

Új eljárások mozgászavarok diagnosztikájában és terápiájában

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Pintér Dávid

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: **Prof. Dr. Komoly Sámuel**

Programvezető: **Prof. Dr. Janszky József**

Témavezető: **Prof. Dr. Kovács Norbert**

Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Mozgászavar Tanszék



Pécs, 2019

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	6
1.1. Parkinsonizmus	6
1.1.1. Parkinson kór	7
1.1.1.1. Parkinson-kór klinikai stádiumai	8
1.1.1.2. Parkinson-kór tünetei	8
1.1.1.3. Parkinson-kór diagnosztikája	10
1.1.1.4. Parkinson-kór terápiája	12
1.1.1.4.1. Parkinson-kór gyógyszeres terápiája	12
1.1.1.4.2. Parkinson-kór eszközös terápiája	14
1.1.1.4.3. Egyéb nem gyógyszeres terápiás lehetőségek	16
1.1.2. Gyógyszer-indukált parkinsonizmus	16
1.2. Tremor	19
1.2.1. Esszenciális tremor	20
1.2.1.1. Esszenciális tremor tünetei	20
1.2.1.2. Esszenciális tremor diagnosztikája	22
1.2.1.3. Esszenciális tremor terápiája	22
1.3. Mérőeszközök mozgászavarok klinikumában	24
1.3.1. Mozgászavar Társaság által Szponzorált Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála... ..	24
1.3.2. Hoehn-Yahr Skála	25
1.3.3. Nem Motoros Tünetek Skála	26
1.3.4. Lille Apátia Pontozó Skála	26
1.3.5. Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála	27
1.3.6. Parkinson-kór Szorongás Skála	27
1.3.7. Montreal Kognitív Felmérés	27
1.3.8. 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdőív	28
1.4. Problémafelvetés	28
2. CÉLKITŰZÉSEK	30
3. A TRIMETAZIDIN TERÁPIA ALATT JELENTKEZŐ PARKINSONIZMUS SZISZTEMATIKUS VIZSGÁLATA	31
3.1. Irodalmi háttér	31
3.2. Célkitűzések	33
3.3. Beteganyag és módszertan	33
3.4. Eredmények	35
3.5. Megbeszélés	38
3.6. Konklúzió	42
3.7. Jövőbeli célkitűzések	42
4. A PARKINSON-KÓR KOMPOSIT SKÁLA LEVODOPA TESZT SORÁN VALÓ ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	44
4.1. Irodalmi háttér	44
4.2. Célkitűzések	45
4.3. Beteganyag és módszertan	45
4.4. Eredmények	47

4.5. Megbeszélés	54
4.6. Konklúzió	56
4.7. Jövőbeli célkitűzések	56
5. KLINIKAI RELEVANCIA MÉRÉSE ESSZENCIÁLIS TREMER TERÁPIÁJÁBAN AZ ÉLETMINÓSÉGRE GYAKOROLT HATÁS SZEMPONTJÁBÓL	57
5.1. Irodalmi háttér	57
5.2. Célkitűzések	58
5.3. Beteganyag és módszertan	59
5.4. Eredmények	60
5.5. Megbeszélés	64
5.6. Konklúzió	66
5.7. Jövőbeli célkitűzések	66
6. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	67
IRODALOMJEGYZÉK	69
PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK	80
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	85
MELLÉKLETEK	86

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CISI-PD	Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (Parkinson-kór Klinikai Benyomás – Súlyossági Index)
DBS	deep brain stimulation (mély agyi stimuláció)
EMA	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)
ET	esszenciális tremor
HRQoL	health-related quality of life (egészséggel kapcsolatos életminőség)
HYS	Hoehn and Yahr Scale (Hoehn-Yahr Skála)
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
LCIG	levodopa-carbidopa intestinal gel (levodopa-karbidopa intesztinális gél)
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MAO-B	monoaminoxidáz-B
MCID	minimal clinically important difference (minimális klinikailag jelentős mértékű változás)
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
MR	mágneses rezonancia
MTPT	Magyar Tudományos Parkinson Társaság
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem Motoros Tünetek Skála)
PAS	Parkinson Anxiety Scale (Parkinson-kór Szorongás Skála)
PK	Parkinson-kór
PDCS	Parkinson's Disease Composite Scale (Parkinson-kór Kompozit Skála)
PDQ-39	39-item Parkinson's Disease Questionnaire (39 kérdéses Parkinson-kór Életminőség Pontozó Skála)
PGI-I	Patient-rated Global Impression – Improvement (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás)

PIGD	postural instability and gait difficulty (poszturális instabilitás és járászavar)
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála)
ROC	receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika)
rTMS	repetitív transzkraniális mágneses stimuláció
SPECT	single photon emission computed tomography (egy-foton emissziós komputer tomográfia)
TMZ	trimetazidin
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egyesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála)

1. BEVEZETÉS

A mozgászavarok, korábbi megnevezéssel extrapiramidális betegségek, olyan központi idegrendszert érintő kórképek, melyekben a primer motoros és szenzoros rendszer relatív megkíméltsége mellett a mozgások kivitelezése és a mozgáskoordináció károsodik, illetve akaratlan mozgásformák alakulhatnak ki. A tünetek megjelenésének hátterében elsősorban a bazális ganglionok és/vagy a cerebellum károsodása állhat. Fenomenológiai szempontból a mozgászavarok leggyakrabban tremor, parkinsonizmus, disztónia, chorea, ballizmus, tikk, mioklonus, atetózis vagy ataxia formájában manifesztálódnak. Kutatásaim során elsősorban a parkinsonizmus és a tremor hátterében álló kórképekkel kapcsolatos kérdéseket vizsgáltam, ezért értekezésem bevezető részében csak ezek bemutatására kerül sor.

1.1. Parkinsonizmus

Értekezésemben, a nemzetközi irodalomnak megfelelően, a parkinsonizmus megnevezést egy tünetegyüttes, vagyis bradikinézia (meglassultság, valamint egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációja) mellett megjelenő rigor (az agonista és antagonisták izmokban egyidejűleg érezhető izomtónus-növekedés) és/vagy nyugalmi tremor (remegés) jelölésére használom [1, 2]. Ugyanakkor, meg kell említeni, hogy a magyar orvosi nomenklátúra tradicionálisan a másodlagos parkinsonizmust érti ezen kifejezés alatt, tehát egy betegségcsoport jelölésére használja a megnevezést.

Parkinsonizmus hátterében leggyakrabban Parkinson-kór (PK) áll, melyet egyéb neurodegeneratív kórképektől, így például az atípusos Parkinson-szindrómák vagy Parkinson Plusz Szindrómák megnevezésekkel jelzett betegségcsoporttól [3], valamint az alapvetően nem neurodegeneratív, másodlagos parkinsonizmust okozó kórképektől kell elkülöníteni (**1.1. táblázat**). Az értekezés alapjául szolgáló kutatásaim betegpopulációját elsősorban PK-ban és másodlagos gyógyszer-indukált parkinsonizmusban szenvedő páciensek képezték, ezért a továbbiakban csupán ezen kórképek rövid bemutatására szorítkozok.

