

Mozgászavarok klinikai vizsgálata: új diagnosztikai és terápiás módszerek

MTA Doktora pályázat tézisei



Dr. Kovács Norbert
2016

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék.....	2
2. Rövidítések jegyzéke	3
3. Bevezetés	5
4. Célkritikázések.....	16
5. Az életminőséget meghatározó tényezők vizsgálata Parkinson-kórban	18
6. A minimális klinikailag jelentős mértékű különbség meghatározása	22
7. A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció hatékonysága a Parkinson-kórban észlelhető depresszióra.....	25
8. A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció hatása a Parkinson-kór motoros tüneteire és az egészséggel-kapcsolatos életminőségre.....	28
9. Levodopa/carbidopa intesztinális gél hatása az egészséggel-kapcsolatos életminőségre előrehaladott Parkinson-kórban.....	30
10. A kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságának vizsgálata a Parkinson-kórban jelentkező alvászavarra.....	32
11. A kétoldali mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében.....	35
12. Az unipoláris és a bipoláris stimulációs módok hatékonyságának összehasonlítása Parkinson-kórban	38
13. A mély agyi stimuláció hatékonysága disztóniában.....	40
14. A status dystonicus kezelése mély agyi stimulációval	42
15. Az interleaving stimuláció hatékonyságának vizsgálata disztóniában.....	44
16. Az új eredmények összefoglalása	47
17. Köszönetnyilvánítás	49
18. Publikációs lista	50

2. Rövidítések jegyzéke

ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
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)
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement (Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás skála)
CGI-S	Clinical Global Impression–Severity (Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság skála)
COMT	Catechol-O-methyl-transferase enzimgátló
DBS	Deep brain stimulation, deep brain stimulator (mély agyi stimuláció vagy mély agyi stimulátor)
DLPFC	Dorsolateralis prefrontalis cortex
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)
GPI	Globus pallidus internus (medialis)
h	óra
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale (Hamilton Szorongás Skála)
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 zavarok)
IQR	Interquartile range (interkvartil tartomány)
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
LCIG	Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés
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)
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	modified Hoehn-Yahr Scale (módosított Hoehn-Yahr Skála)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Mágneses Rezonancia Képfalkotás)
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (Agyi vaslerakódással járó neurodegeneráció)
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)
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)
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)
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
QUIP	Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban)
ROC	Receiver operating characteristic (Hatásfokmérő karakterisztika eljárás)
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
STN	Subthalamic nucleus (szubtalamikus mag)
V	Volt
VAS	Visual Analogue Scale (Vizuális Analóg Skála)
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)

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 jelennek 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. A betegség azonban csak 127 évvel később, James Parkinson 1817-es közleményének megjelenését követően került át az orvosi köztudatba. A Parkinson-kór (PK) az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés. A betegség tünetei típusosan a 6. évtizedben jelennek meg először, azonban egyre gyakrabban találkozhatunk a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori Parkinson-kór megjelenésével is. A betegség prevalenciája az életkorral nő, míg a 4. évtizedben 41/10.000 fő, addig az 5. évtizedben már 107, a 6. évtizedben 428, a 7. évtizedben 1087 és 80 év felett pedig 1903/10.000 fő.

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

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. A PK esetében 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.

A jellegzetes klinikai tünetek és gyógyszeres mellékhatások alapján a klinikai szakaszt tovább bonthatjuk:

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

3.1.1. Parkinson-kór differenciál-diagnosztikája

A Parkinson-kór diagnózisának felállítása és az egyéb parkinsonismust okozó betegségek kizárása neurológus szakorvosi feladat. Jelenleg a PK diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert nem áll rendelkezésünkre olyan laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálat, ami a Parkinson-kórra megfelelően szenzitív és specifikus eredményt adna.

- **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.
- **Másodlagos parkinsonismus** alatt alapvetően egy nem neurodegeneratív betegségcsoportot értünk. Többek között koponyatrauma (pl. boksztolás), hydrocephalus, encephalitis, bizonyos agyi területek vaszkuláris károsodása, egyes agyi daganatok és antipszichotikus (dopamin receptor blokkoló) gyógyszerek alkalmazása okozhatnak Parkinson-szerű tüneteket. 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.

3.1.2. Parkinson-kór tünetei

A motoros tünetek megjelenése, illetve észlelése képezi a PK klinikai diagnózisának alapját. 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.

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 (1. táblázat).

1. 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 antagonisták 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

3.1.3. 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). 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.

3.1.3.1. Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Magyarországon a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott legtöbb hatóanyag társadalombiztosítási támogatással elérhető.

3.1.3.1.1. Monoaminoxidáz-B (MAO-B) enzimgátlók

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

3.1.3.1.2. Antikolinerg gyógyszerek

Magyarországon elérhető biperidin és procyclidin legfontosabb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása. A többi parkinsonos tünetet általában csak minimális mértékben enyhítik. Alkalmazásukat számos kolinerg mellékhatás limitálja.

3.1.3.1.3. NMDA-receptor antagonisták

Az antivirális hatású amantadin mérsékelt fokban képes a Parkinson-kór motoros tüneteit enyhíteni. Általában kombinációként alkalmazzák, főleg a levodopa késői mellékhatásainak csökkentésére. További indikációja az akinetikus állapot kezelése.

3.1.3.1.4. Levodopa

A Parkinson-kór jelenleg is leghatékonyabb gyógyszere a levodopa, amely már több mint 50 éve rendelkezésünkre áll. A levodopa a dopamin-termelés előanyaga, melyet egyaránt alkalmazhatunk a betegség korai és késői fázisában. Hatása dóziszfüggő. Hosszú távú használta mellett számos mellékhatás jelenhet meg. (2. táblázat).

2. táblázat. A levodopa kezelés főbb mellékhatásai

Rövid távon megjelenő főbb mellékhatások	Hosszútávon megjelenő főbb komplikációk
<u>Perifériás dopaminerg tünetek:</u> • Hányinger • Hányás • Szimptomás ortosztatizis • 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 és a dopamin tároló képességük is megváltozik. Előrehaladott Parkinson-kórban a levodopa csak egy egyre szűkülő vérbeli koncentrációtartományban (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 kényszerterások 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. (2. táblázat).

3.1.3.1.5. Dopaminagonista készítmények

A dopaminagonisták a dopamin receptorok stimulációján keresztül fejtik ki hatásukat és a PK tüneteit a levodopához hasonlóan dózisfüggő módon javítják. Kezdődő PK esetében monoterápiában, míg az előrehaladott esetekben levodopával kombinálva alkalmazhatók. 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" (célnélküli cselekvéssorozatok kényszeres végzése), melyeket összefoglaló néven impulzuskontroll zavaroknak (ICD) nevezünk.

3.1.3.1.6. 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.

3.1.3.2. Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei

A késői motoros komplikációkkal járó betegsége szakaszt hívjuk a PK előrehaladott stádiumának. Előrehaladott Parkinson-kórban a per os gyógyszerelés felszívódása és hatékonysága kiszámíthatatlanná válik, ami a beteg mozgásteljesítményét is megjósolhatatlanul változóképpé teheti. A betegek mozgáskészsége ilyenkor naponta többször a gyógyszer szinttől függő módon változik (fluktuál). Per os gyógyszeres kezeléssel a motoros fluktuáció csökkentése vagy 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.

3.1.3.2.1. Mély agyi stimuláció

A közel 3 évtizedes múltra visszatekintő mély agyi stimulációs (DBS) kezelésben eddig világszerte több mint 140.000 beteg részesült. Parkinson-kór esetében a mély agyi stimulációnak jelenleg két fő indikációja létezik:

- Gyógyszeres kezeléssel nem csillapítható tremor
- Késői levodopa mellékhatások (például wearing off, fluktuáció, diszkinézia), melyek a per os gyógyszeres kezelés optimalizálásával tovább már nem javíthatók. 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.

3.1.3.2.2. Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés

A motoros komplikációk kialakulásának legfontosabb okai a betegség progressziójával 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. 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. 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.

3.1.3.2.3. 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. A Magyarországon nem elérhető módszert külföldön főleg a mély agyi stimulációra nem alkalmas betegek esetében használják.

3.1.3.3. Egyéb nem gyógyszeres kezelési lehetőségek

3.1.3.3.1. 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 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.

3.1.3.3.2. 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 használata is kipróbálható.

3.1.3.3.3. Repetitív transzkranális mágneses stimuláció

A repetitív transzkranális 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 dorsolaterális prefrontális cortex (DLPFC) rTMS kezelése a Parkinson-kórhoz társuló depressziót javíthatja.

3.2. Disztónia szindrómák

A mozgászavarok közül a disztóniák jelentik az egyik legkorlátozóbb betegség-csoportot. 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 izomösszehúzódások jellemeznek kóros, gyakran ismétlődő mozgásformákat vagy kényszerítást 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, illetve az úgynevezett túlcsoordulásos izomaktiváció jelenségével társul. 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.

Annak ellenére, hogy a disztóniák klasszifikációját 2013-ban Albanese és munkacsoportja jelentősen átdolgozta, jelen étkezésben a Fahn és munkatársainak 1998-as csoportosítását

ismertetem mivel a disztóniákkal kapcsolatos klinikai kutatásaim során mindvégig ezt a klasszifikációt használtam, illetve a jelenleg is futó kutatásaim protokolljai is ezen alapulnak.

A disztónia egy heterogén betegségcsoport, melyet négy szempont, a betegség hátterében meghúzódó etiológia, a betegség kezdetének időpontja, a tünetek lokalizációja és megjelenési formája alapján csoportosíthatunk.

3.2.1. Etiológia szerinti csoportosítás

Prognosztika és kezelés szempontjából az egyik legfontosabb feladat a betegség hátterében meghúzódó etiológia vizsgálata.

- **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. Nemzetközi adatok alapján a torzin-A1 gén (DYT-1) 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 mioklonus vagy parkinsonismus is észlelhető. A mioklonus 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, melyek típusos példája a Wilson-kór és az agyi vaslerakódással járó kórképek (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.

- **Gyermekekori disztónia.** 0-12 év között kezdődő disztónia.
- **Serdülőkori disztónia.** 12-20-as életévek között megjelenő disztónia.
- **Késői kezdetű disztónia.** Késői (>20 év) kezdetű disztónia.

3.2.3. Az érintett testrészek szerinti csoportosítás

A különböző testrészekre való lokalizáció a betegség kezelésének egyik legfontosabb meghatározó tényezője:

- **Fokális disztónia:** Egy testrészt érintenek a tünetek, leggyakrabban a nyaki területet.
- **Szegmentális disztónia:** Két egymás melletti testrészt érintő disztónia.
- **Multifokális disztónia:** Több nem egymás melletti testtájékot 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. 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 már alacsony dózisú levodopára is tartós és átütő mértékű javulást mutathat. Emellett szintén minden disztóniás betegnél érdemes 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 antikolinerg gyógyszerek (pl. trihexyphenidyl vagy biperiden), dopamin receptor blokkoló gyógyszerek, a benzodiazepinek, az izomrelaxánsok és az 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 spasmus, a blefarospasmus és az írásgörcs első választandó kezelésévé vált. Azonban a betegek egy kis része nem megfelelően reagál a botulinum toxin kezelésre. 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 módszer 2001 óta társadalombiztosítási támogatással is elérhető Magyarországon a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór, primer disztónia, tremor, obszesszív-kompulzív betegség, illetve a rezektív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia tüneti kezelésére (2016. áprilisi állapot szerint). A DBS megfelelő indikációs elvek és műtéti 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.

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. 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).

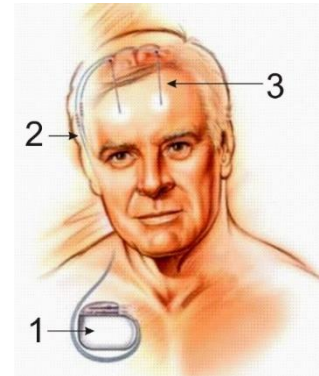
3.3.1. A stimulációs rendszer részei

A stimulációs rendszer alapvetően három részből áll (3.1. ábra):

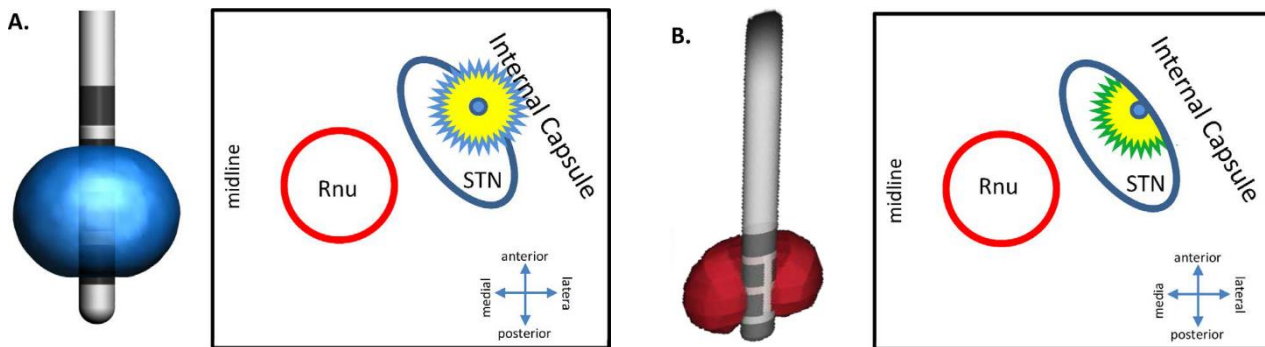
- **Elektróda.** Mély agyi stimulációnál leggyakrabban négypólusú elektródákat alkalmazunk, melyek gyűrűszerűen adják le az elektromos áramot. Azonban 2015 óta elérhetők az

elektromos áram irányát szabályozni képes direkcionális elektródák is (3.2. 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.
- **Összekötő kábel.** A fül mögött egy bőr alatti alagútban haladó összekötő kábel teremti meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektróda között.



