

Nem-motoros tünetek klinikai vizsgálata Parkinson-kórban

Egyetemi Doktori Értekezés

Kovács Márton

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ

Neurológiai Klinika

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Kovács Norbert

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

2020

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	2
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
3. BEVEZETÉS	5
3.1. PARKINSON-KÓR KLINIKAI STÁDIUMAI	5
3.2. PARKINSON-KÓR DIAGNÓZISÁNAK FELÁLLÍTÁSA	5
3.3. PARKINSON-KÓR TÜNETEI	6
4. CÉLKITŰZÉSEK	8
5. NEM-MOTOROS TÜNETEK VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN.....	9
5.1. CÉLKITŰZÉS.....	9
5.2. MÓDSZEREK	9
5.3. EREDMÉNYEK.....	10
5.4. MEGBESZÉLÉS.....	13
5.5. KÖVETKEZTETÉSEK	14
6. A SZORONGÁS VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN	15
6.1. BEVEZETÉS	15
6.2. ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK	15
6.3. EREDMÉNYEK.....	18
6.4. MEGBESZÉLÉS.....	19
6.5. KÖVETKEZTETÉSEK	19
7. IMPULZUS KONTROLL ZAVAROK ÉS AZ INTERNET ADDIKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN.....	21
7.1. BEVEZETÉS.....	21
7.2. ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK	21
7.3. EREDMÉNYEK.....	22
7.4. MEGBESZÉLÉS.....	23
7.5. KÖVETKEZTETÉSEK.....	23
8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	24
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	25
10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK.....	26
10.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA	26
10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA	26
11. IRODALOMJEGYZÉK.....	28

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
AUC	Area under curve (görbe alatti terület)
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 5. kiadás
EQ-5D	EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez
EQ-VAS	Az ED-5D skálához tartozó vizuális analóg skála
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Aluszékonyság 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)
ICD	Impulse control disorders (Impulzus kontroll zavar)
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MC	Motor complications (Motoros komplikációk vizsgálata, MDS-UPDRS IV. része)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság–féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
ME	Motor Examination (Motoros tünetek vizsgálata, MDS-UPDRS III. része)
M-EDL	Motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel motoros tünetei, az MDS-UPDRS II. része)
mHYS	módosított Hoehn-Yahr Scale (modified Hoehn-Yahr Stage)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
nM-EDL	Non-motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei, az MDS-UPDRS I. része)
NMS	Non-motor symptoms (nem-motoros tünetek)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
OFF állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot
ON állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a jó mozgásteljesítménnyel járó állapot
PDQ-8	Parkinson’s Disease Questionnaire -8 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat)
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat)

PDQ-39 SI	Parkinson's Disease Questionnaire– 39 items version Summary Index (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat Összesítő Index)
PDQL	Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (Parkinson-kór Életminőség Kérdőív)
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale (Parkinson-kór Alvás Skála)
PDSS-2	Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)
PK	Parkinson-kór
PK-ICD	impulzus kontroll zavarokkal rendelkező Parkinson-kóros betegek
QUIP	Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban)
ROC	Receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika eljárás)
SD	Standard deviation (Standard deviáció)
SEM	Standard error of measurement (standard mérési hiba)
SES	Schwab-England Scale (Schwab England Skála)
SF-36	Medical Outcomes Study Short-form 36 életminőség kérdőív
SPECT	Single-photon emission computed tomography (foton emissziós komputer tomográfia)
VAS	Visual Analogue Scale (Vizuális Analóg Skála)
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)

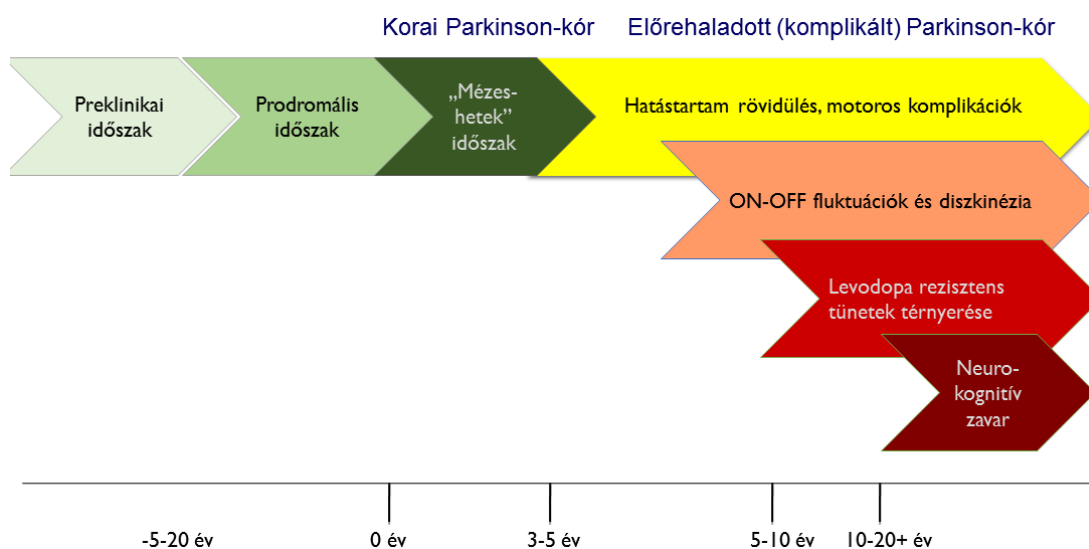
3. BEVEZETÉS

A Parkinson kór négy alapvető tünetének legelső leírása (a remegés, az izommerevség, a meglassultság és a testtartási instabilitás) Pápai-Pariz Ferenc nevéhez köthető [1]. Azonban a betegség orvosi körökben való ismertsége 127 évvel későbbre tehető miután 1817-ben James Parkinson megjelentette híres közleményét [2].

Az Alzheimer-kór után a Parkinson-kór tekinthető a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedésnek [3]. Arra a kérdésre, hogy a PK pontosan miért alakul ki, egyelőre nincsen egyértelmű válasza az orvostudománynak. A PK-t patológiai szempontból legfőképpen a substantia nigrában található dopamintermelő sejtek károsodásával és az idegrendszer bizonyos régióiban az α -synuclein tartalmú Lewy-testek előfordulásával lehet jellemezni. Mindezek mellett a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek károsodása is nagy mértékben felelőssé tehető azért, hogy a PK rendkívül komplex tünettannal rendelkezik [3].

3.1. PARKINSON-KÓR KLINIKAI STÁDIUMAI

A Parkinson-kór első tüneteinek jelentkezésekor már feltételezhető a substantia nigrában lévő dopamintermelő sejtek jelentős részének a pusztulása. Ez arra is utal, hogy létezik egy hosszú évekig tartó preklinikai állapot (**3.1. ábra**). A Parkinson-kór kórlefolyása a 2014-ben megújított klasszifikáció alapján [9] különböző klinikai stádiumokra bontható, ezek a stádiumok a 3.1 ábrán olvashatóak.



3.1. ábra. A Parkinson-kór főbb stádiumai

3.2. PARKINSON-KÓR DIAGNÓZISÁNAK FELÁLLÍTÁSA

Jelenlegi tudásunk szerint a PK diagnózisának biztos megállapítása csak szövettani vizsgálatokkal történhet, azonban a klinikai tünetek gondos elemzésével a klinikai diagnózis megfelelő pontossággal felállítható.

A klinikai vizsgálatok során leginkább a UK Brain Bank Kritériumrendszere alapján történik a betegség diagnózisának értékelése [14, 15]. 2015 óta elérhető a nemzetközi Mozgászavar Társaság (Movement Disorders Society, MDS) újabb klinikai kritériumrendszere [7], amelynek a klinikopatológiai megerősítése még folyamatban van, így a klinikai kutatásaimban a UK Brain Bank Kritériumrendszere került használatra [14, 16], ez

3.3. PARKINSON-KÓR TÜNETEI

3.3.1. Motoros tünetek

A klinikai diagnosztika kiindulópontjának leginkább a motoros tünetek megjelenése és észlelése tekinthető (3.2 táblázat)

3.1. táblázat. A Parkinson-kór főbb tünetei

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:	Nem motoros tünetek:
<ul style="list-style-type: none"> • 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) <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 ○ Csúcs-koncentrációs hiperkinézisek ○ Bifázisos diszkinézia ○ Disztónia ○ Delayed ON ○ No ON jelenség 	<p><u>Korai fázisban is jellemző tünetek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hányinger • Székrekedés • Hyposmia • Depresszív hangulat • Apátia • Szorongás • Alvászavar • Napközbeni aluszékonyság • Fáradékonyság • Fájdalom • Koncentrációs nehezítettség <p><u>Főleg előrehaladott fázisban jellemző tünetek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vizeelési problémák • Erektiles diszfunkció • Szexuális diszfunkció • Nyálfolyás • Fokozott veritékezés • Ortosztatikus hipotenzio • Hallucinációk • Neurokognitív zavar

A Parkinson-kór leggyakrabban előforduló és legfontosabb motoros és nem-motoros tüneteinek felsorolása. Diszkinézia alatt a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniát együttesen értjük [17].

A betegség előrehaladtával a gyógyszeres kezelés hatékonysága beszűkül (wearing off), ami mellett a jó és rossz mozgásteljesítménnyel járó időszakok váltakozása (ON-OFF fluktuáció) jelentkezik. Megjelenhetnek akaratlan túlmozgások, illetve kóros kényszertartás (diszkinézia és disztónia).

3.3.2. Nem-motoros tünetek

A dopamin és szintjének esetleges változása nem csupán a különböző mozgások kivitelezésében játszik kiemelkedő szerepet, hanem számos nem-motoros területen is, mint például az öröm megélésben, a motivációs folyamatokban, a hangulat szabályozásában, a jutalmazásban és a függőségek létrejöttében is. Mindezek jelentős alapját képezik a Parkinson-kór tüneteinek sokrétűségében [18]. Ezen kívül bizonyos, a betegség során megjelenő problémák a betegek munkavégzési képességét is nagy mértékben ronthatják, úgy mint az alvászavar, a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue) és a koncentrációs képesség csökkenése. A PK súlyosabb stádiumaiban megfigyelhető kognitív hanyatlás, vizelési problémák és a fokozott nyálfolyás ugyancsak súlyos következményekkel járhat a PK betegek életminőségére nézve. Bizonyos esetekben a nem-motoros tünetek változékonysága a betegek egészséggel-kapcsolatos életminőségét (HRQoL) is sokkal nagyobb mértékben korlátozza, mint a mozgásteljesítmény változékonysága.