1.1. táblázat: Parkinsonizmus hátterében álló gyakoribb kórok

Parkinsonizmus	
Elsődleges	Másodlagos
Parkinson-kór	gyógyszerek (pl. neuroleptikumok)
multiszisztémás atrófia ^a	infekciók (pl. HIV, Whipple-kór)
progresszív szupranukleáris parézis ^a	agyi vaszkuláris betegségek
corticobazális degeneráció ^a	normál nyomású hidrokefalusz
Lewy-testes demencia ^a	agytumrok
	heredodegeneratív kórképek (pl. Wilson-kór)
	endokrin betegségek (pl. hipoparatiroidizmus)

^aAz atípusos Parkinson-szindrómák közé sorolt kórképek [3]

1.1.1. Parkinson-kór

A PK a neurodegeneratív betegségek második leggyakoribb képviselője az Alzheimer-kór után [4]. A PK tüneteinek első megjelenése típusosan a 6. életévtizedre tehető és a betegség prevalenciája az életkor előrehaladtával emelkedik [5]. Ugyanakkor, a fiatalabb életkorban történő manifesztáció is egyre gyakoribbá válik [6], miközben a betegség prevalenciája mind hazánkban [7], mind pedig világszerte nő [8]. Jelenleg a Föld lakosságának kb. 0,1-0,2%-át (kb. 7,5-15 millió fő) érinti a betegség [9], ezen belül Magyarországon 20-40 ezerre tehető a PK-s betegek száma [7].

A kórkép neuropatológiai alapja α -synuclein tartalmú zárványok, úgynevezett Lewy-testek megjelenése elsősorban a substantia nigra laterális, pars compactának nevezett részében, mely az itt található dopaminerg neuronok progresszív pusztulásához vezet. Feltehetően a nigrostriatális dopaminerg neuronok 50-70%-ának degenerációját [10] és a striatum dopaminszintjének 80-85%-os csökkenését követően jelennek meg a kórkép klinikai diagnózisához szükséges motoros tünetek [11]. A dopamintermelő sejtek érintettsége mellett feltételezik, hogy kolinerg és noradrenerg neuronok pusztulása is felelőssé tehető a betegség változatos tünettanáért [4].

A PK pontos etiológiája napjainkban sem tisztázott. A kórkép valószínűleg multifaktoriális eredetű, vagyis genetikai és környezeti tényezők együttesen játszanak szerepet kialakulásában [4]. A környezeti faktorok közül a növényvédő szereket, a

légszennyezettséget, a nehézfém expozíciót, valamint az ismétlődő koponyatraumát rizikófaktorokként, míg a rendszeres testmozgást, a nikotin- és koffeinhasználatot, valamint a magas húgysavszintet inkább védőfaktorokként tartják számon [4, 12-16].

1.1.1.1. Parkinson-kór klinikai stádiumai

A PK-ra jellemző neurodegeneratív folyamatok már az első motoros tünetek megjelenése előtt elindulnak és progressziójuk során előbb enyhébb, antiparkinson kezelésre jól reagáló, majd később már csak kombinációs kezeléssel uralható, illetve terápia rezisztens tünetek kialakulásához vezethetnek. A betegség tüneteinek evolúcióját alapul véve, 2014-ben az alábbi klinikai stádiumokat különítették el [17]:

- Preklinikai szakasz: a PK-ban megfigyelhető neurodegeneráció már elkezdődik, azonban észlelhető klinikai tüneteket még nem okoz.
- Prodromális szakasz: PK bizonyos tünetei (pl. a szaglás romlása, REM magatartászavar, székrekedés, kockázatkerülő életmód, csökkent kontrasztérzékenység látás során) már megjelennek [18-20], azonban ezek alapján a klinikai diagnózis még nem állítható fel. A preklinikai és prodromális szakaszok a klinikai diagnózishoz szükséges motoros tünetek megjelenése előtti 5-20 évet is felölelhetik.
- Klinikai szakasz: PK klinikai diagnózisának felállításához szükséges motoros tünetek észlelhetők [21, 22].

A klinikai tünetek és az antiparkinson gyógyszeres kezelés mellékhatásai alapján a klinikai szakasz korai (nem komplikált) és előrehaladott (komplikált) alszakaszokra bontható. Korai PK-ban, mely általában a klinikai szakasz első 3-5 évét jelöli, gyógyszeres kezeléssel csaknem tünetmentes állapot, de legalábbis jó mozgásteljesítmény érhető el (”mézeshetek” periódus). Ezzel szemben, előrehaladott PK-ban az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fluktuáló mozgásteljesítmény, illetve gyógyszeres mellékhatások jelennek meg (**1.2. táblázat**).

1.1.1.2. Parkinson-kór tünetei

A PK nemcsak mozgással kapcsolatos, tehát motoros, hanem a mozgástól független, úgynevezett nem motoros tünetek formájában is manifesztálódik (**1.2. táblázat**) [21-24]. A

kórkép alapvető motoros tünetei közé a bradikinézia, a rigor, valamint a nyugalmi tremor sorolható [21, 22]. Ezen tünetek rendszerint aszimmetrikus indulásúak és a tüneti aszimmetria a betegség teljes lefolyása során fennmarad [22]. Attól függően, hogy a motoros tünettant mely panaszok dominálják, különböző betegségtípusok különíthetők el. Amennyiben a domináns motoros probléma a meglassultság, az izommerevség és az izomgörcsök, akkor a betegség rigid-akinetikus típusáról beszélünk, míg ha a fő tünet a nyugalmi remegés, akkor a páciens tremor-domináns PK-ban szenved. Ha a meglassultság és a remegés egyformán hangsúlyos, akkor a kevert formakörbe tartozó PK-val állunk szemben. A PK alapvető tünetei súlyosságuk szempontjából progressziót mutatnak, valamint a betegség lefolyás során további motoros panaszok (pl. testtartási instabilitás) és a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos motoros komplikációk (pl. diszkinéziák) jelennek meg [22].

1.2. táblázat Parkinson-kór főbb klinikai tünetei [21-24]

Motoros tünetek		Nem motoros tünetek	
Korai fázis	Előrehaladott fázis	Korai fázis	Előrehaladott fázis
bradikinézia	testtartási instabilitás	szaglász romlása	vizelési problémák
rigor	gyógyszerhatástartam rövidülése ^{a, b}	kóros fáradékonyság	erektilis diszfunkció
nyugalmi tremor	ON-OFF fluktuáció ^{a, c}	koncentrációs nehezítettség	szexuális diszfunkció
	delayed ON jelenség ^{a, d}	fájdalom	fokozott verejtékezés
	no ON jelenség ^{a, e}	hányinger	nyálfolyás
	diszkinéziák ^{a, f}	székrekedés	ortosztatikuss hipotenzió
		depresszió	neurokognitív zavar
		apátia	hallucinációk
		szorongás	
		alvászavar	
		napközbeni aluszékonyság	

^aAz antiparkinson gyógyszeres kezelés hosszú távú motoros komplikációi [22]

^bMás megnevezéssel wearing off. A betegség előrehaladtával ugyanaz a gyógyszer mennyiség rövidebb ideig tartó tüneti kontrollt biztosít.

^cJó és rossz mozgásteljesítménnyel járó időszakok váltakoznak.

^dA gyógyszer nagyon későn kezd el hatni a bevételt követően.

^eA bevett gyógyszer egyáltalán nem fejt ki hatást.