3.1. ábra. A mély agyi stimulációs rendszer három fő komponense:
1. impulzus generátor, 2. összekötő kábel és 3. agyi stimulációs elektróda.



3.2. 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 akár 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).

3.3.2. A stimuláció paramétereinek beállítása

Alapvetően négy paramétert állíthatunk be a stimulációhoz:

- **Polaritás** (pozitív és negatív töltésű kontaktok). A negatív kontakt fejt ki a tényleges stimulációt.
- **Frekvencia.** Mozdásgavarok kezelésére magas frekvenciájú stimuláció szükséges, melyhez általában 130 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 telepének az élettartamát is csökkenti.

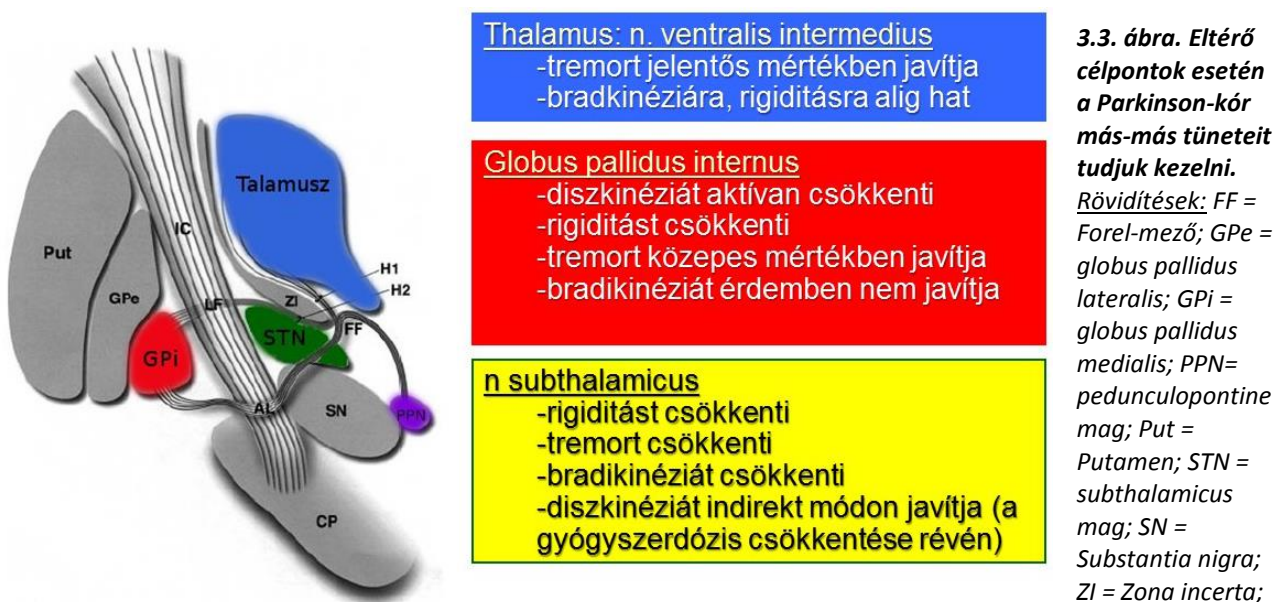
3.3.3. Műteti célpontok

Különböző magok stimulációja más- és más tüneteket képesek csillapítani. Rutinszerűen jelenleg három műteti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére. (3.3. ábra)

- **Szubthalamikus 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 általában több hónappal a műtét után alakul ki. Parkinson-kórban a GPi DBS a diszkinézia súlyosságát aktívan csökkenti, de a meglassultságra érdemben nem hat.
- **A talamikus 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**) főleg a tremor csillapítására alkalmazható.
 - n. ventralis oralis anterior et posterior thalami a disztónia és tremor kezelésére is alkalmazható
 - n. anterior thalami stimuláció a gyógyszeresen nem kezelhető, rezektív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia esetében alkalmazható.



3.3.4. Műtéti kivizsgálás

A DBS beültetés előtti kivizsgálás célja, hogy minden esetben, egyénre szabva meghatározzuk a várható műtéti eredmények, mellékhatások és szövődmények nagyságát. A DBS beültetést az orvosi szakma szabályai szerint 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. A műtéti kivizsgálás az alábbi lépésekből áll:

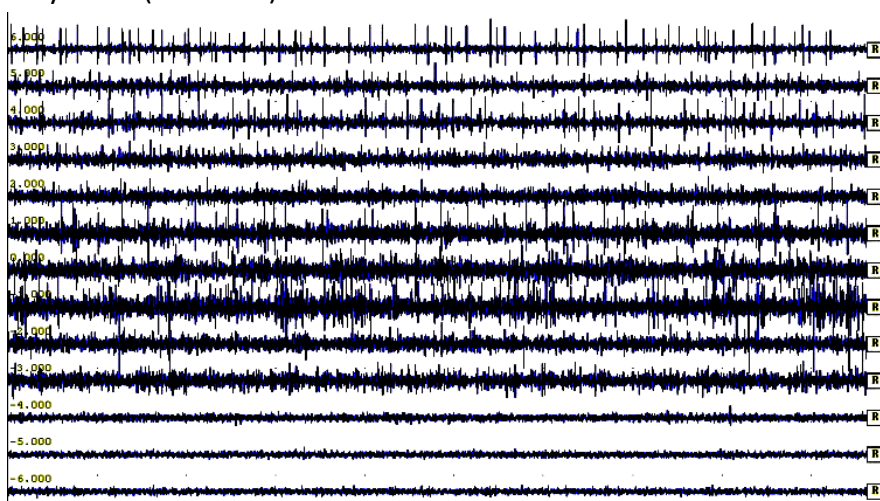
- **A betegség diagnózisának megerősítése.** A klinikai diagnózis megállapítása az egyik legfontosabb célja a kivizsgálásnak. Mivel a Parkinson Plusz Szindrómákban és bizonyos disztónia típusokban a mély agyi stimuláció hatástalan, ezért az ilyen esetekben a műtétet nem szabad elvégezni.
- **Az indikáció 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 szövődeményekkel kapcsolatban is teljes körűen felvilágosítjuk a beteget, aki ezen információk birtokában tud dönteni, hogy vállalja-e a DBS kezelést.

3.3.5. 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 mikroelektródás regisztrációval pontosítjuk a target helyzetét. (3.4. ábra)



3.4. ábra. Mikroelektródás 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 magra jellegzetes aktivitás, míg +4 és a +6 közötti magasságban a szubsztancia nigra jellegzetes elektromos tevékenység látható.

Ezt követően intraoperatív teszt-stimuláció segítségével határozzuk meg a hatékonyságot és a stimulációs mellékhatásokat, majd a stimuláló elektróda végső pozícióját.

3.3.6. 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, 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 gyógyszercsoportokat megpróbálunk teljesen elhagyni (pl. antikolinerg gyógyszerek), mások dózisát pedig csökkenteni (levodopa tartalmú gyógyszerek és dopaminagonisták).

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.

3.4. Parkinson-kór felmérésére alkalmas fontosabb skálák

A PK tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek, úgymint bradikinézia, rigiditás, tremor, testtartási instabilitás, járászavar, jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a neurológiai fizikális vizsgálat. Mivel a fizikális vizsgálat 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 összbemérése 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 magyarra fordított verzió összevetését, nagy betegszámon való tesztelését és a magyar normatív értékek meghatározását) végeztük el. Többek között a MoGoSkála (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS), az Egységesített Diszkinézia Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS), a Parkinson Alvás Skála 2. verzió (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2), a Nem-Motoros Tünetek Skála (Non-motor Symptoms Scale, NMSS), a Lille Apátia Skála (Lille Apathy Scale, LARS), a Parkinson Szorongás Skála (Parkinson's Anxiety Scale, PAS), a Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) és a Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 7.2 és 7.3 verzió magyar nyelvi validálását és klinimétrikus analízisét 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) kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékeket, illetve ezek iskolázottságtól függő határértékeit is.

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 és munkaképességét. (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. Az utóbbi időben a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek (NMS) egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak, mivel az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL) markánsan befolyásolják a motoros tünetektől függetlenül is. 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. Újabb kutatások szerint szinte minden Parkinson-kóros beteg észlel legalább egy nem-motoros tünetet, ennek ellenére mégis gyakran aluldiagnosztizáltak maradnak. Ráadásul a betegek egy részében a nem-motoros tünetek súlyosabb problémát jelenthetnek, mint a mozgással kapcsolatos tünetek mivel az előrehaladott Parkinson-kórban nemcsak a motoros, hanem a nem-motoros tünetek is fluktuációt mutathatnak.

Férfiak és nők között a motoros és a nem-motoros tünetek megjelenési mintázata különböző lehet. Nők esetében nemcsak gyakrabban alakulnak ki motoros komplikációk és elesések, hanem esetükben a depresszió, a szorongás, a krónikus fájdalom is sokkal súlyosabb. Ezzel szemben a férfiakban általában az apátia és a szexuális diszfunkció kifejezettebb. 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 is 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

A jelen keresztmetszeti vizsgálatba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán kezelt Parkinson-kóros betegeket vontunk be. A PK tüneteinek súlyosságát a magyar nyelven validált MDS-UPDRS és HYS 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 külön kielemeztük. A motoros komplikáció és a fluktuáció súlyosságát a UDysRS és a Hauser-féle betegnapló segítségével jellemeztük.

A nem-motoros tünetek globális felmérésére az NMSS és az MDS-UPDRS nM-EDL skálákat alkalmaztuk. Az éjszakai alvászavar jelenlétét és súlyosságát a specifikus PDSS-2 skálával, míg a nappali aluszékonyságot az ESS segítségével térképeztük fel. A depresszió súlyosságát Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skálával (MADRS), míg a szorongás mértékét a Hamilton Szorongás Skálával (HAM-A) és az apátiát a Lille Apátia Pontozó Skálával (LARS) jellemeztük. A neurokognitív teljesítményt négy egymástól különböző skálával is mértük: ACE, MMSE, MDRS és MoCA. Az enyhe és major neurokognitív zavar jelenlétét az iskolázottsághoz igazított validált határértékek és a DSM-

5 kritériumok alapján vizsgáltuk. A Parkinson-kórra specifikus impulzus kontroll zavarok jelenlétét az Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban (QUIP) segítségével mértük fel.

A statisztikai elemzéseket az SPSS szoftvercsomag 22.0.1-es verziójával (IBM Inc, Armonk, NY, USA) végeztük. 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

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).

Annak ellenére, hogy az életkor a PK kezdetekor, a betegségtartam, az iskolázottság és a motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) hasonló mértékű 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, $p=0,001$, 3. táblázat).

Az MDS-UPDRS alapján a motoros tünetek összességében hasonló mértékben korlátozták mind a két nem képviselőit (MDS-UPDRS M-EDL). Noha az axiális tünetek mértékében 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. (3. táblázat)

Míg a férfiak 39,9%-nál, addig a nők 34,6%-nál volt motoros komplikáció észlelhető ($p=0,181$, χ^2 -teszt). Annak ellenére, hogy a nők kevesebb dózisú antiparkinson gyógyszerelésben részesültek, náluk a diszkinézia súlyosabb fokú volt (UDysRS összpontszám: $35,5 \pm 18,6$ vs. $30,1 \pm 17,4$ pont, $p=0,006$, 3. táblázat). Ennek ellenére a betegnapló kiértékelése alapján az ON és az OFF idő mindkét nemben hasonló volt.

A vizsgált populációban mindössze 6 betegnél (0,9%) nem fordult elő egyetlen vizsgált 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. (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 (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” alszála adatait elemezve is elmondható, hogy a nőknél súlyosabb fokú affektív tünetek észlelhetők ($15,3 \pm 12,3$ vs. $12,4 \pm 14,3$, $p=0,016$, 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. $6,4 \pm 4,4$, $p < 0,001$) (3. táblázat).

