

Mozgászavarok klinikai vizsgálata

Egyetemi Doktori Értekezés

Makkos-Weisz Attila

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ
Neurológiai Klinika

Klinikai Tudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József

Témavezetők: Prof. Dr. Kovács Norbert

Dr. Pál Endre

Pécsi Tudományegyetem



Általános Orvostudományi Kar

2019

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	2
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
3. BEVEZETÉS	5
3.1. PARKINSON-KÓR	5
3.2. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS SKÁLÁK	6
3.3. ESSZENCIÁLIS TREMER	8
3.4. EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG	9
3.5. REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ	9
4. CÉLKITŰZÉSEK	12
5. ALKALMAZHATÓAK-E AZ MDS-UPDRS ALAPÚ KOMPOZIT SKÁLÁK EREDMÉNYEI A KLINIKUMBAN?	13
5.1. ANYAG ÉS MÓDSZER	13
5.2. EREDMÉNYEK	14
5.3. MEGBESZÉLÉS	14
6. AZ ÉLETMINŐSÉG ESSZENCIÁLIS TREMERBAN SKÁLA MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA 15	
6.1. ANYAG ÉS MÓDSZER	15
6.2. EREDMÉNYEK	17
6.3. ÖSSZEFOGLALÁS	18
6.4. KONKLÚZIÓ	18
7. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÁSA A PARKINSON-KÓR MOTOROS TÜNETEIRE ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE	20
7.1. CÉLKITŰZÉS	20
7.2. MÓDSZEREK	20
7.3. EREDMÉNYEK	21
7.4. MEGBESZÉLÉS	23
7.5. KÖVETKEZTETÉSEK	24
8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	25
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	26
10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK	27
10.1. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPZŐ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK	27
10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK	27
11. IRODALOMJEGYZÉK	30

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement (Klinikai Globális Összbenyomás- Javulásskála)
CGI-S	Clinical Global Impression–Severity (Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosságskála)
CRO	klinikus általi értékek (clinician report outcome)
DLPFC	Dorso lateralis prefrontalis cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadás
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th edition Text Revision; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadásának átdolgozása
EQ-5D	EuroQoL eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez
ET	Esszenciális Tremor
FTMTRS	Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála)
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)
HRSD	Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton Depresszió Pontozó Skála)
Hz	Hertz
KMO	Kayser-Meyer-Olkin érték
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
M ₁	Primer motoros kéreg
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
MC	Motor Complications (Motoros komplikációk vizsgálata, MDS-UPDRS IV. része)
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)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
nM-EDL	Non-motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei, az MDS-UPDRS I. része)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
PAS	Parkinson’s Anxiety Scale (Parkinson Szorongás Skála)
PDQ-8	Parkinson’s Disease Questionnaire -8 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat)
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire–39 items version (Parkinson-kór Kérdőív –39 kérdéses változat)
PDQ-39 SI	Parkinson’s Disease Questionnaire–39 items version Summary Index (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat Összesítő Index)
PDSS-2	Parkinson’s Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)
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
PRO	patient-reported outcome (beteg általi értékek)
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála)
QUEST-SI	Quality of Life in Essential Tremor Summari Index (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála Összesített pontszám)
ROC	Receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika eljárás)
RMT	Resting motor threshold (nyugalmi motoros küsz öbérték)
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation (Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció)
SMA	Supplementer Motor Area (Szupplementer motoros terület)
SD	Standard deviation (Standard deviáció)
SEM	Standard error of measurement (standard mérési hiba)
SES	Schwab-England Scale (Schwab England Skála)
SF-36	The Short Form (36) Health Survey (Egészségügyi felmérés rövid formája)
TUG	Timed up and go test
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami (talamusz Vim magja)
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)

3. BEVEZETÉS

Mozgászavarok alatt a központi idegrendszer olyan betegségeit értjük, ahol a mozgások kivitelezése zavart szenved és/vagy akaratlan kóros mozgásformák jelennek meg, miközben a szenzoros- és a primer motoros pályák relatíve jól funkcionálnak. A leggyakoribb akaratlan mozgásformák a tremor, tikk, korea, disztónia és parkinsonismus. A tünetek megjelenéséért leggyakrabban a bazális ganglionok, azokon belül is a substantia nigra pars compacta és/vagy a cerebellum károsodása tehető felelőssé.

3.1. PARKINSON-KÓR

A betegség névadója, James Parkinson előtt a magyar származású Pápai-Pariz Ferenc már leírta a kór négy alapvető tünetét: a remegést, a meglassultságot, az izommerevséget, és a testtartási instabilitást (1). Első nemzetközi leírása 127 évvel később történt, James Parkinson 1817-es közleményében jelent meg és került be az orvosi köztudatba (2). Az Alzheimer-kór után a Parkinson-kór (PK) a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés (3). A betegség tünetei az idősebb korosztályra jellemzőbbek, de manapság egyre gyakoribbak a fiatalabb betegek is (4). A PK férfiakban kissé gyakoribb megjelenésű és a megbetegedés aránya az életkorral együtt nő (5).

A PK kialakulásának oka még nem ismert. Patológiailag a substantia nigra pars compacta dopaminerg sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részeiben az α -synuclein tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi.

Genetikai faktorok és a mitokondriális diszfunkció mellett környezeti tényezők is szerepet játszanak a PK kialakításában. További prediszponáló tényezők lehetnek még a növényvédő szerek, a fejsérülés, a légszennyezettség, és bizonyos toxinok, míg PK kialakulási esélyét csökkenthetik a nikotin, a koffein és a magas húgysavszint (3, 6).

3.1.1. Parkinson-kór tünetei

A PK-t mind motoros mind nem-motoros tünetek jellemzik. A kór tüneteit a 3.1. táblázat részletezi.

3.1. táblázat: A Parkinson-kór főbb tünetei

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:	Nem motoros tünetek:
<ul style="list-style-type: none">• bradikinézia (meglassultság)• rigiditás (izomtónus-fokozódás)• tremor(remegés)	<p><u>Korai fázisban is jellemző tünetek</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Depresszív hangulat• Szorongás• Alvászavar• Napközbeni aluszékonyság• Fáradékonyság• Fájdalom• Koncentrációs nehezítettség
<p><u>Előrehaladott fázisban jellemző tünetek:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Testtartási instabilitás• Motoros komplikációk<ul style="list-style-type: none">○ Gyógyszer hatástartam rövidülés○ ON-OFF fluktuáció○ Disztónia	<p><u>Előrehaladott fázisban jellemző tünetek:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Vizeleési problémák• Nyálfolyás• Fokozott veritékezés• Hallucinációk• Neurokognitív zavar

3.2. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS SKÁLÁK

A PK tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a fizikai vizsgálat, melynek eredménye azonban nem alkalmas egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra, ezért klinikai pontozó skálákat alkalmazunk, melyek megbízhatóbb és objektív módon értékelhetőek.

PK esetében az alábbi skáláknak érhető el magyar nyelvű validációja (7, 8):

- Mozgászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson Pontozó Skála (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) (9, 10)
- Egységesített Diszkinézia Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) (11, 12)
- Parkinson Alvás Skála 2. verzió (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2) (13, 14)
- Nem-Motoros Tünetek Skála (Non-motor Symptoms Scale, NMSS) (15, 16)
- Lille Apátia Skála (Lille Apathy Scale, LARS) (17, 18)

- Parkinson Szorongás Skála (Parkinson's Anxiety Scale, PAS) (19, 20)
- Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) (21)
- Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 7.2 és 7.3 verzió (22, 23)

A következő részben azokat a skálákat mutatnám be röviden amiket a klinikai vizsgálatok során alkalmaztam és az eredmények értékelése szempontjából fontosak.

