégzése azokban az esetekben javasolt, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett is az életminőséget zavaró, de a stimulációs kezelésre várhatóan reagáló tünetek észlelhetők.

- **A műtéti alkalmasság elbírálása.** A vizsgálati eredmények, a kórtörténet, a neurológiai tünetek és a megfigyelési időszak eredményei alapján egy többtagú orvosi bizottság bírálja el a műtét szükségességét a várható klinikai haszon és kockázat megbecslése alapján.
- **A műtét típusának meghatározása.** A műtéti célpont és a beültetésre kerülő készülék típusának kiválasztása a klinikai kép alapján lehetséges.
- **Teljes körű tájékoztatás.** Részletesen megbeszéljük a beteggel, hogy melyek azok a tünetek, ahol reálisan javulás várható és melyek azok, ahol a DBS kezelés valószínűleg hatástalan. A műtét kivitelezésével és az esetlegesen előforduló szövődményekkel kapcsolatban is teljes körűen felvilágosítjuk a beteget, aki ezen információk birtokában tud dönteni, hogy vállalja-e a DBS kezelést.

3.3.7. Műtéti indikációk és hatékonyság

Világszerte a mozgászavarok kezelése képezi a mély agyi stimuláció legfontosabb indikációs területét.

3.3.7.1. Parkinson-kór

Leggyakoribb műtéti javallat a gyógyszeres kezeléssel már nem megfelelően kezelhető PK. A több éves levodopa kezelést követően késői mellékhatások, úgymint wearing off, ON-OFF fluktuáció, diszkinézia, „delayed ON” és „no ON” fenomén jelenhetnek meg, melyek a betegek életvitelét jelentősen korlátozhatják.

A műtét elvégzése jelenleg csak azokban az esetekben javasolt, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett az életminőséget zavaró tünetek észlelhetők:

- Gyógyszeresen nem kezelhető, az életvitelt zavaró mértékű tremor (IA evidencia)
- Gyógyszeresen nem kezelhető, súlyos fokú fluktuáció, amennyiben a Parkinson-kór legalább 5 éve fennáll és a levodopa teszten legalább 30%-os javulás észlelhető az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) motoros részében (IA evidencia)

A műtét optimális idejének meghatározása a DBS centrumok feladata. Nem szabad túl korán elvégezni a műtétet, amikor még a gyógyszeres kezelés további módosításával még fenn tudunk tartani egy jó életminőséget, illetve túl későn sem, amikor már súlyos DBS rezisztens tünetek (pl. kognitív zavar, vegetatív zavar, testtartási instabilitás) észlelhetők.

Minden orvosi beavatkozásnak, így a DBS kezelésnek is vannak kontraindikációi, amikor a szövődmények és mellékhatások előfordulási aránya jelentősen meghaladja a várható haszon mértékét. A neuromodulációs műtéti szövődmények minimalizálására az Európai Unió 1996-ban, a Biomed 2 program keretei között egy nemzetközileg elfogadott kivizsgálási, nyomon követési rendszert dolgozott ki („Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease”, CAPSIT-PD) [99]. Lényegében a Mozgászavar Társaság (MDS) ajánlása is ezen kritériumokra épül, amit a 3.5. táblázatban foglaltam össze. A protokoll betartásával a szövődmények előfordulási valószínűsége minimalizálható.

3.5. táblázat. A mély agyi stimuláció beültetésének relatív és abszolút kontraindikációi.

Relatív kontraindikációk	Abszolút kontraindikációk
• Koagulopátia • 75 év feletti életkor • Enyhe neurokognitív zavar jelenléte • Enyhe fokú depresszió • Korábbi jelentősebb fokú koponyasérülés • Szívritmus-szabályzó jelenléte • Irreális (túlzó) elvárások a műtéttel szemben • Gyógyszeres kezelés által kiváltott pszichotikus tünetek • A beteg és a közvetlen környezete nem képes a betegprogramozó készülék kezelésére	• Major neurokognitív zavar jelenléte • Súlyos, gyógyszerrezisztens depresszió • Életkilátást jelentősen csökkentő súlyos fokú kísérőbetegség • Koponya MRI-n észlelhető, a műtétet zavaró agyállományi eltérés vagy sorvadás • Pszichotikus tünetek, melyek nem gyógyszer- indukáltak • Nem megfelelő együttműködés • Diatermiás kezelés szükségessége a mély agyi stimulátor beültetését követően <u>Parkinson-kórra specifikus kontraindikációk</u> • Betegségtartam rövidebb 5 évnél • Levodopa tartalmú gyógyszerek nem javítják a tüneteket

Az MDS [97, 100] és a CAPSIT-PD [99] ajánlások alapján elfogadott kritériumrendszer.

A mély agyi stimuláció során optimális esetben olyan állapot elérését várjuk, mint ami a per os gyógyszerelés mellett a túlmozgás nélküli ON időszakokban megfigyelhető [101]. Általánosságban a következő eredmények várhatók [101-103]:

- A műtétet követően átlagosan napi 5-6 órával nő az „ON” (jó mozgásteljesítménnyel töltött) időtartam.
- Közel a felére csökken a hiperkinéziával járó „ON” állapot hossza.
- Az „OFF” állapot, vagyis a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot időtartama is közel 60%-kal csökken.
- Az életminőség javul, a Parkinson-kór Kérdőív (Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) skálán [104] mérve átlagosan 25%-kal.

- Nem mellékes, hogy az esetek egy jelentős részében a szükséges gyógyszer mennyiség csökkenthető (az úgynevezett levodopa egyenérték dózisban, levodopa equivalent dosage, LED) [105] kifejezve átlagosan 50-60%-kal), ami a módszer hosszú távú költséghatékonyságának egyik alapja.

Mivel a DBS a levodopa hatását „utánozza”, ezért a levodopa kezelésre nem reagáló tünetek, úgymint a beszédzavar, nyálfolyás, testtartási instabilitás, gyakori elesés, a legtöbb esetben nem javulnak számottevő mértékben a DBS kezelés során. Ezen szabály alól az egyetlen prominens kivétel a tremor, mely gyógyszer-rezisztencia esetében is kiválóan reagálhat a stimulációra.

3.3.7.2. Esszenciális tremor

Az esszenciális tremor esetében a domináns neurológiai tünet a remegés, ami főként a kéz használatakor (evés, öltözködés, tisztálkodás) jelenik meg. A betegség elsősorban a felső végtagokat érinti (többnyire szimmetrikusan), azonban a fej- és a hangszálak remegése is megjelenhet. A tünetek néha fiatalon (a 2-3. évtizedben), azonban jellemzően idősebb korban (az 5-6. évtizedben) kezdődnek és az évek alatt egyre kifejezettebbé válnak. Gyakran megfigyelhető, hogy az alkohol hatására a remegés jelentősen javul. A betegség néha családi halmozódást, öröklődést mutat, amit **familiáris tremornak** is nevezünk. A talamusz Vim magjának a stimulálásával a tremor intenzitása jelentősen csökkenthető, a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skálán (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale, FTMTRS) mérve átlagosan 70-90% közötti mértékkel [106-108]. Annak ellenére, hogy a Vim DBS kezelés hosszú távon képes a tremort csillapítani [109], az esszenciális tremorban is követendő a szabály, hogy csak a gyógyszeresen nem kezelhető esetekben jön szóba a műtét, hiszen propranolollal, primidonnal a remegés a betegek egy részében jól kontrollálható.

3.3.7.3. Disztónia

A kombinált gyógyszeres kezelés ellenére a generalizált és szegmentális disztóniás betegek csupán kis részében érhető el az életminőségben elfogadható mértékű javulás, ezért jelentett áttörést a különböző funkcionális idegsebészeti beavatkozások megjelenése [110].

A disztónia neuromodulációs kezelése során a legtöbb tapasztalat a pallidális stimulációval gyűlt össze. Több multicentrikus [66, 111-113], kontrollált tanulmány, valamint egyéb prospektív vizsgálat [114] bizonyította hatékonyságát. Nemzetközileg a disztónia DBS kezelését akkor tekintjük eredményesnek, ha legalább 25%-os javulás detektálható a Burke-

Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skálán (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS), azaz a 25% alatti javulás klinikailag nem jelentős fokú.

2005-ben publikálták a *Marie Vidailhet által vezetett francia multicentrikus vizsgálatot* 22 primer generalizált disztóniás beteg műtéti eredményeit összegezve [111]. Beválasztási kritériumok között szerepelt a szekunder etiológiák kizárása, a disztóniától eltekintve negatív neurológiai státusz, a normális koponya MRI lelet, a pszichiátriai tünetek hiánya, a Mini Mentál vizsgálaton (Mini-Mental Status Examination, MMSE) legalább 24 pont elérése és a gyógyszeres kezelés ellenére is jelentős fokú funkcionális korlátozottság megléte. A betegek státuszát standardizált protokoll szerint videóra rögzítették; a preoperatív állapotot a 3, 6, és 12 hónapos posztoperatív állapottal hasonlították össze független vizsgálók a videofelvételek alapján. A 22 beválasztott beteg közül 14-nél észleltek több mint 50%-os javulást a BFMDRS értékben, míg 4 esetben a kiindulási értékhez képest minimális (<25%-os) javulást vagy esetleg romlást detektáltak. Két romlást mutató beteg esetében fixált, tónusos disztóniás tünetek uralták a klinikai képet. Összességében egy évvel a műtét után 51%-kal csökkent a disztónia súlyossága (BFMDRS). A francia multicentrikus vizsgálat egyik legnagyobb hiányossága, hogy önkontrollos vizsgálat, nem veszi számításba a placebo-effektust, ami egy sztereotaxiás műtéti beavatkozásnál igencsak jelentős mértékű lehet.

Ezt a problémát küszöbölte ki a *Kupsch által vezetett német-osztrák-norvég centrumokban végzett multicentrikus vizsgálat* [66]. Negyven primer szegmentális vagy generalizált disztóniás beteget randomizáltak. A stimuláló elektródát mind a 40 betegnél a GPi-be ültették be, azonban csak 20 betegnél kapcsolták be a stimulációt azonnal, a többi 20 betegnél álstimulációt végeztek 3 hónapig (randomizált fázis). A primer végpont a 3 hónapos státuszbeli különbség volt a két csoport között. Ezt követően nyílt fázisúvá vált a vizsgálat és meghatározták a betegek állapotát 6 hónapos valódi stimulációt követően.

A vizsgálat kizárási kritériumai között szerepelt 5 évnél rövidebb betegségtartam, szekunder vagy heredodegeneratív disztónia, korábban elvégzett agysebészeti beavatkozás, major neurokognitív zavar jelenléte (<120 pont a Mattis Demencia Pontozó Skálán), közepes vagy súlyos depresszió (>25 pont a BDI-II szerint), az MRI vizsgálaton észlelhető markáns agyi atrófia és egyéb a „műtétet zavaró” orvosi vagy pszichiátriai állapot, illetve megbetegedés jelenléte.

A randomizált 3 hónapos vizsgálat alatt kiderült, hogy a valódi stimulációban részesülők közül 15 betegnél (75,0%) volt észlelhető >25% javulás a BFMDRS-n, míg az álstimulációs csoportban csak 3 esetben (15,0%) mértek érdemi tüneti javulást. A két

csoportot tekintve a javulás mértéke 39,3% vs. 4,2% ($p < 0,001$) volt, azaz a stimuláció az álstimulációval szemben is hatékony kezelésnek bizonyult.

Hat hónapos nyíltfázisú vizsgálattal határozták meg a műtét eredményességét: A beszéd és nyelés kivételével minden vizsgált disztóniás tünet, illetve az életvitel is szignifikáns javulást mutatott a kiindulási állapothoz képest. A nyílt fázist 36 beteg fejezte be, közülük 18 betegnél észleltek 50%-nál nagyobb, 5 betegnél 75%-nál nagyobb mértékű javulást. Hat betegnél (közülük 1 DYT-1 pozitív volt) megfelelő elektróda lokalizáció ellenére sem jelentkezett érdemi javulás. Összességében a hat hónapos stimulációt követően a klinikai tünetek (BFMDRS) 46%-kal, a fájdalom 48%-kal, a depresszió mértéke 31%-kal [66] és az életminőség 30%-kal javult [115].

A 2010-ben ismertetett spanyol multicentrikus tanulmány [116] is hasonló eredménnyel zárult rávilágítva arra, hogy a kétoldali pallidális stimuláció nem minden betegnél képes az elvárt hatékonyságot produkálni: A 12 hónapig tartó vizsgálatot befejező 22 beteg közül 5 esetben nem észleltek érdemi klinikai javulást ($< 25\%$ a BFMDRS-en).

Mivel a mély agyi stimulációs kezelés nem oki, hanem tüneti kezelés, felmerül a kérdés, hogy évekkel a műtétet követően a stimuláció hatékonysága a betegség progressziójával párhuzamosan csökkenést mutat-e [117]. Azonban több tanulmány a stimuláció tartós hatásáról számolt be akár 8-10 évvel az elektróda beültetését követően is [118-121].

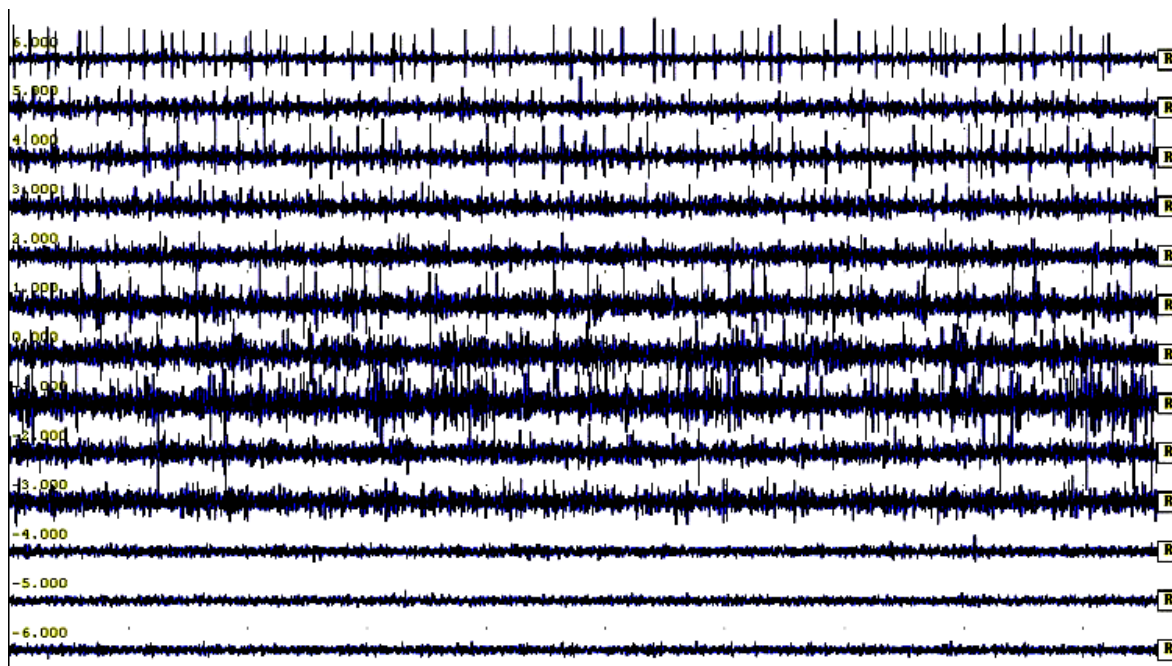
Disztónia DBS kezelésével kapcsolatban kiemelendő, hogy a primer disztóniák műtéti kezelése sokkal hatékonyabb, mint a szekunder disztóniáké [122]. A generalizált primer disztóniák csoportján belül a torsin-A génben található mutációval (DYT-1) rendelkező betegek esetében a GPi DBS kezelés hatékonysága még az átlagoshoz képest is jobb [54, 66, 112, 123, 124]. Mivel a DBS kezelés nem okoz irreverzibilis károsodást, ezért a gyermekkori alkalmazása is előtérbe került. Jelenleg gyermekkori disztóniában 7 éves kortól alkalmazható a DBS kezelés.

3.3.8. Műtét

A mély agyi stimulátor beültetése hosszadalmas, nagy pontosságot igénylő beavatkozás, ami feltételezi a beteg, illetve az idegsebészből és a neurológusból álló team közötti szoros együttműködést. A beavatkozás jól tolerálható annak ellenére, hogy a műtét gyógyszermentes állapotban történik és esetenként akár 4-6 órát is igénybe vehet.

Miután a sztereotaxiás keretet felhelyeztük a beteg fejére, speciális MRI felvétel készül. Navigációs szoftver segítségével az idegsebész az esetenként pár mm átmérőjű célterületet azonosítja és olyan elektróda behatolási útvonalat tervez, ami elkerüli az elokvens áréákat, az

oldalkamrákat és a szulkuszokat. A beavatkozás minimálisan invazív, mind két oldalon 14 mm átmérőjű furatlyukon keresztül történik. Mivel a radiomorfológiai célpont és a funkcionális célpont nem mindig esik egybe, a műtét során mikroelektrodás regisztrációval pontosítjuk a target helyzetét. (3.11. ábra) Ezt követően teszt-stimuláció segítségével határozzuk meg a hatékonyságot és a stimulációs mellékhatásokat, majd a stimuláló elektróda végső pozícióját. Amíg az elektróda behelyezése lokális anesztéziában, addig az összekötő kábel és az impulzusgenerátor beültetése narkózisban történik.



3.11. ábra. Mikroelektrodás regisztrációval a műtési célterület nagy pontossággal azonosítható. A 0-s magasság jelenti a tervezett célpontot, a negatív magasság a célponttól proximális, míg a pozitív értékek disztális helyzetre utalnak. Típusos fehérállományi jelmenet észlelhető a -6 és a -4 magasságban. A -3 és a +1 magasságban a szubtalamikus magera jellegzetes aktivitás, míg +4 és a +6 közötti magasságban a szubsztancia nigra jellegzetes elektromos tevékenység látható.

3.3.9. Műtét utáni gondozás

Általában 4-5 héttel a műtét után kerül sor a Neurológiai Klinikán a stimulátor tesztelésére. Minden elektródán 4 vagy 8 elektromos kontakt található (3.6. ábra), melyek mindegyike képes az ingerlésre. A tesztelés célja, hogy kiválasszuk a legmegfelelőbb ingerlési pontot és konfigurációt. Ezért minden kontaktot végig tesztelünk 0 és 5 Volt feszültség- vagy 0-5 mA áramerősség-tartományban, majd megkeressük azt a beállítást, aminek a használata mellett a lehető legnagyobb klinikai javulás érhető el.

A javulás mértékét figyelembe véve a gyógyszerelést is megváltoztatjuk. A műtét előtt a legtöbb Parkinson-kóros beteg 4-5 típusú gyógyszert szed. Kétoldali szubtalamikus stimuláció alkalmazása esetén bizonyos gyógyszer csoportokat megpróbálunk teljesen

elhagyni (pl. antikolinerg gyógyszerek), mások dózisát pedig csökkenteni (levodopa tartalmú gyógyszerek és dopaminagonisták) [43, 72].

Ha a beteg mozgásteljesítménye stabil, akkor megtanítjuk a betegprogramozó készülék használatára. A betegprogramozó segítségével a betegség tüneteinek kisebb-nagyobb hullámzását lehet kezelni az otthoni körülmények között a stimulációs amplitúdó (feszültség vagy áramerősség) egyedileg engedélyezett tartományon belüli állításával.

Hasonlóan a szívritmus-szabályzókhöz, a DBS esetében is szükség van néhány óvintézkedésre. A legjelentősebb környezeti hatások, melyek képesek lehetnek a DBS működését befolyásolni, az elektromágneses terek. Egy későbbi műtéti beavatkozás során elektromos szike használata nem ajánlott. Defibrilláció, sugárterápia, elektrosokk, diatermia, vesekőzúzás és a nem speciális módon elvégzett MRI vizsgálat bizonyos esetekben akár maradandó károsodást is okozhat a betegnek [72, 125].

3.4. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS FONTOSABB SKÁLÁK

A PK tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek, úgymint a bradikinézia, rigiditás, tremor, testtartási instabilitás, járászavar, jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a neurológiai fizikális vizsgálat. Mivel a fizikális vizsgálattal nyert státusz rendszerint szöveges formában kerül rögzítésre, nem feltétlenül alkalmas egy egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra és a neurológiai tünetekben bekövetkező változások mértékének precíz meghatározására. Éppen ezért nagy jelentőséggel bírnak a fizikális vizsgálat eredményeinek megbízható és objektív módon történő kvantifikálását lehetővé tevő klinikai pontozóskálák alkalmazása. A skálák alkalmazása nemcsak a fizikális vizsgálat kivitelezésének a szemléletét egységesítik és ezáltal a különböző centrumok közötti eredmények összehasonlítását teszik lehetővé, hanem az objektív tünetek súlyosságának pontszámokká történő konvertálását is biztosítják. Ezáltal a pontozóskálák pontszámaiban bekövetkezett változások alapján a terápiás válasz és a betegségprogresszió mértéke is megbízható módon mérhetővé és értékelhetővé válik. Az elmúlt időszakban a pontozóskálák használata már nemcsak a szponzorált multicentrikus vizsgálatokra korlátozódik, hanem a mindennapi klinikai gyakorlat részévé is vált. Ugyanis nem minden esetben elegendő a neurológus összbenyomása és a gyakran csak néhány percre korlátozódó beteggel történő beszélgetése a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Egy Parkinson-kóros beteg állapotfelméréséhez a nem-motoros tünetek, úgymint a depresszió, a szorongás,

az alvászavar, az apátia, a neurokognitív zavarok, feltérképezése is elengedhetetlen, amihez a különböző validált skálák használata szintén segítséget nyújt.

A magyarországi mozgászavarokkal kapcsolatos kutatások kivitelezését és publikálási lehetőségeit jelentősen korlátozza az a tény, hogy nemzetközi standardnak számító skálák magyar nyelvi validációja nem történt meg. Munkacsoportommal a mozgászavarokkal kapcsolatos klinikai kutatásokban nélkülözhetetlen skálák nemzetközi standardok szerinti validálását (licenz beszerzését, magyarra fordítását, angolra visszafordítását, az eredeti angol verzió és a magyarról angolra visszafordított verzió összevetését, nagy betegszámon való tesztelését és a magyar normatív értékek meghatározását) végeztük el. Többek között a Mozgászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson Pontozó Skála (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) [126, 127], az Egységesített Diszkinézia Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) [21, 128], a Parkinson Alvás Skála 2. verzió (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2) [129], a Nem-Motoros Tünetek Skála (Non-motor Symptoms Scale, NMSS) [130], a Lille Apátia Skála (Lille Apathy Scale, LARS) [131], a Parkinson Szorongás Skála (Parkinson's Anxiety Scale, PAS), a Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) [132] és a Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 7.2 és 7.3 verzió [133, 134] magyar nyelvi validálását és klinimetrikus analízisét [135, 136] végeztük el. Az MDS-UPDRS, a UDysRS, az NMSS és a PDSS-2 validálását egy hazai kollaborációs vizsgálat keretében sikerült megvalósítanunk, ahol a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika mellett nyolc hazai centrum vett részt (a bevont betegek számának sorrendjében: Nyíró Gyula Kórház-OPAI, Neurológiai Osztály, Budapest; Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály, Debrecen; Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged; Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest; Csolnoky Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Veszprém; Kaposi Mór Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár; Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika, Debrecen; Országos Klinikai és Idegtudományi Intézet, Neurológiai Osztály, Budapest). Ezen skálák esetében is a skálák fordítását, az adatok összesítését és elemzését a munkacsoportunk végezte.

Mindazonáltal a leggyakrabban alkalmazott neurokognitív skálák (MMSE, MDRS, MoCA, és ACE: Addenbrooke Cognitive Examination, Addenbrooke Kognitív Vizsgálat) vonatkozásában meghatároztuk a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition) [137] kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékeket [133], illetve ezek iskolázottságtól függő határértékeit is [134].

Jelen fejezetben azon skálákat mutatom be résztelesebben, melyeket többi klinikai vizsgálatunkban is rendszeresen alkalmaztunk és részletes ismertetése az eredmények értékelése szempontjából fontos lehet.

3.4.1. Hoehn-Yahr Skála

A Hoehn-Yahr Skála (HYS) [138] alapján 0-5 stádiumba sorolhatjuk a betegek állapotát:

0. Tünetmentes.
1. Kizárólag féldoldali érintettség.
2. Kétoldali érintettség testtartási instabilitás nélkül.
3. Enyhe-közepes fokú érintettség; némi testtartási instabilitás észlelhető, segítséget igényel a hátrarántási teszt (pull test) kompenzációja során, miközben teljesen önellátó.
4. Súlyos fokú érintettség; azonban képes segítség nélkül járni vagy állni.
5. Segítség nélkül kerekesszékekhez vagy ágyhoz kötött.

Az eredeti 1967-es HYS mellett később kifejlesztésre került, az úgynevezett módosított HYS (mHYS, modified Hoehn-Yahr Scale), ahol 1,5 és 2,5 értékkel lehetett az 1-2 és a 2-3 stádiumok közötti átmenetet jelezni. Az MDS állásfoglalása [139] az eredeti HYS alkalmazását javasolja. A betegeket a HYS alapján három súlyossági kategóriába lehet sorolni: enyhe (HYS 1&2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4&5) [139].

3.4.2. Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála

Az Egységesített Parkinson Pontozó Skálát (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) az 1980-as években fejlesztették ki Fahn és munkatársai [140], hogy a PK súlyosságának mérésére addig elérhető több tucat mérőeszközt egy egységes skálával váltsák ki [141]. Mivel a UPDRS megalkotásáig a különböző vizsgáló centrumok egymástól eltérő skálákat alkalmaztak, a különböző centrumokban kivitelezett vizsgálatok nem voltak egymással jól összehasonlíthatók [141]. A megalkotása óta eltelt időszakban a UPDRS a PK súlyosságának megítélésére szolgáló tesztek egyik standardjává vált [141].

A UPDRS alapvetően 4 részből áll: A UPDRS-1 a gondolkodás, a magatartás és hangulat vizsgálatára szolgál, a UPDRS-2 a mindennapi életvitelt pontozza, a UPDRS-3 a motoros tünetek súlyosságát, míg a UPDRS-4 a kezelés szövődményeit méri fel. A UPDRS egyik legnagyobb előnye az, hogy a PK több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli. Egyaránt képes a motoros tünetek súlyosságát (UPDRS-3) és az ebből fakadó korlátozottság (UPDRS-2)

mértékét felmérni. Külön foglalkozik bizonyos nem-motoros tünetek jelenlétének (UPDRS-1) és a gyógyszeres kezelés szövődményeinek és mellékhatásainak megítélésével is (UPDRS-4). A UPDRS a gyakorlatban 15-20 perc alatt felvehető. További előnye, hogy megfelelő intra- és interrater megbízhatóságát és validitását számos klinimétrikus vizsgálat is alátámasztotta. A UPDRS-3 (Motoros tünetek vizsgálta) részében legalább 2,3-2,7 pont javulás elérése szükséges ahhoz, hogy az klinikailag relevánsnak tekinthető legyen [142].

Az eredeti UPDRS megalkotása óta eltelt 3 évtizedben azonban a Parkinson-kórral kapcsolatos tudásanyagunk is jelentősen bővült. A nem-motoros tünetek szerepét az életminőség meghatározásában csak az utóbbi évtizedben ismertük fel. Az eredeti UPDRS nem foglalkozik számos, a megalkotása óta ismertté vált és egyre hangsúlyosabb szereppel bíró nem-motoros tünettől, úgymint a dopamin-diszregulációs szindrómával, a szorongással, a fáradékonysággal és a vegetatív problémákkal.

A UPDRS alkalmazásának egyéb gyenge pontjai is akadnak, melyeket a Movement Disorders Society (MDS) Pontozó Skálákat Vizsgáló Bizottsága részletesen elemzett [141, 143]. Többek között a motoros tünetek vizsgálata során a UPDRS-3 nem látja el a vizsgálót pontos utasításokkal, hogy mit kérjen a betegtől a feladat elvégzéséhez, illetve hogy pontosan hogyan értékelje a látottakat [144]. A UPDRS egy másik jellegzetes hibája a poszturális és kinetikus tremor mértékének összevont és összemossott értékelése. A UPDRS klinimétrikai értékét jelentősen rontja, hogy például a szövődményeket felmérő UPDRS-4 egyaránt tartalmaz 5 fokozatú Likert-típusú és dichotom kérdéseket is. Dichotom például az alvászavar vagy orthostaticus hypotensio jelenlétét vagy hiányát vizsgáló kérdések (igen/nem). Ezek a kérdések ebben a formában csak szűrésre, mintsem a súlyosság mérésére alkalmasak. További negatívum, hogy a UPDRS-4 a hányingert és az alvászavart a gyógyszeres kezelés szövődményéhez sorolja, annak ellenére, hogy ezen nem-motoros tünetek a gyógyszeresen nem kezelt betegeknél is előfordulhatnak [145]. A régi UPDRS további hátránya, hogy angolon kívül egyéb hivatalos nyelvi fordítása nem létezik [141]. Magyar nyelven is legalább három egymástól többé-kevésbé eltérő szövegezésű verzió elérhető. A különböző nyelvi variánsok használata pedig a különböző centrumok eredményeinek összehasonlíthatóságát is negatívan befolyásolhatja.

3.4.3. MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála

A Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) az eredeti UPDRS továbbfejlesztett változata, melyet 2008-ban közöltek [127]. Az

MDS-UPDRS egy egységes szerkezetű skála, mely egyaránt alkalmas a Parkinson-kór főbb motoros és nem motoros tüneteinek globális vizsgálatára [146]. Az MDS-UPDRS nemcsak a betegek állapotának felmérésére, hanem a betegség progressziójának nyomon követésére, illetve az alkalmazott kezelések hatékonyságának megítélésére is megbízhatóan használható. A kérdéseket úgy dolgozták ki, hogy a skála megalkotásának időpontjában ismert minden főbb klinikai tünetet felmérjen és alkalmas legyen a különböző kultúrák egységes szempontú megközelítésére is. Az MDS-UPDRS megtartotta a UPDRS egyik legnagyobb előnyét, hogy a Parkinson-kór több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli. Az MDS-UPDRS az elődjéhez hasonló felépítésű:

I. rész: A mindennapi életvitel nem-motoros tünete (MDS-UPDRS nM-EDL)

II. rész: A mindennapi életvitel motoros tünete (MDS-UPDRS M-EDL)

III. rész: A motoros tünetek vizsgálata (MDS-UPDRS ME)

IV. rész: A motoros komplikációk vizsgálata (MDS-UPDRS MC)

A skála elkülönülten vizsgálja a motoros tünetek súlyosságát (III. rész) és az ebből fakadó korlátozottság mértékét (II. rész) is. Emellett hiánypótló módon részletesen foglalkozik a főbb nem-motoros tünetek jelenlétének (I. rész) és a gyógyszeres kezelés szövődményeinek és mellékhatásainak a meghatározásával is (IV. rész).

Sajnos az MDS-UPDRS nem kompatibilis a korábbi UPDRS verzióval, mivel az MDS-UPDRS I. és II. része számos olyan tünetet is vizsgál (pl. dopamin-diszregulációs szindrómát, szorongást, kóros mértékű fáradékonyságot), melyet a korábbi UPDRS nem tartalmazott. Hasonlóan az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része) olyan elemeket is tartalmaz (pl. lábujjdobolást), amit a régi UPDRS nem vizsgált. A probléma áthidalására a Movement Disorders Society szakértői kidolgoztak egy olyan képletet, aminek az alkalmazásával a UPDRS-3 pontszámokból megközelíthető módon kiszámolhatóvá válik az MDS-UPDRS III pontszám [147].

A „rég” UPDRS és az „új” MDS-UPDRS pontszámok klinikai összevetése több szempontból is eltérő lehet. Ugyanazon beteg motoros tüneteinek vizsgálata során az MDS-UPDRS III. részén rendszerint több pontot kapunk, mint a UPDRS 3. részén. Ez a különbség részben a megnövekedett kérdésszámmal, részben az eltérő pontozási szisztémával magyarázható. Példaként említhető, hogy a magyar nyelvi validálásban résztvevő betegeink MDS-UPDRS III. szerinti súlyossága 35 pontnak (medián) bizonyult, ami a UPDRS 3. részén megközelítőleg 27 pontnak (medián) felelt volna meg [126]. A klinikai gyakorlatban a UPDRS-3 részén 30 pont felett tekintjük a motoros tüneteket „súlyos” fokúnak; az MDS-UPDRS-en a

közelítő számítások szerint ez a határ 37-40 pont közöttire tehető a Hoehn-Yahr Stádium értékétől függően [147].

Klinikai gyakorlatban az ON és az OFF állapotok tüneti súlyosságának összehasonlításakor (az úgynevezett „levodopa-tesztnél”) a nemzetközi gyakorlathoz igazodva legalább 30%-os javulást várunk el a UPDRS-3. értékelése alapján, annak érdekében hogy a beteg esetében a mély agyi stimuláció lehetősége felmerüljön [38, 97, 148]. Ez a mérték az MDS-UPDRS III. részén például 24.5%-os javulásnak felel meg az eltérő pontozási szisztéma miatt [149].

Az MDS-UPDRS minden egyes kérdéséhez megfelelő útmutató és értékelési irányelv tartozik, ami a vizsgálók közötti konkordanciát növeli. Az MDS-UPDRS a gyakorlatban 25-35 perc alatt felvehető. Az első két részt (hat kérdés kivételével) kérdőív formájában a beteg és/vagy hozzátartozója önállóan tölti ki, míg a fennmaradó részeket a vizsgáló orvos vagy a Parkinson-nővér értékeli.

Az MDS-UPDRS különböző nyelvekre és kultúrákra történő adaptációja a Movement Disorders Society szigorú irányelvei és klinimetriai ellenőrzése alapján történik. A magyar nyelvi validáció 2013-ban fejeződött be [126]. A magyar nyelvű MDS-UPDRS a nyolcadik hivatalos idegen nyelvű verzióként került elfogadásra.

3.4.4. Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála

Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS), 2008-ban publikálták [21]. A UDysRS kifejlesztésének alapelvét az a felismerés adta, hogy a Parkinson-kórban egyetlen diszkinézia pontozó skála sem mérte fel egyszerre a diszkinézia okozta károsodás mértékét, a testrészek közötti térbeli eloszlást, az időbeli megjelenést, illetve a diszkinézia időtartamát.

A UDysRS alapvetően négy részből tevődik össze. Az első rész az ON diszkinézia (döntően hiperkinézia) okozta funkcionális károsodás mértékét vizsgálja. Ebben a részben többek között a beszéd, az öltözködés, az étkezés, a tisztálkodás, a járás, a hobbi tevékenységek és a nyilvános helyzetek során megjelenő diszkinézia okozta problémákat jellemzi a beteg egy kérdőív segítségével.

A UDysRS második része az OFF-disztónia tüneteire fókuszál. Négy kérdésből áll, mely a disztónia és a disztóniával párosult fájdalom okozta károsodás mértékét vizsgálja.

A diszkinézia súlyosságának objektív értékelését a 3. és a 4. rész adja. A 3. részben négy különböző hétköznapi tevékenység (beszélgetés, ivás, öltözködés és járás) alatt a különböző

testtájakon (arcon, nyakon, jobb és bal felső végtagokon, törzsön, jobb és bal alsó végtagokon) megjelenő diszkinézia súlyosságát pontozzuk. Mivel mind a 7 testtájékot külön-külön értékeljük, így képet kaphatunk a diszkinézia térbeli eloszlásáról is.

A skála negyedik része a diszkinézia okozta korlátozottság mértékét írja le szintén a beszélgetés, az ivás, az öltözködés és a járás során. A UDysRS 3. és 4. része meghatározott videó-protokoll alapján újból értékelhető [127]. A UDysRS magyar nyelvi validációja 2013-ban fejeződött be szintén a korábban említett nemzeti összefogás keretein belül [128].

3.4.5. Hauser-féle betegnapló

Hauser-féle betegnapló [150, 151] alkalmas a PK motoros fluktuációjának időbeli felmérésére. A betegeket arra kérjük, hogy 3 egymást követő napon át fél óránként az alábbi kategóriák egyikével jellemezzék a klinikai állapotukat: ON állapot túlmozgás nélkül, ON állapot enyhe és nem zavaró mértékű túlmozgással, ON állapot súlyos mértékű túlmozgással, OFF állapot és alvás. A három nap átlagából megállapítható az átlagos ON és OFF időszakok hossza.

3.4.6. Nem-motoros Tünetek Skála

A nem-motoros tünetek (NMS) jelentőségének megismerésében nagy szerepet játszott a Non-Motor Symptoms Study Group által kifejlesztett Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) [130]. Az NMSS 30 nem motoros tünet jelenlétét, gyakoriságát és súlyosságát vizsgálja. A kérdések alapvetően 9 tünetcsoport köré összpontosulnak: kardiovaszkuláris (pl. vérnyomásemés, elájulás), alvászavar és fáradékonyság, hangulatzavarok, érzékszervi zavarok, figyelem- és memóriazavar, emésztőszervi problémák, vizeléssel kapcsolatos problémák, szexuális élettel kapcsolatos problémák, egyéb problémák (pl. fájdalom, íz- és szagérzékelés zavarai, testsúlyváltozás és veritékezés).

Minden egyes kérdésnél maximum 12 pont érhető el. A pontértéket az adott kérdésben megfigyelt tünet gyakoriságának és súlyosságának a szorzata adja. Ha egy tünet sosem fordul elő, akkor annak a súlyossága 0, így a kérdésre kapott pontszám is 0 lesz.

Az NMSS skála hatékonyabban képes a kezelésre bekövetkezett választ jellemezni, mint például az MDS-UPDRS első része [152, 153]. Ennek a hátterében az állhat, nemcsak a súlyosságban bekövetkező javulást méri (pl. a fájdalom súlyos fokról enyhe fokra mérséklődött), hanem az időbeli javulást is. Ez utóbbira példa lehet, hogy a változatlan intenzitású fájdalom nem naponta, hanem csak hetente egyszer jelentkezik a kezelés

hatására.

3.4.7. Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió

Az alvászavar a Parkinson-kóros betegek akár 70%-t is érintheti. Az éjszakai alvásminőséget több tényező is befolyásolhatja és ezek azonosítása elengedhetetlen a megfelelő kezelési lehetőségek kiválasztásában. A Parkinson-kórban megjelenő alvászavar felmérésére szolgáló Parkinson-kór Alvás Skála eredeti változatát (PDSS) 2002-ben publikálták [154], melyet azóta számos vizsgálatban alkalmaztak. A PDSS 15 vizuális analóg skálát tartalmaz, mely segítségével az alvászavar 15 jellegzetes vonása válik mérhetővé. Azonban a Movement Disorders Society munkabizottságának véleménye alapján a PDSS számos hibával rendelkezik, többek között a Parkinson-kórban gyakran előforduló alvási apnoe, REM-magatartászavar és nyugtalan lábak szindróma tüneteit teljesen figyelmen kívül hagyja, illetve az alvászavar és a nappali aluszékonyság tüneteit összemosza [155]. Ezen kritikai észrevételek alapján 2011-ben egy teljesen új skálát, a PDSS második, továbbfejlesztett változatát (PDSS-2) validálták és publikálták [156].

A PDSS-2 önkitöltős skála 15 kérdésből áll és három problémakört vizsgál. Minden kérdés egy 5 pontos Likert-típusú skála segítségével értékelendő, mely 0 ("Soha") ponttól 4 ("Nagyon gyakran") pontig terjed, kivéve az első kérdést, ahol az értékelés fordított. A 15 kérdésre adott válasz pontjainak összértéke adja meg a PDSS-2 összpontszámát. A PDSS-2 esetében 60 pont a maximum és minél magasabb az elért pontszám, annál súlyosabb a vizsgált beteg alvászavara.

A PDSS-2 skálát a betegek átlagosan 3-5 perc alatt tudják kitölteni. A Movement Disorders Society értékelő bizottsága szerint a PDSS-2 valid, érzékeny és hatékony eszköz a Parkinson-kórban tapasztalható alvászavar jelenlétének és súlyosságának a vizsgálatára, illetve a különböző kezelések hatására bekövetkező javulás mértékének a detektálására [157].

A PDSS-2 skála számos nyelven elérhető. A validálási folyamatnak szintén szigorú irányelveknek kell megfelelnie. A PDSS-2 skálán maximum 60 pont érhető el. A magyar nyelvi validációja alapján 11 vagy afeletti összpontszám esetén beszélhetünk klinikailag releváns mértékű alvászavar jelenlétéről [129].

3.4.8. Epworth Aluszékonyság Skála

Az Epworth Aluszékonyság Skálát (ESS) Dr. Murray Johns fejlesztette ki az ausztráliai Epworth Klinikán. Az 1991-ben leközölt skála nyolc kérdésből áll, melyet a betegek saját maguk tölthetnek ki [158]. Az eredeti skálát 1997-ben módosították, azóta a világszerte az

egyik leggyakrabban alkalmazott nappali aluszékonyság felmérésére szolgáló kérdőívvé vált. A betegeknek a szokásos életvitelüket alapul véve kell megbecsülniük, hogy milyen könnyen bóbiskolnának el különböző élethelyzetekben.

A nappali aluszékonyság felmérése a klinikai gyakorlatban nagyon fontos, hiszen ez a Parkinson-kór egyik nem-motoros tünete [159-162]. Az aluszékonyság mértékét a dopaminagonista gyógyszerek használata jelentősen megnövelheti, ami akár nappali alvászényszer, illetve minden előzmény nélkül megjelenő elbóbiskolásokat is eredményezhet. A nappali aluszékonyság és alvászényszer megítélése a gépjárművezetői egészségügyi alkalmasság engedélyezése során is nagyon fontos feladat, amihez az ESS rutinszerű használata jelentős segítséget nyújthat.

Az ESS Parkinson-kórban történő magyar nyelvi validációja alapján 8 vagy afeletti összpontszám esetén beszélhetünk klinikailag releváns mértékű nappali aluszékonyság jelenlétéről [129, 163].

3.4.9. Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39 és PDQ-8)

A Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39) egy Parkinson-kórra nézve specifikus egészséggel-kapcsolatos életminőséget felmérő skála [164]. A skála kidolgozásakor figyelembe vették a Parkinson-kóros betegek véleményét, hogy szerintük milyen problémák befolyásolják az életminőségüket és életvitelüket [165]. A PDQ-39 az életvitel nyolc területét vizsgálja: a mozgékonytságot, a mindennapi tevékenységeket, az érzelmi jólétet, a stigmát, a szociális támogatás igényét, a gondolkodási képességeket, a kommunikációt és a testi diszkomfortot. Mind a nyolc terület külön-külön értékelhető 0-100 közötti pontszámmal. A globális életminőséget a nyolc területen elért átlagaként definiált PDQ-39 SI (Összesítő index, Summary index) értékkel jellemezhetjük, amely 0-100 közötti értéket vehet fel. A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jelentik a jobb életminőséget. A PDQ-39 Összefoglaló indexben bekövetkező 1,6 pontos változás már klinikailag releváns mértékűnek tekinthető [166].

Parkinson-kórban a PDQ-39 az egyik leggyakrabban alkalmazott életminőséget felmérő skála [167], melyet a betegek önállóan, átlagosan 10-15 perc alatt töltenek ki. A PDQ-39 több mint 60 nyelven elérhető; többek között magyar nyelven is validálták [168].

A PDQ-39 skálának létezik egy rövidített változata (PDQ-8), mely a PDQ-39 nyolc alegységének 1-1 reprezentatív kérdéséből tevődik össze. Hasonlóan a PDQ-39-hez, a PDQ-8 is az életminőséget a nyolc témakörben elért pontszámok átlagával jellemzi 0-100 közötti

értékkel (PDQ-8 SI) [169].

3.4.10. Schwab-England Skála

A hétköznapi életvitel egyszerű felmérésére szolgáló Schwab-England Skálát (Schwab-England Scale, SES) 1969-ben mutatták be [170]. A beteg teljesítményét 0-100% között adhatjuk meg a 3.6. táblázatban bemutatásra kerülő definíciók alapján.

3.6. táblázat. Schwab-England Skála

Érték	Meghatározás
100%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet normál tempóban, nehézség nélkül elvégez. Korlátozottság nincs
90%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet önállóan elvégez, de némelyiket a szokásosnál lassabban (kétszer annyi idő alatt) vagy ügyetlenebbül. A beteg kezdi észlelni a funkciózavart.
80%	A legtöbb tevékenység során teljesen önellátó, mindent kb. kétszer olyan lassan csinál, mint korábban. A beteg tudatában van funkciózavarának, lassúságának.
70%	Teljesen nem önellátó, több tevékenység nehézséget okoz számára. Háromszor-négyszer annyi időt vesznek igénybe a feladatok, mint korábban. A nap nagy része a mindennapi tevékenységekkel telik.
60%	Kismértékű segítségre szorul, bizonyos feladatokat nem tud egyedül ellátni. A tevékenységek nagy részét még így is önállóan végzi, de rendkívül lassan vagy nagy erőfeszítések árán.
50%	Nagyobb mértékű segítségre szorul, minden tevékenység gondot okoz számára.
40%	Még több segítséget igényel. Csak néhány dolgot tud önállóan elvégezni, de minden tevékenységben aktívan részt tud venni.
30%	Igen nagy erőfeszítések árán időnként egy-két dolgot egyedül is elvégez, illetve elkezd, de igen nagyfokú segítséget igényel.
20%	Semmit nem tud egyedül megcsinálni, nagyfokban mozgáskorlátozott. Igen kis mértékű aktív közreműködésre képes.
10%	Teljes és állandó segítségre szorul.
0%	A vegetatív működések (nyelés, ürítési funkciók) is zavartak. Ágyhoz kötött.

3.4.11. EuroQol EQ-5D

Az EQ-5D egy általános, nem betegség-specifikus életminőség skála, mely a mozgászavarok esetében is jól alkalmazható [39, 171-176]. Az EQ-5D nemcsak a terápiás válasz felmérésére alkalmas [175, 176], hanem az egészséggel kapcsolatos közgazdasági és költséghatékonysági számítások elvégzésére is [177].

Az EQ-5D alapvetően két részből áll: Az első rész az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel, a mozgékonyt, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy

lehangoltság mértékét. Ezen válaszok alapján a betegek életminőségét egy -0,520 és +1,000 közötti pontszámmal jellemezhetjük (EQ-5D index); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A magyar populációt tekintve 0,0705 pontnál nagyobb változás klinikailag jelentős különbséget jelent [178].

A skála második része egy vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségügyi állapotát kell jellemeznie (EQ-VAS skála: 0-100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

3.4.12. Beck Depresszió Kérdőív (BDI)

Beck Depresszió Kérdőívet Aaron T. Beck dolgozta ki 1961-ben [179]. A kérdőív a depresszió főbb tüneteire, úgymint a mélyebb hangulatra, a reménytelenségre, a bűnhődés érzésére, az alvászavarra és az étvágy megváltozására összpontosít. A BDI 13 éves kortól alkalmazható. A kitöltés a betegek számára átlagosan 5-10 percet vesz igénybe.

A Beck skálának több verziója is létezik:

- BDI. Az eredeti, 1961-ben kidolgozott, kérdőív, mely 21 kérdésből áll [179]. Minden egyes kérdésre 4 lehetséges válasz közül lehet választani (0-3 pont), így a BDI-n maximálisan 63 pontot lehet elérni. 10 pont alatt minimális fokú, 10-18 pont között enyhe fokú, 19-29 között közepes fokú, míg 20-63 pont között súlyos fokú depresszió feltételezhető.
- BDI-IA. Az 1970-es években továbbfejlesztett kérdőív, mely a válaszlehetőségek egyszerűsítésével és jobb érthetőségével javította az eredeti skála klinimetrikai tulajdonságait [180].
- BDI-II. 1996-ban publikált változat, mely a DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition) [181] kritériumrendszerrel összhangban fogalmazza meg a depresszióra irányuló kérdéseket [182]. Szintén 21 kérdésből áll, azonban a ponthatárok kissé eltérőek: Minimális depresszió: 0–13, enyhe depresszió: 14-19 pont, közepes depresszió: 20-28, és súlyos depresszió: 29-63.
- A Beck Depresszió Kérdőívnek egy 13 kérdésből álló rövidített formája is elérhető. Ennél a típusnál a ponthatárok a következők: Minimális depresszió: 0 - 5 pont, enyhe depresszió: 6 - 11 pont, közepesen súlyos: 12 - 15 pont és a súlyos depresszió: ≥ 15 pont.

Kutatásaim során leggyakrabban a 13-pontos rövidített BDI és a BDI-II skálákat használtam, melyeket az adott vizsgálat módszertanánál jelölök.

3.4.13. Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skála

A Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [183, 184] egy olyan validált depresszió súlyosságát felmérő eszköz, melyet képzett egészségügyi szakember vesz fel. A skála 10 kérdésből áll, mindegyik kérdésre adott válasz 0-6 pont között kategorizálható. A MADRS skálán elért nagyobb pontszám súlyosabb depresszív állapotot jelent. A MADRS skálát eredetileg úgy fejlesztették ki, hogy érzékenyen képes legyen kimutatni a depresszióban bekövetkező változásokat [183]. A MADRS skálán az 1,9 pontot elérő javulás már klinikailag jelentősnek számít [185].

3.4.14. Hamilton Szorongás Skála

A szorongás tüneteinek felmérésére alkalmazható Hamilton Szorongás Skálát (HAM-A) Max Hamilton 1959-ben közölte [186] és azóta széles körben alkalmazott eszközzé vált. A skálát egészségügyi szakember veszi fel. A skála 14 tünetet vizsgál, aminek a jelenlétét és súlyosságát 0-4 pont közötti értékkel jellemezhetünk [187]. A HAM-A skálán elért magasabb pontszám súlyosabb fokú szorongást jelez.

3.4.15. Globális Összbenyomás Skálák

Egy adott betegség vagy tünet súlyosságát, illetve a kezelés hatására bekövetkező változás mértékét globálisan értékelő skáláknak alapvetően négy típusa létezik:

3.4.15.1. Klinikai Globális Összbenyomás – Súlyosság

A Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) skálát egy képzett egészségügyi szakember veszi fel, melyen egy 7-pontos Likert-típusú skálán jellemzi a betegség súlyosságát az összbenyomása alapján (1: nem beteg, 2: csekély fokban, talán/éppen csak beteg, 3: enyhe fokban beteg, 4: közepes fokban beteg, 5: jelentős fokban beteg, 6: súlyos fokban beteg, 7: nagyon súlyos fokban beteg). A CGI-S egy validált skála, mely nemcsak mozgászavarok [188] esetében, hanem pszichiátriai betegségekben is megbízhatóan használható [189, 190].

3.4.15.2. Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás

Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I) a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett változást jellemzi egy 7-pontos Likert skálán (1

= igen jelentős fokú javulás; 2 = jelentős javulás; 3 = minimális, de egyértelmű javulás; 4 = változatlan; 5 = minimális, de egyértelmű romlás; 6 = jelentős romlás; 7 = igen jelentős fokú romlás) [191]. A CGI-I skálát szintén egy képzett egészségügyi szakember veszi fel az összbenyomása alapján [188, 192].

3.4.15.3. Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Súlyosság

A Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás - Súlyosság (Patient-rated Global Impression – Severity, PGI-S) segítségével a beteg saját maga jellemzi a betegség súlyosságát egy 7-pontos Likert-típusú skálán (1: nem vagyok beteg, 2: csekély fokban, talán/éppen csak beteg vagyok, 3: enyhe fokban vagyok beteg, 4: közepes fokban vagyok beteg, 5: jelentős fokban vagyok beteg, 6: súlyos fokban vagyok beteg, 7: nagyon súlyos fokban vagyok beteg) [193].

3.4.15.4. Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás

A Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás (Patient-rated Global Impression - Improvement, PGI-I) skála kitöltésével a betegek a legutóbbi vizsgálat óta az állapotukban bekövetkezett változást jellemezhetik egy globális skálán (1 = sokkal jobb, 2 = jobb, 3 = egy kicsit jobb, 4 = változatlan, 5 = egy kicsit rosszabb, 6 = rosszabb, 7 = sokkal rosszabb). A PGI-I skála egyaránt alkalmazható a Parkinson-kór egyes specifikus tünetében (például az alvászavarban), vagy pedig a betegség egészében bekövetkező változás mérésére is. A PGI-I skála nemcsak mozgászavarok [194], hanem fájdalom [195, 196] és depresszió [197] esetében is jól alkalmazható.

4. CÉLKITŰZÉSEK

A mozgászavarok klinikai vizsgálata során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Egy nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálattal célul tűztem ki a magyarországi Parkinson-kóros betegek körében a nem-motoros tünetek előfordulási gyakoriságának és súlyosságának a feltérképezését. Az epidemiológiai felmérés mellett a vizsgálatom további célja az volt, hogy a női nem életminőségre gyakorolt, a szakirodalomban jelenleg még ellentmondásos, szerepét tisztázza. (5. fejezet)
2. A Parkinson-kórral kapcsolatos klinikai vizsgálatok elvégzéséhez nélkülözhetetlen két újabb fejlesztésű skála, a Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála és a Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója esetében még nem került meghatározásra az az érték, amelytől egy bekövetkező változás már klinikailag jelentősnek mondható. Ezért az ezen skálákkal végzett kutatások eredményeinek klinikai értékelése korlátozott. Munkacsoportommal célul tűztem ki ezen skálák minimális klinikailag jelentős mértékű változás értékeinek a meghatározását. (6. fejezet)
3. Egy kettősvak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat megszervezésével célul tűztem ki, hogy a bal oldali dorsolateralis prefrontalis kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimuláció hatékonyságát megvizsgáljuk a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésében. (7. fejezet)
4. Egy kettősvak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat megszervezésével célul tűztem ki, hogy a kétoldali primer motoros kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimulációnak a Parkinson-kórhoz társuló tünetekre és az egészséggel-kapcsolatos életminőségre gyakorolt hatásait megvizsgáljuk. (8. fejezet)
5. Célul tűztem ki, hogy a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán előrehaladott Parkinson-kór miatt levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a motoros és nem motoros tünetekben bekövetkező javulásának a mértékét meghatározzuk. (9. fejezet)

6. Célul tűztem ki annak a vizsgálatát, hogy az előrehaladott Parkinson-kórban a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció milyen módon képes befolyásolni az alvásminőséget. (10. fejezet)
7. Jelenleg a mély agyi stimulációs kezelést döntően a munkaképességüket már elvesztett és szociálisan részlegesen izolálódott előrehaladott Parkinson-kórban végezzük. Feltételezéseink szerint a jelenleginél korábbi stádiumban elvégzett stimulációs kezelés hatékonyabb lehet a munkaképesség és a szociális képességek megőrzésében. Célul tűztem ki annak a vizsgálatát, hogy a munkaképesség elvesztését megelőzően elvégzett kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció milyen módon befolyásolja a fiatal Parkinson-kóros betegek életminőségét. (11. fejezet)
8. A Parkinson-kór mély agyi stimulációs kezelésére alapvetően két stimulációs módot lehet alkalmazni, az unipoláris és a bipoláris stimulációs módot. Munkacsoportommal célul tűztem ki ezen két stimulációs mód hatékonyságának szisztematikus összehasonlítását. (12. fejezet)
9. Célul tűztem ki annak a vizsgálatát, hogy a Pécsi Tudományegyetemen disztónia indikációval elvégzett mély agyi stimulációs kezelés milyen hatékonyságú és milyen mértékben változtatja meg a betegek életminőségét. (13. fejezet)
10. A status dystonicus egy igen ritka, de életveszélyes kórkép, melynek a kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésünkre evidenciánkon alapuló irányelvek. Egy nemzetközi kollaboráció során arra kerestük a választ, hogy status dystonicusban milyen kezelési módszerektől várható érdemi javulás. (14. fejezet)
11. A nemzetközi adatok és a randomizált kontrollált vizsgálatok alapján elmondható, hogy a primer disztóniás betegek esetében a mély agyi stimulációs kezelés 20-30%-ban nem hatékony. Egy prospektív, kettősvak és keresztezett vizsgálattal arra a kérdésre kerestük a választ, hogy egy újszerű stimulációs technika, az interleaving stimuláció, képes –e a mély agyi stimulációs kezelés eredményességét javítani disztóniában. (15. fejezet)

Az egyes klinikai vizsgálatokat önálló fejezetekben tárgyalom, mivel a vizsgált betegpopuláció és az alkalmazott módszerek egymástól jelentősen eltérnek.