^fDiszkinézia alatt, a nemzetközi nomenklatúrájának megfelelően, a choreiform hiperkinézisek (akaratlan túlmozgások) és a disztónia (rendszerint OFF állapotban jelentkező, fájdalmas kényszertartás) együttesen értendők [25]. A magyar irodalomban általában csak a hiperkinézisekre utalnak a diszkinézia kifejezéssel.

A központi idegrendszeri dopaminerg pályák a hangulat szabályozásában, a motivációban, az öröm megélésében, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is szerepet játszanak, mely magyarázhatja a PK sokszínű nem motoros tünettant [23]. Bizonyos nem motoros tünetek, így például a szaglászavar, az alvászavar, a kóros mértékű fáradékonyság, a bizonytalan eredetű fájdalom, valamint a depresszió már a motoros tünetek megjelenése előtt (prodromális szakasz) kialakulhatnak és jelentősen befolyásolhatják az érintett betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét (health-related quality of life, HRQoL) [26-28]. A depresszió mellett az apátia és a szorongás is jellegzetes probléma PK-ban. A nem motoros tünettant is progressziót mutat a betegség lefolyása során. A kórkép előrehaladott fázisában az urogenitális traktust (pl. vizeelési problémák) és a kardiovaszkuláris rendszert (pl. ortosztatisztikus hipotenzio) is érintheti a betegség, valamint további központi idegrendszeri tünetek (pl. neurokognitív zavar) jelenhetnek meg. Ezek mellett leírásra került, hogy a nem motoros panaszok is fluktuálhatnak [29].

1.1.1.3. Parkinson-kór diagnosztikája

A PK biztos diagnózisa csak szövettani vizsgálattal állítható fel, ugyanakkor, posztmortem hisztopatológiai vizsgálatok eredményei alapján a klinikai tünetek alapos vizsgálatával, mely jelenleg a betegség diagnosztikájának alapját képezi, is nagy pontossággal diagnosztizálható a kórkép [30]. Az elmúlt évtizedekben számos PK diagnosztizálását segítő kritériumrendszer került kidolgozásra [31]. Az értekezésem alapjául szolgáló kutatások során az Egyesült Királyság Agybank PK-ra vonatkozó diagnosztikus kritériumrendszerét [21] alkalmaztuk, így a továbbiakban csak ennek rövid ismertetésére kerül sor.

Az Egyesült Királyság Agybank kritériumrendszere összegzi a PK diagnosztizálásához szükséges fő és támogató kritériumokat, valamint felsorolja azon tényezőket, melyek jelenléte esetén a parkinsonizmus hátterében feltehetően PK-tól eltérő kórok áll (kizáró kritériumok). Ahhoz, hogy PK klinikai diagnózisa felállítható legyen, adott számú fő és támogató kritérium teljesülésére és a kizáró kritériumok teljes hiányára van szükség (**1.3. táblázat**).

A kiegészítő vizsgálatok [pl. koponya mágneses rezonancia (MR) és laboratóriumi vizsgálatok] főleg differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bírnak, vagyis a PK egyéb parkinsonizmust okozó kórképektől történő elkülönítésében nyújtanak segítséget [4]. Hasonlóképp, a funkcionális központi idegrendszeri képalkotó vizsgálatok [pl. egy-foton emissziós komputer tomográfia (single photon emission computed tomography, SPECT)] csupán kiegészítő vizsgálatokként alkalmazhatók, mivel ugyan alkalmasak a neurodegeneratív

1.3. táblázat Az Egyesült Királyság Agybank Parkinson-kórra vonatkozó diagnosztikus kritériumrendszere [21]

Alapvető kritériumok (bradikinézia és egy további kritérium együttes fennállása szükséges)	Támogató kritériumok (legalább három kritérium jelenléte szükséges)	Kizáró kritériumok
bradikinézia	progresszív tünettan	korábbi encefalitisz
rigiditás	aszimmetrikus kezdet	lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek stroke után
nyugalmi tremor 4-6 Hz-es frekvenciával	tartósan fennálló tüneti aszimmetria	korábbi ismételt koponyatrauma
testtartási instabilitás, mely más neurológiai betegséggel nem magyarázható	nyugalmi tremor (frekvenciától függetlenül)	hidrokefalusz
	legalább tíz éves betegségstartam	agytumor
	jó levodopa hatékonyság	nagy dózisú levodopa sem javítja a tüneteket
	levodopa a betegség kezdetétől számított ötödik év után is javítja a tüneteket	tartós tüneti javulás gyógyszeres kezelés nélkül
	levodopa-indukált túlmozgások	neuroleptikus kezelés a tünetek megjelenésekor
		MPTP expozíció
		több, mint egy Parkinson-kóros vérszerinti rokon
		három év után is csak egyoldali tünetek
		szupranukleáris tekintészavar
		okulogiriás krízis
		cerebelláris tünetek
		alsó végtagi piramis jelek
		korán megjelenő neurokognitív vagy gnosztikus zavar
		korán megjelenő, urológiai okokkal nem magyarázható vizelési zavar
		korán megjelenő ortosztatikus hipotenzió

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

és nem neurodegeneratív kórképek differenciálására, a neurodegeneráció hátterében álló etiológiák elkülönítésére alkalmatlanok, hiszen PK mellett az atípusos Parkinson-szindrómákban is pozitív eredményt adnak. PK-ban széles körben alkalmazott funkcionális képalkotó vizsgálat a dopamin transzporter SPECT (DaTSCAN). A vizsgálat során 123-as jódízotópot tartalmazó ioflupán intravénás beadására kerül sor. Az ioflupán kötődik a striatális dopaminerg idegvégződésekben található dopamin transzporterekhez. A 123-as jódízotóp által kibocsátott gamma fotonokat SPECT segítségével detektálhatjuk. A dopaminerg pályák degenerációjával járó betegségekben a preszinaptikus dopamin transzporterek száma csökken, így kevesebb ioflupán halmozódik fel a striatum területén. Ennek köszönhetően pedig, a detektálható gamma fotonok száma is csökken [32, 33]. A fentiek mellett a motoros tünetek levodopára mutatott válaszána vizsgálatát levodopa teszt **(4.3. fejezet)** segítségével szintén hasznos differenciáldiagnosztikai eszköz.

1.1.1.4. Parkinson-kór terápiája

Jelenleg a PK-t meggyógyító, oki kezeléssel nem rendelkezünk, így az elérhető terápiás lehetőségekkel csupán a tünetek súlyosságát mérsékelhetjük. Mint a legtöbb betegség, a PK esetében is a terápia fő célja a tünetek optimális kontrollálása és ezáltal a lehető legmagasabb szintű életminőség biztosítása a beteg számára. PK terápiájában alapvetően gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre **(1.4. táblázat)**. Az adott beteg számára megfelelő terápiás modalitás kiválasztásánál kiemelt jelentőségű a kockázat-haszon arány gondos elemzése, vagyis olyan terápia kiválasztása, amely a legkisebb kockázat mellett a legnagyobb tüneti javulást eredményezi. Ehhez számos tényezőt kell figyelembe venni, így például a betegség klinikai stádiumát, a fennálló PK-s tüneteket, illetve azok súlyosságát, a beteg életkorát és társbetegségeit, valamint az alkalmazni kívánt kezelés mellékhatásait [34, 35]. A társbetegségektől, az életkortól és PK stádiumától függően szükségessé válhat az antiparkinson kezelés neuropszichiátriai (pl. hangulatzavarok, neurokognitív zavar, pszichózis), urogenitális, gasztrointesztinális és alvással kapcsolatos problémák kezelésére használt gyógyszerekkel történő kiegészítése is [34].