4. CÉLKITŰZÉSEK

A Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek klinikai vizsgálata során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Egy nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálattal a magyarországi Parkinson-kóros betegek a nem-motoros tüneteinek előfordulási gyakoriságát és súlyosságát térképeztem fel. Az epidemiológiai felmérés mellett a vizsgálatom további célja az volt, hogy a női nem életminőségre gyakorolt, a szakirodalomban jelenleg még ellentmondásos, szerepét tisztázzam. (5. fejezet)
2. A Parkinson Szorongás Skála magyar nyelvű, önkitöltős verziójának validációja, a kérdőív alapvető klinimetriai jellemzőinek vizsgálata. (6. fejezet)
3. A szorongás előfordulásának és súlyosságának felmérése magyar Parkinson-kóros betegek körében, egy nagy mintaelemszámú klinikai vizsgálat keretében. (6. fejezet)
4. Az impulzus kontroll zavarok és az internethasználat és internet addikció kapcsolatának vizsgálata Parkinson-kórban. (7. fejezet)

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

5. NEM-MOTOROS TÜNETEK VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN

A Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek (NMS) szerepe az elmúlt években egyre inkább megnőtt, amelynek az a legfőbb oka, hogy az egészséggel kapcsolatos életminőségre (HRQoL) jelentős hatást gyakorolnak a motoros tünetekből függetlenül is [20, 21]. A Parkinson-kórban léteznek olyan NMS tünetek is, amelyek a gyógyszeres kezelés mellékhatásaként jönnek létre, ezek közé tartoznak például az impulzus kontroll zavarok (ICD) vagy az érzékszervi zavarok. A nem-motoros tünetek jelentőségét tovább növeli az a megállapítás, hogy az egészséggel kapcsolatos életminőségre (HRQoL) sokszor komolyabb hatást gyakorolnak, mint a motoros tünetek. [22, 33].

A női nem hatását a PK tüneteinek megjelenésére több tanulmány is igazolta, így azt is, hogy különbség lehet a motoros és nem-motoros tünetek megjelenési mintázatában a nemeket tekintve. Ha azonban az egészséggel kapcsolatos életminőséget vizsgáljuk, akkor a női nem hatása nincs kellő képpen tisztázva. Nagyszámú vizsgálat érvel amellett, hogy a női nem, mint önálló tényező, prediktora lehet a rosszabb életminőségnek, azonban más tanulmányok szerint ez a jelenség a nemekben eltérő nem-motoros tünettannal vezethető vissza.

5.1. CÉLKITŰZÉS

Munkacsoportommal egy nagy mintaelemszámú keresztmetszeti vizsgálat segítségével felmértük a Parkinson-kóros betegek körében jelentkező nem-motoros tünetek előfordulási gyakoriságát és súlyosságát. Ez magyar PK betegeknél szisztematikusan, nagy mintaelemszámmal eddig még nem volt vizsgálva. Ezen kívül arra is kíváncsiak voltunk, hogy az egészséggel kapcsolatos életminőséget a női nem képes-e önállóan, más nem-motoros tünetektől függetlenül is befolyásolni Parkinson-kórban.

5.2. MÓDSZEREK

5.2.1. Betegek

Keresztmetszeti vizsgálatunkban Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján kezelt 621 Parkinson-kóros beteg vett részt, a betegek diagnosztizálása a UK Brain Bank Kritériumrendszere [14] alapján valósult meg.

5.2.2. Motoros tünetek vizsgálata

A Parkinson-kór tüneteinek súlyossága a Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) magyar nyelven validált változatával [40, 41] és a Hoehn-Yahr Skálával (HYS) [42] került felmérésre.

5.2.3. Nem-motoros tünetek és az életminőség vizsgálata

Azért, hogy globális képet kapjunk a nem-motoros tünetekről, ezek felmérésére az Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) és az MDS-UPDRS skálákat használtuk [40, 41, 47].

Felmértük az éjszakai alvászavar jelenlétét és súlyosságát (a specifikus Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió, PDSS-2, skálával) [48-50], és a nappali aluszékonyságot az Epworth Aluszékonyság Skála (ESS) segítségével [51, 52]. Megvizsgáltuk a depresszió mértékét a Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skálával (MADRS), és szorongás súlyosságát a Hamilton Szorongás Skálával (HAM-A) [53], valamint az apátiát, amihez a Lille Apátia Pontozó Skálát (LARS) [54] használtuk. A neurokognitív teljesítmény mérése a következő négy különböző skálával történt: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (ACE) [55], Mini Mentál Státusz Vizsgálat (MMSE), Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) [55] és Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) [56]. A PK specifikus impulzus kontroll zavarok felmérését az Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban (QUIP) [58] segítségével térképeztük fel. Az életminőség felmérése a Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat (PDQ-39) [59] és az EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez (EQ-5D) [60] skálákkal történt.

5.2.4. Statisztikai analízis

A kapott adatok statisztikai elemzése az SPSS szoftvercsomag 22.0.1-es verziójával (IBM Inc, Armonk, NY, USA) került kiszámolásra: Azoknál a változóknál, amelyek normál eloszlást mutattak, az átlagokat és standard deviációkat tüntettük fel és Student-féle t-próbát használtunk a statisztikai különbségek felmérésére. Kategorikus változók esetén pedig Chi-négyzet (χ^2) próbát végeztünk. Az életminőséget leíró paramétereknél többszörös regresszió analízist alkalmaztunk.

5.3. EREDMÉNYEK

5.3.1. Demográfiai adatok

Vizsgálatunkban 621 PK beteg vett részt (361 férfi, életkor a vizsgálatkor: $66,9 \pm 9,2$ év, betegségstartam: $7,6 \pm 6,1$ év, 247 rigid-akinetikus, 194 tremor domináns és 180 kevert típusú PK), egymást követő, nem szelektált módon.

5.3.2. Parkinson-kór motoros tünetei

Bár a betegség indulásakor a betegségstartam, az iskolázottság és a motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) mindkét nemet tekintve hasonló mértékű volt, a férfiak nagyobb dózisu antiparkinson gyógyszerelésben részesültek a nőkhöz képest ($725,8 \pm 594,8$ mg vs. $584,7 \pm 424,5$ mg, $p=0,001$).

Az MDS-UPDRS szerint a motoros tünetek mindkét nemet hasonló mértékben gátolták összességében. (MDS-UPDRS M-EDL). Habár nem volt észlelhető különbség nemek tekintetében az axiális tünetek között, a nők körében a testtartási instabilitás (3.12. kérdés) és a járászavar (2.12. kérdés) is nagyobb mértékben volt észlelhető.

Motoros komplikáció a férfiaknál 39.9 %-ban, a nőknél pedig 34.6 %-ban volt detektálható. ($p=0,181$, χ^2 -teszt). A női nemnél a diszkinézia kifejezettebb volt (UDysRS összpontszám: $35,5 \pm 18,6$ vs. $30,1 \pm 17,4$ pont, $p=0,006$) annak ellenére, hogy antiparkinson gyógyszerelésük kisebb dózisu volt A betegnaplók eredményei hasonlóságot mutattak mindkét nemnél az ON és OFF időben, egyedül a nappali alvással töltött időben volt statisztikailag szignifikáns különbség.

5.3.3. Parkinson-kór nem motoros tünetei

A vizsgált betegek közül az nM-EDL MDS-UPDRS segítségével felmért 13 NMS tünetből átlagosan 8.08 ± 2.78 volt észrevehető. A nem-motoros tünetek súlyossága a nőknél magasabb volt, 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 alátámasztott.

Eredményeink alapján a szorongás a női nemnél gyakrabban ($85,0\%$ vs. $76,5\%$, $p=0,036$, χ^2 -teszt) és súlyosabban (HAM-A pontszám: $16,0 \pm 6,9$ vs. $12,5 \pm 6,0$, $p=0,001$) volt jelen, mint a férfiaknál. A depresszió gyakoriságát tekintve nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két nem között ($76,2\%$ vs. $73,7\%$, $p=0,386$, χ^2 -teszt), azonban a súlyosságot nézve a nők érték el magasabb értékeket (MADRS pontszám: $14,2 \pm 7,6$ vs. $11,8 \pm 8,0$, $p=0,003$). Ezeket az eredményeket alátámasztották az NMSS „Hangulatzavar” alszála adatai is, amelyek alapján a nőknél szintén súlyosabb fokú affektív tünetek voltak észlelhetőek ($15,3 \pm 12,3$ vs. $12,4 \pm 14,3$, $p=0,016$).

A PDSS-2 skála magyar validált határértéke szerint a nők $72,7\%$ -a, míg a férfiak $63,4\%$ -a szenved alvászavartól ($p=0,034$), amely zavarok gyakoribbak és sokkal súlyosabbak a nők körében ($18,3 \pm 11,1$ vs. $16,3 \pm 11,2$, $p=0,027$). Másrészt a nappali aluszékonyság a férfibetegeknél jelentkezett gyakrabban ($39,3\%$ vs. $26,9\%$, $p=0,001$) és súlyosabb ($7,8 \pm 5,0$ vs. $6,4 \pm 4,4$, $p<0,001$) formában.

Az ortosztikus problémák (amelyek vizsgálata az MDS-UPDRS 1.12-es „Ortosztatikus tünetek” kérdése és az NMSS „Kardiovaszkuláris alszála” része alapján történt) a női nemnél jelent meg gyakoribb ($71,5\%$ vs. $62,6\%$, $p=0,023$) és súlyosabb ($3,8 \pm 4,1$ vs. $2,9 \pm 3,8$ pont, $p=0,004$) formában.