5. AZ ÉLETMINŐSÉGET MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA PARKINSON- KÓRBAN

A Parkinson-kór tünetei szerteágazóak, egyaránt magukba foglalnak mozgással kapcsolatos (motoros) és mozgással nem kapcsolatos (nem-motoros) problémákat (3.2. táblázat). Az utóbbi időben a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek (NMS, non-motor symptoms) egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak, mivel az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health-related Quality of Life, HRQoL) markánsan befolyásolják a motoros tünetektől függetlenül is [198, 199]. A nem-motoros tünetek közül az alvászavar, a depresszió, a szorongás, az apátia, a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue), a fájdalom, a szexuális diszfunkció, a gasztrointesztinális problémák és a neurokognitív zavar jelentősége kiemelendő [200-203]. A nem-motoros tünetek egy része, úgymint a depresszió, az alvászavar és a székrekedés a betegség részjelensége, kialakulásuk akár a Parkinson-kór motoros tüneteinek a megjelenését is megelőzheti (prodromális fázis). Ezzel szemben előfordulnak olyan NMS tünetek is, melyek a gyógyszeres kezelés mellékhatásaként jelentkeznek, mint például az impulzus-kontroll zavarok (ICD) vagy az érzéksalódások.

Újabb kutatások szerint szinte minden Parkinson-kóros beteg észlel legalább egy nem-motoros tünetet [204, 205], ennek ellenére mégis gyakran aluldiagnosztizáltak maradnak [206]. Ráadásul a betegek egy részében a nem-motoros tünetek súlyosabb problémát jelenthetnek, mint a mozgással kapcsolatos tünetek [207]. Előrehaladott Parkinson-kórbán, nemcsak a motoros, hanem a nem-motoros tünetek is fluktuációt mutathatnak [208, 209] és bizonyos esetekben akár sokkal súlyosabbak és korlátozóbbak lehetnek a motoros fluktuációknál [210]. Az NMS tünetek jelentőségét tovább erősíti az a tény, hogy az újabb vizsgálatok szerint az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL) gyakran erőteljesebben befolyásolják, mint maguk a motoros tünetek [200, 211].

Számos tanulmány igazolta, hogy a női nem befolyásolhatja a PK tüneteinek megjelenését. Férfiak és nők között a motoros és a nem-motoros tünetek megjelenési mintázata különböző lehet. Nők esetében nemcsak sokkal gyakrabban alakulnak ki motoros komplikációk és elesések, hanem esetükben a depresszió, a szorongás, a krónikus fájdalom is sokkal súlyosabb [212-214]. Ezzel szemben a férfiakban az apátia és a szexuális diszfunkció kifejezettebb [215-217].

A női nem az egészséggel kapcsolatos életminőségben betöltött szerepe azonban nem kellőképpen tisztázott. Amíg számos vizsgálat szerint a női nem önálló tényezőként egy rosszabb életminőséget jelez előre, addig más szerzők véleménye alapján nem a női nem, hanem a nemekben eltérő nem-motoros tünettán eredményezi a nőknél jelentkező rosszabb életminőséget (azaz a női nem nem egy önálló prediktor ezen feltételezés alapján).

5.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel a magyarországi Parkinson-kóros betegek körében eddig a nem-motoros tünetek előfordulási gyakorisága és súlyossága nem került felmérésre, munkacsoportommal egy nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálatot szerveztünk. Az epidemiológiai adatok meghatározása mellett arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a női nem önállóan, azaz a nem-motoros tünetektől függetlenül is képes –e az egészséggel kapcsolatos életminőség befolyásolására Parkinson-kórban.

5.2. MÓDSZEREK

5.2.1. Betegek

A jelen keresztmetszeti vizsgálatba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán kezelt 621, az Egyesült Királyság Agybank Kritériumrendszer [14] alapján diagnosztizált Parkinson-kóros beteget vontunk be. A Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság a vizsgálatot (3617.316-24983/KK41/2009 számon) engedélyezte. Minden beteget a beleegyező nyilatkozat aláírását követően egy mozgászavarok kezelésében jártas neurológus vizsgált meg. A demográfiai adatok (életkor, nem, iskolázottság) mellett a Parkinson-kórra specifikus adatok (életkor a betegség megjelenéskor, betegségtartam, fluktuációk jelenléte és időtartama, betegség altípusa: tremor-domináns, rigid-akinetikus vagy kevert, illetve az antiparkinson kezelés) is dokumentálásra került. A betegeket ON állapotban (gyógyszerhatásban) vizsgáltuk.

5.2.2. Motoros tünetek vizsgálata

A PK tüneteinek súlyosságát a magyar nyelven validált MDS-UPDRS [126, 146] és HYS [138] skálák segítségével mértük fel. Mivel az irodalmi adatok alapján a nőkben a testtartási instabilitás és az elesés gyakrabban jelentkezik, az MDS-UPDRS 3.12 'Poszturális instabilitás' és 2.12 'Járás és egyensúly' kérdéseit külön-külön is értékeltük. Ezenkívül az axiális tünetek súlyosságát a 3.1 'Beszéd', 3.9 'Székből való felállás', 3.10 'Járás', 3.12 'Poszturális instabilitás'

és 3.13 'Testtartás' kérdések pontszámának összegével jellemeztük [218]. A motoros komplikáció és a fluktuáció súlyosságát a UDysRS [21, 128] és a Hauser-féle betegnapló [150, 151] segítségével értékeltük.

5.2.3. Nem-motoros tünetek és az életminőség vizsgálata

A nem-motoros tünetek globális felmérésére az NMSS és az MDS-UPDRS skálákat alkalmaztuk [126, 146, 154]. Az MDS-UPDRS első része (nM-EDL) 13 nem-motoros tünet felmérésére szolgál, úgymint depresszió, szorongás, apátia, kognitív érintettség, hallucinációk, dopamin-diszregulációs szindróma, alvászavar, nappali aluszékonyság, fájdalom, vizeelési zavar, székeléssel kapcsolatos problémák, ortosztatisztikus tünetek és kóros mértékű fáradékonyság (fatigue). Ezen kérdések az adott NMS tünetek szűrésére és egyszerűsített módon történő kvantifikálására alkalmasak. Az NMSS skála ezzel szemben 30 NMS tünet vizsgálatát teszi lehetővé az előfordulási frekvencia és súlyosság mentén.

Az éjszakai alvászavar jelenlétét és súlyosságát a specifikus PDSS-2 skálával [129, 136, 156], míg a nappali aluszékonyságot az ESS segítségével mértük fel [163, 219]. A depresszió súlyosságát Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skálával (MADRS), míg a szorongás mértékét a Hamilton Szorongás Skálával (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) [220] és az apátiát a Lille Apátia Pontozó Skálával (LARS) [221] jellemeztük. A neurokognitív teljesítményt négy egymástól különböző skálával is mértük: ACE [132], MMSE, MDRS [132] és MoCA [133]. Az enyhe és major neurokognitív zavar jelenlétét az iskolázottsághoz igazított validált határértékek [134] és a DSM-5 kritériumok alapján vizsgáltuk [134]. A Parkinson-kórra specifikus impulzus kontroll zavarok jelenlétét az Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban (Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, QUIP) [222] segítségével mértük fel. A QUIP egy olyan önkitöltős validált skála, mely alkalmas a Parkinson-kórban leggyakoribb ICD tünetek, úgymint patológiás mértékű játékszenvedély, bevásárlási kényszer, kompulzív evéskényszer, patológiás szexuális viselkedések, túlzott gyógyszerhasználat és punding (összetett, sztereotip és céltalan tevékenységek hosszan tartó kivitelezésének) felmérésére. Az életminőség a PDQ-39 [168] és az EQ-5D [223] skálák segítségével került megállapításra.

5.2.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket az SPSS szoftvercsomag 22.0.1-es verziójával (IBM Inc, Armonk, NY, USA) végeztük. A normál eloszlást mutató adatoknál az átlagot és standard deviációkat tüntettük fel. Statisztikai különbségek felmérésre Student-féle t-próbát, míg a

kategorikus változók esetében, Chi-négyzet (χ^2) próbát alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Az életminőséget determináló tényezőket többszörös regresszió analízissel vizsgáltuk.

5.3. EREDMÉNYEK

5.3.1. Demográfiai adatok

A vizsgálatba 621 egymást követő, nem szelektált PK beteget vontunk be (361 férfi, életkor a vizsgálatkor: $66,9 \pm 9,2$ év, betegségtartam: $7,6 \pm 6,1$ év, 247 rigid-akinetikus, 194 tremor domináns és 180 kevert típusú PK). (5.1. táblázat)

5.1. táblázat. A keresztmetszeti vizsgálatba bevont beteg populáció demográfiai és betegség specifikus adatai.

		Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék
Életkor a PK megjelenésekor (év)		59,4	11,6
Életkor eloszlása a PK megjelenésekor (év)	<36 év	14	2,3%
	36-45 év	63	10,1%
	46-55 év	144	23,2%
	56-65 év	205	33,0%
	66-75 év	144	23,2%
	>75 év	51	8,2%
Betegségtartam (év)		7,6	6,1
Betegségtartam eloszlása (év)	0-5 év	241	38,8%
	6-10 év	186	30,0%
	11-15 év	124	20,0%
	>15 év	70	11,3%
Nem	férfi	361	58,1%
	nő	260	41,9%
Kezesség	jobb kezes	589	94,8%
	bal kezes	32	5,2%
PK aszimmetria	jobb oldali dominancia	356	57,3%
	bal oldali dominancia	265	42,7%
Iskolázottság (év)		12,3	3,3
PK típusa	Rigid-akinetikus	247	39,8%
	Tremor-domináns	194	31,2%
	Kevert típus	180	29,0%
Hoehn-Yahr Stádium	HYS 1	29	4,7%
	HYS 2	315	50,7%
	HYS 3	164	26,4%
	HYS 4	94	15,1%
	HYS 5	19	3,1%
Fluktuáció előfordulása	nincs jelen	387	62,3%
	jelen van	234	37,7%
Fluktuáció időtartama (év)		6,5	4,2
Munkavégzés	Teljes állásban dolgozik	54	8,7%
	Részmunkaidős állásban dolgozik	73	11,7%
	Nem dolgozik a betegség miatt	236	37,9%
	Nem dolgozik, nem a PK miatt (pl. öregségi nyugdíj)	258	41,7%
Házkörüli tevékenységek kivitelezése	Önállóan végez	347	55,9%
	Mások segítségével végez	146	23,5%
	Nem végez, de teljesen önellátó	67	10,8%
	Nem önellátó, néhány tevékenységhez segítségre szorul	43	6,9%
	Teljes ellátásra szorul	18	2,9%

Rövidítések: **PK** = Parkinson-kór; **SD** = standard deviáció

A betegek kezességét, az PK tüneti aszimmetriáját (jobb vagy bal oldali hangsúlyt) és a HYS beosztást az 5.1. táblázat, míg a gyógyszeres kezelést az 5.2. táblázat ismerteti. A vizsgált mintából 234 betegnél (37,7%) észleltünk átlagosan $6,5 \pm 4,2$ év hosszan fennálló motoros komplikációt. A gyógyszerhasználat nagyban függött a betegségtartamtól (5.2. táblázat). A betegségtartam növekedésével szignifikánsan több beteg részesült levodopa, dopaminagonista, COMT-gátló és amantadin kezelésben. Mivel a betegségtartammal párhuzamosan a motoros komplikációk előfordulási gyakorisága is nőtt, így a betegség előrehaladtával a levodopa-DA-COMTI kombináció, illetve a DBS és LCIG kezelések alkalmazása is szignifikánsan gyakoribbá vált. (5.2. táblázat)

5.2. táblázat. Gyógyszeres kezelés megoszlása a betegségtartam szerinti bontásban

		Összes beteg		Betegségtartam szerinti bontásban								p-érték
				0-5 év		6-10 év		11-15 év		>15 év		
		Eset-szám	Százalék	Eset-szám	Százalék	Eset-szám	Százalék	Eset-szám	Százalék	Eset-szám	Százalék	
Levodopa használat (bármilyen kiserelés)	Nem	167	26,9%	108	44,8%	31	16,7%	19	15,3%	9	12,9%	0,000
	Igen	454	73,1%	133	55,2%	155	83,3%	105	84,7%	61	87,1%	
Levodopa használat (standard kiserelés)	Nem	406	65,4%	144	59,8%	122	65,6%	87	70,2%	53	75,7%	0,047
	Igen	215	34,6%	97	40,2%	64	34,4%	37	29,8%	17	24,3%	
Levodopa használat (retard kiserelés)	Nem	590	95,0%	236	97,9%	175	94,1%	118	95,2%	61	87,1%	0,003
	Igen	31	5,0%	5	2,1%	11	5,9%	6	4,8%	9	12,9%	
Levodopa használat (vízoldékony kiserelés)	Nem	580	93,4%	236	97,9%	174	93,5%	109	87,9%	61	87,1%	0,000
	Igen	41	6,6%	5	2,1%	12	6,5%	15	12,1%	9	12,9%	
Levodopa/entecapone (kombináció kiserelés) használat	Nem	413	66,5%	206	85,5%	107	57,5%	66	53,2%	34	48,6%	0,000
	Igen	208	33,5%	35	14,5%	79	42,5%	58	46,8%	36	51,4%	
LCIG használat	Nem	591	95,2%	241	100,0%	177	95,2%	110	88,7%	63	90,0%	0,000
	Igen	30	4,8%	0	0,0%	9	4,8%	14	11,3%	7	10,0%	
COMTI használat (önállóan vagy kombinációban)	Nem	398	64,1%	204	84,6%	103	55,4%	62	50,0%	29	41,4%	0,000
	Igen	223	35,9%	37	15,4%	83	44,6%	62	50,0%	41	58,6%	
DA használat	Nem	301	48,5%	135	56,0%	74	39,8%	61	49,2%	31	44,3%	0,009
	Igen	320	51,5%	106	44,0%	112	60,2%	63	50,8%	39	55,7%	
Levodopa, DA és COMTI kombináció	Nem	475	76,5%	217	90,0%	126	67,7%	87	70,2%	45	64,3%	0,000
	Igen	146	23,5%	24	10,0%	60	32,3%	37	29,8%	25	35,7%	
MAOI Használat	Nem	493	79,4%	189	78,4%	138	74,2%	103	83,1%	63	90,0%	0,029
	Igen	128	20,6%	52	21,6%	48	25,8%	21	16,9%	7	10,0%	
amantadin használat	Nem	535	86,2%	230	95,4%	155	83,3%	94	75,8%	56	80,0%	0,000
	Igen	86	13,8%	11	4,6%	31	16,7%	30	24,2%	14	20,0%	
ACh használat	Nem	609	98,1%	239	99,2%	181	97,3%	123	99,2%	66	94,3%	0,042
	Igen	12	1,9%	2	0,8%	5	2,7%	1	0,8%	4	5,7%	
DBS használat	Nem	523	84,2%	240	99,6%	167	89,8%	90	72,6%	26	37,1%	0,000
	Igen	98	15,8%	1	0,4%	19	10,2%	34	27,4%	44	62,9%	

A p-értéket Chi-négyzet próbával számoltuk ki. **Rövidítések:** **ACh**= antikolinerg gyógyszerelés; **COMTI**= catechol-O-methyl-transferase enzimgátlók; **DA** = dopaminagonisták; **DBS** = mély agyi stimulációs kezelés; **LCIG** = levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés; **MAOI**= monoamine-oxidase-B enzimgátló kezelés;

5.3.2. Parkinson-kór motoros tünetei

Annak ellenére, hogy az életkor a PK kezdetekor, a betegségstartam, az iskolázottság és a motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) hasonlómértékű volt mind a két nemben, a férfiak a nőkhez viszonyítva nagyobb dózisú antiparkinson gyógyszerelésben részesültek ($725,8 \pm 594,8$ mg vs. $584,7 \pm 424,5$ mg, $p=0,001$, 5.3. táblázat).

5.3. táblázat. A nem szerepe a PK motoros és nem-motoros tüneteinek az előfordulásában.

		Nem				p- érték
		Férfiak (n=361)		Nők (n=260)		
		Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék	Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék	
Demográfiai adatok	Életkor a betegség kezdetekor (év)	59,0	11,9	60,0	11,0	0,265
	Betegségtartam (év)	7,7	6,1	7,5	6,2	0,736
	Iskolázottság (év)	12,8	3,1	11,5	3,4	0,112
Gyógyszerelés	Levodopa dózis (LED mg)	551,4	413,3	423,6	386,3	0,000
	Dopaminagonista dózis (LED mg)	174,4	230,8	160,6	224,4	0,455
	Antiparkinson gyógyszerelés (LED mg)	725,8	594,8	584,7	424,5	0,001
MDS-UPDRS	MDS-UPDRS nM-EDL (I. rész)	13,8	7,5	15,1	7,9	0,034
	MDS-UPDRS M-EDL (II. rész)	15,4	9,2	14,9	9,2	0,536
	MDS-UPDRS 2.12 „Járás”	1,4	1,1	1,6	1,2	0,009[§]
	MDS-UPDRS ME (III. rész)	37,9	17,4	37,5	17,8	0,801
	MDS-UPDRS 3.12 „Poszturális instabilitás”	1,1	1,3	1,5	1,4	0,001[§]
	MDS-UPDRS ME „Axiális tünetek”	6,0	3,8	6,3	4,1	0,131
	MDS-UPDRS MC (IV. rész)	4,7	3,8	4,8	4,2	0,752
	MDS-UPDRS Összpontszám	71,9	31,2	72,2	33,3	0,901
UDysRS	UDysRS 1. rész ON diszkinézia	12,6	9,3	15,5	9,3	0,004
	UDysRS 2. rész OFF disztónia	6,5	4,6	6,8	4,5	0,605
	UDysRS 3. rész Súlyosság	6,4	5,2	7,9	5,6	0,008
	UDysRS 3. rész Korlátozottság	4,3	3,3	5,0	3,3	0,033
	UDysRS Összpontszám	30,1	17,4	35,5	18,6	0,006
Betegnapló	ON idő diszkinézia nélkül (óra)*	8,9	6,2	8,9	6,3	0,897
	ON idő enyhe diszkinéziával (óra)	2,0	3,5	1,8	2,6	0,130
	ON idő súlyos diszkinéziával (óra)	0,3	1,3	0,3	1,3	0,911
	OFF idő (óra)	4,2	5,7	5,0	6,0	0,212
	Ébrenléttel töltött idő (óra)	15,4	2,2	15,5	2,1	0,931
	Nappali alvással töltött idő (óra)	0,7	1,2	0,5	0,8	0,005
	Éjszakai alvással töltött idő (óra)	7,8	1,8	8,1	1,9	0,171
Alvászavar	Alvászavar jelenléte	229	63,4%	189	72,7%	0,034[§]
	PDSS-2 Összpontszám	16,3	11,2	18,3	11,1	0,027
	Nappali aluszékonyság jelenléte	142	39,3%	70	26,9%	0,001[§]
	Epworth Aluszékonyság Skála	7,8	5,0	6,4	4,4	0,000
Neurokognitív teljesítmény	ACE Összpontszám*	82,1	11,0	81,1	11,4	0,368
	MMSE Összpontszám*	27,3	2,8	27,3	2,9	0,911
	MoCA Összpontszám*	23,6	3,9	23,6	4,3	0,984
	MDRS Összpontszám*	133,3	16,2	132,2	21,5	0,587
	LARS Összpontszám	-20,4	10,8	-22,8	8,9	0,004

		Nem				p- érték
		Férfiak (n=361)		Nők (n=260)		
		Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék	Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék	
Affektív zavar	Depresszió jelenléte	266	73,7%	198	76,2%	0,386 [§]
	MADRS Összpontszám	11,8	8,0	14,2	7,6	0,003
	Szorongás jelenléte	276	76,5%	221	85,0%	0,036[§]
	HAM-A Összpontszám	12,5	6,0	16,0	6,9	0,001
NMSS	NMSS Kardiovaszkuláris alskála	2,9	3,8	3,8	4,1	0,004
	NMSS Alvászavar alskála	13,0	9,6	14,3	9,9	0,108
	NMSS Hangulatzavar alskála	12,4	14,3	15,3	12,3	0,016
	NMSS Érzécsalódások alskála	1,5	4,1	1,5	3,3	0,976
	NMSS Memóriazavar alskála	6,2	7,1	6,4	7,1	0,686
	NMSS Gasztrointesztinális tünetek	4,9	6,0	4,3	5,6	0,179
	NMSS Vizelési zavar alskála	10,0	9,1	11,2	10,2	0,130
	NMSS Szexuális zavar alskála	2,9	5,8	1,8	5,2	0,022
	NMSS Egyéb problémák alskála	3,8	4,8	5,5	6,3	0,000
	NMSS Összpontszám	57,4	41,2	64,1	41,1	0,045
HRQoL	EQ-VAS*	64,8	20,1	62,4	20,1	0,135
	EQ-5D index*	0,663	0,229	0,620	0,240	0,026
	PDQ-39 Mozgékony-ság alskála	31,0	27,9	39,6	27,7	0,000
	PDQ-39 Mindennapi életvitel alskála	29,3	25,0	26,8	24,8	0,221
	PDQ-39 Érzelmi jóllét alskála	25,0	20,7	34,9	24,9	0,000
	PDQ-39 Stigma alskála	23,2	24,5	25,1	27,3	0,370
	PDQ-39 Szociális támogatás igénye	11,0	15,4	13,8	16,8	0,038
	PDQ-39 Gondolkodási képességek	21,5	19,3	21,0	16,9	0,751
	PDQ-39 Kommunikáció alskála	20,1	20,6	16,4	18,7	0,022
	PDQ-39 Testi diszkomfort alskála	27,3	20,9	39,2	24,8	0,000
	PDQ-39 Összesítő index	23,5	15,9	27,1	17,0	0,010
	SES Összpontszám*	75,0	16,2	74,1	19,4	0,636

A legtöbb skálánál az alacsonyabb értékek jelentik a jobb állapotot, kivéve a csillaggal jelölt skálákat, ahol a magasabb értékek reprezentálják a jobb teljesítményt. A p-értékeket t-próbával határoztuk meg, kivéve a § jellel jelölt eseteket, ahol χ^2 -próbával. A szignifikáns különbségeket vastagított betűvel jelöltük.

Rövidítések: **ACE** = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; **BDI** = Beck Depresszió Kérdőív; **EQ-5D** = EuroQol Group EQ-5D Életminőség Kérdőív; **EQ-VAS** = EuroQol Group EQ-5D Vizuális Analóg Skála; **HAM-A** = Hamilton Szorongás Skála; **HRQoL** = Egészséggel kapcsolatos életminőség; **LARS** = Lille Apátia Pontozó Skála; **LED** = levodopa ekvivalens dózis; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDRS** = Mattis Demencia Pontozó Skála; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **MMSE** = Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; **MoCA** = Montreal Kognitív Értékelés; **NMSS** = Nem-motoros Tünetek Skála; **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió; **PDQ-39** = Parkinson-kór Kérdőív 39 kérdéses verzió; **SES** = Schwab-England Skála; **UDysRS** = Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála;

Az MDS-UPDRS alapján a motoros tünetek összességében hasonló mértékben korlátozták mindkét nem képviselőit (MDS-UPDRS M-EDL). Noha az axiális tünetek súlyosságában nem észleltünk különbséget a két nem között, a nők esetében a testtartási instabilitás (3.12. kérdés) és a járászavar (2.12. kérdés) is súlyosabb fokú volt. (5.3. táblázat)

A férfiak 39,9%-nál miközben a nők 34,6%-nál volt motoros komplikáció észlelhető ($p=0,181$, χ^2 -teszt). Annak ellenére, hogy a nők kisebb dózisú antiparkinson gyógyszerelésben részesültek, náluk a diszkinézia kifejezettebb volt (UDysRS összpontszám: $35,5 \pm 18,6$ vs. $30,1 \pm 17,4$ pont, $p=0,006$, 5.3. táblázat). A betegnapló kiértékelése alapján az ON és az OFF idő mindkét nemben hasonló volt, az egyetlen statisztikailag szignifikáns különbség a nappali alvással töltött időben mutatkozott (5.3. táblázat).

5.3.3. Parkinson-kór nem motoros tünetei

A vizsgált populációban mindössze 6 betegnél (0,9%) nem fordult elő egyetlen felmérésre kerülő nem-motoros tünet sem. A nM-EDL MDS-UPDRS által szűrt 13 NMS tünetből a beteginknél átlagosan $8,08 \pm 2,78$ NMS tünet volt megfigyelhető. A nőknél a nem-motoros tünetek súlyosabbak voltak, mint a férfiaknál, amit az MDS-UPDRS nM-EDL ($15,1 \pm 7,9$ vs. $13,8 \pm 7,5$ pont, $p=0,034$) és az NMSS ($61,1 \pm 41,1$ vs. $57,4 \pm 41,2$ pont, $p=0,045$) pontszám is kongruensen jelzett. (5.3. táblázat).

A nők esetében a szorongás nemcsak sokkal gyakrabban fordult elő (85,0% vs. 76,5%, $p=0,036$, χ^2 -teszt), hanem súlyosabb fokú is volt (HAM-A pontszám: $16,0 \pm 6,9$ vs. $12,5 \pm 6,0$, $p=0,001$), mint a férfiaknál (5.3. táblázat). Annak ellenére, hogy a depresszió közel hasonló arányban fordult elő mind a két nem képviselőinél (76,2% vs. 73,7%, $p=0,386$, χ^2 -teszt), a nőknél a depresszió súlyosabb mértékű volt (MADRS pontszám: $14,2 \pm 7,6$ vs. $11,8 \pm 8,0$, $p=0,003$). Az NMSS „Hangulatzavar” alskála adatait elemezve is elmondható, hogy a nőknél súlyosabb fokú affektív tünetek észlelhetők ($15,3 \pm 12,3$ vs. $12,4 \pm 14,3$, $p=0,016$, 5.3. táblázat).

A PDSS-2 skála magyar validált határértéke alapján a nők 72,7%-a, míg a férfiak 63,4%-a számolt be alvászavarról ($p=0,034$). Eredményeink alapján a nők nemcsak gyakoribb, hanem sokkal súlyosabb mértékű ($18,3 \pm 11,1$ vs. $16,3 \pm 11,2$, $p=0,027$) alvászavart jeleztek. Ezzel szemben a napközbeni aluszékonyság a férfiak között fordult elő gyakrabban (39,3% vs. 26,9%, $p=0,001$) és súlyosabb formában ($7,8 \pm 5,0$ vs. $6,4 \pm 4,4$, $p<0,001$) (5.3. táblázat).

Az MDS-UPDRS 1.12-es „Ortosztatikus tünetek” kérdése és az NMSS „Kardiovaszkuláris alskála” része alapján az ortosztatikus problémák a nők esetében gyakoribbak (71,5% vs. 62,6%, $p=0,023$) és súlyosabbak ($3,8 \pm 4,1$ vs. $2,9 \pm 3,8$ pont, $p=0,004$) voltak (5.3. táblázat).

Az MDS-UPDRS 1.9-es „Fájdalom” és az NMSS 27-es „Fájdalom” kérdései alapján a nőknél sokkal gyakrabban (76,5% vs. 67,3%, $p=0,014$) és súlyosabb formában ($4,8 \pm 3,7$ vs. $2,1 \pm 3,1$, $p<0,001$) jelentkezett fájdalom.

Férfiak esetében gyakrabban (31,6% vs. 18,1%, $p<0,001$) és kifejezettebb formában ($2,9 \pm 5,8$ vs. $1,8 \pm 5,2$, $p=0,022$) észleltünk szexuális problémákat (5.3. táblázat).

Annak ellenére, hogy az apátia prevalenciája hasonló volt mind a két nemben (18,5% vs. 21,9%, $p=0,279$), az apátia súlyosabb fokú volt a férfiaknál (LARS skála, $-20,4 \pm 10,8$ vs. $-22,8 \pm 8,9$, $p=0,004$, 5.3. táblázat).

A neurokognitív tünetekben (MMSE, ACE, MoCA, MDRS), az érzékszálódások előfordulásában, a vizeléssel, a székeléssel, a kóros mértékű fáradékonysággal (fatigue) és az egyéb gasztrointesztinális panaszokkal kapcsolatban nemi különbségeket nem sikerült igazolnunk.

5.3.4. Impulzus kontroll zavarok

A QUIP skála a férfiak 21.6%-ban, míg a nők 20.0%-ában mutatott ki valamely ICD jelenlétét ($p=0,850$, χ^2 -teszt, 5.4. táblázat). A patológiás játékszenvedély, a kompulzív evészavar és a punding előfordulási gyakorisága mind a két nem képviselőinél közel hasonló volt. Azonban a férfiaknál szignifikánsan gyakrabban jelentkezett hiperszexualitás (5% vs. 0%, $p<0,001$), míg a nőknél a kóros mértékű vásárlási kényszer fordult elő gyakrabban (18.5% vs. 6.4%, $p<0,001$, 5.4. táblázat).

5.4. táblázat. A nem hatása az impulzus kontroll zavarok előfordulására Parkinson-kórban.

		Nem				p érték
		Férfiak		Nők		
		Előfordulás	Százalék	Előfordulás	Százalék	
Bármilyen típusú ICD előfordulása	Nincs ICD	283	8,6%	208	8,5%	0,850
	Van ICD	78	21,6%	52	20,0%	
Punding előfordulása	Nincs	307	85,0%	223	85,8%	0,637
	Van	54	15,0%	37	14,2%	
Kompulzív evészényszer előfordulása	Nincs	321	88,9%	228	87,7%	0,637
	Van	40	11,1%	32	12,3%	
Hiperszexualitás előfordulása	Nincs	343	95,0%	260	100,0%	0,000
	Van	18	5,0%	0	0,0%	
Kóros mértékű játékszenvedély előfordulása	Nincs	338	93,6%	251	96,5%	0,106
	Van	23	6,4%	9	3,5%	
Kóros mértékű vásárlási kényszer előfordulása	Nincs	338	93,6%	212	81,5%	0,000
	Van	23	6,4%	48	18,5%	

A szignifikáns különbségeket vastagított betűvel jelöltük. Rövidítés: ICD= Impulzus kontroll zavar;

5.3.5. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

Annak ellenére, hogy a hétköznapi funkciók a Schwab-England Skála (SES) alapján hasonlóak voltak mind a két nemben ($74,1 \pm 19,4$ vs. $75,0 \pm 16,2$ pont, $p=0,636$, 5.3. táblázat),

a nők életminősége mind az EQ-5D Index ($0,620 \pm 0,240$ vs. $0,663 \pm 0,229$, $p=0,026$), mind a PDQ-39 Összesítő Index ($27,1 \pm 17,0$ vs. $23,5 \pm 15,9$, $p=0,010$) alapján rosszabb volt (5.3. táblázat). Nők esetében a PDQ-39 „Mozgékonyság”, „Érzelmi jóllét”, „Szociális támogatás igénye” és „Testi diszkomfort” alsókálák mutattak rosszabb életminőséget, míg a férfiak esetében a „Kommunikáció” alsókála értéke volt rosszabb. (5.3. táblázat)

5.3.6. Egészséggel kapcsolatos életminőséget meghatározó tényezők

Lépcsőzetes többváltozós lineáris regresszió analízissel, arra kerestük a választ, hogy mely klinikai változók képesek a PDQ-39 SI értékét meghatározni. A modellezéshez alkalmazott kritérium szerint a végleges modellbe azok a változók kerültek bevonásra, ahol F érték valószínűsége $\leq 0,05$, míg a modellből azok a változók kerültek eltávolításra, ahol az F érték valószínűsége $\geq 0,1$ volt. A vizsgált klinikai változók az alábbiak voltak: életkor a vizsgálatkor, nem, életkor a betegség kialakulásakor, betegség tartam, fluktuációk hossza, kezesség, iskolázottság, PK altípus, ACE, MMSE, MADRS, MDRS, MoCA, HAM-A, levodopa dózis, dopaminagonista dózis, LARS, QUIP, PDSS-2, ESS, UDysRS, MDS-UPDRS M-EDL, MDS-UPDRS ME, MDS-UPDRS MC, ON idő, ON idő enyhe diszkinéziával, ON idő súlyos diszkinéziával, OFF idő. Multikollinearitás miatt az életkor a betegség kialakulásakor, MDRS és MMSE pontszámok nem kerültek bevonásra (tolerancia $< 0,0001$). Adataink megfeleltek a független hibataragok feltételezésnek (Durbin-Watson érték = 1.911). A lépcsőzetes modell alapján az MDS-UPDRS M-EDL (hatáserősség = 0,53; $\beta = 0.883$, $p < 0.001$), PDSS-2 összpontszám (hatáserősség = 0.12; $\beta = 0.260$, $p < 0.001$), MADRS összpontszám (hatáserősség = 0.09; $\beta = 0.423$, $p = 0.002$), nem (1 = férfiak és 2 = nők kódolással, hatáserősség = 0.06; $\beta = -3.389$, $p = 0.010$), MDS-UPDRS ME (hatáserősség = 0,05; $\beta = -0.134$, $p = 0.012$), SES (hatáserősség = 0.04; $\beta = -0.124$, $p = 0.017$), UDysRS összpontszám (hatáserősség = 0.03; $\beta = 0.166$, $p = 0.013$), HAM-A összpontszám (hatáserősség = 0.03; $\beta = 0.258$, $p = 0.019$), ACE összpontszám (hatáserősség = 0.03; $\beta = -0.118$, $p = 0.027$), QUIP összpontszám (hatáserősség = 0.02; $\beta = 0.667$, $p = 0.029$), ESS összpontszám (hatáserősség = 0.02; $\beta = 0.186$, $p = 0.038$) magyarázza a PDQ-39 SI varianciáját a legnagyobb mértékben ($F(9,593) = 120.400$, $p < 0.001$, $R^2_{\text{korrigált}} = 0.741$, konstans értéke = 22,433). A többi vizsgált változó nem járult hozzá szignifikáns mértékben a modellhez.

Ezt követően egy újabb lépcsőzetes többváltozós lineáris regresszió analízissel arra kerestük a választ, hogy mely klinikai változók képesek az EQ-5D index értékét meghatározni. A kiindulási változók megegyeztek a PDQ-39 SI meghatározásához alkalmazott változókkal. Az

EQ-5D index modellezésekor a SES (hatáserősség = 0.47; β = 0.006, $p < 0.001$), MDS-UPDRS M-EDL (hatáserősség = 0.33; β = -0.010, $p < 0.001$), PDSS-2 összpontszám (hatáserősség = 0.11; β = -0.004, $p = 0.013$), MDS-UPDRS ME (hatáserősség = 0.04; β = -0.002, $p = 0.012$), UDysRS összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = -0.162, $p = 0.016$), QUIP összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = -0.011, $p = 0.018$), MADRS összpontszám (hatáserősség = 0.02; β = -0.002, $p = 0.038$) és a nem (hatáserősség = 0.04; β = 0.032, $p = 0.010$) változók járultak hozzá a modellhez (konstans = 0.318, $F(4.309) = 46.547$, $p < 0.001$, $R^2_{\text{adjusted}} = 0.608$).

5.4. MEGBESZÉLÉS

Annak ellenére, hogy a nem hatása a Parkinson-kór tüneteire már régóta ismert, a jelenség háttere és fontossága nem kellőképp tisztázott. Jelen vizsgálat egyik célkitűzése azon túl, hogy egy magyarországi PK populáción felmérjük a nem-motoros tünetek előfordulását az volt, hogy a női nem hatását az egészséggel-kapcsolatos életminőségre meghatározzuk.

5.4.1. Motoros tünetek és motoros komplikációk

A férfi és női betegek között nem sikerült jelentős különbségeket kimutatnunk a főbb demográfiai (életkor, betegségtartam, iskolázottság és kezesség) adatokban és a globális motoros teljesítményben. Annak ellenére, hogy a nők átlagosan alacsonyabb dopaminerg gyógyszerelésben részesültek, a motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) és a motoros tünetek életvitelben okozott korlátozottság (MDS-UPDRS ME) mind a két nemben hasonló volt. Ezen megfigyeléseink a korábbi irodalmi adatokhoz jól igazodnak [213, 224, 225]. Az alacsonyabb dózisú dopaminerg gyógyszerelés ellenére a nőknél sokkal súlyosabb fokú diszkinéziát figyeltünk meg [226-228].

Mivel a korábbi a nemzetközi vizsgálatok szerint a női Parkinson-kóros betegek esetében súlyosabb fokú testtartási instabilitás és gyakoribb elesés volt megfigyelhető [229-231], az MDS-UPDRS 3.12-es („Testtartási instabilitás”) és 2.12-es („Járás és egyensúly”) kérdéseit külön-külön is megvizsgáltuk. Mivel ezen kérdések ordinális változóknak tekinthetők, nemcsak t-próbával hanem Mann-Whitney teszttel is kiértékeljük a bekövetkező változásokat. Mind a két alkalmazott teszt alapján a nők esetében szignifikánsan magasabb pontszámot találtunk ebben a két kérdésben (5.3. táblázat). Az MDS-UPDRS 2.12-es kérdése a járáshoz és a közlekedéshez szükséges segítség vagy segédeszköz igényét méri fel, nem pedig a segítség hiányából fakadó következményt (az elesést) [127]. A 2.12 és a 3.12 kérdések együttes értékelése azonban arra utal, hogy nők esetében a testtartási instabilitás fokozottabb

és a betegek ezért a járás során sokkal gyakrabban igénylik a segédeszközök használatát vagy pedig emberi segítséget az elesések elkerülése érdekében. Mivel az MDS-UPDRS ME és M-EDL egyéb kérdéseiben szignifikáns különbséget nem észleltünk a két nem között (ezen adatok nem kerültek a táblázatokban bemutatásra), feltételezhetjük, hogy a PK alapvető motoros tüneteiben ez az egyetlen általunk felmért nemiséggel kapcsolatos különbség.

5.4.2. Nem-motoros tünetek

Eredményeink alapján a betegek 99,1%-ában fordult elő legalább egy Parkinson-kórhoz köthető NMS tünet. Az MDS-UPDRS által vizsgált 13 tünetcsoportból betegenként átlagosan 8 NMS tünet volt kimutatható, melyek közül a kóros mértékű fáradékonyság, szorongás, depresszió, nappali aluszékonyság és a fájdalom fordult elő leggyakrabban. Ezen megfigyelésünk az irodalmi adatokkal összhangban állnak [232, 233]. A legtöbb nemzetközi tanulmányhoz hasonlóan a szorongás [201, 212, 213], a fájdalom [201, 213, 214], az alvászavar és az ortosztatisztikus tünetek a nőkben, míg a szexuális diszfunkció [201, 216, 217, 234] és a nappali aluszékonyság [201, 235] a férfiakban fordult elő gyakrabban. Annak ellenére, hogy a depresszió hasonló gyakorisággal jelent meg mind a két nemben [203], a nőknél a depresszív tünetek súlyosabbak voltak [236, 237]. Ezzel szemben az apátia tüneteit a férfiakban találtuk kifejezettebbnek a hasonló előfordulási arány ellenére is. Számos NMS tünetben, úgymint a fáradékonyság megjelenési gyakoriságában és súlyosságában, nem észleltünk érdemi különbséget. Ezen megfigyelésünk részben ellentétes a korábbi irodalmi adatokkal [201, 226, 238, 239]. Annak ellenére, hogy az impulzus kontroll zavarok globális előfordulási arányában szintén nem találtunk női-férfi különbséget [240, 241], néhány specifikus ICD tünet jellegzetes nemi megjelenést mutatott (hiperszexualitás és kompulzív vásárlási kényszer) [242, 243], melyet korábbi irodalmi adatok már leírtak [244].

5.4.3. Az életminőséget meghatározó tényezők

A női nem életminőségre gyakorolt hatása ellentmondásos Parkinson-kórban. Míg egyes tanulmányok szerint a női nem a PK összes többi tünetétől is független tényezője az életminőségnek, addig más tanulmányok szerint egyáltalán nem mutatható ki összefüggés a nem és az életminőség között vagy pedig a női nem nem önmagában, hanem csak a nem-motoros tünetekre gyakorolt hatásán keresztül képes az életminőséget befolyásolni (azaz nem egy független prediktor).

A jelenleg elérhető irodalmi adatokat tehát négy kategóriára bonthatjuk.

(1) A korábban publikált vizsgálatok egy része nem tudott semmilyen jellegű kapcsolatot kimutatni a női nem és az életminőség között. Lubomski és munkatársai 210 ausztrál Parkinson-kóros beteg vizsgálata alapján nem igazolt életminőségbeli különbséget a férfiak és nők között a PDQ-39 SI alapján (30 ± 19 vs. 32 ± 19 , $p > 0,05$) [245]. Egy másik ausztrál vizsgálatban Soh munkacsoportja 210 beteg vizsgálatával szintén nem tudott nemi különbséget kimutatni a HRQoL tekintetében [246]. Kadastik-Eerme Litvániában 268 beteg vizsgálatával szintén nem tapasztalt nemi különbségeket (PDQ-39 SI, $32,7 \pm 15,1$ vs. $29,8 \pm 15,5$, $p = 0,06$) [200]. Az EuroPa nemzetközi hálózat keretén belül Winter és munkatársai 100 orosz beteg vizsgálatával nem tudtak az EQ-5D index értékében nemi különbségeket kimutatni [247], csakúgy mint Karlsen egy másik általános HRQoL mérő eszköz használatával, a Nottingham Egészség Profil (Nottingham Health Profile) segítségével sem igazolt nemi eltéréseket 233 norvég beteg vizsgálatakor [248]. Francia betegek bevonásával ($n = 143$), Chapuis nem talált kapcsolatot a nem és a PDQ-39 SI értéke között [249]. Annak ellenére, hogy Carod-Artal a PDQ-39 néhány alszállaján egyértelmű nemi különbségeket észlelt, a globális életminőség mértékben (PDQ-39 SI) már nem talált eltérést a férfiak és nők között 144 brazil beteg esetében [250, 251]. Ámbár 60 lengyel betegnél Michalowska és munkacsoportja sokkal kifejezettebb elesési hajlamot igazolt a nőknél, az életminőségben (PDQ-39 SI) már szintén nem tudott egyértelmű nemi különbséget kimutatni [231]. Andreadou munkacsoportja 139 görög beteg esetében szintén nem tudta igazolni a nem befolyását a PDQ-39 SI értékére [252]. A PDQ-39 web-alapú változatának a validálása során, 118 Egyesült Királyságbeli beteg esetében szintén nem sikerült nemi különbség jelenlétét bizonyítani [253].

(2) Számos olyan tanulmány is született, melyek nem értékelték statisztikailag a nem, mint független tényező, életminőségre gyakorolt szerepét. Ilyen volt többek között Morimoto 1200 japán beteg életminőségét a MOS Short Form (SF-36) [254] kérdőívvel feldolgozó vizsgálata is, ahol az életminőséget meghatározó regressziós analízisbe a „nem”, mint lehetséges faktor nem került bevonásra [255]. Hasonlóan Qin munkacsoportja is az SF-36 kérdőív segítségével értékelte 391 korai kínai Parkinson-kóros beteg életminőségét, de ők sem kezelték az életminőséget meghatározó lehetséges tényezőként a női nemet [256]. Annak ellenére, hogy Santos-Garcia és munkatársai a nem-motoros tünetek szerepét kutatta 150 spanyol beteg bevonásával, a nem lehetséges szerepét ők sem vizsgálták [198].

(3) A korábban publikált tanulmányok egy része bár talált nemi különbséget a Parkinson-kóros betegek életminőségében, a női nem önálló meghatározó szerepét nem sikerült igazolniuk. Klepac és munkatársai 111 horvát Parkinson-kóros beteg esetében szintén

nem tudta a nem szerepét igazolni az életminőség meghatározásában (a női nem többszörös regressziós koefficiensének a p értéke 0.051) [257]. Egy randomizáltan kontrollált vizsgálatba bevont (CALM-PD) és a négy éves követést befejező 182 beteg körében Marras kizárólag a diszkinézia előfordulási gyakoriságában és súlyosságában és nem pedig az életminőségben (EQ-5D) tudta igazolni a női nem önálló szerepét [258].

(4) Számos olyan vizsgálat is létezik, melyek a női nem kedvezőtlen hatását igazolták a Parkinson-kóros betegek egészséggel kapcsolatos életminőségére. Behari és munkacsoportja 278 indiai beteg esetében a Parkinson-kór Életminőség Kérdőív (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire, PDQL) [259] felhasználásával igazolta, hogy a női nem rosszabb életminőséggel párosul (115.5 ± 26.8 vs. 125.5 ± 26.4 , $p < 0.05$) [260]. Mind egyszeres, mind többszörös regresszió alkalmazásával 157 iráni betegen Fereshtehnejad kimutatta, hogy a női nem a PK többi tünetétől függetlenül, önmagában is, kedvezőtlenül befolyásolja a PDQ-39 SI által mért életminőséget [261]. Egy 866 beteget felvonultató bolgár vizsgálat is arra a következtetésre jutott, hogy a női nem a férfiakhoz képest rosszabb életminőséggel társul [262]. Szintén az EuroPa Csoport keretein belül, Winter munkacsoportja 100 osztrák betegen igazolta a női nem kedvezőtlen hatását (EQ-5D index érték: 0,443 vs. 0,534, $p = 0,045$) [263]. A PDQ-39 rövidített változata, a PDQ-8, segítségével Zhao 183 szingapúri betegen demonstrálta a női nem életminőségre gyakorolt kedvezőtlen hatását [264]. Wu 649 kínai beteg keresztmetszeti vizsgálatát végezte el, ahol szintén a női nem életminőséget rontó hatását mutatta ki (PDQ-39 SI: $24,3 \pm 16,8$ vs. $19,7 \pm 16,3$, $p < 0,001$) [265]. Spandaro mind a PDQ-39, mind az SF-36 életminőséget mérő kérdőív segítségével igazolta a női nem kedvezőtlen hatását 85 szicíliai beteg bevonásával [266].

Feltételezéseink szerint a fent vázolt változatos, egymásnak részben ellentmondó adatok hátterében részben metodológiai okok is állhatnak. Az egyik lehetséges módszertani tényezőt az alkalmazott életminőséget felmérő eszközök heterogenitásában kell keresni. Amíg a vizsgálatok túlnyomó része Parkinson-kórra specifikus kérdőíveket használt (PDQ-39, PDQ-8, PDQL), addig mások általános tesztek (SF-36, EQ-5D és Nottingham Egészség Profil). Mivel ezen tesztek felépítése, pontossága és érzékenysége jelentősen elér egymástól, az eltérő tesztek használó vizsgálatok egységes szempontok szerinti összevetése nehézkes és kellő körültekintést igényel.

További jelentős eltérést eredményezhet a szociokulturális különbségek megléte. Mivel az életminőség a betegek szubjektív értékrendszere szerint kerül meghatározásra, a HRQoL megítélése nagyban függ a vizsgált populáció szociális és kulturális értékrendjétől is.

Éppen ezért számos Parkinson-kóros tünet és probléma szubjektív értékelése az európai, az ázsiai, az amerikai és az óceániai népcsoportokban nagy valószínűséggel jelentős különbséget mutat. A betegség okozta korlátozottság, a csökkent munkaképesség, illetve a csökkent önellátási képesség kultúránként másképp kerül elfogadásra. Amíg például a nyugat-európai betegek esetében az életminőségét döntően a klinikai paraméterek befolyásolják, addig a kelet-európai társaikéra a szociális tényezők nagyságrendekkel nagyobb hatással bírnak [247].

A bemutatott életminőség és a női nem kapcsolatát feltáró vizsgálatok eredményeinek a heterogenitását fokozhatja az eltérő mintanagyság is. Amíg a nem szerepét vizsgáló negatív eredménnyel záruló tanulmányok többsége 100-300 fő mérésén alapult, addig a 400 fő feletti tanulmányok mindegyike pozitív volt. Kiemelendő, hogy néhány közép-kelet-európai negatív tanulmány esetében a statisztikai szignifikancia szintje 0,05-0,06 körüli volt [200, 257], ami felvetheti az alacsony mintaszám okozta 2-es típusú statisztikai hiba lehetőségét.

A lépcsőzetes többváltozós lineáris regresszió egy olyan statisztikai módszer, mely alkalmas annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy mely klinikai tényezők képesek önállóan, a többi faktortól független módon, az adott változó értékét meghatározni. Vizsgálatunk egyértelműen bizonyította, hogy a női nem nemcsak egy eltérő motoros és nem-motoros tünettant képes eredményezni, hanem mint önálló faktor képes negatív hatást gyakorolni az életminőségre. Az alkalmazott statisztikai módszeren túl az is erősíti a megfigyelésünket, hogy nemcsak a Parkinson-specifikus PDQ-39, hanem az általános életminőséget mérő EQ-5D skálán is sikerült a női nem szerepét bizonyítanunk.

A PK tüneteiben megmutatkozó női és férfi nemi különbségek hátterében többek között az ösztrogén szerteágazó hatásmechanizmusa feltételezhető. Az ösztrogén meglehetősen komplex hatásmechanizmus révén képes a dopamin neurotranszmissziót befolyásolni, a dopamin visszavételt gátolni, a dopamin termelést és a dopamin ürülést megváltoztatni [267]. Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy az ösztrogén képes lehet bizonyos idegsejteket érő károsodásokat kivédeni [268] és ennek az egyik természetes következménye lehet a férfiakban megfigyelhető magasabb PK incidencia. Emellett az ösztrogén képes lehet a levodopa biohasznosulásának megnövelésére is [269], ami pedig magyarázhatja az alacsonyabb dopaminerg gyógyszerelés mellett megjelenő súlyosabb fokú diszkinéziát a női Parkinson-betegek esetében [270].

5.4.4. A vizsgálat korlátjai

Annak ellenére, hogy a legnagyobb pontossággal próbáltuk a vizsgált témát feldolgozni, számos tényező korlátozhatja az eredményeink értékelését. Az egyik legfontosabb tényező a vizsgálat monocentrikus jellege. Mivel Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika országos jelentőségű mozgászavar központként működik, az általunk gondozott betegek jelentős számban tartoznak az előrehaladott stádiumba és részesülnek levodopa/carbidopa intesztinális gél vagy mély agyi stimulációs kezelésben. Ebből kifolyólag az általunk vizsgált betegpopuláció eltérhet egy tipikus primer ellátó hely beteganyagától. Azonban a klinikánk magas szintű progresszív ellátása előnnyel is rendelkezik, mivel ilyen módon nagy számban tudtunk súlyos (HYS 4&5 stádiumú) beteget a vizsgálatba bevonni.

További korlátot jelenthet, hogy az általunk alkalmazott tesztek különböztek az irodalmi adatokban alkalmazottaktól. Míg a legtöbb vizsgálatban a régebbi UPDRS és PDSS skálákat használták, addig mi az újabb fejlesztésű MDS-UPDRS és PDSS-2 eszközöket. Mivel ezen tesztek felépítése eltér egymástól, a saját eredményeink összehasonlítása a korábbi vizsgálatokéval kellő mértékű körültekintést igényel.

5.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Ismereteink szerint Magyarországon először mértük fel egy nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálattal a Parkinson-kórban előforduló nem-motoros tünetek gyakoriságát és súlyosságát. Kimutattuk, hogy a betegek 99,1%-ban észlelhető valamely nem-motoros tünet, illetve a nők esetében a nem-motoros tünetek és a motoros komplikációk súlyosabb formában jelennek meg, mint a férfiaknál.

Többváltozós lépcsőzetes regresszió analízissel igazoltuk, hogy a női nem egy önálló, a nem-motoros tünetektől független, prediktora a Parkinson-kóros betegek életminőségének. Saját eredményeink és az irodalmi adatok áttekintése alapján azt feltételezzük, hogy a női nem szerepével kapcsolatos egymásnak ellentmondó vizsgálatok háttérében a szociokulturális különbségek mellett az alkalmazott egymástól teljesen eltérő mintanagyság és a heterogén teszt bázis szerepe is feltételezhető.

6. A MINIMÁLIS KLINIKAILAG JELENTŐS MÉRTÉKŰ KÜLÖNBSÉG MEGHATÁROZÁSA

A klinikai orvosi kutatások egyik legnagyobb nehézsége az eredmények gyakorlati szempontból történő értékelése. Előfordulhat olyan kutatási eredmény, ami bár statisztikailag szignifikánsnak bizonyul, de klinikailag irreleváns. Éppen ezért a statisztikai szignifikancia bizonyítása nem elégséges a klinikai jelentőség bizonyítására. Ez különösen igaz azokra az esetekre, amikor nagy esetszámmal és változómennyiséggel dolgozunk, mivel az 1-es típusú statisztikai hiba előfordulási valószínűsége jelentősen megnő. Annak ellenére, hogy a multiplicitás kérdését különböző statisztikai módszerekkel (például Bonferroni-korrekcióval) kezelni lehet [271], a klinikai relevancia kérdését ez a megközelítés sem tudja megoldani. Példaként említhető egy olyan feltételezett vérnyomáscsökkentő esete, ami a nagy esetszámú multicentrikus, randomizált és kontrollált vizsgálatok szerint statisztikailag szignifikáns mértékben képes a betegek vérnyomását csökkenteni, de csak átlagosan 5 Hgmm-el. Ebben a sarkított példában nyilvánvaló, bár a feltételezett vérnyomáscsökkentő statisztikailag bizonyítottan képes a vérnyomás csökkentésére, azonban a készítmény hatékonysága klinikailag teljesen elhanyagolható mértékű. Az eset kapcsán felmerül az a kérdés, hogy mekkora mértékű változás tekinthető klinikai szempontból relevánsnak.

A pusztán statisztikai megközelítés problémájának a feloldására született meg a klinikailag jelentős mértékű különbség (Clinically Important Difference, CID) fogalma. Klinikailag jelentős mértékű különbség alatt egy adott változóban bekövetkezett olyan mértékű változást értünk, ami a klinikai szempontból felismerhető és értékelendő [272]. A minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (Minimal Clinically Important Difference, MCID) alatt azt a **legkisebb mértékű** változást értjük, amit a beteg és a klinikus már észrevesz és gyakorlati szempontból már lényegesnek vélelmez. Az MCID tehát egy olyan értéket reprezentál, ami segít a klinikai vizsgálatok eredményeinek az értelmezésében. Az MCID határértéket meghaladó változásokat klinikai szempontból már relevánsnak, míg a határértéket meg nem haladó változásokat klinikai szempontból irrelevánsnak tekintjük. Az MCID határértékek nemcsak a klinikai kutatások eredményeinek értelmezésében nyújtanak segítséget, hanem a klinikai vizsgálatok megtervezéséhez szükséges power analízis elvégzéséhez és a szükséges mintaszám meghatározásához is nélkülözhetetlenek.