1.1.1.4.1. Parkinson-kór gyógyszeres terápiája

Korai PK-ban gyógyszeres kezeléssel akár tünetmentes állapot, de legalábbis jó mozgásteljesítmény érhető el kedvező mellékhatásprofil mellett ("mézeshetek" periódus). A

1.4. táblázat Antiparkinson terápiai lehetőségek [34, 35]

	Korai Parkinson-kór	Előrehaladott Parkinson-kór
monoaminoxidáz-B enzimgátlók (pl. szelegilin, razagilin)	✓	✓
dopaminagonisták (pl. pramipexol, ropinirol, rotigotin)	✓	✓
levodopa és dekarboxiláz gátló kombináció (pl. levodopa és benzerazid, levodopa és karbidopa – csak egyedi támogatással)	✓	✓
antikolinerg gyógyszerek (pl. biperiden, prociklidin)	✓	✓
N-metil-D-aszpartát-receptor antagonisták (pl. amantadin)	✓	✓
katekol-O-metil-transzferáz enzimgátlók (pl. entekapon, tolkapon – csak egyedi támogatással)		✓
levodopa, dekarboxiláz gátló és katekol-O-metil-transzferáz enzimgátló kombináció (pl. levodopa, karbidopa és entekapon)		✓
mély agyi stimuláció		✓
levodopa-karbidopa intesztinális gél		✓
apomorfin pen és pumpa		✓
fizioterápia		✓
segédeszközök		✓
repetitív transzkraniális mágneses stimuláció	✓	✓

nemzetközi gyakorlatban alkalmazott legtöbb hatóanyag hazánkban is elérhető társadalombiztosítási támogatással (**1.4. táblázat**).

A monoaminoxidáz-B (MAO-B) inhibitorok korai és előrehaladott PK-ban egyaránt alkalmazhatók [34, 35]. A levodopa és a dopaminagonista készítményekhez képest ugyan kisebb hatékonyságúak, de lényegesen kedvezőbb mellékhatásprofíllal rendelkeznek [36]. A razagilinról továbbá feltételezik, hogy neuroprotektív hatást fejthet ki, így akár a betegség progresszióját is lassíthatja [34].

A PK jelenleg leghatékonyabb gyógyszere, a levodopa, valamint a dopaminagonista készítmények szintén alkalmazhatók mind korai, mind pedig előrehaladott PK-ban [34, 35]. Ez utóbbiak hasznosak lehetnek a késői levodopa mellékhatások **(1.2. táblázat)** megelőzésében, illetve a motoros komplikációk **(1.2. táblázat)** kezelésében is [34, 35].

Az antikolinerg gyógyszerek legfőbb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása, ezek a készítmények a többi parkinsonos tünetre csak minimális mértékben hatnak [34]. Alkalmazhatóságukat azonban jelentős mértékben korlátozzák mellékhatásaik, így a vizelet- és székrekedés, a szájszárazság, a szemnyomás fokozódása, a látászavar, a kognitív teljesítmény romlása [37], valamint az agitáltság.

PK progressziója során a gyógyszeres kezelés hatékonysága csökkenhet, a beteg mozgásteljesítménye egyre kiszámíthatatlanabbá válhat [38]. Így idővel szükség lehet az addig alkalmazott gyógyszerek alacsonyabb egyszeri adagokban, de naponta többször (akár 5-6 alkalommal) történő alkalmazására, valamint a különböző gyógyszerek kombinációjára, gyakran akár három hatóanyag (pl. levodopa, dopaminagonista és katekol-O-metil transzferáz enzimgátló) együttes használatára.

A megfelelő antiparkinson gyógyszeres kezelés kiválasztásakor a különböző hatóanyagok mellékhatásprofilja is támpontot jelenthet. Az antikolinerg készítmények alkalmazása például kerülendő az idősebb [39] és bizonyos társbetegségekben (pl. zárt zugú glaukómában) szenvedő betegeknél. A MAO-B enzimgátlók antidepresszáns gyógyszerekkel interakcióba lépve szerotonin-szindrómát, valamint sajtreakciót idézhetnek elő, illetve idősebb pácienseknél alvászavart, agitáltságot és hallucinációt okozhatnak. A levodopa főbb rövid távon megjelenő mellékhatásai a hányinger, hányás, vérnyomásingadozás, agitáltság, hallucináció, dopamin-diszregulációs szindróma, valamint impulzuskontroll zavarok (pl. kóros mértékű vásárlás és evés, patológiás játékszenvedély, hiperszexualitás) [40]. Ezek mellett jellegzetes motoros komplikációk **(1.2. táblázat)** alakulhatnak ki hosszú távú alkalmazás során [38]. A dopaminagonista készítményekre hasonló mellékhatások jellemzők. Alkalmazásuk mellett azonban, különösen a feltitrlási időszakban, gyakrabban jelentkezhet hányinger, hányás. Nagy odafigyelést igénylő mellékhatásaik továbbá az aluszékonyság, hirtelen, minden előjel nélküli elalvás, valamint impulzuskontroll zavarok kialakulása.

1.1.1.4.2. Parkinson-kór eszközös terápiája

A gyógyszeres kezeléssel dacoló, előrehaladott PK terápiájában a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), a levodopa-karbidopa intesztinális gél (levodopa-carbidopa

intestinal gel, LCIG) kezelés és az apomorfín pen, illetve pumpa jelenthet terápiás alternatívát. Kiemelt jelentőségű ezen terápiás lehetőségek megfelelő időben történő alkalmazása, hisz alapvetően invazív eljárásokról lévén szó, túl korai alkalmazás esetén a műtéti kockázat nagysága még meghaladja a várt haszon nagyságát, túl késői alkalmazás esetén pedig, amikor már levodopára refrakter tünetek is megjelennek [41], ezen kezelések is kevésbé hatékonyak.

A Magyar Tudományos Parkinson Társaság (MTPT) ajánlásának megfelelően a DBS PK-ban három fő indikációban alkalmazható: (1) gyógyszeresen nem kezelhető, életvitelt zavaró tremor; (2) optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló, életvitelt zavaró motoros fluktuáció; (3) munkaképességet vagy szociofunkcionális státuszt befolyásoló, korai motoros fluktuáció [42]. Mind a magyar, mind pedig a nemzetközi irányelvek egyértelműen definiálják, hogy mely betegek alkalmasak DBS kezelésre. Így például kötelező a PK klinikai diagnosztikus kritériumainak való megfelelés, a kiváló levodopaválasz, a megtartott kognitív képesség, valamint a jelentősebb eltérések hiánya koponya MR vizsgálaton [42]. A stimulációs célpont kiválasztását alapvetően a csillapítandó tünet határozza meg. Így a szubthalamikus magba történő implantáció esetén PK valamennyi fő tüneteinek súlyossága csökkenthető, míg a pallidális DBS elsősorban a diszkinéziát, a thalamikus stimuláció pedig a remegést képes mérsékelni. A motoros tünetek mellett a DBS bizonyos nem motoros tüneteket (pl. alvászavar, vizeelési zavar, fáradékonyság, szorongás) is javíthat [43-45], hozzájárulva az életminőség javulásához, valamint bizonyos esetekben a munkaképesség megőrzéséhez [46]. A műtét rövid távú komplikációja lehet intrakraniális vérzés, infekció, sebgyógyulási zavar, míg hosszú távon az axiális tünetek súlyosbodása [47], elektródaszakadás, illetve teleplemerülés jelentkezhet [48].