Ugyanez elmondható a betegség során jelentkező fájdalomról is (vizsgálata az MDS-UPDRS 1.9-es „Fájdalom” és az NMSS 27-es „Fájdalom” kérdései alapján történt), nőbetegek körében sokkal gyakrabban ($76,5\%$ vs. $67,3\%$, $p=0,014$) és súlyosabb formában ($4,8 \pm 3,7$ vs. $2,1 \pm 3,1$, $p<0,001$) volt jelen.

A szexuális problémák a férfiak esetében gyakrabban ($31,6\%$ vs. $18,1\%$, $p<0,001$) és kifejezettebb formában ($2,9 \pm 5,8$ vs. $1,8 \pm 5,2$, $p=0,022$) voltak észlelhetőek.

Míg az apátia gyakorisága hasonlóan tekinthető mindkét nemben ($18,5\%$ vs. $21,9\%$, $p=0,279$), addig a súlyossága magasabb fokú volt a férfiaknál (LARS skála, $-20,4 \pm 10,8$ vs. $-22,8 \pm 8,9$, $p=0,004$).

A következő tüneteknél nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a két nem között: Neurokognitív tünetek (MMSE, ACE, MoCA, MDRS), az érzécsalódások előfordulása, a vizeleshez, a székeléshez, a kóros mértékű fáradékonysághoz (fatigue) és az egyéb gasztrointesztinális panaszokhoz kapcsolódó problémák.

5.3.4. Impulzus kontroll zavarok

A QUIP skála segítségével a férfiak 21.6%-ban, míg a nők 20.0%-ban sikerült észlelni az ICD problémák valamelyik fajtáját ($p=0,850$, χ^2 -teszt). Mindkét nemnél hasonló előfordulási gyakoriság volt kimutatható a patológiás játékszenvedély, a kompulzív evészavar és a punding tekintetében. Miközben a hiperszexualitás a férfiaknál szignifikánsan gyakrabban jelent meg (5% vs. 0%, $p<0.001$), addig a nők esetében pedig a kóros mértékű vásárlási kényszer mutatott gyakoribb előfordulást (18.5% vs. 6.4%, $p<0.001$).

5.3.5. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

A Schwab-England Skála (SES) szerint a hétköznapi funkciók hasonló értékeket mutattak mindkét nemben ($74,1 \pm 19,4$ vs. $75,0 \pm 16,2$ pont, $p=0,636$), azonban a nők életminősége rosszabbnak tekinthető mind az EQ-5D Index ($0,620 \pm 0,240$ vs. $0,663 \pm 0,229$, $p=0,026$), mind pedig a PDQ-39 Összesítő Index ($27,1 \pm 17,0$ vs. $23,5 \pm 15,9$, $p=0,010$) alapján.

5.3.6. Egészséggel kapcsolatos életminőséget meghatározó tényezők

Lépcsőzetes többváltozós lineáris regresszió analízist használva próbáltuk meghatározni, hogy melyek azok a klinikai változók, amelyek képesek a PDQ-39 SI értékét megállapítani. A lépcsőzetes modell alapján az MDS-UPDRS M-EDL (hatáserősség = 0,53; β = 0.883, $p<0.001$), PDSS-2 összpontszám (hatáserősség = 0.12; β = 0.260, $p<0.001$), MADRS összpontszám (hatáserősség = 0.09; β = 0.423, $p=0.002$), nem (1 = férfiak és 2 = nők kódolással, hatáserősség = 0.06; β = -3.389, $p=0.010$), MDS-UPDRS ME (hatáserősség = 0,05; β = -0.134, $p=0.012$), SES (hatáserősség = 0.04; β = -0.124, $p=0.017$), UDysRS összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = 0.166, $p=0.013$), HAM-A összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = 0.258, $p=0.019$), ACE összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = -0.118, $p=0.027$), QUIP összpontszám (hatáserősség = 0.02; β = 0.667, $p=0.029$), ESS összpontszám (hatáserősség = 0.02; β = 0.186, $p=0.038$) magyarázza a PDQ-39 SI variációját 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.

Egy következő lépcsőzetes többváltozós lineáris regresszió analízissel vizsgáltuk, hogy mely klinikai változók azok, amelyek az EQ-5D index értékét meg tudják határozni. A kiindulási változók ugyanazok voltak, mint a PDQ-39 SI meghatározásához használt változók. Az EQ-5D index modellezésekor a SES (hatáserősség = 0.47; β = 0.006, $p<0.001$), MDS-UPDRS M-EDL (hatáserősség = 0.33; β = -0.010, $p<0.001$), PDSS-2 összpontszám (hatáserősség = 0.11; β = -0.004, $p=0.013$), MDS-UPDRS ME (hatáserősség = 0.04; β = -0.002, $p=0.012$), UDysRS összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = -0.162, $p=0.016$), QUIP összpontszám (hatáserősség = 0.03; β = -0.011, $p=0.018$), MADRS összpontszám (hatáserősség = 0.02; β = -0.002, $p=0.038$) és a nem (hatáserősség = 0.04; β = 0.032, $p=0.010$) változók járultak hozzá a modellhez (konstans = 0.318, $F(4.309) = 46.547$, $p<0.001$, $R^2_{\text{adjusted}} = 0.608$).

5.4. MEGBESZÉLÉS

5.4.1. Motoros tünetek és motoros komplikációk

A férfi és női betegek között nem volt észrevehető jelentős különbség a fontosabb demográfiai változóban (életkor, betegségtartam, iskolázottság és kezesség) és a globális motoros teljesítményben. Bár a nők dopaminerg gyógyszerelése átlagosan alacsonyabbnak mondható, a motoros tünetek súlyossága (MDS-UPDRS ME) és az életvitelben okozott korlátozottsága (MDS-UPDRS ME) hasonló mértékű volt mindkét nemnél. Kiemelendő, hogy a diszkinézia mértéke sokkal súlyosabb volt a nők körében, a dopaminerg gyógyszerelés alacsonyabb dózisa ellenére is. [63-65].

Több nemzetközi kutatás szerint a női PK betegeknél a testtartási instabilitás és az elesés súlyosabb és gyakoribb formában van jelen [66-68], ezért az MDS-UPDRS 3.12-es („Testtartási instabilitás”) és 2.12-es („Járás és egyensúly”) kérdéseit külön is értékeltük. A nőket tekintve mindkét alkalmazott teszt magasabb pontszámot mutatott ezekben a kérdésekben. Az MDS-UPDRS ME és M-EDL többi kérdésében nem volt kimutatható szignifikáns különbség a nemek között.

5.4.2. Nem-motoros tünetek

Vizsgálatunk eredményei szerint a betegek 99.1%-a mutat legalább egy, a Parkinson-kórhoz kapcsolódó nem-motoros tünetet. Az MDS-UPDRS segítségével felmért 13 tünetcsoportból átlagosan 8 NMS tünet volt észlelhető betegenként, amelyek közül a kóros mértékű fáradékonyság, a szorongás, a depresszió, a nappali aluszékonyság és a fájdalom volt a leggyakoribb. Megfigyeléseink illeszkednek az irodalmi adatokhoz [70, 71].

A nemzetközi eredményekhez hasonlóan a szorongás [23, 34, 35], a fájdalom [23, 35, 36], az alvászavar és az ortosztatisztikus tünetek a női nemnél voltak gyakoribban észlelhetőek, míg a szexuális diszfunkció [23, 38, 39, 72] és a nappali aluszékonyság [23, 73] a férfiaknál fordult elő többször. Habár a depresszió gyakorisága hasonló volt mindkét nemnél [25], a depresszív tünetek súlyossága kifejezettebb volt a nők körében [74, 75]. Az apátia tünetei viszont a férfiaknál voltak súlyosabbak, annak ellenére, hogy a megjelenési gyakoriság hasonló volt a nemek között. Számos NMS tünetnél, mint például a fáradékonyságnál nem találtunk érdemi nemi különbséget a tünetek megjelenésében és súlyosságában. Ez az eredmény részben ellentétesnek tekinthető a korábbi kutatási adatokkal [23, 63, 76, 77].

Az impulzus kontroll zavaroknál bár a globális előfordulás szintjén nem volt különbség a nemek között [78, 79], előfordult néhány specifikus ICD tünet, amely sajátos nemi megjelenést mutatott (hiperszexualitás és kompulzív vásárlási kényszer) [80, 81], amelyek illeszkednek a korábbi irodalmi adatokhoz [82].

5.4.3. Az életminőséget meghatározó tényezők

A női nem életminőségre gyakorolt hatása a Parkinson-kórban nem tekinthető egyértelműnek. Bővebben részletezve, összesen négy kategóriára oszthatjuk a jelenleg elérhető irodalmi adatokat: (1) A korábbi vizsgálatok egy részében semmilyen jellegű kapcsolat nem volt észlelhető a női nem és az életminőség között [83-91, 22]. (2) Olyan

tanulmányok is napvilágot láttak, amelyek a nem, mint független tényező életminőségre gyakorolt befolyását statisztikailag nem értékelték. [92-94, 20]. (3) Az eddig publikált tanulmányok bizonyos része kimutatót nemi különbségeket a Parkinson-kóros betegek életminőségére nézve, azonban nem sikerült alátámasztaniuk a női nem önálló szerepét ebben [95, 96] (4) Azonban számos olyan tanulmány is készült, amely a női nem kedvezőtlen hatását igazolta a Parkinson-kóros betegek egészséggel kapcsolatos életminőségére nézve [97-104].

A fentebb leírtak alapján valószínűsíthető hogy a változatos, gyakran egymásnak ellentmondó eredmények mögött részben módszertani és szociokulturális okok is feltételezhetők.