Az MDS-UPDRS 1.12-es „Ortosztatikus tünetek” kérdése és az NMSS „Kardiovaszkuláris alszála” 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.

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
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 aluszékonyosság jelenléte	142	39,3%	70	26,9%	0,001[§]
	Epworth Aluszékonyosság 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
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-5D index*	0,663	0,229	0,620	0,240	0,026
	PDQ-39 Összesítő index	23,5	15,9	27,1	17,0	0,010

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.

Rövidítések: ACE = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; BDI = Beck Depresszió Kérdőív; EQ-5D = 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; MDS-UPDRS ME = Motoros Tünetek Vizsgálata; MDS-UPDRS M-EDL = Mindennapi életvitel motoros tünete; MDS-UPDRS nM-EDL = Mindennapi életvitel nem-motoros tünete; 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; SES = Schwab-England Skála; UDysRS = Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála;

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 (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. $-22,8 \pm 8,9$, $p=0,004$, 3. táblázat).

A neurokognitív tünetekben (MMSE, ACE, MoCA, MDRS), az érzékszervi elváltozások előfordulásában, a vizelettel, a széklettel, a kóros mértékű fáradékonysággal és az egyéb gasztrointesztinális panaszokkal kapcsolatban nemi különbségeket nem sikerült igazolnunk.

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). 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%, $p<0,001$).

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, $p=0,636$, 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 (3. táblázat). Nők esetében a PDQ-39 „Mozgékonyosság”, „Érzelmi jóllét”, „Szociális támogatás igénye” és „Testi diszkomfort” alskálák mutattak rosszabb életminőséget, míg a férfiak esetében a „Kommunikáció” alskála értéke mutatott súlyosabb problémát.

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 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.

5.4. Megbeszélés

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 hátterében a szociokulturális különbségek mellett az alkalmazott egymástól teljesen eltérő mintanagyság és a heterogén tesztbatteria 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 változó mennyiséggel dolgozunk, mivel az 1-es típusú statisztikai hiba előfordulási valószínűsége jelentősen megnő. 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 minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (Minimal Clinically Important Difference, MCID) fogalma. Az MCID alatt azt a **legkisebb mértékű** változást értjük, amit a beteg és a klinikus már észrevesz és gyakorlati szempontból már lényegesnek vélemez. Az MCID tehát egy olyan értéket reprezentál, ami segít a klinikai vizsgálatok eredményeinek az értelmezésében. Az MCID határértéket meghaladó változásokat éppen ezért 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. A minél pontosabb MCID értékek meghatározása érdekében nemrégiben Revicki és munkatársai egy konszenzus ajánlást fogalmaztak meg. 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 célul tűztük ki ezen skálák MCID értékeinek a meghatározását.

6.2. Módszerek

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. 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.

6.2.1. MDS-UPDRS MCID értékeinek meghatározáshoz alkalmazott skálák

Az MDS-UPDRS-re vonatkozó MCID meghatározásban résztvevő betegek esetében a Parkinson-kórral kapcsolatos tünetek súlyosságát az MDS-UPDRS magyar nyelvi változatával és a

Hoehn-Yahr Skálával (HYS) jellemeztük. A betegeket a HYS alapján három súlyossági kategóriába soroltuk: enyhe (HYS 1&2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4&5). Törekedtünk arra, hogy az MDS-UPDRS Motoros Vizsgálat részét lehetőleg ugyanabban a napszakban vegyük fel, hogy a motoros fluktuációkból eredő változékonyságot mérsékeljük. Az aktuális gyógyszerelés rögzítését követően az MDS-UPDRS és HYS skálákat két képzett Parkinson nővér vette fel a Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás (CGI-I) skála mellett. 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).

6.2.2. PDSS-2 MCID értékeinek meghatározáshoz alkalmazott skálák

A PDSS skálával kapcsolatban résztvevő betegek esetében az alvással kapcsolatos tünetek súlyosságát a PDSS-2 skála magyar nyelven validált változatával rögzítettük. A kontroll vizsgálat alkalmával a PDSS-2 mellett a betegeket megkértük egy alvással kapcsolatos Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás (PGI-I) skála kitöltésére is. A PGI-I segítségével a legutóbbi vizsgálat óta eltelt alvásminőségbeli változást jellemezték a betegek (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. A „horgony”-alapú módszerek között leginkább a betegen belüli változások mérése és a szenzitivitás/specifititás meghatározás módszere terjedt el.

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.

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 specifitás-alapú megközelítés

A szenzitivitás- és specifitás-alapú technika is egy „horgony” alapú megközelítés, amely során meghatározzuk azt az optimális vágópontot, amely a legjobb specifitással 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.

6.2.4. Eloszlás-alapú módszerek

Az eloszlás alapú statisztikai módszerek segítségével nem lehet direkt módon az MCID mértékét meghatározni, hanem kizárólag a bekövetkezett változás mértékének standardizált módon történő kifejezésére használhatók.

6.2.4.1. Standard mérési hiba

A standard mérési hiba (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.

6.2.4.2. Hatásmérték mutató

A bekövetkező változás nagysága a hatásmérték mutatóval (effect size) is jellemezhető. 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. 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.

6.3. Eredmény

Az MDS-UPDRS ME részére vonatkozó MCID meghatározásában 306 beteg került bevonásra, akiknél összesen 840 párosított vizsgálatot végeztünk. A PDSS-2 skála MCID érték meghatározásához 413 beteg 826 párosított vizsgálata került kiértékelésre. (4. táblázat).

4. táblázat. MDS-UPDRS ME és PDSS-2 skálák minimális klinikailag jelentős mértékű különbségének meghatározása.

CGI-I		Kontroll vizsgálatok száma	MDS-UPDRS ME pontszám változás			Cohen-féle d
			átlag	95%-os konfidencia intervallum		
3	minimális, de klinikailag egyértelmű, javulás	138	-3,25	-4,32	-2,17	0,23
4	változatlan	270	0,38	-0,24	0,99	0,02
5	minimális, de klinikailag egyértelmű, romlás	108	4,63	3,52	5,73	0,27
PGI-I		Kontroll vizsgálatok száma	PDSS-2 összpontszám változás			Cohen-féle d
			átlag	95%-os konfidencia intervallum		
3	kissé jobb	142	-3,44	-5,12	-1,87	0,21
4	ugyanolyan	126	-0,54	-1,05	0,12	0,05
5	kissé rosszabb	154	2,07	0,59	3,98	0,21

6.4. Megbeszélés

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. 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. A Parkinson-kór mellett fellépő alvászavart felmérő PDSS-2 skála magyar nyelvi validálását követően elvégeztük az MCID értékek meghatározását is. 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. Egyes felmérések szerint a depresszió a betegek akár 40-70%-t is érintheti. 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 hathat.

Gyakorisága és súlyos következményei ellenére is csak nagyon kevés evidencia áll rendelkezésünkre a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére. 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. 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.

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

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, illetve DSM-IV-TR kritériumrendszer alapján a major depresszió kritériumainak. 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. A Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottságának jóváhagyásának megfelelően (3554.316-15512/KK41/2009) minden résztvevő írásos hozzájárulását adta a vizsgálatban való részvételéhez.

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. Először megkerestük a jobb kézizmok primer motoros kérgi reprezentációját, majd a parasagitalis síkban 5 cm-rel előrébb 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 egyes alkalommal. A betegek 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.

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), Beck Depresszió Önkítöltő Kérdőív (BDI, 13 kérdéses rövidített változat), a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) került felvételre. A Parkinson-kór tüneteinek felméréséhez az Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skálát (UPDRS) és a módosított Hoehn-Yahr Skálát (mHYS) alkalmaztuk.

A terápiás választ a depressziót mérő skálákon a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget (MCID) elérő betegek arányával jellemeztük. Mivel az átlagosan 1,9 pontot elérő javulás a MADRS skálán már klinikailag jelentősnek számít, ezért azoknál a betegeknél tekintettük az rTMS kezelést hatásosnak, akiknél legalább 2 pontos javulást észleltünk a MADRS skálán a kiindulási állapothoz képest.

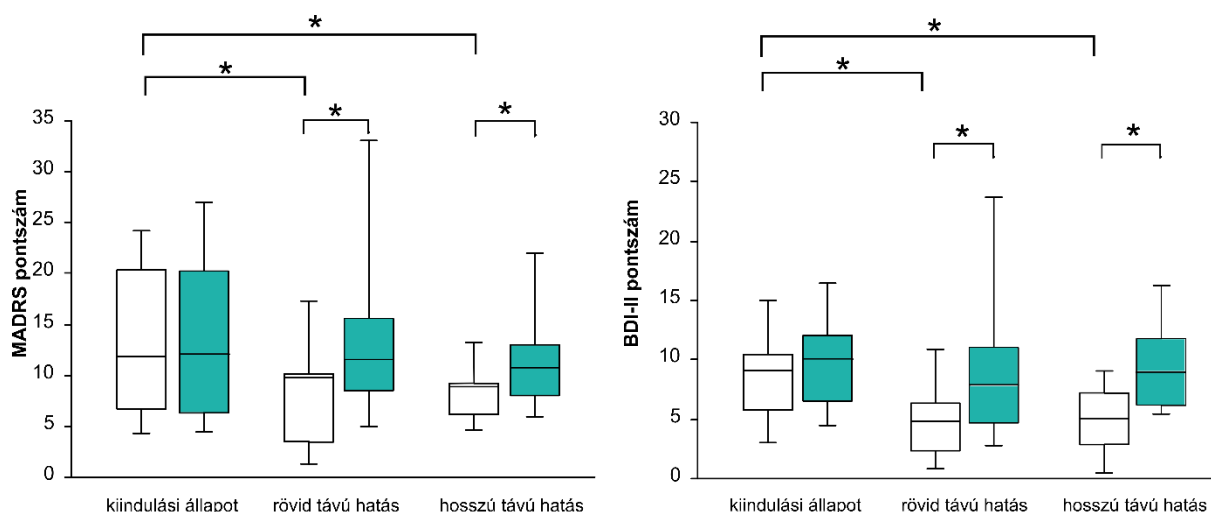
A statisztikai számításokat az SPSS szoftvercsomag 19-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-ben határoztuk meg. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket használtunk. A csoportokon belüli változásokat (alapérték vs. rövid és hosszú távú hatékonyság) Friedman 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.

7.3. Eredmények

Az aktív és az álkezelésben részesülő csoportok kiindulási paramétereiben szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk. Minden a 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.

Az aktív stimulációban részesülő csoportban mind a két depressziópontozó skála statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. 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). A PK motoros tüneteit mérő skálák segítségével nem sikerült olyan DLPFC rTMS kezeléshez köthető javulást kimutatnunk, ami mind statisztikailag szignifikáns, mind klinikailag releváns lett volna.



5. 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. 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.

7.4. 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. 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.

Ismereteink szerint tanulmányunk volt az első randomizált, kettősvak elrendezésű placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálat a bal DLPFC rTMS hatékonyságának bizonyítására Parkinson-kórban. 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, míg a Medscape Neurology külön cikkben mutatta be az eredményeinket. Vizsgálatunk hozzájárult ahhoz, hogy a bal DLPFC rTMS kezelés „B” szintű evidenciával rendelkezik a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére.

8. A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció hatása a Parkinson-kór motoros tüneteire és az egészséggel-kapcsolatos életminőségre

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) Parkinson-kór motoros tüneteire gyakorolt hatásával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak.

8.1. Célkitűzés

Mivel a kétoldali magas frekvenciájú motoros kéreg (M_1) 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

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, illetve DSM-IV-TR alapján a major depresszió kritériumainak és korábban rTMS kezelésben még nem részesültek. 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 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.

A stimulációt Pascual-Leone és Hallett útmutatása alapján 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 M_1 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.

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, a MoCA, a Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőív (BDI-II) és a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) került felvételre. A Parkinson-kór tüneteinek felméréséhez az MDS-UPDRS magyar nyelvű validált változatát és a Hoehn-Yahr Skálát (HYS) alkalmaztuk. A nem-motoros tünetek globális vizsgálatára az NMSS és az MDS-UPDRS nM-EDL skálákat használtuk.

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, a MADRS skálán az 1,9 pontot és a BDI-II skálán az 5 pontot és a PDQ-39 SI esetében az 1,6 pontot meghaladó javulást

tekintettük klinikai szempontból jelentősnek. 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.

8.3. Eredmények

A bevásztott 46 betegből 44 fejezte be a vizsgálatot. Az álstimulációs csoportból két beteg esett ki a kezeléssel összefüggésbe nem hozható okok miatt. Az rTMS kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatást vagy szövődeményt nem tapasztaltunk.

A vizsgált nem-motoros tünetek közül a depresszió mind a BDI-II, mind a MADRS skálán szignifikáns mértékű javulást mutatott. 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 stimuláció 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 javulást igazoltunk.

Az MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálata (3. rész) szignifikáns javulást mutatott a kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására. Az MDS-UPDRS 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 az MDS-UPDRS 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. 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.