Az LCIG kezelés az MTPT ajánlása alapján a következő esetekben javasolt: (1) súlyos motoros fluktuáció észlelhető zavaró diszkinéziával vagy fájdalommal és diszfóriával az OFF órákban; (2) zavart alvás az OFF-ban jelentkező fájdalom és éjszakai disztónia miatt; (3) a DBS ellenjavalt vagy a beteg elzárkózik a műtétől [42]. Az LCIG kezelés során egy PEG/J szondán keresztül a levodopát közvetlenül a vékonybélbe juttatjuk, megkerülve ezáltal a károsodott gyomorürülés és egyenletlen gyógyszerfelszívódás problematikáját. A DBS-hez képest az LCIG kezelés kizárási kritériumai valamelyest megengedőbbek, hiszen például az enyhe fokú kognitív érintettség és a magasabb életkor sem minden esetben zárja ki a kezelés lehetőségét [49]. Az LCIG kezelés rövid távú szövődményei főleg a PEG/J szonda beültetésével kapcsolatosak [50], míg hosszú távon szintén főként a szondával kapcsolatos problémák, illetve polineuropátia fordulnak elő [51, 52].

A DBS 2001 óta, az LCIG kezelés pedig 2011 óta érhető el Magyarországon társadalombiztosítási támogatással. Ezek alapvetően hasonló mértékben hatékony és összeségében kedvező mellékhatásprofilú, az életminőséget javító terápiás lehetőségek előrehaladott PK-ban [50, 53-56]. A per os gyógyszerek dózisa mindkét kezelés mellett jelentősen csökkenthető, LCIG mellett a per os gyógyszerek akár teljes mértékben el is hagyhatók [57, 58]. Ugyanakkor, a két kezelési lehetőség alapvetően más betegcsoportokban alkalmazható, melyek elsősorban az életkorban, a neurokognitív státuszban és a betegségstadiumban mutatnak eltérést [54].

Az apomorfín dopaminagonista hatású hatóanyag, mely tollra emlékeztető adagoló, úgynevezett pen, vagy pumpa segítségével szubkután adagolva mérsékli PK motoros komplikációit [59, 60]. Ez a terápiás modalitás 2019 őszén egyedi támogatással került bevezetésre hazánkban, 2020 januárjától pedig társadalombiztosítási támogatással érhető el.

1.1.1.4.3. Egyéb nem gyógyszeres terápiás lehetőségek

A PK progressziója során számos olyan tünet jelenhet meg, melyek nem kezelhetők gyógyszerekkel, illetve idegsebészeti beavatkozásokkal (pl. testtartási instabilitás és ebből következő elesések, beszédzavar) és a betegek önellátását, valamint kapcsolattartását jelentős mértékben befolyásolhatják. Ezen tünetek életminőségre gyakorolt káros hatásainak mérséklésére alkalmazhatók a fizioterápia és különböző segédeszközök (pl. audiovizuális stimulusokat alkalmazó eszközök) [34, 61-63].

Klinikai vizsgálatok igazolják a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS), egy nagy térerejű elektromágneses stimulussal az agyvelőt ingerelni és modulálni képes, nem invazív eljárás hatékonyságát PK-ban. A motoros kéreg kétoldali rTMS kezelése a motoros tüneteket, a bal oldali dorzolaterális prefrontális kéreg stimulációja pedig a depressziót és a szorongást képes javítani [64, 65].

1.1.2. Gyógyszer-indukált parkinsonizmus

PK után különböző gyógyszerek okoznak leggyakrabban parkinsonizmust, a másodlagos parkinsonizmusok között pedig leggyakrabban már gyógyszer-indukált esetek fordulnak elő [66]. A gyógyszerek által okozott parkinsonizmus előfordulásának

gyakoriságával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. Egyes közlemények csökkenő incidenciáról számolnak be [67], ugyanakkor más adatok szerint a prevalencia nő [68, 69].

Leggyakrabban antipszichotikumok, ezen belül is a típusos hatóanyagok (pl. haloperidol, klórpromazin), valamint antidepresszánsok (pl. szertralin) állnak a gyógyszer-indukált parkinsonizmus hátterében [67, 70]. Ugyanakkor, számos egyéb gyógyszer-csoportról (pl. antiemetikumokról, antiepileptikumokról, migrén preventív és antianginás szerekről) ismert, hogy parkinsonizmust okozhatnak [67, 70] (**1.5. táblázat**). Ezen gyógyszerek közös vonása, hogy a vér-agy gáton átjutva antagonistá hatást fejtenek ki a dopamin-receptorokon [71], melyek a központi idegrendszer számos területén, így például a mozgásszabályozás egyik fő struktúrájában, a striatumban is megtalálhatók.

1.5. táblázat Főbb parkinsonizmust okozó gyógyszerek

típusos antipszichotikumok (pl. klórpromazin, flufenazin, haloperidol, pimozid, szulpirid)
bizonyos atípusos antipszichotikumok (pl. riszperidon, olanzapin, aripiprazol, zipraszidon)
antiemetikumok (pl. metoklopramid)
kalciumcsatorna-blokkolók (pl. flunarizin, cinnarizin)
antidepresszánsok (pl. citaloprámm, szertralin, fluoxetin)
hangulatstabilizálók (pl. lítium)
antiepileptikumok (pl. valproát, fenitoin)
antianginás szerek (pl. trimetazidin)

Bizonyos betegek esetében fokozott a gyógyszer-indukált parkinsonizmus kialakulásának veszélye. Egyik fő rizikócsoport az idősebb populáció, mivel az életkor előrehaladtával a substantia nigra dopaminerg neuronjainak pusztulása fokozódik, valamint a striatális dopamintranszporterek száma csökken [72, 73]. Nők körében szintén gyakrabban fordul elő gyógyszer-okozta parkinsonizmus [74]. Ennek hátterében feltételezik a dopamin-receptorok alacsonyabb számát, melyet az ösztrogén dopamin-receptorok expressziójára kifejtett gátló hatása okozhat [75]. További rizikófaktorok lehetnek a parkinsonizmust okozó gyógyszer magasabb dózisban és hosszabb ideig történő alkalmazása, valamint a gyógyszer típusa [72].

A gyógyszer-okozta parkinsonizmus akár már néhány nappal a gyógyszer indítását követően kialakulhat, de rendszerint 3-12 hónapnyi kezelés szükséges a tünetek megjelenéséhez [76, 77]. A motoros tünettant típusosan szimmetrikus parkinsonizmus, ezen

belül is elsősorban rigor és bradikinézia jellemzi, azonban a betegek egy részében a tünetek indulhatnak aszimmetrikusan és nyugalmi tremor is lehet a fő tünet [67, 68, 70, 78]. Ezek mellé társulhatnak további panaszok (pl. orofaciális diszkinézia) is [68]. Gyógyszer-indukált parkinsonizmusban a motoros tünetek mellett kognitív károsodás és ortosztatisz hipotenzio is előfordulhat, bár ezen tünetek háttérében a társbetegségek szerepe sem kizárható [79, 80].