Az MCID értékek meghatározása során azonban több nehézségbe is ütközhetünk. Az egyik probléma abból fakadhat, hogy az adott skálára vonatkozó MCID értékek

aszimmetrikusak is lehetnek: azaz más-más határérték vonatkozik a rosszabbodás és a javulás megítélésére [273]. Ennél azonban jelentősebb gondot okozhat, hogy az MCID meghatározás eredménye nagyban függ a minta nagyságától, összetételétől és az alkalmazott módszertan minőségétől. Jelenleg több validált eljárás ismeretes az adott skála MCID értékének meghatározására (úgy mint horgony- illetve disztribúció alapú technikák). Ebből fakad, hogy a különböző eljárások még ugyanazon a mintán elvégezve is más-más eredményre vezethetnek [142, 273], illetve hasonló mérési technikák más-más betegpopuláción történő alkalmazása is eltérő MCID határértékeket mutathat [273, 274]. Ezen technikai nehézségek leküzdése érdekében nemrégiben Revicki és munkatársai egy konszenzus ajánlást fogalmaztak meg [275]. Ezen iránymutatás alapján az MCID meghatározásához olyan betegpopuláció szükséges, mely „elég” nagy méretű és reprezentatív, azaz egyaránt tartalmaz enyhe, közepes és súlyos állapotú betegeket. Az MCID meghatározásához pedig egyszerre több eljárás alkalmazása szükséges, illetve a kapott eredmény csak akkor fogadható el MCID határértéknek, amennyiben az alkalmazott egymástól teljesen eltérő metodikák is hasonló eredményt adnak.

6.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel a Parkinson-kórral kapcsolatos klinikai vizsgálatok elvégzéséhez nélkülözhetetlen két újabb skálának, az MDS-UPDRS-nek és a PDSS-2-nek, még nem került meghatározásra az MCID értéke, ezért ezen skálákkal végzett kutatások eredményeinek a klinikai értékelése jelenleg még korlátozott. Munkacsoportommal két egymással párhuzamosan végzett vizsgálattal célul tűztük ki ezen skálák MCID értékeinek a meghatározását.

6.2. MÓDSZEREK

6.2.1. Betegek

Jelen vizsgálatba 2012 és 2015 között kizárólag olyan betegek kerültek bevonásra, akiket a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán gondoztunk és akiknél a Parkinson-kór klinikai diagnózisa felállítható volt [14]. Vizsgálatunkat a Regionális és Intézeti Kutatásetikai bizottság (3617.316-24987/KK41) számon engedélyezte, illetve a résztvevők írásos beleegyezésüket adták a bevonást megelőzően. Az MDS-UPDRS skála MCID értékének meghatározásához 306 beteg került bevonásra, akiket minden 6 hónapban kontroll vizsgálatra hívtunk vissza a Parkinson-kór tüneteiben bekövetkező változások felmérésére. A PDSS-2 skála MCID értékének meghatározásához 413 beteg került bevonásra.

6.2.2. MÉRŐSKÁLÁK

A vizsgálatba történő bevonáskor a demográfiai adatok mellett a Parkinson-kórra specifikus adatokat (betegség típus, betegség kezdet, fluktuációk jelenléte, stb.) is felvettünk. Neurokognitív zavar jelenlétének és súlyosságának (enyhe vs. súlyos) meghatározásához az általunk a DSM-5 kritériumrendszer alapján [137] magyar nyelven validált Montreal Kognitív Felmérést (MoCA, 7.2 verzió) alkalmaztunk [133].

6.2.2.1. MDS-UPDRS MCID értékeinek meghatározáshoz alkalmazott skálák

6.2.2.1.1. MDS-UPDRS és a HYS

Az MDS-UPDRS-re vonatkozó MCID meghatározásban résztvevő betegek esetében a Parkinson-kórral kapcsolatos tünetek súlyosságát az MDS-UPDRS magyar nyelvi változatával [126] és a Hoehn-Yahr Skálával (HYS) [127] jellemeztük. A betegeket a HYS alapján három súlyossági kategóriába soroltuk: enyhe (HYS 1&2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4&5) [139]. Törekedtünk arra, hogy az MDS-UPDRS Motoros Vizsgálat részét lehetőleg ugyanabban a napszakban vegyük fel, hogy a motoros fluktuációkból eredő változékonyságot mérsékeljük.

6.2.2.1.2. Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás skála

Az aktuális gyógyszerelés rögzítését követően az MDS-UPDRS és HYS skálákat két képzett Parkinson nővér vette fel a Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I) skála mellett [192]. A CGI-I skála a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett változást jellemzi egy 7-pontos Likert skálán (1 = igen jelentős fokú javulás; 2 = jelentős javulás; 3 = minimális, de egyértelmű javulás; 4 = változatlan; 5 = minimális, de egyértelmű romlás; 6 = jelentős romlás; 7 = igen jelentős fokú romlás) [191].

6.2.2.2. PDSS-2 MCID értékeinek meghatározáshoz alkalmazott skálák

6.2.2.2.1. PDSS-2

A PDSS skálával kapcsolatban résztvevő betegek esetében az alvással kapcsolatos tünetek súlyosságát a PDSS-2 skála magyar nyelven validált változatával [129] rögzítettük.

6.2.2.2.2. Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás

A kontroll vizsgálat alkalmával a betegeket megkértük egy alvással kapcsolatos Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás (Patient-rated Global Impression of Improvement, PGI-I) skála kitöltésére is. A PGI-I segítségével a legutóbbi vizsgálat óta eltelt alvásminőségbeli változás jellemezhető (1 = sokkal jobb, 2= jobb, 3 = egy kicsit jobb, 4 =

változatlan, 5 = egy kicsit rosszabb, 6 = rosszabb, 7 = sokkal rosszabb). Tekintettel arra, hogy a PDSS-2 egy önkitöltős kérdőív, a megbízható MCID értékek meghatározásánál a demencia (major neurokognitív zavar) jelenlétét kizárási kritériumként értékeltük.

6.2.3. Horgony-alapú módszerek

MCID értékek meghatározásához az egyik legelterjedtebb metodika a „horgony”-alapú eljárások alkalmazása. A betegek állapotában bekövetkező változásokat egyidejűleg két különböző módon mérjük: azzal a skálával, melynek az MCID értékét szeretnénk meghatározni, illetve egy olyan globális mérőeszközzel („horgonnyal”), ami az előbbi skálától függetlenül önmagában is képes a bekövetkezett változások megítélésére. Klinikusok által objektíven lemérhető és megítélhető változásokhoz a CGI-I, míg a betegek által leírható változások megítélésére a PGI-I skála szolgálhat „horgonyként” [272, 275]. A „horgony”-alapú módszerek között a két leggyakrabban alkalmazott eljárás a betegen belüli változások mérése és a szenzitivitás/specifitás meghatározás módszere.

6.2.3.1. Betegen belüli változásokat mérő módszer

A betegeken belüli változásokat mérő módszer az egyik leggyakrabban alkalmazott megközelítés az MCID értékek meghatározásához. A betegeket több alkalommal vizsgáljuk az adott skálával miközben a kontroll vizitek alkalmával a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett változást a „horgonyként” szolgáló CGI-I vagy PGI-I értékkel jellemezzük. Ezen megközelítés alapján egy általunk vizsgált skála MCID értéke egyenlő a CGI-I (vagy PGI-I) skálán minimális javulást vagy minimális rosszabbodást mutató betegeknél bekövetkezett változás átlagával [275].

Mivel az MDS-UPDRS Motoros Vizsgálata (3. rész) egy objektív, klinikus által felmért skála, az MDS-UPDRS MCID értékeinek meghatározásához a CGI-I skálát alkalmaztuk „horgonyként”. Az MCID meghatározásakor összevetettük az MDS-UPDRS ME értékben bekövetkező változás mértékét a CGI-I 4-es betegek (nincs változás) és a CGI-I 3 (minimális javulást) mutató betegek között, illetve a CGI-I 4-es betegek (nincs változás) és a CGI-I 5 (minimális romlást) mutató betegek között.

Mivel a PDSS-2 a betegek által érzékelt alvásminőséget jellemzi, a PDSS-2 MCID értékeinek meghatározásához a PGI-I skálát alkalmaztuk „horgonyként”. Az MCID meghatározásakor összevetettük a PDSS-2 értékben bekövetkező változás mértékét a PGI-I 4-es betegek (nincs változás) és a PGI-I 3 (minimális javulást) mutató betegek között, illetve a PGI-I 4-es betegek (nincs változás) és a PGI-I 5 (minimális romlást) mutató betegek között.

6.2.3.2. Szenzitivitás- és specificitás-alapú megközelítés

A szenzitivitás- és specificitás-alapú technika is egy „horgony” alapú megközelítés, amely során meghatározzuk azt az optimális vágópontot, amely a legjobb specificitással és szenzitivitással képes elkülöníteni a „minimális javulást” és „minimális romlást” mutató betegeket a „változatlan” állapotú betegektől. A legjobb diszkriminatív képességgel rendelkező vágópontot tekinthetjük az MCID értéknek.

Az MCID meghatározás során szenzitivitás alatt a betegek azon hányadát értjük, akik a külső „horgony” (pl. a PGI-I) alapján változást jeleznek és akiknek a kimenetelt jelentő skálán (pl. PDSS-2) az MCID határt meghaladó változás észlelhető. Hasonlóan a specificitás alatt azon betegek hányadát értjük, akik a külső „horgony” (pl. a PGI-I) alapján érdemi változást nem jeleznek és akiknek a kimenetelt jelentő skálán (pl. PDSS-2) az MCID határt meg nem haladó változás észlelhető.

Az MCID értékekhez kapcsolódó specificitás és szenzitivitás meghatározásához a hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristic, ROC) technikát alkalmaztuk. Azt feltételezve, hogy a fals pozitív és a fals negatív eredmény egyaránt nem kívánatos, Hauser és munkatársainak az útmutatása alapján az MCID érték meghatározásakor a specificitás és a szenzitivitás közötti optimális egyensúly megtalálására törekedtünk [273]. Azt a határértéket, mely a legjobb specificitással és szenzitivitással képes a „változatlan” állapotú betegeket elkülöníteni a „kissé rosszabb” és a „kissé jobb” állapotú betegektől a ROC görbén a (0,1) ponthoz legközelebb első pont határértékeként határoztuk meg. Matematikailag tehát az a határérték tekinthető a legoptimálisabbnak, ahol

$$\sqrt{(1 - \text{szenzitivitás})^2 + (1 - \text{specificitás})^2}$$

értéke a legalacsonyabb.

Az optimális MCID értékekhez tartozó pozitív és negatív valószínűségi hányadost is meghatároztuk (LR+ positive likelihood-ratio és LR- negative likelihood-ratio):

$$LR+ = \frac{\text{Szenzitivitás}}{(1 - \text{Specificitás})} = \frac{\text{Valós pozitívák aránya}}{\text{Álpozitívák aránya}}$$
$$LR- = \frac{(1 - \text{Szenzitivitás})}{\text{Specificitás}} = \frac{\text{Álnegatívák aránya}}{\text{Valós negatívák aránya}}$$

6.2.4. Eloszlás-alapú módszerek

Az eloszlás alapú statisztikai módszerek a bekövetkező változások mértékét önmagukban értékelik, nem használnak külső „horgonyt”. Éppen ezért az eloszlás alapú módszerek segítségével nem lehet direkt módon az MCID mértékét meghatározni, hanem

kizárólag a bekövetkezett változás mértékének standardizált módon történő kifejezésére használhatók [275].

6.2.4.1. Standard mérési hiba

A standard mérési hiba (standard error of measurement, SEM) azt a végeredményben jelentkező változékonyságot jellemzi, ami az adott mérőeszköz vagy skála megbízhatatlanságából fakad. Leegyszerűsítve elmondhatjuk, hogy a SEM értéknél kisebb mértékű változást inkább a mérés pontatlanságából fakadó hibának, mintsem valós változásnak tekinthető. Általánosan elfogadott értékrendszer szerint az MCID értéknek az 1xSEM és a 2xSEM tartományban kell elhelyezkednie [275-277].

6.2.4.2. Hatásmérték mutató

A bekövetkező változás nagysága a hatásmérték mutatóval (effect size) is jellemezhető. A hatásmérték mutató meghatározásához a Cohen-féle d értéket számoltuk ki [278]. Megegyezés alapján a 0,2 körüli Cohen-féle d kis mértékű, a 0,5 körüli érték közepes fokú, míg a 0,8 körüli érték nagy mértékű változásnak tekinthető [275, 278]. A hatásmérték mutató analízist a „horgony”-alapú módszerekkel együtt érdemes értékelni. A „jó” MCID értékhez tartozó Cohen-féle d értékének 0,2 körülinek célszerű lenni [275, 279].

6.2.5. Statisztikai analízis

A statisztikai analízisek elvégzéséhez az SPSS programcsomag 22.0.1-es verzióját alkalmaztuk (IBM Inc, Armonk, NY). Spearman korrelációs koefficienszt számoltunk a CGI-I és az MDS-UPDRS ME részében bekövetkező változások között, illetve a PGI-I és a PDSS-2 összpontszámában bekövetkezett változás között. Amennyiben a Spearman korrelációs koefficiens értéke $>0,3$, úgy az általunk alkalmazott minta az MCID meghatározáshoz alkalmasnak tekinthető [275].

6.3. EREDMÉNYEK

6.3.1. Betegek

6.3.1.1. Az MDS-UPDRS MCID meghatározása

Az MDS-UPDRS ME részére vonatkozó MCID meghatározásában 306 beteg került bevonásra, akiknél összesen 840 párosított vizsgálatot végeztünk. Azonban 112 párosított vizsgálatot az analízisbe nem vontunk be, mert 21 esetben a beteg OFF állapotban érkezett a

vizsgálatra, illetve 91 esetben olyan súlyos diszkinéziát észleltünk, ami a többi motoros tünet és így az MDS-UPDRS ME értékelését már befolyásolta volna. A végleges analízishez összesen ezért 260 beteg 728 párosított vizsgálatának az eredményeit használtuk. A betegek részletes demográfiai és Parkinson-kórral kapcsolatos adatai az 6.1. táblázatban kerülnek bemutatásra.

6.1. táblázat. Az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata (MDS-UPDRS ME) részére vonatkozó minimális klinikailag jelentős fokú változás (MCID) mértékének meghatározásába bevont betegek demográfiai és betegség-specifikus adatai.

		Átlag vagy esetszám	SD vagy százalék
Életkor		64,4	9,2
Betegségtartam (év)		9,2	6,1
Iskolázottság (év)		12,6	3,1
Nem	Férfi	161	61,9%
	Nő	99	38,1%
Munkaképesség	Sosem dolgozott	5	1,9%
	Teljes munkaidős állás	18	6,9%
	Rész munkaidős állás	15	5,8%
	Betegség miatt nem dolgozik	94	36,2%
	Nem dolgozik (nem a betegség miatt)	128	49,2%
Parkinson-kór súlyosság	Enyhe (HYS 1&2)	155	59,6%
	Közepes (HYS 3)	70	26,9%
	Súlyos (HYS 4&5)	35	13,5%
Neurokognitív státusz (DSM-5 alapján)	Normális	110	42,3%
	Enyhe neurokognitív zavar	85	32,7%
	Súlyos neurokognitív zavar	65	25,0%
MDS-UPDRS nM-EDL (kiindulási)		15,5	7,1
MDS-UPDRS M-EDL (kiindulási)		17,0	8,6
MDS-UPDRS ME (kiindulási)		40,7	14,8
MDS-UPDRS MC (kiindulási)		5,6	3,8
MDS-UPDRS Összesített pontszám (kiindulási)		78,5	26,9
Levodopa tartalmú gyógyszerek (LED mg, kiinduláskori érték)		576,0	469,8
Dopaminagonista gyógyszerek (LED mg, kiinduláskori érték)		210,7	246,7
Összes antiparkinson gyógyszer (LED mg, kiinduláskori érték)		787,5	579,7
Levodopa tartalmú gyógyszerek (LED mg, utolsó vizsgálatkor)		685,2	558,8
Dopaminagonista gyógyszerek (LED mg, utolsó vizsgálatkor)		212,6	241,2
Összes antiparkinson gyógyszer (LED mg, utolsó vizsgálatkor)		897,7	607,0

Az adatok a kiindulási állapotot reprezentálják kivéve ott, ahol ezt külön feltüntettük.

Rövidítések: **HYS** = Hoehn-Yahr Stádium; **LED** = Levodopa Ekvivalens Dózis; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **SD** = standard deviáció;

A Hoehn-Yahr stádiumbeosztás alapján vizsgálatunkba nemcsak enyhe (HYS 1 és 2 stádium, n=155) és közepes (HYS 3, n=70), hanem súlyos állapotú (HYS 4 és 5, n=35) is részt

vettek. A legtöbb beteg esetében 3 kontroll vizsgálat történt (medián, interkvartil tartomány IQR: 2-4), az egyes vizsgálatok között átlagosan 176 (medián, IQR: 127-218) nap telt el. Minden kontroll vizsgálat esetében az előző vizsgálatához képest az MDS-UPDRS ME értékben bekövetkezett változást vetettük össze a CGI-I értékkel. Az egyes vizsgálatok között a betegek kezelését a standard klinikai gondozás irányelvei szerint változtattuk (6.2. táblázat).

6.2. táblázat. Az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata (MDS-UPDRS ME) részére vonatkozó minimális klinikailag jelentős fokú változás (MCID) mértékének meghatározása során az antiparkinson kezelésben bekövetkezett változások bemutatása.

Kezelési mód	Használat a kiinduláskor	Leállítás	Új beállítás	Használat az utolsó vizsgálatkor
Levodopa tartalmú per os gyógyszerek	205	15	33	223
Catechol-O-methyl-transferase gátlók	137	43	22	116
Monoaminoxidáz-B enzimgátlók	34	19	8	23
Dopaminagonisták	160	36	28	152
Mély agyi stimuláció	48	1	31	78
Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés	2	2	29	29
Antikolinerg gyógyszerek	12	5	5	12

6.3.1.2. PDSS-2 MCID meghatározása

A PDSS-2 skála MCID érték meghatározásához 413 olyan beteg került bevonásra, akik a DSM-5 szerint nem szenvedtek major neurokognitív zavarban (demenciában) [137]. A Parkinson-kór súlyosságát az MDS-UPDRS és a HYS magyar validált változatával jellemeztük [126]. A PDSS-2 skála vizsgálatokor az antiparkinson gyógyszerek dózis módosítása a megfelelő klinikai kezelési irányelveknek megfelelő módon történt. Az MCID érték meghatározásához minden beteget 9 hónappal a vizsgálat megkezdését követően egy kontroll állapotfelmérésre visszahívtunk (275 ± 21 nap). A kontroll vizsgálat során a Parkinson-kórral kapcsolatos gyógyszerelésben bekövetkezett változások regisztrálását követően a betegeket megkértük a PDSS-2 és az alvással kapcsolatos PGI-I skálák kitöltésére. A vizsgált időszakban az alkalmazott levodopa gyógyszerelést levodopa LED-ben [105] kifejezve $585,4 \pm 472,1$ mg-ról $735,3 \pm 490,4$ mg-ra emeltük, miközben a dopaminagonista dózis (LED-ben kifejezve) $215,6 \pm 244,9$ mg-ról $323,2 \pm 234,4$ mg-ra nőtt. (6.3. táblázat).

6.3. táblázat. A PDSS-2 skálára vonatkozó minimális klinikailag jelentős fokú változás mértékének meghatározásába bevont betegek demográfiai és betegség-specifikus adatai (kiindulási állapot).

	Átlag vagy betegszám	SD	Medián	25. percentilis	75. percentilis
Életkor (év)	64,83	9,20	65	59	72
Nem	285 férfi / 128 nő				
Iskolázottság (év)	11,9	3,4	12	11	16
Betegségtartam (év)	9,9	5,9	9	5	13
HYS (betegszám, 1/2/3/4/5 stádium)	68/125/170/35/15				
Levodopa kezelés (betegszám, kiindulás)	215 (52,1%)				
Levodopa kezelés (betegszám, után követés)	265 (64,2%)				
Levodopa dózis (kiindulás, LED mg)	585,4	472,1	520,0	200,0	812,5
Levodopa dózis (kontroll vizsgálat, LED mg)	735,3	490,4	620,0	350,0	912,5
Dopaminagonista kezelés (betegszám, kiindulás)	165 (39,7%)				
Dopaminagonista kezelés (betegszám, kontroll vizsgálat)	324 (78,4%)				
Dopaminagonista dózis (kiindulás, LED mg)	215,6	244,9	160,0	,0	320,0
Dopaminagonista dózis (kontroll vizsgálat, LED mg)	323,2	234,4	324,0	98,5	420,0
Benzodiazepin kezelés (kiinduláskor és kontroll vizsgálatkor)	44 (12,5%)				
MDS-UPDRS nM-EDL (kiindulási)	14,8	6,5	14	10	19
MDS-UPDRS M-EDL (kiindulási)	17,0	8,3	16	10	23
MDS-UPDRS ME (kiindulási)	40,3	14,8	39	29	48
MDS-UPDRS MC (kiindulási)	5,2	3,6	5	2	7
MDS-UPDRS Összesített pontszám (kiindulási)	77,2	25,8	74	58	91
PDSS-2 Motoros tünetek alskála	4,7	3,9	5	2	7
PDSS-2 Parkinsonos tünetek alskála	3,6	3,3	4	1	5
PDSS-2 Alvászavar alskála	7,3	4,1	7	4	10
PDSS-2 Összpontszám (kiindulási)	15,6	9,6	16	8	21

Az adatok a kiindulási állapotot reprezentálják kivéve ott, ahol ezt külön feltüntettük.

Rövidítések: **HYS** = Hoehn-Yahr Stádium; **LED** = Levodopa Ekvivalens Dózis; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikáció Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió; **SD** = standard deviáció;

6.3.2. Az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata részéhez tartozó

MCID érték meghatározása

Az MDS-UPDRS ME részében bekövetkező változások és a CGI-I skála között a Spearman korrelációs koefficiens értéke 0,706-nak ($p < 0.001$) bizonyult. Mivel a vizsgált skála

értékében bekövetkező változás és a „horgony” skála között minimálisan 0,3-as korreláció fennállása szükséges [275], így a saját adataink megfelelnek az MCID meghatározáshoz szükséges minimum követelményeknek.

Azon vizsgálatoknál, ahol a CGI-I értéke 4 volt (nincs érdemi változás, $n=270$), az MDS-UPDRS ME értékében átlagosan 0,38 pont változást mértünk (Cohen-féle $d=0,02$), ami kis mértékben a betegség súlyossági foktól is függött (enyhe= 0,29; közepes= 0,38; súlyos állapot= 0,65). (6.4. táblázat).

Azon vizsgálatoknál, ahol a CGI-I értéke 3 volt (minimális, de egyértelmű javulás, $n=138$), az MDS-UPDRS ME értéke átlagosan -3,25 pontot változott (Cohen-féle $d=0,23$), ami kis mértékben a betegség súlyossági foktól szintén függött (enyhe= -3,67; közepes= -2,94; súlyos állapot= -2,91). (6.4. táblázat).

Azon vizsgálatoknál, ahol a CGI-I értéke 5 volt (minimális, de egyértelmű romlás, $n=108$), az MDS-UPDRS ME értéke átlagosan +4,63 pontot emelkedett (Cohen-féle $d=0,27$), ami kis mértékben a betegség súlyossági foktól szintén függött (enyhe= +4,86; közepes= +4,80; súlyos állapot= +3,93). (6.4. táblázat).

Az MICD határértékek a kontroll vizitek számától statisztikailag szignifikáns módon nem függtek ($p>0,05$).

A ROC analízis alapján számított optimális (a legjobb specificitást és szenzitivitást mutató) MICD határértékek a betegen belüli változásokat mérő módszerrel számított MICD értékekhez hasonlóak voltak (minimális, de klinikailag egyértelmű javulás vs. változatlan állapot esetében -3,5 pont, míg minimális, de klinikailag egyértelmű romlás vs. változatlan állapot esetében +4,5 pont). (6.4. táblázat).

Az MDS-UPDRS ME részre jellegzetes SEM érték 2,42 pont volt.

Mivel mind a javulásra, mind a rosszabbodásra vonatkozó számításoknál a „horgony alapú” eljárások hasonló, az 1-2 SEM tartományba eső értékeket eredményeztek, illetve az ezen értékekhez tartozó Cohen-féle d is 0,2 körüli volt, az általunk meghatározott 3,25 pont javulás és 4,63 pont rosszabbodás az MDS-UPDRS ME skála MCID értékének tekinthetők.

6.4. táblázat. Az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata részben bekövetkező változások és a Klinikai Globális Összbenyomás – Változás (CGI-I) skála összevetése.

CGI-I		Kontroll vizsgálatok száma	MDS-UPDRS ME pontszám változás			Cohen-féle d	ROC analízis						
			átlag	95%-os konfidencia intervallum			Határérték	Szenzitivitás	Specificitás	LR+	LR-	AUC	p-érték
3	minimális, de klinikailag egyértelmű, javulás	138	-3,25	-4,32	-2,17	0,23	-3,5	0,94	0,70	3,08	0,09	0,81	0,000
4	változatlan	270	0,38	-0,24	0,99	0,02	Nem értelmezhető						
5	minimális, de klinikailag egyértelmű, romlás	108	4,63	3,52	5,73	0,27	4,5	0,78	0,95	15,00	0,23	0,90	0,000

Rövidítések: **AUC:** görbe alatti terület; **CGI-I** = Klinikai Globális Összbenyomás – Változás skála; **LR+:** Pozitív Valószínűségi Hányados; **LR-:** Negatív Valószínűségi Hányados; **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **ROC** = receiver operating characteristic analysis (hatásfokmérő karakterisztika analízis).

6.5. táblázat. A Parkinson Alvás Skálában (PDSS-2) bekövetkező változások és a Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Változás (PGI-I) skála összevetése.

PGI-I		Kontroll vizsgálatok száma	PDSS-2 összpontszám változás			Cohen-féle d	ROC analízis						
			átlag	95%-os konfidencia intervallum			Határérték	Szenzitivitás	Specificitás	LR+	LR-	AUC	p-érték
3	kissé jobb	142	-3,44	-5,12	-1,87	0,21	-3,5	0,54	0,51	1,11	0,89	0,52	0,046
4	ugyanolyan	126	-0,54	-1,05	0,12	0,05	Nem értelmezhető						
5	kissé rosszabb	154	2,07	0,59	3,98	0,21	1,5	0,51	0,65	1,47	0,75	0,61	0,023

Rövidítések: **AUC:** görbe alatti terület; **LR+:** Pozitív Valószínűségi Hányados; **LR-:** Negatív Valószínűségi Hányados; **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió; **PGI-I** = Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás. **ROC** = receiver operating characteristic analysis (hatásfokmérő karakterisztika analízis).

6.3.3. A PDSS-2 skálához tartozó MCID értékek meghatározása

A PDSS-2 összpontszámában bekövetkező változás mértéke a PGI-I skálával szignifikáns korrelációt mutatott (Spearman korrelációs koefficiens: 0,364, $p < 0.001$). Mivel a korrelációs koefficiens értéke meghaladta a minimumnak szabott 0,3-as értéket, mintánk a PDSS-2 skálára vonatkozó MCID meghatározásához megfelelőnek minősíthető [275].

Azon vizsgálatoknál, ahol a PGI-I értéke 4 volt (nincs érdemi változás, $n=126$), a PDSS-2 összpontszámában átlagosan -0,54 pont változást észleltünk (Cohen-féle $d=0,05$). (6.5. táblázat).

Azon vizsgálatoknál, ahol a PGI-I értéke 3 volt (kis fokú javulás, $n=142$), a PDSS-2 összpontszámában átlagosan -3,44 pont változást mértünk (Cohen-féle $d=0,21$). (6.5. táblázat).

Azon vizsgálatoknál, ahol a PGI-I értéke 5 volt (kis fokú romlás, $n=154$), a PDSS-2 összpontszámában átlagosan +2,07 pont változást találtunk (Cohen-féle $d=0,21$). (6.5. táblázat).

A ROC analízis alapján számított optimális (a legjobb specificitást és szenzitivitást mutató) MICD határértékek a betegen belüli változásokat mérő módszerrel számított MICD értékekhez hasonlóak voltak (kisfokú javulás vs. változatlan alvásminőség esetében -3,5 pont, míg a kis fokú romlás vs. változatlan alvásminőség esetében +1,5 pont). (6.5. táblázat).

A PDSS-2 összesített pontszámra jellegzetes SEM érték 2,01 pont volt.

Mivel mind a javulásra, mind a rosszabbodásra vonatkozó számításoknál a „horgony alapú” eljárások hasonló, az 1-2 SEM tartományba eső értékeket eredményeztek, illetve az ezen értékekhez tartozó Cohen-féle d is 0,2 körüli volt, az általunk meghatározott 3,44 pont javulás és 2,07 pont rosszabbodás a PDSS-2 skála MCID értékének tekinthetők.

6.4. MEGBESZÉLÉS

Revicki és munkatársainak [275] ajánlásait követve, munkacsoportom célul tűzte ki az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata részéhez és a PDSS-2 skálához tartozó minimális klinikailag jelentős fokú változás értékek meghatározását. Annak ellenére, hogy mind az MDS-UPDRS, mind a PDSS-2 skálát számos nyelven validálták és egyre több klinikai vizsgálatban alkalmazzák, az MCID határértékek a vizsgálatainkat megelőzően még nem kerültek részletesen leírásra.

Az MDS-UPDRS ME objektív módon jellemzi a Parkinson-kór motoros tüneteinek a súlyosságát, a különböző terápiás beavatkozások hatására bekövetkező és a betegség progressziójából fakadó változásokat. Mivel az MDS-UPDRS ME részét a klinikus pontozza, ezért ezen vizsgálataink „horgonyaként” szintén a klinikusok összbemérését objektíven jellemző CGI-I skálát választottuk. A minél precízebb MCID meghatározás érdekében nagy hangsúlyt fektettünk a vizsgálatok időzítésére (az adott beteg esetében mindig ugyanarra a napszakra essen), a vizsgáló személyére (az adott beteget mindig ugyanaz a vizsgáló értékelje) és az ON állapot biztosítására (a véletlenül OFF állapotban készült vizsgálatokat az értékelésbe nem vontuk be).

Vizsgálatunk legfőbb erőssége, hogy a fent említett szigorú bevonási kritériumok mellett párhuzamosan két „horgony”-alapú és két eloszlás-alapú módszer segítségével határoztuk meg az MCID értékeket. Mivel az általunk megállapított -3,25 és +4,63 pontos határértékek mind a négy eljárással szemben támasztott követelménynek megfelelnek, ezért vizsgálataink alapján elmondható, hogy az MDS-UPDRS ME pontszámában bekövetkező 3,25 pontot meghaladó javulás, illetve 4,63 pontot meghaladó rosszabbodás már klinikailag jelentős fokú változásnak tekinthető. A két határérték közötti (azokat meg nem haladó) változások pedig klinikailag irreleváns mértékűek.

Ismereteink szerint ez idáig az MDS-UPDRS ME részére vonatkozó MCID számítással kapcsolatban mindössze egy konferencia absztrakt került leközlésre [280], amelyben 70 beteg összesen 234 vizsgálatát dolgozták fel. Az MCID meghatározása során kizárólag egyfajta betegen belüli változásokat mérő módszert alkalmaztak. Az MDS-UPDRS ME értékekben bekövetkező javulást szintén a CGI-I skálával vetették össze, de az alacsony esetszám miatt csak a javulásra vonatkozó MCID számításokat tudták elvégezni. Az absztrakt szerzői szerint a 2,41 pontot meghaladó javulás tekinthető klinikailag relevánsnak, azonban a számításait egyéb módszerrel (pl. ROC-analízissel vagy eloszlás-alapú módszerekkel) nem támasztották alá. Eredményeik az alacsony esetszám (< 100 beteg) miatt csak fenntartással fogadhatók el [275].

Az MDS-UPDRS-t a 2008-as publikációja óta [127] több vizsgálat alkalmazta elsődleges vagy másodlagos végpontként a Parkinson-kórban bekövetkező változások mérésére. Aviles-Olmos és munkatársai egy nyílt vizsgálat keretein belül 45 közepes fokú beteget random két csoportra osztott: a betegek egyik csoportja 12 hónapon keresztül exenatide szubkután injekcióban részesültek, míg a másik csoport nem. Az exenatide kezelésben részesülő betegeknél az MDS-UPDRS ME részében 2,7 pontos javulás, míg a kontrol csoportban 2,2

pontos romlást figyeltek meg ($p=0,037$). Ráadásul 1 évvel az exenatide kezelés abbahagyását követően is 5,6 pontos előnyt (95% CI, 2.2-9.0; $p = 0.002$) mutattak ki a vakon végzett videó-alapú pontozás szerint az exenatide csoport javára [281]. Eredményeink szerint (mivel ez a különbség meghaladta a számított MCID értéket) nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentősnek mondható.

Az MDS-UPDRS ME részére vonatkozó MCID értékek meghatározásakor (2015 áprilisában) a PubMed portálon csak három olyan vizsgálat volt elérhető, mely a STN DBS kezelés hatékonyságát vizsgálta az MDS-UPDRS skála alapján. Az általunk meghatározott MCID érték alapján mind a három esetben klinikailag jelentős fokú javulásról számoltak be (átlagosan 13.1 [282] és 11.6 pont [283], illetve 10 pont, medián [284]).

Egy nyílt, keresztezéses vizsgálat a nagy intenzitású lokomotoros kezelés jótékony hatását igazolta 13 betegen. Az átlagosan 6 pontos javulás az MDS-UPDRS ME részén nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentősnek mondható [285].

Azonban a táncterápia [286], a tangó terápia [287] és a vibrációs kezelés [288] hatástalannak bizonyult (sem a statisztikai, sem a klinikai jelentőség nem igazolódott).

Vizsgálataink másik célja a PDSS-2 skálára vonatkozó minimális klinikailag jelentős fokú változás határértékeinek kiszámítása volt. A PDSS-2 skála 2011 óta elérhető, mely a Parkinson-kórra specifikus alvászavar jelenlétét és súlyosságát képes objektív és megbízható módon detektálni. Ismereteink szerint egyetlen olyan közlemény sem jelent meg az értekezés megírásáig, mely a PDSS-2 skálára vonatkozó MCID értékek meghatározását tűzte volna ki célul.

Mivel a PDSS-2 egy olyan önkitöltős validált eszköz, mely segítségével a betegek az alvásminőséget jellemzik, az MCID határértékek meghatározásához szintén egy a betegek által kitöltendő validált PGI-I skálát használtunk. A minél precízebb MCID meghatározáshoz a demencia (major neurokognitív zavar DSM-5 szerint) jelenlétét kizárási kritériumként határoztuk meg, mert megítélésünk szerint a PDSS-2 skála kitöltése megfelelő kooperációt igényel a beteg részéről

Kétféle „horgony”-alapú és kétféle eloszlás-alapú módszer párhuzamos használatával kimutattuk, hogy a 3,44 pontot elérő javulás és a 2,07 pontot elérő romlás már klinikailag jelentős fokú változásnak minősíthető. A fenti határértékeket el nem érő változások pedig klinikailag jelentéktelenek. Feltételezéseink szerint az MCID értékekben megnyilvánuló nagy fokú aszimmetria az alvásminőség eltérő szubjektív percepciójából fakadhat. Eredményeink szerint relatíve nagyobb mértékű javulás szükséges ahhoz, hogy a beteg egyértelmű javulásról

számoljon be, míg már egy kisebb fokú romlás is kiválthatja az „egyértelmű romlás” érzetét. Tekintettel arra, hogy egyetlen olyan cikket vagy konferencia közleményt sem találtunk, ami a PDSS-2 skálára vonatkozó MCID értékekkel foglalkozott volna, eredményeinket nem tudtuk más munkacsoportok eredményeivel összevetni.

Vizsgálatunk legfőbb erőssége az volt, hogy nagy számú beteg bevonása mellett párhuzamosan két „horgony”-alapú és két eloszlás-alapú módszer segítségével határoztuk meg az MCID értékeket. Azonban a PDSS-2-re vonatkozó vizsgálatunk egyik korlátja lehet, hogy „horgonyként” a „szubjektív” megítélésen alapuló PGI-I skálát használtuk és nem pedig egy olyan „objektív” módszert, mint a poliszomnográfia (PSG). Véleményünk szerint az alvásminőség egy szubjektív érzet. Megítélésünk szerint még a legjobban felszerelt alvásvizsgáló laboratórium sem képes a beteg által észlelt alvásminőséget pontosan leírni. A poliszomnográfia ugyan megbízható módon képes a Parkinson-kórban gyakori és az alvásminőséget rontó nyugtalan lábak szindróma detektálására egy mesterséges környezetben, de a beteg által észlelt éjszakai izomgörcsök okozta fájdalmat vagy mozgásképtelenséget nem tudja jellemezni. Ezen indokok alapján döntöttünk a PGI-I skála „horgonyként” történő alkalmazása mellett.

A PDSS-2 skálát a 2011-es közlése óta [156] számos Parkinson-kórral kapcsolatos klinikai vizsgálat alkalmazta elsődleges vagy másodlagos végpontként. Az MCID értékek hiányában ezen vizsgálatok kizárólag a statisztikai szignifikanciát és nem pedig a klinikai relevanciát tudták bizonyítani.

Az első PDSS-2-t használó multicentrikus, kettősvak, randomizált vizsgálat a rotigotine tapasz alvásminőségre gyakorolt hatását igazolta [289]. Ez volt az első olyan Parkinson-kórral kapcsolatos vizsgálat, ahol a motoros tünetek súlyosságában bekövetkezett javulás mellett az éjszakai alvásminőségben bekövetkező változás is elsődleges végpontként szerepelt. Eredményeik szerint a rotigotine kezelés mellett a PDSS-2 pontszám 5,9 ponttal javult, míg a placebo csoportban 1,9 ponttal. Az általunk meghatározott MCID értékek alapján ez a változás klinikailag jelentősnek mondható.

Zibetti és munkacsoportja egy nyílt vizsgálat keretében igazolta, hogy a levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés mellett a PDSS-2 összpontszám 13,1 pontos javulást mutatott. Eredményeink szerint, ez a javulás is klinikailag relevánsnak tekinthető.

6.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A minimális klinikailag jelentős mértékű javulás (MCID) az a legkisebb mértékű változás, ami már klinikai relevanciával bír. Vizsgálataink során két nemzetközi gyakorlatban elterjedt, de új keletű skála MCID értékét határoztuk meg. Az MDS-UPDRS Motoros Tünetek Vizsgálata (ME) része a PK tüneteinek jelenlétét és súlyosságát vizsgáló objektív eszköz. Egy alacsony esetszámon elvégzett és kizárólag a javulásra vonatkozó MCID értéket meghatározó konferencia absztrakt kivételével eddig nem történtek próbálkozások az MDS-UPDRS ME MCID értékeinek a kiszámítására. Tanulmányunk szerint az MDS-UPDRS ME pontszámában bekövetkező 3,25 pontot meghaladó javulás, illetve 4,63 pontot meghaladó rosszabbodás már klinikailag jelentős fokú változásnak mondható. Ezen eredményeinket az egyik legrangosabb mozgászavarokkal foglalkozó újságban publikáltuk [290].

A Parkinson-kór egyik leggyakoribb és legkorlátozóbb nem-motoros tünetét, az alvászavart, felmérő PDSS-2 skála magyar nyelvi validálását [129] követően az MCID értékek meghatározását is publikáltuk [291]. Kimutattuk, hogy a PDSS-2 összpontszámában bekövetkező 3,44 pontot elérő javulás és a 2,07 pontot elérő romlás már klinikailag jelentős fokú változásnak minősíthető.

7. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA A PARKINSON-KÓRBAN ÉSZLELHETŐ DEPRESSZIÓRA

Parkinson-kórban az affektív zavarok jelentik az egyik leggyakoribb nem-motoros tünetcsoportot, melyek az egészséggel kapcsolatos életminőséget is kedvezőtlenül befolyásolhatják [292, 293]. Egyes felmérések szerint a depresszió a betegek akár 40-70%-t is érintheti [23, 294, 295]. A depresszív tünetek jelenléte nemcsak a motoros teljesítményt befolyásolhatja kedvezőtlenül, hanem jelentős szenvedést és életminőségbeli romlást válthat ki, ami nem utolsósorban a családi és szociális kapcsolatokra is kedvezőtlenül kihat [296].

A depresszió diagnózisának felállítása gyakran nehézségbe ütközik, mivel a Parkinson-kór és a depresszió tünetei jelentős átfedést mutathatnak. Ezért a depresszió prevalenciája és incidenciája valószínűleg alulbecsült a valós adatokhoz képest [297]. A nem depressziós Parkinson-kóros betegeknél is megfigyelhető a major depresszióra jellegzetes panaszok és tünetek egy része, úgymint a pszichomotoros retardáció, a meglassultság, a csökkent mimikai és gesztikulációs képesség, az alvászavar, a koncentrációs képesség csökkenése és a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue). Éppen ezért a depresszió elkülönítése a Parkinson-kórra jellegzetes neurodegeneráció által kiváltott tünetegyüttestől nagyrészt a szubjektív panaszok feltárásán, úgymint a csökkent érzelmi életen, az üresség és a reménytelenség érzésén, illetve az öröm megélésének nehezítettségén vagy annak képtelenségén alapul [298]. Ráadásul, a Parkinson-kórban észlelhető depresszív tünetek gyakran eltérőek a „klasszikus” major depresszió tüneteitől [299]. Számos vizsgálat igazolta, hogy a Parkinson-kórhoz társuló depresszióban a diszfória és szomorúság érzet lényegesen ritkábban párosul büntudattal vagy önsajnálattal, illetve tényleges öngyilkossági kísérlettel. Ezen különbségek alapján felmerül, hogy a Parkinson-kórhoz társuló depresszió valójában az unipoláris depresszió egy elkülönített formája lenne [299].

Gyakorisága és súlyos következményei ellenére is csak nagyon kevés evidencia áll rendelkezésünkre a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére [23]. Annak ellenére, hogy az újabb generációs dopaminagonista gyógyszerek antidepresszáns hatással is rendelkeznek [300-302], az általuk elért antidepresszáns hatás gyakran nem elegendő, illetve alkalmazásukat sokszor nem kívánt mellékhatások megjelenése limitálja. Legnagyobb evidencia a tri- és tetraciklikus antidepresszáns, illetve a szerotonin-reuptake gátló

gyógyszerekkel kapcsolatban áll rendelkezésünkre, azonban ezek mellékhatásai számos Parkinson-kórban megjelenő nem-motoros tünetet (pl. szexuális diszfunkciót) ronthatnak [303].

A Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésében egy nem-invazív, jól tolerálható és hatékony kezelési lehetőséget kerestünk, mely nem növeli tovább az amúgy is nehezen elkerülhető polifarmáciát. A dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) repetitív transzkraniális mágneses stimulációja (rTMS) az amerikai és az európai egészségügyi hatóságok (a U.S. Food and Drug Administration és a European Medicines Agency) által engedélyezett és hatékonynak minősített eljárás a depresszió kezelésére [304, 305]. Kiváló tolerálhatósága és kedvező mellékhatás profilja miatt a DLPFC rTMS kezelés hatékony lehetőségnek tűnik a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére akár önállóan, akár gyógyszeres kombinációban. A DLPFC rTMS kezelés hatékonyságára vonatkozóan azonban számos egymásnak ellentmondó adat áll rendelkezésünkre ebben a speciális depressziós populációban. Megítélésünk szerint ezen inkongruens eredmények hátterében az eltérő vizsgálati metodika, úgymint a különböző stimulációs területek, az eltérő stimulációs paraméterek (például frekvencia, intenzitás és az alkalmazott pulzusok száma) állhat [306-309].

7.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel DLPFC rTMS Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére vonatkozóan kettősvak, placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálat még nem történt, munkatársaimmal egy ilyen vizsgálat kivitelezését tűztük ki célul.

7.2. MÓDSZEREK

7.2.1. Betegek

A vizsgálatba 22 Parkinson-kóros beteget (11 férfi, életkor: $68,5 \pm 7,9$ év) vontunk be. Mindegyik beteg megfelelt az Egyesült Királyság Agybank diagnosztikai kritériumainak [14], illetve DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision) kritériumrendszer alapján a major depresszió kritériumainak [181]. A kettősvak elrendezést figyelembe véve a bevont betegek „enyhe” és „közepes” fokú depresszió diagnózisát egy olyan vizsgáló állapította meg, aki nem vett részt a betegek kezelésében és a depresszív tünetek pontozásában. Amennyiben a depresszív tünetek súlyossága az ON és az OFF állapot függvényében fluktuációt mutattak, a depresszió mértékének a meghatározása az

ON állapotban történt. A Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottságának jóváhagyásának megfelelően (3554.316-15512/KK41/2009) minden résztvevő írásos hozzájárulását adta a vizsgálatban való részvételéhez. Kizárási kritériumként az alábbiakat határoztuk meg:

- a vizsgálatot megelőző két hónapban alkalmazott antidepresszáns kezelés (nem volt kizáró ok azonban az antidepresszív hatású dopaminagonista gyógyszerek alkalmazása),
- a vizsgálatot megelőző két hónapban az antiparkinson gyógyszerelésben változtatás,
- beültetett kardiális pacemaker,
- beültetett mély agyi stimulátor,
- epilepsziás roham az anamnézisben,
- olyan súlyos társbetegség jelenléte (pl. szívelégtelenség), ami a vizsgálat kivitelezésével interferálhat,
- demencia jelenléte, melyet Mini-Mentál Státusz Vizsgálattal segítségével [132] és a DSM-IV-TR kritériumai alapján szűrtünk [137].

7.2.2. Vizsgálati elrendezés

A betegeket random módon aktívan kezelt (n=12) és álstimulációval kezelt (n=10) csoportba soroltuk be. Az életkor, a nem, a betegségtípus (tremor vs. rigid-akinetikus vagy kevert típus), az antiparkinson gyógyszerelés és a depresszió mértékének szempontjából kiegyensúlyozott randomizációt egy egyedi szoftver segítségével végeztük el.

A bal DLPFC feletti aktív kezelés egy Magstim rapid (Magstim Inc, Whitland, UK) készülék és egy 70 mm átmérőjű „pillangó” fej használatával történt. A stimuláció optimális helyét Pascual-Leone és Hallett útmutatása alapján [310] határoztuk meg. Először megkerestük a jobb kézizmok primer motoros kérgi reprezentációját, majd ettől a parasagitalis síkban 5 cm-rel anterior helyzetben végeztük az aktív stimulációt. A stimuláló fejet a koponyára tangencionálisan tartottuk. A nyugalmi motoros határérték (resting motor threshold, RMT) 90%-ra állítottuk be a stimuláció intenzitását (motoros ingerküszöb alatti stimuláció). Alkalmanként összesen 600 impulzust adtunk 5 Hz-es frekvenciával. Tíz másodperces stimulációt 20 másodperces szünet követett, majd ezt a ciklust további tizenegyszer ismételtük meg minden alkalommal. A betegek (a hétvégéket is beleértve) 10 egymást követő napon részesültek a fenti kezelésben. Az álstimulációs csoportban is hasonló

elrendezést követtünk, azzal a különbséggel, hogy a stimuláló fejet úgy tartottuk, hogy az ne válthasson ki agyi stimulációt. Az rTMS kezelést egy olyan személy végezte, aki nem vett részt a betegek klinikai állapotának felmérésében.

A betegek klinikai állapotának a felmérését egy olyan személy végezte, aki nem vett részt a betegek kezelésében, illetve nem tudta, hogy mely betegek részesültek valódi vagy álstimulációban. Összesen három alkalommal végeztünk klinikai állapotfelmérést: 1 nappal az rTMS kezelést megelőzően (**kiindulási állapot**, -1. nap), 1 nappal az rTMS kezelés befejezését követően (**rövid távú hatás**, 11. nap) és 30 nappal a kezelés befejezését követően (**hosszú távú hatás**, 41. nap). Az eredmények összehasonlíthatóságának növelése érdekében az összes beteget ugyanaz a vizsgáló értékelte. A vizsgálati időszak alatt a betegek változatlan gyógyszeres kezelésben részesültek. Neuropszichológiai tesztek közül a Mini-Mentál Státusz Vizsgálat (MMSE) [311, 312], Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőív (BDI, 13 kérdéses rövidített változat) [313-315], a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) [183, 184], a Stroop teszt [184, 316] és a Trail-Making teszt [317] került felvételre. A Parkinson-kór tüneteinek felméréséhez az 1987-es Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skálát (UPDRS) [140], a módosított Hoehn-Yahr Skálát (mHYS) [138], a Schwab-England Skálát (SES) [318], a timed up and go tesztet (TUG) [319], egy vizuális analóg skálát (VAS) [320] és az Epworth Aluszékonyság Skálát (ESS) [160] alkalmaztuk.

A vizsgálat befejezését követően mind a beteget, mind az őt vizsgáló klinikust megkérdeztük, hogy valódi stimulációban részesült –e. A maszkolás eredményességét az adott csoporton belül azon betegek arányával jellemeztük, akiknél vagy a klinikai értékelést végző személy vagy a beteg úgy gondolta, hogy aktív stimulációban részesült.

A terápiás választ a depressziót mérő skálákon a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget (MCID) elérő betegek arányával jellemeztük. Mivel a 13 kérdéses rövidített BDI skála esetében az MCID határ nem ismert [321, 322], ezért a MADRS skálát vettük referenciának a terápiás válasz megítélésére. A MADRS skálát eredetileg úgy fejlesztették ki, hogy érzékenyen detektálja a depresszióban bekövetkező változásokat [183]. Mivel az átlagosan 1,9 pontot elérő javulás a MADRS skálán már klinikailag jelentősnek számít [185], ezért azoknál a betegeknél tekintettük az rTMS kezelést hatásosnak, akiknél legalább 2 pontos javulást észleltünk a MADRS skálán a kiindulási állapothoz képest.

7.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat az SPSS szoftvercsomag 19-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-ben határoztuk meg. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk. A csoportokon belüli változásokat (alapérték vs. rövid és hosszú távú hatékonyság) Friedmann teszttel értékeltük. A csoportok közötti különbségeket (aktív stimuláció vs. álstimuláció) Mann-Whitney teszttel vizsgáltuk, míg a kategorikus változók közötti különbséget (pl. terápiás válasz az aktív és álstimulációs csoport között) χ^2 -próbával teszteltük. A többszörös összehasonlítás problémáját elkerülendő, ezt követően egy vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA vizsgálatot is elvégeztünk, ahol az első faktor két egymástól független szinttel rendelkezett (valódi vs. álstimuláció), míg a második faktor egy háromszintű, ismételt elrendezés volt (kiindulás vs. rövid- vs. hosszú távú hatás). Mivel az ANOVA minden időpontban képes megmutatni a két csoport közötti különbséget, a többszörös statisztikai elemzés problémaköre csökkenthető. A korábbi statisztikai elemzések kimutatták, hogy a normál-eloszlás kívánalmának megsértése esetén a fals pozitív eredmények aránya nem nő meg jelentősen, így a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA használható a normál eloszlást nem követő adatok esetében is [323-325].

7.3. EREDMÉNYEK

7.1. táblázat. A random módon aktív és álstimulációs kezelésre besorolt Parkinson-kóros betegek kiindulási adatai.

	Aktív kezelés (n=12)		Álkezelés (n=10)	
	Medián vagy esetszám	Interkvartil tartomány	Medián vagy esetszám	Interkvartil tartomány
Életkor (év)	69	59-70	68	57-72
Parkinson-kór típusa (T/R/K)	2/6/4		2/5/3	
Nem (nő/férfi)	6/6		5/5	
Betegségtartam (év)	6	3-10	6	4-11
Dopaminagonista használat	9/12 (75%)		8/10 (80%)	
DA dózis (LED, mg/nap)	300	225-350	316	275-388
Levodopa (LED, mg/nap)	350	0-500	350	0-600
Depressziós epizód súlyossága				
- enyhe	7/12		6/10	
- közepes	5/12		4/10	
- súlyos	0/12		0/12	

A Parkinson-kór típusát tremor domináns (**T**), rigid-akinetikus (**R**) és kevert (**K**) csoportokba soroltuk. A dopaminagonista (**DA**) és a levodopa dózisát levodopa-ekvivalens dózisban (**LED**) határoztuk meg. A két csoportban egyik vizsgált változó sem különbözött szignifikánsan.

Az aktív és az álkezelésben részesülő csoportok kiindulási paramétereiben szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk (7.1. táblázat és 7.2. táblázat). Minden vizsgálatba bevont beteg befejezte a vizsgálatot. Jelentősebb mellékhatást nem tapasztaltunk. Két beteg (1 beteg az aktív és 1 beteg az álstimulációs csoportból) számolt be enyhe és átmeneti fejfájásról a kezelés során, azonban emiatt gyógyszeres kezelés nem vált szükségessé, illetve a kezelés és a fejfájás közötti ok-okozati viszony sem volt egyértelműen bizonyítható. A kezelés maszkolásának eredményessége a 7.2. táblázatban kerül bemutatásra.

7.2. táblázat. Az aktív és álstimuláció csoportban bekövetkezett változások bemutatása.

	Aktív kezelés (n=12)			Álkezelés (n=10)		
	Kiindulási	Rövid távú hatás	Hosszú távú hatás	Kiindulási	Rövid távú hatás	Hosszú távú hatás
BDI	9 (5)	5 (4)	5 (5)	10 (6)	8 (7)	9 (6)
MADRS	12 (14)	10 (7)	9 (3)	12 (14)	12 (7)	11 (5)
Stroop teszt pontossága*	78,1% (10,5%)	89,6% (8,9%)	90,6% (8,4%)	73,2% (12,5%)	74,7% (9,7%)	78,1% (10,9%)
Terápiás válasz*			9/12 (75,0%)			2/10 (20,0%)
MMSE*	29 (2)	29 (3)	29 (2)	29 (3)	30,0 (3)	30 (3)
TRAIL-A	60,5 (58,0)	62,0 (80,5)	65,5 (90,0)	60,0 (77,2)	56,0 (98,0)	66,0 (70,0)
TRAIL-B	177,5 (140,0)	177,5 (160,0)	171,5 (138,0)	160,0 (125,0)	167,5 (110,0)	164,0 (168,0)
UPDRS-1	3 (2)	2 (1)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
UPDRS-2	13 (6)	11 (5)	11 (3)	13 (6)	12 (8)	12 (5)
UPDRS-3	24 (12)	21 (11)	16 (8)	22 (15)	21 (17)	20 (11)
TUG	12,5 (3,5)	11,0 (2,0)	11,0 (1,0)	11,5 (6,5)	11,5 (5,0)	11,5 (8,5)
mHYS	2,0 (0,5)	2,0 (1,0)	2,0 (0,5)	2,0 (0,5)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)
SES*	85 (10)	88 (10)	88 (15)	82 (13)	83 (15)	85 (20)
VAS*	59 (28)	64 (28)	58 (38)	55 (21)	64 (26)	60 (36)
ESS	7 (7)	7 (7)	6 (10)	7 (7)	7 (7)	7 (9)
A maszkolás eredményessége:						
a betegek véleménye alapján			10/12 (83,3%)			8/10 (80,0%)
a klinikai vizsgáló véleménye alapján			9/12 (75,0%)			7/10 (70,0%)

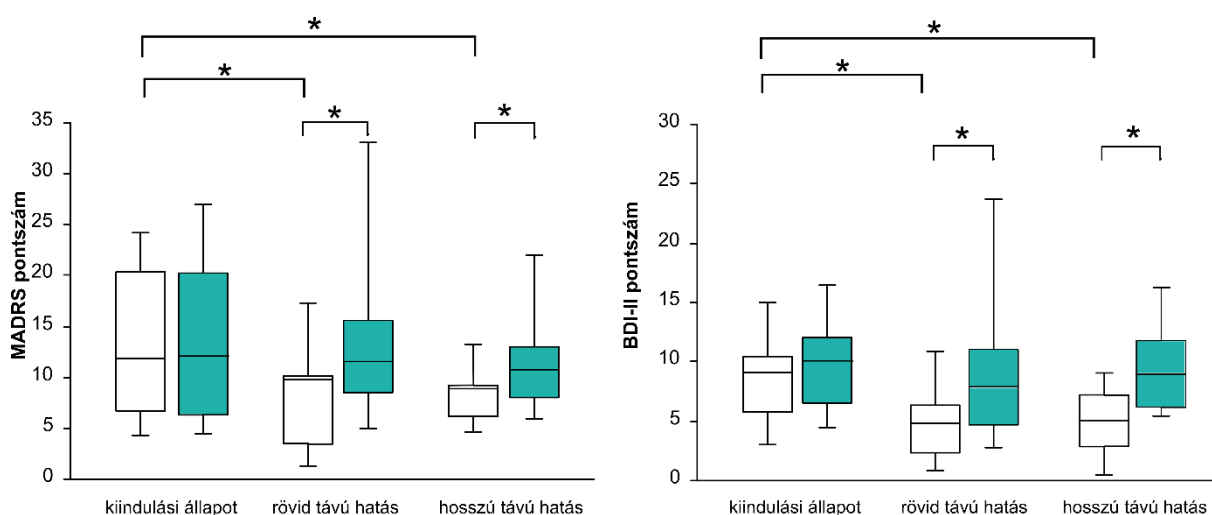
Kiindulási értéket 1 nappal az rTMS kezelés megkezdése előtt vettük fel. A rövid távú hatást 1 nappal az rTMS kezelés befejezését követően vizsgáltuk, míg a hosszú távú hatást 30 nappal később. Mivel az adatok nem követték a normál eloszlást, a mediánt és az interkvartil tartományt (25-75 percentilis közötti különbséget) tüntettük fel. Statisztikailag szignifikáns különbséget vastag betűvel jelöltük (minden esetben $p < 0,05$).