Az PDQ-39 Összesítő Indexe szignifikáns javulást mutatott a kétoldali M_1 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 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. Mivel a PDQ-39 Összesítő Indexben bekövetkezett javulás mértéke meghaladta az MCID értéket (1,6 pontot), így az elért javulás nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható.

8.4. Megbeszélés

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. Eredményeinket a Neuropsychobiology folyóiratban, a „Psychiatry and Mental Health” szakterület Q1-es újságában közzétettük.

9. Levodopa/carbidopa intesztinális gél hatása az egészség- 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 pulzatilis 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. 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. Magyarországon a mély agyi stimuláció 2001 óta, míg a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés 2011 óta érhető el.

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

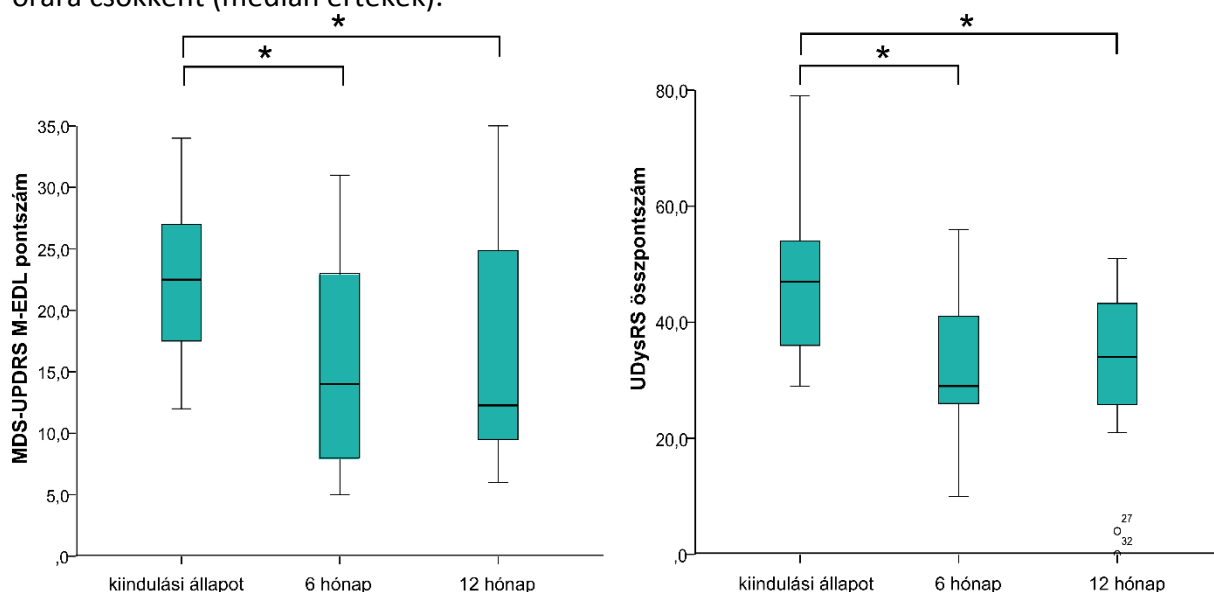
Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő 22 Parkinson-kóros beteget vontunk be. A betegek az OGYI-GYEMSZI és ETT-TUKEB engedélyének megfelelően a vizsgálatba beleegyezésüket adták (OGYI/47439-61/2013 és 5081-2/2014/EKU és 61/2014). A betegek átlag életkora $68,9 \pm 4,9$ 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 egyik beteg esetében sem javasoltunk mély agyi stimulációs kezelést. Az elvégzett levodopa-teszt alapján minden betegünkönél legalább 30%-os javulást detektáltunk.

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, a Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (CGI-S) és az MDS-UPDRS skála segítségével határoztuk meg. Az életminőséget az EuroQol EQ-5D és a PDQ-39 skálák használatával mértük fel. A főbb nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alvás Pontozó Skála 2. verziójával (PDSS-2), az Epworth Aluszékonyság Skálával (ESS) és a Beck Depresszió Kérdőívvel (BDI-II) értékeltük. A fluktuációk időtartamát Hauser-féle betegnapló alapján számoltuk ki, ahol 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. 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

A 12 hónapos kontroll során az átlagos LCIG dózis 1024 mg/nap (tartomány 612-2000 mg/nap) volt, ami mellett négy beteg részesült alacsony dóziséjú dopaminagonista (0,52 mg pramipexole retard, illetve 4 mg ropinirole retard) kombinációban.

Az MDS-UPDRS mindennapi életvitel motoros tünetei (M-EDL) 23 pontról (medián, IQR: 18-27) 12 pontra (IQR:9-25, $p=0,009$) javult, miközben a diszkinézia súlyossága is 47 pontról (UDysRS, IQR: 36-54) 34 pontra javult (IQR: 26-44, $p=0,002$). 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 órára csökkent (medián értékek).



6. 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.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség mind az EQ-5D (0,549-ről 0,641-re, $p=0,048$), mind a PDQ-39 (34,0-ról 26,4-re, $p=,003$) skála alapján szignifikáns és klinikailag releváns javulást mutatott.

Tekintettel arra, hogy az összes beteg az LCIG kezelést megelőzően már részesült levodopa kezelésben, novum levodopa mellékhatás nem jelentkezett. A követés alatt minden beteg esetében legalább egy esetben 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 peritonitis kialakulását, ami szövődménymentesen meggyógyult. Olyan szövődmény, amely a kezelés terminálását követelte volna meg nem fordult elő.

9.4. Megbeszélés

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, illetve az egészséggel kapcsolatos életminőséget jelentősen javíthatja.

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-kórban 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.

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

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. A Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottság által jóváhagyott módon minden beteg írásban is kifejezte a vizsgálatban való részvételi szándékát.

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. 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), a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) és az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (ACE) skálákat használtuk. Az alvásproblémát jelző küszöbérték a PDSS-2 Magyarországon validált verziójában 11 pont. A nappali aluszékonyság mértéke az ESS alapján került meghatározásra, ennek magyarországi határértéke 8 pont. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 Magyarországon validált verziója segítségével mértük fel.

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-korrektúrákat végeztünk. A statisztikai szignifikancia szintjének a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

10.3. Eredmények

A vizsgált populáció 25 Parkinson-kóros betegből 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). Az MDS-UPDRS minden részében szignifikáns mértékű javulás volt megfigyelhető 12 hónappal a DBS kezelés elkezdését követően. A motoros tünetek súlyossága 39 pontról 29 ($p=0,12$) pontra javult, ami meghaladta az skála MCID értékét (3,25 pontot).

5. 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 Deviáció	Medián	25. percentilis	75. percentilis	Átlag vagy betegszám	Standard Deviáció	Medián	25. percentilis	75. percentilis		
Gyógyszer	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
	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 aluszékonyság	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
HRQoL	PDQ-39 SI	29,5	11,5	29	18	40	19,8	16,2	15	9	28	0,002	W
Nem-motoros tünetek	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. Rövidítések: **BDI-II** = Beck Depresszió Kérdőív 2. verzió; **ESS** = Epworth Aluszékonyság Skála; **HRQoL** = Egészséggel kapcsolatos életminőség; **LED** = levodopa ekvivalens dózis; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDS-UPDRS** = Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC** = Motoros Komplikáció Vizsgálata; **MDS-UPDRS ME** = Motoros Tünetek Vizsgálata; **MDS-UPDRS M-EDL** = Mindennapi életvitel motoros tünetei; **MDS-UPDRS nM-EDL** = Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei; **MoCA** = Montreal Kognitív Felmérés; **NMSS** = Nem-motoros Tünetek Skála; **PDSS-2** = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió, **PDQ-39 SI** = 39 elemből álló Parkinson-kór Kérdőív Összefoglaló Index;

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

Az egészséggel kapcsolatos életminőség is javult 29 (medián) pontról 15 pontra ($p=0,002$) a PDQ-39 Összesítő Index alapján. (5. táblázat). Mivel ez a változás meghaladta a skálára vonatkozó MCID értéket (1,6 pontot), ezért nemcsak statisztikai, hanem klinikai szempontból is jelentős javulásként értékelhető.

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 pontról 10 pontra csökkent ($p<0,001$). A PDSS-2 összpontszámában bekövetkezett javulás meghaladta az MCID értéket (3,44 pontot), így klinikailag jelentősnek nyilvánítható. 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 pontról, 5 pontra javult ($p=0,003$), 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.

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 a szubtalamikus mély agyi stimulációs kezelés során az alvászavarokban bekövetkezett változásokat. Mivel a PDSS-2 segítségével el lehet különíteni a Parkinson-kórra specifikus alvásminőséget befolyásoló tényezőket, így meg tudtuk határozni, hogy külön-külön mely dimenziókra gyakorolt pozitív terápiás effektust a mély agyi stimulációs kezelés. Eredményeink szerint a következő komponensek mutattak egyértelmű javulást: éjszaka a karokban és lábokban jelentkező nyugtalanság, a karokban és lábokban éjszaka jelentkező kényszermozgások, az éjszakai „OFF” tünetek, az ébredéskori tremor, illetve az általános alvásminőség.

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. Annak ellenére, hogy mind a motoros és mind a nem-motoros tünetek tekintetében javulást észleltek a műtét előtti állapothoz képest, 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.

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.

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. Mivel a módszernek igen magas a hatékonysága és viszonylag alacsony a mellékhatás profilja, így az utóbbi évtizedben igen elterjedt eljárássá vált. 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. Ekkorra a betegek életminősége (HRQoL) és szociokulturális helyzete a legtöbb esetben már nagy mértékben és nehezen visszafordítható módon károsodott. Ezért a betegszelekció egyik legfontosabb kérdése a sebészeti beavatkozás megfelelő időzítése. 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” műtėti kockázatnak. A 2013-ban publikált német-francia EarlyStim egy olyan multicentrikus vizsgálat volt, mely a jelenleginél korábbi fázisában alkalmazott STN DBS kezelés hatékonyságát vizsgálta Parkinson-kórban. Ebben a 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, $p=0,002$). Az EarlyStim vizsgálat kutatócsoportja azt állítja, hogy jól szelektált esetekben, ahol a korai fluktuáció már befolyásolja az életminőséget és a szociokulturális funkciókat, a DBS hatékonyabb lehet az optimális gyógyszeres kezelésnél.

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

Jelen vizsgálatunkba olyan fiatal (< 60 év) Parkinson-kóros betegek kerültek bevonásra, akik szerepeltek a PTE KK Neurológiai Klinika prospektív DBS regiszterében. Elsőként azokat a betegeket választottuk ki regiszterünkből, akiknél minimum 2 év nyomon követés állt rendelkezésünkre a DBS műtét után és akik a műtét idején aktívan dolgoztak. Aktív munkavégzésként csak a rendszeres (≥ 1 alkalom/hét), vagy rész, vagy teljes időben végzett munkát tekintettük. 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 regiszterünkből egy 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 betegségtartam 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.

6. táblázat. A kétoldali STN DBS kezelés hatására az „aktívan dolgozó” és a „nem dolgozó” csoportokban elért változások összehasonlítása az életminőség (HRQoL) és a főbb 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). 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 mérésére; 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);

A vizsgálatunkban a munkaképességbeli és az egészséggel összefüggő életminőségbeli változás volt az elsődleges végpont. Az életminőség (HRQoL) meghatározásához a Magyarországon is validált EuroQoL tesztet (EQ-5D) használtuk. A PK-os tünetek súlyossága Hoehn-Yahr Skála (HYS) és az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS) alapján került felmérésre. Másodlagos kimenetelként a motoros tünetek változását (UPDRS 3. része) vizsgáltuk. Minden a vizsgálatban használt értékelő skálát három alkalommal vettünk fel: a műtétet megelőző 1 hétben, továbbá 12 és 24 hónappal a műtétet követően.

11.3. Eredmények

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, betegségtartam, betegség típus és HYS).

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 és fluktuáció, $n=3$), melyek a DBS kezelés ellenére is negatívan befolyásolták a betegek munkaképességét. 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; $p<0,01$).

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, 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 (**6. táblázat**, Friedman teszt) egyértelműen meghaladva az MCID határértékét (0,0705-t). Mindemellett 2 évvel az operációt követően az „aktívan dolgozó” csoporttagok életminősége szignifikánsan jobb volt, mint a „nem dolgozó” csoporttagoké (0,687 vs. 0,587, medián, Mann-Whitney teszt, $p<0,045$). Tehát a két csoportot összehasonlítva az elsődleges végpont (HRQoL) tekintetében nagyobb mértékű javulás figyelhető meg az „aktívan dolgozó” csoport esetén.