- Hoehn-Yahr Skála (HYS) (24): a motoros tünetek súlyosság alapján 0-5 stádiumba sorolja a betegeket
- Egységesített Parkinson Pontozó Skálát (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (25): a PK súlyosságának mérésére. A skála a megalkotása óta a PK standard mérőeszközzé vált (26). A legnagyobb előnye, hogy a PK több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli.
- Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) (10): a skála alkalmas a PK motoros és nem-motoros tüneteinek felmérésére (27), illetve nyomkövetésre. Az MDS-UPDRS magyar nyelvű validációja 2013-ban készült el (9).
- Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) (11): egyszerre méri fel a diszkinézia általi kérosodás mértékét, a térbeli megjelenését és a diszkinézia időtartamát. magyar nyelvi validációja 2013-ban fejeződött be (12).
- Hauser-féle betegnapló: a PK motoros fluktuációjának időbeli felmérésére alkalmas (28, 29).
- Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) (15): hozzájárult a nem-motoros tünetek (NMS) megismeréséhez. Az NMSS skála pontosabban jellemzi az NMS tüneteket mint az MDS-UPDRS nM-EDL (30, 31).
- Parkinson-kór Alvás Skála 2. Verzió (PDSS-2) (14, 32): Magyar validáció alapján 11 pont felett beszélhetünk klinikailag jelentős fokú alvászavarról (13).
- Epworth Aluszékonyság Skála (33): A magyar nyelvű validáció esetében 8 vagy afeletti pontszám esetén klinikailag releváns mértékű nappali aluszékonyságról beszélünk (13, 34).
- Schwab-England Skála (SES): a betegek teljesítményét méri 0-100% között (35).
- Beck Depresszió Kérdőív (BDI) (36): a depresszió főbb tüneteire összpontosít.

- Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skála (MADRS) (37, 38): a depresszió súlyosságát méri fel, a skála felvétele képzett szakembert igényel.
- Hamilton Szorongás Skála (HAM-A) (39): a szorongás súlyosságát méri fel.
- Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (CGI-S): egy adott betegség vagy tünet súlyosságát és a kezelés hatására bekövetkező változás mértékét globálisan értékeli (40) (41, 42).
- Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás (CGI-I): a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett változás jellemzi. A skálát egy szakember veszi fel (40, 43).
- Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás- Súlyosság (PGI-S): a beteg saját maga értékeli a betegség súlyosságát (44).
- Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás- Javulás (PGI-I): a beteg az előző vizsgálat óta az állapotában bekövetkezett változást tudja jellemezni (45), (46, 47), (48).

3.3. ESSZENCIÁLIS TREMOR

Az esszenciális tremor (ET) az egyik leggyakoribb mozgászavar. Parkinson-kórral szemben az esszenciális tremornál fellépő remegés főleg valamilyen mozgás alatt jelentkezik.

A tünetek jellemzően idősebb korban (50-60 év) jelennek meg, de néha fiatalabb (20-30 év) korosztálynál is előfordulnak. A talamusz Vim magjának a stimulálásával a tremor intenzitása csökkenthető, a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skálával (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale, FTMTRS) mérve átlagosan 70-90% közötti mértékkel (49-51).

3.4. EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL) nehéz definiálni.

Küchler (52) modellje alapján a HRQoL több dimenziója létezik (3.3 táblázat).

3.3 táblázat: Életminőség alapvető dimenziói (53)

Dimenzió	Életminőségi szempontok
Testi	Betegségi tünetek, mellékhatások, általános problémák, fájdalom.
Pszichés	Kognitív állapot, érzelmi állapot, kommunikációs készségek, motiváció.
Szocioökonómiai	Lakáskörülmények, munka, pénzügy, szabadidős tevékenységek.
Interperszonális	Kapcsolati hálózat megjelenése, kapcsolat készség megítélése.
Spirituális	Morális értékek, vallásosság.

A HRQoL felmérése alapvetően általános és betegségre-specifikus skálákat használhatunk:

- SF-36 (Egészségügyi felmérés rövid formája): az életminőség felmérésére használják, 0-100 között értékel.
- EQ-5D (EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez) (54-60): egy nem betegség-specifikus életminőség skála.
- Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39/PDQ-8): egy specifikus skála mely az egészséggel kapcsolatos életminőséget méri fel (61).
- QUEST (Quality of Life in Essential Tremor, Életminőség Esszenciális Tremorban Skála): 5 különböző területet fed le: fizikai tünetek, pszichoszociális tünetek, kommunikáció, hobbik/szabadidő és munka/pénzügy

3.5. REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) egy olyan eljárás, mely során ismétlődő mágneses impulzusokkal moduláljuk az idegrendszert koponyán kívülről, non-invazív módon elektromágneses tér aktiválja a periférián és az agyban a motoros pályákat. Az rTMS egyaránt alkalmazható diagnosztikai, kutatási és terápiás eszközként is. A motoros kéreg kétoldali rTMS kezelése hatékony lehet a PK motoros tüneteinek a kezelésére, míg a

nagy frekvenciájú bal oldali dorso lateralis prefrontalis cortex (bal-DLPFC) rTMS kezelése a Parkinson-kórhoz társuló depressziót javíthatja (62).

3.5.1. Az rTMS működési elve

A gép működési elve, hogy áramot generálunk az úgynevezett vezető anyagban egy változó elektromágneses térrel (63).

Kétféle tekercset alkalmaznak a klinikai gyakorlatban: az egyik egy 8-as alakú mely az elektromágneses sugárzást kúp szerűen képezi, így az ingerlés fókuszált lesz, ezzel szemben a másik, kör alakú fej esetében a mágneses tér kevésbé fókuszált, így nagyobb területet is le tudunk fedni az ingerléssel (64).

A kezelés alatt választhatunk alacsony (1-4 Hz) vagy magas (5-20 Hz) frekvenciát a nyugalmi motoros küszöb (RMT) 90%, 110% vagy 120%-val használt ingererőségek az elterjedtek a kutatásban.

3.5.2. rTMS kezelés hatása a Parkinson-kórban jelentkező depresszióra

Az alábbi táblázat (3.5 táblázat) a főbb kutatásokat foglalja össze.

3.5 táblázat: rTMS hatása PK-ban jelentkező depresszióra

	Betegszám	Protokoll	Fő eredmények
1 (Cardoso et al, 2008) (65)	21 PK beteg	bal DLPFC rTMS, 15 sec, 50 ismétlés, 5 Hz 120%, 3 kezelés hetente, 4 héten át	motoros tünetek tekintetében nincs javulás, HRSD és BDI növekedést mutatott
2 (Pál et al, 2010) (66)	22 PK beteg	bal DLPFC rTMS, 10 sec., 12 ismétlés, 20 sec. szünettel 90%, 5 Hz	szignifikáns javulás 30 nappal a kezelés után is
3 (Boggio et al, 2005) (67)	25 PK beteg	bal DLPFC, 15 Hz, 110%, 10 ismétlés	végrehajtó funkciók javultak
4 (Fregni et al, 2006) (68)	26 PK beteg	bal DLPFC, 15 Hz, 110%, 10 ismétlés	DLPFC és anterior gyirus cinguli véráram növekedés

Rövidítések: PK: Parkinson-kór; DLPFC: dorsolaterális prefrontális kéreg; rTMS: repetitív transzkranális mágneses stimuláció; BDI: Beck Depresszió Pontozó Skála; HRSD: Hamilton Depresszió Pontozó Skála

3.5.3. rTMS Parkinson-kór motoros tüneteire

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációt nem csak depresszió kezelésére, hanem motoros tünetek befolyásolására is alkalmazzák. A 3.6 táblázatban a PK motoros tüneteket célzó kutatások eredményei láthatóak.