Jelen vizsgálatban sikerült bebizonyítani, hogy a női nem különböző motoros és nem-motoros tüneteket képes előidézni, de önálló független tényezőként képes negatív irányba befolyásolni az életminőséget. A Parkinson-kór tüneteiben megjelenő nemi különbségek hátterében valószínűsíthetően több más ok mellett az ösztrogén összetett hatásmechanizmusa is állhat. Bonyolult hatásmechanizmusa miatt, az ösztrogén befolyásolni tudja a neurotranszmissziót, a dopamin visszavételét, termelését és ürülését. [105]. Állatokon végzett vizsgálatok eredményei alapján arra lehet következtetni, hogy az ösztrogén képes lehet kivédeni bizonyos idegsejteket érő károsodásokat [106], és lehetségesen emiatt azonosítható a férfiakban a magasabb PK incidencia. Továbbá az ösztrogén a levodopa biohasznosulásának megnövelésében is szerepet játszhat [107], ez pedig magyarázattal szolgálhat a női PK betegeknél megjelenő súlyosabb mértékű diszkinéziára, alacsonyabb dopaminerg gyógyszerelés mellett is [108].

5.4.4. A vizsgálat korlátai

Jelen vizsgálat során igyekeztünk a lehető legnagyobb pontossággal dolgozni, azonban számos faktor limitálhatja a kapott eredmények értékelését, elsősorban a tanulmány monocentrikus jellege, valamint az általunk alkalmazott és az irodalomban felhasznált tesztek különbözősége.

5.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Egy nagy elemszámú keresztmetszeti vizsgálat segítségével Magyarországon először került felmérésre a Parkinson-kórban megjelenő motoros és nem-motoros tünetek előfordulása és súlyossága. Eredményeink alapján elmondható, hogy a betegek 99.1%-ánál kimutatható valamelyik nem-motoros tünet, valamint a nem-motoros tünetek és a motoros komplikációk súlyosabb mértékben jelennek meg a nők körében, mint a férfiaknál.

Többváltozós lépcsőzetes regresszió analízissel igazolhatóvá vált, hogy a női nem önálló, a nem-motoros tünetektől független prediktora lehet az életminőségnek Parkinson-kórban. Az irodalmi adatokból és saját eredményeinkből kiindulva feltételezhető, hogy a női nem hatásáról szóló különböző eredményeket hozó, egymásnak sokszor ellentmondó vizsgálatok mögött a szociokulturális különbségek, az eltérő betegminta és az egymástól különböző tesztbattériák alkalmazása is állhat.

6. A SZORONGÁS VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN

6.1. BEVEZETÉS

A Parkinson-kór (PK) nem-motoros tünetei közül az egyik legfontosabbaknak az affektív problémák tekinthetők. Epidemiológiai tanulmányok szerint a szorongásos zavarok gyakoribbak a depressziónál is, előfordulásuk 25-49% közé tehető [109, 110]. A szenvedésérzés mellett a szorongásnak súlyos hatása van a mindennapi életre és az egészséggel kapcsolatos életminőségre (health-related quality of life – HRQoL) nézve is [89].

A Parkinson Szorongás Skála (PAS) egy 12 kérdéses kérdőív, amely egyaránt alkalmazható beteg által kitöltött (önkitöltős verzió), és képzett szakember által felvett (ún. megfigyelő verzió) formában is. A teszt három különböző alskálára bontható, amelyek a következők: Tartós szorongás (5 kérdés), Időszakosan jelentkező szorongás (4 kérdés) és Elkerülő magatartás (3 kérdés) [114]. Mindegyik kérdés egy öt fokú Likert skálán mér, ahol a "0" jelentése "nem vagy soha", a "4" jelentése pedig "súlyos vagy szinte mindig". Ezek alapján történik a pontozás is, így a maximum elérhető pontszám 48 pont. A kérdőív nemzetközi, keresztmetszeti és multicenter validációja (360 PD beteg bevonásával) alapján, a PAS jobb klinimétrikus tulajdonságokkal rendelkezik, mint bármilyen létező skála, így jogosan nevezhető egy tömör, de valid és magasan megbízható eszköznek a szorongás jelenlétének igazolására és a súlyosságának mérésére.

Kutatócsoportommal azt a célt tűztük ki, hogy elvégezzük a PAS magyar nyelvű validációját, majd ennek segítségével egy keresztmetszeti vizsgálat keretein belül felmérjük a szorongás gyakoriságát és súlyosságát egy nagy elemszámú, magyar Parkinson-kóros betegmintán.

6.2. ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK

6.2.1. Vizsgálati személyek

Míg a kutatás validációs részébe 190, a PD klinikai kritériumait teljesítő beteg lett bevonva, addig további 590 PK beteg vett részt a kutatás azon részében, amely a szorongás gyakoriságát vizsgálta. A demográfiai adatok felvétele mellett betegspecifikus adatok is feljegyzésre kerültek.

6.2.2. A magyar nyelvű Parkinson Szorongás Skála validációja

A fordítás során elsőként két magyar anyanyelvű, de angolul folyékonyan beszélő személy egymástól függetlenül lefordította a kérdőívet magyar nyelvre, majd egy angolul beszélő pszichológus visszafordította őket angolra. Ezután az eredeti és a visszafordított verziók összehasonlítása és az esetleges eltérések kijavítása történt, hogy létrejöhessen a

magyar nyelvű Parkinson Szorongás Skála. A nagyobb mintán történő tesztelés előtt, a kérdőív kitöltésre került egy kis létszámú, 25 fős betegmintán az ún. "cognitive briefing", azaz a kérdőív érthetőségének, valamint a kérdések elfogadhatóságának vizsgálata érdekében.

6.2.2.1. Neurológiai és neuropszichológiai értékelés

A Parkinson-kórhoz köthető tünetek általános súlyossága az MDS-UPDRS [69, 118] validált, magyar verziójával került kiértékelésre. Az MDS-UPDRS részeként a Hoehn-Yahr Skála is felvételre került a PK súlyosságának azonosítása érdekében. A betegség súlyossága alapján három kategória került létrehozásra: enyhe (HYS 1 és 2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4 és 5) [119, 120].

Az MDS-UPDRS részeként felvett nM-EDL kérdései 13 nem-motoros tünet (köztük a depresszió és a szorongás) jelenlétének és súlyosságának megállapítására vonatkozik [69]. A nem-motoros tünetek általános vizsgálata érdekében a Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) [122, 123] is felvételre került. A depresszió súlyosságának vizsgálata a Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála (MADRS) [124] validált, magyar változatával, valamint a Beck Depresszió Kérdőívvel történt. A szorongást a Hamilton Szorongás Skálával (HAM-A) [53] és a Parkinson Szorongás Skálával mértük fel, míg az apátiát a Lille Apátia Skálával (LARS) [125] vizsgáltuk.

Az enyhe- vagy major neurokognitív zavar jelenlétét validált neurokognitív tesztek segítségével [126] (Montreal Kognitív Felmérés: vágópontok <23.5 és <20.5, valamint Mattis Demencia Becslő Skála, vágópontok: <139.5 és <132.5) [127, 128] segítségével szűrtük. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL) a betegség-specifikus PDQ-39 Összesítő Indexe (PDQ-39 SI) [129, 130] segítségével vizsgáltuk. A validációs szakasz következő részében képzett szakember által felmérésre került a szorongás előfordulása a betegek körében a DSM-5 kritériumai [117] alapján.

6.2.2.2. Statisztikai elemzés

Azoknál a változóknál, amelyek követték a normál eloszlást (pl. a kor és a betegségtartam), az átlag \pm szórás (SD) kiszámításra került. Az adatok minősége a kiszámítható adatok arányának felelt meg. A hiányzó adatok elfogadható mennyiségi kritériuma <10% [131] volt. Az elfogadhatóság szempontjából a padló- és plafon hatást 15% alatt kellett tartani [132], valamint a *skewness* kiterjedése -1 és +1 között kellett, hogy legyen [133].

A faktoranalízis elvégezhetőségének ellenőrzésére, a KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) érték kiszámítása történt meg. A KMO 0.60 feletti értéke a minimum követelmény, míg ha ez az érték 0.90 felett van, abban az esetben kiválóan mondható a faktoranalízis szempontjából. Csak azokat a faktorokat tekintettük elfogadhatónak, amelyek Eigen-értéke 1-nél nagyobb volt.

A kutatásunkban a belső konzisztencia mérése négy különböző megközelítés alapján történt [135]: (1) Cronbach α (azaz megbízhatósági koefficiens: 0.70-nél magasabb

legyen)[136]. (2) Diszkriminációs érték (corrected item-total correlation: 0.30-nál magasabb legyen mindegyik itemnél). (3) Item homogenitás koefficiens (0.30-nál magasabb legyen). (4) Teszt-reteszt tulajdonságok (Intra-class Korrelációs Koefficiens, azaz ICC: 0.6-nál magasabb legyen)[49]. A PAS teszt-reteszt tulajdonságait a betegek egy alcsoportjánál (n=89) mértük, egy nappal az első vizsgálat után.

Kutatásunkban a validitás megállapítása három különböző módszer alapján zajlott:

- Konvergens validitás: A PAS összpontszáma és az alsóskálák pontjai az MDS-UPDRS 'Szorongás' itemjével és a HAM-A-val került összehasonlításra. A korrelációhoz Spearman rang-korrelációs koefficiensok kerültek kiszámításra.
- Belső validitás: a tartományok (alsóskálák) közti korreláció értéke nem lehet túl alacsony ($r_s < 0.300$), sem pedig túl magas ($r_s > 0.700$) [138].
- Divergens validitás: A PAS diszkriminatív validitását az apátiával (Lille Apátia Becslő Skála), a depresszív tünetekkel (BDI és MADRS) és a kognitív funkcionálással (MoCA) vetettük össze, Spearman rang-korrelációs koefficiensok kiszámolásával. [114].

A PAS pontossága a mérés standard hibája (SEM) alapján lett megbecsülve, ahol a nemzetközi elvárásoknak megfelelően a SEM értéke kevesebbnek kell hogy legyen, mint a standard szórás fele.