11.4. Megbeszélés

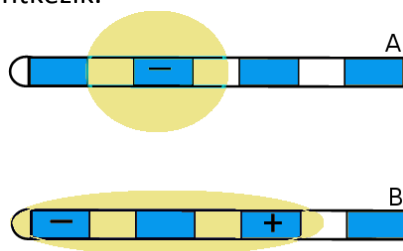
Az EarlyStim vizsgálat alapján feltételezhető, hogy a „korai” DBS implantáció kedvező hatást gyakorolhat a betegek szociokulturális működésének megőrzésére. Azonban eddig a DBS kezelés munkaképességre specifikusan gyakorolt hatása nem volt kellőképpen tisztázott.

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 javulás mutatnak. Véleményünk szerint 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 összehasonlítása Parkinson-kórban

A szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságát a gyógyszeresen már nem megfelelően kezelhető PK esetében számos randomizált kontrollált tanulmány és meta-analízis bizonyította. A stimuláció hatékonyságát és a kiváltott mellékhatásokat figyelembe 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. 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. (7. 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.



7. 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, mivel kisebb energia felhasználásával képes megfelelő tüneti hatást elérni a betegek döntő részénél. A gyakorlatban bipoláris stimulációs módra csak 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. 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

A vizsgálatban 21 olyan idiopátiás Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt (életkor: 61.8 ± 7.1 év, 12 férfi, betegségtartam: 8.9 ± 2.1 év), akik (3.3 ± 1.5 évvel) korábban bilaterális szubtalamikus DBS beültetésen estek át. Mindegyik beteg esetében több mint egy éve változatlan stimulációs paraméterek mellett stabilan jó mozgásteljesítmény volt elérhető, illetve a műtét után készült koponya CT vagy MR vizsgálat megfelelő elektróda lokalizációt igazolt. A DBS hatását (>12 órás, általában éjszakai időszakra időzített gyógyszermegvonást követő) gyógyszermentes állapotban teszteltük. A nyugalmi tremor, a rigiditás és bradikínia súlyosságát az Egységesített Parkinson Pontozó Skála (UPDRS) 20, 22. és 23. pontja alapján értékeltük. Random módon

kiválasztott sorrend szerint végeztük az unipoláris és a bipoláris stimulációs módok hatékonyságának megítélését. A stimulációs frekvenciát és impulzus szélességet állandó értéken (130 Hz és 60 μ s) tartva a stimulációs feszültséget 0 és 3.6 Volt közötti tartományban 0,2 Voltos lépésként emeltük miközben a tremor, rigor és bradikinézia nagyságát dokumentáltuk. Az egyik stimulációs mód tesztelésének végeztével közel 30 perces szünetet követően végeztük el a másik stimulációs mód klinikai hatékonyságának megítélését.

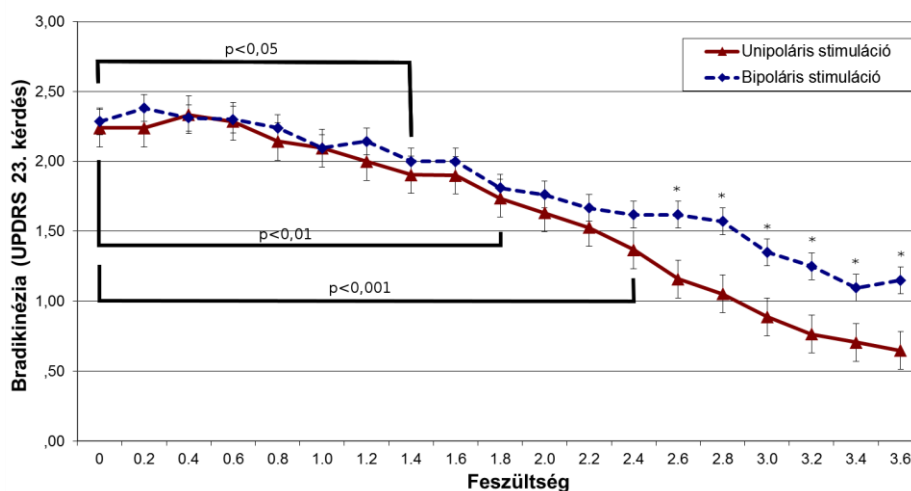
12.3. Eredmények

Vizsgálatunk megerősítette, hogy unipoláris stimulációs mód azonos feszültség, frekvencia és impulzushossz mellett hatékonyabban javítja a PK mindhárom kardinális tünetét (tremort, rigiditást és bradikinéziát), mint a bipoláris stimulációs mód (7. táblázat és 8. ábra).

7. 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 $\rightarrow$ 2	1,05 $\pm$ 0,63	1,37 $\pm$ 0,74	1,55 $\pm$ 0,87	1,87 $\pm$ 1,13	1,45 $\pm$ 0,57	1,70 $\pm$ 0,75
2 $\rightarrow$ 1	1,97 $\pm$ 0,60*	2,43 $\pm$ 0,47*	1,87 $\pm$ 0,84*	2.21 $\pm$ 0.87*	2,35 $\pm$ 0,86	2,55 $\pm$ 0,41
1 $\rightarrow$ 0	2,41 $\pm$ 0,52*	2,97 $\pm$ 0,32*	2,67 $\pm$ 0,45*	3.13 $\pm$ 0.55*	2,63 $\pm$ 0,90*	3,05 $\pm$ 0,28*

A feszültségértékek Voltban kerültek megadásra (átlag $\pm$ 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 ($p < 0,05$).



8. ábra. A feszültség értékek (Voltban kifejezve) és a bradikinézia súlyossága (UPDRS 23-as pontja) közötti összefüggés unipoláris (folytonos vonal) és bipoláris (pontozott vonal) stimuláció 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 ($p < 0,05$).

12.4. Megbeszélés

Annak ellenére, hogy számos korábbi vizsgálat foglalkozott az unipoláris stimulációs módban alkalmazott stimulációs feszültség nagysága és az elért klinikai javulás mértéke között fennálló szoros kapcsolat értékelésével, ismereteink szerint vizsgálatunk volt az első szisztematikus tanulmány, ami az unipoláris és a bipoláris stimulációs mód hatékonyságát hasonlította össze. A klinikai gyakorlatban a betegek 80-90%-nál unipoláris stimulációs módot alkalmazunk, mivel kisebb energiaigénnyel érhetjük el a kívánt tüneti javulást. Eredményeink szerint amennyiben stimulációs-függő mellékhatás miatt bipoláris stimulációs módra kell váltatnunk, úgy a legtöbb esetben 0,4-0,6 Volttal kell megemelnünk a stimulációs feszültséget, hogy hasonló a tüneti javulást érjük el. Munkánkat a Parkinsonism & Related Disorders folyóiratban (Q1, Clinical Neurology) ismertettük.

13. A mély agyi stimuláció hatékonysága disztóniában

A mozgászavarok közül a disztóniák jelentik az egyik legkorlátozóbb betegség-csoportot. A disztónia nem egy jól definiálható entitás, hanem különböző szindrómák gyűjtőneve, melyet akaratlan, fázisos mozgásformák és tartós izom kontrakcióhoz társuló kóros testtartás kombinációja jellemez. Az etiológiától függően gyakran tremor, mioklonus, bradikinézia vagy spaszticitás is észlelhető a disztóniás tünetek mellett. A mozgáskorlátozottság és a fájdalom a beteg életvitelét jelentősen károsíthatja, nemritkán intakt kognitív funkciók mellett. A kombinált gyógyszeres kezelés ellenére csak a betegek kis részében érhető el az életminőségben elfogadható mértékű javulás, ezért jelentett áttörést a különböző funkcionális idegsebészeti beavatkozások megjelenése.

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.

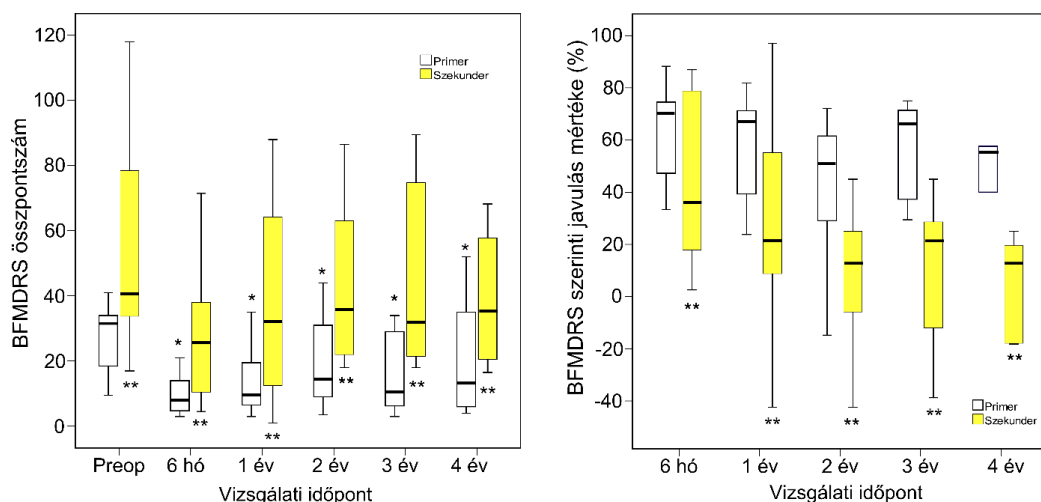
13.2. Módszerek

Részen retrospektív, részben prospektív vizsgálatunkba 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.

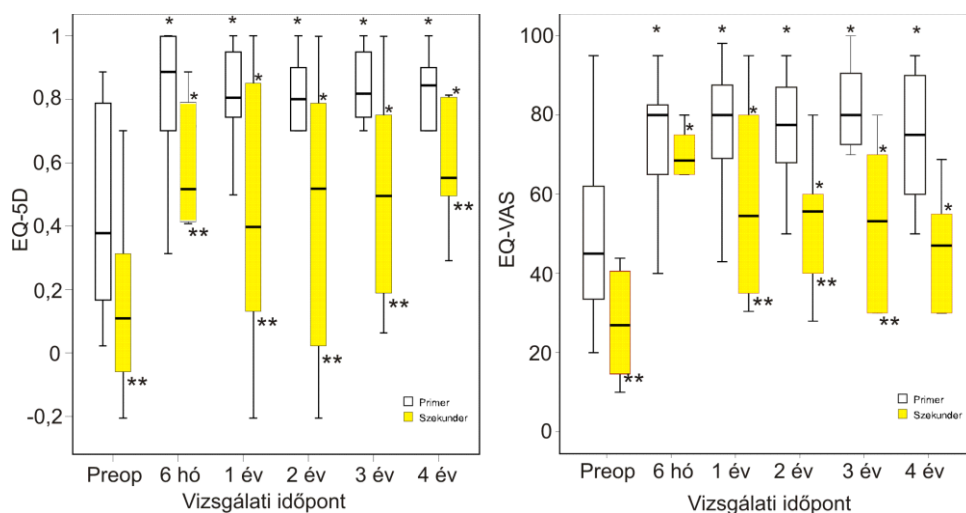
A disztónia súlyosságának meghatározására a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skálát (BFMDRS) alkalmaztuk. A skálát úgy fejlesztették ki, hogy speciális protokoll alapján végzett videofelvétel alapján is kiértékelhető legyen. A BFMDRS 0-120 pont közötti értékkel a disztónia klinikai súlyosságát 9 testrész tüneteinek vizsgálatával határozza meg. 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). A DBS kezelést akkor tekintettük eredményesnek, ha az adott betegnél legalább 25%-os javulást észleltünk. A betegek életminőségének meghatározására a mozgászavarok esetében gyakran alkalmazott és magyar nyelven is validált EQ-5D skálát alkalmaztuk.

13.3. Eredmények

Primer disztóniában a tünetek súlyossága 31 pontról 10 pontra mérséklődött (68%-os javulás, $p < 0,01$) egy évvel a műtétet követően, miközben a nem-primer disztóniás csoportban észlelt javulás nem bizonyult szignifikánsnak (40 pontról 31,5 pontra, 21,2%-os javulás, $p > 0,05$). Nem-primer disztóniák esetében mért súlyosság minden vizsgálati időpontban szignifikánsan rosszabb volt a primer disztóniás csoporthoz viszonyítva. (9. ábra). A DBS kezelés a primer disztóniás betegek 83,3%-ban, míg nem-primer disztóniában 37,5%-ban bizonyult eredményesnek. Az életminőségben mind a primer, mind a nem-primer csoportban szignifikáns javulás volt észlelhető (0,378 vs. 0,788 és 0,110 vs. 0,388, $p < 0,01$). A kiindulási és az összes követési időszakban az EQ-5D értékek szignifikánsan jobbak voltak a primer disztóniás betegeinknél a nem-primer disztóniás csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$). (10. ábra).



9. 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 ($p < 0,05$).



10. 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 ($p < 0,05$).

13.4. Megbeszélés

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. Munkánkat az Ideggyógyászati Szemle szerkesztőségi véleményben kommentálta [2012;65(7–8):248]. Megítélésünk szerint gyógyszer-rezisztens disztónia esetében a mély agyi stimulációs kezelést minél korábban kell alkalmazni, hogy a következményes szociális izolációt és ortopédiai szövődményeket megelőzhessük.