3.6 táblázat: rTMS hatása PK motoros tüneteire

	Betegszám	Protokoll	Fő eredmények
1 (Hamada et al, 2008; Hamada et al, 2009) (69, 70)	98 PK beteg	SMA rTMS: 10 sec. 20 ismétlés, 5 Hz, 50 sec szünetek, 110%, 8 alkalom	12 hét után is kimutatható eredmény a UPDRS III-ban
2 (Siebner et al, 1999) (71)	12 PK beteg	rTMS 5 Hz, egyoldali M1, 90%	mozgási idők csökkentek
3 (Sommer et al, 2002) (72)	11 PK beteg	M1 1 oldalon, 1 Hz, 120%, 900 impulzus	javult a UPDRS III
4 (Rothkegel et al, 2009) (73)	22 PK beteg	M1 1 oldalon, 0,5 Hz, 80%, 600 impulzus	nem volt kimutatható változás
5 (Siebner et al, 2000; Filipovic et al, 2010) (74, 75)	10 PK beteg	M1 1 oldali, 5 Hz, 90%, 2250 impulzus	javult a UPDRS III
6 (Khedr et al, 2003) (76)	36 PK beteg	M1 bilaterális, 5 Hz, 120%, 2000 impulzus	javult a UPDRS III
7 (Boylan et al, 2001) (77)	10 PK beteg	SMA bilaterális, 10 Hz, 110%, 2000 impulzus	reakció időben javulás

Rövidítések: PK: Parkinson-kór; rTMS: repetitív transzkraniális mágneses stimuláció; SMA: szupplementer motoros terület; M1: primer motoros terület; UPDRS III: Egyesített Parkinson Pontozó Skála Motoros Tüneteit Vizsgáló rész

4. CÉLKITŰZÉSEK

A mozgászavarok klinikai vizsgálata során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Az MDS-UPDRS skála esetében egyre elterjedtebb az egyes részek összevonásából alkotott eredmény. Azt szeretnénk volna megvizsgálni, hogy az MDS-UPDRS alapú kompozit skálák a klinikumban mennyire használhatóak és meghatározni a MCID értékeket ezekhez a skálákhoz. (5. fejezet)
2. Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skálát(QUEST) még nem validálták magyar nyelven. A betegség diagnózisának megkönnyítése érdekében célunk volt a skála magyar nyelvi validációja. (6. fejezet)
3. Egy kettősvak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat megtervezésével célul tűztem ki, hogy a kétoldali primer motoros kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimulációjának a Parkinson-kórhoz társuló motoros és nem-motoros tünetekre és az egészséggel kapcsolatos életminőségre gyakorolt hatásait megvizsgáljuk. (7. fejezet)

Mivel a vizsgált betegpopulációk és az alkalmazott módszerek egymástól jelentősen eltérnek, ezért az egyes kutatásokat külön fejezetben mutatom be.

5. ALKALMAZHATÓAK-E AZ MDS-UPDRS ALAPÚ KOMPOZIT SKÁLÁK EREDMÉNYEI A KLINIKUMBAN?

Mióta a Nemzetközi Parkinson és Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) (78) publikálásra került, számos tanulmány használta a klinikumban mint elsődleges vagy másodlagos vizsgáló módszert.

A skálát úgy alkották meg, hogy az egyes részeket külön-külön értékelje a klinikus, de manapság már egyre elterjedtebbek azok a kutatások ahol az egyes skálákat összevonva értékelnek, ezért szükség van a MDS-UPDRS kompozit skálák klinikai alkalmazhatósági vizsgálatára.

Jelen tanulmányban megvizsgáljuk az alkalmazhatóságát a további kompozit skáláknak és meghatározzuk a minimális klinikailag jelentős különbség (MCID) határértékét a klasszikus teszt teóriát követve (79).

5.1. ANYAG ÉS MÓDSZER

5.1.1. Betegek

501 beteg vett részt a kutatásban, mindegyikük megfelelt a UK Brain Bank Parkinson-kór kritériumrendszerének. 1312 vizsgálatot végeztünk. Minden esetben felvettük a demográfiai, a gyógyszerelési és a beteggel kapcsolatos adatokat a magyar nyelven validált MDS-UPDRS-el (9).

5.1.2. Mérőskálák

Későbbi vizsgálatok alkalmával a Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás skála (és a Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála (80) is felvételre került, melyekkel az előző vizsgálat óta bekövetkezett változásokat mértük. A beteg általi értékek (patient report outcome; PRO) megbízhatóságának érdekében különböző neurokognitív tesztek végeztünk (21) az első vizsgálatkor, hogy kizárhassuk az enyhe és közepes neurokognitív betegeket (Montreal Kognitív Felmérés) (22, 23). A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn-Yahr skála (Hoehn-Yahr Stage, HYS) (81) alapján kategorizáltuk. A kompozit skálák számolásához az egyes részeket összegeztük (MDS-UPDRS II.+III.; MDS-UPDRS I.+II.+III.; MDS-UPDRS összérték).

5.1.3. Statisztikai analízis

A kompozit skálák létrehozásánál kombinálni kell a PRO és a CRO (klinikus általi értékelés) méréseket. Mind az alkalmazhatóság, mind az MCID érték meghatározásához szükség van egy független standard "horgonyra" ami egyidejűleg önmagában is értelmezhető (79, 82). Ha a Spearman-féle korrelációs koefficiens $> 0,3$ akkor a "horgony" és a vizsgált kompozit skála alkalmas az MCID (79) érték meghatározásához. "Horgonynak" a PGI-I skálát választottuk

A PGI-I használhatóságát megítéléséhez (79, 83) Cohen-féle d értéket számoltunk (84). Ha az értéke megközelítőleg $0,2$, akkor az MCID értékünk meghatározása sikeres (79, 84).

5.2. EREDMÉNYEK

Major neurokognitív betegség jelenléte miatt 49 beteget kellett kizárni a vizsgálatból így 452 beteg 1113 tesztjéből végeztük el a kiértékelést.

Mivel egy szignifikáns ordináris regresszió modellt hoztunk létre az értékelni kívánt kompozit skálák és a PGI-I között (Nagelkerke pseudo- R^2 : $0,316$, $0,411$ és $0,343$ a MDS-UPDRS II. + III., MDS-UPDRS I.+II.+III. és a MDS-UPDRS összértékre nézve; $p < 0,05$), úgy véltük, hogy klinikailag alkalmazhatóak az eredmények.

5.3. MEGBESZÉLÉS

Az MDS-UPDRS megalkotói nem javasolják a kompozit skálák létrehozását, sok tanulmányban mégis használják őket. A kompozit skálák létrehozása lehetővé teszi a PK pontosabb diagnosztizálását, azonban gyengíthetik a teszt specifitását.

Számos tanulmány használja az MDS-UPDRS I.+II. rész kombinációját mert ezek a tesztek egyidejűleg mérni tudják a PK súlyosságát és a PK-ral kapcsolatos problémákat.