Annak érdekében, hogy a PAS összpontszámának az a határértéke megállapítható legyen, amely megbízhatóan elkülöníti a szorongó és nem szorongó PK betegeket, ROC (Receiver Operating Curve) analízist alkalmaztunk. A betegeket a DSM-5 szorongásos zavarok kritériumai alapján kategorizáltuk, ez a kategorizáció szolgált állapotváltozóként, míg a tesztváltozó a PAS összpontszáma volt. A legmegfelelőbb határérték az a pont, ahol a ROC görbe a legközelebb található a (0,1) ponthoz. Emellett a görbe alatti terület, a specificitás, a szenzitivitás és a pozitív és negatív valószínűségi arányok is kiszámításra kerültek az optimális határérték meghatározásának érdekében. Az egész populáció számára optimális küszöb megállapítása után külön határértékeket is kiszámoltunk a különböző betegsúlyossági kategóriáknak megfelelően.

Minden statisztikai analízis az IBM SPSS szoftver segítségével történt (24.0.0.1. verzió, IBM Inc., Chicago, USA). A statisztikai szignifikancia szint 5%-ra let beállítva.

6.2.3. A szorongás gyakoriságának meghatározása magyar Parkinson-kóros betegek körében

Felhasználva szorongás megjelenéséhez köthető, újonnan megállapított határértékeket, egy nagy számú Parkinson-kóros betegmintán történő szűrővizsgálatot végeztünk (n=590). A szorongás gyakoriságának és súlyosságának mérése a PAS önkitöltős verziójával történt.

6.3. EREDMÉNYEK

6.3.1. A magyar Parkinson Szorongás Skála validációja

A vizsgálati populáció 190 PK betegből állt, egyikőjük sem rendelkezett major neurokognitív zavarral.

A KMO érték elég magasnak bizonyult (0.909) a faktoranalízis elvégzéshez. A Scree-teszt egy három-faktoros megoldást javasolt, amely a varianciák 67.6%-át magyarázta. Ezután főkomponens-elemzést használva (Promax rotációval) ugyanazt a faktorstruktúrát sikerült azonosítani, mint az eredeti angol nyelvű PAS skálái találtak.

A Cronbach's α értékei az összpontszámot és a három altartományt tekintve elfogadhatóak voltak (0.935, 0.897, 0.828, és 0.724). Mindegyik kérdés elérte a 0.30-as küszöböt a diszkriminációs értékeknél. A belső homogenitás index értékei megfelelőek voltak mind a három altartományban és az összpontszámánál is. A PAS összpontszáma magas Spearman rang-korrelációs koefficiens értéket mutatott a HAM-A-val és az MDS-UPDRS 'Szorongás' kérdésével (0.618 and 0.602). A PAS alskáláinak belső validitása elfogadhatóan bizonyult (r_s értékek 0.300-0.700 tartományon belül). A teszt-reteszt validitás szintén megfelelő volt (ICC = 0.824). A diszkriminációs tulajdonságok figyelembe vételével a PAS összpontszáma gyenge korrelációt mutatott a LARS-sal ($\rho= 0.226$, $p<0.05$), a MoCA-val ($\rho= -0.185$, $p<0.05$) és közepes korreláció volt felfedezhető a depresszióval (MADRS, $\rho= 0.536$, $p<0.05$, és BDI $\rho= 0.586$, $p<0.05$, a teljes populációt tekintve). Azoknál a betegeknél, akik nem mutattak szorongást, az ρ értékek 0.219 és 0.317 voltak a MADRS-nál és a BDI-nél, míg a szorongásos betegeknél ezek az értékek 0.504 és 0.584-re növekedtek. Ezek a diszkriminációs értékek hasonlóak voltak a PAS eredeti validációs vizsgálatához [114] és az olasz nyelvű validációs tanulmány eredményeihez is [115]. A pontosság elfogadható volt, mind az alskálák, mind pedig a PAS összpontszáma tekintetében.

A DSM-5 kritériumai alapján 78 betegnek (41.1%) volt szorongásos zavara. 52 betegnél (27.3%) volt felfedezhető agorafóbia, 48 betegnél (25.3%) szociális fóbia és 31 betegnek (16.3%) voltak pánikzavarai.

A cut-off érték, amelyik a PAS skálán a legjobban választotta el a szorongást annak hiányától, 12.5 pont volt. Így a ha a PAS pontszám 13, vagy a feletti, az a szorongás meglétére utalhat (szenzitivitás: 88.6%; specificitás: 79.9%; pozitív valószínűségi arány: 2.64; negatív valószínűségi arány: 0.17). A görbe alatti terület (AUC) értéke 0.847 volt, míg a ROC analízis is megállapította a statisztikai szignifikancia szintet ($p<0.001$). Az enyhe, közepes és súlyos betegségstádiumok optimális küszöbértékei némileg különböztek (10.5; 12.5; 13.5). Ezt követően mindegyik alskála legoptimálisabb küszöbértékének kiszámolása is megtörtént (**6.2. táblázat**).

6.1. táblázat. A szorongás detektálásának optimális cut-off értékeinek kiszámolása a ROC analízis alapján.

Skála	Klinikai megfelelés	Határérték	Szenzitivitás	Specifititás	AUC	p-érték
PAS összpontszám	Bármilyen szorongásos zavar	12.5	88.6%	79.9%	0.847	p<0.001
Tartós szorongás alskála	Generalizált szorongásos zavar	9.5	89.3%	81.2%	0.875	p<0.001
Időszakosan jelentkező szorongás alskála	Pánik zavar	4.5	92.1%	81.5%	0.921	p<0.001
Elkerülő magatartás alskála	Elkerülő szorongásos zavarok	3.5	78.4%	82.4%	0.835	p<0.001

Az elkerülő magatartással jellemezhető szorongásos zavarok: agorafobia és szociális fóbia (itt együttvéve, mint elkerülő szorongásos zavarok)

Rövidítések: ROC, receiver operating characteristics; AUC, area under the curve; PAS, Parkinson Anxiety Scale.

6.3.2. A szorongás előfordulása magyar PD betegek körében

Az általános küszöbérték alapján (12.5 pont), szorongás 211 betegnél jelentkezett (35.8%). Míg a tartós szorongás 172 betegnél (29.2%) volt megfigyelhető, addig csupán 122 résztvevőnél (20.7%) volt mérhető időszakosan megjelenő szorongás, és 99 betegnek (16.8%) volt elkerülő szorongásos zavara. A szorongásos betegeknél súlyosabb Parkinson-kórhoz köthető tünetek voltak észrevehetőek (magasabb pontot értek el az MDS-UPDRS összes skáláján), súlyosabb depresszív tüneteik voltak (BDI és MADRS), valamint a neurokognitív teljesítményük (MDRS és MoCA) és az egészséggel kapcsolatos életminőségük (HRQoL - PDQ-39 alapján) is rosszabb volt.

6.4. MEGBESZÉLÉS

Jelen kutatás célja a magyar önkitöltős Parkinson Szorongás Skála validálása volt, vizsgálva a kérdőív alapvető klinikai jellemzőit. A másik célkitűzés a szorongás előfordulásának és súlyosságának a felmérése volt magyar Parkinson-kóros betegek körében. A skála standard módon történő lefordítása és visszafordítása után megkezdődött a nagy és változatos (a minimálistól a súlyosig terjedő) betegmintán történő klinikai alapú validációs vizsgálat. Az eredmények kiváló adatminőséget, magas megbízhatóságot, validitást és pontosságot mutattak, amelyek összeegyeztethetők az eredeti [114] és a későbbi olasz [115] validációs vizsgálatok eredményeivel.

A létrejött határérték alapján a magyar PK betegek körében a szorongás gyakorisága 35.8%, amely illeszkedik a nemzetközileg publikált tartományba [109, 110]. Hasonlóan a korábbi eredményekhez, azt is sikerült megállapítani, hogy a szorongás jelenléte összekapcsolódik a rosszabb motoros és kognitív teljesítménnyel és a súlyosabban sérült egészséghez köthető életminőséggel [139, 140].

6.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A magyar betegek által kitöltött Parkinson Szorongás Skála egy valid, magasan megbízható és szenzitív eszköz a szorongásos tünetek jelenlétének és súlyosságának

vizsgálatára. Bár az általunk létrehozott egységes küszöbérték képes lehet hatékonyan azonosítani a szorongásos betegeket, a különböző betegségstádiumoknak megfelelő küszöbértékek is felhasználhatók a szorongás szűrésére a betegség adott szakaszaiban.

7. IMPULZUS KONTROLL ZAVAROK ÉS AZ INTERNET ADDIKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓRBAN

7.1. BEVEZETÉS

Bár az impulzus kontroll zavarokat (ICD) és a hozzájuk köthető viselkedésformákat egyre gyakrabban tekintik az antiparkinson gyógyszerterápiák mellékhatásának [141], az újabb kutatások kimutatták, hogy a patológiás játékszenvedély, a vásárlási kényszer, a kompulzív evészavar és a hiperszexualitás gyógyszeres kezelés nélküli Parkinson-kóros betegeknél is megjelenhet [142]. Mivel az impulzus kontroll zavarokkal rendelkező Parkinson-kóros betegek (PK-ICD) általában szégyellik a különböző kompulzív viselkedéseiket, a többségük megpróbálja eltitkolni vagy tagadni ezeket a számukra kontrollálhatatlan problémákat. Éppen ezért a pontos és korai felismerése ezeknek a tüneteknek nagy kihívást jelent a klinikumban.

Elemelve a pécsi PTE-KK Neurológiai Klinika PK-ICD betegeinek történetét és viselkedését, megfigyelhető volt, hogy a többségük az internetet használta a kóros játékszenvedélyük vagy hiperszexuális viselkedésük véghezviteléhez. Sőt, a kóros mértékű vásárlási kénysertől szenvedő PK-ICD betegek egy része előnyben részesítette az online vásárlást a hagyományos vásárlási módokkal szemben.

Feltételeztük, hogy a túlzott internethasználat indikátora lehet az ICD jelenlétének, következésképpen egy hozzáadott, a problémás internethasználatot szűrő eljárás segíthet a PK-ICD betegek szenzitívebb és korábbi szakaszban történő felismerésében. Ezek alapján kutatócsoportommal megterveztünk egy kitekintő vizsgálatot, tesztelve azt a hipotézist, miszerint a túlzott internethasználat vagy internetfüggőség szűrése javíthatja a PK-ICD betegek azonosítását.