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. 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. A Pécsi Tudományegyetemen 2001 és 2015 között 5 beteget kezeltünk status dystonicus miatt. Két beteg esetét esetközleményben is publikáltuk.

14.1. Célkitűzés

A status dystonicus olyan ritka, hogy a kezelésére vonatkozó egységes irányelvek nem állnak rendelkezésünkre. Egy nemzetközi kollaboráció során arra kerestük a választ, hogy milyen kezelési módszerektől várható érdemi javulás.

14.2. Módszerek

A retrospektív vizsgálatban 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). A multicentrikus vizsgálatba retrospektív módon olyan betegek anyagát dolgoztuk fel, akik megfeleltek a status dystonicus klinikai kritériumainak. 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,
- alapbetegség kimenetele a status dystonicust követően: javul, változatlan, rosszabb vagy halál

A status dystonicus kimenetelét befolyásoló tényezők szerepét ANCOVA segítségével analizáltuk (kimenetelt tekintettük a függő változónak, míg a nemet, az életkort, a betegségtartamot, a fenomenológiai jellemzőket folyamatos, illetve kategorikus prediktoroknak). Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK) programcsomagot alkalmaztuk, a szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

14.3. Eredmények

A vizsgálatban 68 beteg anyagát sikerült elemeznünk, akik közül 27 eredeti, míg 41 korábban publikált eset (irodalmi áttekintés) volt (36 férfi, életkor: 16.4 ± 11.0 [tartomány: 2-57] év, betegségtartam: 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%, poszthipoxiás -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.

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 követte 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 pimozide, 2 esetben haloperidol és 1 esetben sulipiride), az antikolinerg gyógyszerek (n=7) és a levodopa (n=2) volt a leghatékonyabb.

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 heredodegeneratív 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 tartam 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.

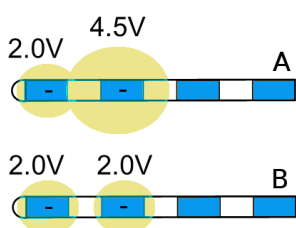
14.4. Megbeszélés

A status dystonicus a disztónia szindrómák ritka, de életveszélyes megjelenési formája, ami az esetek döntő részében a gyermekkori 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. 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 tünete nem enyhülnek. Megfigyeléseinket a Movement Disorders folyóiratban közzétettük, mely a Clinical Neurology szakterület D1-es folyóirata.

15. Az interleaving stimuláció hatékonyságának vizsgálata disztóniában

A pallidális mély agyi stimulációs (GPi DBS) kezelés hatékonyságát primer generalizált és szegmentális disztóniában több multicentrikus, 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. A disztóniák esetében azonban nem létezik olyan preoperatív teszt, ami egyértelműen képes lenne a műtéti eredményesség előrejelzésére. Nemzetközileg a GPi DBS kezelést akkor tekintjük eredményesnek, ha az adott beteg esetében legalább 25%-os javulást eredményez a BFMDRS-n, azaz 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. Ezen betegek esetében a GPi DBS kezelést hatástalannak tekintjük.

2009 óta elérhető egy újabb stimulátor típus, a Medtronic Activa RC (Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Ezen újratölthető készülék a standard stimulációs módok mellett képes egy újabb stimulációs mód, az **interleaving stimuláció**, alkalmazására is. Amíg a korábbi stimulátorok csak a dupla monopoláris módra voltak képesek (az elektródán aktivált kettő vagy több negatív polaritású kontaktokon keresztül kizárólag azonos amplitúdóval, frekvenciával és pulzusszélességgel képes stimulálni), addig az interleaving stimulációs módban a két aktív kontakt lényegében különböző amplitúdó és pulzusszélességgel is képes a stimulációra. (11. ábra). Az alapvető különbség a két mód között, hogy a 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 mind a két kontakton maximálisan csak 2,0-2,0 Voltos stimulációt alkalmazhatunk a dupla monopoláris módban. Ezzel szemben az interleaving stimulációs módnál biztonságosan használhatjuk a 2,0 Volt és a 4,5 Voltos stimuláció kombinációját (11. ábra). 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.



11. ábra. Az interleaving stimulációs mód (A) és a dupla monopoláris stimulációs módok szemléltetése. 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 ingerelni. 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

erőteljesebb hatékonyságának volt köszönhető, amit rövidközlemény formájában a Movement Disorders folyóiratban publikáltuk.

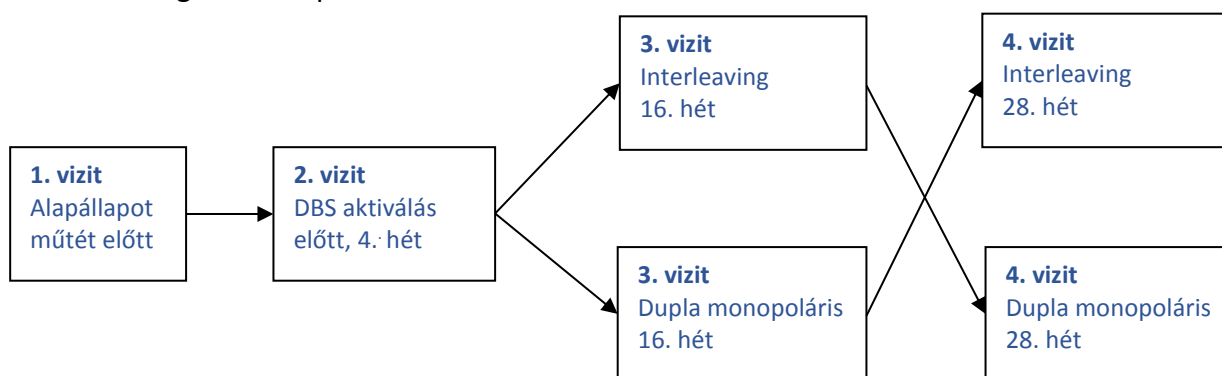
15.1. Célkitűzés

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

15.2. Módszerek

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 és akik 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.

A vizsgálat 4 állapotfelmérésből állt:



12. 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 értékeli a beteg állapotát: BFMDRS, BFMDDS, SES, CGI-I, CGI-S, Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála (BPRS), MADRS, HAM-A, MDRS és a DBS mellékhatásokra vonatkozó strukturált kérdőív. A betegek minden egyes vizsgálati időpontban az alábbi skálákat töltik ki: EQ-5D, SF-36 és BDI-II.

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.

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 alkalmaztuk 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 vizsgálatba terveink szerint 25-30 beteget szeretnénk bevonni. A 2016. április 10-n elvégzett közbülső analízis során 18, a protokollt befejező beteg anyagát dolgoztuk (8 szegmentális és 10 generalizált disztónia). A vizsgálatba három 18 év alatti kiskorú személy került bevonásra,

mivel a DBS kezelés disztóniában 7 éves kortól engedélyezett eljárás. A DBS kezeléstől független okok miatt két beteg esett ki a vizsgálatból.

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 protokoll 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 közbülső analízis során egy beteg esetében észleltünk a protokoll befejezésekor < 25%-os 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 érdemi stimulációt (3 hónapos dupla monopoláris és 3 hónapos interleaving stimulációt) követően. Vizsgálatunk szerint az interleaving stimulációs mód hatékonyabban javította a disztónia súlyosságát (12,0 pont vs. 21,0 pont, $p < 0,001$), ami alapján az elsődleges végpontként kitűzött célt igazoltuk.

A kétoldali pallidális mély agyi stimuláció hatására 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. 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, $p < 0,001$). Ez alapján a vizsgálat másodlagos végpontja is teljesült.

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 legalább 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 újszerű interleaving stimulációs mód hatékonyságát veti össze a standard stimulációs módok hatékonyságával. Amennyiben a végleges eredményeink is az interleaving stimuláció nagyobb hatékonyságát igazolják, úgy vizsgálatunk alapját képezheti a disztónia mély agyi stimulációs programozási irányelveinek továbbfejlesztéséhez.

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 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 dorsolaterális prefrontális kéreg nagy frekvenciájú repetitív transzkraniális mágneses stimulációja (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 stimulációja 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 tünete már a beteg önálló életvitelét veszélyeztetik. Nemzetközi adatok alapján az átlagos betegségtartam a stimulációs műtét elvégzéséig körülbelül 15 év, amikor 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**, hogy munkámat és kutatásaimat támogatta és felbecsülhetetlen segítséget nyújtott a pályafutásom során. Szintén hálával tartozom **Prof. Büki Andrásnak**.

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 Lórádnak**, **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. Publikációs lista

PhD megszerzését megelőzően készült publikációk

- [1] **Kovács N**, Rausch P, Hernádi I, Kellényi L, Nagy F. Tremorok elektrofiziológiai vizsgálata. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2001; 54, 238-242.
Független idéző: 2, Összesen: 2
- [2] Horváth K, Kövér F, **Kovács N**, Kállai J, Nagy F. A hippocampus és az amygdala MRI-volumetriás vizsgálata egészséges egyéneknél. ORVOSI HETILAP 2002; 143, 2145-2151.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1088/1956 (Q3), Független idéző: 10, Összesen: 10
- [3] Kallai J, Csatho A, Kover F, Makany T, Nemes J, Horvath K, **Kovács N**, Manning JT, Nadel L, Nagy F. MRI-assessed volume of left and right hippocampi in females correlates with the relative length of the second and fourth fingers (the 2D:4D ratio). PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING 2005; 140, 199-210.
Radiology, Nuclear Medicine and Imaging, helyzete: 7/210 (D1), IF: 2.656, Független idéző: 40, Összesen: 45
- [4] Tóth O, Dávid M, Habon T, Nagy Á, Keszthelyi Z, **Kovács N**, Losonczy H. I-es típusú antitrombinhiány artériás és vénás thrombosisok hátterében egy súlyosan thrombophiliás családban. ORVOSI HETILAP 2005; 146, 2121-2125.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 946/1826 (Q3), Független idéző: 3, Összesen: 3
- [5] Balas I, **Kovács N**, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. MOVEMENT DISORDERS 2006; 21, 82-85.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 20/269 (D1), IF: 3.323, Független idéző: 39, Összesen: 42
- [6] Janszky J, Fogarasi A, Magalova V, Gyimesi C, **Kovács N**, Schulz R, Ebner A. Unilateral hand automatisms in temporal lobe epilepsy. SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY 2006; 15, 393-396.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 100/269 (Q2), IF: 1.384, Független idéző: 12, Összesen: 14
- [7] **Kovács N**, Balas I, Illes Z, Kellényi L, Doczi TP, Czopf J, Poto L, Nagy F. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. MOVEMENT DISORDERS 2006; 21, 318-324.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 20/269 (D1), IF: 3.323, Független idéző: 9, Összesen: 19
- [8] **Kovács N**, Balas I, Illes Z, Kellényi L, Nagy F. A tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2006; 59, 438-440.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 218/269 (Q4), Független idéző: 2, Összesen: 9
- [9] **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. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 2006; 24, 1409-1412.
Radiology, Nuclear Medicine and Imaging helyzete: 11/214 (D1), IF: 2.637, Független idéző: 7, Összesen: 16
- [10] **Kovács N**, Pal E, Balas I, Janszky J, Nagy F, Merkli H. Neurosurgical treatment of tremor in mitochondrial encephalopathy. MOVEMENT DISORDERS 2006; 21, 2227-2230.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 20/269 (D1), IF: 3.323, Független idéző: 5, Összesen: 6
- [11] Merkli H, Nagy F, Pál E, Gáti I, **Kovács N**, Komoly S, Illés Z. Amyotrophias lateralsclerosis előfordulása Baranya Megyében. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2006; 59, 406-408.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 218/269 (Q4)