A MDS-UPDRS I.+II.+III. részéből alkotott kompozit skála alapja, hogy mind a motoros és nem-motoros komplikációk súlyosságát egyidejűleg mértük a motoros tünetek súlyosságával.

Célunk az volt megvizsgálni, hogy alkalmazhatóak-e az MDS-UPDRS alapú kompozit skálákból kapott pontszámok a klinikai értékeléseknél és, hogy meghatározzuk a MCID értéket a skálákra nézve. Célunk volt az is, hogy megvizsgáljuk, hogy korreláltathatóak-e a "horgonyok" (PGI-I, CGI-I) és a PRO, CRO értékek. Elmondhatjuk, hogy használhatóak a különböző kompozit skálák viszont az MCID határérték a független MDS-UPDRS részekre nézve jobb diszkriminatív tulajdonsággal rendelkezik, mint a kompozit skálákra nézve.

6. AZ ÉLETMINŐSÉG ESSZENCIÁLIS TREMBORBAN SKÁLA MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA

Az esszenciális tremor (ET) az egyik leggyakoribb mozgászavar a lakosság körében (85). A leggyakoribb tünet ET-ban a remegés, azonban újabb tanulmányok kimutatták, hogy a nem-motoros tünetek (pl.: alvás problémák, depresszió, szorongás) is jelen vannak (86-88). A klinikai diagnózis a neurológiai tüneteken alapszik (89). A tünetek spektruma széles, a betegség tartománya az enyhétől a súlyosig terjed, ami hatással van az egészséggel kapcsolatos életminőségre (HRQoL) is (90). Ahhoz, hogy megbízhatóan jellemezni tudjuk a HRQoL-t ET-ban egy úgynevezett életminőség esszenciális tremorban kérdőívet (QUEST) kell alkalmaznunk mint betegség-specifikus mérőeszközt (91) és magyar nyelvre standardizálnunk kell.

A jelen tanulmány tárgya, hogy egy független validációt végezzen a QUEST-re követve a Klasszikus Teszt Teóriát (92) és meghatározza a határértéket a közepes és súlyos betegséghez.

6.1. ANYAG ÉS MÓDSZER

6.1.1. Betegek

Tanulmányunkban 133 beteget vizsgáltunk, akik megfeleltek a határozott vagy a valószínű ET kritérium rendszerének. Minden beteget mozgászavarokra specializálódott neurológus vizsgált.

6.1.2. Értékelő skálák

Az ET-ral kapcsolatos problémák súlyosságát a PGI használatával jellemeztük, ami az alábbiak szerint értékeli az ET-t: nincs ET-ral kapcsolatos betegség (0), határeset/enyhe ET-ral kapcsolatos betegség (1), közepes (2), egyértelmű (3) és súlyos ET-ral kapcsolatos betegség mely akadályozza a betegeket néhány a mindennapi életben végzendő tevékenységben (4).

A tremor súlyosságát a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Értékelő Skálával (FTMRS) vizsgáltuk (93).

Ahhoz, hogy értékelni tudjuk a depressziót és a szorongást, a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skálát (MADRS) (37, 94) és a Hamilton Szorongás Skálát (HAS)

használtuk. A neurokognitív állapot felméréséhez a Montreal Kognitív Teszt (MoCA) magyar nyelvű validációját alkalmaztuk (22, 23). ET-specifikus HRQoL-t a magyar nyelven validált QUEST-el értékeltük (91), (95).

6.1.3. Leíró adatelemzés

A 0 érték tünetmentességet jelent. Minden egyes elem előfordulása azon betegek hányadán alapszik, akiknek az értéke > 0 . Normál eloszlást követő változók esetén (pl.: életkor, betegségtartam) átlagot és \pm szórást (SD, standard deviation, standard szórás) számoltunk.

6.1.4. Faktor analízis

Mielőtt a skálát faktor analízissel vizsgáltuk volna Kayser-Meyer-Olkin (KMO) értéket számítottunk. Ha a KMO-k $> 0,90$ akkor az érték kiválóan használható faktoranalízishez. Csak azokat az értékeket fogadtuk el melyek sajátértéke > 1 és Scree tesztet el tudtuk végezni a faktorelemzéshez.

6.1.5. Megbízhatóság

Egy mérésnek akkor magas a megbízhatósága, ha hasonló eredményeket produkál egyenletes feltételek mellett (92). A mi tanulmányunkban a belső összetételt négy különböző módon értékeltük (95): Chronbach-féle α (96), korrigált tétel-teljes korreláció, homogenitási koefficiens, teszt-újratesztelés

6.1.6. Validitás

Attól függ, hogy egy mérés mennyire jól megalapozott és mennyire pontosan írja le a valóságot (92). Jelen tanulmányban a szerkezeti validitást 3 különböző módszerrel mértük:

- Konvergens validitás: azt mutatja meg, hogy egy mérés mennyire korrelál egy másik előre jelezhető méréssel (92).
- Belső validitás: korreláció az alskálák között mely nem lehet se túl alacsony ($r_s < 0,300$) se túl magas ($r_s > 0,700$).
- Diszkriminatív validitás: azt mutatja meg, hogy az elválaszthatatlan fogalmak, vagy mérések valójában nem kapcsolódnak-e egymáshoz (92).

6.1.7. Pontosság

A QUEST pontosságát standard hiba méréssel (SEM) becsültük meg, ahol a SEM értékének kevesebbnek kell lennie, mint a szórás (SD).

6.1.8. Hatásfokmérő karakterisztika (ROC: Receiver operating characteristic) görbe

Ahhoz, hogy meg tudjunk határozni egy határértéket a QUEST-SI-hez, ami megbízhatóan különbséget tesz a klinikailag irreleváns és releváns tünetek között, ROC analízist alkalmaztunk. A görbe alatti területből számítottuk a legjobb határértéket, a specifitásra, a szenzitivitásra, a pozitív és negatív valószínűségi arányra nézve.

6.1.9. Statisztikai analízis

Az összes statisztikai analízist az IBM SPSS szoftverrel végeztük (21.0.1-es verzió, IBM Inc., Chicago, USA). A szignifikancia szintet 5%-ra állítottuk. Mivel az SPSS program nem tudta kiszámítani a pozitív és negatív valószínűségi arányt, ennek kiszámításához az IBM oldalán elérhető programot használtuk (<http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21483380>).

6.2. EREDMÉNYEK

6.2.1. Leíró mérések

A PGI skálát alapul véve 31 beteg (23,3%) nem jelzett semmilyen ET-ral kapcsolatos gondot; 27 beteg (20,3%) jelzett enyhe, 38 (28,6%) közepes, 22 (16,5%) egyértelmű és 15 (11,3%) súlyos ET-ral kapcsolatos problémát.

6 betegnek lett a QUEST-SI 0 (4,5%). A QUEST egyes részeinek dominanciája eltérő volt: a 13-as résznek (tremor miatti depresszió) volt a legkisebb a dominanciája (21,8%), a 7-es modulnak (a tremor zavaró étkezés közben) volt a legnagyobb a dominanciája (87,2%).

6.2.2. Faktor analízis

A KMO érték kellően magas (0,914) ahhoz, hogy elvégezhessük a faktor analízist. Főkomponens analízist extrakciós módszert használtunk Virmax forgással, eredményként azonosítottuk szinte ugyan azt a faktorstruktúrát mint amit eredetileg.

6.2.3. Megbízhatóság analízis

A Cronbach-féle α értéke a QUEST részekre nézve 0,798 és 0,915 értékek között változik. Minden egyes része a kérdőívnek eléri a 0,30 küszöbértéket. Az egyes részek homogenitási indexe elfogadható mind az egyes részek pontszámára mind a QUEST-SI-re nézve.