7.2. ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK

A kutatásban 150 PK beteg vett részt, akik megfeleltek az UK Brain Bank kritériumainak, és nem rendelkeztek ismert ICD-vel. Az ICD szűrése minden vizsgálati személynél a következőképpen történt:

- Átfogó neuropszichológiai vizsgálat a kognitív képességek, a depresszió, a szorongás és az apátia felmérése érdekében (Montreal Kognitív Felmérés, MoCA [127, 128], a Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála, MADRS [126], a Parkinson Szorongás Skála, PAS [145], és a Lille Apátia Pontozó Skála, LARS[146]).
- A QUIP betegek által történő kitöltése.
- Tudva a neuropszichológiai tesztek és a QUIP eredményeit, egy magasan képzett klinikai szakember segítségével felvételre kerül a mMIDI.

- A DSM-5 kritériumai alapján a patológiás játékszenvedély [117] és a kompulzív evészavar [117], a hiperszexualitás és a kóros vásárlási kényszer pedig a javasolt kritériumok [147] alapján került megállapításra, így a betegek kategorizálhatóvá váltak abban a tekintetben, hogy rendelkeznek-e valamilyen impulzus kontroll zavarral. Ezt a megközelítést neveztük **standard megközelítésnek**.
- Az International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society által kidolgozott Egységesített Parkinson Pontozó Skála MDS-UPDRS, [118] és az Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála, UDysRS [148] felvétele. Ezeknek az eszközöknek nem csak a betegek felmérésében volt szerepe, hanem abban is, hogy, ha lehetséges, elterelje a figyelmüket az ICD-vel kapcsolatos témákról.
- A betegek internet használati szokásainak felmérése a Problémás Internethasználat Kérdőív segítségével (PIUQ) [149].
- Ezek után az mMIDI újrafelvétele a korábbiakban is közreműködő klinikai szakember segítségével, úgy, hogy a szakember már tudja a QUIP és a PIUQ eredményeit. Ha túlzott internethasználat figyelhető meg, különböző specifikus kérdések is elhangzanak az internethez köthető szokásokról Az internetfüggőség megállapítása a javasolt kritériumok alapján történt [150]; míg a túlzott internethasználat definíciója a következő volt: Olyan túlzó mértékű használata az internetnek, ami még nem meríti ki az internetfüggőség kritériumait. Ezt követően a betegeket újbóli kategorizáltuk a PK-ICD alapján (**standard+PIUQ megközelítés**).

A két ICD szűrőeljárás összehasonlítása (standard vs. standard+PIUQ) nem-parametrikus tesztekkel történt (IBM SPSS, 24.002. verzió, Armonk, NY).

7.3. EREDMÉNYEK

A 150 Parkinson-betegből csupán 106 személy (70.7%) számolt be bármilyen internethasználatról.

A standard értékelő megközelítés alapján patológiás játékszenvedély 3 betegnél volt azonosítható. Tudva a problémás/túlzott internethasználatra vonatkozó szűrés eredményeit, 6 további betegnél sikerült azonosítani online szerencsejátékhoz köthető problémákat. A standard+PIUQ megközelítés statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt. ($p=0.031$, McNemar teszt). A PIUQ által azonosított szerencsejátékot űző PK-ICD betegeknek rövidebb betegségtartama (6.2 ± 3.4 hónap vs. 18.4 ± 7.6 hónap, $p<0.05$) és enyhébb tüneteik voltak, miközben az ICD kevésbé járt komolyabb következményekkel, mint azoknál a betegeknél, akiket a standard megközelítés alapján sikerült azonosítani.

Kompulzív szexuális problémák két személynél voltak detektálhatók a standard megközelítés segítségével, azonban a túlzott internethasználatot is figyelembe véve másik hat betegnél volt diagnosztizálható a hiperszexualitás. Ezek alapján újra a standard+PIUQ szűrőeljárás volt jobbnak tekinthető (8 vs. 2 beteg, $p=0.031$, McNemar teszt). Azok a betegek, akik a PIUQ segítségével lettek szűrve, kétségtelenül enyhébb ICD-hez köthető

problémákat és következményeket mutattak.

Mindkét szűrőeljárás ugyanolyan számú beteget azonosított a kompulzív evészavar tekintetében.

A standard megközelítés hét betegnél állapított meg kóros mértékű vásárlásfüggőséget, míg a standard+PIUQ megközelítés összesen 8 résztvevőnél. ($p=1.000$, McNemar teszt).

A hobbizmus, punding és más kompulzív problémák összesen 7 esetben voltak azonosíthatók a QUIP és a mMIDI segítségével. Ebben az esetben internetfüggőség egyik betegnél sem volt diagnosztizálható önmagában. A standard+PIUQ megközelítést használva összesen 13 beteg volt azonosítható, közülük öt betegnél sikerült azonosítani internetfüggőséget. Ezek alapján a standard+PIUQ megközelítés statisztikailag szignifikánsan jobb volt ($p=0.031$, McNemar teszt).

Míg a standard megközelítés összesen 19 beteget azonosított a 106-ból (17.9%) valamelyik fajta ICD-vel, addig a standard+PIUQ szűrőeljárás 29 beteget talált (27,4%). Ezek alapján elmondható, hogy a standard+PIUQ szűrőeljárás szignifikánsan hatékonyabbnak tekinthető ($p=0.004$, McNemar teszt).

A PK-ICD betegeknél nemcsak a teljes PIUQ pontszám volt magasabb (32.2 ± 5.4 vs. 19.2 ± 0.4 , $p<0.001$), hanem az MDS-UPDRS mindennapi életvitel nem-motoros tüneteit mérő része, illetve a dopamin agonista levodopa ekvivalens dózis értéke is.

7.4. MEGBESZÉLÉS

A pilot-tanulmányunk eredménye azt sugallja, hogy a PIUQ teszttel történő problémás internethasználatra való szűrés egy hatékonyan és könnyen alkalmazható kiegészítő módszer, amelynek segítségével a PK-ICD betegek hatékonyabban és talán korábbi stádiumban azonosíthatók. Továbbá az eredmények alapján elmondható, hogy a patológiás játékszenvedély (főleg az online szerencsejáték és fogadás), a hiperszexualitás, a hobbizmus/punding és az internetfüggőség önmagában hatékonyabban azonosítható a PIUQ segítségével.

7.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Pilot-tanulmányunk eredményei támogatják azt a feltevést, mely szerint az internetfüggőségnek, vagy az internet túlzott használatának hatékony kiszűrése a Parkinson-kóros betegpopuláción belül segíthet azonosítani az impulzus kontroll zavarokhoz köthető kóros viselkedési módokat nagyobb pontossággal és feltételezhetően korábbi stádiumokban. Azonban további longitudinális és multi-center kutatások lennének szükségesek ahhoz, hogy ennek a szűrőeljárásnak a hatékonyságát még pontosabban meghatározzuk.

8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A klinikai kutatásaim eredményei az alábbiak:

- Magyarországon először mértük fel nagy beteganyagban (N=621) a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek a gyakoriságát és súlyosságát. Eredményeink hozzájárulnak annak a klinikai kérdésnek az eldöntéséhez, hogy a női nem, mint egy önálló, független faktor rosszabb életminőséget jelez elő Parkinson-kórban.
- Elvégeztünk a Parkinson Szorongás Skála magyar mintán történő validációját, így egy valid, magasan megbízható és szenzitív eszközt kaptunk a szorongásos tünetek jelenlétének és súlyosságának vizsgálatára Parkinson-kórban.
- Magyarországon először egy nagy elemszámú, Parkinson-kóros betegmintán felmértük a szorongás gyakoriságát és súlyosságát.
- Igazoltuk, hogy a túlzott internet használat szűrésével hatékonyabban azonosíthatók az impulzus kontroll zavarok jelenléte. Feltételezésünk szerint, az internet használat felmérésével nemcsak nagyobb pontossággal azonosíthatók az ICD problémák, hanem korábbi stádiumokban.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kovács Norbertnek, az elmúlt három évben nyújtott támogatását, továbbá köszönöm a munkacsoportomnak, kollégáimnak a PTE Neurológiai Klinikáról, és külön köszönöm a PTE Neurológiai Klinika két Parkinson nővérének, Balázs Évának és Takács Katalinnak a sok segítséget, amit tőlük kaptam.

A kutatások megvalósulását támogató pályázatok:

EFOP-3.6.1-16-2016-00004

EFOP-3.6.2-16-2017-00008

ÚNKP-19-3-III-PTE-386

10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

10.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- **Kovács M**, Makkos A, Aschermann Zs, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, Karadi K, Kovacs N. 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. **IF: 1.702** Besorolás: Q2
- **Kovács M**, Makkos A, Weintraut R, Janszky J, Kovacs N. Prevalence of anxiety among Hungarian subjects with Parkinson's disease. BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2017; Paper 1470149. 7p. **IF: 2.088** Besorolás: Q2
- **Kovacs M**, Makkos A, Pintér D, Juhász A, Darnai G, Karádi K, Janszky J, Norbert K. Screening for problematic Internet use may help identify impulse control disorders in Parkinson's disease. BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2019 Paper: 4925015 , 8 p. (2019) **IF: 1.908** Besorolás: Q2