A gyógyszer-indukált parkinsonizmus kapcsán jelenleg nincsenek egységesen elfogadott diagnosztikus kritériumok. A diagnózis felállításakor támpontul szolgálhat, ha a tünetek olyan gyógyszer alkalmazása mellett jelentkeznek, melyről ismert, hogy parkinsonizmust okozhat. Ha a gyógyszer elhagyásával teljes tüneti remisszió érhető el, akkor nagy valószínűséggel a gyógyszer állhatott a tünetek háttérében. Ezek mellett a tüneti szimmetria, a rigiditás és bradikinézia dominanciája, orommandibuláris diszkinézia jelenléte, valamint a hiányzó vagy csupán kismértékű levodopaválasz szintén támogathatják a gyógyszer-indukált parkinsonizmus diagnózist [68]. Ugyanakkor, gyakran csak a hosszmetseti kép ismeretében bizonyosodhatunk meg arról, hogy a parkinsonizmus háttérében valóban csak gyógyszerártalom állt [74, 81].

A gyógyszer-okozta parkinsonizmus kezelésének egyik legfontosabb eleme a mozgászavart kiváltó gyógyszer elhagyása, illetve olyan – adott betegség kezelésére alkalmas – hatóanyagra történő cseréje, amely nem okoz parkinsonizmust (pl. típusos antipszichotikum cseréje nem vagy alig parkinsonizáló atípusos készítményekre). Ez a lépés akár teljes tüneti remisszióhoz vezethet napokon vagy hónapokon belül [76]. Ugyanakkor, a tünetek teljes remisszióját követően is – akár évekkel később – a parkinsonizmus ismét megjelenhet például PK formájában [74, 81]. Ezen esetekben feltehetően az induló nigrostriatális neurodegeneráció önmagában még nem okoz a diagnózis felállításához szükséges klinikai tüneteket, a későbbiekben pedig a neurodegeneratív folyamatok progressziója eredményezi a tünetek ismételt kialakulását. Ez kiemelheti a gyógyszer-indukált parkinsonizmusban szenvedő páciensek hosszú távú követésének szükségességét.

A betegek egy részénél a parkinsonizmust okozó gyógyszer elhagyása nem enyhíti a tüneteket vagy habár azok javulnak, teljes tüneti remissziót nem érünk el. Ilyen esetekben nem beszélhetünk gyógyszer-indukált parkinsonizmusról, a tünetek háttérében valószínűleg egyéb kórok is állt és a tüneteket a gyógyszer csupán súlyosbította. Ilyen esetekben egyrésről felmerül neurodegeneratív kórképek lehetősége, melyek progrediálva a gyógyszer elhagyása után önmagukban felelősek a tünetekért. Ennek igazolására például DaTSCAN vizsgálat végezhető [82], melynek pozitivitása esetén további vizsgálatokkal tisztázni kell, hogy a perzisztáló parkinsonizmus háttérében mely neurodegenerációval járó kórkép áll **(1.1.**

táblázat, 1.1.1.3. fejezet), majd ennek megfelelő kezelést kell indítani tüneti javulás érdekében. Azon esetekben, melyekben a DaTSCAN vizsgálat negatív, ”dopaminerg deficitre utaló bizonyíték nélküli felvétel” (scan without evidence of dopaminergic deficit, SWEDD) [83] vagy tardív parkinsonizmus lehetősége merül fel [84]. A tardív mozgászavarok kezelése jelenleg is nehéz, a rendelkezésre álló irányelvek [85] és irodalmi adatok [86] alapján izomlazítók, nyugtatók, kolinerg gyógyszerek, esetleg levodopa és dopaminagonisták kipróbálhatók.

1.2. Tremor

A tremor a harántcsíkolt izmok ritmikus, alternáló, akaratlan kontrakciója. Megjelenése alapján alapvetően nyugalmi (nyugodt, nem innervált helyzetben jelentkező remegés), illetve akciós (innervált helyzetben jelentkező remegés), ezen belül is poszturális (gravitáció ellenében megtartott helyzetben fellépő remegés), valamint kinetikus (akaratlagos mozgás során jelentkező remegés) tremor különíthető el. A háttérben számos kórok állhat **(1.6. táblázat)** [87], melyek elkülönítésében a megjelenés mellett a tremor egyéb klinikai jellemzőinek (pl. érintett testrészek, frekvencia, intenzitás, állandóság, szimmetria) alapos vizsgálata nagy segítséget nyújthat. Így például döntően a végtagokat érintő, de esetleg az ajkakon is megjelenő, aszimmetrikus, nyugalmi tremor PK-ra **(1.1.1. fejezet)** utalhat. Ugyanakkor, elsősorban a felső végtagokon jelentkező, esetleg a fejet és a hangszalagokat is érintő, szimmetrikus, döntően poszturális-kinetikus tremor háttérben esszenciális tremor **(ET, 1.2.1. fejezet)** állhat.

1.6. táblázat Tremor háttérben álló főbb kórképek [87]

Főbb tremor szindrómák
fiziológiás tremor
fokozott fiziológiás tremor (pl. izgalom, hipertireózis)
esszenciális tremor
Parkinson-szindrómákhoz tartozó tremor (pl. Parkinson-kór, progresszív szupranukleáris parézis)
disztóniás tremor
cerebelláris tremor
gyógyszer-indukált tremor (pl. L-tiroxin, szalbutamol, valproát, kolinészteráz gátlók, lítium)
neuropátiás tremor
pszichogén tremor

Az értekezés alapjául szolgáló, tremorral kapcsolatos kutatásaim betegpopulációját ET-s páciensek képezték, ezért a továbbiakban kizárólag ezen kórkép rövid bemutatására szorítkozok.

1.2.1. Esszenciális tremor

Az ET egy krónikus, progresszív neurológiai betegség, mely az egyik leggyakoribb akciós tremor háttérében álló kórok. A betegség tünetei az esetek egy részében fiatalon, akár már a 2. vagy 3. évtizedben jelentkezhetnek, ugyanakkor az ET kezdete jellemzően idősebb korra (5-6. évtized) tehető. Prevalenciája az életkorral nő, előfordulásának gyakoriságát a teljes populációban 4-39/1000 főre becsülik, amely alapján jelenleg a leggyakoribb mozgászavarnak tekinthető [88, 89].

Az ET pontos neuropatológiai alapjai napjainkban sem ismertek. Számos agyi struktúra (pl. oliva inferior, cerebellum, a thalamus ventrális intermediális magja) [90-92] és neurotransmitter rendszer (pl. noradrenerg, szerotoninerg és GABA-erg jelátviteli rendszerek) [93-95] kóros működésének oki szerepét feltételezik. Egyes vizsgálati eredmények alapján az ET-ben szenvedő betegek központi idegrendszerében Lewy-testek is megjelenhetnek [96], valamint az ET-ben szenvedő betegek egy részénél a későbbiekben PK is kialakulhat [97], melyek alapján a neurodegeneratív folyamatok szerepe sem kizárható. Mindezek valószínűleg együttesen járulhatnak hozzá az ET ezidáig feltárt komplex patomechanizmusához.