6.2.4. Validitás és pontosság

A QUEST egyes részeinek belső validitása elfogadható (r_s értékek 0,300-0,700 közötti tartományba esnek). A diszkriminatív tulajdonságokat tekintve minden részpontszám és az összpontszám szignifikánsan különbözik a depressziós és nem depressziós, a szorongásos és nem szorongásos csoportban. A QUEST-nek kiváló a PGI értéken alapuló diszkriminatív validitása.

6.2.5. ROC analízis

A határérték, ami a legjobban elkülöníti az ET-ral kapcsolatos korlátozottság meglétét az ET-ral kapcsolatos korlátozottság hiányától 11,25 pont. A görbe alatti terület 0,829 ami a ROC analízis eredményezte statisztikai szignifikancia szint ($p < 0,001$).

A határérték, ami a legjobban elkülöníti a közepes ET-ral kapcsolatos korlátozottságok meglétét a súlyostól 20,35 pont. A görbe alatti terület 0,731 ami a ROC analízis eredményezte statisztikai szignifikancia szint ($p < 0,001$).

6.3. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen tanulmány célja az volt, hogy fejlesszük a QUEST kultúrák közötti adaptációját és értékeljük az alapvető klinimétrikus tulajdonságait a skálának a Klasszikus Teszt Teória szerint.

A kellően nagy KMO értéket alapul véve, az elvégzett faktoranalízis majdnem azonos faktorstruktúrát igazolt, mint amit az eredeti QUEST tanulmányban leírtak.

A konvergens validitás a QUEST és más skálák között kielégítőek voltak.

A QUEST megfelelően diszkriminálja az életminőséget a szorongás, a depresszió, a betegség tartam, a családi kórtörténet, a műtét szükségessége és a PGI alapján.

A szerzők úgy tudják, hogy nincs más olyan publikált tanulmány a QUEST-SI határértékét tekintve, ami megkülönböztetné a klinikailag jelentős mértékű tremorral kapcsolatos korlátozottság meglétét. Az eredmények alapján, a QUEST-SI $> 11,25$ ami klinikailag releváns, ahol a QUEST-SI $> 20,35$ ott súlyos ET-ral kapcsolatos korlátozottságra utal.

6.4. KONKLÚZIÓ

Mind a klinikumban és a kutatásban a betegek visszajelzéseit és az önkítöltős teszteket széles körben használják az értékelésekhez, nyomon követésekhez és klinikai döntések meghozatalában. A klinikai skálák validációja fontos, hogy biztosítsa a mérés pontosságát az

alkalmazási környezetben. Mivel az ismételhetség nagy tudományos igény, a betegek által jelzett eredmények független értékelése elengedhetetlen a kapott eredmények megerősítéséhez vagy elutasításához melyeket a skála megalkotói hoztak létre. A mi eredményeink demonstrálják, hogy a magyar validációjú QUEST-nek kielégítőek az alapvető klinikai tulajdonságai és megerősítik az eredeti tanulmány eredményeit.

A HRQoL enyhe/mérsékelt és közepes/súlyos ET-vel kapcsolatos hatásainak elválasztására szolgáló küszöbértékeinket szintén fel lehet használni további vizsgálatokban és az ET betegek kategorizálására.

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

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációnak (rTMS) Parkinson-kór motoros tüneteire gyakorolt hatásáról a szakirodalomban ellentmondásos adatokat találunk (97). Egy szakértői bizottság célul tűzte ki, hogy az rTMS hatékonyságának eredményességét egy evidencia-alapú rendszerben egységesíti (62).

7.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel Parkinson-kór tüneteire gyakorolt hatása a kétoldali magas frekvenciájú motoros kéreg feletti rTMS kezelésnek nem tisztázott, egy kettősvak, placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálatot terveztünk. Nemcsak a motoros tünetekben és a depresszióban bekövetkező változás mértékét vizsgáltuk, hanem az egészséggel-kapcsolatos életminőségben (HRQoL) jelentkező változásokat is.

7.2. MÓDSZEREK

7.2.1. Betegek

A vizsgálatba 46 Parkinson-kóros beteget (24 férfi/ 22 nő, életkor: $67,4 \pm 9,6$ év) vontunk be, a betegek megfeleltek az Egyesült Királyság Agybank Kritériumrendszernek (98), illetve DSM-IV-TR alapján a major depresszió kritériumainak (99) és korábban rTMS kezelésen nem vettek részt. A bevont betegek enyhe és közepes fokú depresszióját olyan vizsgáló állapította meg, aki nem vett részt a betegek kezelésében, és a depresszív tünetek pontozásában, így jöhetett létre a kettős vak elrendezés.

7.2.2. Vizsgálati elrendezés

A betegeket random módon egy aktív (n=23) és egy álstimulációs (n=23) csoportba osztottuk.

A stimulációt a jobb és bal kézizmok primer motoros kérgi reprezentációja felett egy Magstim Rapid 2 (Magstim Inc, Whitland, UK) készülékkel végeztük Pascual-Leone és Hallett útmutatása alapján (100), egy 70 mm átmérőjű kör alakú fejjel. A stimuláció erősségét a nyugalmi motoros küszöb (RMT) 90%-ra állítottuk be (motoros ingerküszöb alatti stimuláció). A betegek 10 egymást követő napon keresztül kezelésben. A kettős vak

elrendezést tovább erősítette, hogy a kezelést végző személy nem vett részt a betegek állapotfelmérésében.

A kezelés során 3 állapotfelmérést végeztünk, hogy a rövid és a hosszú távú hatást is vizsgálni tudjuk. Az eredmények összehasonlíthatóságának növelése érdekében az adott beteget ugyanaz a vizsgáló értékelt mind a három felmérés során.

A kezelést akkor tekintettük hatékonynak, ha a bekövetkezett változás meghaladta a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget. A MDS-UPDRS skála Motoros Vizsgálat részében a 3,25 pontot (101), a MADRS skálán az 1,9 pontot (102), a BDI-II skálán az 5 pontot (103, 104), a PDSS-2 skálán a 3,44 pontot (105) és a PDQ-39 SI esetében az 1,6 pontot (106) meghaladó javulást tekintettük klinikailag relevánsnak.

7.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftver 22.0.1-es verziójával végeztük (SPSS Inc, Chicago, IL). Friedmann tesztet használtunk a csoportokon belüli változások (alapérték vs. rövid és hosszú távú hatás) értékeléséhez, Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a csoportok közötti különbségek (aktív stimuláció vs. álstimuláció) elemzéséhez. A többszörös összehasonlítás esélyét elkerülendő, egy vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA vizsgálatot is elvégeztünk.

7.3. EREDMÉNYEK

A 46 betegből 44-en fejezték be a vizsgálatot. Az rTMS kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatást vagy szövődményt nem tapasztaltunk.

A vizsgálat maszkolását eredményesnek tekinthetjük ugyanis a protokoll befejezését követően az aktív csoportból 21 (91,4%), míg a placebo csoportból 20 (95,2%) beteg gondolta úgy, hogy valódi stimulációt kapott ($p=0,605$, χ^2 -próba). A "vak" vizsgálók szerint az aktív csoportból 9 (39,1%), míg a placebo csoportból 10 (47,6%) beteg részesült álstimulációban ($p=0,570$, χ^2 -próba).