Maszkolás eredményességének azon betegek arányát tekintettük, akik azt hitték, hogy aktív kezelésben részesültek, illetve akikről a klinikai vizsgáló úgy gondolta, hogy aktív kezelésben részesülnek. Terápiás válasz alatt azon betegek arányát értettük, akiknél legalább 2 pontos MADRS pontérték javulás mutatkozott a hosszú távú vizsgálat során. A teszteken az alacsonyabb pontszám jelent jobb teljesítményt kivéve a csillaggal jelölt tesztek, ahol a magasabb értékek jeleznek jobb állapotot.

Rövidítések: **BDI** = 13 kérdéses (rövidített) Beck Depresszió Kérdőív; **ESS** = Epworth Aluszékonyosság Skála; **mHYS** = módosított Hoehn Yahr Skála; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MMSE** = Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; **SES** = Schwab-England Skála; **TUG** = Timed up and go teszt; **TRAIL** = Trail-making teszt; **UPDRS** = Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **VAS** = Vizuális Analóg Skála;

7.3.1. DLPFC rTMS hatása a depresszióra

Az aktív stimulációban részesülő csoportban mind a két depresszió pontozó skála statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (7.2. táblázat és 7.1. ábra). A rövid távú hatás tekintetében a BDI 9 pontról 5 pontra javult (medián, 44,4%-os javulás, $p < 0,05$), miközben a MADRS 12 pontról 10 pontra csökkent (16,7%, $p < 0,05$). Az elért javulás tartósnak mondható, mivel a hosszú távú vizsgálatnál a BDI 5 pont maradt, míg a MADRS 9 pontra csökkent (kiinduláshoz képest 25,0% javulás, $p < 0,05$). Az álstimulációs csoportban szignifikáns javulás a depresszió mértékében nem volt kimutatható (BDI esetében 10%-os javulás, $p > 0,05$, MADRS esetében 8,3%-os javulás, $p > 0,05$). A vegyes elrendezésű kétutas ANOVA alapján mind a rövid-, mind a hosszú távú hatás tekintetében szignifikáns különbség mutatható ki a két csoport között (MADRS különbség, $p < 0,05$). Míg a terápiás válasz az aktív csoportban 75% volt (9/12), addig az álstimulációs csoportban 20% (2/10). A terápiás válaszban észlelhető különbség is szignifikánsnak tekinthető ($p = 0,010$, χ^2 -próba).



7.1. ábra. A bal oldali DLPFC rTMS kezelés Parkinson-kórban jelentkező depresszióra kifejtett hatása. A Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skálában (MADRS) és a 13-kérdéses rövidített Beck Depresszió Kérdőívben (BDI) bekövetkező változások kerültek ábrázolásra. Kiindulási értéket 1 nappal az rTMS kezelés megkezdése előtt vettük fel. A rövid távú hatást 1 nappal az rTMS kezelés befejezését követően vizsgáltuk, míg a hosszú távú hatást 30 nappal később. Az aktív csoportot a fehér, míg az álstimulációs csoportot a szürke boxplot ábrák jelölik. A boxplot grafikonokon a medián értéket fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. Csillaggal jelöltük, amennyiben a kiindulási értékhez képest vagy pedig a két csoport között statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás észlelhető a vegyes elrendezésű kétutas ANOVA alapján.

7.3.2. DLPFC rTMS hatása a neurokognitív teljesítményre

Az aktív csoportban a Stroop teszt pontossága 78.1%-ról 90.6%-ra javult ($p < 0,01$), miközben az álstimulációs csoportban érdemi javulás nem mutatkozott (7.2. táblázat). A Trail-making teszt A és B részében, illetve a MMSE értékében érdemi változást nem észleltünk egyik csoportban sem.

7.3.3. DLPFC rTMS hatása a Parkinson-kór motoros tüneteire

Az aktív kezelésben részesülő csoportban egy beteg kivételével mindenki szubjektív javulásról számolt be a mozgásteljesítményt illetően. A betegek egyöntetűen gyorsabb mozgásteljesítményt, gondolkodást és jobb alvásminőséget jeleztek. A Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteinek tekintetében (UPDRS-1 és UPDRS-2) statisztikailag szignifikáns, azonban klinikailag irreleváns mértékű (az MCID értéket meg nem haladó) javulást észleltünk (UPDRS-1 része 3 pontról 2-re, míg a UPDRS-2 része 13 pontról 11 pontra javult, medián értékek, $p < 0,05$). Annak ellenére, hogy a UPDRS-3 pontszám 24 pontról 16 pontra javult és az a javulás meghaladta a UPDRS-3 MCID értékét (2,7 pontot [142]), ez a különbség a vegyes elrendezésű kétutas ANOVA alapján nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,06$). A többi skálában (mHYS, VAS, SES, ESS) nem észleltünk szignifikáns javulást.

A fentiek alapján a Parkinson-kór tüneteit mérő skálák segítségével nem sikerült olyan DLPFC rTMS kezeléshez köthető javulást kimutatnunk, ami mind statisztikailag szignifikáns, mind klinikailag releváns lett volna.

7.4. MEGBESZÉLÉS

A bal oldali prefrontális kéreg (DLPFC) feletti nagy frekvenciájú rTMS kezelés hatékonyságát vizsgáltuk a Parkinson-kórban megjelenő depresszióban egy duplavak, placebo (álstimuláció) kontrollált elrendezésben. Eredményeink alapján a bal DLPFC rTMS antidepresszív hatását sikerült kimutatnunk, mely legalább 30 nappal a kezelés befejezését követően is fennállt. Az általunk igazolt antidepresszív hatás a korábbi tanulmányokhoz hasonló mértékű volt [306, 307, 327, 328]. Mivel a MADRS skálában bekövetkezett javulás mértéke meghaladta a skálára jellegzetes MICD értéket, az rTMS kezelés hatását nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag jelentősnek is értékelhetjük [185].

A korábbi egymásnak részben ellentmondó eredményességű vizsgálatok háttérében feltételezéseink szerint részben metodikai okok állhatnak. A különböző vizsgálati elrendezésből, az egymástól eltérő betegszelekciós kritériumokból és az egymástól eltérő stimulációs paraméterekből is fakadhatnak a nem kongruens irodalmi eredmények [309]. A vizsgálatunkat megelőző legtöbb tanulmány nem volt kettősvak elrendezésű vagy randomizáltan kontrollált. Az álstimulációs rTMS kezelés funkcionális képalkotással is igazolható módon [329, 330] jelentős dopaminerg válasszal és placebo hatással rendelkezik, ami miatt nagy jelentőséggel bír a megfelelően kontrollált és maszkolt vizsgálatok elvégzése.

Mivel az általunk alkalmazott kettősvak és randomizált elrendezés a fenti követelményeknek megfelelt, a placebo hatásból fakadó változások is mérhetővé váltak.

Ismereteink szerint tanulmányunk volt az első randomizált, kettősvak elrendezésű placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálat a bal DLPFC rTMS hatékonyságának bizonyítására Parkinson-kórban. Az irodalmi adatokat áttekintve egyetlen olyan randomizált és duplavak vizsgálatot találtunk, mely a bal DLPFC rTMS hatékonyságát a fluoxetin alkalmazásával hasonlította össze [327]. Azonban ebben a vizsgálatban is metodikai problémát találhatunk: A technikai szempontból az egyik legfontosabb gond, hogy az aktív kezeléshez a motoros ingerküszöb feletti intenzitást (RMT 110%-a) alkalmaztak. Mivel a motoros ingerküszöb feletti stimuláció során az aktív stimulációval nagy valószínűséggel előidézhető motoros válasz (pl. kézizom összehúzódás), az rTMS kezelés alatt időszakos megjelenő akaratlan izom kontrakciók vagy azok hiánya a betegeket és a vizsgáló orvost befolyásolhatja annak a megítélésében, hogy valós vagy álstimulációban részesült –e a beteg. Ezen metodikai probléma elkerülése miatt választottuk a vizsgálatunkhoz a motoros küszöb alatti ingerlési intenzitást (RMT 90%-a) [331]. Mivel ennek ellenére az eredményeink hasonló antidepresszív hatást igazoltak, mint ami a korábbi fluoxetinnel készült vizsgálatban észlelték [327], feltételezhetjük, hogy a 90%-110% motoros küszöbinger intenzitás alkalmazása hasonló hatékonyságú lehet.

Depresszió mellett egyéb neurokognitív teljesítménybeli javulást is sikerült kimutatnunk. Boggio és munkatársai egy korábbi vizsgálatban megfigyelték, hogy a bal DLPFC rTMS kezelés hatására a Stroop teszt kivitelezési ideje 9,5%-kal javul [332], miközben az álstimulációs csoportban ilyen mértékű változás nem volt kimutatható. Mivel a tinta színének a megnevezése a színek nevét tartalmazó szólistán az egyik legnagyobb odafigyelést igénylő feladat a Stroop teszt során, a vizsgálatunkban ezt a feladatot értékeltük. Eredményeink alapján az aktív stimuláció során a Stroop teszt pontossága közel 16%-kal javítható. Mivel Sedlackova és munkatársainak eredménye alapján az egyszeri (egy napos) DLPFC rTMS kezeléssel hasonló javulás nem mutatható ki a Stroop tesztben, feltételezhető, hogy ezen kedvező hatás kialakulásához többszöri kezelés szükséges [333].

Szintén ellentmondásos adatok találhatók arra vonatkozóan, hogy a bal DLPFC rTMS képes –e a Parkinson-kór motoros tüneteinek a javítására. Epstein és munkacsoportja a UPDRS-3 OFF értékében mutatott ki szignifikáns javulást, azonban az ON állapotban mért UPDRS-3 értékekben ez már nem volt demonstrálható [307]. Míg Lomarev és munkatársai egyértelmű motoros tüneti javulásról számoltak be [334], addig del Olmo munkacsoportja nem tudott érdemi javulást kimutatni a DLPFC rTMS kezelést követően [335]. Vizsgálatunkkal

mi sem tudunk olyan mértékű javulást kimutatni a UPDRS skála segítségével, ami egyszerre lett volna statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős mértékű (az MCID határértéket meghaladó).

7.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Kettősvak, randomizált és kontrollált tanulmányunkkal elsőként igazoltuk, hogy a 10 napos bal oldali magas frekvenciájú (5 Hz) DLPFC rTMS kezelés javítja a Parkinson-kórhoz társuló enyhe és közepes fokú depresszió tüneteit. Eredményeinket az egyik legnagyobb presztízsű mozgászavarokkal foglalkozó folyóiratban, a Movement Disordersben, közzétettük le 2010-ben. Munkánk jelentőségét növeli, hogy a Movement Disorders folyóirat szerkesztőségi véleményben [336], míg a Medscape Neurology külön cikkben [337] mutatta be az eredményeinket. Vizsgálatunk hozzájárult ahhoz, hogy a bal DLPFC rTMS kezelés „B” szintű evidenciával rendelkezik a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére [49].

8. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÁSA A PARKINSON-KÓR MOTOROS TÜNETEIRE ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációnak (rTMS) Parkinson-kór motoros tüneteire gyakorolt hatásával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. Ezen ellentmondások hátterében főleg módszertani okok, úgymint az alacsony mintaszám, illetve az alkalmazott stimulációs célterületek és stimulációs paraméterek heterogenitása, feltételezhető [338]. A publikált vizsgálati eredmények egységes értékelését megkönnyítendő, egy európai szakértőkből álló bizottság az rTMS kezelés klinikai hatékonyságát véleményező evidencia-alapú irányelv kidolgozását tűzte ki célul [49]. A 2014. márciusáig publikált adatok elemzése alapján Lefaucher és munkacsoportjának az irányelvei szerint

- a bal dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) magas frekvenciájú (>5 Hz) rTMS kezelése bizonyítottan hatékony az unipoláris major depresszió kezelésben („A” szintű evidencia)
- a bal DLPFC magas frekvenciájú rTMS kezelése valószínűleg hatékony a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésben („B” szintű evidencia)
- a kétoldali motoros kéreg (M₁) magas frekvenciájú rTMS kezelése lehetséges, hogy hatékony a Parkinson-kór (motoros) tüneteinek kezelésében („C” szintű evidencia) [49].

Más munkacsoportok meta-analízise szerint is a magas frekvenciájú M₁ rTMS kezelés hatékonynak tűnik a Parkinson-kór tüneteinek UPDRS skála szerint mért javítására, míg az alacsony frekvenciájú (≤1 Hz) M₁ rTMS kezelés ilyen irányú jótékony hatását nem sikerült bizonyítani [339].

8.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel a kétoldali magas frekvenciájú motoros kéreg feletti rTMS kezelés Parkinson-kór tüneteire gyakorolt hatása nem kellőképpen tisztázott, munkatársaimmal egy kettősvak, placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálat megszervezését tűztük ki célul. Az eddigi vizsgálatoktól eltérően nemcsak a motoros tünetekben és a depresszióban bekövetkező

javulás mértékét vizsgáltuk, hanem az egészséggel-kapcsolatos életminőségben (HRQoL) jelentkező változásokat is.

8.2. MÓDSZEREK

8.2.1. Betegek

A vizsgálatba 46 Parkinson-kóros beteget (24 férfi, életkor: $67,4 \pm 9,6$ év) vontunk be. Mindegyik beteg megfelelt az Egyesült Királyság Agybank Kritériumrendszernek [14], illetve DSM-IV-TR alapján a major depresszió kritériumainak [181] és korábban rTMS kezelésben még nem részesültek. A kettősvak elrendezést figyelembe véve a bevont betegek „enyhe” és „közepes” fokú depresszió diagnózisát egy olyan vizsgáló állapította meg, aki nem vett részt a betegek kezelésében, illetve a depresszív tünetek pontozásában. Amennyiben a depresszív tünetek súlyossága az ON és OFF állapot függvényében fluktuációt mutattak, a depresszió mértékének a meghatározása ON állapotban történt. A Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottságának jóváhagyásának megfelelően minden résztvevő írásos hozzájárulását adta a vizsgálatban való részvételéhez. Kizárási kritériumként az alábbiakat határoztuk meg:

- a vizsgálatot megelőző két hónapban alkalmazott antidepresszáns kezelés (nem volt kizáró ok azonban az antidepresszív hatású dopaminagonista gyógyszerek alkalmazása),
- a vizsgálatot megelőző két hónapban az antiparkinson gyógyszerelésben változtatás,
- beültetett kardiális pacemaker,
- beültetett mély agyi stimulátor,
- epilepsziás roham az anamnézisben,
- olyan súlyos társbetegség jelenléte (pl. szívelégtelenség), ami a vizsgálat kivitelezésével interferálhat,
- demencia jelenléte, melyet a MoCA [133] és a DSM-IV-TR kritériumai alapján szűrtünk [137].

8.2.2. Vizsgálati elrendezés

A betegeket random módon aktívan kezelt (n=23) és álstimulációval kezelt (n=23) csoportba soroltuk be. Az életkor, a nem, a betegségtípus (tremor vs. rigid-akinetikus vagy

kevert típus), az antiparkinson gyógyszerelés és a depresszió mértékének szempontjából kiegyensúlyozott randomizációt egy egyedi szoftver segítségével végeztük el.

A stimulációt Pascual-Leone és Hallett útmutatása alapján [310] a jobb és bal kézizmok primer motoros kérgi reprezentációja felett egy Magstim rapid (Magstim Inc, Whitland, UK) készülékkel és egy 70 mm átmérőjű „pillangó” fej segítségével végeztük el. A stimuláló fejet a koponyára tangencionálisan tartottuk. A stimuláció intenzitását a nyugalmi motoros határérték (RMT) 90%-ra állítottuk be (motoros ingerküszöb alatti stimuláció). Alkalmanként 300-300 impulzust adtunk 5 Hz-es frekvenciával a jobb és a bal M₁ területekre fókuszálva. Tíz másodperces stimulációt 20 másodperces szünet követett, majd ezt a ciklust még tizenegyszer ismételtük meg minden alkalommal. A betegek (a hétvégéket is beleértve) 10 egymást követő napon részesültek a fenti kezelésben. Az álstimulációs csoportban is hasonló elrendezést követtünk, azzal a különbséggel, hogy a stimuláló fejet úgy tartottuk, hogy az semmiképpen se válthasson ki agyi stimulációt. Az rTMS kezelést egy olyan személy végezte, aki nem vett részt a betegek klinikai állapotának felmérésében sem.

A betegek klinikai állapotának a vizsgálatát két Parkinson nővér végezte, akik nem vettek részt a betegek rTMS kezelésében és nem tudták mely betegek részesültek valódi vagy álstimulációban. Összesen három alkalommal végeztünk klinikai állapotfelmérést: 1 nappal az rTMS kezelést megelőzően (**kiindulási állapot**, -1 nap), 1 nappal az rTMS kezelés befejezését követően (**rövid távú hatás**, 11.nap) és 30 nappal a kezelés befejezését követően (**hosszú távú hatás**, 41. nap). Az eredmények összehasonlíthatóságának növelése érdekében az adott beteget mindvégig ugyanaz a vizsgáló értékelte. A vizsgálati időszak alatt a betegek változatlan gyógyszeres kezelésben részesültek. Neuropszichológiai tesztek közül a MMSE [311, 312], a MoCA [340, 341], a Beck Depresszió Önkítöltő Kérdőív (BDI-II) [182], a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) [183, 184], a Stroop teszt [184, 316] és a Trail-Making teszt [317] került felvételre. A Parkinson-kór tüneteinek felméréséhez az MDS-UPDRS magyar nyelvű validált változatát [126, 127], a Hoehn-Yahr Skálát (HYS) [138], a Schwab-England Skálát (SES) [318] és a timed up and go tesztet (TUG) [319] alkalmaztuk. A nem-motoros tünetek globális vizsgálatára az NMSS és az MDS-UPDRS nM-EDL skálákat [130], míg az alvászavar és a nappali aluszékonyság megítélésére a magyar nyelven validált PDSS-2 [129, 156] és ESS [158, 163] skálákat használtuk.

A vizsgálat befejezését követően mind a beteget, mind a vizsgálatokat végző klinikust megkérdeztük, hogy az adott beteg valódi stimulációban részesült –e. A maszkolás eredményességét az adott csoporton belül azon betegek arányával jellemeztük, akiknél vagy

a klinikai értékelést végző személy vagy a beteg úgy gondolta, hogy aktív stimulációban részesült.

Az rTMS kezelést klinikailag akkor tekintettük hatékonynak, ha a bekövetkezett változás mértéke meghaladta a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget (MCID). A publikált MCID értékek alapján az MDS-UPDRS skála Motoros Vizsgálat részében a 3,25 pontot [290], a MADRS skálán az 1,9 pontot [185], a BDI-II skálán az 5 pontot [321, 322], a PDSS-2 skálán a 3,44 pontot [291] és a PDQ-39 SI esetében az 1,6 pontot [166] meghaladó javulást tekintettük klinikai szempontból jelentősnek.

8.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftvercsomag 22.0.1-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-ben határoztuk meg. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk. A csoportokon belüli változásokat (alapérték vs. rövid és hosszú távú hatékonyság) Friedmann teszttel értékeltük. A csoportok közötti különbségeket (aktív stimuláció vs. álstimuláció) Mann-Whitney tesztel vizsgáltuk, míg a kategorikus változók közötti különbséget (pl. terápiás válasz az aktív és álstimulációs csoport között) χ^2 próbával minősítettük. A többszörös összehasonlítás problémáját elkerülendő, ezt követően egy vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA vizsgálatot is elvégeztünk, ahol az első faktor két egymástól független szinttel rendelkezett (valódi vs. álstimuláció), míg a második faktor egy háromszintű, ismételt elrendezés volt (kiindulás vs. rövid- vs. hosszú távú hatás). Mivel az ANOVA minden időpontban képes megmutatni a két csoport közötti különbséget, a többszörös statisztikai elemzés problémaköre csökkenthető. A korábbi statisztikai elemzések kimutatták, hogy a normál-eloszlás kívánalmának megsértése esetén a fals pozitív eredmények aránya nem nő meg jelentősen, így a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA használható a normál eloszlást nem követő adatok esetében is [323-325].

8.3. EREDMÉNYEK

A beválasztott 46 betegből 44 fejezte be a vizsgálatot. Az álstimulációs csoportból két beteg esett ki a kezeléssel összefüggésbe nem hozható okok miatt (az egyik beteg elköltözött Pécsről, míg a másik beteg esetében az rTMS kezeléstől függetlenül alsóvégtagi thrombophlebitis alakult ki). Az rTMS kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatást vagy szövődményt nem tapasztaltunk.

Az aktív és az álkezelésben részesülő csoportok kiindulási paramétereiben szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk (8.1. táblázat és 8.2. táblázat).

8.1. táblázat. A random módon aktív és álstimulációs kezelésre besorolt Parkinson-kóros betegek kiindulási adatai.

	Álkezelés (n=21)		Aktív kezelés (n=23)	
	Medián / esetszám	Interkvartil tartomány	Medián / esetszám	Interkvartil tartomány
Életkor (év)	66	62-70	67	60-73
Parkinson-kór típusa (T/R/K)	16/2/3		16/4/3	
Nem (nő/férfi)	10/11		10/13	
Betegségtartam (év)	5	3-9	6	3-10
Dopaminagonista használat	17 (81%)		17 (71%)	
Levodopa (LED, mg/nap)	520	300-800	600	300-870
Depressziós epizód súlyossága				
- enyhe	12 (57%)		13 (56%)	
- közepes	9 (43%)		10 (44%)	
- súlyos	0 (0%)		0 (0%)	

Kizárólag azon betegek adatai kerültek értékelésre, akik a teljes vizsgálati protokollt befejezték (n=44). A Parkinson-kór típusát tremor domináns (**T**), rigid-akinetikus (**R**) és kevert (**K**) csoportokba soroltuk. A dopaminagonista (**DA**) és a levodopa dózist levodopa-ekvivalens dózisban (**LED**) határoztuk meg. Egyik vizsgált változó sem különbözött szignifikánsan a két csoport között.

A vizsgálati protokoll befejezését követően az aktív kezelés csoportból 21 (91,4%), míg az álstimulációban részesülő csoportból 20 (95,2%) beteg gondolta úgy, hogy valódi stimulációban részesült ($p=0,605$, χ^2 -próba). A klinikai értékelést végző „vak” vizsgálók szerint az aktív stimulációban részesülő csoportból 9 (39,1%), míg az álstimulációban részesülő csoportból 10 (47,6%) beteg részesült álstimulációban ($p=0,570$, χ^2 -próba). Ezen eredmények alapján a vizsgálat maszkolását eredményesnek tekintettük.

8.3.1. Depresszió

A vizsgált nem-motoros tünetek közül a depresszió mind a BDI-II, mind a MADRS skálán szignifikáns mértékű javulást mutatott (8.2. táblázat). A MADRS összpontszám az aktív csoportban a kiindulási 17 pontról (medián, IQR: 12-20) 7 pontra csökkent (IQR: 5-12, $p<0,001$, Friedman-teszt). Az álstimulációs csoportban a MADRS pontszám 15 pontról (IQR: 12-27) 13 pontra (IQR: 10-18) csökkent. Harminc nappal a stimulációt befejezését követően az aktív kezelésben részesült betegeknél a MADRS pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (7 vs. 13 pont, $p=0,003$, Mann-Whitney teszt). A kétoldali aktív M_1 rTMS kezelés hatására a depresszió mértékében közepes fokú (Cohen-féle d : 0,724) javulás jelentkezett, ami a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA mellett is szignifikánsnak mondható (8.2. táblázat).

8.2. táblázat. Az aktív és álstimuláció csoportban bekövetkezett változások összehasonlítása.

	Kiindulás							Rövid távú hatás							Hosszú távú hatás						
	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték
	Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány			Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány			Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány		
MDS-UPDRS Összpontszám	53	30	68	52	31	75	0,823	52	34	62	39	28	53	0,014	51	33	66	37	26	51	0,013
MDS-UPDRS nM-EDL	9	2	14	9	3	16	0,389	8	2	12	5	2	9	0,062	7	2	13	4	2	10	0,091
MDS-UPDRS M-EDL	10	7	17	10	8	14	0,962	10	7	18	8	7	12	0,370	11	10	15	9	7	12	0,268
MDS-UPDRS ME	29	15	41	26	16	46	0,805	28	15	34	23	17	37	0,048	27	15	35	20	14	31	0,019
MDS-UPDRS MC	3	2	5	2	1	5	0,483	3	2	6	2	0	3	0,054	4	2	6	2	0	2	0,014
BDI-II	11	10	15	12	5	18	0,732	12	8	16	5	3	10	0,004	12	10	15	6	2	10	0,001
MADRS	15	12	17	17	12	20	0,487	12	8	17	6	4	13	0,010	13	10	18	7	5	12	0,003
ESS	8	4	11	6	4	13	0,962	6	4	9	5	2	10	0,532	8	3	11	7	4	11	0,922
PDSS-2	13	11	21	12	6	30	0,869	12	7	21	7	3	16	0,199	9	5	21	10	7	13	0,972
NMSS Összpontszám	64	38	88	68	51	84	0,768	50	33	82	24	22	33	0,023	59	39	81	35	22	48	0,024
PDQ-39 SI	23,5	15,4	27,7	25,4	18,5	35,4	0,511	24,6	12,2	33,4	19,1	5,5	19,7	0,045	24,2	12,9	29,9	16,9	4,5	20,0	0,014
MMSE*	29	27	30	29	28	30	0,290	29	28	30	30	27	30	0,218	29	27	30	29	28	30	0,224
MoCA*	21	19	25	26	21	28	0,176	25	23	27	25	22	26	0,943	25	22	29	26	25	27	0,943
Stroop-teszt: hibák száma	2	0	4	2	0	5	0,514	1	0	3	2	0	3	0,430	2	0	2	0	0	2	0,757
Stroop teszt: kivitelezési idő	31,1	22,6	45,1	26,7	24,3	40,3	0,078	35,4	26,0	46,7	25,1	18,2	33,6	0,880	26,8	23,9	32,0	25,9	20,0	31,6	0,990
Trail A	41,5	33,0	77,0	65,5	48,0	108,0	0,129	135,5	74,0	213,0	173,0	134,5	316,0	0,080	44,0	32,0	62,0	64,5	50,0	93,5	0,121
Trail B	103,5	80,0	233,0	155,0	112,5	360,5	0,114	40,0	33,0	84,0	61,0	54,0	76,0	0,235	94,0	84,0	229,0	152,5	105,5	238,5	0,320
TUG	11,0	9,2	17,6	11,7	10,0	14,0	0,267	13,3	10,0	18,2	11,0	9,9	14,0	0,185	13,6	10,4	19,0	11,5	8,7	15,0	0,099

Kiindulási értéket 1 nappal az rTMS kezelés megkezdése előtt vettük fel. A rövid távú hatást 1 nappal az rTMS kezelés befejezését követően vizsgáltuk, míg a hosszú távú hatást 30 nappal később. Mivel az adatok nem követték a normál eloszlást, a mediánt és az interkvartil tartományt (25-75 percentilis értéket) tüntettük fel. Statisztikailag szignifikáns különbséget vastag betűvel jelöltük. A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a csillaggal jelzett vizsgálatokat, ahol a magasabb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel. Rövidítések: **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív 2. verzió; **ESS** = Epworth Aluszékonyság Skála; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **MMSE** = Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; **MoCA** = Montreal Kognitív Értékelés; **NMSS** = Nem-motoros Tünetek Skála; **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió, **PDQ-39 SI** = 39 kérdésből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív Összesítő Indexe; **TUG** = Timed Up and Go teszt;

A BDI-II összpontszám az aktív csoportban a kiindulási 12 pontról (medián, IQR: 5-18) 6 pontra csökkent (IQR: 2-10, $p < 0,001$, Friedman-teszt), miközben az álstimulációs csoportban 11 pontról (IQR: 10-15) 12 pontra (IQR: 10-15) növekedett. Harminc nappal a stimulációt befejezését követően az aktív kezelésben részesülő betegeknél a BDI-II pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (6 vs. 12 pont, $p = 0,001$, Mann-Whitney teszt). A kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására a depresszió mértékében közepes fokú (Cohen-féle d : 0,303) javulás jelentkezett, ami a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA mellett is szignifikánsnak mondható (8.2. táblázat).

Mivel mind a MADRS, mind a BDI-II esetében a kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására bekövetkezett depresszióbeli javulás meghaladta az MCID értékeket, így az elért hatás nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható.

8.3.2. Egyéb nem-motoros tünetek

Annak ellenére, hogy a NMSS skála összpontszámában a kétoldali M_1 rTMS kezelés mellett szignifikáns javulást lehetett kimutatni, az alvászavarral kapcsolatban (PDSS-2 és ESS) azonban érdemi javulást nem sikerült igazolnunk. Az NMSS skála egyes alskáláinak külön-külön történő elemzésével igazoltuk, hogy kizárólag az affektív tünetek javulását eredményezte az rTMS kezelés (részletes adatok nem kerültek bemutatásra). Az MDS-UPDRS első részében (nM-EDL) sem észleltünk statisztikailag jelentős fokú változást globálisan a nem-motoros tünetek tekintetében (8.2. táblázat).

8.3.3. Parkinson-kór motoros tünetei

Az MDS-UPDRS összpontszáma és a Motoros tünetek vizsgálata (3. rész) szignifikáns javulást mutatott a kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására. A ME pontszám az aktív csoportban a kiindulási 26 pontról (medián, IQR: 16-46) 20 pontra csökkent (IQR: 14-31, $p = 0,011$, Friedman-teszt), miközben az álstimulációs csoportban 29 pontról (IQR: 15-41) 27 pontra (IQR: 15-35) javult. Harminc nappal a stimuláció befejezését követően az aktív kezelésben részesült betegeknél a ME pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (20 vs. 27 pont, $p = 0,019$, Mann-Whitney teszt), ami a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA mellett is szignifikánsnak mondható (8.2. táblázat). Mivel az MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálatában bekövetkezett javulás mértéke meghaladta az általunk meghatározott MCID értéket (3,25 pontot), így az elért javulás nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható.

8.3.4. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

Az PDQ-39 Összesítő Indexe szignifikáns javulást mutatott a kétoldali M₁ rTMS kezelés hatására. A PDQ-39 SI pontszám az aktív csoportban a kiindulási 25,4 pontról (medián, IQR: 18,5-35,4) 16,9 pontra csökkent (IQR: 4,5-20,0, $p < 0,001$, Friedman-teszt), miközben az álstimulációs csoportban 23,5 pontról (IQR: 15,4-27,7) 24,2 pontra (IQR: 12,9-29,9) rosszabbodott. Harminc nappal a stimuláció befejezését követően az aktív kezelésben részesült betegeknél a PDQ-39 SI pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (16,9 vs. 24,2 pont, $p = 0,014$, Mann-Whitney teszt), ami a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA mellett is szignifikánsnak mondható (8.2. táblázat). Mivel a PDQ-39 Összesítő Indexben bekövetkezett javulás mértéke meghaladta az MCID értéket (1,6 pontot, [166]), így az elért javulás nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható.

8.4. MEGBESZÉLÉS

Annak ellenére, hogy számos vizsgálat igazolta az rTMS kezelés jótékony hatását Parkinson-kórban, a jelenlegi klinikai kezelési irányelvek a használatára vonatkozóan gyakran nem foglalnak állást [35, 303]. Ennek hátterében a részben egymásnak ellentmondó klinikai adatok, illetve az alkalmazott stimulációs paraméterek heterogenitása állhat.

A Parkinson-kórral kapcsolatos rTMS vizsgálatok további nagy hiányossága, hogy az eddigi vizsgálatok nem mérték fel a kezelés egészséggel-kapcsolatos életminőségre gyakorolt hatását. Míg a legtöbb depresszióban [342], szkizofréniában [343] vagy krónikus fájdalomban [344] készült vizsgálat célul tűzte ki a HRQoL értékelését is, munkacsoportunk egyetlen olyan Parkinson-kóros rTMS vizsgálatot talált, ahol az életminőségben bekövetkezett változásokat is értékelték [345] (PubMed kulcsszavak: PDQ-39, rTMS és PK; SF-36, rTMS és PK; EQ-5D, rTMS és PK, keresés időpontja: 2014. december 29). Ebben a nyílt vizsgálatban a galantamin és a bal DLPFC rTMS kombinált kezelés hatékonyságát vizsgálták neurokognitív zavarban és járási apraxiában szenvedő Parkinson-kóros betegeken [345].

A fenti megfontolások alapján egy olyan randomizált, kettős-vak és placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálatot szerveztünk, melyben a kétoldali primer motoros kéreg feletti rTMS kezelés hatékonyságát mértük fel a Parkinson-kórhoz társuló motoros és nem-motoros tünetek, illetve az életminőség tekintetében.

Várakozásainknak megfelelően a kétoldali M₁ rTMS antidepresszív és motoros tüneteket javító hatását sikerült kimutatunk, mely 30 nappal a kezelés befejezését követően is fennállt. Emellett ismereteink szerint elsőként igazoltuk egy randomizált és kontrollált

vizsgálat keretein belül, hogy az M₁ rTMS kezelés az egészséggel-kapcsolatos életminőséget a jelentősen javítja. Mivel az általunk kimutatott javulás a depresszióban (MADRS és BDI-II), a motoros tünetekben (MDS-UPDRS ME) és az életminőségben (PDQ-39 SI) egyaránt meghaladta a vonatkozó MCID értékeket, így az rTMS kezelés hatása nemcsak statisztikailag, hanem klinikai szempontból is releváns.

Az alkalmazott tesztekkel azonban a depresszión kívül egyéb nem-motoros tünetekben (pl. neurokognitív teljesítményben: MMSE, MoCA, Stroop-teszt és Trail-making teszt, alvászavarban: PDSS-2 és nappali aluszékonyságban: ESS) nem sikerült érdemi hatást igazolnunk. Ezt támasztja alá az is, hogy a nM-EDL MDS-UPDRS és a NMSS az affektív zavart mérő részein kívül szignifikáns javulást nem észleltünk.

8.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Kettősvak, randomizált és kontrollált tanulmányunkkal elsőként igazoltuk, hogy a 10 napos bal oldali magas frekvenciájú (5 Hz) bilaterális primer motoros kéreg rTMS kezelése javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget Parkinson-kórban, illetve a Parkinson-kórhoz társuló enyhe és közepes fokú depresszió tüneteit és a motoros tüneteket is kedvezően befolyásolja. Az rTMS kezelés hatására bekövetkező javulás 30 nappal a kezelés befejezését követően is kimutatható.

9. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESZTINÁLIS GÉL HATÁSA AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változékonnyá válik. Az egyenetlen gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer szint-ingadozás következményében megjelenő motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végső soron az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezethet [346].

Ezen előrehaladott Parkinson-kóros betegek egy részénél a motoros komplikációk és a mozgásteljesítmény ingadozások olyan súlyos fokúak lehetnek, hogy még a kezelési irányelveknek messzemenően megfelelő „optimális” per os kombinációs kezeléssel is csak korlátozott javulás érhető el. Ebben a betegpopulációban a folyamatos dopaminerg stimuláció módszereinek alkalmazása eredményezhet érdemi javulást [38, 45, 346, 347]. Magyarországon a mély agyi stimuláció 2001 óta [43, 284, 348], míg a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés 2011 óta [44] érhető el társadalombiztosítási támogatással.

9.1. CÉLKITŰZÉS

Jelen tanulmányunkban a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteiben bekövetkező javulás mértékének meghatározását tűztük ki célul.

9.2. MÓDSZEREK

9.2.1. Betegek

Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő 22 Parkinson-kóros beteget vontunk be. A betegek az OGYI-GYEMSZI és ETT-TUKEB engedélyének megfelelően a vizsgálatba beleegyezésüket adták (OGYI/47439-61/2013 és 5081-2/2014/EKU és 61/2014). A betegek átlag életkora $68,9 \pm 4,9$ év, az átlagos betegségtartam $15,2 \pm 7,0$ év, míg a fluktuációk megjelenésétől a LCIG kezelés elindításáig eltelt idő $7,9 \pm 3,3$ év volt. Tizennégy beteg esetében a Parkinson-kór rigid-akinetikus, míg 8 betegnél kevert típusba volt sorolható. A nemzetközi és a hazai kivizsgálási protokoll alapján

[38, 97, 99] egyik beteg esetében sem javasoltunk mély agyi stimulációs kezelést major vagy enyhe fokú neurokognitív zavar jelenléte (n=12), tartós antipszichotikus kezelést igénylő pszichiátriai tünetek (n=6), koponya MR felvételen észlelhető eltérések, úgymint kifejezett vascularis encephalopathia vagy súlyos fokú atrophia cerebri (n=11), kifejezett dysarthria (n=3), korábbi kétoldali ablatív beavatkozás (n=1) miatt. Az elvégzett levodopa-teszt alapján minden betegünkönél legalább 30%-os javulást detektáltunk [148]. LCIG kezelés indikációjaként a per os gyógyszeres kezeléssel nem uralható motoros komplikációk (csúcsdózisú hiperkinézia, megjósolhatatlan OFF állapotok és OFF disztónia) szolgáltak. Túlmozgás-mentes ON időszakokban betegeink önellátóak, illetve mozgásteljesítményük alapján legalább a házkörüli munkák elvégzésére alkalmasak voltak. Azonban a per os kezelés mellett jelentkező fluktuációk miatt ezen képességeik időben korlátozottá váltak.

9.2.2. Módszerek

A betegek állapotát az LCIG kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés megkezdését követően fél évvel (6 ± 2 hónappal) és egy évvel (12 ± 2 hónappal) később mértük fel.

A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn-Yahr Skála [138], a Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) [189] és az MDS-UPDRS [126, 127] skála segítségével határoztuk meg.

Az életminőséget az EuroQol EQ-5D [223] és a PDQ-39 [168] skálák használatával mértük fel. A főbb nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alvás Pontozó Skála 2. verziójával (PDSS-2) [129], az Epworth Aluszékonyság Skálával (ESS) [163] és a Beck Depresszió Kérdőívvel (BDI-II) [182] értékeltük.

A fluktuációk időtartamát Hauser-féle betegnapló alapján számoltuk ki, ebben a betegek félóránként jellemezték mozgásteljesítményüket (ON diszkinézia nélkül, ON enyhe nem zavaró diszkinéziával, ON súlyos diszkinéziával, OFF állapot, nappali vagy éjszakai alvás). Az ON és OFF állapotok időtartamát 3 egymást követő napon vezetett betegnapló adatai alapján számítottuk ki. A fluktuációk súlyosságát az Egységes Diszkinézia Pontozó Skálával (UDysRS) határoztuk meg [21, 128].

9.2.3. Statisztika

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 21-es verziójával (IBM Inc., Armonk, NY, USA) végeztük. Mivel az adatok nem követték a normál eloszlást, ezért nem parametrikus Friedman-tesztet használtunk a statisztikai különbségek meghatározására. A statisztikai szignifikancia szintjének 0,05-t tekintettük.

9.3. EREDMÉNYEK

9.3.1. Gyógyszeres kezelés

A LCIG kezelés megkezdése előtt minden betegünk részesült per os levodopa/carbidopa/entecapone kombinációs kezelésben (átlagos levodopa dózis: 805 mg/nap, 300-1200 mg/nap), melyet naponta átlagosan 6 alkalomra (tartomány: 5-7 alkalom/nap) elosztva alkalmaztak. Emellett 12 beteg részesült dopaminagonista (ropinirole: 6 esetben: 12-24 mg/nap dózis, pramipexole: 3 beteg esetében: 1,05-3,15 mg/nap és rotigotine: 3 beteg esetében: 8-12 mg/nap dózis) kezelésben. Nyolc beteg retard levodopa készítményt (Madopar HBS 1-2 kapszula éjszakára) és 12 beteg vízoldékony levodopa kezelést kapott.

A 12 hónapos kontroll során az átlagos LCIG dózis 1024 mg/nap (tartomány 612-2000 mg/nap) volt, ami mellett négy beteg részesült alacsony dózisú dopaminagonista (0,52 mg pramipexole retard, illetve 4 mg ropinirole retard) kombinációban. Ezen esetekben a dopaminagonista kezelés fő indikációja az affektív nem-motoros tünetek kontrollja volt [300-302]. Éjszakai tünetek enyhítésére további 4 betegnél alkalmaztunk 1-1 tablettát levodopa/carbidopa/entecapone kombinációját (100-200 mg/tabletta). A reggeli pumpa kezelés elindítása előtt 7 beteg használt 50-100 mg vízoldékony levodopa készítményt.

9.3.2. Parkinson-kór tüneteinek súlyossága

Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát mérő skálák közül az MDS-UPDRS mindennapi életvitel motoros tünetei (M-EDL) és a motoros komplikációk (MC) részei, az MDS-UPDRS összpontszám, a UDysRS összpontszám és a Klinikai Globális Összbenyomás - Súlyosság mutatott statisztikailag szignifikáns mértékű javulást (9.1. táblázat és 9.1. ábra). A Hoehn-Yahr Skála, az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata (ME) alskálája tendenciózus javulást mutatott.

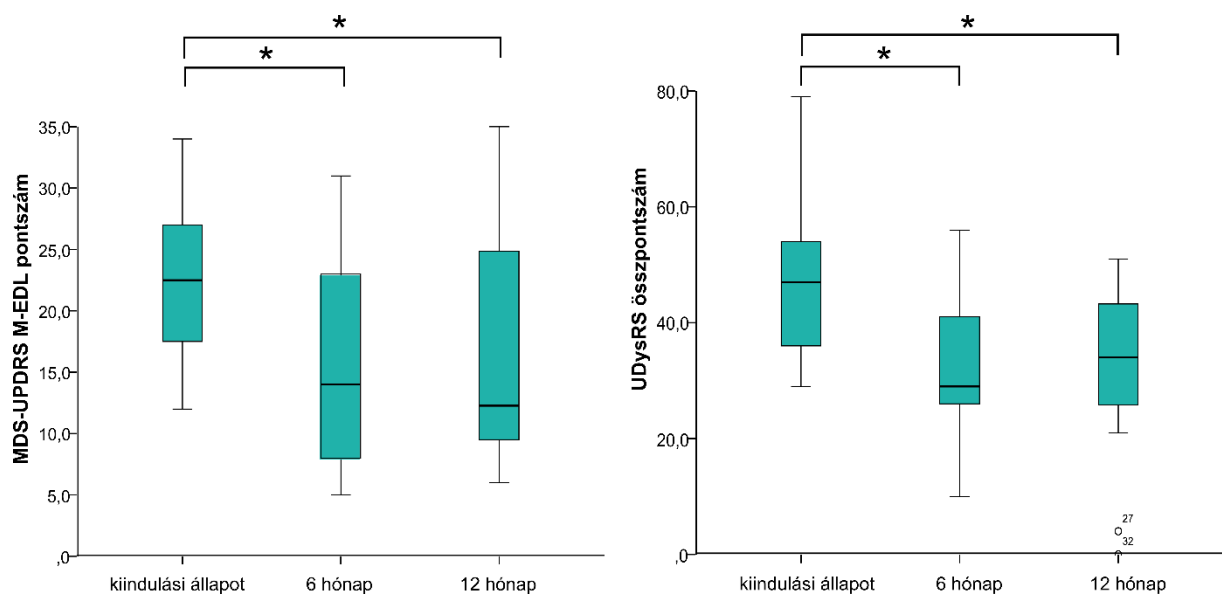
9.1. táblázat. LCIG kezelés mellett észlelhető klinikai és életminőségbeli változások

		LCIG kezelés előtt			6 hónapos kezelés			12 hónapos kezelés			p- érték
		Medián	25. percentil	75. percentil	Medián	25. percentil	75. percentil	Medián	25. percentil	75. percentil	
Parkinson-kór tünetei	Hoehn-Yahr Stádium	3	2	3	3	2	4	2	2	4	0,678
	MDS-UPDRS nM-EDL	20	14	23	16	12	20	16	12	20	0,292
	MDS-UPDRS M-EDL	23	18	27	14	8	23	12	9	25	0,009
	MDS-UPDRS ME	45	28	56	42	36	52	36	34	56	0,860
	MDS-UPDRS MC	11	8	13	7	5	10	8	5	9	0,036
	MDS-UPDRS Összpontszám	96	74	110	78	63	99	72	62	109	0,017
	UDysRS Összpontszám	47	36	54	29	26	41	34	26	44	0,002
	Klinikai Globális Összbenyomás (CGI-S)	5	4	5	4	3	4	4	3	5	0,006
Életminőség	EQ-5D Vizuális Analóg Skála*	50	40	62	70	50	80	60	50	70	0,019
	EQ-5D index*	0,549	0,461	0,638	0,713	0,567	0,779	0,641	0,567	0,747	0,045
	PDQ-39 Mozgékonyosság	55,0	32,5	72,5	30,0	22,5	42,5	25,0	22,5	47,5	0,045
	PDQ-39 Mindennapi tevékenységek	45,8	25,0	62,5	20,8	16,7	33,3	20,8	16,7	41,7	0,013
	PDQ-39 Érzelmi jóllét	41,7	20,8	62,5	25,0	20,8	50,0	29,2	20,8	37,5	0,284
	PDQ-39 Stigma	37,5	12,5	62,5	25,0	6,2	37,5	6,2	0,0	25,0	0,037
	PDQ-39 Szociális támogatás igénye	8,3	8,3	25,0	8,3	8,3	16,7	8,3	0,0	16,7	0,612
	PDQ-39 Gondolkodás	25,0	18,8	43,8	18,8	6,2	25,0	18,8	12,5	25,0	0,044
	PDQ-39 Kommunikáció	16,7	16,7	33,3	8,3	0,0	25,0	16,7	0,0	25,0	0,046
	PDQ-39 Testi diszkomfort	41,7	25,0	75,0	33,3	16,7	41,7	41,7	25,0	41,7	0,085
	PDQ-39 Összesítő index	34,0	26,5	47,4	22,4	17,0	29,9	26,4	18,7	30,4	0,003
Nem-motoros tünetek	Beck összpontszám (BDI-II)	18	10	23	13	9	21	14	7	22	0,871
	Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió	25	18	34	17	11	24	20	14	26	0,032
	Epworth Aluszékonyság Skála	8	5	10,5	7	4	14	6	5	12	0,895

		LCIG kezelés előtt			6 hónapos kezelés			12 hónapos kezelés			p- érték
		Medián	25. percentil	75. percentil	Medián	25. percentil	75. percentil	Medián	25. percentil	75. percentil	
Beteg-napló	Diszkinézia nélküli ON idő (óra)*	4,0	3,5	6,0	9,0	5,0	11,0	10,5	9,5	14,0	0,001
	ON idő enyhe diszkinéziával (óra)	3,0	2,0	5,0	5,0	2,0	8,0	2,0	,5	5,5	0,218
	ON idő súlyos diszkinéziával (óra)	2,0	0,0	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,000
	OFF idő (óra)	5,0	4,0	7,5	1,0	0,0	2,0	,5	0,0	1,0	0,000
	Napközbeni alvás idő (óra)	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	1,5	1,0	0,0	1,0	0,238
	Éjszakai alvás idő (óra)*	5,5	5,0	8,0	8,5	6,0	9,0	7,5	7,0	9,0	0,041

A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a csillaggal jelzett vizsgálatokat, ahol a nagyobb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel. A p-értékeket Friedman teszttel határoztuk meg. A szignifikáns különbségeket mutató változókat vastag betűtípussal is kiemeltük.

Rövidítések: **CGI-S** = Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála; **EQ-5D** = EuroQol Group EQ-5D Életminőség Kérdőíve; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **PDQ-39** Parkinson-kór Kérdőív; **UDysRS** = Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála;



9.1. ábra. Az LCIG kezelés a motoros tünetek okozta korlátozottságra (MDS-UPDRS M-EDL) és a motoros komplikációkra (UDysRS összpontszám) kifejtett hatása. A boxplot grafikonokon a medián értéket fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. Csillaggal jelöltük, amennyiben a kiindulási értékhez képest statisztikailag szignifikáns ($p < 0,01$) változás észlelhető.

9.3.3. Életminőség

Az EQ-5D skála indexe, vizuális analóg skálája, illetve a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 skála Összesítő Indexe, illetve a „Mozgékonyosság”, a „Mindennapi tevékenységek”, a „Stigma”, a „Kommunikáció” és a „Gondolkodás” alegysége is szignifikáns mértékben javult az LCIG kezelést követően (9.1. táblázat). Mivel az EQ-5D és a PDQ-39 összesítő indexében bekövetkezett változás meghaladta az MCID értékeket, az általunk kimutatott javulás nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentős fokú.

9.3.4. Nem motoros tüneteket mérő skálák

LCIG kezelés mellett az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) szignifikánsan, míg a depresszió mértéke (BDI-II alapján) és a nappali aluszékonyosság (Epworth Skála) csak tendenciózusan javult (9.1. táblázat). Mivel a PDSS-2 összpontszámában bekövetkezett javulás (5 pont, medián) meghaladta az MCID értéket, elmondható, hogy az LCIG kezelés klinikailag jelentős mértékben képes az alvásminőséget javítani. Azonban az MDS-UPDRS alapján az LCIG kezelés a nem-motoros tüneteket globálisan (MDS-UPDRS nM-EDL) csak tendenciózusan javította.

9.3.5. Betegnapló kiértékelés

Egy évvel a LCIG kezelés elkezdését követően az átlagos ON időtartam 4,5 órától 10,5 órára nőtt, ami statisztikailag szignifikáns mértékű. Ezzel párhuzamosan az OFF idő 5,0 órától

0,5 órára és a súlyos diszkinézia időtartama pedig 2,0 órától 0,0 órára csökkent. Miközben a nappali alvásmennyiség érdemben nem változott, az éjszakai alvás hossza közel 2 órával megnőtt, ami indirekt módon (a PDSS-2 összpontszámmal együtt értékelve) az alvásminőség javulására utalhat (9.1. táblázat).

9.3.6. Mellékhatások és szövődmények

Tekintettel arra, hogy minden beteg az LCIG kezelést megelőzően már részesült levodopa kezelésben, novum levodopa mellékhatás nem jelentkezett. A követés alatt minden beteg esetében legalább egy alkalommal előfordult megfelelő seb toalettre megszűnő lokális váladékozás. Hét betegnél vált szükségessé egy-egy alkalommal per os antibiotikus kezelés, ami mellett a lokális infekció teljes mértékben szanálódott. A vizsgált időszakban négy betegnél PEJ-csere és egy beteg esetében keloid miatt helyi érzéstelenítésben végzett lokális kimetszés történt. Egy betegünk esetében észleltünk a PEG/J beültetést követően intravénás antibiotikus kezelést igénylő peritonitist, ami szövődménymentesen gyógyult. Olyan jelentősebb szövődmény, amely a kezelés terminálását követelte volna meg vagy pedig a kezelés hosszú távú hatékonyságát rontotta volna nem fordult elő.

9.4. MEGBESZÉLÉS

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkba bevont LCIG kezelésben részesülő betegek száma relatíve alacsonynak mondható, hozzánk hasonlóan az LCIG kezelés bevezetését követően számos országban publikáltak hasonló esetszámú, 1 éves kezelési eredményeket bemutató megfigyeléses vizsgálatot [349-352]. Ezen elemzések célja kettős: egyrészt bemutatható hogy a kezelés elérhető a betegek számára az adott centrumban és másrészt az elért eredmények összehasonlíthatók a nemzetközi eredményekkel. Cikkünk megírásakor ez utóbbi minőség-elemzést tartottuk elsődleges feladatunknak.

Mivel az LCIG kezelés előtti állapotfelmérés is ON állapotban történt, ezért nem meglepő, hogy az MDS-UPDRS ME részében érdemi javulást nem észleltünk. Az LCIG kezelés mellett azonban a diszkinézia csökkenése, a hosszabb ON időtartam és a kiszámíthatóbb és egyenletesebb mozgásteljesítmény miatt az MDS-UPDRS M-EDL részében már markáns javulást sikerült elérnünk (23 pontról 12 pontra, medián értékek, 47,8%-os csökkenés, $p=0,009$). A motoros komplikációk súlyossága az UDysRS skálán mérve szintén jelentős fokban (27,6%-kal) csökkent. (9.1. ábra)

Az LCIG kezelés mellett nemcsak a motoros, hanem néhány nem-motoros tünetben is javulást észleltünk. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok utaltak, hanem a betegnaplón detektálható éjszakai alvástartam növekedése is.

A tüneti javulás mellett az életminőség is jelentős fokban javult, amit kongruens módon mind az általános (nem betegség-specifikus) egészségügyi életminőség felmérésére szolgáló EQ-5D, mind a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 SI alapján megfigyelhetők. Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke a nemzetközi hatékonyságnak megfelel [353-355]. Mivel a jó mozgásteljesítménnyel járó diszkinézia nélküli ON ideje 6,5 órával megnőtt és az OFF időtartam is 4,5 órával csökkent, a betegek életvitele kiszámíthatóbbá vált. Ez pedig a motoros tünetek okozta korlátozottság (MDS-UPDRS nM-EDL) számottevő csökkenéséhez is vezetett.

9.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Az LCIG kezelés alkalmazásával azon előrehaladott Parkinson-kóros betegek életminősége is jelentős mértékben javítható, akik az „optimális” per os kombinációs kezelés mellett is súlyos fluktuációt mutattak, de valamely klinikai kontraindikáció folytán a mély agyi stimulációs kezelésre nem voltak alkalmasak. Az LCIG kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok hossza megnövelhető, ami a betegek életvitelét kiszámíthatóbbá és aktívabbá teheti.

10. A KÉTOLDALI SZUBTALAMIKUS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA A PARKINSON-KÓRBAN JELENTKEZŐ ALVÁSZAVARRA

A PK nem-motoros tünetei közül az alvászavarral kapcsolatos problémák fontos szereppel bírnak, mivel nagymértékben befolyásolhatják a munkaképességet és az életminőséget. Annak ellenére, hogy alvászavar a Parkinson-kóros betegek akár 90%-ánál is jelen lehet, csak néhány tanulmány foglalkozott a Parkinson-kórból használatos terápiás lehetőségek alvásminőséget javító hatékonyságának a vizsgálatával. A szubtalamikus mag mély agyi stimulációja (STN DBS) az előrehaladott PK egyik kezelési lehetősége. Azonban az STN DBS kezelés alvásminőségre gyakorolt hatásáról is csak korlátozott mértékű információ áll rendelkezésünkre [356-359].