A betegség feltehetően multifaktoriális eredetű, vagyis genetikai és környezeti tényezők együttesen játszhatnak szerepet kialakulásában. A genetikai faktorok szerepét bizonyítja, hogy az ET az esetek egy részében családi halmozódást mutat, ezen esetekben a familiáris tremor megnevezést is használják [98-100]. További rizikófaktorok lehetnek a magasabb életkor [89], valamint a kaukázusi rassz [101]. A környezeti tényezők közül növényvédő szerek, oldószerek, nehézfémek, valamint a harmalint, harmint és harmánt tartalmazó élelmiszerek (pl. gabonafélék, húsok) játszhatnak szerepet ET kialakulásában [102, 103].

1.2.1.1. Esszenciális tremor tünetei

Az ET-t hosszú időn keresztül jóindulatú, monoszimptomás kórképként tartották számon. Az utóbbi évek kutatásai azonban rávilágítottak arra, hogy a kórkép klinikai

tünettana a tremor mellett számos egyéb motoros és nem motoros tünet alkotja (**1.7. táblázat**).

1.7. táblázat Esszenciális tremor klinikai tünettana

Motoros tünetek	Nem motoros tünetek
poszturális-kinetikus(-nyugalmi) tremor	depresszió
járászavar	apátia
egyensúlyzavar	szorongás
(disztónia)	kóros fáradékonyság
	alvászavar
	napközbeni aluszékonyság
	csökkent szaglás
	csökkent hallás
	neurokognitív zavar

A betegség motoros tünettana legmeghatározóbb eleme a poszturális és kinetikus (a betegek egy részében nyugalmi [104]) tremor, mely többnyire szimmetrikusan vagy minimális aszimmetriával jelentkezik [105] és leggyakrabban a felső végtagokat érinti [106]. A felső végtagok mellett a remegés megjelenhet – akár izoláltan – a fejen és a hangszalagokon is, az alsó végtagi, törzs- és ajaktremor azonban nem jellemző ET-ben [106]. A tremor frekvenciája típusosan 4 és 11 Hz között változik, mely az életkorral általában csökken, miközben a remegés amplitúdója nő [107]. Annak ellenére, hogy például a járászavart az ET jelenlegi diagnosztikus kritériumrendszere a figyelmeztető jelek közé sorolja [108, 109], újabb vizsgálatok alapján a járászavar és az egyensúly zavara is megjelenhet a betegség motoros tüneteként [110, 111]. Előrehaladott ET-ben enyhe disztónia is jelentkezhet, bár ezzel kapcsolatban a rendelkezésre álló adatok szintén ellentmondásosak [112]. Tremor mellett észlelhető disztónia esetén differenciáldiagnosztikai szempontból disztóniás tremor lehetőségére minden esetben gondolni kell.

Az utóbbi évek ET-vel kapcsolatos vizsgálatai nagyobb hangsúlyt fektettek a betegség nem motoros tüneteinek feltérképezésére is. Ezen vizsgálatok eredményei alapján az ET-t meglepően szerteágazó nem motoros tünettannal jellemzi, melynek részét képezheti depresszió, apátia, szorongás, kóros fáradékonyság, alvászavar, napközbeni aluszékonyság, csökkent hallás és szaglás, valamint a kognitív teljesítmény romlása [112].

1.2.1.2. Esszenciális tremor diagnosztikája

Az ET klinikai diagnózisának felállítása alapvetően az anamnesztikus adatok értékelésén és a klinikai tünetek vizsgálatán keresztül történik. Kutatásaim során a Tremor Kutatócsoport és a Mozcászavar Társaság által közösen kidolgozott diagnosztikus kritériumrendszert alkalmaztuk [108, 109] (**1.8. táblázat**).

A kiegészítő vizsgálatok (pl. tremorometria, elektromiográfia, képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok) az ET egyéb tremor szindrómáktól (**1.6. táblázat**) történő elkülönítésében nyújthatnak segítséget.

1.8. táblázat Esszenciális tremor diagnosztikus kritériumrendszere [108, 109]

Elsődleges kritériumok	Másodlagos kritériumok	Figyelmeztető jelek
kétoldali akciós tremor a kezekben és nyugalmi tremor hiánya	több, mint 3 éve fennálló tünetek	féloldali tremor
fogaskerek tünet kivételével egyéb neurológiai tünetek hiánya	pozitív családi anamnézis	izolált fejtremor abnormális tartással
izolált fejtremor disztónia nélkül	az alkohol a tremort csillapítja	fokális tremor
		lábtremor
		rigiditás
		bradikinézia
		nyugalmi tremor
		járászavar
		hirtelen kezdet
		tremort okozó gyógyszer szedése

1.2.1.3. Esszenciális tremor terápiaja

Jelenleg az ET-t gyógyító, oki terápiával nem rendelkezünk. A tüneti kezelés fő célkitűzése a beteg életvitelét befolyásoló tremor [113-115] csillapítása és ezáltal a HRQoL javítása. A legtöbb nemzetközi gyakorlatban alkalmazott kezelési lehetőség [116, 117] (**1.9. táblázat**) hazánkban is elérhető. A betegek egy részénél az alkohol rövid időre csökkentheti a tremort, ugyanakkor rendszeres terápiaként egyéb káros hatásai miatt nem alkalmazható.

1.9. táblázat Esszenciális tremorban alkalmazható kezelések

Gyógyszeres kezelés	Nem gyógyszeres kezelés
béta-blokkolók (pl. propranolol, atenolol, szotalol, nadolol)	botulinum neurotoxin A
antiepileptikumok (pl. primidon, gabapentin, topiramát)	mély agyi stimuláció
benzodiazepinek (pl. alprazolam, klonazepam)	gamma késsel végzett thalamotómia
kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nimodipin)	MR-vezérelt fókuszált ultrahanggal végzett thalamotómia
antipszichotikumok (pl. klozapin)	fizioterápia

A gyógyszeres terápia lehetőségei közül széles körben alkalmazott a propranolol (béta-blokkoló) és a primidon (antiepileptikum), melyek akár 50%-os tüneti javulást is elérhetnek. Ezen készítmények leggyakoribb mellékhatásai a vérnyomáscsökkenés, bradikardia, szédülés, aluszékonyság, bőrkiütés és ataxia [116].

A propranolol és primidon hatástalansága vagy nem tolerálható mellékhatásai esetén kipróbálhatók egyéb béta-blokkolók (pl. atenolol, szotalol, nadolol) és antiepileptikumok (pl. gabapentin, topiramát). Ezek mellékhatásaiként szájszárazság, köhögés, kábultság, érzékszavar és vérnyomáscsökkenés, valamint szédülés, fáradtság, étvágytalanság és figyelemzavar jelentkezhet [116].

ET gyógyszeres terápiájában alkalmazhatók bizonyos benzodiazepinek (pl. alprazolam, klonazepam), kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nimodipin) és antipszichotikumok (pl. klozapin) is. Ezen gyógyszerek mellékhatásaiként fáradtság, aluszékonyság, fejfájás és agranulocitózis jelentkezhet leggyakrabban [116].