7.3.1. Depresszió

A depresszió mind a BDI-II, mind a MADRS skála esetében szignifikáns javulást mutatott (7.2 táblázat, 22. oldal). A kétoldali aktív M₁ rTMS kezelés hatására a depresszióban közepes fokú (Cohen-féle d : 0,724) javulás jelentkezett (7.2 táblázat, 22. oldal).

7.2 táblázat: Az aktív és álstimuláció csoportban bekövetkezett változások összehasonlítása.

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

Kiindulási érték: 1 nappal az rTMS kezelés előtt. **Rövid távú hatás:** 1 nappal az rTMS kezelés befejezése után. **Hosszú távú hatás:** 30 nappal a kezelés után. Statisztikailag szignifikáns különbségek vastag betűvel láthatóak. A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a csillaggal jelzett vizsgálatokat, ahol a magasabb értékek jelölik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget. **Rövidítések:** **BDI-II:** Beck Depresszió Kérdőív 2. verzió; **ESS:** Epworth Aluszékonyság Skála; **MADRS:** Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; **MDS-UPDRS:** Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála; **MDS-UPDRS MC:** Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS ME:** Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának); **MDS-UPDRS M-EDL:** Mindennapi életvitel motoros tünetei; **MDS-UPDRS nM-EDL:** Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának); **MMSE:** Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; **MoCA:** Montreal Kognitív Értékelés; **NMSS:** Nem-motoros Tünetek Skála; **PDSS-2:** Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió; **PDQ-39 SI:** 39 kérdésből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív Összesítő Indexe; **TUG:** Timed Up and Go teszt

Mivel mind a MADRS, mind a BDI-II esetében a kétoldali M₁ rTMS kezelés hatására a depresszióban bekövetkezett változás (javulás) meghaladta az MCID értékeket, így nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható a javulás mértéke.

7.3.2. Egyéb nem-motoros tünetek

Az alvászavarban (PDSS-2 és ESS) nem sikerült javulást kimutatnunk. A nem-motoros tünetek tekintetében az MDS-UPDRS első részében (nM-EDL) sem észleltünk statisztikailag jelentős mértékű változást (7.2. táblázat, 22. oldal).

7.3.3. Parkinson-kór motoros tünetei

A kétoldali M₁ rTMS kezelés az MDS-UPDRS összpontszáma és a Motoros tünetek vizsgálata (3. rész) tekintetében szignifikáns javulást mutatott (7.2. táblázat, 22. oldal). Az MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálatában bekövetkezett javulás mértéke klinikailag relevánsnak mondható, mert meghaladta az általunk meghatározott MCID értéket (3,25 pont).

7.3.4. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

A PDQ-39 Összesítő Indexe a kétoldali M₁ rTMS kezelés hatására szignifikáns javulást mutatott (7.2. táblázat, 22. oldal). Mivel meghaladta az MCID értéket (1,6 pontot) (106) a PDQ-39 Összesítő Indexben bekövetkezett javulás, így klinikailag relevánsnak és szignifikánsnak tekinthető.

7.4. MEGBESZÉLÉS

Számos vizsgálat igazolta az rTMS kezelés jótékony hatását Parkinson-kórban, azonban a jelenlegi klinikai irányelvek a használatára vonatkozóan nem foglalnak állást (107, 108).

Az eddigi hiányosságokat figyelembe véve egy olyan randomizált, kettős-vak és placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálatot terveztünk, melyben a kétoldali primer motoros kéreg feletti rTMS kezelés hatékonyságát mértük fel a Parkinson-kórhoz társuló motoros és nem-motoros tünetek, illetve az életminőség tekintetében.

Ahogy elvárható volt a kétoldali M₁ rTMS javító hatását sikerült kimutatnunk a depresszió és a motoros tüneteket tekintetében, mely 30 nappal a kezelés befejezését követően is fennállt. Emellett ismereteink szerint elsőként sikerült igazolnunk egy randomizált és kontrollált vizsgálatot, hogy az M₁ rTMS kezelés az egészséggel-kapcsolatos életminőséget jelentősen javítja. Az eredményeket nem csak statisztikailag hanem klinikai szempontból is relevánsnak tekinthetjük ugyan is mind a motoros tünetekben (MDS-UPDRS ME), a

depresszióban (MADRS, BDI-II) és az életminőségben (PDQ-39) olyan fokú javulás mutatkozott a kezelés hatására mely meghaladta a vonatkozó MCID értékeket.

A depresszióon kívül egyéb nem-motoros tünetekben nem sikerült érdemi hatást igazolnunk.

7.5. KÖVETKEZTETÉSEK

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

8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A kutatásaim eredményei az alábbiak:

- Mind az MCID érték meghatározásunk, mind az MDS-UPDRS alapú kompozit skálák vizsgálata sikeres volt. Elmondhatjuk, hogy az MDS-UPDRS alapjául szolgáló skálák összevonásából klinikailag releváns eredményeket kaphatunk mely elősegítheti a PK pontosabb diagnózisát.
- A QUEST validációs eredményeink azt mutatják, hogy a kérdőív alapvető klinikai tulajdonságai kielégítőek és megerősítik az eredeti tanulmány eredményeit. A HRQoL enyhe/mérsékelt és közepes/súlyos ET-vel kapcsolatos hatásainak elválasztására szolgáló küszöbértékeinket szintén fel lehet használni további vizsgálatokban és az ET betegek kategorizálására.
- Randomizált, kontrollált vizsgálat keretében elsőként igazoltuk, hogy a kétoldali nagy frekvenciájú primer motoros kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimuláció szignifikánsan javítja a Parkinson-kór motoros tüneteit és a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm mindazok segítségét, akik közreműködtek abban, hogy kutatásaim eredményesek legyenek, elsősorban Prof. Dr. Kovács Norbert és Dr. Pál Endre témavezetőimnek. Köszönöm, hogy egyengették utamat és szakértelmükkel hozzájárultak az eredményes kutatásomhoz és disszertációm elkészítéséhez.

Külön köszönet Balázs Éva és Takács Katalin Parkinson-nővéreknek a fáradságos munkájukért, a betegek tesztelésében nyújtott sok segítségért.

Köszönöm családomnak, édesanyámnak, édesapámnak és feleségemnek, hogy támogattak a tanulmányaim alatt.

A kutatások megvalósulását támogatta:

NTP-NFTÖ-16-0021

EFOP-3.6.1-16-2016-00004

EFOP-3.6.2-16-2017-00008

10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

10.1. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPZŐ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Makkos A, Kovacs M, Aschermann Z, Harmat M, Janszky J, Karadi K, Kovacs N. Are the MDS-UPDRS-based composite scores clinically applicable? MOVEMENT DISORDERS 33:(5) pp. 835-839. (2018)

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.