Mivel az alvászavar hátterében számos ok állhat, szükségünk van olyan eszközökre, melyek egyszerre képesek az alvászavar minden egyes jelentősebb dimenzióját megbízható módon felmérni. A 2011-ben bemutatásra került a Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója (PDSS-2) [156], amely a Parkinson-kórra jellegzetes alvászavar összetevőinek a jelentős részét felméri. A PDSS-2 esetében 60 pont a maximum, és minél magasabb az elért pontszám, annál súlyosabb a vizsgált beteg alvászavara. A teszt megbízhatósága, pontossága és rekonstruálhatósága igen jó [136, 156], ez lehetővé teszi a betegek hosszú távú követését és az időközben bekövetkező változások felmérését is. A korábban bemutatott előnyei (46. oldal) ellenére, az STN DBS kezelés során bekövetkező alvásminőségbeli változások detektálására eddig a PDSS-2 skálát még nem alkalmazták.

10.1. CÉLKITŰZÉS

Jelen tanulmány célja, hogy megvizsgálja a bilaterális szubtalamikus mély agyi stimuláció Parkinson-kóros betegek alvásminőségére gyakorolt hatását a PDSS-2, a Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) és Mozgászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) használata segítségével.

10.2. MÓDSZEREK

10.2.1. Betegek

A jelen prospektív tanulmány keretei között 25 beteg került bevonásra, akik a Pécsi Tudományegyetemen kétoldali STN DBS beültetésen estek át. Minden beteg teljesítette az Egyesült Királyság Agybank Parkinson-kórra vonatkozó kritériumait (3.1. táblázat) [14]. A Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottság által jóváhagyott (3617.316-24983/KK41/2009) módon minden beteg írásban is kifejezte a vizsgálatban való részvételi szándékát.

Mivel a major neurokognitív zavar (demencia) jelenléte a mély agyi stimulátor beültetés egyik abszolút kizárási kritériuma [72], azon betegek nem kerülhettek be a vizsgálatba, akik

- a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) Magyarországon validált verziójával [132] 125 vagy annál kevesebb pontot értek el, és/vagy
- a Montreal Kognitív Felmérésen (MoCA) [133] 22, vagy annál kevesebb pontot értek el,
- és/vagy teljesítették a demencia DSM-IV-TR szerinti kritériumait [181].

A betegeket „ON” állapotban értékeltük a szokásos antiparkinson gyógyszerelés mellett. A dopaminerg gyógyszerelés mennyiségét levodopa ekvivalens dózisban (LED) fejeztük ki [105].

10.2.2. A tanulmányban használt pontozó skálák

A betegeket két alkalommal vizsgáltuk meg: egy héttel a DBS beültetés előtt (kiindulási helyzet) és 12 hónappal a műtét után. A PK tüneteinek globális felmérése az MDS-UPDRS és a HYS segítségével történt [126]. A nemrégiben közzétett MDS-UPDRS egy validált skála a Parkinson-kór súlyosságának globális és átfogó értékelésére [146]. Az első nem-motoros részben két kérdése is foglalkozik az alvással kapcsolatos problémák meglétével és súlyosságával: 1.17-es kérdés az éjszakai alvászavarok és az 1.18-as kérdés a napközbeni aluszékonyság felmérésére szolgál. Az MDS-UPDRS ezen két kérdését alapvetően szűrőtesztként fejlesztették ki [135]. Emellett a Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (CGI-S) és a Beteg-által értékelt Globális Összbenyomás - Súlyosság (Patient-rated Global Impression – Severity, PGI-S) skálákat is alkalmaztuk a betegség súlyosságának átfogó meghatározásához.

A nem-motoros tünetek értékeléséhez a Nem Motoros Tünetek Skála (NMSS) mellett a PDSS-2, az Epworth Aluszékonyság Skála (ESS), a Beck Depresszió Kérdőív (BDI-II), a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS), a Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) [340], a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) [132] és az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (ACE) [132] skálákat használtuk. Az alvás zavarok meglétét és súlyosságát PDSS-2-vel határoztuk meg. Az alvásproblémát jelző küszöbérték a PDSS-2 Magyarországon validált verziójában 11 pont [129, 163]. A nappali aluszékonyság mértéke az ESS [159] alapján került meghatározásra, ennek magyarországi határértéke 8 pont [163, 219]. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 Magyarországon validált verziója [168] segítségével mértük fel.

10.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis az IBM SPSS szoftvercsomag (22.0.1-es verzió, IBM Inc, Armonk, NY, USA) felhasználásával történt. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk. Az adatok leírása medián és az interkvartil tartomány (IQR) segítségével történt. Wilcoxon előjel tesztet alkalmaztunk a kiindulási érték és az 1 éves nyomon követés közötti különbségek összehasonlításához. A többszörös összehasonlításból fakadó hibák kiküszöbölése miatt Bonferroni-korrekciót végeztünk. McNemar teszt segítségével vizsgáltuk a dichotom változókban (pl. az alvás problémák hiánya vagy jelenléte, illetve a levodopa használata vagy nem használata) bekövetkező változásokat miközben a többi kategorikus változóhoz χ^2 -próbát használtunk. A statisztikai szignifikancia szintjének a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

10.3. EREDMÉNYEK

10.3.1. Parkinson-kórral kapcsolatos klinikai adatok

A vizsgált populáció 25 Parkinson-kóros betegből [14] állt (18 férfi, életkor: $55,9 \pm 8,7$ év, betegségtartam: $11,0 \pm 4,8$ év, 9 beteg esetében rigid-akinetikus, 6 beteg tremor-domináns és 10 beteg kevert típusú PK). A betegek demográfiai és betegség-specifikus adatai a **10.1.** táblázatban kerültek feltüntetésre.

10.1. táblázat. A mély agyi stimulációs kezelést megelőzően és ez azt követően alkalmazott antiparkinson gyógyszerelés összehasonlítása, illetve a klinikai tünetekben bekövetkező változások bemutatása.

		Preoperatív					Posztoperatív					p-érték	Teszt
		Átlag vagy betegszám	Standard Deviació	Medián	25. percentilis	75. percentilis	Átlag vagy betegszám	Standard Deviació	Medián	25. percentilis	75. percentilis		
Gyógyszeres kezelés	Levodopa dózis (LED mg)	755,7	418,9	780	520	1000	282,9	316,4	250	0	455	0,000	W
	Dopaminagonista dózis (LED mg)	260,3	196,3	300	150	374	213,4	159,6	300	0	320	0,382	W
	Dopaminagonista használat	19 (76%)					18 (72%)					1,000	McN
	MAOI használat	2 (8%)					1 (4%)					0,125	McN
	Levodopa használat	25 (100%)					14 (56%)					0,001	McN
	COMTI használat	15 (60%)					6 (24%)					0,002	McN
	Antiparkinson gyógyszerek (LED mg)	848,9	545,8	814	564	914	480,2	245,0	420	250	594	0,001	W
MDS-UPDRS	Hoehn-Yahr Skála (beosztás 1/2/3/4/5)	0/20/2/3/0					0/18/5/2/0					0,095	χ^2
	PGI-S (1/2/3/4/5/6/7 esetszám/kategória)	0/0/6/10/5/2/2					2/5/11/4/2/1/0					0,000	χ^2
	CGI-S (1/2/3/4/5/6/7 esetszám/ kategória)	0/3/7/5/6/2/2					2/7/10/3/3/0/0					0,001	χ^2
	MDS-UPDRS nM-EDL	15,3	5,3	15	12	18	11,1	7,0	10	7	12	0,004	W
	1.7. kérdés Alvási problémák	2,4	1,3	3	2	3	1,3	1,5	1	0	3	0,003	W
	1.8. kérdés Napközbeni aluszékonyosság	1,8	,8	2	2	2	1,2	1,1	1	0	2	0,063	W
	MDS-UPDRS M-EDL	19,8	9,0	22	12	27	12,4	5,9	12	9	16	0,000	W
	MDS-UPDRS ME	41,3	17,3	39	29	53	31,8	11,2	29	24	40	0,012	W
	MDS-UPDRS MC	6,7	3,6	6	5	9	3,5	2,9	3	2	5	0,000	W
	MDS-UPDRS összpontszám	83,1	27,3	81	63	103	58,8	20,2	55	46	75	0,000	W
Neuro-pszichológiai skálák	BDI-II összpontszám	12,2	5,9	11	7	16	9,5	8,1	7	5	11	0,039	W
	MADRS összpontszám	11,8	5,9	12	8	15	9,3	8,4	6	5	12	0,033	W
	MoCA összpontszám*	23,1	3,5	23	20	26	25,9	3,0	27	24	28	0,220	W
	Mattis összpontszám*	138,2	5,4	140	137	141	140,9	4,1	142	141	144	0,407	W
	ACE összpontszám*	86,4	7,1	87	81	91	86,8	6,5	89	86	90	0,423	W
HRQoL	PDQ-39 SI	29,5	11,5	29	18	40	19,8	16,2	15	9	28	0,002	W

		Preoperatív					Posztoperatív					p-érték	Teszt
		Átlag vagy betegszám	Standard Deviació	Medián	25. percentilis	75. percentilis	Átlag vagy betegszám	Standard Deviació	Medián	25. percentilis	75. percentilis		
Nem-motoros tünetek	NMSS (1. rész, Kardiovaszkuláris problémák)	4,3	4,1	4	0	6	2,5	3,1	1	0	4	0,049	W
	NMSS (2. rész, Alvási problémák)	19,3	9,4	19	14	27	12,2	10,2	9	6	16	0,002	W
	NMSS (3. rész, Hangulatzavar)	12,3	10,0	10	4	22	8,9	13,7	3	1	10	0,038	W
	NMSS (4. rész, Hallucinációk)	0,3	1,2	0	0	0	0,4	1,6	0	0	0	1,000	W
	NMSS (5. rész, Memória problémák)	6,3	6,3	6	1	8	3,4	4,1	2	0	6	0,004	W
	NMSS (6. rész, Gasztrointesztinális problémák)	5,9	6,7	4	2	8	3,6	4,8	2	0	5	0,041	W
	NMSS (7. rész, Vizeléssel kapcsolatos problémák)	9,8	9,6	6	3	14	5,4	5,5	4	1	8	0,042	W
	NMSS (8. rész, Szexuális problémák)	4,3	6,2	0	0	8	4,8	7,7	0	0	8	0,937	W
	NMSS (9. rész, Egyéb problémák)	8,1	6,9	8	2	12	4,2	5,5	2	0	7	0,004	W
	NMSS összpontszám	70,7	32,3	68	46	85	45,6	38,8	40	16	52	0,001	W
	Alvás problémák jelenléte (igen/nem)	13/12					3/22					0,012	McN
	PDSS-2 összpontszám	24,8	9,9	24	17	32	14,2	11,4	10	7	18	0,000	W
	Nappali aluszékonyság jelenléte (igen/nem)	15/10					9/16					0,031	McN
	ESS összpontszám	9,3	5,2	9	6	13	7,1	5,2	5	4	11	0,003	W

Az éjszakai alvásminőség meghatározása során PDSS-2 esetén a küszöbérték ≥ 11 pont, a napközbeni aluszékonyság meghatározása során az ESS skálán a küszöbérték ≥ 8 pont volt.

A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a csillaggal jelzett vizsgálatokat, ahol a nagyobb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel. A statisztikailag szignifikáns változást mutató változókat vastagított betűtípussal emeltük ki.

Rövidítések: **ACE** = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív 2. verzió; **CGI-S** = Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság; **COMTI** = catechol-O-methyl-transferase inhibitor; **ESS** = Epworth Aluszékonyság Skála; **HRQoL** = Egészséggel kapcsolatos életminőség; **LED** = levodopa ekvivalens dózis; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MAOI** = monoamine-oxidase-B inhibitor; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei (II. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **MoCA** = Montreal Kognitív Felmérés; **NMSS** = Nem-motoros Tünetek Skála; **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió, **PDQ-39 SI** = 39 kérdésből álló Parkinson-kór Kérdőív Összesítő Indexe; **PGI-S** = Beteg-által értékelt Globális Összbenyomás – Súlyosság;

Alkalmazott statisztikai tesztek: χ^2 = Chi-négyzet próba; **Mc** = McNemar teszt; **W** = Wilcoxon teszt

10.2. táblázat. A PDSS-2 skálában kétoldali szubtalamikus mély agyi stimulációs kezelés hatására bekövetkező változások.

Kérdés sorszáma	A kérdés neve	Preoperatív					Posztoperatív					p-érték
		Átlag	Standard Deviació	Medián Érték	25. percentil	75. percentil	Átlag	Standard Deviació	Medián Érték	25. percentil	75. percentil	
1	Éjszakai alvás minőség	2,2	1,2	2	1	3	1,5	1,4	1	0	2	0,047
2	Elalvási nehezítettség	1,7	1,3	2	1	3	1,0	1,3	0	0	2	0,280
3	Általvási nehezítettség	2,5	1,3	3	2	4	1,9	1,7	2	0	4	0,445
4	A karok és lábak éjszakai nyugtalansága	1,7	1,2	2	0	3	0,9	1,1	0	0	2	0,044
5	A karok és lábak mozgatói kényszere	1,6	1,4	2	0	3	0,7	1,1	0	0	1	0,043
6	Nyugtalanító éjszakai álmok	0,8	0,9	1	0	2	0,5	1,1	0	0	0	1,000
7	Nyugtalanító éjszakai hallucinációk	0,2	0,5	0	0	0	0,1	0,4	0	0	0	1,000
8	Éjszakai vizelet	2,7	1,1	3	2	4	1,8	1,5	1	1	3	0,137
9	Kényelmetlen érzet mozgásképtelenség miatt	2,1	1,4	2	1	3	0,8	1,1	0	0	1	0,008
10	Fájdalom a karokban és a lábakban	1,6	1,5	1	0	3	0,9	1,1	0	0	2	0,597
11	Izomgörcsök a karokban és a lábakban	1,6	1,3	1	1	2	0,8	1,2	0	0	2	0,042
12	Ébredés után fájdalmas kényszertartás	1,3	1,4	1	0	2	0,8	1,2	0	0	1	0,183
13	Tremor ébredéskor	2,1	1,3	2	1	3	0,8	1,4	0	0	1	0,005
14	Ébredés utáni fáradtságérzet	1,9	1,0	2	1	3	1,4	1,1	1	1	2	0,383
15	Éjszakai horkolás vagy nehézlégzés	0,9	1,2	0	0	2	0,2	0,7	0	0	0	0,166
	Éjszakai motoros tünetek alskála	7,5	4,1	7	5	10	3,6	4,0	3	0	5	0,001
	Éjszakai parkinsonos tünetek alskála	6,3	3,6	6	4	9	3,0	3,7	2	0	4	0,002
	Alvászavar alskála	11,0	4,5	11	8	14	7,6	5,3	7	3	12	0,001
	PDSS-2 összpontszám	24,8	9,9	24	17	32	14,2	11,4	10	7	18	0,000

A statisztikailag szignifikáns változást mutató változókat vastagított betűtípussal emeltük ki.

Rövidítések: PDSS-2 =Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió; a p-érték Bonferroni-korrektúra után (Wilcoxon teszt alapján).

10.3.2. PK súlyossága

Miközben a műtétet követően az antiparkinson gyógyszerek mennyisége szignifikánsan csökkent 814 mg-ról (medián, IQR: 564-914 mg) 420 mg-ra (IQR: 250-594 mg, $p=0,001$), az MDS-UPDRS összpontszáma 81 pontról (medián, IQR: 63-103 pont) 55 pontra (medián, IQR: 46-75 pont, $p<0,001$) javult. Az MDS-UPDRS minden részében szignifikáns mértékű javulás volt megfigyelhető 12 hónappal a DBS kezelés elkezdését követően. A motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) 39 (IQR: 29-53) pontról 29 (IQR: 24-40, $p=0,12$) pontra javult, ami lényegesen meghaladta az skála MCID értékét (3,25 pontot). [290] **(10.1. táblázat)**. Bár a Hoehn-Yahr Skálán mért értékek is javulást mutattak, mégsem érték el a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,095$). Ennek ellenére szignifikánsan több beteg esetében észleltünk enyhe klinikai tünettant (kiinduláskor 3/25, míg az 1 éves posztoperatív követéskor: 9/25 beteg esetében volt a CGI-S pontszám < 4).

10.3.3. Életminőség vizsgálata

Az egészséggel kapcsolatos életminőség is javult 29 (medián, IQR: 18-40) pontról 15 (IQR: 9-28) pontra ($p=0,002$) a PDQ-39 Összesítő Index alapján. (10.1. táblázat). Mivel ez a változás meghaladta a skálára vonatkozó MCID értéket (1,6 pontot) [166], ezért nemcsak statisztikai, hanem klinikai szempontból is jelentős javulásként értékelhető.

10.3.4. Nem-motoros tünetek

Az NMSS alapján a hallucinációk és a szexuális diszfunkció alskálák kivételével minden nem-motoros tünet javulást mutatott 12 hónappal a DBS műtét után. Az NMSS összpontszáma 68 (IQR: 46-85) pontról 40 (IQR: 16-52, $p=0,001$) pontra csökkent, miközben az NMSS Alvászavar alskáláján pedig 19 (IQR: 14-27) pontról 9 (IQR: 6-16, $p=0,002$) pontra történő javulást lehetett megfigyelni. **(10.1. táblázat)**

Kiinduláskor 13 beteg jelzett alvással kapcsolatos problémát (a PDSS-2 összpontszáma ≥ 11), a DBS beültetés után egy évvel már csak 3 ($p=0,012$, McNemar teszt). Eközben a PDSS-2 összpontszáma 24 (IQR: 17-32) pontról 10 (IQR: 7-18) pontra csökkent ($p<0,001$). A PDSS-2 kérdőív 15 kérdése közül szignifikáns javulás 6 részben mutatkozott. A PDSS-2 összpontszámában bekövetkezett javulás meghaladta az általunk meghatározott MCID értéket (3,44 pontot) [291], így klinikailag jelentősnek nyilvánítható.

Az általános alvásminőségében, a végtagokban éjszaka jelentkező nyugtalanságban, az éjszaka előforduló végtagok mozgatósi kényszerében, az éjszakai mozgásképtelenség miatti

kényelmetlen érzetben, éjszakai izomgörcsök jelenlétében és az ébredési tremor jelenlétének fokában volt megfigyelhető szignifikáns javulás Bonferroni-korrektúra után (**10.2. táblázat**). Az alvásminőségbeli javulást az MDS-UPDRS 1.7-es pontja („Alvással kapcsolatos problémák”) is rögzítette (**10.1. táblázat**).

A DBS implantáció előtt 15 beteg jelzett napközbeni aluszékonyságot (ESS összpontszám értéke ≥ 8), ez a betegszám 9-re csökkent egy évvel az operáció után ($p=0.031$, McNemar teszt). Annak ellenére, hogy az ESS összesített pontszáma 9 (IQR: 6-13) pontról, 5 (IQR: 4-11) pontra javult ($p=0,003$) (**10.1. táblázat**), az MDS-UPDRS 1.8-as pontjában vizsgált nappali aluszékonyság tekintetében csak tendenciózus mértékű javulást lehetett megfigyelni.

Mindkét depressziót mérő skála (BDI-II és MADRS) esetében szignifikáns javulás volt kimutatható a műtét után. Mivel a MADRS skálában bekövetkezett javulás meghaladta az MCID értéket (1,9 pontot), a depresszív tünetekben bekövetkezett javulás klinikai szempontból is relevánsnak mondható. Várakozásainknak megfelelően a neurokognitív funkciókat mérő tesztek (MDRS, ACE és MoCA) eredményei nem mutattak változást az operáció után a kiindulási helyzethez képest. (**10.1. táblázat**)

10.4. MEGBESZÉLÉS

Tanulmányunk célja a bilaterális szubtalamikus mély agyi stimuláció alvásminőségre gyakorolt hatásának felmérése volt a PDSS-2 kérdőív felhasználásával. Ismereteink szerint jelen vizsgálat volt az első prospektív tanulmány, mely a PDSS-2 skála segítségével mérte fel az alvászavarokban bekövetkezett változásokat. Mivel a PDSS-2 használatával el lehet különíteni a Parkinson-kórra specifikus alvásminőséget befolyásoló tényezőket, így meg tudtuk határozni, hogy külön-külön mely komponensekre gyakorolt pozitív terápiás effektust a mély agyi stimulációs kezelés. Eredményeink szerint az NMSS alvással foglalkozó részében és PDSS-2 összpontszámában is egyértelmű javulás volt megfigyelhető az éjszakai alvásminőség tekintetében.

PDSS-2-ben vizsgált különböző alvást befolyásoló tényezők közül csak néhány esetében észlelhető szignifikáns javulás a posztoperatív tesztekben. Eredményeink szerint a következő komponensek mutattak egyértelmű javulást: RLS-hez csatlakozó problémák (4-es és 5-ös kérdés: éjszaka a karokban és lábakban jelentkező nyugtalanság, a karokban és lábakban éjszaka jelentkező kényszermozgások), az éjszakai „OFF” tünetek (9-es és 11-es kérdés: kényelmetlenséget okozó éjszakai mozgásképtelenség, a karokban és lábakban

jelentkező izomgörcsök), az ébredéskori tremor (13-as kérdés), és az általános alvásminőség (1-es kérdés).

Annak ellenére, hogy az eredeti PDSS klinimetrikus tulajdonságai eltérnek a PDSS-2-étől (15 vizuális analóg skála vs. 15 Likert-típusú skála, illetve a PDSS-ben magasabb pontszám jelez jobb alvásminőséget vs. a PDSS-2-ben alacsonyabb pontszám jelez jobb alvásminőséget), a DBS implantáció kapcsán bekövetkezett a különböző skálák által jelzett változásokat össze lehet hasonlítani. Hjort és munkatársai 10 STN DBS beültetésen átesett Parkinson-kóros beteget vizsgáltak. Eredményeik 31,9%-os javulást igazoltak a PDSS skálán (79,8 pontról 105,3 pontra javult) [360]. Chahine és munkatársai 17 beteget (12 unilaterális és 5 bilaterális DBS) vizsgáltak és hat hónappal a DBS beültetés után 30,5% javulást észleltek a PDSS-en (94,2 pontról 122,9 pontra) [359]. Jelen vizsgálatunkban a PDSS-2 pontszám 24-ről 10 pontra javult (medián), ami 58,3%-os javulást jelent. A fent említett PDSS és PDSS-2 skálák közötti különbségek ellenére elmondható, hogy a kétoldali STN DBS kedvező hatást gyakorol az éjszakai alvásminőségre.

Ismereteink szerint az eredményeink publikálásáig kizárólag egyetlen tanulmányban használták az MDS-UPDRS skálát az STN DBS implantációhoz köthető változások kimutatására (PubMed kulcsszavak: MDS-UPDRS és DBS, keresés: 2015. január 4.). Chou és munkatársai az MDS UPDRS segítségével a motoros és a nem-motoros tünetek változását mérték fel hat hónappal az STN DBS beültetést követően [282]. Annak ellenére, hogy mind a motoros és mind a nem-motoros tünetek tekintetében javulást észleltek a műtét előtti állapothoz képest [282], külön megvizsgálva az MDS-UPDRS alvásproblémákkal foglalkozó részét (1.7-es kérdés) már nem igazoltak szignifikáns javulást. Ezzel ellentétben a jelen tanulmányban 12 hónappal a stimuláció elkezdését követően az MDS-UPDRS segítségével is egyértelmű javulást mutattunk ki az éjszakai alvásminőség tekintetében a Bonferroni-korrekció után is. A két vizsgálat egymástól eltérő eredményei azzal magyarázható, hogy különböző volt a két vizsgálatba bevont betegszám (20 beteg vs. 25 beteg) és a követési idő (6 hónap vs. 12 hónap), illetve a kiértékeléshez is más statisztikai tesztek kerültek felhasználásra (parametrikus vs. non-parametrikus). Feltehetőleg a hosszabb követési időnek köszönhető, hogy tanulmányunkban markánsabb javulást láttunk az MDS-UPDRS 1. részét vizsgálva (5 pont-medián vs. 3,1 pont-átlag).

Eredményeink szerint az alváshoz hasonlóan a legtöbb vizsgált nem-motoros tünet, úgymint a depresszió, a gasztrointesztinális problémák és a vizeléssel kapcsolatos problémák, is javultak egy évvel a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimulációs során. Habár a mintánk

elemszáma kicsinek mondható, a motoros tünetek javulásának mértéke egy korábban közölt nagy elemszámú randomizált vizsgálattal összevetve hasonló. Ezen vizsgálatok még az eredeti UPDRS skálát használták [101, 361].

10.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A szubtalamikus mély agyi stimuláció nemcsak a klinikailag releváns alvási problémákat képes befolyásolni, de javítja az általános alvásminőséget is. Ez a kedvező hatás konzekvensen kimutatható a PDSS-2, az NMSS és az MDS-UPDRS skálák segítségével.

Bár elsődleges célunk az STN DBS kezelés alvászavarra kifejtett hatásának a megismerése volt, vizsgálatunk alkalmas a Pécsi Tudományegyetemen elvégzett mély agyi stimulációs műtétek klinikai eredményességének megítélésére is. Egy 2010-ben „rég” skálákkal végzett vizsgálatunkhoz hasonlóan [43], az irodalmi adatok által elvárható mértéket több esetben meghaladó javulást észleltünk a PK motoros (MDS-UPDRS ME és M-EDL) és nem motoros tünetekben (MDS-UPDRS nM-EDL, BDI-II, MADRS, PDSS-2), illetve az életminőség (PDQ-39) tekintetében.

11. A KÉTOLDALI MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE A MUNKAKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉBEN

A szubtalamikus mély agyi stimuláció (STN DBS) a gyógyszeresen már nem megfelelően kontrollálható PK tüneteinek kezelésére alkalmas eljárás [39, 72, 101, 102]. A kardinális tünetek (bradikinézia, tremor, rigor) javítása mellett az STN DBS drámaian és tartósan képes megnyújtani az „ON” időt [43, 348] miközben az egészséggel összefüggő életminőséget (HRQoL) is kedvezően befolyásolja [362, 363]. Mivel a módszernek igen magas a hatékonysága és viszonylag alacsony a mellékhatás profilja, így az utóbbi évtizedben igen elterjedt eljárássá vált [45].

Az aktuális irányelvek szerint a gyógyszer-rezisztens tremor és a gyógyszerekkel már nem megfelelően kezelhető motoros fluktuációk estén indikált az STN DBS kezelés. Ezért nem meglepő, hogy az átlagos betegségtartam a műtetre kerülés idején hozzávetőlegesen 15 év [102]. Ekkorra a betegek életminősége (HRQoL) és szociokulturális helyzete a legtöbb esetben már nagy mértékben és nehezen visszafordítható módon károsodott [25]. Általánosságban elmondható, hogy a hosszabb betegségtartammal párhuzamosan egyre gyakrabban találkozunk levodopa rezisztens és ezért DBS kezelés által már nem befolyásolható tünetekkel (például poszturális instabilitással, neurokognitív zavarral, dysarthriával, stb.). A betegségtartam növekedésével nemcsak a motoros és a nem-motoros tünetek mutatnak progressziót, hanem a betegek munkaképessége is drasztikusan lecsökken és ezzel párhuzamosan a szociális izoláció is egyre nagyobb problémává válik. Ezért a betegszelekció egyik legfontosabb kérdése a sebészeti beavatkozás megfelelő időzítése [38, 72]. Ha a DBS implantáció túl későn történik, akkor olyan DBS kezelésre rezisztens tünetek is megjelenhetnek és súlyossá válhatnak, melyek ronthatják a műtét eredményességét. Ezzel szemben a túl korai műtét során olyan betegeket is megoperálhatunk, akiknél a parkinsonos tünetek ideálisan beállított gyógyszeres terápiával még jól kezelhetőek lennének kitéve őket egy „felesleges” műtéti kockázatnak. Továbbá túl korai műtétnél fennállhat annak a veszélye is, hogy nem Parkinson-kóros betegek is bekerülhetnek a műtéti programba mivel a Parkinson plusz szindrómák atípusos tünetei a betegség korai fázisában még akár rejtve is maradhatnak.

A 2013-ban publikált német-francia EarlyStim egy olyan multicentrikus vizsgálat [364] volt, mely a jelenleginél korábbi fázisában alkalmazott STN DBS kezelés hatékonyságát vizsgálta Parkinson-kórban. Eredményeik szerint a kétoldali STN DBS hatékonyabbnak

bizonyult az „optimális” gyógyszeres kezelésnél [364]. Ebben a prospektív vizsgálatban a bevont Parkinson-kóros betegeket STN DBS és optimális per os gyógyszeres kezelési ágra randomizálták. Eredményeik szerint az STN DBS kezelésben részesült betegek életminőségében szignifikánsan nagyobb mértékű javulás volt igazolható (-7,8 pontos javulás PDQ-39 skálán), mint az optimális gyógyszeres kezelésben részesülő csoportnál (+0,2 pontos rosszabbodás, $p=0,002$) [364]. Az EarlyStim vizsgálat kutatócsoportja azt állítja, hogy jól szelektált esetekben, ahol a korai fluktuáció már befolyásolja az életminőséget és a szociokulturális funkciókat, az STN DBS hatékonyabb lehet az optimális gyógyszeres kezelésnél [364-366]. A fent ismertetett eredmények ellenére heves vita bontakozott ki szakmai berkekben a mély agyi stimuláció „korai” alkalmazását illetően, ugyanis egyes vélemények szerint a jelentős különbséget a per os gyógyszeres kezelésben részesülő csoportnál felmerülő placebo effektus is eredményezhette [367, 368].

11.1. CÉLKITŰZÉS

Az EarlyStim eredményeit alapul véve, jelen vizsgálatunkban azt próbáltuk megállapítani, hogy az STN DBS kezelésnek van-e hatása a Parkinson-kóros betegek munkaképességére. Az elsődleges kérdésfelvetésünk az volt, hogy a műtét idejében is fennálló aktív munkavégzés a STN DBS kezelés hatásfokát megnövelheti –e, illetve ezzel párhuzamosan a mély agyi stimuláció segíthet –e a betegeknek a munkaképességük megőrzésében.

11.2. MÓDSZEREK

11.2.1. Betegek

Jelen vizsgálatunkba olyan betegek kerültek bevonásra, akik a Pécsi Tudományegyetemen estek át STN DBS beültetésen és szerepeltek a PTE KK Neurológiai Klinika prospektív DBS regiszterében. Minden beteg aláírta a Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Kutatás-etikai Bizottsága által engedélyezett beleegyező nyilatkozatot. A betegek STN DBS műtétre való alkalmasságának megállapítása a következők szerint történt:

- teljesítették az Egyesült Királyság Agybank diagnosztikus kritériumait [14];
- minimum 5 éves dokumentált betegségtartammal rendelkeztek;
- 75 év alattiak voltak;

- az optimális gyógyszeres kezelés mellett is jelen volt olyan mértékű parkinsonos tünet vagy diszkinézia, mely a mindennapi aktivitást korlátozta;
- nem állt fenn demencia vagy más gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető major pszichiátriai betegség;
- nem állt fenn idegsebészeti ellenjavallat.

A demencia felmérése a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) Magyarországon is validált verziója [132] alapján történt. Ha az MDRS skálán ≤ 125 pontot ért el a beteg [132], és/vagy teljesítette a DSM-IV-TR demenciára vonatkozó kritériumait [181], akkor az STN DBS kezelést szakmailag kontraindikáltnak tekintettük.

Elsőként azokat a betegeket választottuk ki regiszterünkéből, akiknél minimum 2 év nyomon követés állt rendelkezésünkre a DBS műtét után és akik a műtét idején aktívan dolgoztak. A betegek beválasztási kritériumként szolgáló életkora az EarlyStim tanulmányhoz hasonlóan 18-60 évben került meghatározásra [366]. Annak megállapítása, hogy a betegek a műtét időpontjában aktívan végeztek munkát, direkt rákérdezés alapján történt. Aktív munkavégzésként csak a rendszeres (≥ 1 alkalom/hét), vagy rész, vagy teljes időben végzett munkát tekintettük.

A munkaképességet a következő csoportokba osztottuk be:

- Teljes idejű munkavégzés (rendszeres munkavégzés, 5 nap/hét és 8 óra/nap)
- Munkavégzés részidőben (rendszeres munkavégzés, 1-5 nap/hét, 4-8 óra/nap)
- Betegség miatt nem dolgozó
- Nem a betegség miatt nem dolgozó (pl. öregségi nyugdíjas)
- Soha nem dolgozott

Azokat a betegeket nem tekintettük aktív munkavégzőknek, akik csak házimunkát végeztek, illetve hobbiszerű, nem fizetett tevékenységet folytattak, vagy heti 1 alkalomnál ritkábban végeztek munkát. Összesen 20 Parkinson-kóros beteget találtunk regiszterünkben, akik megfeleltek a fent említett kritériumoknak. Ezeket a betegeket az „aktívan dolgozó” csoportba soroltuk.

Az összehasonlítás érdekében további 20 olyan beteget választottunk ki a regiszterünkéből egy egyedi fejlesztésű program segítségével, akik a műtėti beavatkozás időpontjában nem végeztek aktív munkát („nem dolgozó” csoport). A használt program minden „aktívan dolgozó” csoportba tartozó beteg mellé választott egy párt, akinél az életkor, a betegség tartama és a fluktuáció időtartama is hasonló volt (± 2 év), továbbá a betegség típusa is megegyezett (tremor-domináns vs. rigid-akinetikus típus). Az így kiválasztott betegek a

„nem dolgozó” csoportba kerültek. A párválasztó program segítségével automatikusan, előre nem szelektált módon, képeztünk egy „nem dolgozó” csoportot, melynek tagjai jól összehasonlíthatóak az „aktívan dolgozó” csoport alanyaival.

11.2.2. A vizsgálatban alkalmazott tesztek

A munkaképességbeli és az egészséggel összefüggő életminőségbeli változások voltak az elsődleges végpontok. A fő célkitűzésünk az volt, hogy felmérjük, hogy 2 évvel a DBS kezelést követően milyen arányban tartották meg munkaképességüket azok a betegek, akik műtét időpontjában aktív munkát végeztek. Továbbá azt is vizsgáltuk, hogy hány beteg tért vissza a munka világába, akik a műtét időpontjában aktív munkát már nem végeztek.

Az életminőség (HRQoL) meghatározásához az EuroQol tesztet (EQ-5D) alkalmaztuk. A Parkinson-kóros tünetek súlyossága Hoehn-Yahr Skála (HYS) és az Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS) alapján került felmérésre [140]. Tanulmányunkban másodlagos kimenetelként vizsgált egyik legfontosabb tényező a UPDRS 3. része (motoros tünetek vizsgálata) volt [140], melyet ON állapotban a gyógyszeres kezelés mellett és a műtétet követő időszakban bekapcsolt stimulátor mellett vettünk fel. További másodlagos végpont a napi aktivitásban bekövetkezett változás volt, melyet a UPDRS 2. része, és a Schwab England Skála (SES) segítségével vizsgáltunk [170]. A betegek neuropszichológiai státusza az MDRS és a MADRS segítségével került felmérésre.

Minden a vizsgálatban használt értékelő skálát három alkalommal vettünk fel (kiindulási állapot: a műtét előtt 1 héttel, majd 12 és 24 hónappal a műtétet követően). Mindhárom alkalommal a betegekről videofelvétel is készült, mely alapján a UPDRS 3. része (kivéve a rigorra vonatkozó kérdést) és a HYS ismételten kiértékelésre került egy a betegekre és a vizsgálati időzítésre vonatkozóan vak vizsgáló segítségével. Az antiparkinsonos gyógyszerek mennyiségére vonatkozóan levodopa ekvivalens dózist (LED) számoltunk [105].

11.2.3. Statisztika

Minden statisztikai analízist IBM SPSS szoftvercsomag (IBM Inc, USA, 22.0.1-es verzió) segítségével végeztük el. A statisztikai szignifikancia szintjét 0.05-ben határoztuk meg. Mivel a legtöbb paraméter nem követte a normál eloszlást, így non-parametrikus tesztek alkalmaztunk és az eredményeket a medián értékkel és az interkvartil tartománnyal együtt mutatjuk be.

A csoportokban bekövetkező változások kiértékeléséhez (kiindulási állapot vs. 12 vs. 24 hónapos után követés) a Friedman-tesztet használtunk. A csoportok közötti különbségeket

(pl. 'aktívan dolgozó vs. „nem dolgozó” csoport) Mann-Withney teszt segítségével analizáltuk. A dichotom változók értékeléséhez McNemar-tesztet alkalmaztunk.

A többszörös összehasonlítás problémáját elkerülendő, ezt követően vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA vizsgálatot is végeztünk. A modell első faktora 2 szintű és független (a vizsgált alanyaknak van vagy nincs munkája a műtét elvégzésekor), míg a második faktor 3 szintű és ismétlődő (kiindulási állapot, 12 hónapos és 24 hónapos kontroll). Mivel az ANOVA minden időpontban képes megmutatni a két csoport közötti különbséget, a többszörös statisztikai elemzés problémaköre csökkenthető. Korábbi statisztikai elemzések kimutatták, hogy bizonyos esetekben a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA használható a normál eloszlást nem követő adatok esetében [323-325], így az esetünkben is.

11.3. EREDMÉNYEK

11.3.1. Betegpopuláció jellegzetességei

A végső analízishez 20 betegpár adatait használtuk fel. A korábban részletezett betegpárosításon alapuló módszernek köszönhetően a legfőbb Parkinson-kórt jellemző adatok jól összevethetőek voltak (pl. életkor, nem, betegségstartam, betegség típus és HYS stádium). (11.1. táblázat).

Az antiparkinsonos gyógyszerek dózisa, a parkinsonos motoros tünetek súlyossága (UPDRS-3), a major neuropszichiátriai tünetek jelenléte (MADRS, MDRS) és a HRQoL (EQ-5D és VAS) is hasonló volt a kiinduláskor a két betegcsoportban. (11.2. táblázat)

11.3.2. Munkaképesség

Az „aktívan dolgozó” csoportban kiinduláskor 18 beteg teljes munkaidőben végzett munkát és 2 beteg részmunkaidőben. Két évvel a DBS beültetés után az „aktívan dolgozó” csoportból 16 beteg (80%) volt még mindig aktív (teljes munkaidő: 8 beteg, részmunkaidő: 8 beteg). A munkaviszony megszakításának okai a nyugdíjkorhatár elérése (n=1), és a Parkinson-kórral összefüggő problémák voltak (pl. fáradékonyság, fluktuáció, n=3), melyek a DBS kezelés ellenére is negatívan befolyásolták a betegek munkaképességét.

11.1. táblázat. A vizsgálatba bevont személyek mély agyi stimulátor beültetést megelőző jellemzői.

	„aktívan dolgozó” csoport (a műtét idején)					„nem dolgozó” csoport (a műtét idején)					p érték
	Medián vagy esetszám	25. percentilis	75. percentilis	Átlag	SD	Medián vagy esetszám	25. percentilis	75. percentilis	Átlag	SD	
Kor	53	50	56	52,6	4,4	53	50	57	53,1	4,3	0,735
Nem	15F/5N					15F/5N					NA
Betegség-tartam (években)	8	7	10	8,2	1,8	8	7	10	8,2	1,6	0,934
Levodopa használat időtartama (években)	6	5	8	6,8	2,1	7	6	8	6,9	1,5	0,619
Fluktuáció megjelenése óta eltelt idő (években)	4	3	6	4,8	2,1	5	4	6	4,9	1,5	0,619
PK típus (tremor-domináns/rigid-akinetikus)	9T/11RA					9T/11RA					NA
HYS – 1	0					0					0,519
HYS – 2	7					9					
HYS – 3	13					11					

Minden statisztikai analízishez Mann-Whitney tesztet használtunk, kivéve a HYS értékelését, ahol χ^2 -próbát alkalmaztuk.

Rövidítések: **F**= férfi; **HYS** = Hoehn-Yahr Skála; **N**= nő; **NA**= nem alkalmazható; **PK** =Parkinson-kór; **RA** = rigid-akinetikus Parkinson-kór; **SD**=standard deviáció; **T** = tremor domináns;

11.2. táblázat. A kétoldali STN DBS kezelés hatására az „aktívan dolgozó” és a „nem dolgozó” csoportokban elért változások összehasonlítása az életminőség (HRQoL) és a fő parkinsonos tünetek tekintetében

		„Aktívan dolgozó” csoport (a műtét idején)						„Nem dolgozó” csoport (a műtét idején)						Csoportok között (Mann-Whitney teszt, p-érték)
		Medián érték	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Friedman-teszt (p-érték)	Medián érték	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Friedman-teszt (p-érték)	
EQ-5D*	Kiindulás	0,477	0,116	0,605	0,391	0,307	<0,001	0,429	0,255	0,666	0,411	0,308	<0,001	0,779
	1 év	0,660	0,530	0,770	0,661	0,163		0,507	0,439	0,691	0,543	0,183		0,035
	2 év	0,687	0,620	0,811	0,710	0,138		0,587	0,482	0,742	0,606	0,191		0,045
EQ-VAS*	Kiindulás	70	55	80	68,1	14,0	<0,001	67	50	79	64,4	17,7	<0,001	0,495
	1 év	84	71	93	80,4	14,9		70	60	82	69,4	16,2		0,037
	2 év	88	77	90	81,2	15,0		73	60	80	71,5	14,9		0,021
SES*	Kiindulás	70	60	80	71,5	11,8	<0,001	70	65	80	71,0	15,5	0,002	0,845
	1 év	80	75	90	82,0	11,5		80	70	80	76,5	11,8		0,153
	2 év	80	80	90	81,5	11,4		70	59	80	68,9	11,9		0,001
UPDRS-3	Kiindulás	25	22	29	25,6	6,3	<0,001	24	19	30	23,9	7,2	<0,001	0,506
	1 év	22	18	26	22,1	5,3		22	18	27	22,0	6,3		0,839
	2 év	22	17	24	20,8	5,0		20	17	26	20,8	6,4		0,860
UPDRS-2	Kiindulás	15	14	19	15,4	4,7	<0,001	15	12	19	14,9	5,3	<0,001	0,724
	1 év	13	10	17	12,9	4,3		16	10	19	14,8	6,3		0,243
	2 év	12	9	16	12,2	4,9		15	11	19	15,1	6,9		0,116
MADRS	Kiindulás	7	6	10	7,9	3,8	0,020	8	5	9	7,9	3,2	0,590	0,744
	1 év	6	5	9	6,8	2,6		7	5	10	7,4	3,5		0,395
	2 év	5	5	7	5,7	1,6		7	5	10	7,4	3,2		0,066
MDRS	Kiindulás	135	130	139	134,5	5,6	0,246	136	130	143	136,1	6,2	0,215	0,342
	1 év	134	128	136	133,1	5,8		133	127	140	133,1	6,2		0,903
	2 év	134	130	137	132,7	6,3		133	127	140	133,2	6,2		0,839
LED	Kiindulás	905,0	780,0	1060,0	972,9	379,2	<0,001	950	750	1000	925,0	265,3	<0,001	0,903
	1 év	475,0	325,0	700,0	535,1	315,0		509,0	400,0	678,5	559,7	216,6		0,447
	2 év	500,0	375,0	700,0	552,5	250,5		525,0	406,0	700,0	575,0	186,5		0,463

A skálákon az alacsonyabb pontszám jelent jobb teljesítményt, kivéve a csillaggal jelölt skálákat, ahol a magasabb értékek. A Friedman-tesztet a csoportokon belüli változások értékeléséhez használtuk (a kiindulási állapot és az 1. és a 2. évi után követés összevetése). A Mann-Whitney tesztet használtunk a csoportok közötti különbségek értékeléséhez (pl. az „aktívan dolgozó” vs. „nem dolgozó” csoport között). Bonferroni-korrektció utáni p értékek kerültek bemutatásra. Az „aktívan dolgozó” és a „nem dolgozó” csoport közötti szignifikáns különbségeket félkövér betűtípussal jelöltük.

Rövidítések: **EQ-5D** = EuroQol eszköz az életminőség méréseire; **EQ-VAS** = az EuroQol eszközhöz tartozó vizuális analóg skála; **LED** = Levodopa ekvivalens dózis; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDRS** = Mattis Demencia Pontozó Skála; **SES** = Schwab-England Skála; **UPDRS-2** = Mindennapi életvitel skála (UPDRS 2. része); **UPDRS-3** = Motoros tünetek vizsgálata (UPDRS 3. része);

Annak ellenére, hogy mind kiinduláskor, mind két évvel a DBS beültetést követően a betegek motoros tünetei és a mindennapi aktivitás foka hasonló volt a két csoportot összevetve, a „nem dolgozó” csoportból csak egyetlen beteg (5%) tért vissza az aktív munka világába (McNemar teszt; $p < 0,01$).

11.3.3. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

Mindkét csoport hasonló HRQoL értékkel rendelkezett kiinduláskor (EQ-5D index érték: 0,477 és 0,429, medián érték, $p > 0,05$). Ezek az értékek a magyar populációra jellegzetes 25. percentil alattinak tekinthetők [223], ugyanis a 45-54 és 55-64 éves korcsoportban meghatározott 25 percentil népességi normál értékek a következők: 0,69 és 0,62. A bilaterális STN DBS implantáció után az EQ-5D index szignifikáns javulást mutatott mindkét csoportban (**11.2. táblázat**, Friedman teszt) egyértelműen meghaladva az MCID határértékét (0,0705-t) [178]. Emellett 2 évvel az operációt követően az „aktívan dolgozó” csoport életminősége szignifikánsan jobb volt, mint a „nem dolgozó” csoporté (0,687 vs. 0,587, medián, Mann-Whitney teszt, $p < 0,045$, **11.2. táblázat**), és ez a különbség klinikailag is jelentős mértékű. Tehát a két csoportot összehasonlítva az elsődleges végpont (HRQoL) tekintetében nagyobb mértékű javulás figyelhető meg az „aktívan dolgozó” csoport esetén. Bonferroni korrekció után az ANOVA alkalmazása szintén alátámasztotta, hogy 2 évvel az operáció után a HRQoL kedvezőbb az „aktívan dolgozó” csoportban, mint a „nem dolgozó” csoportban.

11.3.4. Másodlagos végpontok

A motoros tüneteket UPDRS-3 szerint vizsgálva mindkét csoportban hasonló eredményeket kaptunk a kiindulásnál, illetve hasonló javulást tapasztaltunk 2 évvel az operációt követően. Mivel a UPDRS-3 skálán az általunk észlelt javulás elérte az MCID értéket (2,7 pont [142]), így ez a javulás klinikailag jelentősnek mondható. Két évvel a sebészi beavatkozás után a motoros tünetek súlyossága továbbra is hasonló mértékű volt az „aktív dolgozó” és a „nem dolgozó” csoportban. Továbbá a két vizsgált csoportban a mindennapi aktivitás fokát (UPDRS-2), és az antiparkinsonos szerek szedését tekintve is hasonló adatokat kaptunk. A MADRS skála értékelése (Friedman-teszt) során találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között, a MADRS értékek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak az „aktívan dolgozó” csoportban, mint a „nem dolgozó” csoport esetében. Azonban a Bonferroni-korrekció után, illetve az ANOVA alkalmazásával már nem volt meghatározható különbség a depresszió mértékében (MADRS) a két csoport között, ezért ezt nem tekintettük statisztikailag relevánsnak.

11.4. MEGBESZÉLÉS

Elsődleges célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció munkaképesség megőrzésére gyakorolt hatását Parkinson-kórban. A tanulmányunkban azokat a fiatal betegeket (<60 év) válogattuk be, akik legalább két éves nyomon követéssel rendelkeztek az STN DBS implantációt követően. Az „aktívan dolgozó” csoportban résztvevő betegek a műtét idején aktív munkát végeztek, de munkaképességüket a motoros tünetek (pl. tremor, motoros fluktuáció) már érdemben befolyásolták. A „nem dolgozó” csoportba olyan betegeket választottunk be, akik hasonló kiindulási paraméterekkel rendelkeztek, mint az „aktívan dolgozó” csoport betegei, így megbízhatóan tudtuk a két csoportot összehasonlítani.

Célunk az volt, hogy felmérjük az STN DBS hatékonyságát azoknál a betegeknél, akiknek a műtét időpontjában aktív munkájuk volt, és azoknál, akik a műtét időpontjában már nem végeztek aktív munkát. A tremor-domináns esetekben a gyógyszeres kezeléssel már nem uralható remegés, a rigid-akinetikus esetekben a kifejezett motoros fluktuációk képezték a műtéti indikációt. Az automatikus párképzésen alapuló módszernek köszönhetően a két vizsgált csoportban azonos volt a rigid-akinetikus és a tremor-domináns esetek száma.

A tanulmányunk egyik legfontosabb megállapítása az volt, hogy a műtét időpontjában aktívan dolgozó betegek 80%-a 2 évvel a műtétet követően is még megőrizték a munkaképességüket. Azonban a „nem dolgozó” csoportból csak egyetlen beteg tért vissza a munka világába a sikeres beavatkozás ellenére. Így levonhatjuk azt a következtetést, hogy a DBS kezelés szerepet játszhat a munkaképesség megőrzésben, ha a műtét időpontjában a beteg még aktívan munkát végez. Ellenben, ha a DBS beültetésre a munkaképesség elvesztése után kerül sor, ekkor a DBS kezelés már nem feltétlenül elégséges ahhoz, hogy segítsen a betegeknek visszatérni a munka világába.

További elsődleges végpontnak az életminőségben bekövetkező változást tekintettük. Az „aktívan dolgozó” csoport betegei esetében nagyobb mértékű életminőségbeli javulást tapasztaltunk, mint a „nem dolgozó” csoport betegei esetén, annak ellenére, hogy mindkét csoportban hasonló javulás volt észlelhető a motoros és a főbb nem-motoros tünetek terén. Ez az adat arra utalhat, hogy a DBS műtét idején meglévő munkaképesség pozitív prediktív faktorként szerepelhet a hosszú távú műtéti kimenetel szempontjából.

A másodlagosan vizsgált tényezők közül különbséget csak a MADRS skála értékeiben találtunk a két csoport között, az „aktívan dolgozó” csoportban szignifikáns javulás észlelhető,

de mivel ezt az ANOVA nem erősítette meg, így ezen eredményünket klinikailag és statisztikailag irrelevánsnak tekintjük.

Tisztában vagyunk tanulmányunk korlátaival: a relatíve kis mintaszám és a nem placebo kontrollált, kettősvak, randomizált multicentrikus felépítés okozta limitációkkal. További nagy esetszámú, randomizált és kontrollált vizsgálat szükséges a feltételezéseink megfelelő evidenciával történő igazolására.

11.5. KÖVETKEZTETÉSEK

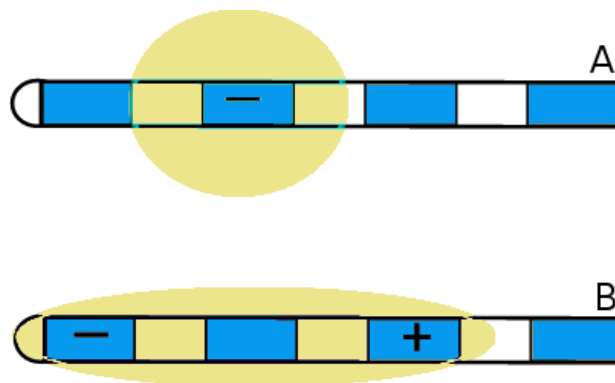
Az EarlyStim vizsgálat alapján feltételezhető, hogy a „korai” DBS implantáció kedvező hatást gyakorolhat a betegek szociokulturális működésének megőrzésére. Azonban eddig a DBS kezelés munkaképességre specifikusan gyakorolt hatása nem volt kellőképpen tisztázott.

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a korán elvégzett DBS implantáció az aktív munkát végző betegek esetén segíthet megőrizni a munkaképességet. Bizonyítottuk, hogy az aktív munkavégzés a kétoldali mély agyi stimuláció hosszú távú eredményességét kedvezően befolyásolja. Az STN DBS kezelés az aktív munkát végző betegek esetében egy markánsabb életminőségbeli javulást eredményez, mint azoknál a betegeknél akik a műtét időpontjában már nem végeznek munkát. Ráadásul azon betegek, akik munkaképességük elvesztése után esnek át a DBS beültetésen, ritkán térnek vissza a munka világába annak ellenére, hogy a klinikai tünetekben hasonló mértékű javulást mutatnak. Véleményünk szerint a műtét időpontjában fennálló munkaképesség pozitív prediktív faktorként szerepelhet és jó műtéti kimenetelt jelezhet előre, azonban a hipotézisünk igazolására nagyobb esetszámú megfelelően felépített multicentrikus és randomizált vizsgálat szükséges.

12. AZ UNIPOLÁRIS ÉS A BIPOLÁRIS STIMULÁCIÓS MÓDOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHAISONLÍTÁSA PARKINSON-KÓRBAN

A bilaterális szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságát a gyógyszeresen már nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór esetében [369, 370] számos randomizált kontrollált tanulmány [101, 103] és meta-analízis [102, 371, 372] bizonyította. A stimuláció által kiváltott mellékhatásokat és a klinikai tüneteket alapul véve, kétféle stimulációs mód alkalmazható a megfelelő terápiás effektus elérése érdekében: az unipoláris és a bipoláris stimuláció.

Az unipoláris stimuláció esetén az agyba beültetett elektródán egy vagy több kontaktot programozunk katódként (negatív pólusként), miközben a beültetett impulzusgenerátor borítása a pozitív kontakt. Ezzel szemben bipoláris stimuláció esetén a pozitív és a negatív kontakt is a beültetett elektródán található. Az áram által ingerelt agyszövet eloszlása eltérő a két stimulációs mód esetén: Az unipoláris stimuláció radiális (sugárirányú) áramterjedést eredményez és ezért az elektróda körül egy megközelítőleg gömb alakú területen relatíve nagy mennyiségű agyszövet aktiválódik a stimuláció alatt [373]. Ezzel ellentétben a bipoláris módban az elektromos áram nem gömbszerűen terjed, így sokkal kisebb és jobban fókuszált területet stimulálunk, aminek a hatásmaximuma az elektróda közelében van [374]. (12.1. ábra). Mivel a bipoláris stimulációs mód főleg az elektróda közeli területeket ingerli, ezért a szomszédos agyi struktúrákra sokkal kisebb eséllyel terjed át a leadott áram. Következésképpen a bipoláris stimuláció mellett sokkal kevesebb stimuláció-függő mellékhatás jelentkezik.



12.1. ábra. Az unipoláris (A) és a bipoláris (B) stimulációs módok sematikus összehasonlítása

A klinikai gyakorlatban a betegeink 90%-nál mégis az unipoláris stimulációs módot alkalmazzuk [371, 372], mivel kisebb energia felhasználásával képes megfelelő tüneti hatást elérni a betegek döntő részénél. A gyakorlatban bipoláris stimulációs módra főleg akkor váltunk, amikor az unipoláris stimulációs mód alkalmazásával más módon nem kezelhető stimuláció-függő mellékhatást tapasztalunk.

12.1. CÉLKITŰZÉS

A klinikai gyakorlatban jól ismert tény, hogy ugyanazon klinikai hatás eléréséhez magasabb stimulációs amplitúdó (feszültség) szükséges bipoláris módban, mint unipoláris stimuláció esetében [372]. Jelen vizsgálat célkitűzése az volt, hogy számszerűsítse a két ingerlési mód közötti különbséget és hogy meghatározzuk, miként lehet váltani a két ingerlési mód között.

12.2. MÓDSZEREK

12.2.1. Betegek

A vizsgálatba 21 idiopátiás Parkinson-kóros beteg került bevonásra (12 férfi, átlagéletkor $61,8 \pm 7,1$ év). Mindegyik beteg teljesítette az Egyesült Királyság Agybank kritériumait [14], a betegek átlagosan $3,3 \pm 1,5$ évvel a vizsgálat előtt estek át bilaterális STN DBS beültetésen. (12.1. táblázat) A Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottságának engedélyének (3619.316-24996/KK41/2009) megfelelően minden páciens írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően vett részt a vizsgálatunkban. Az STN DBS kezelés minden beteg esetében stabil és jelentős mértékű javulást eredményezett. A stimulációs paraméterek több mint egy éven keresztül változatlanok maradtak, és a posztoperatív elvégzett MRI vizsgálat is igazolta az elektródák megfelelő pozícióját.