- [12] Feldmann Á, **Kovács N**, Kövér F, Tényi T, Fekete S, Herold R. Strukturális MR vizsgálat szkizofréniában optimalizált voxel-alapú morfometriával: előtanulmány. PSYCHIATRIA HUNGARICA 2007; 22, 456-461.
Folyóirat szakterülete: Psychiatry and Mental Health helyzete: 346/404 (Q4),
- [13] Gyimesi C, Fogarasi A, **Kovács N**, Toth V, Magalova V, Schulz R, Ebner A, Janszky J. Patients' ability to react before complex partial seizures. EPILEPSY & BEHAVIOR 2007; 10, 183-186.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 66/280 (Q1), IF: 2.095, Független idéző: 1, Összesen: 2
- [14] Janszky J, Fogarasi A, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, **Kovács N**, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. EPILEPSY & BEHAVIOR 2007; 11, 125-129.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 66/280 (Q1), IF: 2.095, Független idéző: 22, Összesen: 25
- [15] Toth V, Rasonyi G, Fogarasi A, **Kovács N**, Auer T, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. EPILEPTIC DISORDERS 2007; 9, 341-345.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 126/280 (Q2), IF: 0.919 Független idéző: 4, Összesen: 4
- [16] Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, Szalay C, Horvath RA, **Kovács N**, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. EPILEPSIA 2008; 49, 1562-1569.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 24/281 (D1), IF: 3.733, Független idéző: 28, Összesen: 31
- [17] Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, Balas I, **Kovács N**, Nagy F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. MOVEMENT DISORDERS 2008; 23, 42-46.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 21/281 (D1), IF: 3.898, Független idéző: 85, Összesen: 85
- [18] **Kovács N**, Balas I, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Doczi T, Komoly S. A mélyagyi stimulátor beültetését követő beteggondozás speciális kérdései. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2008; 61, 4-15.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 219/281 (Q4), Függő idéző: 17, Összesen: 17
- [19] **Kovács N**, Balas I, Kellenyi L, Janszky J, Feldmann A, Llumiguano C, Doczi TP, Ajtay Z, Nagy F. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2008; 14, 476-480.
Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 16/102 (Q1), IF: 1.907, Független idéző: 8 Összesen: 8
- [20] **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.
Függő idéző: 3 Összesen: 3
- [21] **Kovács N**, Nagy F, Balas I, Komoly S, Janszky J. Oxcarbazepine may induce psychotic symptoms in Parkinson's disease. EPILEPSY & BEHAVIOR 2008; 12, 492-493.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 79/281 (Q2), IF: 2.302, Független idéző: 5, Összesen: 5
- [22] **Kovács N**, Pal E, Merkli H, Kellenyi L, Nagy F, Janszky J, Balas I. Bilateral effects of unilateral thalamic deep brain stimulation: A case report. MOVEMENT DISORDERS 2008; 23, 276-279.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 21/281 (D1), IF: 3.898, Független idéző: 5, Összesen: 6
- [23] Llumiguano C, **Kovács N**, Usprung Z, Schwarcz A, Doczi TP, Balas I. 1H-MRS experiences after bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2008; 14, 229-232.
Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 16/102 (Q1), IF: 1.907, Független idéző: 9, Összesen: 9

PhD megszerzését követően készült publikációk

- [24] Ajtay Z, Kellényi L, Hejjet L, Solymos A, Németh Á, Bártfai I, **Kovács N**, Cziráki A, Papp L. Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation: a potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit. MEDICAL SCIENCE MONITOR 2009; 15, CR470-CR476.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 676/1751 (Q2), IF: 1.543, Független idéző: 3, Összesen: 4
- [25] Auer T, Pinter S, **Kovács N**, Kalmar Z, Nagy F, Horvath AR, Koszo B, Kotek G, Perlaki G, Koves M, Kalman B, Komoly S, Schwarcz A, Woermann FG, Janszky J. Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance? ANNALS OF NEUROLOGY 2009; 65, 57-66.
Folyóirat szakterülete: Neurology, helyzete: 1/124 (D1), IF: 9.317, Független idéző: 15, Összesen: 21
- [26] Horvath RA, Fogarasi A, Schulz R, Perlaki G, Kalmar Z, Toth V, **Kovács N**, Ebner A, Janszky J. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. EPILEPSIA 2009; 50, 1542-1546.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 26/292 (D1), IF: 4.052, Független idéző: 7, Összesen: 8
- [27] **Kovács N**. Parkinson-kór az alapellátásban. MEDICUS UNIVERSALIS 2009; 42, 105-108.
Független idéző: 1, Összesen: 2
- [28] **Kovács 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 77/292 (Q2), IF: 2.610, Független idéző: 11, Összesen: 15
- [29] **Kovács N**, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczi TP, Komoly S. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. LEGE ARTIS MEDICINAE 2009; 19, 119-126.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1385/1751 (Q4), Független idéző: 3, Összesen: 12
- [30] 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. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2010; 63, 314-319.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 217/304 (Q3), IF: 0.236, Független idéző: 7, Összesen: 25
- [31] Janszky J, **Kovács N**, Gyimesi C, Fogarasi A, Dóczi T, Wiebe S. Epilepsy Surgery, Anti-epileptic Drug Trials and the Role of Evidence. EPILEPSIA 2010; 51, 1004-1009.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 36/304 (Q1), IF: 3.955, Független idéző: 10, Összesen: 12
- [32] 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 16/304 (D1), IF: 4.480, Független idéző: 73, Összesen: 80
- [33] Toth V, Fogarasi A, Karadi K, **Kovács N**, Ebner A, Janszky J. Ictal affective symptoms in temporal lobe epilepsy are related to gender and age. EPILEPSIA 2010; 51, 1126-1132.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 36/304 (Q1), IF: 3.955, Független idéző: 15, Összesen: 15
- [34] Tóth V, Hejjet L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szűcs A, **Kovács N**, Komoly S, Ebner A, Janszky J. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2010; 17, 780-787.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 67/304 (Q1), IF: 3.765, Független idéző: 40, Összesen: 45
- [35] Trauninger A, Alkonyi B, **Kovács N**, Komoly S, Pfund Z. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. CEPHALALGIA 2010; 30, 735-739.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 28/304 (D1), IF: 4.265, Független idéző: 15, Összesen: 15

- [36] Deli G, Balas I, Nagy F, Balazs E, Janszky J, Komoly S, **Kovács N**. Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2011; 17, 50-54.
Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 14/110 (Q1), IF: 3.795, Független idéző: 8, Összesen: 8
- [37] Horváth RA, Schwarcz A, Aradi M, Auer T, Fehér N, **Kovács N**, Tényi T, Szalay C, Perlaki G, Orsi G, Komoly S, Dóczi T, Woermann FG, Gyimesi C, Janszky J. Lateralisation of non-metric rhythm. LATERALITY: ASYMMETRIES OF BODY BRAIN AND COGNITION 2011; 16, 620-635.
Arts and Humanities (miscellaneous), helyzete: 152/406 (Q2), IF: 1.135, Független idéző: 4, Összesen: 4
- [38] Janszky J, Balás I, **Kovács N**. Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2011; 64, 317-320.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 232/326 (Q3), IF: 0.488, Független idéző: 1, Összesen: 4
- [39] Kalmar Z, **Kovács N**, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. EUROPEAN NEUROLOGY 2011; 66, 220-226.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 127/326 (Q2), IF: 1.811, Független idéző: 5, Összesen: 6
- [40] **Kovács N**. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2011; 18, 11-17.
Független idéző: 2, Összesen: 10
- [41] **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.
Folyóirat szakterülete: Surgery, helyzete: 101/360 (Q2), IF: 1.581, Független idéző: 8, Összesen: 10
- [42] Orsi G, Perlaki G, **Kovács N**, Aradi M, Papp Z, Karadi K, Szalay C, Karadi Z, Lenard L, Tényi T, Plozer E, Gabriel R, Nagy F, Dóczi T, Komoly S, Jokeith H, Schwarcz A, Janszky J. Body weight and the reward system: The volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men. BRAIN IMAGING AND BEHAVIOR 2011; 5, 149-157.
Radiology, Nuclear Medicine and Imaging, helyzete: 65/252 (Q2), IF: 1.661, Független idéző: 5, Összesen: 6
- [43] Perlaki G, Orsi G, **Kovács N**, Schwarcz A, Pap Z, Kalmar Z, Plozer E, Csatho A, Gabriel R, Komoly S, Janszky I, Janszky J. Coffee consumption may influence the hippocampal volume in young women. BRAIN IMAGING AND BEHAVIOR 2011; 5, 274-284.
Radiology, Nuclear Medicine and Imaging, helyzete: 65/252 (Q2), IF: 1.661, Független idéző: 2, Összesen: 2
- [44] Bóné B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, Kalmár Z, **Kovács N**, Ebner A, Janszky J. Secondarily generalized seizures in temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 2012; 53, 817-824.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 25/339 (D1), IF: 3.909, Független idéző: 8, Összesen: 8
- [45] 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 256/339 (Q4), IF: 0.348, Független idéző: 2, Összesen: 10
- [46] Fasano A, Ricciardi L, Bentivoglio AR, Canavese C, Zorzi G, Petrovci I, Kresojevic N, Kostic VS, Svetel M, **Kovács 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 27/339 (D1), IF: 4.558, Független idéző: 23, Összesen: 27

- [47] Herceg M, Nagy F, Pál E, Janszky J, Késmárki I, Komoly S, **Kovács N**. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY 2012; 35, 73-76.
Folyóirat szakterülete: Pharmacology (medical), helyzete: 81/248 (Q2), IF: 1.815, Független idéző: 4, Összesen: 4
- [48] 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 AND RELATED DISORDERS 2012; 18, 553-556.
*megosztott elsőszersőség
Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 13/117 (Q1), IF: 3.274, Független idéző: 20, Összesen: 37
- [49] **Kovács 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 27/339 (D1), IF: 4.558, Független idéző: 14, Összesen: 15
- [50] Aradi M, Schwarcz A, Perlaki G, Orsi G, **Kovács N**, Trauninger A, Kamson DO, Botor SE, Nagy F, Nagy SA, Doczi T, Komoly S, Pfund Z. Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. HEADACHE 2013; 53, 752-763.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 102/338 (Q2), IF: 3.189, Független idéző: 13, Összesen: 15
- [51] Aschermann Z, **Kovács N**, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: Lehetőségek 2013-ban. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2013; 66, 209-210.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 246/338 (Q3), IF: 0.343, Független idéző: 3, Összesen: 9
- [52] Kalmár Z, **Kovács N**, Balás I, Perlaki G, Plozer E, Orsi G, Altbacker A, Schwarcz A, Hejmel L, Komoly S, Janszky J. Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2013; 66, 102-106.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 246/338 (Q3), IF: 0.343
- [53] Németh Á, Hejmel L, Ajtay Z, Kellényi L, Solymos A, Bártfai I, **Kovács N**, Lenkey Z, Cziráki A, Szabados S. The assessment of neural injury following open heart surgery by physiological tremor analysis. ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 2013; 9, 40-46.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 589/1817 (Q2), IF: 1.890, Független idéző: 1, Összesen: 1
- [54] Perlaki G, Horváth R, Orsi G, Aradi M, Auer T, Varga E, Kántor G, Altbacker A, John F, Dóczi T, Komoly S, **Kovács N**, Schwarcz A, Janszky J. White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: A whole-brain MRI analysis. BRAIN AND COGNITION 2013; 82, 319-328.
Arts and Humanities (miscellaneous), helyzete: 36/427 (D1), IF: 2.683, Független idéző: 8, Összesen: 9
- [55] Altbacker A, Plozer E, Darnai G, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Lucza T, Schwarcz A, Koszegi T, **Kovács N**, Komoly S, Janszky J, Clemens Z. Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults. NUTRITIONAL NEUROSCIENCE 2014; 17, 284-288.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 385/1775 (Q1), IF: 2.274, Független idéző: 3, Összesen: 3
- [56] Bosnyák E, Herceg M, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Késmárki I, Komoly S, Karádi K, Dóczi T, Nagy F, **Kovács N**. Are Branded and Generic Extended-Release Ropinirole Formulations Equally Efficacious? A Rater-Blinded, Switch-Over, Multicenter Study. PARKINSONS DISEASE 2014; 2014, 158353.
Folyóirat szakterülete: Psychiatry and Mental Health, helyzete: 133/494 (Q2), IF: 2.010, Független idéző: 2, Összesen: 2

- [57] 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? PARKINSONS DISEASE 2014; 2014, 806169.
Psychiatry and Mental Health, helyzete: 133/494 (Q2), IF: 2.010, Független idéző: 2, Összesen: 13
- [58] 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 újabb Parkinson-Pontozóskála? IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2014; 67, 129-134.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 257/335 (Q4), IF: 0.386, Független idéző: 17, Összesen: 17
- [59] 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 PARKINSONS DISEASE 2014; 4, 687-691.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 123/335 (Q2), IF: 1.910, Független idéző: 1, Összesen: 11
- [60] Horváth K, Aschermann Z, Komoly S, Kovács A, **Kovács N**. Tardív szindrómák kezelési lehetőségei. PSYCHIATRIA HUNGARICA 2014; 29, 214-224.
Folyóirat szakterülete: Psychiatry and Mental Health, helyzete: 438/494 (Q4), Független idéző: 4, Összesen: 4
- [61] **Kovács N**. A Parkinson-kór a gyakorló orvosok szemszögéből. LEGE ARTIS MEDICINAE 2014; 24, 406-414.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1130/1775 (Q3), Független idéző: 1, Összesen: 3
- [62] **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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 257/335 (Q4), IF: 0.386, Független idéző: 3, Összesen: 13
- [63] Nagy H, Takács A, Tóth A, Bereczki D, Klivényi P, Dézsi L, Dibó G, Vécsei L, **Kovács N**, Aschermann Z, Komoly S, Varannai L, Zemlényi G, Valikovics A. A levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehaladott Parkinson-kórban. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2014; 67, 385-389.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 257/335 (Q4), IF: 0.386, Független idéző: 1, Összesen: 1
- [64] Perlaki G, Orsi G, Plozer E, Altbacker A, Darnai G, Nagy SA, Horvath R, Toth A, **Kovacs N**, Bogner P, Schwarcz A, Janszky J. Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction?: A volumetric and voxel-based morphometric study. NEUROSCIENCE LETTERS 2014; 570, 119-123.
Neuroscience (miscellaneous), helyzete: 63/135 (Q2), IF: 2.030, Független idéző: 10, Összesen: 11
- [65] Aschermann Z, Nagy F, Perlaki G, Janszky J, Schwarcz A, **Kovacs N**, Bogner P, Komoly S, Orsi G. 'Wind-up' in Parkinson's disease: A functional magnetic resonance imaging study. EUROPEAN JOURNAL OF PAIN 2015; 19, 1288-1297.
Anesthesiology and Pain Medicine, helyzete: 15/116 (Q1), IF (2014): 2.928, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [66] Darnai G, Plózer E, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Horváth R, Schwarcz A, **Kovacs N**, Altbacker A, Janszky J, Clemens Z. Milk and dairy consumption correlates with cerebral cortical as well as cerebral white matter volume in healthy young adults. INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION 2015; 66, 826-829.
*Folyóirat szakterülete: Food Science, helyzete: 83/262 (Q2), IF(2014): 1.206**