Kovács Márton, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Norbert. Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST); IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 70:(5-6) pp. 193-202. (2017)

10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

1. Makkos Attila; Kovács, Márton; Pintér, Dávid; Janszky, József; Kovács, Norbert
Minimal clinically important difference for the historic parts of the Unified Dyskinesia Rating Scale
PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS (2019)
Folyóiratcikk (Szakcikk)
2. Kovács, Márton; Makkos Attila; Pintér, Dávid; Juhász, Annamária; Darnai Gergely; Karádi, Kázmér; Janszky, József; Kovács, Norbert
Screening for problematic Internet use may help identify impulse control disorders in Parkinson's disease
BEHAVIOURAL NEUROLOGY (2019)
Folyóiratcikk (Szakcikk)
3. Lucza, Tivadar; Ascherman, Zsuzsanna; Kovacs, Marton; Makkos Attila; Harmat, Mark; Juhasz, Annamaria; Janszky, Jozsef; Komoly, Samuel; Kovacs, Norbert; Dorn, Krisztina; Kazmer, Karadi
Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrook's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrook's Cognitive Examination in Parkinson's Disease
BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2018 p. 5932028 Paper: 5932028, 9p (2018)
Folyóiratcikk (Szakcikk)
4. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Norbert.
Changes in quality of life in Parkinson's disease: How large must they be to be relevant?
NEUROEPIDEMIOLOGY 48:(1-2) pp. 1-8. (2017)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
5. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Norbert.
Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of MDS-UPDRS.
MOVEMENT DISORDERS 32:(5) pp. 789-793. (2017)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
6. Juhász A, Deli G, Aschermann Z, Janszky J, Harmat M, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T, Büki A, Kovacs N
How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease?
EUROPEAN NEUROLOGY 77:(5-6) pp. 281-287. (2017)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

7. Juhász Annamária, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Janszky József, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Tényi Dalma, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Nagy Helga, Klivényi Péter, Dibó György, Dézsi Livia, Zádori Dénes, Annus Ádám, Vecsei László, Varannai Lajos, Kovács Norbert
Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study.
PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 37:(4) pp. 79-86. (2017)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
8. Kovács M, Makkos A, Weintraut R, Karádi K, Janszky J, Kovács N
Prevalence Of Anxiety Among Hungarian Subjects With Parkinson's Disease.
BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2017: Paper 1470149. 7 p. (2017)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
9. Kovacs N, Juhasz A, Aschermann Z, Acs P, Janszky J, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Tenyi D, Katadi K, Komoly S, Takats A, Toth A, Nagy H, Klivenyi P, Dibo G, Dezsi L, Zadori D, Annus A, Vecsei L, Varannai L.
Levodopa/Carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study
MOVEMENT DISORDERS 32:(2) Paper 1430. 1 p. (2017)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
10. N Kovacs, R Weintraut, A Makkos, M Kovács, J Janszky, K Karádi.
Lille apathy rating scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23:(Suppl 1) p. 504. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
11. M Kovács, G Deli, Z Aschermann, P Ács, E Bosnyák, J Janszky, A Makkos, S Komoly, N Kovacs.
More frequent presence of non-motor symptoms among Hungarian Parkinson's disease patients.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23:(Suppl 1) p. 681. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
12. N Kovacs, G Deli, M Kovács, A Makkos, I Balás.
Bilateral subthalamic deep brain stimulation can help preserve working capabilities in Parkinson's disease.
CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY 127:(9) p. e193. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
13. Kovács Márton, Makkos Attila, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Komoly Sámuel, Weintraut Rita, Karádi Kázmér, Kovács Norbert
Impact of sex on the non-motor symptoms and the health-related quality of life in parkinson's disease.
PARKINSONS DISEASE 2016: Paper 7951840. 12 p. (2016)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
14. Kovács N, Makkos A, Kovács M, Janszky J.
Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST).
MOVEMENT DISORDERS 31:(Suppl. 2) p. S517. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
15. Kovács Norbert, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Márton.
Impact of gender on impulse control disorders and other non-motor symptoms among Parkinson's disease patients.
PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 22:(Suppl. 2.) p. e8. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
16. Kovács Norbert, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Makkos Attila, Kovács Márton, Janszky József, Pál Endre.
High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the quality of life and depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study
PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 22:(Suppl. 2.) pp. e23-e24. (2016)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
17. 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 6:(1) pp. 257-265. (2016)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

18. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert.
Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease.
JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE 5:(2) pp. 361-368. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
19. Deli Gabriella, Balás István, Dóczi Tamás, Janszky József, Karádi Kázmér, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Makkos Attila, Kovács Márton, Bosnyák Edit, Kovács Norbert, Komoly Sámuel.
Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status In Parkinson's Disease.
PARKINSONS DISEASE 2015: Paper 936865. 8 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
20. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Deli Gabriella, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Márton, Makkos Attila, Faludi Béla, Kovács Norbert.
Minimal clinically important difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2).
PARKINSONS DISEASE 2015: Paper 970534. 8 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
21. Kovacs N, Balas I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Makkos A, Deli G.
Deep brain stimulation can preserve working abilities in Parkinson's disease.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 22:(Suppl. 1) p. 437. (2015)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
22. Kovács N, Balas I, Doczi T, Janszky J, Karadi K, Aschermann Z, Nagy F, Makkos A, Komoly S, Deli G.
Can bilateral subthalamic deep brain stimulation reserve working abilities in Parkinson's disease?
JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 357: p. e54. (2015)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
23. 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: Paper 983606. 10 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
24. Lucza Tivadar, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Janszky József, Kállai János, Makkos Attila, Kovács Márton, Weintraut Rita, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert.
Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban.
ORVOSI HETILAP 156:(23) pp. 915-926. (2015)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Berezki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):290-3.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 2.
3. Hidasi E. A Parkinson-kór modern szemlélete. *Lege artis medicinae.* 2010;20(12):825-9.
4. Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen JS, Kaariainen H, Marttila R, Majamaa K. Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):938-42.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.
6. Ritz B, Lee PC, Hansen J, Lassen CF, Ketzler M, Sorensen M, et al. Traffic-Related Air Pollution and Parkinson's Disease in Denmark: A Case-Control Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(3):351-6.
7. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Is the MDS-UPDRS a good screening tool for detecting sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease? *Parkinson's disease.* 2014;2014:806169.
8. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Karadi K, et al. Test-Retest Validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). *J Parkinsons Dis.* 2014;4(4):687-91.
9. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? *Ideggyogy Sz.* 2014;67(3-4):129-34.
10. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
11. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord.* 2008;23(16):2398-403.
12. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Deli G, Pal E, et al. Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja. *Ideggyogy Sz.* 2015;68(5-6):183-8.
13. Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, et al. Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms.* 2016;14(1):63-73.
14. Trenkwalder C, Kohlen R, Hogg B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26(4):644-52.
15. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(13):1901-11.
16. Kovacs M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, et al. Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease.* 2016;2016:7951840.
17. Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, et al. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE.* 2016;6(1):257-65.
18. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(5):579-84.
19. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord.* 2014;29(8):1035-43.
20. Kovács M, Makkos A, Weintraut R, Karádi K, Janszky J, Kovács N. Prevalence of Anxiety among Hungarian Subjects with Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology.* 2017;2017:7.
21. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):553-6.
22. Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol.* 2015;2015:983606.
23. Lucza T, Karadi K, Komoly S, Janszky J, Kallai J, Makkos A, et al. Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. *Orv Hetil.* 2015;156(23):915-26.
24. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
25. Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63 and 293-304.
26. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-50.
27. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007;22(1):41-7.
28. Hauser RA, Russ H, Haeger DA, Bruguere-Fontenille M, Muller T, Wenning GK. Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):322-30.

29. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(2):75-81.
30. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2013.
31. Buck PO, Trautman H, Clark J. Scales for assessing nonmotor symptom severity changes in Parkinson's disease patients with symptom fluctuations. *Int J Neurosci.* 2010;120(8):523-30.
32. Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25(16):2704-16.
33. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
34. Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, et al. Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci.* 2013;333(Suppl 1):e139.
35. Schwab J, England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham F, Donaldson M, editors. *Third Symposium on Parkinson's Disease.* Edinburgh, Scotland: E & S Livingston; 1969. p. 152-7.
36. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
37. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.
38. Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Szekely A, Sasvari M, Faludi G. A depresszió neurokognitív összetevőinek és nemi különbségeinek vizsgálata. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10(4):191-9.
39. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5.
40. Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord.* 2013;28(3):341-6.
41. Pinna F, Deriu L, Diana E, Perra V, Randaccio RP, Sanna L, et al. Clinical Global Impression-severity score as a reliable measure for routine evaluation of remission in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Ann Gen Psychiatry.* 2015;14:6.
42. Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA, Sheehan JJ, Alphas L. Relationship between the clinical global impression of severity for schizoaffective disorder scale and established mood scales for mania and depression. *J Affect Disord.* 2013;150(1):17-22.
43. Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA. A direct comparison of effect sizes from the clinical global impression-improvement scale to effect sizes from other rating scales in controlled trials of adult social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(1):35-40.
44. Targum SD, Hassman H, Pinho M, Fava M. Development of a clinical global impression scale for fatigue. *J Psychiatr Res.* 2012;46(3):370-4.
45. Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, Blin O. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(1):23-31.
46. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2010;37(12):2578-86.
47. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med.* 2015;16(7):1373-85.
48. Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient-assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain associated with major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(1):8-15.
49. Bryant JA, De Salles A, Cabatan C, Frysinger R, Behnke E, Bronstein J. The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. *Surg Neurol.* 2003;59(6):479-84; discussion 84-5.
50. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1999;66(3):289-96.
51. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342(7):461-8.
52. Kűchler T, Bullinger, M. Onkologie. In: Ravens-Sieberer, U., Cieza, A. (Hrsg.): *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin Konzepte, Methoden, Anwendung.* 2000:154-8.
53. Ábrahám Hajnalka ÁP, Albu Mónica, Bajnóczky István, Balás István, Benkő András, Birkás Béla, Bors László, Botz Bálint, Csathó Árpád, Cséplő Péter, Csernus Valér, Dorn Krisztina, Ezer Erzsébet, Farkas József, Fekete Sándor, Feldmann Ádám, Füzesi Zsuzsanna, Gaszner Balázs, Gyimesi Csilla, Hartung István, Hegedűs Gábor, Helyes Zsuzsanna, Herold Róbert, Hortobágyi Tibor, Horváth Judit, Horváth Zsolt, Hudák István, Illés Enikő, Jandó Gábor, Jegesy Andrea, Kállai János, Karádi Kázmér, Kerekes Zsuzsanna, Koller Ákos, Komoly Sámuel, Kovács Bernadett, Kovács Norbert, Kozma Zsolt, Kövér Ferenc, Kricskovic Antal, Lenzser Gábor, Lucza Tivadar, Mezősi Emese, Mike Andrea, Montskó Péter, Nagy Alexandra, Nagy Ferenc, Pál Endre, Péley Iván, Pethő Gábor, Pethőné Lubics Andrea, Pfund Zoltán, Pintér Erika, Porpáczy Zoltán, Pozsgai Gábor, Reglődi Dóra, Rékási Zoltán, Schwarcz Attila, Sebők Ágnes, Simon Gábor, Simon Mária, Sipos Katalin, Szapáry László, Szekeres Júlia, Szolcsányi Tibor, Tamás Andrea, Tényi Tamás, Tiringner István, Tóth Márton, Tóth Péter, Trauninger Anita, Vámos Zoltán, Varga József, Vörös Viktor. *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon.* Pécsi Tudományegyetem; Dialóg Campus Kiadó-Nordex Kft. 2016.

54. Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. *Qual Life Res.* 2008;17(9):1173-81.
55. Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(6):521-8.
56. Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. *Qual Life Res.* 2010;19(4):565-9.
57. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2000;69(1):67-73.
58. Klivenyi P, Vecsei L. A Stalevo-kezelés magyarországi tapasztalatai és hatása a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz.* 2008;61(1-2):42-8.
59. Bokor M, Szentesi A. A Stalevo-adagolás hatása a wearing off tüneteket mutató Parkinson-kóros betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz.* 2010;63(7-8):247-51.
60. Deli G, Balas I, Komoly S, Doczi T, Janszky J, Illes Z, et al. Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatának összefoglalása [Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases]. *Ideggyogy Sz.* 2012;65(7-8):249-60.
61. Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing.* 1995;24(6):505-9.
62. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206.
63. Freeston ATBI. Transcranial magnetic stimulation. *Scholarpedia.* 2007;2(10):2936.
64. Málly J. Transzkraniális mágneses stimuláció (TMS) a diagnosztikában, az agy fiziológiai kutatásában és a neuropszichiátriai betegségek kezelésében. 2004.
65. Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(2):173-83.
66. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs 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(14):2311-7.
67. Boggio PS, Fregni F, Bermanpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Movement Disorders.* 2005;20(9):1178-84.
68. Fregni F, Ono CR, Santos CM, Bermanpohl F, Buchpiguel C, Barbosa ER, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology.* 2006;66(11):1629-37.
69. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Effectiveness of rTms on Parkinson's Disease Study Group J. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(11):1524-31.
70. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Effectiveness of rTms on Parkinson's Disease Study Group J. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):143-6.
71. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 1999;10(3):589-94.
72. Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology.* 2002;113(6):944-50.
73. Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W. Training Effects Outweigh Effects of Single-Session Conventional rTMS and Theta Burst Stimulation in PD Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2009;23(4):373-81.
74. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2000;178(2):91-4.
75. Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010;291(1-2):1-4.
76. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2003;10(5):567-72.
77. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology.* 2001;112(2):259-64.
78. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders.* 2008;23(15):2129-70.
79. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology.* 2008;61(2):102-9.
80. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinson's disease.* 2014;2014:467131.
81. G. Goetz Chairperson C, Poewe Writing Committee W, Rascol Writing Committee O, Sampaio Writing Committee C, T. Stebbins Writing Committee G, Counsell Expert Consultant C, et al. Movement Disorder Society Task Force

- report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease 2004. 1020-8 p.
82. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled clinical trials*. 1989;10(4):407-15.
 83. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(2):141-55.
 84. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ. 1988;Earlbaum.
 85. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-41.
 86. Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S115-8.
 87. Barut BO, Tascilar N, Varo A. Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):655-62.
 88. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thenarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(5):332-7.
 89. Elble RJ. What is essential tremor? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(6):353.
 90. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):148-61.
 91. Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(6):367-73.
 92. Nunnally J, Bernstein I. *Psychometric theory*. New York: McGraw-Hill; 1994.
 93. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. p. 225-34.
 94. Kaszas B, Kovacs N, Balas I, Kallai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. 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 & related disorders*. 2012;18(5):553-6.
 95. Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, et al. Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms*. 2016;14(1):63-73.
 96. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res*. 2002;11(3):193-205.
 97. Arias-Carrion O, Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Cardenas-Morales L, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat Parkinson's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(6):693-702.
 98. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-86.
 99. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
 100. Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport*. 1994;5(18):2517-20.
 101. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(12):1421-6.
 102. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1329-35.
 103. Button KS, Kounali D, Thomas L, Wiles NJ, Peters TJ, Welton NJ, et al. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory - II according to the patient's perspective. *Psychol Med*. 2015;45(15):3269-79.
 104. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res*. 2005;135(3):229-35.
 105. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal Clinically Important Difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version. *Parkinson's disease*. 2015;2015:970534.
 106. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age Ageing*. 2001;30(4):299-302.
 107. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5-15.
 108. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S42-80.