12.1. táblázat. A tanulmányba beválogatott Parkinson-kóros betegek főbb adatai.

	Jellemzők
Életkor (év)	$61,8 \pm 7,1$
Parkinson-kór típusa (T/R/K)	2/7/12
Nem (férfi/nő)	12/9
Betegségtartam (év)	$14,8 \pm 5,5$
A vizsgálat és az operáció között eltelt idő (év)	$3,3 \pm 1,5$
SES („ON” gyógyszerelésben, „ON” stimulációban)	$86,1\% \pm 7,1\%$
UPDRS-3 („ON” gyógyszerelésben, „ON” stimulációban)	$16,6 \pm 6,5$
UPDRS-3 („OFF” gyógyszerelésben, „ON” stimulációban)	$25,8 \pm 7,7$

A PK típusa lehet tremor domináns (T), rigid-akinetikus (R) és kevert (K) forma. A mindennapi életvitelt a Schwab és England Skálával (SES) mértük. A UPDRS-3 az Egységes Parkinson-kór Pontozó Skála motoros tünetek vizsgálatára vonatkozó része.

12.2.2. Vizsgálat menete

A DBS klinikai hatásosságának megítélése éjszakai gyógyszermegvonás (>12 h) után az úgynevezett „praktikus OFF” állapotban történt [148]. A tremort, a bradikinéziát és a rigiditást a felső végtagokon a UPDRS 20, 22, és 23-as kérdései alapján mértük. Minimum 30 perccel a beteg vizsgálat megkezdése előtt mindkét elektródon a feszültséget 0 Voltra csökkentettük, miközben a frekvenciát 130 Hz-re, és az impulzushosszt 60 μ s-ra állítottuk. Ilyen módon 30 perces várakozást követően értük el a „praktikus” gyógyszermentes és kikapcsolt stimulációs állapotot. A 0 Volttal történő stimulációt tekintettük a kiindulási állapotnak.

A vizsgálatot random módon meghatározott bipoláris vagy unipoláris stimulációval kezdtük a súlyosabb parkinsonos tüneteket mutató oldallal ellentétes elektródán. Az unipoláris stimuláció esetén a legjobb terápiás effektust mutató (a krónikus stimuláció alatt alkalmazott) kontakt volt a katód, anódként a generátor borítása szolgált, míg bipoláris stimuláció esetén anódként általában a szomszédos proximális kontaktot állítottuk be a katód helyzetének változatlanul hagyása mellett.

A stimuláció amplitúdóját 0 és 3,6 V között változtattuk 0,2 Voltos lépésenként felfelé haladva, miközben az impulzushossz és a frekvencia változatlan maradt. Minden amplitúdó emelésnél 15 másodpercet vártunk mielőtt a UPDRS segítségével felmértük a parkinsonos tünetek súlyosságát. Ha a stimulációs feszültség emelése során mellékhatás lépett fel, nem emeltük tovább a stimulációs feszültséget. Az első stimulációs mód tesztelésének befejezése után szünet következett, mielőtt a másik stimulációs módra váltottunk volna. A UPDRS kiértékelés megbízhatóságának érdekében minden betegnél ugyan az a vizsgáló mérte fel a hatásosságot. A DBS hatékonyságának felméréséhez minden tesztelt feszültség érték esetén összehasonlítottuk az így kapott UPDRS pontszámokat a kiindulási UPDRS pontszámokkal.

12.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez az SPSS szoftvercsomagot (SPSS Inc. Chicago, IL, 17-es verzió) használtuk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

12.3. EREDMÉNYEK

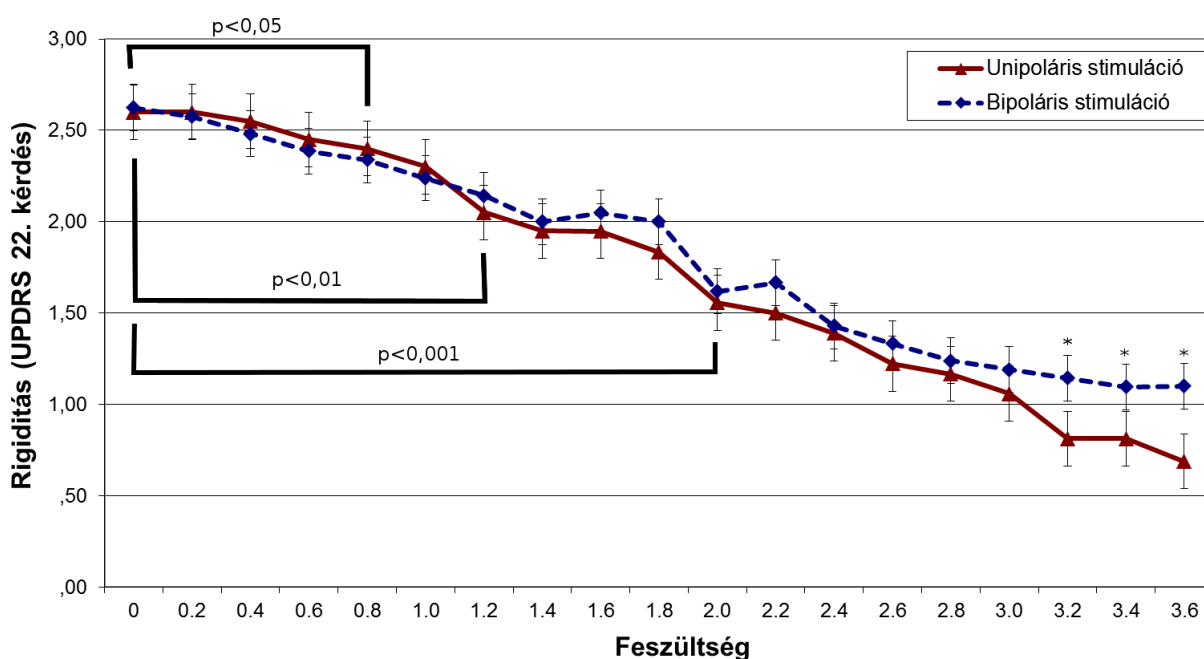
12.3.1. Mellékhatások előfordulása

A stimulációs beállítások vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy az unipoláris stimuláció alkalmazása során gyakrabban fordult elő stimulációval kapcsolatos mellékhatás,

mint bipoláris stimuláció esetén ($p < 0,05$). A bipoláris stimuláció alkalmazása során 3,6 V-ig tudtuk emelni a stimuláció feszültségértékét anélkül, hogy tartós stimulációval kapcsolatos mellékhatást idéztünk volna elő. Ezzel szemben az unipoláris stimulációs mód tesztelése során 4 betegnél tapasztaltunk tartós stimulációval kapcsolatos mellékhatásokat (pl. kettős látást vagy capsula interna ingerléssel összefüggésbe hozható tetániát vagy dysarthriát) mielőtt elértük volna a 3,6 Voltos feszültségértéket. Ezen betegeknél nem tudtuk megállapítani az unipoláris stimuláció hatékonyságát a mellékhatást kiváltó feszültségértékek küszöbe felett (2,8 V, 3,0 V, 3,2 V, és 3,2 V). Az enyhe, átmenetileg jelentkező paresztéziák nem befolyásolták a vizsgálat kivitelezését.

12.3.2. Rigiditás

A rigiditás foka és a stimulációs feszültség közötti összefüggés a **12.2.** ábra segítségével kerül bemutatásra.



12.2. ábra. A feszültség értékek (Voltban kifejezve) és a rigiditás súlyossága (UPDRS 22-es pontja) közötti összefüggés unipoláris (folytonos vonal) és bipoláris stimuláció (pontosított vonal) esetében. A kiindulási állapothoz képest észlelhető szignifikáns javulást a megfelelő szignifikancia szintek jelölik. Az unipoláris és a bipoláris stimulációs módok hatékonysága közötti szignifikáns különbséget „*” jelöli ($p < 0,05$).

A rigiditás fokában a kiindulási értékhez képest csak 1,0 V, vagy annál magasabb feszültség alkalmazása esetén észlelhető statisztikailag szignifikáns javulás. A rigiditás foka és az alkalmazott stimulációs feszültség értékei között szignifikáns negatív korreláció mutatható ki ($\rho = -0,926$, $p < 0,001$). Az unipoláris és a bipoláris stimuláció esetén hasonló mértékű rigiditás csökkenés volt mérhető 3,0 Voltig vagy az alatt. Magasabb feszültségérték alkalmazása esetén azonban az unipoláris stimuláció hatékonyabbnak bizonyult ($p < 0,05$, **12.2.**

ábra). A bipoláris 3,6 Voltos stimuláció során sem volt elérhető olyan mértékű terápiás effektus, mint a 3,2 Voltos unipoláris stimulációnál. A feszültség értékek összehasonlításánál látható, hogy a rigiditás fokának 2-ről 1-re, majd 1-ről 0-ra történő javulása érdekében magasabb feszültség értékre volt szükség bipoláris üzemmódban, mint unipoláris üzemmód alkalmazásánál. **(12.2. táblázat).** Unipoláris stimulációnál 0,56 Volttal kisebb feszültségérték is elég volt ahhoz, hogy a rigiditás mértékét a UPDRS 23. pontja alapján 1-ről 0-ra csökkentsük. **(12.2. táblázat)**

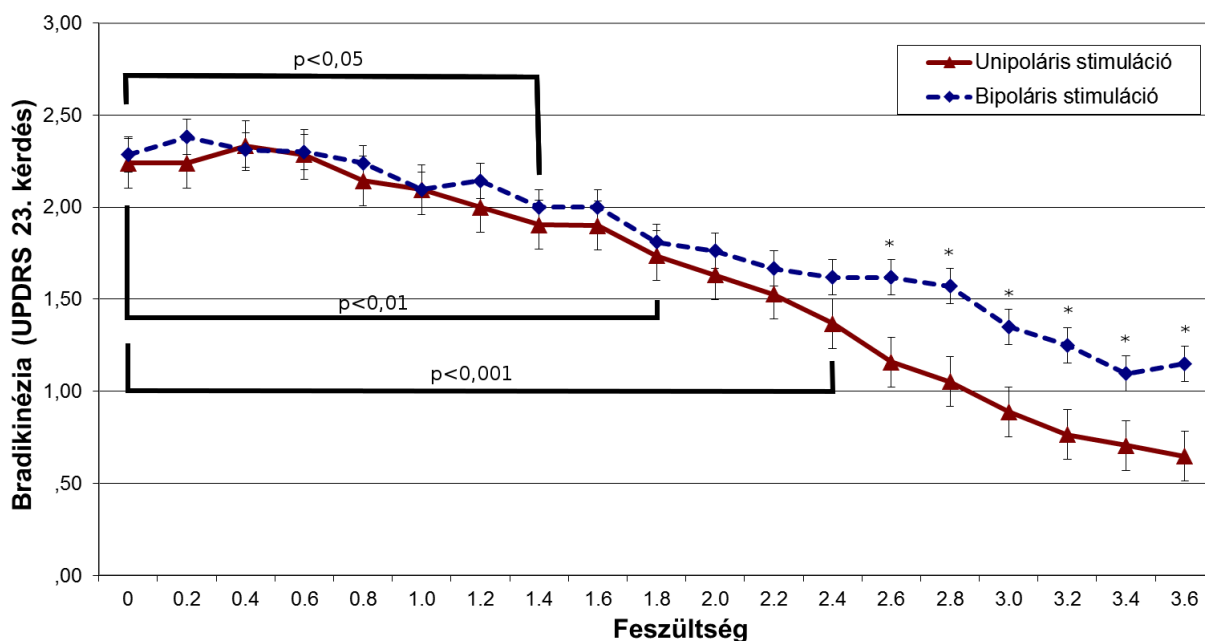
12.2. táblázat. Rigiditás, bradikinézia és nyugalmi tremor mértékének egységnyi javításához szükséges feszültségértékek unipoláris és bipoláris stimulációs módban.

UPDRS skála	Rigiditás		Bradikinézia		Nyugalmi tremor	
	Unipoláris	Bipoláris	Unipoláris	Bipoláris	Unipoláris	Bipoláris
3 → 2	1,05 ± 0,63	1,37 ± 0,74	1,55 ± 0,87	1,87 ± 1,13	1,45 ± 0,57	1,70 ± 0,75
2 → 1	1,97 ± 0,60*	2,43 ± 0,47*	1,87 ± 0,84*	2,21 ± 0,87*	2,35 ± 0,86	2,55 ± 0,41
1 → 0	2,41 ± 0,52*	2,97 ± 0,32*	2,67 ± 0,45*	3,13 ± 0,55*	2,63 ± 0,90*	3,05 ± 0,28*

A feszültségértékek Voltban kerültek megadásra (átlag ± standard deviáció). Unipoláris és bipoláris kifejezés az unipoláris és bipoláris stimulációs mód használatát jelzi. A rigiditás, bradikinézia és nyugalmi tremor mértéke a UPDRS 22-es, 23-as, és 20-as pontjai alapján kerültek meghatározásra. A * szignifikáns különbséget jelöl az unipoláris és bipoláris stimuláció között ($p < 0,05$).

12.3.3. Bradikinézia

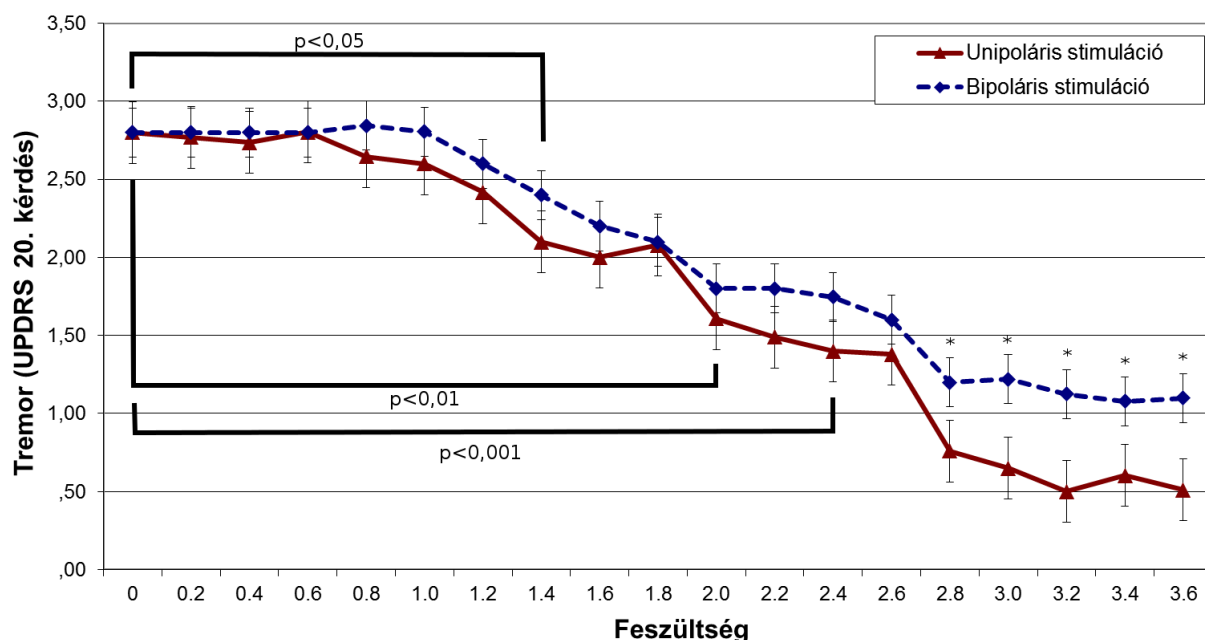
A bradikinézia fokában, melyet a UPDRS 23. pontja alapján vizsgáltuk, sem a bipoláris sem az unipoláris módban nem mérhető statisztikailag szignifikáns változás 1,4 V-ig a kiindulási értékhez képest. Ezen érték felett mindkét stimulációs módban az amplitúdó növelésével párhuzamosan egyre nagyobb fokú klinikai javulást detektáltunk. A stimulációs feszültség és a bradikinézia foka között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ($\rho = -0,908$, $p < 0,001$). **(12.3. ábra).** A 2,6 Voltos vagy ennél magasabb feszültség esetén a bipoláris és unipoláris stimuláció bradikinéziára gyakorolt hatékonysága szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,05$). A bipoláris stimulációs módot használva a fenti feszültség határon belül körülbelül 0,4-0,6 Volttal magasabb feszültségértékek beállítása szükséges ugyanazon hatás eléréshez, mint unipoláris stimulációnál. Hasonlóan a rigiditás vizsgálatához, ebben az esetben sem lehetett bipoláris stimulációnál a maximális 3,6 Volt esetében elérni azt a hatást, mint unipoláris stimulációnál már 3,0 Voltnál elérhető volt. Unipoláris stimulációnál 0,46 Volttal kisebb feszültségérték is elég volt ahhoz, hogy a bradikinézia mértékét a UPDRS 23. pontja alapján 1-ről 0-ra csökkentsük. **(12.2. táblázat)**



12.3. ábra. A feszültség értékek (Voltban kifejezve) és a bradikinézia súlyossága (UPDRS 23-as pontja) közötti összefüggés unipoláris (folytonos vonal) és bipoláris stimuláció (pontozott vonal) esetében. A kiindulási állapothoz képest észlelhető szignifikáns javulást a megfelelő szignifikancia szintek jelölik. Az unipoláris és a bipoláris stimulációs módok hatékonysága közötti szignifikáns különbséget „*” jelöli ($p<0,05$).

12.3.4. Nyugalmi tremor

A kiindulási állapothoz képest 1,4 Voltos feszültségérték alatt egyik stimulációs mód esetén sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns javulás a nyugalmi remegés mértékében.



12.4. ábra. A feszültség értékek (Voltban kifejezve) és a nyugalmi tremor súlyossága (UPDRS 20-as pontja) közötti összefüggés unipoláris (folytonos vonal) és bipoláris stimuláció (pontozott vonal) esetében. A kiindulási állapothoz képest észlelhető szignifikáns javulást a megfelelő szignifikancia szintek jelölik. Az unipoláris és a bipoláris stimulációs módok hatékonysága közötti szignifikáns különbséget „*” jelöli ($p<0,05$).

Az 1,4 Voltnál magasabb feszültségű mély agyi stimuláció már szignifikáns javulást okoz a nyugalmi remegés fokában, így arra következtethetünk, hogy a feszültségérték és a remegés súlyossága között erős negatív korreláció van ($\rho=-0,879$, $p<0,001$). (12.4. ábra) A tremor redukciót tekintetében nincs statisztikailag szignifikáns különbség az uni-, és bipoláris stimuláció effektivitásában 0-2,6 Voltos feszültségtartományban. Azonban 2,8 V felett szignifikánsan nagyobb mértékű javulás észlelhető a nyugalmi tremor fokában unipoláris stimulációnál, mint a bipoláris ingerlési mód esetén. A bipoláris stimulációt alkalmazva 2,8-3,6 V között sem lehetett a nyugalmi tremor fokában olyan szintű javulást elérni, mint unipoláris stimuláció esetén 2,8 Voltnál. Unipoláris stimulációnál 0,42 Volttal kisebb feszültségérték is elég volt ahhoz, hogy a nyugalmi tremor mértékét a UPDRS 23. pontja alapján 1-ről 0-ra csökkentsük. (12.2. táblázat)

12.4. MEGBESZÉLÉS

Korábban számos olyan tanulmány született, mely az unipoláris STN DBS stimuláció hatását vizsgálta a parkinsonos tünetekre [375] és kimutatta, hogy a stimulációs paraméterek változtatása milyen hatást gyakorol a klinikai kimenetelre [371, 372, 375, 376], kognitív teljesítményre [377, 378], a járásban bekövetkező lefagyásra [379, 380] és a szemnyitási apraxiára [381]. Azonban ismereteink szerint mégis a vizsgálatunk volt az első, mely szisztematikus összehasonlítást végzett az uni- és a bipoláris stimulációs módok hatékonysága között. Tanulmányunkban ezúttal a stimulációs feszültség változtatásának a főbb parkinsonos tünetekre gyakorolt hatását vizsgáltuk uni- és bipoláris stimulációs üzemmódban.

Klinikai gyakorlatban az esetek 80-90%-ban unipoláris stimulációs módot alkalmazunk, mert kisebb stimulációs intenzitás szükséges ugyanazon terápiás hatás eléréshez, és ezért a beültetett generátor élettartama hosszabb ideig tart, mint bipoláris stimuláció esetén [372]. Azokban az esetekben, amikor unipoláris stimuláció mellett szubtalamikus maghoz közeli struktúrák által kiváltott mellékhatásokat, úgymint a corticospinalis pályára terjedéskor tetániát, a corticobulbaris pályákra terjedéskor dysarthriát) tapasztalunk, az unipolárisról bipoláris stimulációra váltás megoldást jelenthet [371, 372].

Elvárásainknak megfelelően az unipoláris stimuláció hatékonyabban javította a nyugalmi tremor, a bradikinézia és a rigiditás fokát, mint a bipoláris stimuláció. Azonban a két stimulációs mód hatékonysága között bizonyos feszültségérték alatt nem találtunk szignifikáns különbséget. A küszöb feszültség, ahol a két ingerlési mód között már statisztikailag

szignifikáns különbség észlelhető, a vizsgált parkinsonos tünet típusától függ (bradikinézia esetén 2,6 V, tremor esetén 2,8 V és rigiditás esetén 3,2 V).

Amellett, hogy a bipoláris és az unipoláris stimuláció terápiás effektusa közötti különbségeket meghatároztuk, tanulmányunk elsődleges célja volt az is, hogy egy klinikai gyakorlatban jól használható szabályt alkossunk, milyen módon lehet váltani a két üzemmód között. Eredményeink alapján elmondható, hogy nincs egy általános érték, mely minden körülmény mellett alkalmazható lenne. Mivel 2,6 V alatti értéken a két stimulációs mód hatásossága között nincs lényeges különbség, így ekkor teoretikusan anélkül lehet a két üzemmód között váltani, hogy a stimulációs feszültséget megváltoztatnánk. Azonban magasabb feszültségértékek használata esetén, bipoláris stimulációs mód alkalmazásakor ugyanazon tüneti javulás elérése érdekében 0,4-0,6 Volttal magasabb feszültségérték beállítására van szükség, mint unipoláris üzemmódban.

A nyugalmi tremor csökkentésében 2,8-3,6 Voltos feszültségtartományban sem lehetett ugyanazt a terápiás effektust elérni bipoláris stimuláció esetén, mint unipoláris stimuláció esetén 2,8 Voltos feszültségértéken. Hasonló eredményeket kaptunk a másik két vizsgált parkinsonos tünet esetén is, ugyan más-más küszöbértékekkel: 3,6 Voltos feszültségértéken történő bipoláris stimuláció esetén sem lehetett olyan fokú javulást elérni, mint unipoláris üzemmódban rigiditás esetén 3,2 Voltos stimulációval és a bradikinézia esetén 3,0 Voltos stimulációval. Azt azonban ebben a tanulmányban sem vizsgáltuk meg, hogy bipoláris stimuláció során tovább növelt feszültségérték (>3,6 V) további javulást eredményez-e a vizsgált tünetekben.

Az unipoláris és bipoláris stimulációs mód hatékonysága közötti különbségek feltételezhetően a környező szövetekre gyakorolt eltérő terjedési mintázatából adódhatnak. Mivel a negatív kontakt mindkét stimulációs mód használatánál azonos volt, így arra lehet következtetni, hogy a különböző terápiás kimenetelben az aktivált szöveti térfogat különbségéből adódó eltérés játszik jelentős szerepet. Az elektródák eltérő helyzetéből adódó hibák minimalizálása érdekében, a vizsgálatba kizárólag olyan betegek kerültek beválasztásra, akiknél a tünetbeli javulás stabil volt még 3 évvel a DBS implantációt követően is és a jó elektróda pozíciót posztoperatív MRI segítségével igazoltuk.

Mivel az állandó feszültség üzemmódban a leadott áramerősség az impedanciától függ, ezért vizsgálatunk alatt az adott beállításhoz tartozó impedancia értékeket is ellenőriztük. Mivel az impedanciában érdemi eltérést nem észleltünk a 0 Volt és a 3,6 Volt

között, ezért az eredményeinket egy esetelegesen feltételezhető impedancia változás nem befolyásolta.

A tanulmány egyik korlátja, hogy csak szűk spektrumát vizsgáltuk meg a lehetséges stimulációs paramétereknek. A vizsgálatban 130 Hz-es frekvenciát és 60 μ s-os impulzushosszt alkalmaztunk figyelembe véve, hogy a vizsgálatokat csak limitált ideig tudtuk végezni. Ilyen módon betegenként 36 különböző stimulációs paramétert értékeltünk, melynek tesztelése 60-70 percet vett igénybe a vizsgált beteg fizikai státuszától és együttműködésétől függően. Mivel különböző impulzushossz és frekvencia értékekkel való további tesztelés jelentősen növelte volna a betegek leterheltségét, ami kevésbé megbízható értékeket eredményezett volna a betegek csökkent együttműködési készsége miatt, így csak a standard impulzushossz és frekvencia értékek alkalmazására szorítkoztunk.

Tanulmányunk másik hátránya, hogy 3,6 V feletti feszültségértékekkel nem történt tesztelés. Mivel minden betegünkönél 3,6 Voltnál alacsonyabb feszültségértéket használtunk a krónikus stimulációhoz, és az ennél magasabb feszültségértékek tesztelése tovább növelte volna a betegek megterheltségét és csökkentette volna együttműködését, emiatt a vizsgálat megtervezéskor úgy döntöttünk, hogy 0-3,6 V közötti értékeket használunk a stimulációs módok hatásosságának felméréshez, azonban így a teljes terápiás ablak nem került felmérésre.

A vizsgálat kivitelezésekor még kizárólag állandó feszültség üzemmódú mély agyi stimulátorok voltak elérhetők, ezért az állandó áramerősség módban nem tudtuk az unipoláris és bipoláris stimulációs összehasonlítását elvégezni.

12.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A Parkinson-kór mély agyi stimulációs kezelésére alapvetően két stimulációs módot, az unipoláris és a bipoláris stimulációs módot lehet alkalmazni. Szisztematikus összehasonlító vizsgálatunkban először igazoltuk, hogy az unipoláris stimuláció hatékonyabb tüneti kontroll ér el, mint a bipoláris stimulációs mód. A leggyakrabban alkalmazott ingerlési tartományban (3-3,6 Volt) bipoláris módban 0,4-0,6 Volttal magasabb amplitúdó szükséges a hasonló mértékű hatás kifejtéséhez.

13. A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA DISZTÓNIÁBAN

13.1. CÉLKITŰZÉS

A mély agyi stimuláció Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta társadalombiztosítási támogatás mellett elérhető; azóta közel 350 beteg esetében végeztünk DBS beültetést. Jelen tanulmányunkban, az első tíz év disztóniával kapcsolatos tapasztalatait foglaltuk össze.

13.2. MÓDSZEREK

13.2.1. Betegek

Részben retrospektív, részben prospektív vizsgálatunkban a Pécsi Tudományegyetemen 40 egymást követő mély agyi stimulátor beültetésben részesülő disztóniás beteg (életkor: $43,7 \pm 17,7$ év; nem: 22 férfi és 18 nő; betegségstartam: $16,1 \pm 9,3$ év; etiológia: 24 primer és 16 nem-primer disztónia; topográfia: 24 generalizált, 12 szegmentális és 4 hemidisztónia) műtéti eredményességét vizsgáltuk. A betegek részletes demográfiai adatait a **13.1.** táblázat ismerteti.

A nem-primer disztónia miatt kezelt betegeink esetében születéskori agykárosodás (juvenile cerebral palsy, JCP, $n=5$), post-stroke disztónia ($n=4$), tardív disztónia ($n=2$), és örökletes süketséggel járó disztónia (dystonia deafness optic neuropathy syndrome, DDON, $n=1$) szerepelt etiológiaként. Egyik betegünkönél (23. számú, **13.1.** táblázat) a gyógyszer-rezisztens cervicofaciális szegmentális disztónia háttérében az elvégzett agyi MR vizsgálat agytörzsi cavernosus hemangiómát igazolt, mely esettanulmányok alapján oki tényezőként is felmerülhet (másodlagos disztónia) [382-384]. Két esetben heredodegeneratív disztónia (H-D) Hallervoden-Spatz betegség (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA, $n=2$), míg egy esetben Disztónia Plusz betegség (mioklónus disztónia, $n=1$) állt a háttérben.

13.2.2. Műtéti célpont kiválasztása

A betegek túlnyomó többségénél propofol altatásban mikroelektródás regisztráció mellett kétoldali pallidális stimulátor beültetést végeztünk (Medtronic 3389-es elektróda), mivel a disztónia kezelésére vonatkozóan ezen célpont stimulációjának hatékonyságára vonatkozóan áll rendelkezésünkre a legtöbb evidencia.

13.1. táblázat. A betegek demográfiai és klinikai adatainak, illetve a műtéttel kapcsolatos információk bemutatása.

Beteg	Kor	Nem	Disztónia jellemzése						Célpont ⁶	Készülék	Követés	Terápiás válasz ⁷			
			Betegség tartam	Kezdet ¹	Topográfia ²	Etiológia ³	Tünet ⁴	Egyéb ⁵				BFMDRS	EQ-5D	„Tökéletes egészség”	CGI-I
1	48	Nő	12	F	G	P	Mob	Trem	GPI	Activa RC	6 hó	+			+
2	28	Férfi	25	Gy	G	DP (MD)	Mob	Trem	GPI	Activa RC	1 év	+	+		+
3	48	Nő	11	F	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L	J Voa-Vop és J STN	Kinetra	4 év		+		
4	22	Férfi	21	Gy	G	Sec (JCP)	Mob		GPI	Activa RC	1 év	+	+		+
5	25	Nő	25	Gy	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L	B GPI	Kinetra	4 év		+		
6	26	Nő	18	Gy	G	P	Mob		GPI	Kinetra	4 év	+	+		+
7	22	Férfi	6	Gy	Seg	P	Mob		GPI	Activa RC	1 év	+	+	+	+
8	67	Nő	11	F	Seg	P	Mob		GPI	Kinetra	6 hó	+	+		+
9	16	Nő	13	Gy	G	P	Mob		GPI	Activa RC	2 év	+	+	+	+
10	76	Férfi	15	F	G	P	Mob		B GPI	Soletra	4 év	+	+		
11	61	Férfi	6	F	G	P	Fix		GPI	Kinetra	1 év	+	+		+
12	51	Férfi	18	F	G	Sec (JCP)	Fix		GPI	Kinetra	2 év				
13	49	Nő	9	F	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L	B GPI	Kinetra	4 év				
14	35	Férfi	34	Gy	G	Sec (JCP)	Fix	MR-L	GPI	Kinetra	3 év				
15	46	Férfi	32	Gy	G	P	Mob	Trem	Vim	Kinetra	4 év	+	+		+
16	50	Nő	10	F	G	P	Fix		STN	Kinetra	2 év				
17	67	Férfi	12	F	G	P	Mob		GPI	Kinetra	1 év	+			+
18	36	Férfi	16	Gy	Seg	P	Mob		GPI	Activa RC	1 év	+	+		+
19	32	Nő	24	Gy	G	P	Mob		GPI	Kinetra	8 év	+			+
20	17	Nő	17	Gy	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L	GPI	Kinetra	2 év				
21	62	Férfi	8	F	Seg	P	Mob		GPI	Activa RC	3 év	+	+		+
22	54	Nő	23	F	G	P	Mob		B GPI	Activa RC	3 év	+	+		+
23	61	Férfi	5	F	Seg	Sec (cav)	Mob	MR-L	GPI	Kinetra	1 év	+	+		+
24	28	Férfi	8	Gy	G	P	Mob		GPI	Activa RC	1 év		+		+
25	19	Férfi	2	Gy	G	Sec (T)	Mob		GPI	Kinetra	1 év	+	+	+	+
26	27	Nő	12	Gy	G	P	Fix		GPI	Kinetra	3 év	+	+		+
27	51	Nő	48	F	G	Sec (JCP)	Fix		GPI	Kinetra	3 év				

Beteg	Kor	Nem	Disztónia jellemzése						Célpont ⁶	Készülék	Követés	Terápiás válasz ⁷			
			Betegség tartam	Kezdet ¹	Topográfia ²	Etiológia ³	Tünet ⁴	Egyéb ⁵				BFMDRS	EQ-5D	„Tökéletes egészség”	CGI-I
28	68	Nő	12	F	Seg	P	Mob		GPI	Kinetra	5 év	+	+		+
29	52	Nő	8	F	G	Sec (T)	Mob		GPI	Kinetra	1 év	+	+		+
30	44	Férfi	10	F	Seg	P	Mob		GPI	Activa RC	6 hó	+	+		+
31	50	Férfi	11	F	Seg	P	Mob		GPI	Activa RC	1 év	+			+
32	19	Nő	18	Gy	G	H-D (NBIA)	Fix	MR-L	GPI	Kinetra	3 év				
33	25	Férfi	17	Gy	G	H-D (NBIA)	Mob	MR-L	GPI	Kinetra	4 év				
34	62	Nő	12	F	Seg	P	Fix		GPI	Kinetra	2 év	+			+
35	37	Férfi	18	Gy	G	P	Mob		GPI	Activa RC	2 év	+	+		+
36	33	Férfi	26	Gy	G	Sec (DDON)	Fix	MR-L	GPI	Kinetra	3 év	+	+		+
37	67	Férfi	11	F	G	P	Mob	Trem	Vim	Kinetra	3 év	+	+		+
38	74	Férfi	22	F	Seg	P	Mob		GPI	Kinetra	3 év	+	+	+	+
39	32	Férfi	31	Gy	Seg	Sec (JCP)	Mob		GPI	Kinetra	5 év				
40	62	Nő	7	F	Seg	P	Mob		GPI	Kinetra	6 hó				

Az életkor és betegségtartam évben került megadásra.

¹**Disztónia kezdete:** **F**= Felnőttkori (>20 év); **Gy** = gyermekkori/fiatalkori (≤20 év);

²**Topográfia:** **G** = generalizált disztónia; **Hemi**= hemidisztónia; **Seg** = szegmentális disztónia;

³**Etiológia:** **Cav** = agytörzsi cavernoma mellett kialakult másodlagos disztónia; **DDON** = Sükettség-disztónia-optikus neuropátia szindróma (deafness-dystonia-optic neuropathy syndrome); **DP** = Disztónia Plusz szindróma; **H-D** = Heredodegeneratív disztónia; **JCP** = Cerebrális parézis (juvenile cerebral palsy); **MD** = myoclonus dystonia; **NBIA** = agyi vaslerakódással járó neurodegeneráció (neurodegeneration with brain iron accumulation); **P** = Primer; **PS** = post-stroke disztónia; **Sec** = Szekunder disztónia; **T**= tardív disztónia

⁴**Tünettan:** **Fix** = döntően fix disztónia (többnyire szkeletomuszkuláris deformitásokkal); **Mob** = döntően mobilis disztónia

⁵**Egyéb klinikai információ:** **MR-L**= agyi MR vizsgálaton a disztóniás tünetekért egyértelműen összefüggésbe okozható lézió detektálható; **Trem**=Disztónia mellett tremor is észlelhető;

⁶**Műtét típusa:** A betegek túlnyomó többségében kétoldali műtét történt, kivéve 5 betegnél, akiknél a „**J**” jelzés jobboldali, míg a „**B**” bal oldali unilaterális beavatkozásra utal. **GPI** = globus pallidus belső szegmensének stimulációja (pallidális stimuláció); **STN**= szubtalamikus mag stimuláció; **Vim**= n. ventralis intermedius thalami stimuláció (talamikus stimuláció); **Voa-Vop**= n. oralis anterior et posterior thalami stimuláció

⁷**Terápiás válasz** definíciója a metodikai részben található. „+” = pozitív terápiás válasz az adott szempont szerint

Négy betegnél a disztónia mellett klinikailag releváns mértékű tremor volt észlelhető (1, 2, 15, 37. számú betegek, **13.1.** táblázat). Esetükben a betegekkel történő konzultáció alapján döntöttünk a műtéti célpontok kiválasztásáról: Amennyiben a betegnél döntően a disztónia okozott funkcionális károsodást, úgy a jelentős disztónia- és a mérsékelt tremor-csökkentő hatással rendelkező pallidális stimulációt választottuk. Amennyiben a tremor okozott a betegnek jelentősebb problémát, úgy a jelentős tremor-csökkentő, de a feltehetőleg kisebb mértékű disztónia-csökkentő hatással bíró talamikus (Vim) stimuláció mellett döntöttünk (n=2). Post-stroke hemidisztónia esetében féloldali stimulációt alkalmaztunk (3, 5, 13, 20. számú betegek). Egyik hemidisztóniás (3. számú) betegünkönél a patológiás lézió a teljes GPi területét érintette, ezért esetében kombinált jobb oldali STN és Voa-Vop stimuláció mellett döntöttünk. A többi másodlagos disztóniás betegünkönél szintén kétoldali pallidális stimulációt alkalmaztunk. Egy felnőttkori generalizált, primer disztóniás (10. számú) betegünk esetében a magas életkor és az akkori szűkös egészségügyi finanszírozás miatt megfelelő kompromisszumnak tűnő jobb oldali pallidotomia és bal oldali pallidális stimulátor beültetés kombinációját végeztük el.

13.2.3. Stimulátor típusának kiválasztása

A betegek jelentős részénél a kétoldali stimulációt lehetővé tevő Kinetra típusú generátor került beültetésre. Egy esetben az egyoldali stimulációra alkalmas Soletra készüléket alkalmaztunk (10. számú beteg). Amíg Parkinson-kór kezelése során a Kinetra és Soletra készülékek élettartama átlagosan 5-6 év, addig a disztónia kezelésekor rendszerint olyan stimulációs paramétereket használunk ($\geq 120 \mu s$ pulzusszélesség), melyek a stimulátor korai lemerüléséhez vezethetnek. 2009 óta elérhető az újratölthető Activa RC stimulátor, mely disztónia kezelésében költséghatékony alternatívát jelenthet. Tíz beteg esetében alkalmaztunk Activa RC generátort, döntően azon betegeknél, akiknek a kognitív állapota lehetővé tette a megbízható és rendszeres újratöltés elvégzését.

13.2.4. Alkalmazott skálák

A disztónia súlyosságát, a betegek életminőségét és a terápiás választ a nemzetközi ajánlásokon alapuló intézeti protokoll alapján értékeltük [110]. A preoperatív állapotot 1-14 nappal a műtét előtt rögzítettük, majd rendszeres időközönként (3-6 hónappal, 9-12 hónappal, illetve 2, 3, 4, 5, 6, 7 és 8 évvel) vizsgáltuk a betegeket a beavatkozás után. Bár törekedtünk a betegek rendszeres visszahívására, 3 beteg esetében csak részleges nyomon követésre volt lehetőségünk. A kiértékelés elvégzésekor a betegeket átlagosan 2,5 évig követtük: 1 betegnél

8 évig, 2 betegnél 5 évig, 7 betegnél 4 évig, 9 betegnél 3 évig, 6 betegnél 2 évig, 11 betegnél 1 évig, míg további 4 esetben fél évig tartó nyomon követés állt rendelkezésünkre. Minden vizsgálat során videofelvételre rögzítettük a betegek neurológiai státuszát [110], majd az életminőséget és életvitelt mérő skálák felvétele történt meg. A rendelkezésünkre álló adatok alapján érdemi statisztikai összehasonlítást azonban 4 éves időtávlatig tudtunk végezni (n=10).

13.2.4.1. Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó skála

A neurológiai státusz pontos dokumentációja mellett szükséges egy olyan objektív módszer alkalmazása is, mely segítségével a disztónia súlyosságának mértéke pontosan meghatározható és számszerűsíthető, ezáltal a progresszió és a kezelés hatására bekövetkező javulás is mérhető.

A generalizált disztónia súlyosságának meghatározására a legelterjedtebb skála a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála (BFMDRS) [66, 111, 385]. Használata nemcsak az elterjedtsége miatt ajánlatos, hanem mert megfelelő protokoll szerint készült videofelvétel alapján is lehetővé teszi a pontértékek újbóli meghatározását. A BFMDRS két alapvető részből áll. Az első szakasz, a tényleges BFMDRS, 0-120 pont közötti értékkel a disztónia klinikai súlyosságát határozza meg 9 testrész tüneteinek értékelésével. Minden testtájékon az eredményt három különböző érték szorzata határozza meg: súlyosság, provokáló faktor (nyugalmi vs. akciós megjelenés) és egy úgynevezett súlyzó faktor. A legtöbb testtájékon a súlyzó faktor értéke 1, de például a száj- és a szem körüli részek esetében 0,5-ös faktort használunk, mivel ezen a területeken észlelt tünetek általában kisebb mértékű funkcionális károsodást okoznak. A teszt második része, a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Disability Rating Scale, BFMDDS), az életvitelhez szükséges legfontosabb funkciók (pl. étkezés, nyelés, beszéd, írás, öltözködés, higiénias tevékenységek és járás) érintettségét jellemzi 0-30 pont között.

A disztónia súlyosságának objektív méréséhez minden betegünk esetében a digitalizált videofelvételek alapján újraértékeljük a BFMDRS pontszámokat olyan módon, hogy az újraértékelés során a vizsgáló nem ismerte a vizsgálat jellegét (preoperatív vagy posztoperatív kontroll, illetve melyik kontroll vizsgálat során készült a felvétel).

13.2.4.2. Életminőség vizsgálata

A betegek életminőségének meghatározására a mozgászavarok esetében gyakran alkalmazott és magyar nyelven is validált EQ-5D skálát használtuk [223, 386].

13.2.4.3. Terápiás válasz vizsgálata

A DBS kezelésre adott terápiás választ négy egymástól eltérő metodika alkalmazásával határoztuk meg.

- A mély agyi stimuláció hatékonyságát vizsgáló multicentrikus tanulmányok a disztónia pontozó skálákon elért legalább 25%-os javulás esetén tekintették eredményesnek a beavatkozást [66, 111]. Vizsgálatunkban meghatároztuk azon betegek számát, akiknél BFMDRS skálán legalább 25%-os javulást észleltünk, náluk tekintettük a stimulációt a **disztónia súlyossága szempontjából eredményesnek**.
- **Életminőség szempontjából** akkor tekintettük a pallidális stimulációt hatékonynak amennyiben az EQ-5D skálán legalább 0,0705 pontos javulás következett be (MICD érték).
- Meghatároztuk azon betegek számát, akiknél a műtétet követően a **tökéletes (EQ-5D = 1) egészségi állapot** alakult ki.
- A műtéti hatékonyság átfogó felmérésére a Klinikai Globális Összbenyomás - Javulás (**CGI-I**) skálát is alkalmaztuk [191]. A CGI-I alapján akkor tekintettük a kezelést hatékonynak, amennyiben a posztoperatív CGI-I pontszám háromnál kisebb volt.

13.2.4.4. Tremor mértékének meghatározása

Négy betegünk esetében klinikailag jelentős fokú tremor is párosult a disztóniához. A tremor mértékét a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála (FTMTRS) alkalmazásával határoztuk meg [388], melyet speciális protokoll alapján szintén videofelvételre rögzítettünk és utólagosan újraértékelünk.

13.2.5. Statisztika

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftvercsomag 19-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-nek határoztuk meg. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk: Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze a kiindulási demográfiai adatokat, Kruskal-Wallis teszt segítségével ítéltük meg a stimuláció mellett a disztónia pontozó és az életminőséget mérő skálák pontértékeiben bekövetkező változásokat. McNemar teszt alkalmazásával vizsgáltuk a dichotom változókban (pl. primer vs.

szekunder disztóniában észlelt terápiás válaszban jelentkező különbségeket, miközben a vizsgált változók közötti korreláció meghatározására a Kendall-féle tau próbát használtuk.

13.3. EREDMÉNYEK

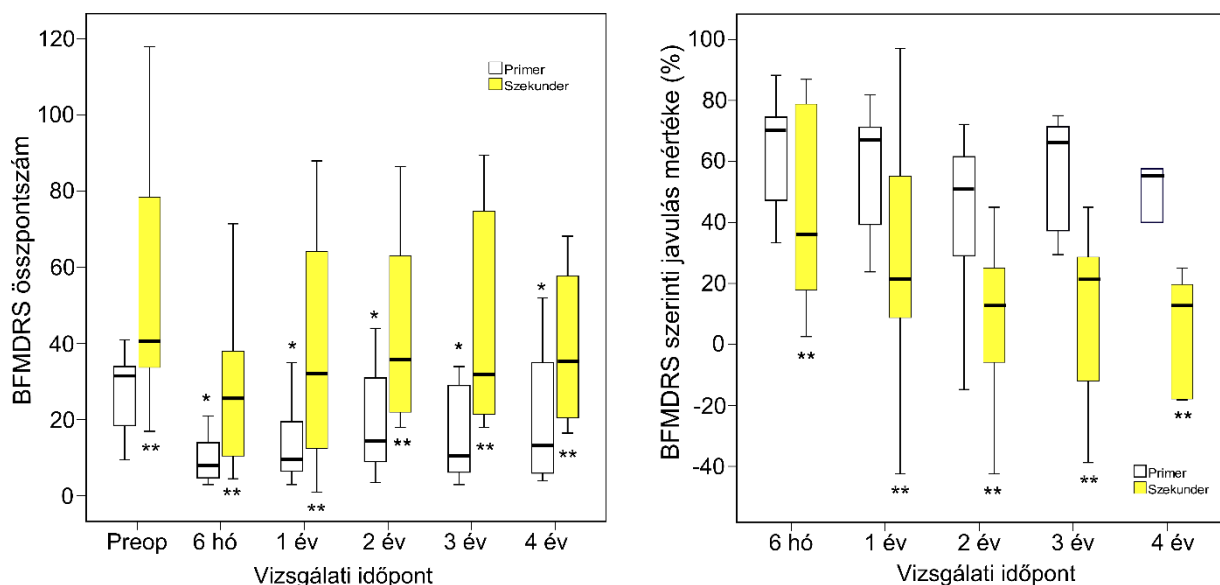
13.3.1. Kiindulási állapot összehasonlítása

A primer és nem-primer disztóniás betegek preoperatív adatainak összehasonlítása során számos szignifikáns eltérést észleltünk: A nem-primer disztóniás csoportban a disztónia általában fiatalabb életkorban jelent meg (34,4 vs. 51,6 év), gyakrabban párosult fix tünettannal (56,2% vs. 16,7%) és hemidisztóniával (25% vs. 0%). Ennek megfelelően a kiindulási BFMDRS (40 vs. 31 pont), EQ-5D (0,110 vs. 0,378) és EQ-VAS (30 vs. 45) értékek is jelentősen rosszabbak voltak nem-primer disztóniában (mindegyik esetben a $p < 0,05$). Azonban a betegségtartamban, a tremor jelenlétében, valamint a szegmentális vs. generalizált topográfiai megjelenés gyakoriságában nem sikerült különbségeket kimutatnunk a két csoport között.

13.3.2. Disztónia súlyossága

Primer disztónia esetében a disztónia súlyossága statisztikailag szignifikáns mértékben javult a kiindulási (31,0 pont, medián) értékhez képest: fél évvel a műtét után a BFMDRS 9,0 pontra csökkent (70,9%-os javulás a műtét előtti állapothoz viszonyítva, $p < 0,01$). Annak ellenére, hogy a fél éves kontroll állapothoz képest az egy éves követésnél kis fokú, de nem szignifikáns mértékű rosszabbodást észleltünk, a kiindulási állapothoz mért javulás tartósnak bizonyult: A BFMDRS értékek 1 éves követésnél 10,0 pont (68,2% javulás), 2 éves kontrollnál 15,5 pont (50,0%-os javulás), a 3 éves követésnél 10,25 pont (66,9%-os javulás), míg a négy éves kontrollnál 13,5 pont (57,1%-os javulás) voltak. **(13.1. ábra)**

Amíg a műtét előtt a primer disztóniások betegek 80,0%-a részesült gyógyszeres (antikolinerg, benzodiazepine, izomrelaxáns, botulinum toxin) kezelésben, addig ez az arány a követési időszak végére 40%-ra csökkent.



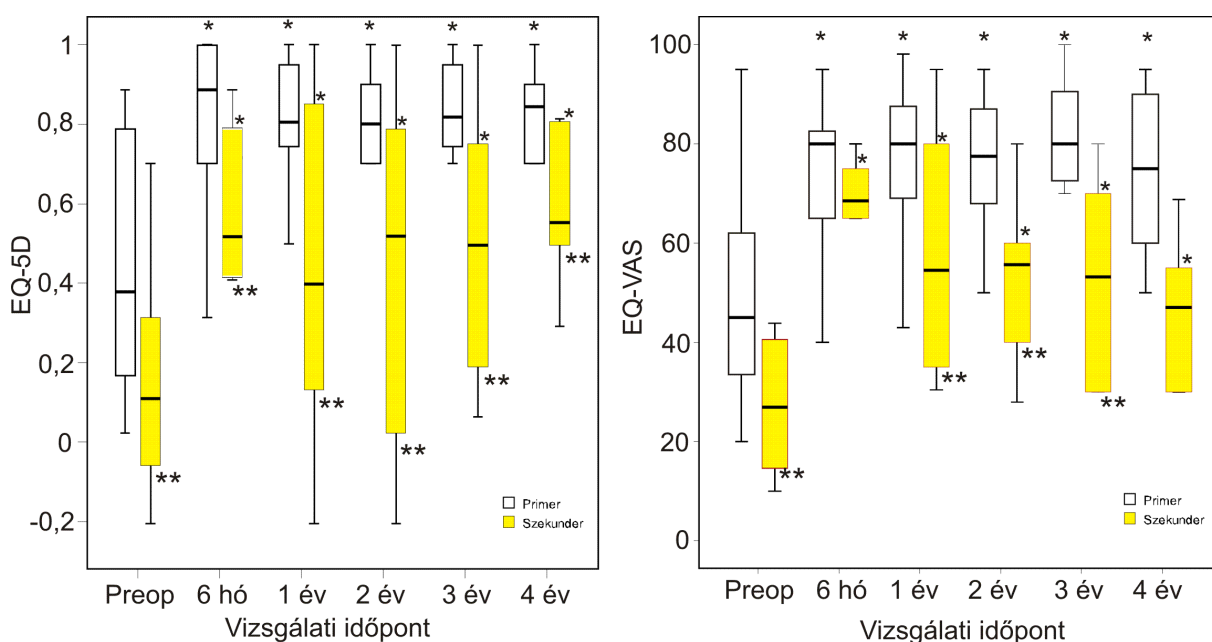
13.1. ábra. A disztónia súlyossága (BFMDRS pontszám), illetve a preoperatív állapothoz képes történő változás mértéke százalékban kifejezve primer disztóniában (fehér színnel jelölve) és nem-primer disztóniákban (szürke színnel jelölve). A javulás bemutatásakor a pozitív értékek a kiindulási állapothoz viszonyított javulás mértékét ábrázolják százalékban kifejezve, míg a negatív számok a rosszabbodás mértékét szintén százalékban kifejezve. A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, amennyiben a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, miközben ** -gal amennyiben az adott vizsgálati időpontban a primer és a nem-primer disztóniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető ($p < 0,05$).

A nem-primer disztóniák esetében észlelt változások kisebb mértékűek voltak és csoportszinten sem bizonyultak szignifikánsnak a preoperatív állapothoz képest. A 40,0 pontos kiindulási BFMDRS értékről a disztónia súlyossága 25,5, 31,5, 35,0, 31,0 és 35,0 pontra mérséklődött a követések során ($p > 0,05$). **(13.1. ábra)** Nem-primer disztóniák esetében mért súlyosság minden vizsgálati időpontban szignifikánsan rosszabb volt a primer disztóniás csoporthoz viszonyítva. **(13.1. ábra).**

Nem-primer disztóniák közül a tardív disztónia ($n=2$), a mioklonus disztónia és az örökletes süketességgel és optikus neuropátiával társuló disztóniás betegeink esetében észleltünk klinikailag jelentős fokú (82%-os, 62,5% és 51,3%-os) tüneti javulást. Azonban a többi szekunder és heredodegeneratív etiológiájú betegek esetében a csak klinikailag nem jelentős fokú (<25%-os) változást észleltünk (JCP: 18,5%, post-stroke disztónia: 5,2%, NBIA: 13,5%). A JCP-s betegcsoporton belül az MR lézióval nem rendelkező betegek esetében a javulás mértéke tendenciózusabban jobbnak bizonyult (21,1%), mint az MR léziós JCP-s betegeknél (4,8%). Az alacsony betegszám miatt a nem-primer csoporton belüli eltérő etiológiák között alcsoport szinten statisztikai próbákat nem alkalmaztunk.

13.3.3. Életminőség

Primer disztónia esetében az egészséggel kapcsolatos életminőség (EQ-5D index érték) a kiindulási 0,378 pontról (0,110-0,788, medián és interkvartil tartomány) fél évvel a műtétet követően 0,880 pontra (0,701-0,999, $p < 0,001$) javult. Ez a javulás tartósnak bizonyult a statisztikai próbák elvégzését lehetővé tevő követési időszak végéig (4 évig). Nem-primer disztóniák esetében is statisztikailag szignifikáns mértékű javulást detektáltunk a kiindulási értékhez képest (0,110-ról 0,515-re, medián), amely a követési időszak végéig szintén tartósnak bizonyult ($p < 0,01$). A kiindulási és az összes követési időszakban az EQ-5D értékek szignifikánsan jobbak voltak a primer disztóniás betegeinknél a nem-primer disztóniás csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$). (13.2. ábra).



13.2. ábra. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget mérő EQ-5D és EQ-VAS pontszám változás áttekintése primer disztóniában (fehér színnel jelölve) és nem-primer disztóniákban (szürke színnel jelölve). A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, amennyiben a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, miközben **-gal amennyiben az adott vizsgálati időpontban a primer és a nem-primer disztóniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető ($p < 0,05$).

Az egészséget reprezentáló EQ-VAS érték primer disztónia esetében szintén tartós javulást mutatott a kiindulási értékhez képest (preoperatív 45 pontról az első év végére 80 pontra emelkedett, medián, $p < 0,01$). Nem-primer disztóniákban a primer disztóniához képest kisebb mértékű, de a kiindulási értékhez viszonyítva szintén szignifikáns és tartós javulást észleltünk (30 pontról 54 pontra, medián, $p < 0,05$). (13.2. ábra)

13.3.4. Terápiás válasz meghatározása

A disztónia súlyossága szempontjából akkor tekintettük a stimulációt hatásosnak, amennyiben a BFMDRS-n legalább 25%-os javulást detektáltunk. Primer disztónia esetében az esetek 83,3%-ban (21/24), míg nem-primer disztóniák esetében már csak 37,5%-ban (6/16) találtuk a DBS kezelést hatásosnak. **(13.1. táblázat)**. A nem-primer disztónia csoportban a tardív disztóniás, a mioklonus disztóniás, DDON és az MR lézióval nem járó JCP-s betegek esetében tűnt a DBS kezelés hatékonynak.

CGI-I skálán észlelt terápiás válasz (CGI-I pontszám <3) a BFMDRS-n elért eredménnyel kiváló korrelációt mutatott (Kendall-féle tau= 0,760, $p < 0,001$). A primer és nem-primer disztóniákban észlelt terápiás válasz nagysága McNemar-teszt alapján szignifikáns mértékben különbözött ($p < 0,01$).