10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

1. Kovács, Norbert ; Pál, Endre ; Makkos, Attila ; Kovács, Márton ; Pintér, Dávid. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease:a randomized, double-blind and controlled trial. BRAIN STIMULATION 12 : 2 pp. 409-409. , 1 p. (2019)
2. 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 58 pp. 79-82. , 4 p. (2019)
3. Makkos-Weisz, Attila ; Kovács, Norbert ; Pál, Endre ; Kovács, Márton ; Pintér, Dávid. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. MOVEMENT DISORDERS 34 : Suppl S2 p. S393 (2019)
4. Pintér, Dávid ; Makkos, Attila ; Kovács, Márton ; Janszky, József ; Kovács, Norbert. Minimal Clinically Important Difference for the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire. MOVEMENT DISORDERS 34 : 5 pp. 759-760. , 2 p. (2019)
5. Pintér, Dávid ; Kovács, Márton ; Harmat, Márk ; Juhász, Annamária ; Janszky, József ; Kovács, Norbert. Trimetazidine and parkinsonism: a prospective study. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 62 pp. 117-121. , 5 p. (2019)
6. Lucza, Tivadar ; Ascherman, Zsuzsanna ; Kovacs, Marton ; Makkos, Attila ; Harmat, Mark ; Juhasz, Annamaria ; Janszky, Jozsef ; Komoly, Samuel ; Kovacs, Norbert ; Dorn, Krisztina et al. Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Parkinson's Disease. BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2018 Paper: 5932028 , 9 p. (2018)
7. 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. , 5 p. (2018)
8. Darnai, G ; Szolcsányi, T ; Hegedüs, G ; Kincses, P ; Kállai, J ; Kovács, M ; Simon, E ; Nagy, Zs ; Janszky, J. Hearing Visuo-tactile Synchrony - Sound-Induced Proprioceptive Drift in the Invisible Hand Illusion. BRITISH JOURNAL OF PSYCHOLOGY 108 : (1) pp. 91-106. , 16 p. (2017)
9. 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. , 5 p. (2017)
10. 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. , 8 p. (2017)
11. Juhász, A ; Aschermann, Z ; Acs, P ; Janszky, J ; Kovacs, M ; Makkos, A ; Harmat, M ; Tenyi, D ; Karadi, K ; Komoly, S et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 24 : Suppl. 1 pp. 300-301. , 2 p. (2017)
12. Juhász, A ; Deli, G ; Aschermann, Z ; Janszky, J ; Harmat, M ; Makkos, A ; Kovács, M ; Komoly, S ; Balás, I ; Dóczi, T et al. How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease? EUROPEAN NEUROLOGY 77 : 5-6 pp. 281-287. , 7 p. (2017)
13. Juhász, Annamária ; Aschermann, Zsuzsanna ; Ács, Péter ; Janszky, József ; Kovács, Márton ; Makkos, Attila ; Harmat, Márk ; Tenyi, Dalma ; Karádi, Kázmér ; Komoly, Sámuel et al. 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. , 8 p. (2017)

14. 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. , 10 p. (2017)
15. Kovacs, N ; Juhasz, A ; Zsuzsanna, A ; Janszky, J ; Kovacs, M ; Harmat, M ; Karadi, K ; Makkos, A ; Takats, A ; Toth, A et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in advanced Parkinson's disease. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 381 : S pp. 123-124. , 2 p. (2017)
16. Kovacs, N ; Juhasz, A ; Aschermann, Z ; Acs, P ; Janszky, J ; Kovacs, M ; Makkos, A ; Harmat, M ; Tenyi, D ; Katadi, K et al. 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 : Suppl. 2 Paper: 1430 , 1 p. (2017)
17. A, Makkos ; M, Kovács ; J, Janszky ; N, Kovacs. Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST). EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23 : Suppl 1 p. 834 (2016)
18. Kovacs, M ; Deli, G ; Aschermann, Z ; Acs, P ; Bosnyak, E ; Janszky, J ; Makkos, A ; Komoly, S ; Kovacs, N. More frequent presence of non-motor symptoms among Hungarian Parkinson's disease patients. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23 : Suppl. 2 pp. 650-650. , 1 p. (2016)
19. 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 pp. S517-S517. (2016)
20. 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)
21. 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. pp. e8-e8. (2016)
22. 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)
23. N, Kovacs ; G, Deli ; M, Kovács ; A, Makkos ; I, Balás. EP 42. Bilateral subthalamic deep brain stimulation can help preserve working capabilities in Parkinson's disease. CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY 127 : 9 p. e193 (2016)
24. 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 pp. 504-504. , 1 p. (2016)
25. 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. , 9 p. (2016)
26. Deli, Gabriella ; Balás, István ; Dóczy, Tamás ; Janszky, József ; Karádi, Kázmér ; Aschermann, Zsuzsanna ; Nagy, Ferenc ; Makkos, Attila ; Kovács, Márton ; Bosnyák, Edit et al. Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status In Parkinson's Disease. PARKINSONS DISEASE 2015 Paper: 936865 , 8 p. (2015)
27. Deli, Gabriella ; Aschermann, Zsuzsanna ; Ács, Péter ; Bosnyák, Edit ; Janszky, József ; Faludi, Béla ; Makkos, Attila ; Kovács, Márton ; Komoly, Sámuel ; Balás, István et al. Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE 5 : 2 pp. 361-368. , 8 p. (2015)
28. Horváth, Krisztina ; Aschermann, Zsuzsanna ; Ács, Péter ; Deli, Gabriella ; Janszky, József ; Komoly, Sámuel ; Karádi, Kázmér ; Kovács, Márton ; Makkos, Attila ; Faludi, Béla et al. Minimal clinically important difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). PARKINSONS DISEASE 2015 Paper: 970534 , 8 p. (2015)
29. Lucza, Tivadar ; Karádi, Kázmér ; Komoly, Sámuel ; Janszky, József ; Kállai, János ; Makkos, Attila ; Kovács, Márton ; Weintraut, Rita ; Deli, Gabriella ; Aschermann, Zsuzsanna et al. Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. ORVOSI HETILAP 156 : 23 pp. 915-926. , 12 p. (2015)

11. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] *Bereczki D (2010)* The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 290-293.
- [2] *Parkinson J (2002)* An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, 223-236; discussion 222.
- [3] *Hidasi E (2010)* A Parkinson-kór modern szemlélete. *Lege artis medicinae* 20, 825-829.
- [7] *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015)* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 1591-1601.
- [9] *Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G (2014)* Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 454-462.
- [14] *Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK (2003)* Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 18, 467-486.
- [15] *Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999)* Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56, 33-39.
- [16] *Daniel SE, Lees AJ (1993)* Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 39, 165-172.
- [17] *Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT (2008)* The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 23, 2398-2403.
- [18] *Chaudhuri KR, Schapira AH (2009)* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8, 464-474.
- [20] *Santos-García D, de la Fuente-Fernandez R (2013)* Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 332, 136-140.
- [21] *Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR (2011)* The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 399-406.
- [22] *Kadastik-Eerme L, Rosenthal M, Paju T, Muldmaa M, Taba P (2015)* Health-related quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study focusing on non-motor symptoms. *Health Qual Life Outcomes* 13, 83.
- [23] *Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, Borges V, Trenkwalder C, Aarsland D, Brooks DJ, Ray Chaudhuri K (2012)* Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 259, 1639-1647.
- [25] *van der Hoek TC, Bus BA, Matui P, van der Marck MA, Esselink RA, Tendolkar I (2011)* Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci* 310, 220-224.
- [34] *Leentjens AF, Du Jardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE (2011)* Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 26, 484-492.
- [35] *Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, Huang R, Zhao B, Wu Y, Shang HF (2013)* Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease--a study from Southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 961-965.
- [36] *Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E (2009)* Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 141, 173-177.
- [38] *Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, Kozlova E, Orlev Y, Molshatzki N, Strauss H, Hassin-Baer S (2014)* Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 1085-1088.
- [39] *Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson P, Nithi K, Wade-Martins R, Talbot K, Ben-Shlomo Y, Hu MT (2014)* The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 99-105.
- [40] *Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N (2007)* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22, 41-47.
- [41] *Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivenyi P, Dibo G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, Kovács N (2014)* Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? *Ideggyogy Sz* 67, 129-134.
- [42] *Hoehn MM, Yahr MD (1967)* Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427-442.
- [47] *Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogg B, Trenkwalder C (2002)* The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 629-635.
- [48] *Trenkwalder C, Kohonen R, Hogg B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, Hulsman J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR (2011)* Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 26, 644-652.
- [49] *Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Karadi K, Komoly S, Faludi B, Kovacs N (2014)* Test-Retest Validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). *J Parkinsons Dis* 4, 687-691.

- [50] Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Karádi K, Késmárki I, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E, Komoly S (2016) Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms* 14, 63-73.
- [51] Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, Faludi B (2013) Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 333, e139.
- [52] Pál E, Nagy F, Aschermann Z, Balázs É, Kovács N (2010) The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *MOVEMENT DISORDERS* 25, 2311-2317.
- [53] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P (2011) Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 26, 407-415.
- [54] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L (2006) The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 579-584.
- [55] Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K (2012) 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* 18, 553-556.
- [56] Lucza T, Karádi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, Kovacs N (2015) Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015, 983606.
- [58] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, Adler CH, Potenza MN, Miyasaki J, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Stern MB, Voon V (2009) Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 1461-1467.
- [59] Fazekas G, Kulmann L (2001) Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja [Hungarian adaption of the PDQ-39 in Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 54, 42-44.
- [60] Szende A, Nemeth R (2003) A magyar lakosság egészségi állapotához kapcsolódó életminősége. *Orv Hetil* 144, 1667-1674.
- [63] Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM (2000) Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 102, 37-43.
- [64] Roland KP, Jakobi JM, Powell C, Jones GR (2011) Factors related to functional independence in females with Parkinson's disease: a systematic review. *Maturitas* 69, 304-311.
- [65] Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC (1998) Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21, 118-121.
- [66] Rascol O, Perez-Lloret S, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destee A, Meissner WG, Tison F, Negre-Pages L (2015) Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 122, 1447-1455.
- [67] Grimbergen YA, Schrag A, Mazibrada G, Borm GF, Bloem BR (2013) Impact of falls and fear of falling on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 3, 409-413.
- [68] Michalowska M, Fiszler U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K (2005) Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. *Funct Neurol* 20, 163-168.
- [69] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129-2170.
- [70] Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M (2011) Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 113, 11-13.
- [71] Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed MA, El Beh KM (2013) Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 673-677.
- [72] Picillo M, Amboni M, Erro R, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Santangelo G, De Rosa A, De Michele G, Santoro L, Orefice G, Barone P, Pellecchia MT (2013) Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naive Parkinson's disease. *J Neurol* 260, 2849-2855.
- [73] Picillo M, Erro R, Amboni M, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Scannapieco S, Santangelo G, Spina E, Orefice G, Barone P, Pellecchia MT (2014) Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-years follow-up study on previously untreated patients. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 850-854.
- [74] Menon B, Nayar R, Kumar S, Cherkil S, Venkatachalam A, Surendran K, Deepak KS (2015) Parkinson's Disease, Depression, and Quality-of-Life. *Indian J Psychol Med* 37, 144-148.
- [75] Wee N, Kandiah N, Acharyya S, Chander RJ, Ng A, Au WL, Tan LC (2015) Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat Disord*.
- [76] Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, Fabbrini G, Pacchetti C, Pezzoli G, Tessitore A, Canesi M, Iannacone C, Zappia M, Group FS (2014) Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology* 83, 215-220.