- [67] 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 PARKINSONS DISEASE 2015; 5, 361-368.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 88/329 (Q2), IF (2014): 1.910, Független idéző: 2, Összesen: 11*
- [68] 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. PARKINSONS DISEASE 2015; 2015, 936865.
*Megosztott utolsószerzőség
Psychiatry and Mental Health, helyzete: 134/494 (Q2), IF (2014): 2.010*, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [69] 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 256/329 (Q4), IF (2014): 0.386, Független idéző: 2, Összesen: 2*
- [70] Plózer E, Altbacker A, Darnai G, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Schwartz A, Kőszegi T, László WG, Lucza T, **Kovács N**, Komoly S, Clemens Z, Janszky J. Intracranial volume inversely correlates with serum 25(OH)D level in healthy young women. NUTRITIONAL NEUROSCIENCE 2015; 18, 37-40.
Medicine (miscellaneous), helyzete: 388/1779 (Q1), IF (2014): 2.274, Független idéző: 1, Összesen: 3*
- [71] Erdelyi-Botor S, Aradi M, Kamson DO, **Kovacs N**, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Schwarcz A, Doczi T, Komoly S, Deli G, Trauninger A, Pfund Z. Changes of Migraine-Related White Matter Hyperintensities After 3 Years: A Longitudinal MRI Study. HEADACHE 2015; 55, 55-70.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 95/329 (Q2), IF (2014): 2.758, Független idéző: 9, Összesen: 9*
- [72] Faludi B, Janszky J, Komoly S, **Kovacs N**. Alvászavarok Parkinson-kórban: megjelenés, kivizsgálás, terápiás lehetőségek. ORVOSI HETILAP 2015; 156, 1091-1099.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1154/1779 (Q3)
- [73] Faludi B, **Kovács N**, Janszky J, Komoly S. Alvás alatti kóros mozgásjelenségek és azok differenciáldiagnosztikája: update 2013. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2015; 68, 165-177.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 256/329 (Q4), IF (2014): 0.386, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [74] 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, Takáts 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 256/329 (Q4), IF (2014): 0.386, Független idéző: 3, Összesen: 3*
- [75] 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.
Geriatrics and Gerontology, helyzete: 12/108 (Q1), IF (2014): 3.972, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [76] 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). PARKINSONS DISEASE 2015; 2015, 970534..
Psychiatry and Mental Health, helyzete: 134/494 (Q2), IF (2014): 2.010, Független idéző: 3, Összesen: 3*
- [77] Karádi K, Lucza T, Aschermann Z, Komoly S, Deli G, Bosnyák E, Ács P, Horváth R, Janszky J, **Kovács N**. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: The role of laterality. LATERALITY: ASYMMETRIES OF BODY BRAIN AND COGNITION 2015; 20, 112-127.
Arts and Humanities (miscellaneous), helyzete: 152/436 (Q2), IF (2014): 1.356, Független idéző: 6, Összesen: 9*

- [78] Kincses P, **Kovács N**, Karádi K, Kállai J. A Parkinson-kór biopszichoszociális ellátásának kritikus kérdései. ORVOSI HETILAP 2015; 156, 472-478.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1154/1779 (Q3), Független idéző: 2, Összesen: 2
- [79] Kuperczkó D, Perlaki G, Faludi B, Orsi G, Altbacker A, **Kovács N**, Dóczi T, Komoly S, Schwarcz A, Clemens Z, Janszky J. Late bedtime is associated with decreased hippocampal volume in young healthy subjects. SLEEP AND BIOLOGICAL RHYTHMS 2015; 13, 68-75.
Neuropsychology and Physiological Psychology, helyzete: 42/57 (Q3), IF (2014): 0.588, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [80] 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.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 151/329 (Q2), IF (2014): 1.445, Független idéző: 3, Összesen: 12*
- [81] 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.
Folyóirat szakterülete: Medicine (miscellaneous), helyzete: 1154/1779 (Q3), Független idéző: 9, Összesen: 9
- [82] Perlaki G, Orsi G, Schwarcz A, Bodi P, Plozer E, Biczó K, Aradi M, Dóczi T, Komoly S, Hejjei L, **Kovács N**, Janszky J. Pain-Related Autonomic Response Is Modulated By The Medial Prefrontal Cortex: An ECG-fMRI Study In Men. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 2015; 349, 202-208.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 105/329 (Q2), IF (2014): 2.474, Független idéző: 3, Összesen: 3*
- [83] Pusch G, Debrabant B, Molnar T, Feher G, Papp V, Banati M, **Kovács N**, Szapary L, Illes Z. Early Dynamics of P-selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. JOURNAL OF STROKE AND CEREBROVASCULAR DISEASES 2015; 24, 1938-1947.
Folyóirat szakterülete: Rehabilitation, helyzete: 20/113 (Q1), IF (2014): 1.669, Független idéző: 2, Összesen: 3*
- [84] Toth A, Lovadi E, Komoly S, Schwarcz A, Orsi G, Perlaki G, Bogner P, Sebok A, **Kovács N**, Pal E, Janszky J. Cortical involvement during myotonia in myotonic dystrophy: an fMRI study. ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA 2015; 132, 65-72.
Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 78/329 (Q1), IF (2014): IF: 2.395, Független idéző: 1, Összesen: 1*
- [85] Altbäcker A, Plózer E, Darnai G, Perlaki G, Horváth R, Orsi G, Nagy AS, Bogner P, Schwarcz A, **Kovács N**, Komoly S, Clemens Z, Janszky J. Problematic Internet use is associated with structural alterations in the brain reward system in females. BRAIN IMAGING AND BEHAVIOR 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-015-9454-9>
*Folyóirat szakterülete: Behavioral Neuroscience, helyzete: 4/60 (D1), IF (2014): 4.598**,*
- [86] Darnai G, Plózer E, Altbäcker A, Perlaki G, Orsi G, Kőszegi T, Nagy Sz A, Lucza T, **Kovács N**, Janszky J, Clemens Z. The relationship between serum cholesterol and verbal memory may be influenced by body mass index (BMI) in young healthy women. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 2016; 69, 177-182.
*Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 256/329 (Q4), IF (2014): 0.386***
- [87] Darnai G, Plózer E, Perlaki G, Orsi G, Nagy AS, Horváth R, Schwarcz A, **Kovács N**, Altbäcker A, Janszky J, Clemens Z. 2D:4D finger ratio positively correlates with total cerebral cortex in males. NEUROSCIENCE LETTERS 2016; 615, 33-36.
*Folyóirat szakterülete: Neuroscience (miscellaneous), helyzete: 62/136 (Q2), IF (2014): 2.030***
- [88] Erdélyi-Bótor S, Komáromy H, Kamson DO, **Kovács N**, Perlaki G, Orsi G, Molnár T, Illes Z, Nagy L, Kéki S, Deli G, Bosnyák E, Trauninger A, Pfund Z. Serum L-arginine and Dimethylarginine Levels in Migraine Patients with Brain White Matter Lesions. CEPHALALGIA 2016.
doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416651454>
*Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 36/329 (Q1), IF (2014): 4.891***

- [89] 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. PARKINSONS DISEASE 2016; 2016, 7951840.
*Folyóirat szakterülete: Psychiatry and Mental Health, helyzete: 134/494 (Q2), IF (2014): 2.010***
- [90] **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, Hidas E, Komoly S. Independent validation of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). SLEEP AND BIOLOGICAL RHYTHMS 2016; 14, 63-73.
*Neuropsychology and Physiological Psychology, helyzete: 42/57 (Q3), IF (2014): 0.588**, Függő idéző: 1, Összesen: 1*
- [91] 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.
*Folyóirat szakterülete: Psychiatry and Mental Health, helyzete: 117/494 (Q1), IF (2014): 2.261***
- [92] Nagy Szilvia A, Horváth R, Perlaki G, Orsi G, Barsi P, John F, Horváth A, **Kovács N**, Bogner P, Ábrahám H, Bóné B, Gyimesi C, Dóczi T, Janszky J. Age at onset and seizure frequency affect white matter diffusion coefficient in patients with mesial temporal lobe epilepsy. EPILEPSY & BEHAVIOR 2016; 61, 14-20.
*Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 91/329 (Q2), IF (2014): 2.257***
- [93] Perlaki G, Szekeres S, Orsi G, Papp L, Suha B, Nagy Anett S, Dóczi T, Janszky J, Zámbó K, **Kovács N**. Validation of an automated morphological MRI-based 123I-FP-CIT SPECT evaluation method. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 2016.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.001>
*Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 12/108 (Q1), IF (2014): 3.972***
- [94] Tamás G, **Kovács N**, Varga Noémi Á, Barsi P, Erőss L, Molnár Mária J, Balás I. Deep Brain Stimulation or Thalamotomy in Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome? Case Report. NEUROLOGIA I NEUROCHIRURGIA POLSKA 2016.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.04.004>
*Folyóirat szakterülete: Surgery, helyzete: 212/374 (Q3), IF (2014): 0.641***
- [95] Tényi D, Gyimesi C, Horváth R, **Kovács N**, Ábrahám H, Darnai G, Fogarasi A, Büki A, Janszky J. Concussive convulsions: a YouTube video analysis. EPILEPSIA 2016.
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13432>
*Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 21/329 (D1), IF (2014): 4.571***
- [96] 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.
*Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 88/329 (Q2), IF (2014): 1.910**, Függő idéző: 1, Összesen: 1*

Könyvfejezet

- [97] **Kovács N**, Janszky J, Nagy F. The role of tremor analysis in the therapy of Parkinson's disease. In: Kumar A (szerk.) Textbook of Movement Disorders. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher, 2013. pp. 94-104.
- [98] Balás I, **Kovács N**. Tremorok idegsebészeti kezelése. In: Valálik István (szerk.) Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet. 627 p. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2012. pp. 207-230.
- [99] Balás I, **Kovács N**. Gerincvelő-stimuláció. In: Valálik István (szerk.) Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet. 627 p. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2012. pp. 358-375.

- [100] **Kovács N.**, Balás I. Disztóniák idegsebészeti kezelése. In: Valálik István (szerk.) Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet. 627 p. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2012. pp. 231-261.

Függő idéző: 3, Összesen: 3

- [100] Bóné B, Janszky J, **Kovács N.** Neuromoduláció epilepsziában. In: Janszky József, Fogarasi András (szerk.) Klinikai epileptológia. Budapest: Medicina, 2016. (megjelenés alatt)
- [101] Janszky J, Horváth R, Bóné B, **Kovács N.**, Faludi B, Gyimesi Cs. Epilepszia és epilepsziás rohamok differenciáldiagnózisa. In: Janszky József, Fogarasi András (szerk.) Klinikai epileptológia. Budapest: Medicina, 2016. (megjelenés alatt)

Kovács Norbert tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2016.06.16.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	96	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	62	598	742
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	2	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	25	42	162
rövid közlemény	---	7	40	51
II. Könyv	5	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	5	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	1	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	4	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	15	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	3
magyar nyelvű	---	5	0	3
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	9	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	2	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		13	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	118	---	680	961

V. További tudományos művek	18	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektorálságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	13	3	4
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	5	8	9
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	7	---	2	17
--	---	-----	---	----

Összesített impakt faktor⁴	188,3	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	693	991
Hirsch index¹	15	---	---	---
VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	0	---	---	---
a) Szerző⁴	---	0	0	0
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	0	0	0

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	19
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	24
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	66,2
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (2009 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	67
impakt faktor összege	131,4
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	25
Az utolsó 10 év (2006-2016) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	92
impakt faktor összeg	185,6
idézettség száma	895
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	86 (8,65%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	715
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	0
idézettsége	0
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	9

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

⁴ a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.