Az EQ-5D pontszámon elért javulás alapján primer disztónia esetében a betegek 70,8%-ban, míg nem-primer disztóniák esetében az esetek 50,0%-ban detektáltunk olyan mértékű javulást, ami a betegek egészségével kapcsolatos életminőség szempontjából klinikailag relevánsnak tekinthető. Négy beteg esetében (3 primer és 1 tardív disztóniás beteg esetében) az EQ-5D skálán „tökéletes egészségi állapotot” értünk el. Az életminőség (EQ-5D) alapján meghatározott terápiás válasz esetében szintén statisztikailag szignifikáns különbséget mutattunk ki a primer és nem-primer disztóniás betegek között ($p < 0,05$). **(13.1. táblázat)**

13.3.5. Klinikai prognosztikai faktorok vizsgálata

A disztónia etiológiáján (primer vs. nem-primer) egyéb klinikai tényező hatását is vizsgáltuk a műtéti kimenetelre. Primer disztónia esetében a gyermekkori és felnőttkori megjelenési formák kimenetelét hasonlítottuk össze, azonban statisztikailag szignifikáns különbséget nem sikerült kimutatnunk. Primer disztónia esetében a mobilis és a fix tünettannal rendelkező alcsoport összevetésével sem sikerült szignifikáns eltérést igazolnunk.

13.3.6. Tremor mértékének változása

Mind a négy disztóniás tremoros betegünk esetében jelentős tremor csökkentést értünk el, a remegés átlagosan 34,5 pontról 9,7 pontra mérséklődött FTMTRS alapján ($p < 0,001$).

13.3.7. DBS kezeléssel összefüggő mellékhatások és problémák

A vizsgált beteganyagban intraoperatív szövődményt (pl. intracranialis vérzést, elektróda malpositiot, intraoperatív fertőzést) nem észleltünk. Egy betegünk esetében több

hónappal a műtét után a szubklavikulárisan beültetett stimulátor körül szeroma alakult ki, mely sebészi beavatkozást nem igényelt és spontán megszűnt. Három beteg számolt be az intracranialisan beültetett elektróda és a szubklavikuláris stimulátor közötti összekötő kábel okozta diszkomfort érzésről, ezek azonban terápiás beavatkozást nem igényeltek.

Huszonkét beteg esetében bizonyos stimulációs paraméterek alkalmazásával foszfének (felvillanás észlelések) jelentkeztek, melyek pozitív prognosztikai jelként értelmezhetők és a paraméterek megváltoztatásával teljesen eliminálhatók voltak. Stimulációfüggő mellékhatásként két betegnél észleltünk kis fokú bradikinézia kialakulását [389, 390], melynek a mértéke a stimulációs paraméterek változtatásával szintén csökkenthető volt. Egy beteg esetében bizonyos stimulációs paraméterek beállításával déjà vu érzés jelentkezett, amit stimulációfüggő mellékhatásnak gondoltunk és korábban még nem került részletesen leírásra [391].

Több esetben találkoztunk azzal az örömteli jelenséggel, hogy a korábban munkaképtelen betegek munkaképesé váltak. Ez a megváltozott állapot azonban egyes betegeknél jelentős pszichés megterhelést váltott ki és feltételezéseink így fordulhatott elő, hogy egyes 70%-nál nagyobb javulást mutató betegek esetében az életminőségbeli (EQ-5D pontszámban mért) javulás nem érte el a klinikailag releváns mértéket. Egy primer disztóniás beteg esetében klinikailag egyértelműen pszichogénnek tartható kéz tremor jelent meg a 6 hónapos kontroll során annak ellenére, hogy a disztóniás tünetek jelentős (>50%-os) regressziót mutattak.

13.4. MEGBESZÉLÉS

Eredményeink a nemzetközileg elvárható mértékű javulást igazoltak primer disztónia esetében. Csupán a primer disztóniás betegeink 16,7%-ában észleltünk 25%-nál kisebb mértékű javulást. Vizsgálataink során a fél éves kontrollhoz képest kis fokú, de nem szignifikáns mértékű romlást detektáltunk a BFMDRS értékekben, azonban a műtėti hatékonyság négy éves távlatban is stabilnak volt mondható.

Fontos kihangsúlyozni, hogy a disztóniák esetében nem létezik olyan preoperatív teszt, ami egyértelműen képes lenne a műtėti eredményesség előrejelzésére. A multicentrikus vizsgálatok adatai szerint a bilaterális stimuláció csak a betegek 70-80%-ban hatásos, tehát a primer disztóniások közel 20-30%-ában a megfelelő elektróda pozíció ellenére sem érhető el >25%-os javulás [66, 111-113]. Számos olyan tényezőt ismerünk azonban, melyek indirekt módon utalhatnak a műtėti kimenetelre.

A legfontosabb prognosztikai faktor a disztóniás tünetek hátterében meghúzódó etiológia. Már a témával foglalkozó első tanulmányok kimutatták, hogy a mély agyi stimuláció primer disztóniák esetében látványosan jobb eredmény elérésére képes, mint a szekunder disztóniákban [122, 392-394]. A nem-primer disztóniás csoportban azon betegeknél észleltünk tendenciózusan jelentősebb mértékű javulást, akiknél az agyi MR vizsgálat nem utalt strukturális károsodásra, úgymint a tardív vagy mioklonus disztóniás betegek és a JCP-s betegcsoport egy részénél. Irodalmi adatok is kiemelik a tardív disztóniások [395, 396] és a strukturális lézióval nem járó JCP-s betegek csoportját [397], mint a DBS kezelésre relatíve jól reagáló alcsoportot. Annak ellenére, hogy a nem-primer disztóniás betegeink 62,5%-nál nem észleltünk 25%-nál nagyobb javulást a disztónia súlyosságában, a betegek felénél klinikailag jelentős mértékű életminőségbeli javulást sikerült elérnünk. Feltételezéseink szerint ennek a jelenségnek a magyarázata részben a DBS kezelés fájdalommérséklő hatásában keresendő.

Egyes tanulmányok szerint a DYT-1 génhiba által kiváltott primer disztónia műtéti eredményessége valószínűleg jobb, mint, a nem DYT-1 pozitív primer disztóniáké [54, 66, 112, 123, 124]. Isaias és munkatársai [398] 39 primer disztóniában szenvedő beteg kapcsán kimutatták, hogy a betegségtartam szintén jelentős mértékben befolyásolja a műtéti kimenetelt. Coubes és munkatársai 31 beteg eredményességének analizéséből arra a következtetésre jutottak, hogy a gyermekkorban elvégzett műtétek hosszú távon hatásosabbak a későbbi életkorban elvégzett beavatkozásoknál [112]. Mivel a szkeletomuszkuláris deformitások jelenléte a műtéti prognózist kedvezőtlenül befolyásolja [398], ezért még a maradandó ortopédiai deformitások kialakulása előtt, a betegség korai szakaszában célszerű a stimulátor beültetését elvégezni. Multicentrikus vizsgálatok eredményei arra is rámutattak, hogy azoknál a betegeknél várható jelentősebb mértékű javulás, akiknél „mobilis” disztónia volt észlelhető [111], míg a fixált pozíciókkal járó disztóniák esetében a stimuláció kevésbé hatékonyan javítja a tüneteket [111]. Valószínűleg ezzel függ össze, hogy amennyiben a felületes EMG regisztrátumon dominálón bursting aktivitás észlelhető, gyorsabb és nagyobb mértékű javulás várható a stimulációtól [399, 400]. DYT-1 pozitív primer disztóniás betegeknél néha T2/FLAIR szekvencián hiperintenz területek észlelhetők, melyek jelenléte a betegségtartammal korrelációt mutathatnak. Ez a stimulátor beültetését nem kontraindikálja, de az ilyen MR abnormalitások jelenlétekor a műtéti kimenetel rosszabb lehet [401].

A relatíve alacsony betegszám és a nagyfokú heterogenitás miatt az etiológián kívül egyéb prognosztikai faktor hatását nem állt módunkban ténylegesen vizsgálni. Eredményeink

alapján azon betegek esetében, akiknél a fix tünettan, illetve az agyi MR vizsgálaton definitív abnormalitás ábrázolódott a műtéti kimenetel tendenciózusan rosszabb volt, azokhoz képest akiknél mobilis disztónia volt észlelhető negatív agyi MR mellett. Azonban a primer és a nem-primer betegcsoport összevetésénél jelentős különbségeket észleltünk a kiindulási állapot során az életkorban, a disztónia megjelenésében is, ezért beteganyagunk alapján nem tudunk ezen prognosztikai faktorok független hatásairól érdemben nyilatkozni.

13.4.1. Gyermekkori DBS kezelés

Hét éves kornál idősebb gyermekek esetében disztónia indikációval már elvégezhető a DBS beültetés, mert a koponya növekedése ekkor már eléri a felnőttkori nagyság 90%-át és nagy valószínűséggel a későbbiekben már nem lesz szükség az elektróda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell a műtétet elvégezni, hogy a következményes szociális izolációt és ortopédiai szövődményeket (pl. ízületi deformitásokat) megelőzhessük [112, 113, 402-404]. Beteganyagunkban is észleltünk olyan eseteket, ahol a korai gyermekkorban kifejlődött súlyos generalizált disztónia 2. vagy 3. évtizedben történő DBS kezelése mellett kialakult drámai tüneti javulás nem párosult az életminőség hasonlóan jelentős fokú javulásával. Ezen jelenség hátterében a korai fejlődés során bekövetkezett szociális izoláció, az érzelmi és kognitív fejlődés megrekedése állhatott.

13.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A mély agyi stimuláció egy funkcionális neuromoduláción alapuló, korszerű és biztonságos eljárás, ami képes a gyógyszeresen nem, vagy alig kezelhető disztónia tüneteinek mérséklésére. A PTE Neurológiai Klinika beteganyagát áttekintve elmondhatjuk, hogy a mély agyi stimulációs kezelés hatékonysága és biztonságossága megfelel a nemzetközi standardoknak. Emellett munkacsoportunk Magyarországon először igazolta, hogy a mély agyi stimuláció segítségével nemcsak a primer, hanem a nem-primer disztóniák esetében is szignifikáns és klinikailag jelentős mértékű életminőségbeli javulás érhető el. Megfigyeléseink fontosságát az Ideggyógyászati Szemle szerkesztőségi véleményben hangsúlyozta [405].

14. A STATUS DYSTONICUS KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL

A disztónia szindrómák ritkán hirtelen olyan mértékű tüneti romlást mutathatnak, ami status dystonicus kialakulásához vezethet. A status dystonicus egy olyan életet veszélyeztető állapot, melyet akutan progrediáló, generalizáltan megjelenő súlyos fokú disztóniás tünetek jellemeznek [406]. A status dystonicust a status epilepticus analógiájaként képzelhetjük el, mert ott is az alapbetegség (az epilepszia) hirtelen rosszabbodása vált ki egy potenciálisan életveszélyes állapotot, a status epilepticust.

Status dystonicusban a kóros izomműködés olyan fokúvá válhat, ami a légzést és a nyelést akadályozhatja, illetve a keringést is jelentősen megterhelheti. A tünetek olyan súlyosak is lehetnek, hogy a status dystonicust akár spontán csonttörések is kísérhetik [407]. A status dystonicus egyaránt előfordulhat gyermekkorban és felnőttkorban [408], gyakran infekció, stressz vagy gyógyszeres kezelés módosítása provokálhatja kialakulását [409].

A status dystonicus olyan ritka, hogy a kezelésére vonatkozó egységes irányelvek nem állnak rendelkezésünkre. A publikált esettanulmányok alapján elmondható, hogy rövid távon intenzív osztályos kezelés, propofol vagy midazolam szedáció és gépi lélegeztetés gyakran válik elkerülhetetlenné az azonnali életveszély elhárítására [408]. Amennyiben az átmeneti szedáció felfüggesztése során nem tapasztaljuk a tünetek enyhülését, a pallidum ablációja [407, 410] vagy stimulációja (GPi DBS) [408, 409, 411, 412] alkalmas lehet önállóan vagy intratekális baclofen adagolásával kiegészítve [408, 410] a status dystonicus megszüntetésére. A Pécsi Tudományegyetemen 2001 és 2015 között 5 beteget kezeltünk status dystonicus miatt. Két beteg esetét esetközleményben is publikáltuk [407, 413].

14.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel a status dystonicus egy igen ritka kórkép, így a kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésünkre evidenciánkon alapuló irányelvek. Egy nemzetközi kollaboráció során arra kerestük a választ, hogy milyen kezelési módszerektől várható érdemi javulás.

14.2. MÓDSZEREK

A retrospektív vizsgáltban négy olaszországi (Università Cattolica del Sacro Cuore, Róma; Neuromed Institute, Pozzilli; University of Messina, Messina és Neurological Institute

“Carlo Besta”, Milánó), egy szerb (Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrád), egy magyar (Pécsi Tudományegyetem, Pécs), egy francia (CHU Montpellier, Montpellier), egy indiai (Maulana Azad Medical College, University of Delhi, Delhi) és egy portugál (Hospital Geral de Santo Antonio, Porto) centrum vett részt (a bevont esetszám sorrendjében felsorolva).

14.2.1. Betegek

A multicentrikus vizsgálatba retrospektív módon olyan betegek anyagát dolgoztuk fel, akik megfeleltek a status dystonicus klinikai kritériumainak [406]. A betegek a megfelelő klinikai vizsgálati protokollok alapján az etiológia tisztázása érdekében az alábbi vizsgálaton estek át: koponya MR (kontraindikáció esetén CT), rutin labor vizsgálatok, réz anyagcsere irányú vizsgálatok, illetve primer disztónia esetében a TOR1A gén (DYT1) [55] genetikai analízise. A betegek egy részénél a klinikai kép alapján liquor vizsgálat, illetve dopamin és szerotonin metabolitok és pterinek vizsgálatára is sor került.

A betegek status dystonicus megelőző gyógyszerelési adatait, a feltételezett kiváltó okot, a tünetek fenomenológiai megjelenését, illetve az alkalmazott kezelési módszereket, a beteg tüneteinek változását és kimenetelét dolgoztuk fel egységes szempontok alapján. A status dystonicust az alábbi szempontok alapján jellemeztük:

- időbeli: monofázisos vagy relapszáló
- fenomenológia: „mobilis” (fázisos hiperkinezisek dominálnak) vagy „tónusos” megjelenés (tónusos megfeszülések dominálnak)
- status dystonicus kimenetele: teljes javulás, részleges javulás, rosszabbodás,
- alapteregség kimenetele a status dystonicust követően: javulás, változatlan állapot, rosszabbodás vagy halál

14.2.2. Statisztikai analízis

Mivel az adatok döntő része nem követte a normál eloszlást, ezért nem parametrikus próbákat alkalmaztunk (Mann-Whitney és Kruskal-Wallis teszt). A kategorikus változásokat χ^2 -próbával vizsgáltuk. A status dystonicus kimenetelét befolyásoló tényezők szerepét ANCOVA segítségével analizáltuk (kimenetelt tekintettük a függő változónak, míg a nemet, az életkort, a betegség tartamot, a fenomenológiai jellemzőket folyamatos, illetve kategorikus prediktoroknak). Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK) programcsomagot alkalmaztunk, a szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

14.3. EREDMÉNYEK

A vizsgálatban 68 beteg anyagát elemeztük, akik közül 27 eredeti, míg 41 korábban publikált eset (irodalmi áttekintés) volt. Mivel az eredeti és a publikált betegek demográfiai adatai hasonlóak voltak, a mintát együtt értékeltük (36 férfi, életkor: 16.4 ± 11.0 [tartomány: 2-57] év, betegségstartam: 6.7 ± 6.2). A betegek 38%-ban szekunder disztónia (leggyakrabban juvenilis cerebrális parézis -59,3%, poszttraumás -11,1%, posztinfekciózus-7,4%, autoimmun ecephalitis-7,4%, posztthipoxiás -7,4%, és egyéb eredet -7,4%) volt az alapbetegség. A betegek 35%-a a heredodegeneratív csoportba (NBIA-36,8%, Wilson-kór-36,4%, mitokondriális-10,5%, egyéb-15,8%) és 26%-a primer disztóniák csoportjába (ezek 82,4%-a DYT-1 pozitív) tartozott. Egy beteg szenvedett disztónia plusz szindrómában (dopareszponzív disztónia). Tizenkét betegnél több alkalommal is kifejlődött status dystonicus, így összesen 89 epizódot analizáltunk. Azon betegeknél, akiknél több alkalommal is előfordult status dystonicus, a kialakulások között átlagosan 420.7 ± 655.1 nap telt el.

Az esetek 32,6%-ban nem sikerült egyértelmű kiváltó okot azonosítani. Azokban az esetekben, amikor a trigger egyértelműen azonosítható volt, leggyakrabban lázas infekció (51,7%), gyógyszeres kezelés módosítása (30,0%, Wilson-kórban D-penicillinamin vagy cink hozzáadása, illetve bizonyos esetekben elvétele, egyéb disztóniákban dopamin receptor blokkoló gyógyszer hozzáadása vagy elvétele, clonazepam hozzáadása, lítium vagy baclofen dóziscsökkentése), sebészeti beavatkozás (6,7%), metabolikus kisiklás (5,0%), illetve a mély agyi stimuláció megszűnése (5,0%, véletlen kikapcsolás, elem kimerülés vagy elektróda szakadás) előzte meg a status dystonicus kifejlődését.

A status dystonicus megjelenése túlnyomó részben tónusos formakörbe tartozott (68,5%). A fázisos-mobilis megjelenés a másodlagos disztóniákban volt sokkal gyakoribb (45,0% vs. 10,0%, $p=0,03$). Relapszusok esetében a status dystonicus megjelenése mindig az első epizódhoz hasonló volt. Az életkor és a betegség tartam nem mutatott összefüggést a megjelenési formával, míg a betegek neme igen (nők 44,8%-ban, míg a férfiak 23,3%-ban fordult elő fázisos megjelenés, $p=0,04$).

Az esetek 84,2%-ban az intenzív osztályos kezelés mellett gyógyszeres terápiát alkalmazták első körben. Az elsőként alkalmazott gyógyszeres kezelés csak 9 esetben (10,1%) eredményezte a status dystonicus megszűnését (tetrabenazine, benzhexol).

Összesen nyolcvan esetben többszörös próbálkozás vált szükségessé. Benzodiazepin szedáció (64,0%, főleg midazolam) és/vagy propofol szedáció (43,8%) mellett izomrelaxáció (29,2%, vagy curare típusú gyógyszerek vagy botulinum neurotoxin kezelés alkalmazása),

idegsebészeti beavatkozás (30,2%, vagy mély agyi stimuláció vagy abláció), barbiturát anesztézia (12,3%) és intratekális baclofen adagolás (10,0%).

A leghatékonyabb kezelési módszernek az abláció és a mély agyi stimuláció bizonyult (33,7%-ban). Ezt követték a különböző gyógyszeres próbálkozások (29,2%), a mély szedáció (9,0%), az izomrelaxáció (7,0%) és az intratekális baclofen pumpa használata (5,6%). A per os gyógyszeres próbálkozások közül a dopamindepletáló gyógyszerek (8 esetben tetrabenazine, 5 esetben pimozone, 2 esetben haloperidol és 1 esetben sulpiride), az antikolinerg gyógyszerek (n=7) és a levodopa (n=2) voltak a leghatékonyabbak.

A status dystonicus rendezését követően 25 betegnél (36,8%) a kiindulási helyzethez hasonló állapot, míg 25 betegnél (36,8%) a kiindulási állapothoz képest jobb és 11 betegnél rosszabb neurológiai állapot alakult ki. A status dystonicus hét esetben volt halálos kimenetelű (főleg a hereditáris degeneratív és másodlagos kórképekben). Azon betegek esetében, akiknél a status dystonicus kezelését követően a kiindulási állapothoz képest is jelentős javulás volt észlelhető az alapbetegség tüneteiben, mindenkinél idegsebészeti beavatkozás (DBS vagy abláció) történt.

Az ANCOVA alapján a kezelés kimenetelét a betegség típusa, az életkor és a betegség tartama érdemben nem befolyásolta, azonban az elemzésünk alapján a fenomenológia és a beteg neme érdemi hatást gyakorolt a kimenetelre: a kiindulási állapothoz mért jelentősebb rosszabbodás vagy halál a tónusos megjelenéskor (27,4% vs. 3,7%, $p=0,02$) míg a jobb kimenetel a nőknél (48,35 vs. 26,7%, $p=0,04$) volt gyakoribb.

14.4. MEGBESZÉLÉS

A status dystonicus a disztónia szindrómák ritka, de életveszélyes megjelenési formája, ami az esetek döntő részében a gyermekkorú populációt érinti. Tanulmányunkban 58,8%-ban észleltünk 15 év alatt megjelenő status dystonicust. Eredményeink alapján a per os gyógyszeres kezelés csak az esetek közel 10%-ban eredményes. A legnagyobb mértékű javulás a dopamin receptor blokkoló és a dopamin depletáló gyógyszerektől, illetve az antikolinerg gyógyszerektől várható. Súlyosabb esetekben az intenzív osztályos kezelés, az intubáció és a szedáció elkerülhetetlen. Amennyiben a benzodiazepin és/vagy propofol szedáció hatására nem oldódik meg a status dystonicus, akkor barbiturát szedáció, illetve idegsebészeti beavatkozások jöhetnek szóba. Az intratekális baclofen pumpa csak az esetek kis százalékában volt hatásos és alkalmazása ráadásul gyakran párosult szövődeményekkel (fertőzés, katéter kicsúszás, megtöretés). Analízisünk szerint a GPi DBS és az ablatív beavatkozások

(thalamotomia és/vagy pallidotomia) tűnnek a leghatékonyabb kezelési eljárásnak a gyógyszeres terápiára refrakter esetekben. Azonban elmondható, hogy a fenti kezelési lehetőségek ellenére a status dystonicus továbbra is egy magas mortalitású állapotnak tekinthető.

14.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Nemzetközi összefogásban igazoltuk, hogy a disztónia egy ritka, de potenciálisan életveszélyes formájában, a status dystonicusban, a mély agyi stimuláció hatékony és életmentő beavatkozás lehet amennyiben a gyógyszeres és az intenzív osztályos kezelés mellett a betegség tünetei nem enyhülnek.

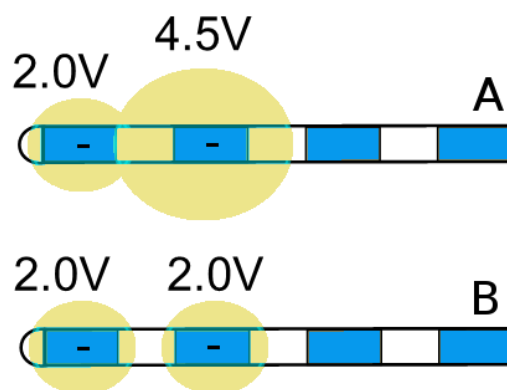
15. AZ INTERLEAVING STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA DISZTÓNIÁBAN

A pallidális mély agyi stimulációs (GPi DBS) kezelés hatékonyságát primer generalizált és szegmentális disztóniában több multicentrikus [66, 111-113], kontrollált tanulmány bizonyította. A GPi DBS segítségével klinikailag markáns és tartós, a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skálán (BFMDRS) mérve átlagosan 40-60%-os javulás érhető el [66, 111, 116]. A disztóniák esetében azonban nem létezik olyan preoperatív teszt, ami egyértelműen képes lenne a műtėti eredményesség előrejelzésére. Nemzetközileg a GPi DBS kezelést akkor tekintjük eredményesnek, ha az adott beteg esetében legalább 25%-os javulást eredményez a BFMDRS-n, tehát a 25% alatti javulás klinikailag irrelevánsnak tekinthető (MCID érték). A multicentrikus vizsgálatok adatai szerint a bilaterális stimuláció csak a betegek 70-80%-ban hatásos, tehát a primer disztóniások közel 20-30%-ában a megfelelő elektróda pozíció ellenére sem detektálható klinikailag jelentős fokú javulás [66, 111-113]. Ezen betegek esetében a GPi DBS kezelést hatástalannak tekintjük.

2011-ig a GPi DBS kezelésére nem állt rendelkezésünkre klinikai programozási algoritmus. A Kupsch-féle 2006-os multicentrikus vizsgálat protokollját [66], illetve a 2011-es ajánlások [414, 415] szerint nem megfelelő terápiás válasz esetén a **(standard) monopoláris stimulációs mód** (egy kontakt negatív a beültetett elektródán) amplitúdóját, pulzus szélességét vagy frekvenciáját állíthatjuk első körben (3.4 ábra). A Parkinson-kór kezelésétől eltérően disztóniákban szubmaximális, azaz a maximálisan tolerálható amplitúdóval történő, stimulációt alkalmazunk. Amennyiben ez nem bizonyul hatékonynak, úgy áttérhetünk egy másik kontakt monopoláris stimulációjára, illetve ha ez is hatástalan, akkor a **dupla monopoláris módra** (két, általában szomszédos, kontakt negatív a beültetett elektródán) vagy **bipoláris stimulációs módra** (legalább egy kontakt a beültetett elektródán pozitív) válthatunk (12.1 ábra). Azonban ezen programozási lehetőségek ellenére is 20-30% közötti terápiás hatástalanság figyelhető meg [66, 111-113].

2009 óta elérhető egy újabb stimulátor típus, a Medtronic Activa RC (Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Ezen újratölthető készülék az említett standard stimulációs módok mellett képes egy újabb stimulációs mód, az **interleaving stimuláció**, alkalmazására is. Amíg a korábbi stimulátorok csak a dupla monopoláris mód alkalmazására voltak képesek (az elektródán aktivált kettő vagy több negatív polaritású kontaktokon keresztül kizárólag azonos

amplitúdóval, frekvenciával és pulzusszélességgel képesek stimulálni), addig az interleaving stimulációs módban a két aktív kontakt lényegében különböző amplitúdó és pulzusszélességgel is képes a stimulációra. (15.1. ábra). Az alapvető különbség a két mód között, hogy dupla monopoláris stimuláció esetében az alacsonyabb amplitúdó mellett mellékhatást kiváltó kontakt korlátozza a másik kontakton alkalmazható stimuláció nagyságát. Ha például az egyik kontakt 2,1 V-nál vált ki mellékhatást, míg a másik kontakt csak 4,6 Voltnál, akkor a mellékhatások elkerülése céljából mindkét kontakton maximálisan csak 2,0-2,0 Voltos stimulációt alkalmazhatunk dupla monopoláris módban (15.1. ábra, B rész). Ezzel szemben az interleaving stimulációs módnál biztonságosan használhatjuk a 2,0 Volt és a 4,5 Voltos stimuláció kombinációját (15.1. ábra, A rész). Az interleaving stimuláció alkalmazásával ezért ugyanazon kontaktok használatával nagyobb elektromos stimulációt tudunk biztonságosan leadni a dupla monopoláris módhoz képest és ezáltal nagyobb térfogatú és térben kiterjedtebb agyállományt vagyunk képesek modulálni.



15.1. ábra. Az interleaving stimulációs mód (A) és a dupla monopoláris stimulációs módok sematikus összehasonlítása. Annak ellenére, hogy a bemutatott példán mind a két esetben ugyanazokat a kontaktokat alkalmazzuk stimulációra, a dupla monopoláris stimulációs módban kizárólag azonos amplitúdó, pulzusszélesség és frekvencia mellett tudunk ingeregni. Ezzel szemben az interleaving stimulációs módban az amplitúdó és pulzusszélesség bizonyos technikai határokon belül szabadon választhatók.

A fenti elgondolások alapján teoretikusan feltételezhető, hogy az interleaving stimulációs mód alkalmazásával hatékonyabb tüneti kontroll érhető el, mint a jelenleg alkalmazott standard stimulációs módoknál. A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán gondozott Activa RC készülékkel GPI DBS kezelésben részesülő betegek közül 4 olyan primer disztóniás esetet találtunk, ahol a konvencionális stimulációs technikák mellett sem értünk el érdemi javulást 9 hónapon belül. Ezen betegek esetében a koponya MR által igazolt optimális elektróda pozíció és a standard stimulációs technikák alkalmazása ellenére sem tapasztaltunk klinikailag releváns mértékű javulást. Esetükben az interleaving stimulációs módra történő áttérést követően azonnali és egyértelmű javulás jelentkezett. Feltételezésünk szerint ezen

markáns javulás az interleaving stimulációs mód nagyobb hatékonyságának volt köszönhető, amit rövid közlemény formájában a Movement Disorders folyóiratban publikáltuk [416].

15.1. CÉLKITŰZÉS

Megfigyelésünk és a fent részletezett elméleti megfontolások alapján feltételezhető, hogy az interleaving stimulációs mód hatékonyabb eljárás a jelenleg alkalmazott „standard” stimulációs technikához képest primer szegmentális és generalizált disztóniák kezelésében. Ezen elgondolás igazolására egy prospektív, randomizált, kettősvak és keresztezett vizsgálatot szerveztünk.

15.2. MÓDSZEREK

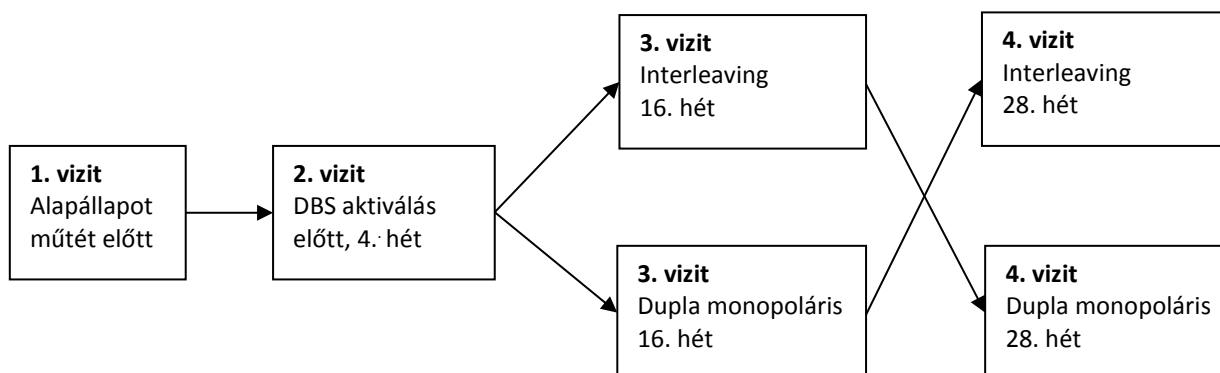
15.2.1. Betegek

A vizsgálatba olyan PTE KK Neurológiai Klinikán gondozott gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető primer szegmentális vagy generalizált disztóniás betegeket vontunk be, akiknél klinikai szempontból a kivizsgálást végző munkacsoport véleménye alapján kétoldali GPi DBS kezelés vált szükségessé. A betegek a Baranya Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve (és az ETT-TUKEB) által II-R/6/199-7/2012 számon jóváhagyott engedélye alapján beleegyezésüket adták a részvételbe.

15.2.2. Vizsgálat menete

A vizsgálat 4 állapotfelmérésből állt:

- 1. vizit: Az első állapotfelmérésre 1 héttel a stimulátor beültetését megelőzően kerül sor.
- 2. vizit: A második állapotfelmérés 4 héttel a beültetést követően történik, amikor a GPi DBS-t még nem aktiváltuk. A beültetett DBS tesztelését követően történik a randomizáció, illetve a stimulációs beállítása (interleaving vagy dupla stimulációs mód, szubmaximális amplitúdó, fix 125 Hz frekvenciával és 120 µs pulzusszélességgel).
- 3. vizit. 12 héttel a bekapcsolást követően az állapotfelmérés után kerül sor a stimulációs mód felcserélésére.
- 4. vizit. Újabb 12 héttel később kerül sor az állapotfelmérésre, illetve a vizsgálat befejezésére.



15.2. ábra. A randomizált, kettős vak, keresztezett vizsgálat sematikus protokollja.

Az állapotfelmérés során az alkalmazott stimulációs módra nézve vak és független vizsgáló az alábbi tesztek segítségével értékelte a beteg állapotát BFMDRS, BFMDDS, SES, CGI-I, CGI-S, Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), MADRS, HAM-A, MDRS és a DBS mellékhatásokra vonatkozó strukturált kérdőív segítségével. A betegek minden vizsgálati időpontban az alábbi skálákat töltötték ki: EQ-5D, SF-36 és BDI-II. Az egyes viziteken alkalmazott teszteket a 15.1. táblázat foglalja össze.

15.1. táblázat. A vizsgálatban alkalmazott klinikai mérőeszközök.

	1. vizit (kiindulás)	2. vizit (4. hét)	3. vizit (16. hét)	4. vizit (28. hét)
Videofelvétel	+	+	+	+
BFMDRS	+	+	+	+
BFMDDS	+	+	+	+
SES	+	+	+	+
BPRS	+	+	+	+
BDI-II	+	+	+	+
MADRS	+	+	+	+
HAM-A	+	+	+	+
MDRS	+	+	+	+
CGI-S	+	+	+	+
EQ-5D	+	+	+	+
SF-36	+	+	+	+
CGI-I		+	+	+
Mellékhatások rögzítése		+	+	+

Rövidítések: **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív; **BFMDDS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála; **BFMDRS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála; **BPRS** = Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála; **CGI-I** = Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás skála; **CGI-S** = Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála; **EQ-5D** = EuroQol Eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség mérésére; **HAM-A** = Hamilton Szorongás Skála; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDRS** = Mattis Demencia Pontozó Skála; **SES** = Schwab-England Skála; **SF-36** = MOS Short-form 36 életminőség kérdőív;

A vizsgálat primer végpontjaként a BFMDRS skála alapján a disztónia súlyosságában bekövetkező változást, míg másodlagos végpontként az életminőségben (EQ-5D és SF-36) jelentkező különbségeket definiáltuk.

15.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis az IBM SPSS szoftvercsomag (23.0.0.1-es verzió, IBM Inc, Armonk, NY, USA) felhasználásával történt. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk. Az adatok leírása medián és az interkvartil tartomány (IQR) segítségével történt. A négy vizsgálati időpont egymással történő összehasonlításához a Friedman tesztet alkalmaztuk, míg a Wilcoxon előjel tesztet a dupla monopoláris és az interleaving stimulációs mód összehasonlítására. A kategorikus változókhoz χ^2 -próbát használtunk. A statisztikai próbák szignifikancia szintjének a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

15.3. EREDMÉNYEK

A vizsgálati protokollt 2016. április 10-ig a bevonásra került 22 beteg közül 18 beteg fejezte be (8 szegmentális és 10 generalizált disztónia). A vizsgálatba három 18 év alatti kiskorú beteg is részt vett, mivel a DBS kezelés disztóniában 7 éves kortól engedélyezett eljárás. Két beteg esett ki a vizsgálatból: Egy 8 éves disztóniás beteg esetében a szülők kérésére került a vizsgálat megszakításra, míg egy 56 éves disztóniás beteg a kezeléstől és az alapbetegségtől függetlenül combnyaktörést szenvedett és ezért a mély agyi stimulációs kezelés hatékonyságának protokoll szerinti kivitelezése és értékelése is megghiúsult. A vizsgálatot protokoll szerint befejező betegek kiinduláskori részletes demográfiai és a betegséggel kapcsolatos adatait a 15.2. táblázat ismerteti, miközben a négy vizsgálati időpontban mért klinikai jellemzőket a 15.3. táblázat mutatja be.

15.3.1. Disztónia súlyossága

A BFMDRS skála alapján a disztónia súlyossága a kiindulási 36,0 (IQR: 19,0-74,0) pontról 14,5 (IQR: 6,5-44,5) pontra csökkent a vizsgálat befejezésekor (7 hónappal a műtét után), ami átlagosan 59,7%-os javulásnak bizonyult. Friedmann teszt alapján a kiindulási állapothoz képest bekövetkezett javulás statisztikailag szignifikáns volt. A 18 beteg között egy beteg esetében észleltünk a protokoll befejezésekor 25%-nál kisebb mértékű javulást (non-responder). A fentiek alapján a vizsgálatba bevont betegek esetében a kétoldali pallidális DBS

kezeléssel a nemzetközi irodalmi adatoknak megfelelő mértékű javulást értünk el a 6 hónapos tényleges stimulációt (3 hónapos dupla monopoláris és 3 hónapos interleaving stimulációt) követően.

15.2. táblázat. A vizsgálatba bevont primer disztóniás betegek kiindulási adatai.

			Kezelési kar						p-érték
			Dupla monopoláris → Interleaving			Interleaving → Dupla monopoláris			
			Medián v. esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián v. esetszám	25. percentil	75. percentil	
Beteg specifikus adatok	Életkor a betegség kialakulásakor		28	13	37	38	27	43	0,315
	Életkor a műtét elvégzésekor		39	34	51	48	38	57	0,360
	Betegségtartam a műtét időpontjában		10	5	17	8	3	13	0,408
	Nem (Férfi/Nő)		6F/4N			3F/ 5N			0,343 [§]
	Kezesség (Jobb/Bal)		10J/0B			7J/1B			0,250 [§]
	Iskolázottság (év)		11	8	12	11	8	12	0,696
Neuro-pszichiátriai jellemzők	BDI-II		12	3	17	14	10	16	0,573
	MADRS		9	4	15	14	12	17	0,203
	MDRS*		139	135	142	131	127	139	0,203
	BPRS		33	28	39	35	29	40	0,573
Disztónia súlyosság	CGI-S	4	1			1			0,981 [§]
		5	3			2			
		6	3			3			
		7	3			2			
	BFMDDS		8	7	12	10	8	15	0,633
	BFMDRS Összes pontszám		47,0	33,0	74,0	35,8	15,5	64,5	0,274

Az alkalmazott skálákon az alacsonyabb értékek jelentnek jobb állapotot, kivéve a csillaggal jelölteket, ahol a magasabb értékek párosulnak jobb állapottal. A p-értékeket Mann-Whitney teszttel számoltuk, kivéve a § jellel jelölt értékeket, ahol χ^2 -próbával.

Rövidítések: **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív; **BFMDDS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála; **BFMDRS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála; **BPRS** = Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála; **CGI-S** = Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála; **EQ-5D** = EuroQol Eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség mérésére; **EQ-5D VAS** = ED-5D Vizuális Analóg Skála; **HAM-A** = Hamilton Szorongás Skála; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDRS** = Mattis Demencia Pontozó Skála; **SES** = Schwab-England Skála; **SF-36** = MOS Short-form 36 életminőség kérdőív;

Eredményeink szerint az interleaving stimulációs mód hatékonyabban javította a disztónia súlyosságát (12,0 pont vs. 21,0 pont, $p < 0,001$), mint a dupla monopoláris mód (15.3. ábra). A BFMDRS skála alegységeinek analízisével azt is igazoltuk, hogy az interleaving stimulációs mód nemcsak az axiális tüneteket (szem, száj, nyak, törzs), hanem a végtagok disztóniás tüneteit is hatékonyabban javítja a dupla monopoláris stimulációs módhoz képest. (15.3. táblázat). Az interleaving stimulációs mód nagyobb hatékonyságát a CGI-I skála is igazolta (interleaving stimuláció mellett 15 betegnél észleltünk klinikailag egyértelmű javulást, míg dupla monopoláris módban 12-nél).

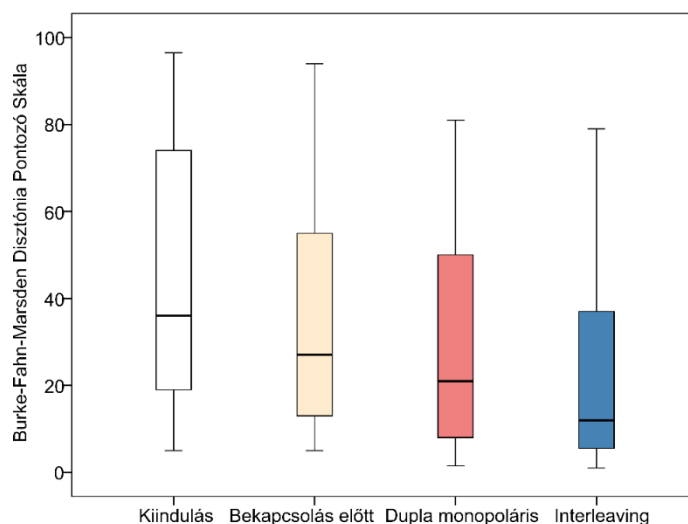
15.3. táblázat. A randomizált, kettős vak, keresztezett vizsgálatot befejező primer disztóniás betegek (n=18) mély agyi stimulációs kezelésének eredménye.

		Vizit												Statisztika	
		Kiindulási állapot			Bekapcsolás előtt			Dupla monopoláris stimuláció			Interleaving stimuláció			Friedman teszt	Wilcoxon (DM vs. IL)
		Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil		
HRQoL	EQ-5D VAS*	55,0	30,0	70,0	60,0	49,0	80,0	80,0	62,0	90,0	80,0	65,0	90,0	0,000	0,011
	EQ-5D-5L Index érték*	0,335	0,036	0,620	0,558	0,222	0,760	0,672	0,479	0,795	0,704	0,555	0,846	0,000	0,011
	SF-36 Összesítő Index*	41,5	30,9	54,6	48,7	41,3	66,2	54,9	44,6	76,0	65,8	52,9	80,9	0,000	0,000
	SF-36 Fizikai aktivitás*	32,5	20,0	65,0	40,0	15,0	55,0	52,5	30,0	70,0	60,0	25,0	80,0	0,013	0,040
	SF-36 Fizikai problémákból adódó korlátozottság*	0,0	0,0	25,0	25,0	0,0	50,0	50,0	25,0	75,0	75,0	50,0	100,0	0,000	0,038
	SF-36 Érzelmi problémákból adódó korlátozottság*	33,3	0,0	100,0	50,0	0,0	100,0	33,3	33,3	100,0	100,0	66,7	100,0	0,005	0,024
	SF-36 Vitalitás*	57,5	30,0	70,0	55,0	40,0	75,0	67,5	50,0	75,0	70,0	60,0	85,0	0,013	0,776
	SF-36 Érzelmi jóllét*	60,0	52,0	88,0	78,0	44,0	88,0	78,0	44,0	88,0	80,0	60,0	92,0	0,042	0,528
	SF-36 Társadalmi aktivitás*	56,3	25,0	75,0	62,5	37,5	75,0	75,0	50,0	87,5	75,0	75,0	100,0	0,023	0,240
	SF-36 Testi fájdalom*	38,8	22,5	57,5	46,3	35,0	90,0	46,3	45,0	77,5	71,3	55,0	90,0	0,000	0,017
	SF-36 Általános Egészségérzet*	30,0	20,0	55,0	50,0	25,0	60,0	47,5	40,0	65,0	60,0	45,0	65,0	0,000	0,249
	SES*	70,0	60,0	80,0	75,0	60,0	90,0	80,0	70,0	90,0	87,5	70,0	90,0	0,000	0,131
Neuro- pszichi- átriai jellemzők	HAM-A	17,5	9,0	22,0	15,0	9,0	19,0	14,0	11,0	18,0	12,0	9,0	15,0	0,001	0,020
	BDI-II	13,0	7,0	16,0	9,0	4,0	14,0	10,0	3,0	18,0	6,5	2,0	12,0	0,042	0,012
	MADRS	11,5	5,0	15,0	11,0	5,0	15,0	10,5	6,0	20,0	8,0	5,0	10,0	0,092	0,010
	MDRS*	136,5	129,0	141,0	136,5	132,0	141,0	139,5	131,0	141,0	137,5	130,0	141,0	0,872	0,524
	BPRS	33,0	28,0	39,0	32,0	28,0	35,0	30,5	27,0	38,0	29,0	25,0	33,0	0,212	0,034
Disztónia súlyosság	CGI-S	2	0		0			1			3			0,014§	0,836§
		3	0		1			5			6				
		4	2		2			5			5				
		5	5		7			4			2				
		6	6		4			1			1				
		7	5		4			2			1				

		Vizit												Statisztika	
		Kiindulási állapot			Bekapcsolás előtt			Dupla monopoláris stimuláció			Interleaving stimuláció			Friedman teszt	Wilcoxon (DM vs. IL)
		Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil	Medián / esetszám	25. percentil	75. percentil		
CGI-I	1	NÉ			0			0			1			0,000^s	0,001^s
	2	NÉ			1			0			11				
	3	NÉ			3			12			4				
	4	NÉ			13			6			2				
	5	NÉ			1			0			0				
	6	NÉ			0			0			0				
BFMDDS		8,5	7,0	12,0	8,0	5,0	13,0	6,0	4,0	10,0	5,5	3,0	9,0	0,000	0,003
BFMDRS Axiális tünetek		21,3	14,0	33,0	18,0	9,5	25,0	11,8	5,0	20,0	5,8	4,5	16,0	0,000	0,003
BFMDRS Jobb oldali tünetek		12,0	2,0	18,0	3,5	1,0	16,0	2,5	1,0	14,0	1,5	0,0	10,0	0,000	0,041
BFMDRS Bal oldali tünetek		11,0	2,0	16,0	6,0	0,0	12,0	2,0	1,0	10,0	2,0	0,0	8,0	0,000	0,035
BFMDRS Összes pontszám		36,0	19,0	74,0	27,0	13,0	55,0	21,0	8,0	50,0	12,0	5,5	37,0	0,000	0,000

Az alkalmazott skálákon az alacsonyabb értékek jelentnek jobb állapotot, kivéve a csillaggal jelölteket, ahol a magasabb értékek párosulnak jobb állapottal. A p-értékeket Friedman és Wilcoxon teszttel számoltuk ki kivéve a § jellel jelölt értékeket, ahol χ^2 -próbával. A táblázatban azokat az eredményeket emeltük ki vastag betűtípussal, amelyek az interleaving és a dupla monopoláris stimulációs módok között is szignifikánsan különböztek.

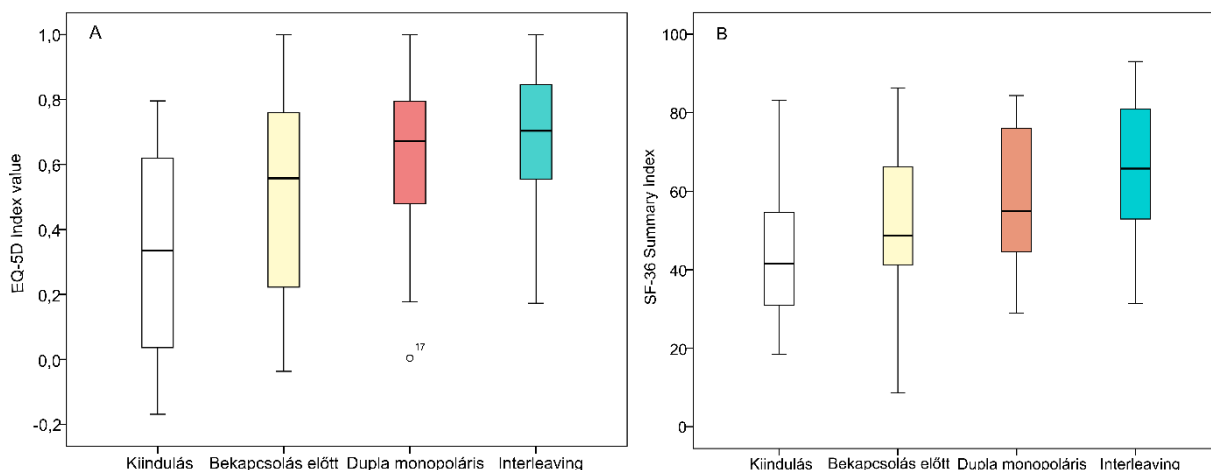
Rövidítések: **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív; **BFMDDS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála; **BFMDRS** = Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála; **BPRS** = Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála; **CGI-I** = Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás skála; **CGI-S** = Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála; **DM** = Dupla monopoláris stimuláció; **EQ-5D** = EuroQol Eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség mérésére; **EQ-5D VAS** = ED-5D Vizuális Analóg Skála; **HAM-A** = Hamilton Szorongás Skála; **IL** = Interleaving stimuláció; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDRS** = Mattis Demencia Pontozó Skála; **NÉ** = Nem értelmezhető; **SES** = Schwab-England Skála; **SF-36** = MOS Short-form 36 életminőség kérdőív;



15.3. ábra. A dupla monopoláris és az interleaving stimulációs módok alkalmazása mellett a disztónia súlyosságában bekövetkezett változások a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skálán mérve. A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja.

15.3.2. HRQoL

A kétoldali pallidális mély agyi stimuláció hatására a betegek egészséggel kapcsolatos életminősége az EQ-5D skálán mérve 0,335-ről (IQR: 0,036-0,620) 0,682-re (IQR: 0,575-0,795, $p < 0,001$) javult miközben az SF-36 skálán is hasonló javulás mutatkozott (kiinduláskor: 41,5, IQR: 30,9-54,6, a vizsgálat befejezésekor: 60,1, IQR: 50,7-78,6, $p < 0,001$). Ezen javulás nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentősnek minősíthető és megfelel a nemzetközi adatok által elvárt mértéknek.



15.4. ábra. A dupla monopoláris és az interleaving stimulációs módok alkalmazása mellett az egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkezett változások. Az A ábra az EQ-5D index értékét, míg a B ábra az SF-36 Összesítő Index értékét szemlélteti. Mindkét skálán a magasabb érték párosul jobb életminőséggel. A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentil értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja.

Vizsgálatunk szerint az interleaving stimulációs mód hatékonyabban javította a HRQoL mértékét mint a standardnak számító dupla monopoláris mód (0,704 vs. 0,672, $p=0,011$ és 65,8 vs. 54,9, $p<0,001$, 15.3. táblázat és 15.4. ábra). Ez alapján a vizsgálat másodlagos végpontja is teljesült.

15.3.3. Neuropszichológiai tesztek

A depresszió (BDI-II és MADRS) és a szorongás (HAM-A) mértéke a kétoldali pallidális mély agyi stimuláció hatására szignifikáns mértékben javult a kiindulási állapothoz képest (15.3. táblázat). Eredményeink szerint az interleaving stimuláció hatékonyabbnak bizonyult az affektív tünetek javításában a standard dupla monopoláris stimulációs módhoz képest. A neurokognitív teljesítményben (MDRS) statisztikailag jelentős eltérést nem sikerült igazolnunk (15.3. táblázat)

15.3.4. Mély agyi stimulációval kapcsolatos mellékhatások

A mély agyi stimulátor beültetésekor sebészeti (pl. fertőzés, intracranialis vérzés) vagy altatással összefüggő szövődményt nem észleltünk. A dupla monopoláris $\rightarrow$ interleaving (DM $\rightarrow$ IL) karban résztvevők 50%-ban (5/10), míg az interleaving $\rightarrow$ dupla monopoláris (IL $\rightarrow$ DM) karban résztvevők 50%-ban (4/8) jelentkezett bizonyos stimulációs paraméterek esetében foszfén, ami pozitív prognosztikai faktornak tekinthető. A stimulátor átprogramozásával kezelhető beszédzavar a DM $\rightarrow$ IL karban 3/10, míg az IL $\rightarrow$ DM karban 2/8 esetben fordult elő ($p>0,05$). Egyéb permanens stimulációhoz köthető mellékhatást nem észleltünk. A fül mögötti bőr alagútban húzódó összekötő kábel okozta diszkomfort érzésről a DM $\rightarrow$ IL karban 4/10, míg az IL $\rightarrow$ DM karban 3/8 beteg számolt be ($p>0,05$).

15.4. MEGBESZÉLÉS

Annak ellenére, hogy eredetileg a vizsgálatunkba 25-30 beteget terveztünk bevonni, az eddig elért eredmények megismerése céljából 2016. áprilisban egy közbülső analízist készítettünk. Előzetes eredményeink az újszerű interleaving stimulációs mód nagyobb mértékű hatékonyságát igazolta a konvencionálisnak számító dupla monopoláris stimulációs móddal szemben. Az interleaving stimulációs mód nemcsak a disztónia súlyosságát csökkentette hatékonyabban, hanem a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét is nagyobb mértékben javította. Eredményeink szerint a nagyobb mértékű hatékonyság nem párosult megnövekedett stimulációs mellékhatással.

A vizsgálat befejezését követően jelenleg 14 beteg esetében rendelkezünk egy éves követéssel. A 14 egy éves követéssel rendelkező beteg közül 11 esetben (78,6%) alkalmaztunk tartósan interleaving stimulációt.

Ismereteink szerint kutatásunk az első olyan szisztematikus vizsgálat, mely a klinikai gyakorlatban esetismertetésekben hasznosnak megismert [416-419] újszerű interleaving stimulációs mód hatékonyságát veti össze a standard stimulációs módok hatékonyságával.

Annak ellenére, hogy a közbülső analízis mind az elsődleges, mind a másodlagos végpont tekintetében igazolta az interleaving stimulációs mód nagyobb hatékonyságát, a vizsgálatot a terveknek megfelelően tovább folytatjuk az eredeti terveknek megfelelően.

15.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatainkkal elsőként igazoltuk, hogy az újszerű interleaving stimulációs mód hatékonyabban képes a disztónia súlyosságát és a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét javítani, mint a jelenleg alkalmazott standard stimulációs módok.

16. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A klinikai kutatásaim eredményei az alábbiak:

- Magyarországon először mértük fel nagy beteganyagon (N=621) a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek a gyakoriságát és súlyosságát. Eredményeink hozzájárulnak annak a klinikai kérdésnek az eldöntéséhez, hogy a női nem mint egy független faktor rosszabb életminőséget jelez elő Parkinson-kórban.
- A minimális klinikailag jelentős javulás (MCID) alatt egy adott klinikai pontozó skálán azt a legkisebb mértékű változást értjük, ami már klinikai relevanciával bír. Vizsgálataink során két nemzetközi gyakorlatban elterjedt, de új keletű skála minimális klinikailag jelentős javulás értékét határoztuk meg elsőként. Eredményeink szerint az MDS-UPDRS által mért motoros tünetek súlyosságában 3,25 pontot meghaladó javulás, illetve 4,63 pontot meghaladó rosszabbodás már klinikailag jelentős fokú változásnak mondható. Kimutattuk, hogy a Parkinson Alvás Skála második verziójában (PDSS-2) bekövetkező 3,44 pontot elérő javulás és 2,07 pontot elérő romlás már klinikailag jelentős fokú változásnak minősíthető. Ezen értékek a klinikai kutatások eredményeinek értékeléséhez és a multicentrikus vizsgálatok megtervezéséhez nélkülözhetetlenek.
- Randomizált, kontrollált vizsgálat keretében elsőként igazoltuk, hogy a bal dorsolateralis prefrontalis kéreg nagy frekvenciájú repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns módon javítja a Parkinson-kórhoz társuló depressziót. Munkánk jelentőségét kiemeli a Movement Disorders folyóirat szerkesztőségi véleménye [2010;25:2272-3], illetve a Medscape Neurology cikke [<http://www.medscape.com/viewarticle/728002>] is. Eredményeink hozzájárultak ahhoz, hogy az rTMS kezelés „B” szintű evidenciával rendelkezik a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére [Clinical Neurophysiology 2014;125:2150–2206].
- Randomizált, kontrollált vizsgálat keretében elsőként igazoltuk, hogy a kétoldali nagy frekvenciájú primer motoros kéreg repetitív transzkraniális

mágneses stimuláció szignifikáns módon javítja a Parkinson-kór motoros tüneteit és a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét.