- [77] Hagell P, Brundin L (2009) Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 489-492.
- [78] Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, Mahant N, Fung VS, Moore GD, Martin A, Starcevic V, Krause M (2014) Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 21, 63-66.
- [79] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB (2006) Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 63, 969-973.
- [80] Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A (2008) The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 411-415.
- [81] Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J (2013) Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 6, 175-188.
- [82] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE (2010) Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 67, 589-595.
- [83] Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR (2014) Sex differences in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 21, 1503-1506.
- [84] Soh SE, McGinley JL, Watts JJ, Iansek R, Murphy AT, Menz HB, Huxham F, Morris ME (2013) Determinants of health-related quality of life in people with Parkinson's disease: a path analysis. *Qual Life Res* 22, 1543-1553.
- [85] Winter Y, von Campenhausen S, Popov G, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Kukshina A, Zhukova TV, Bertschi N, Botzel K, Gusev E, Oertel WH, Dodel R, Guekht A (2010) Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 243-248.
- [86] Karlsten KH, Larsen JP, Tandberg E, Maland JG (1998) Quality of life measurements in patients with Parkinson's disease: A community-based study. *Eur J Neurol* 5, 443-450.
- [87] Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F (2005) Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 20, 224-230.
- [88] Carod-Artal FJ, Vargas AP, Martinez-Martin P (2007) Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, 1408-1415.
- [89] Carod-Artal FJ, Ziolkowski S, Mourao Mesquita H, Martinez-Martin P (2008) Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 102-108.
- [90] Andreadou E, Anagnostouli M, Vasdekis V, Kararizou E, Rentzos M, Kontaxis T, Evdokimidis I (2011) The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. *Aging Ment Health* 15, 913-921.
- [91] Morley D, Dummett S, Kelly L, Dawson J, Jenkinson C (2015) Evaluating the psychometric properties of an e-based version of the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 13, 5.
- [92] McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD (1994) The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 32, 40-66.
- [93] Morimoto T, Shimbo T, Orav JE, Matsui K, Goto M, Takemura M, Hira K, Fukui T (2003) Impact of social functioning and vitality on preference for life in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18, 171-175.
- [94] Qin Z, Zhang L, Sun F, Fang X, Meng C, Tanner C, Chan P (2009) Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 15, 767-771.
- [95] Klepac N, Pikija S, Kraljic T, Relja M, Trkulja V, Juren S, Pavlicek I, Babic T (2007) Association of rural life setting and poorer quality of life in Parkinson's disease patients: a cross-sectional study in Croatia. *Eur J Neurol* 14, 194-198.
- [96] Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G, Parkinson Study G (2004) Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord* 19, 22-28.
- [97] Martinez-Martin P, Serrano-Duenas M, Forjaz MJ, Serrano MS (2007) Two questionnaires for Parkinson's disease: are the PDQ-39 and PDQL equivalent? *Qual Life Res* 16, 1221-1230.
- [98] Behari M, Srivastava AK, Pandey RM (2005) Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 11, 221-226.
- [99] Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Farhadi F, Hadizadeh H, Rahmani A, Naderi N, Khaefpanah D, Shahidi GA, Delbari A, Lolk J (2015) Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 10, e0137081.
- [100] Hristova DR, Hristov JI, Mateva NG, Papathanasiou JV (2009) Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Folia Med (Plovdiv)* 51, 58-64.
- [101] Winter Y, von Campenhausen S, Gasser J, Seppi K, Reese JP, Pfeiffer KP, Botzel K, Oertel WH, Dodel R, Poewe W (2010) Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in Austria: a cohort study. *J Neurol* 257, 638-645.
- [102] Zhao YJ, Tan LC, Lau PN, Au WL, Li SC, Luo N (2008) Factors affecting health-related quality of life amongst Asian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15, 737-742.
- [103] Wu Y, Guo XY, Wei QQ, Song W, Chen K, Cao B, Ou RW, Zhao B, Shang HF (2014) Determinants of the quality of life in Parkinson's disease: results of a cohort study from Southwest China. *J Neurol Sci* 340, 144-149.
- [104] Spadaro L, Bonanno L, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S (2013) Health-related quality of life in Parkinson's disease patients in northeastern Sicily, Italy: (An ecological perspective). *Neural Regen Res* 8, 1615-1622.

- [105] Mitra S, Chakrabarti N, Dutta SS, Ray S, Bhattacharya P, Sinha P, Bhattacharyya A (2015) Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 292, 46-70.
- [106] Nakaso K, Horikoshi Y, Takahashi T, Hanaki T, Nakasone M, Kitagawa Y, Koike T, Matsura T (2016) Estrogen receptor-mediated effect of delta-tocotrienol prevents neurotoxicity and motor deficit in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 610, 117-122.
- [107] Adams C, Kumar R (2013) The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential. *Int J Neurosci* 123, 741-742.
- [108] Parkinson Study Group PI (2011) A randomized pilot trial of estrogen replacement therapy in post-menopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17, 757-760.
- [109] Broen MP, Narayan NE, Kuijff ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF (2016) Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 31, 1125-1133.
- [110] Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD (2010) Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 25, 838-845.
- [114] Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P (2014) The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 29, 1035-1043.
- [115] Santangelo G, Falco F, D'Iorio A, Cuoco S, Raimo S, Amboni M, Pellecchia MT, Longo K, Vitale C, Barone P (2016) Anxiety in early Parkinson's disease: Validation of the Italian observer-rated version of the Parkinson Anxiety Scale (OR-PAS). *J Neurol Sci* 367, 158-161.
- [117] American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- [118] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, Kovács N (2014) Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyogy Sz* 67, 129-134.
- [119] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balazs E, Takacs K, Karadi K, Kovacs N (2015) Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 1421-1426.
- [120] Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, Komoly S, Karadi K, Kovacs N (2017) Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 32, 789-793.
- [122] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, Prakash R, Esselink RA, Falup-Pecurariu C, Gallardo M, Mir P, Naidu Y, Nicoletti A, Sethi K, Tsuboi Y, van Hilten JJ, Visser M, Zappia M, Chaudhuri KR (2009) International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 73, 1584-1591.
- [123] Kovacs M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, Karadi K, Kovacs N (2016) Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2016, 7951840.
- [124] Deli G, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovacs M, Komoly S, Balas I, Doczi T, Kovacs N (2015) Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 5, 361-368.
- [125] Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, Kovács N (2016) Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE* 6, 257-265.
- [126] Kaszas B, Kovacs N, Balas I, Kallai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karadi K (2012) 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* 18, 553-556.
- [127] Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, Kovacs N (2015) Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015, 983606.
- [128] Lucza T, Karadi K, Komoly S, Janszky J, Kallai J, Makkos A, Kovacs M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, Kovacs N (2015) Neurocognitive disorders in Parkinson's disease. *Orv Hetil* 156, 915-926.
- [129] Kovacs N, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Deli G, Janszky J, Komoly S (2014) Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre [The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 67, 245-250.
- [130] Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, Komoly S, Karadi K, Kovacs N (2017) Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? *Neuroepidemiology* 48, 1-8.
- [131] Hobart JC, Riazzi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ (2004) Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess* 8, iii, 1-48.
- [132] McHorney CA, Tarlov AR (1995) Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 4, 293-307.
- [133] Hays RD, Anderson R, Revicki D (1993) Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 2, 441-449.
- [135] Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Karádi K, Késmárki I, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E,

- Komoly S (2016) Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep and Biological Rhythms* 14, 63-73.
- [136] Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, Stein RE (2002) Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 11, 193-205.
- [138] Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A (2001) The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 124, 962-973.
- [139] Dissanayaka NN, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Barker RA, Burn DJ, group I-Ps (2017) Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 36, 63-68.
- [140] Broen MP, Kohler S, Moonen AJ, Kuijff ML, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P, Leentjens AF (2016) Modeling anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31, 310-316.
- [141] Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Jori MC, Lopiano L, Marconi R, Martinella A, Morgante F, Nicoletti A, Tamburini T, Tinazzi M, Zappia M, Vorovenci RJ, Antonini A (2017) Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study. *Mov Disord* 32, 1557-1565.
- [142] Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P (2011) Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 464-468.
- [145] Kovacs M, Makkos A, Weintraut R, Karadi K, Janszky J, Kovacs N (2017) Prevalence of Anxiety among Hungarian Subjects with Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2017, 1470149.
- [146] Weintraut R, Karadi K, Lucza T, Kovacs M, Makkos A, Janszky J, Kovacs N (2016) Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for Screening Apathy in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 6, 257-265.
- [147] Voon V, Fox SH (2007) Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64, 1089-1096.
- [148] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Deli G, Pal E, Kesmarki I, Horvath R, Takacs K, Balazs E, Komoly S, Bokor M, Rigo E, Lajtos J, Takats A, Toth A, Klivenyi P, Dibo G, Vecsei L, Hidasi E, Nagy F, Herceg M, Imre P, Kovacs N (2015) Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja [Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale]. *Ideggyogy Sz* 68, 183-188.
- [149] Demetrovics Z, Szeredi B, Rozsa S (2008) The three-factor model of Internet addiction: the development of the Problematic Internet Use Questionnaire. *Behav Res Methods* 40, 563-574.
- [150] Shapira Nathan A, Lessig Mary C, Goldsmith Toby D, Szabo Steven T, Lazoritz M, Gold Mark S, Stein Dan J (2003) Problematic internet use: Proposed classification and diagnostic criteria. *Depression and Anxiety* 17, 207-216.