- Magyarországon elsőként egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a Pécsi Tudományegyetemen előrehaladott Parkinson-kór miatt levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelésben részesülő betegeknél a nemzetközileg elvárható tüneti és életminőségbeli javulás érhető el.
- Egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció jelentős mértékben javítja a Parkinson-kórhoz társuló alvászavart. A PDSS-2 skálával elsőként mutattuk ki, hogy a mély agyi stimuláció az alvászavar mely dimenzióira fejt ki kedvező hatást.
- A jelenlegi irányelvek szerint a mély agyi stimulációs kezelés olyan esetekben jön szóba, amikor a Parkinson-kór tünetei már a beteg önálló életvitelét veszélyeztetik. Nemzetközi adatok alapján az átlagos betegségtartam a stimulációs műtét elvégzéséig körülbelül 15 év, amikorra a betegek többsége munkaképességét már elveszti és szociálisan izolálódik. Elsőként igazoltuk, hogy a „megfelelően korán” elvégzett mély agyi stimulációs kezeléssel a betegek munkaképessége is nagy valószínűséggel megőrizhető. Vizsgálatunk alapján feltételezhető, hogy a munkavégzés és az aktív életvitel pozitív prognosztikai faktor lehet a mély agyi stimulációs kezelés hosszú távú eredményességében, illetve ezen eredményeink alapját képezhetik a Parkinson-kór műtéti indikációjának kibővítéséhez.
- A Parkinson-kór mély agyi stimulációs kezelésére alapvetően két stimulációs módot, az unipoláris és a bipoláris stimulációs módot lehet alkalmazni. Szisztematikus összehasonlító vizsgálatunkban először igazoltuk, hogy az unipoláris stimuláció használatával erőteljesebb tüneti kontroll érhető el. Leírtuk, hogy a leggyakrabban alkalmazott ingerlési tartományban (3-3,6 Volt között) a bipoláris stimulációs mód alkalmazásakor 0,4-0,6 Volttal magasabb stimulációs feszültség beállítása szükséges az azonos mértékű klinikai hatás kifejtéséhez.
- Magyarországon elsőként egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a Pécsi Tudományegyetemen gyógyszer-rezisztens disztónia miatt mély agyi stimulációs kezelésben részesülő betegeknél a nemzetközileg elvárható

tüneti és életminőségbeli javulás érhető el. Igazoltuk, hogy a mély agyi stimuláció segítségével nemcsak a primer, hanem a szekunder disztóniák esetében is szignifikáns és klinikailag jelentős mértékű életminőségbeli javulás érhető el. Megfigyeléseinket az Ideggyógyászati Szemle szerkesztőségi véleményben kommentálta [2012;65(7–8):248].

- Nemzetközi együttműködésben igazoltuk, hogy a disztónia egy ritka, de potenciálisan életveszélyes formájában, a status dystonicusban, a mély agyi stimulációs kezelés hatékony és életmentő beavatkozás lehet a gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben.
- Randomizált, keresztezett és kontrollált vizsgálattal elsőként igazoltuk, hogy egy újszerű mély agyi stimulációs technika, az interleaving stimulációs mód, alkalmazása a disztónia kezelési hatékonyságát megnöveli.

17. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni tudományos diákköri témavezetőmnek, **Prof. Nagy Ferencnek**, a segítségét, munkáját és barátságát. Ezen medikusi évek vezettek el ahhoz a döntéshez, hogy neurológus legyek és a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáját válasszam munkahelyemnek. Tőle kaptam a kutatómunkához és a klinikai neurológiához szükséges kíváncsiságot és szemléletet.

Szeretném megköszönni mentoromnak, **Dr. Balás Istvánnak**, hogy orvostanhallgató korom óta segített a mély agyi stimuláció és az intraoperatív elektrofiziológia módszerének elsajátításában és egy közös neuromodulációs munkacsoport létrehozásában. Tapasztalata és támogatása nélkül e nemzetközi viszonylatban is egyedülálló idegsebészeti és neurológiai kollaboráció nem jöhetett volna létre, illetve a pécsi neuromodulációs ellátás és klinikai kutatás sem fejlődhetett volna a jelenlegi szintre.

Ezúton is köszönetemet fejezem ki **Prof. Komoly Sámuelnek**, aki munkámat messzemenően támogatta, segítette és a klinikai kutatások megvalósulását lehetővé tette. Támogatása nélkül a mozgászavarok és a neuromodulációs kezelésben részesülő betegek klinikai ellátása és vizsgálata nem valósulhatott volna meg a jelenlegi színvonalon.

Ugyancsak legalább ekkora hálával és köszönettel tartozom **Prof. Janszky Józsefnek**, akinek a barátságára, segítségére, tanácsaira, önzetlen támogatására és inspirációjára munkám során mindvégig számíthattam. Köszönöm azt a gyümölcsöző együttműködést, melyet az elmúlt évek alatt alakítottunk ki az epileptológia és a mozgászavarok klinikai vizsgálatában, illetve az elektrofiziológia és a neurológiai képalkotás területén.

Hálásan köszönöm **Prof. Dóczi Tamásnak** és **Prof. Büki Andrásnak**, hogy munkámat és kutatásaimat támogatták és felbecsülhetetlen segítséget nyújtottak a pályafutásom során.

Szeretném megköszönni a neuropszichológiai együttműködés megteremtését és a közös munkát **Dr. Karádi Kázmérnak**.

Külön köszönöm a neuromodulációs team tagjainak, **Dr. Aschermann Zsuzsának**, **Dr. Deli Gabriellának**, **Dr. Bosnyák Editnek** a munkáját és segítségét. PhD. hallgatóimnak **Lucza Tivadarnak**, **Kovács Mártonnak** és **Makkos Attilának** is hálával tartozom.

Köszönettel tartozom Parkinson nővéreinknek, **Balázs Évának** és **Takács Katalinnak**. Pontos és lelkiismeretes munkájuk nagy segítséget nyújtott publikációim és értekezésem elkészítéséhez szükséges adatok megszerzésében és feldolgozásában.

Munkatársaimnak és társszerzőimnek, **Dr. Auer Tibornak, Prof. Bogner Péternek, Dr. Bokor Magdolnának, Dr. Bóné Beátának, Dr. Dibó Györgynek, Dr. Faludi Bélának, Feldmann Ádámnak, Dr. Gyimesi Csillának, Dr. Herceg Mihálynak, Dr. Hidasi Eszternek, Dr. Horváth Rékának, Prof. Illés Zsoltnak, Dr. Imre Piroskának, Prof. Kállai Jánosnak, Dr. Kellényi Lórándnak, Prof. Kamondi Anitának, Prof. Klivényi Péternek, Dr. Kövér Ferencnek, Dr. Llumiguano Carlosnak, Dr. Molnár Tihamérnek, Dr. Orsi Gergelynek, Dr. Pál Endrének, , Dr. Lajtos Júliának, Dr. Perlaki Gábornak, Dr. Pfund Zoltánnak, Dr. Rigó Eszternek, Dr. Schwarcz Attilának, Dr. Takáts Annamáriának, Dr. Tamás Gertrúdnak, Dr. Tóth Arnoldnak, Dr. Trauninger Anitának, Prof. Vécsei Lászlónak, Weintraut Ritának** is szeretném megköszönni a segítségüket és együttműködésüket.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika valamennyi munkatársának is a segítségét, nemcsak azoknak, akikkel közös tudományos munkát végeztem, hanem azoknak is, akikkel együtt dolgoztam. Külön köszönöm az EEG Labor asszisztensnőinek, hogy éveken keresztül befogadtak és a megtűrték az elektrofiziológiai és klinikai vizsgálatainkat.

Családom szeretete és támogatása nélkül a tudományos és szakmai munkámat nem tudtam volna végezni. Feleségemnek, **Krisztinek**, és a három gyermekemnek, **Annának, Andrisnak** és **Adélnak**, köszönöm, hogy a munkámban mindvégig támogattak és megbocsátották, ha néha túl sokat ültem otthon a számítógép előtt.

18. TÉZISEK ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

5. fejezet

- [1] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Késmárki I, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takács A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E, **Kovács N.** Is the MDS-UPDRS a good screening tool for detecting sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease? *PARKINSON'S DISEASE* 2014; 2014, 806169.
- [2] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Balázs É, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Takács A, Tóth A, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Hidasi E, Nagy F, Herceg M, Imre P, **Kovács N.** Az egységesített dyskinesia-pontozóskála magyar nyelvi validációja. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE* 2015; 68, 183-188.
- [3] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takács A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, **Kovács N.** Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges egy újabb Parkinson pontozóskála? *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE* 2014; 67, 129-134.
- [4] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Karádi K, Komoly S, Faludi B, **Kovács N.** Test-retest validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *JOURNAL OF PARKINSON'S DISEASE* 2014; 4, 687-691.
- [5] Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, Karádi K, **Kovács N.** Impact of sex on the non-motor symptoms and the health-related quality of life in parkinson's disease. *PARKINSON'S DISEASE* 2016; 2016, 7951840.
- [6] **Kovács N,** Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Karádi K, Késmárki I, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takács A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E, Komoly S. Independent validation of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *SLEEP AND BIOLOGICAL RHYTHMS* 2016; 14, 63-73.
- [7] Lucza T, Karádi K, Kállai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, **Kovács N.** Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *BEHAVIOURAL NEUROLOGY* 2015; 2015, 983606.
- [8] Lucza T, Karádi K, Komoly S, Janszky J, Kállai J, Makkos A, Kovács M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, **Kovács N.** Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. *ORVOSI HETILAP* 2015; 156, 915-926.
- [9] Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, **Kovács N.** Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *JOURNAL OF PARKINSON'S DISEASE* 2016; 6, 257-265.

6. fejezet

- [10] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balázs É, Takács K, Karádi K, **Kovács N.** Minimal Clinically Important Difference on the Motor Examination Part of MDS-UPDRS. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2015; 21, 1421-1426.
- [11] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Karádi K, Kovács M, Makkos A, Faludi B, **Kovács N.** Minimal clinically important difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). PARKINSON'S DISEASE 2015; 2015, 970534.

7. fejezet

- [12] Pál E, Nagy F, Aschermann Z, Balázs É, **Kovács N.** The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. MOVEMENT DISORDERS 2010; 25, 2311-2317.

8. fejezet

- [13] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Balázs É, Takács K, Karádi K, Komoly S, **Kovács N.** High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. NEUROPSYCHOBIOLOGY 2016; 73, 169-177.

9. fejezet

- [14] **Kovács N.**, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Janszky J, Komoly S. Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2014; 67, 245-250.

10. fejezet

- [15] Deli G, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T, **Kovács N.** Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. JOURNAL OF PARKINSON'S DISEASE 2015; 5, 361-368.
- [16] Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Balázs É, Nagy F, **Kovács N.** A kétoldali szubthalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2010; 63, 314-319.

11. fejezet

- [17] Deli G, Balás I, Dóczi T, Janszky J, Karádi K, Aschermann Z, Nagy F, Makkos A, Kovács M, Bosnyák E, **Kovács N.**, Komoly S. Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status In Parkinson's Disease. PARKINSON'S DISEASE 2015; 2015, 936865.
- [18] Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Bosnyák E, **Kovács N.** Korábban és hatékonyabban: A mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2015; 68, 384-390.

12. fejezet

- [19] Deli G, Balas I, Nagy F, Balazs E, Janszky J, Komoly S, **Kovacs N.** Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2011; 17, 50-54.

13. fejezet

- [20] Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Illés Z, Aschermann Z, Tasnádi E, Nagy F, Pfund Z, Bóné B, Bosnyák E, Kuliffay Z, Szijjártó G, **Kovács N**. Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2012; 65, 249-260.
- [21] **Kovács N**, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Bóné B, Tasnádi E, Nagy F, Janszky J, Dóczi T, Varga D, Hollódy K, Karádi K, Illés Z, Komoly S. Mély agyi stimuláció - a disztónia kezelésének egy új perspektívája. GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS 2008; 7, 1-20.

14. fejezet

- [22] Balas I, **Kovacs N**, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. MOVEMENT DISORDERS 2006; 21, 82-85.
- [23] Fasano A, Ricciardi L, Bentivoglio AR, Canavese C, Zorzi G, Petrovci I, Kresojevic N, Kostic VS, Svetel M, **Kovacs N**, Balas I, Roubertie A, Mishra D, Mariotti P, Temudo T, Nardocci N. Status Dystonicus: Predictors of Outcome and Progression Patterns of Underlying Disease. MOVEMENT DISORDERS 2012; 27, 783-788.
- [24] **Kovács N**, Balás I, Janszky J, Simon M, Fekete S, Komoly S. Status dystonicus in tardive dystonia successfully treated by bilateral deep brain stimulation. CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY 2011; 113, 808-809.

15. fejezet

- [25] **Kovacs N**, Janszky J, Nagy F, Balas I. Changing to interleaving mode might improve dystonia in cases non-responding to pallidal stimulation. MOVEMENT DISORDERS 2012; 27, 163-165.

19. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16, 290-293.
- [2] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14, 223-236; discussion 222.
- [3] Hidasi E. A Parkinson-kór modern szemlélete. *Lege artis medicinae* 2010; 20, 825-829.
- [4] Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen JS, Kaariainen H, Marttila R, Majamaa K. Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21, 938-942.
- [5] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29, 1583-1590.
- [6] Quinn N. Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *Bmj* 1995; 310, 447-452.
- [7] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30, 1591-1601.
- [8] Ritz B, Lee PC, Hansen J, Lassen CF, Ketzel M, Sorensen M, Raaschou-Nielsen O. Traffic-Related Air Pollution and Parkinson's Disease in Denmark: A Case-Control Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124, 351-356.
- [9] Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29, 454-462.
- [10] Akhtar RS, Stern MB. New concepts in the early and preclinical detection of Parkinson's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2012; 12, 1429-1438.
- [11] Swallow DM, Lawton MA, Grosset KA, Malek N, Smith CR, Bajaj NP, Barker RA, Ben-Shlomo Y, Burn DJ, Foltynie T, Hardy J, Morris HR, Williams N, Wood NW, Grosset DG, Consortium PRC. Variation in Recent Onset Parkinson's Disease: Implications for Prodromal Detection. *J Parkinsons Dis* 2016.
- [12] Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30, 1600-1611.
- [13] Hauser RA, Grosset DG. [123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J Neuroimaging* 2012; 22, 225-230.
- [14] Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report:

- SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18, 467-486.
- [15] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56, 33-39.
 - [16] Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993; 39, 165-172.
 - [17] Papp M, Kovacs T. Multiszisztémás atrophia: új korszak kezdete a neurodegeneratív betegségek történetében. *Ideggyogy Sz* 2006; 59, 308-320.
 - [18] Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994; 117 (Pt 2), 235-243.
 - [19] Horvath K, Aschermann Z, Komoly S, Kovacs A, Kovacs N. Tardív szindrómák kezelési lehetőségei. *Psychiatr Hung* 2014; 29, 214-224.
 - [20] Szirmai I. Vascularis vagy "lower body parkinsonizmus". Egy diagnózis tündöklése és bukása. *Ideggyogy Sz* 2011; 64, 385-393.
 - [21] Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008; 23, 2398-2403.
 - [22] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8, 464-474.
 - [23] Rihmer Z, Gonda X, Döme P. Depression in Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 2014; 67, 229-236.
 - [24] Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD006661.
 - [25] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13, 1170-1185.
 - [26] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13, 1186-1202.
 - [27] Magyar K. The pharmacology of selegiline. *Int Rev Neurobiol* 2011; 100, 65-84.
 - [28] Knoll J, Ecsery Z, Magyar K, Satory E. Novel (-)-deprenyl-derived selective inhibitors of B-type monoamine oxidase. The relation of structure to their action. *Biochem Pharmacol* 1978; 27, 1739-1747.
 - [29] Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study):

- prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10, 415-423.
- [30] Montgomery EB, Jr. The delayed-start study in Parkinson disease: can't satisfy everyone: Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? *Neurology* 2010; 75, 1943; *author reply* 1944-1945.
 - [31] Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003; 54, 235-238.
 - [32] Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, Murray AD, Staff RT, Duthie AC, Deary IJ, Starr JM. Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis* 2012; 30, 253-261.
 - [33] Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016.
 - [34] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175, 401-407.
 - [35] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schupbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20, 5-15.
 - [36] Poletti M, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status. *J Neurol* 2012; 259, 2269-2277.
 - [37] Pollak P, Burkhard P, Vingerhoets F. [Deep brain stimulation: past, present time and future]. *Rev Med Suisse* 2015; 11, 958-961.
 - [38] **Kovács N**, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczy T, Komoly S. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege Artis Medicinae* 2009; 19, 119-126.
 - [39] Deli G, Balas I, Komoly S, Doczi T, Janszky J, Illes Z, Aschermann Z, Tasnadi E, Nagy F, Pfund Z, Bone B, Bosnyak E, Kuliffay Z, Szijjarto G, **Kovács N**. Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatának összefoglalása [Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases]. *Ideggyogy Sz* 2012; 65, 249-260.
 - [40] Janszky J, Balás I, **Kovács N**. Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2011; 64, 317-320.
 - [41] Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnchrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25, 578-586.

- [42] Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, Deuschl G, Kupsch A. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005; 252, 218-223.
- [43] Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Balázs É, Nagy F, **Kovács N.** A kétoldali szubtalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 2010; 63, 314-319.
- [44] Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. *Ideggyogy Sz* 2013; 66, 365-371.
- [45] Aschermann Z, **Kovács N.**, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: Lehetőségek 2013-ban. *Ideggyogy Sz* 2013; 66, 209-210.
- [46] Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009; 24, 1-14.
- [47] Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22, 451-460; quiz 600.
- [48] Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9, CD002817.
- [49] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipovic SR, Hummel FC, Jaaskelainen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schonfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125, 2150-2206.
- [50] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28, 863-873.
- [51] Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5, 864-872.
- [52] Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78, 1-10.
- [53] Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5, 780-790.
- [54] Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls-Sole J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13, 433-444.
- [55] Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, de Leon D, Brin MF, Raymond D, Corey DP, Fahn S, Risch NJ, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17, 40-48.
- [56] Karp BI, Goldstein SR, Chen R, Samii A, Bara-Jimenez W, Hallett M. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 1999; 14, 652-657.

- [57] Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27, 84-86.
- [58] Conus P, Zullino D, Baumann P. Clozapine is more efficacious for tongue dystonia than olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162, 89.
- [59] Sieche A, Giedke H. Treatment of primary cranial dystonia (Meige's syndrome) with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61, 949.
- [60] Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-induced tardive dystonia (blepharospasm). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19, 86-87.
- [61] Garcia-Lado I, Garcia-Caballero A, Recimil MJ, Area R, Ozaita G, Lamas S. Reappearance of tardive dystonia with olanzapine treated with clozapine. *Schizophr Res* 2005; 76, 357-358.
- [62] Molho ES, Factor SA. Possible tardive dystonia resulting from clozapine therapy. *Mov Disord* 1999; 14, 873-874.
- [63] Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2006; 6, 7-17.
- [64] Berman B, Seeberger L, Kumar R. Long-term safety, efficacy, dosing, and development of resistance with botulinum toxin type B in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20, 233-237.
- [65] Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996; 46, 26-29.
- [66] Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355, 1978-1990.
- [67] Larson PS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics* 2008; 5, 50-58.
- [68] Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31, 2384-2393.
- [69] Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28, 285-295.
- [70] Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79, 136-142.
- [71] Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14, 952-970.

- [72] **Kovács N**, Balás I, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Dóczi T, Komoly S. Mélyagyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései. *Ideggyogy Sz* 2008; 61, 4-15.
- [73] Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001; 8, 389-399.
- [74] Hassler R. Zur Normal Anatomie der Substantia Nigra, Versuch einer architektonischen Gliederung. *J Psychol Neurol* 1937; 48, 1-55.
- [75] Albin RJ, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12, 336-375.
- [76] Svännilsson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 35, 358-377.
- [77] Gross CE, Boraud T, Guehl D, Bioulac B, Bezard E. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research? *Prog Neurobiol* 1999; 59, 509-532.
- [78] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76, 53-61.
- [79] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58, 14-21.
- [80] Bertrand C, Molina-Negro P, Martinez SN. Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Appl Neurophysiol* 1978; 41, 122-133.
- [81] Alkhani A, Bohlega S. Unilateral pallidotomy for hemidystonia. *Mov Disord* 2006; 21, 852-855.
- [82] Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996; 14, 145-148.
- [83] Teive HA, Sa DS, Grande CV, Antoniuk A, Werneck LC. Bilateral pallidotomy for generalized dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59, 353-357.
- [84] Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lang AE. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997; 12, 865-870.
- [85] Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998; 13, 693-698.
- [86] Pal PK, Samii A, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S, Turnbull IM, Calne DB. Long term outcome of unilateral pallidotomy: follow up of 15 patients for 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69, 337-344.
- [87] **Kovács N**, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi TP, Czopf J, Poto L, Nagy F. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006; 21, 318-324.
- [88] **Kovács N**, Balás I, Illés Z, Kellényi L, Nagy F. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. *Ideggyogy Sz* 2006; 59, 438-440.

- [89] Loher TJ, Pohle T, Krauss JK. Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82, 1-13.
- [90] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50, 344-346.
- [91] Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337, 403-406.
- [92] Valdeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Marti MJ, Martinez-Martin P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22, 2183-2191.
- [93] Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001; 57, 663-671.
- [94] Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3, S116-122.
- [95] Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3, S112-115.
- [96] Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3, S102-111.
- [97] Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Troster AI, Uitti R, Voon V. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14, S171-196.
- [98] Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100, 553-556.
- [99] Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14, 572-584.
- [100] Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3, S94-101.
- [101] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355, 896-908.
- [102] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14, S290-304.

- [103] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009; 301, 63-73.
- [104] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26, 353-357.
- [105] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25, 2649-2653.
- [106] Bryant JA, De Salles A, Cabatan C, Frysinger R, Behnke E, Bronstein J. The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. *Surg Neurol* 2003; 59, 479-484; discussion 484-475.
- [107] Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66, 289-296.
- [108] Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342, 461-468.
- [109] Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85, 567-572.
- [110] **Kovács N**, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Boné B, Tasnádi E, Nagy F, Janszky J, Dóczi T, Varga D, Hollódy K, Karádi K, Illés Z, Komoly S. Mély agyi stimuláció - a disztónia kezelésének egy új perspektívája. *Gyermekeorvos Továbbképzés* 2008; 7, 1-20.
- [111] Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352, 459-467.
- [112] Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101, 189-194.
- [113] Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, Hemm S, Hardouin E, Gannau A, Tuffery S, Coubes P. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003; 47, 52-55.
- [114] Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, Hariz M. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78, 1314-1319.
- [115] Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, Schneider GH, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinski MO, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper

- J, Naumann M, Volkmann J. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23, 131-134.
- [116] Valdeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, Lezcano E, Garcia-Ruiz P, Rojo A, Salvador A, Castro A, Grandas F, Kulisevsky J, Marti MJ, Martinez-Martin P, Relova L, Rumia J, Camara A, Burguera JA, Linazasoro G, de Val JL, Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Tolosa E. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81, 65-69.
- [117] Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110, 145-150.
- [118] Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, Bardinet E, Benabid AL, Navarro S, Dormont D, Grand S, Blond S, Ardouin C, Pilon B, Dujardin K, Hahn-Barma V, Agid Y, Destee A, Pollak P. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6, 223-229.
- [119] Sobstyl M, Zabek M, Koziara H, Dzierzecki S. Chronic bilateral pallidal stimulation in a patient with DYT-1 positive primary generalized dystonia. A long-term follow-up study. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42, 50-54.
- [120] Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, Weber S, Weigel R, Burgunder JM, Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* 2008; 255, 881-884.
- [121] Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* 2009; 66, 465-470.
- [122] Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119, 2069-2074.
- [123] Egidi M, Franzini A, Marras C, Cavallo M, Mondani M, Lavano A, Romanelli P, Castana L, Lanotte M. A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci* 2007; 51, 153-158.
- [124] Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004; 55, 1361-1368; discussion 1368-1370.
- [125] **Kovács N**, Nagy F, Kover F, Feldmann A, Llumiguano C, Janszky J, Kotek G, Doczi T, Balas I. Implanted deep brain stimulator and 1.0-Tesla magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24, 1409-1412.
- [126] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivenyi P, Dibo G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, **Kovács N**. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? *Ideggyogy Sz* 2014; 67, 129-134.
- [127] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision

of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23, 2129-2170.

- [128] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Deli G, Pal E, Kesmarki I, Horvath R, Takacs K, Balazs E, Komoly S, Bokor M, Rigo E, Lajtos J, Takats A, Toth A, Klivenyi P, Dibo G, Vecsei L, Hidasi E, Nagy F, Herceg M, Imre P, **Kovacs N.** Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja. *Ideggyogy Sz* 2015; 68, 183-188.
- [129] **Kovács N,** Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Karádi K, Késmárki I, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E, Komoly S. Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms* 2016; 14, 63-73.
- [130] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphée G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22, 1901-1911.
- [131] Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, **Kovács N.** Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE* 2016; 6, 257-265.
- [132] Kaszás B, **Kovács N,** Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18, 553-556.
- [133] Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, **Kovacs N.** Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015; 2015, 983606.
- [134] Lucza T, Karadi K, Komoly S, Janszky J, Kallai J, Makkos A, Kovacs M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, **Kovacs N.** Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. *Orv Hetil* 2015; 156, 915-926.
- [135] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, **Kovács N.** Is the MDS-UPDRS a good screening tool for detecting sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease? *Parkinsons Dis* 2014; 2014, 806169.
- [136] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Karadi K, Komoly S, Faludi B, **Kovacs N.** Test-Retest Validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). *J Parkinsons Dis* 2014; 4, 687-691.
- [137] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, *American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013.*
- [138] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17, 427-442.
- [139] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society

- Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19, 1020-1028.
- [140] Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale *In Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, eds. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, 1987, pp. 153–163 and 293–304.
 - [141] The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18, 738-750.
 - [142] Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010; 67, 64-70.
 - [143] Goetz C. Re: UPDRS: Status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19, 605.
 - [144] Munhoz RP, Li JY, Kurtinecz M, Piboolnurak P, Constantino A, Fahn S, Lang AE. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62, 125-127.
 - [145] Kim HJ, Park SY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY, Seo SY, Lee DH, Jeon BS. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J Neurol Sci* 2009; 287, 200-204.
 - [146] Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007; 22, 41-47.
 - [147] Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Mov Disord* 2012; 27, 1239-1242.
 - [148] Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, Melamed E, Pollak P, Van Laar T, Zappia M. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16, 197-201.
 - [149] Merello M, Gerschcovich ER, Ballesteros D, Cerquetti D. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17, 705-707.
 - [150] Hauser RA, Russ H, Haeger DA, Bruguiera-Fontenille M, Muller T, Wenning GK. Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29, 322-330.
 - [151] Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, Molho ES, Factor SA. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23, 75-81.
 - [152] Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis

- MM, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Moore HP, Rodriguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2013.
- [153] Buck PO, Trautman H, Clark J. Scales for assessing nonmotor symptom severity changes in Parkinson's disease patients with symptom fluctuations. *Int J Neurosci* 2010; 120, 523-530.
- [154] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzella FR, Forbes A, Hogl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73, 629-635.
- [155] Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010; 25, 2704-2716.
- [156] Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, Hulsmann J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011; 26, 644-652.
- [157] Zea-Sevilla MA, Martinez-Martin P. Rating scales and questionnaires for assessment of sleep disorders in Parkinson's disease: what they inform about? *J Neural Transm* 2014; 121 Suppl 1, 33-40.
- [158] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14, 540-545.
- [159] Hagell P, Broman JE. Measurement properties and hierarchical item structure of the Epworth Sleepiness Scale in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2007; 16, 102-109.
- [160] Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med* 2003; 4, 339-342.
- [161] Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord* 2007; 22, 1567-1572.
- [162] Goldman JG, Ghode RA, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 806-811.
- [163] Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, Faludi B. Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 2013; 333, e139.
- [164] Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* 1995; 24, 505-509.
- [165] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998; 245 Suppl 1, S10-14.
- [166] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age Ageing* 2001; 30, 299-302.

- [167] Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72, 241-248.
- [168] Fazekas G, Kulmann L. Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja [Hungarian adaption of the PDQ-39 in Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 2001; 54, 42-44.
- [169] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997; 12, 805-814.
- [170] Schwab J, England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In *Third Symposium on Parkinson's Disease*, Gillingham F, Donaldson M, eds. E & S Livingston, Edinburgh, Scotland, 1969, pp. 152-157.
- [171] Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. *Qual Life Res* 2008; 17, 1173-1181.
- [172] Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38, 521-528.
- [173] Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. *Qual Life Res* 2010; 19, 565-569.
- [174] Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69, 67-73.
- [175] Klivenyi P, Vecsei L. A Stalevo-kezelés magyarországi tapasztalatai és hatása a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz* 2008; 61, 42-48.
- [176] Bokor M, Szentesi A. A Stalevo-adagolás hatása a wearing off tüneteket mutató Parkinson-kóros betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz* 2010; 63, 247-251.
- [177] Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese JP. Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28, 763-771.
- [178] Pentek M, Szekanecz Z, Czirjak L, Poor G, Rojkovich B, Polgar A, Genti G, Kiss CG, Sandor Z, Majer I, Brodsky V, Gulacsi L. A betegségprogresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre és költségekre rheumatoid arthritisben Magyarországon. *Orv Hetil* 2008; 149, 733-741.
- [179] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4, 561-571.
- [180] Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. Cognitive therapy of depression, *Guilford Press, New York*, 1979.
- [181] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, *American Psychiatric Publishing, Washington, DC*, 2000.
- [182] Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67, 588-597.

- [183] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134, 382-389.
- [184] Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Szekely A, Sasvari M, Faludi G. A depresszió neurokognitív összetevőinek és nemi különbségeinek vizsgálata. *Neuropsychopharmacol Hung* 2008; 10, 191-199.
- [185] Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin* 2008; 24, 1329-1335.
- [186] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32, 50-55.
- [187] Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depress Anxiety* 2008; 25, 1006-1013.
- [188] Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, Poewe W, Seppi K, Rascol O, Stacy MA, Nutt JG, Tanner CM, Urkowitz A, Jaglin JA, Ge S. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord* 2013; 28, 341-346.
- [189] Pinna F, Deriu L, Diana E, Perra V, Randaccio RP, Sanna L, Tusconi M, Carpiniello B, Cagliari Recovery Study G. Clinical Global Impression-severity score as a reliable measure for routine evaluation of remission in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14, 6.
- [190] Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA, Sheehan JJ, Alphs L. Relationship between the clinical global impression of severity for schizoaffective disorder scale and established mood scales for mania and depression. *J Affect Disord* 2013; 150, 17-22.
- [191] Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4, 28-37.
- [192] Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA. A direct comparison of effect sizes from the clinical global impression-improvement scale to effect sizes from other rating scales in controlled trials of adult social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24, 35-40.
- [193] Targum SD, Hassman H, Pinho M, Fava M. Development of a clinical global impression scale for fatigue. *J Psychiatr Res* 2012; 46, 370-374.
- [194] Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, Blin O. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2013; 29, 23-31.
- [195] Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2010; 37, 2578-2586.
- [196] Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, Lin JM. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med* 2015; 16, 1373-1385.
- [197] Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient-assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain

associated with major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11, 8-15.

- [198] Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013; 332, 136-140.
- [199] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26, 399-406.
- [200] Kadastik-Eerme L, Rosenthal M, Paju T, Muldmaa M, Taba P. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study focusing on non-motor symptoms. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13, 83.
- [201] Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, Borges V, Trenkwalder C, Aarsland D, Brooks DJ, Ray Chaudhuri K. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259, 1639-1647.
- [202] Hwynn N, Haq IU, Malaty IA, Resnick AS, Okun MS, Carew DS, Oyama G, Dai Y, Wu SS, Rodriguez RL, Jacobson CE, Fernandez HH. The Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment. *Parkinsons Dis* 2011; 2011, 290195.
- [203] van der Hoek TC, Bus BA, Matui P, van der Marck MA, Esselink RA, Tendolkar I. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci* 2011; 310, 220-224.
- [204] Kim HS, Cheon SM, Seo JW, Ryu HJ, Park KW, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *J Neurol Sci* 2013; 324, 70-73.
- [205] Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord* 2011; 26, 2110-2113.
- [206] Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25, 2493-2500.
- [207] Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29, 195-202.
- [208] Fauser M, Lohle M, Ebersbach G, Odin P, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Storch A. Intraindividual Variability of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5, 737-741.
- [209] Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80, 800-809.
- [210] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Cherif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59, 408-413.

- [211] Skorvanek M, Rosenberger J, Minar M, Grofik M, Han V, Groothoff JW, Valkovic P, Gdovinova Z, van Dijk JP. Relationship between the non-motor items of the MDS-UPDRS and Quality of Life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2015; 353, 87-91.
- [212] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 2011; 26, 484-492.
- [213] Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, Huang R, Zhao B, Wu Y, Shang HF. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease--a study from Southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 961-965.
- [214] Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141, 173-177.
- [215] Wee N, Kandiah N, Acharyya S, Chander RJ, Ng A, Au WL, Tan LC. Baseline predictors of worsening apathy in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 23, 95-98.
- [216] Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, Kozlova E, Orlev Y, Molshatzki N, Strauss H, Hassin-Baer S. Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20, 1085-1088.
- [217] Szeewczyk-Krolukowski K, Tomlinson P, Nithi K, Wade-Martins R, Talbot K, Ben-Shlomo Y, Hu MT. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20, 99-105.
- [218] Kotagal V, Albin RL, Muller ML, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82, 1514-1520.
- [219] Pál E, Nagy F, Aschermann Z, Balázs É, **Kovács N**. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *MOVEMENT DISORDERS* 2010; 25, 2311-2317.
- [220] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 2011; 26, 407-415.
- [221] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77, 579-584.
- [222] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, Adler CH, Potenza MN, Miyasaki J, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Stern MB, Voon V. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24, 1461-1467.

- [223] Szende A, Nemeth R. A magyar lakosság egészségi állapotához kapcsolódó életminősége. *Orv Hetil* 2003; 144, 1667-1674.
- [224] Augustine EF, Perez A, Dhall R, Umeh CC, Videnovic A, Cambi F, Wills AM, Elm JJ, Zweig RM, Shulman LM, Nance MA, Bainbridge J, Suchowersky O. Sex Differences in Clinical Features of Early, Treated Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 2015; 10, e0133002.
- [225] Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005; 252, 1201-1205.
- [226] Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 2000; 102, 37-43.
- [227] Roland KP, Jakobi JM, Powell C, Jones GR. Factors related to functional independence in females with Parkinson's disease: a systematic review. *Maturitas* 2011; 69, 304-311.
- [228] Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21, 118-121.
- [229] Rascol O, Perez-Lloret S, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destee A, Meissner WG, Tison F, Negre-Pages L. Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122, 1447-1455.
- [230] Grimbergen YA, Schrag A, Mazibrada G, Borm GF, Bloem BR. Impact of falls and fear of falling on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013; 3, 409-413.
- [231] Michalowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. *Funct Neurol* 2005; 20, 163-168.
- [232] Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113, 11-13.
- [233] Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed MA, El Beh KM. Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115, 673-677.
- [234] Picillo M, Amboni M, Erro R, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Santangelo G, De Rosa A, De Michele G, Santoro L, Oreifice G, Barone P, Pellecchia MT. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naive Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260, 2849-2855.
- [235] Picillo M, Erro R, Amboni M, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Scannapieco S, Santangelo G, Spina E, Oreifice G, Barone P, Pellecchia MT. Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-years follow-up study on previously untreated patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20, 850-854.
- [236] Menon B, Nayar R, Kumar S, Cherkil S, Venkatachalam A, Surendran K, Deepak KS. Parkinson's Disease, Depression, and Quality-of-Life. *Indian J Psychol Med* 2015; 37, 144-148.
- [237] Wee N, Kandiah N, Acharyya S, Chander RJ, Ng A, Au WL, Tan LC. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat Disord* 2015.

- [238] Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, Fabbrini G, Pacchetti C, Pezzoli G, Tessitore A, Canesi M, Iannacone C, Zappia M, Group FS. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology* 2014; 83, 215-220.
- [239] Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80, 489-492.
- [240] Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, Mahant N, Fung VS, Moore GD, Martin A, Starcevic V, Krause M. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 2014; 21, 63-66.
- [241] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63, 969-973.
- [242] Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23, 411-415.
- [243] Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6, 175-188.
- [244] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67, 589-595.
- [245] Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. Sex differences in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014; 21, 1503-1506.
- [246] Soh SE, McGinley JL, Watts JJ, Iansek R, Murphy AT, Menz HB, Huxham F, Morris ME. Determinants of health-related quality of life in people with Parkinson's disease: a path analysis. *Qual Life Res* 2013; 22, 1543-1553.
- [247] Winter Y, von Campenhausen S, Popov G, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Kukshina A, Zhukova TV, Bertschi N, Botzel K, Gusev E, Oertel WH, Dodel R, Guekht A. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16, 243-248.
- [248] Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maland JG. Quality of life measurements in patients with Parkinson's disease: A community-based study. *Eur J Neurol* 1998; 5, 443-450.
- [249] Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005; 20, 224-230.
- [250] Carod-Artal FJ, Vargas AP, Martinez-Martin P. Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22, 1408-1415.
- [251] Carod-Artal FJ, Ziomkowski S, Mourao Mesquita H, Martinez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14, 102-108.
- [252] Andreadou E, Anagnostouli M, Vasdekis V, Kararizou E, Rentzos M, Kontaxis T, Evdokimidis I. The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic

- factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. *Aging Ment Health* 2011; 15, 913-921.
- [253] Morley D, Dummett S, Kelly L, Dawson J, Jenkinson C. Evaluating the psychometric properties of an e-based version of the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13, 5.
 - [254] McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32, 40-66.
 - [255] Morimoto T, Shimbo T, Orav JE, Matsui K, Goto M, Takemura M, Hira K, Fukui T. Impact of social functioning and vitality on preference for life in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18, 171-175.
 - [256] Qin Z, Zhang L, Sun F, Fang X, Meng C, Tanner C, Chan P. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15, 767-771.
 - [257] Klepac N, Pikija S, Kraljic T, Relja M, Trkulja V, Juren S, Pavlicek I, Babic T. Association of rural life setting and poorer quality of life in Parkinson's disease patients: a cross-sectional study in Croatia. *Eur J Neurol* 2007; 14, 194-198.
 - [258] Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G, Parkinson Study G. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord* 2004; 19, 22-28.
 - [259] Martinez-Martin P, Serrano-Duenas M, Forjaz MJ, Serrano MS. Two questionnaires for Parkinson's disease: are the PDQ-39 and PDQL equivalent? *Qual Life Res* 2007; 16, 1221-1230.
 - [260] Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11, 221-226.
 - [261] Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Farhadi F, Hadizadeh H, Rahmani A, Naderi N, Khaefpanah D, Shahidi GA, Delbari A, Lökk J. Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 2015; 10, e0137081.
 - [262] Hristova DR, Hristov JI, Mateva NG, Papathanasiou JV. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51, 58-64.
 - [263] Winter Y, von Campenhausen S, Gasser J, Seppi K, Reese JP, Pfeiffer KP, Botzel K, Oertel WH, Dodel R, Poewe W. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in Austria: a cohort study. *J Neurol* 2010; 257, 638-645.
 - [264] Zhao YJ, Tan LC, Lau PN, Au WL, Li SC, Luo N. Factors affecting health-related quality of life amongst Asian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15, 737-742.
 - [265] Wu Y, Guo XY, Wei QQ, Song W, Chen K, Cao B, Ou RW, Zhao B, Shang HF. Determinants of the quality of life in Parkinson's disease: results of a cohort study from Southwest China. *J Neurol Sci* 2014; 340, 144-149.

- [266] Spadaro L, Bonanno L, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S. Health-related quality of life in Parkinson's disease patients in northeastern Sicily, Italy: (An ecological perspective). *Neural Regen Res* 2013; 8, 1615-1622.
- [267] Mitra S, Chakrabarti N, Dutta SS, Ray S, Bhattacharya P, Sinha P, Bhattacharyya A. Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2015; 292, 46-70.
- [268] Nakaso K, Horikoshi Y, Takahashi T, Hanaki T, Nakasone M, Kitagawa Y, Koike T, Matura T. Estrogen receptor-mediated effect of delta-tocotrienol prevents neurotoxicity and motor deficit in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 610, 117-122.
- [269] Adams C, Kumar R. The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential. *Int J Neurosci* 2013; 123, 741-742.
- [270] Parkinson Study Group PI. A randomized pilot trial of estrogen replacement therapy in post-menopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17, 757-760.
- [271] Molnár DL. A Bonferroni-korrekciótól az adaptív klinikai vizsgálatokig: A multiplicitás kezelése a klinikai vizsgálatokban. *Lege artis medicinae* 2015; 25, 52-60.
- [272] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10, 407-415.
- [273] Hauser RA, Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26, 813-818.
- [274] Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, Rascol O, Debieuvre C, Frassdorf M. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 2014, 467131.
- [275] Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61, 102-109.
- [276] Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, Wolinsky FD. Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Med Care* 1999; 37, 469-478.
- [277] Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999; 52, 861-873.
- [278] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, *Lawrence Earlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1988.*
- [279] Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999; 15, 141-155.

- [280] Stebbins G, Goetz CG, Siomkus V. Minimal clinically important change and the MDS-UPDRS motor examination. *Mov Disord* 2009; 24, S436.
- [281] Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Kahan J, Ell P, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4, 337-344.
- [282] Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 966-969.
- [283] Soileau MJ, Persad C, Taylor J, Patil PG, Chou KL. Caregiver burden in patients with Parkinson disease undergoing deep brain stimulation: an exploratory analysis. *J Parkinsons Dis* 2014; 4, 517-521.
- [284] Deli G, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovacs M, Komoly S, Balas I, Doczi T, **Kovacs N**. Bilateral Subthalamic Stimulation can Improve Sleep Quality in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015.
- [285] Rose MH, Lokkegaard A, Sonne-Holm S, Jensen BR. Improved clinical status, quality of life, and walking capacity in Parkinson's disease after body weight-supported high-intensity locomotor training. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94, 687-692.
- [286] Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26, 132-143.
- [287] Rios Romenets S, Anang J, Fereshtehnejad SM, Pelletier A, Postuma R. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study. *Complement Ther Med* 2015; 23, 175-184.
- [288] Kapur SS, Stebbins GT, Goetz CG. Vibration therapy for Parkinson's disease: Charcot's studies revisited. *J Parkinsons Dis* 2012; 2, 23-27.
- [289] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26, 90-99.
- [290] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balazs E, Takacs K, Karadi K, **Kovacs N**. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21, 1421-1426.
- [291] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Karadi K, Kovacs M, Makkos A, Faludi B, **Kovacs N**. Minimal Clinically Important Difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version. *Parkinsons Dis* 2015; 2015, 970534.
- [292] Muller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 1027-1032.
- [293] Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Longo K, Cozzolino A, Giordano F, De Rosa A, De Michele G, Pellecchia MT, Barone P. Non-motor symptoms in early

- Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84, 14-17.
- [294] Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU, Group GS. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23, 27-34.
 - [295] Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23, 35-41.
 - [296] Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64, 2134-2135.
 - [297] Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU. Occurrence Risk and Structure of Depression in Parkinson Disease With and Without Dementia: Results From the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009.
 - [298] Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22, 1077-1092.
 - [299] Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1, 21-25.
 - [300] Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z, Fiedler J, Klajblova H, Kulist'ak P, Ressler P, Svatova J, Urbanek K, Veliskova J. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10, 399-406.
 - [301] Benes H, Mattern W, Peglau I, Dreykluft T, Bergmann L, Hansen C, Kohnen R, Banik N, Schoen SW, Hornyak M. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2011; 258, 1046-1054.
 - [302] Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9, 573-580.
 - [303] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3, S42-80.
 - [304] Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart KL, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008; 69, 222-232.
 - [305] Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, Brunovsky M, Hoschl C. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009; 118, 94-100.

- [306] Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A, Stefanova E, Kostic VS. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 2002; 17, 528-532.
- [307] Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, Athar S, Green J, McDonald W, DeLong MR. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007; 118, 2189-2194.
- [308] Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999; 162, 179-184.
- [309] Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18, 382-388.
- [310] Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 1994; 5, 2517-2520.
- [311] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12, 189-198.
- [312] Linka E, Bartko G, Agardi T, Kemeny K. Dementia and depression in elderly medical inpatients. *Int Psychogeriatr* 2000; 12, 67-75.
- [313] Luty J, O'Gara C. Validation of the 13-Item Beck Depression Inventory in alcohol-dependent people. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006; 10, 45-51.
- [314] Knight RG. Some general population norms for the short form Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984; 40, 751-753.
- [315] Gesztelyi R, Fekete I, Kellermann M, Csiba L, Bereczki D. Screening for depressive symptoms among post-stroke outpatients in Eastern Hungary. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12, 194-199.
- [316] Csigo K, Harsanyi A, Demeter G, Rajkai C, Nemeth A, Racsmany M. Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: a neuropsychological study. *J Affect Disord* 2010; 126, 198-205.
- [317] Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Patients with schizophreniform disorder use verbal descriptions for the representation of visual categories. *Psychol Med* 2004; 34, 247-253.
- [318] McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L. Schwab & England: standardization of administration. *Mov Disord* 2000; 15, 335-336.
- [319] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39, 142-148.
- [320] de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, Sprangers MA. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004; 13, 311-320.

- [321] Button KS, Kounali D, Thomas L, Wiles NJ, Peters TJ, Welton NJ, Ades AE, Lewis G. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory - II according to the patient's perspective. *Psychol Med* 2015; 45, 3269-3279.
- [322] Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, Watanabe N, Maeda T, Furukawa TA. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res* 2005; 135, 229-235.
- [323] Glass GV, Peckham P, Sanders J. Consequences of failure to meet assumptions underlying fixed effects analyses of variance and covariance. *Rev. Educ. Res* 1972; 42, 237-288.
- [324] Harwell MR, Rubinstein E, Hayes W, Olds C. Summarizing Monte Carlo results in methodological research: the one- and two-factor fixed effects ANOVA cases. *J. Educ. Stat* 1992; 17, 315-339.
- [325] Lix LM, JC K, Keselman H. Consequences of assumption violations revisited: A quantitative review of alternatives to the one-way analysis of variance F test. *Rev. Educ. Res* 1996; 66, 579-619.
- [326] Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, McDonald WM, DeLong MR. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40, 355-366.
- [327] Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75, 1171-1174.
- [328] Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, Munchau A, Bloem BR. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248, 84-96.
- [329] Strafella AP, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage* 2006; 31, 1666-1672.
- [330] Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, Choi Y, Kim BJ. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [11C] raclopride PET study. *Mov Disord* 2008; 23, 207-211.
- [331] Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64, 1906-1912.
- [332] Boggio PS, Fregni F, Bermpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, Barbosa ER, Odebrecht Rosa M, Pascual-Leone A, Rigonatti SP, Marcolin MA, Araujo Silva MT. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005; 20, 1178-1184.
- [333] Sedlackova S, Rektorova I, Srovnalova H, Rektor I. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009; 116, 1093-1101.

- [334] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21, 325-331.
- [335] del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007; 118, 131-139.
- [336] Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25, 2272-2273.
- [337] Brooks M. Transcranial Magnetic Stimulation Helpful in Parkinsonian Depression, <http://www.medscape.com/viewarticle/728002>, Sept 2, 2010,
- [338] Arias-Carrion O, Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Cardenas-Morales L, Piedade R, Ribeiro P, Nardi AE. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat Parkinson's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10, 693-702.
- [339] Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009; 24, 357-363.
- [340] Volosin M, Janacsek K, Nemeth D. A Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) magyar nyelvű adaptálása egészséges, enyhe kognitív zavarban és demenciában szenvedő idős személyek körében. *Psychiatr Hung* 2013; 28, 370-392.
- [341] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53, 695-699.
- [342] Janicak PG, Dunner DL, Aaronson ST, Carpenter LL, Boyadjis TA, Brock DG, Cook IA, Lanocha K, Solvason HB, Bonneh-Barkay D, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr* 2013; 18, 322-332.
- [343] Schneider AL, Schneider TL, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul* 2008; 1, 106-111.
- [344] Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, Khalfa S, Mundler O, Donnet A, Guedj E. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* 2014; 82, 1231-1238.
- [345] Litvinenko IV, Khalimov RR, Trufanov AG, Krasakov IV, Khaimov DA. [New approach to gait disorders therapy in late stages of Parkinson's disease]. *Adv Gerontol* 2012; 25, 267-274.
- [346] **Kovács N.** A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 2011; 18, 11-17.
- [347] Klivenyi P, Vecsei L. Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok *Ideggyogy Sz* 2014; 67, 5-8.

- [348] Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri É, Rudas G, Golopencza P, Entz L, Fabó D, Erőss L. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegek kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2013; 66, 115-120.
- [349] Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis* 2013; 2013, 362908.
- [350] Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. [Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety]. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165, 718-727.
- [351] Lundqvist C, Nystedt T, Reiertsen O, Grotli R, Beiske AG. [Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125, 2638-2640.
- [352] Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, Blanco S. [Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa((R))) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital]. *Neurologia* 2010; 25, 536-543.
- [353] Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18, 916-929.
- [354] Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 5, S387-388.
- [355] Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, Chatamra K, Benesh J, Pritchett Y, Hass SL, Lenz RA. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 339-345.
- [356] Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, Destee A, Guieu JD, Derambure P. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251, 214-218.
- [357] Antonini A, Landi A, Mariani C, DeNotaris R, Pezzoli G. Deep brain stimulation and its effect on sleep in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2004; 5, 211-214.
- [358] Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006; 104, 502-505.
- [359] Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17, 208-211.
- [360] Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2004; 19, 196-199.
- [361] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362, 2077-2091.

- [362] Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27, 1718-1728.
- [363] Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133, 2664-2676.
- [364] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Halbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltete D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Kruger R, Pinsker MO, Amtage F, Regis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368, 610-622.
- [365] Schuepbach WM, Rau J, Houeto JL, Krack P, Schnitzler A, Schade-Brittinger C, Timmermann L, Deuschl G. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29, 1742-1750.
- [366] Deuschl G, Schuepbach M, Knudsen K, Pinsker MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 56-61.
- [367] Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: Early is not always better. *Mov Disord* 2014; 29, 1751-1756.
- [368] Keitel A, Ferrea S, Sudmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; 8, e81878.
- [369] Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85, 982-986.
- [370] Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013; 12, 1025-1034.
- [371] Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3, S181-187.
- [372] Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14, S284-289.
- [373] Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage* 2007; 34, 661-670.
- [374] McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2004; 115, 589-595.

- [375] Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; 59, 706-713.
- [376] Moro E, Poon YY, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subthalamic nucleus stimulation: improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol* 2006; 63, 1266-1272.
- [377] Schoenberg MR, Mash KM, Bharucha KJ, Francel PC, Scott JG. Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86, 337-344.
- [378] Francel P, Ryder K, Wetmore J, Stevens A, Bharucha K, Beatty WW, Scott J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: association between stimulation parameters and cognitive performance. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82, 191-193.
- [379] Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71, 80-84.
- [380] Brozova H, Barnaure I, Alterman RL, Tagliati M. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72, 770; *author reply* 770-771.
- [381] Strecker K, Meixensberger J, Schwarz J, Winkler D. Increase of frequency in deep brain stimulation relieves apraxia of eyelid opening in patients with Parkinson's disease: case report. *Neurosurgery* 2008; 63, E1204; *discussion* E1204.
- [382] Seet RC, Lim EC. Symptomatic segmental dystonia from a cavernous angioma in the centrum semiovale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11, 65-67.
- [383] LeDoux MS, Lorden JF. Focal dystonia secondary to cavernous angioma of the basal ganglia: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1993; 32, 1056.
- [384] Agrawal A, Cincu R, Joharapurkar SR, Bhake A, Hiwale KM. Hemorrhage in brain stem cavernoma presenting with torticollis. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45, 49-52.
- [385] Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35, 73-77.
- [386] Szende A, Williams A. Measuring self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D, *Springmed Publishing Ltd*, 2004.
- [387] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14, 1523-1532.
- [388] Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22, 833-838.
- [389] Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Jr., Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87, 37-44.

- [390] Schrader C, Capelle HH, Kinfé TM, Blahak C, Bazner H, Lutjens G, Dressler D, Krauss JK. GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* 2011.
- [391] Kovacs N, Auer T, Balas I, Karadi K, Zambo K, Schwarcz A, Klivenyi P, Jokeit H, Horvath K, Nagy F, Janszky J. Neuroimaging and cognitive changes during déjà vu. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14, 190-196.
- [392] Alterman RL, Snyder BJ. Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97, 191-199.
- [393] Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol* 2007; 6, 45-55.
- [394] Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54, 613-619; discussion 619-621.
- [395] Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT, Schneider GH, Kuhn AA, Kupsch A. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009; 73, 53-58.
- [396] Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, Kuhn AA, Schneider GH, Müller J, Alesch F, Kupsch A. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; 64, 344-346.
- [397] Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MC, Ardouin C, Czernecki V, Klinger H, Chabardes S, Seigneuret E, Mertens P, Cuny E, Navarro S, Cornu P, Benabid AL, Le Bas JF, Dormont D, Hermier M, Dujardin K, Blond S, Krystkowiak P, Destee A, Bardinet E, Agid Y, Krack P, Broussolle E, Pollak P. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8, 709-717.
- [398] Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008; 131, 1895-1902.
- [399] Yianni J, Wang SY, Liu X, Bain PG, Nandi D, Gregory R, Joint C, Stein JF, Aziz TZ. A dominant bursting electromyograph pattern in dystonic conditions predicts an early response to pallidal stimulation. *J Clin Neurosci* 2006; 13, 738-746.
- [400] Wang S, Liu X, Yianni J, Green AL, Joint C, Stein JF, Bain PG, Gregory R, Aziz TZ. Use of surface electromyography to assess and select patients with idiopathic dystonia for bilateral pallidal stimulation. *J Neurosurg* 2006; 105, 21-25.
- [401] Gavarini S, Vayssière N, Delort P, Cif L, Biolsi B, Tancu C, Vasques X, Plagnol S, Bonafe A, Coubes P. Stereotactic MRI in dyt1 dystonia: focal signal abnormalities in the basal ganglia do not contraindicate deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86, 245-252.
- [402] Hinson VK, Goetz CG. Torsion Dystonia in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5, 291-297.

- [403] Parr JR, Green AL, Joint C, Andrew M, Gregory RP, Scott RB, McShane MA, Aziz TZ. Deep brain stimulation in childhood: an effective treatment for early onset idiopathic generalised dystonia. *Arch Dis Child* 2007; 92, 708-711.
- [404] Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23, 1033-1040.
- [405] Klivenyi P. Szerkesztősségi megjegyzés. *Ideggyogy Sz* 2012; 65, 248.
- [406] Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bhatia K, Quinn N, Marsden CD. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121 (Pt 2), 243-252.
- [407] Balas I, **Kovács N**, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidothalamotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord* 2006; 21, 82-85.
- [408] Mariotti P, Fasano A, Contarino MF, Della Marca G, Piastra M, Genovese O, Pulitano S, Chiaretti A, Bentivoglio AR. Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. *Mov Disord* 2007; 22, 963-968.
- [409] Teive HA, Munhoz RP, Souza MM, Antoniuk SA, Santos ML, Teixeira MJ, Barbosa ER, Carvalho RC, Scaff M, Werneck LC. Status Dystonicus: study of five cases. *Arg Neuropsiquiatr* 2005; 63, 26-29.
- [410] Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, Teo C, Nakaji N, Waugh M. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40, 322-325.
- [411] Coubes P, Echenne B, Roubertie A, Vayssiere N, Tuffery S, Humbertclaude V, Cambonie G, Claustres M, Frerebeau P. [Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]. *Neurochirurgie* 1999; 45, 139-144.
- [412] Zorzi G, Marras C, Nardocci N, Franzini A, Chiapparini L, Maccagnano E, Angelini L, Caldiroli D, Broggi G. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 2005; 20, 1194-1200.
- [413] **Kovács N**, Balás I, Janszky J, Simon M, Fekete S, Komoly S. Status dystonicus in tardive dystonia successfully treated by bilateral deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113, 808-809.
- [414] Tagliati M, Krack P, Volkmann J, Aziz T, Krauss JK, Kupsch A, Vidailhet AM. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 1, S54-62.
- [415] Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, Krauss JK. Early postoperative management of DBS in dystonia: Programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 1, S37-53.
- [416] **Kovács N**, Janszky J, Nagy F, Balas I. Changing to interleaving stimulation might improve dystonia in cases not responding to pallidal stimulation. *Mov Disord* 2012; 27, 163-165.

- [417] Barbe MT, Dembek TA, Becker J, Raethjen J, Hartinger M, Meister IG, Runge M, Maarouf M, Fink GR, Timmermann L. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. *Neurology* 2014; 82, 614-619.
- [418] Baumann CR, Imbach LL, Baumann-Vogel H, Uhl M, Sarnthein J, Surucu O. Interleaving deep brain stimulation for a patient with both Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2012; 27, 1700-1701.
- [419] Wojtecki L, Vesper J, Schnitzler A. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17, 293-294.