A fenti gyógyszerekkel végzett monoterápia hatástalansága esetén kipróbálható a mellékhatásoktól függően dózisémelés, illetve alkalmazhatók gyógyszeres kombinációk. A farmakoterápiára nem reagáló esetekben eszközös kezelési lehetőségek enyhíthetik a tremor súlyosságát. Ezek közé sorolható az érintett testrész botulinum neurotoxinnal történő injektálása [118, 119]. Mellékhatásként izomgyengeség, a hangszalagok injektálása esetén esetleg nyelészavar és afónia jelentkezhet.

Az idegsebészeti beavatkozások között a hagyományos ablatív műtéti eljárásokat napjainkban szinte teljesen felváltotta a DBS. A stimulációs célpont ET esetében rendszerint a thalamus ventrális intermediális magja [120, 121]. A műtét komplikációjaként rövid távon intrakraniális vérzés, infekció, sebgyógyulási zavar, dysarthria és végtaggyengeség léphet fel, míg hosszú távon technikai problémák, úgymint elektródaszakadás és teleplemerülés

jelentkezhet [48]. A DBS mellett ET terápiajában napjainkban is alkalmazzák a gamma késsel végzett thalamotómiát [122], illetve új ígéretes funkcionális idegsebészeti eljárás az MR-vezérelt fókuszált ultrahanggal végzett thalamotómia [123, 124].

A fentiek mellett vizsgálatok zajlanak fizioterápiás eljárások antitremor hatása vonatkozásában is [125].

1.3. Mérőeszközök mozgászavarok klinikumában

Jelenleg számos klinikai mérőeszköz áll rendelkezésre, melyekkel a különböző mozgászavarok motoros és nem motoros tüneteinek súlyossága objektív módon pontszámokká alakítható. Ezen pontszámok segítségével a betegek állapotában a betegségprogresszió vagy a terápia hatására bekövetkező változások mind a mindennapi gyakorlatban, mind pedig a klinikai kutatásban megbízhatóan mérhetők. A klinikai pontozóskálák alkalmazása továbbá lehetővé teszi az egyes centrumok új vizsgálati eredményeinek összehasonlítását, illetve a klinikai gyakorlatba történő integrálását.

Vizsgálatainkban számos magyar nyelven is validált, a vizsgált betegségek különböző aspektusait mérő pontozóskálát alkalmaztunk, melyek lehetővé tették a vizsgálati populációk jellemzőinek részletes feltárását, illetve állapotváltozásainak követését. A főbb alkalmazott mérőeszközök rövid, eredményeink értelmezését segítő bemutatására ebben a fejezetben kerül sor. A Parkinson-kór Kompozit Skálát (Parkinson's Disease Composite Scale, PDCS) és az Életminőség Esszenciális Tremorban Skálát (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, QUEST) a **4.** és **5. fejezetek** ismertetik.

1.3.1. Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála

A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála (Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) [126] az eredeti Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) [127] továbbfejlesztett változata. Az MDS-UPDRS segítségével a PK-s betegek állapota átfogóbban mérhető fel, mivel a betegség számos olyan aspektusát (pl. szorongás, kóros fáradékonyság, dopamin diszregulációs szindróma,

lábujjdobolás, gyógyszeres kezelés szövődményei és mellékhatásai) is vizsgálja, melyeket elődje nem.

Az MDS-UPDRS négy részből áll. Az I. rész a mindennapi életvitel nem motoros tüneteire fókuszál 13 kérdés segítségével az elmúlt egy hetet figyelembe véve. Ezek közül a komplex magatartásformákat vizsgáló első hat kérdést a vizsgáló veszi fel a páciens és/vagy hozzátartozó válaszai alapján. A fennmaradó hét kérdés a páciensnek és/vagy hozzátartozónak szóló kérdőív részét képezi a II. rész mindennapi életvitel motoros tüneteit mérő 13 kérdésével együtt, melyek szintén az elmúlt egy hétre fókuszálnak. A III. részben a vizsgáló a UPDRS-ből még hiányzó, előre meghatározott irányelvek alapján a betegség motoros tüneteinek súlyosságát rögzíti a vizsgálat időpontjában objektív módon. A mérőeszköz IV. része hat kérdés segítségével a motoros komplikációk súlyosságát méri a betegről és/vagy hozzátartozótól származó, illetve a betegvizsgálat során szerzett információk alapján. Minden kérdés ötfokú Likert-skálán pontozható (0 = normális, 1 = csekély, 2 = enyhe, 3 = közepes, 4 = súlyos). Az egyes skálákon elért magasabb összpontszám súlyosabb tüneteket jelöl.

Az MDS-UPDRS nemcsak aranystandardja a PK-s betegek állapotrögzítésének, de megbízhatóan alkalmazható a betegségprogresszió, valamint a terápia hatékonyságának vizsgálatára is. A UPDRS-szel szemben az MDS-UPDRS-t számos nyelven validálták, a magyar nyelvű validált verzió 2013 óta érhető el [128].

1.3.2. Hoehn-Yahr Skála

A Mozcászavar Társaság ajánlásának [129] megfelelően az eredeti Hoehn-Yahr Skálát (Hoehn-Yahr Scale, HYS) [130] alkalmaztuk vizsgálataink során. A skála PK 6 stádiumát különíti el (0 = tünetmentes; 1 = kizárólag féloldali érintettség; 2 = kétoldali érintettség testtartási instabilitás nélkül; 3 = enyhe-közepes fokú érintettség, némi testtartási instabilitás észlelhető, segítséget igényel a hátrarántási teszt kompenzációja során, miközben teljesen önálló; 4 = súlyos fokú érintettség, azonban képes segítség nélkül járni vagy állni; 5 = segítség nélkül kerekesszékhez vagy ágyhoz kötött). A HYS alapján három betegsúlyossági csoport különíthető el: enyhe (HYS 1 és 2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4 és 5) [129].

1.3.3. Nem Motoros Tünetek Skála

A Nem Motoros Tünetek Skála (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS) [24] 30 kérdés segítségével 9 tünetcsoportot vizsgál az elmúlt egy hónapra vonatkozóan: kardiovaszkuláris tünetek (2 kérdés), alvás/fáradékonyság (4 kérdés), hangulat/gondolkodási zavar (6 kérdés), érzécsalódások/hallucinációk (3 kérdés), figyelem/memóriazavar (3 kérdés), emésztőszervi problémák (3 kérdés), vizeleti problémák (3 kérdés), szexuális problémák (2 kérdés) és egyéb problémák (4 kérdés). A tünetek súlyossága (0 = nincs, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = súlyos) és gyakorisága (1 = ritkán, 2 = számos alkalommal, 3 = gyakran, 4 = nagyon gyakran) pontozható, adott kérdés pontszáma pedig a súlyosság és a gyakoriság szorzataként számítható ki. Ezekből az egyes skálák vonatkozásában részpontszámok, valamint összpontszám kalkulálható. A magasabb részpontszámok és összpontszám súlyosabb nem motoros tüneteket jelenlétére utalnak. A NMSS-t egészségügyi szakember veszi fel interjú alapján.

Az NMSS alkalmazásának egyik előnye, hogy hatékonyabban méri a tünetek kezelés hatására bekövetkezett változását, mint például az MDS-UPDRS I. része [131].

1.3.4. Lille Apátia Pontozó Skála

A Lille Apátia Pontozó Skála (Lille Apathy Rating Scale, LARS) [132] 33 kérdésből álló mérőeszköz, melynek kérdéseit interjú alapján a vizsgáló pontozza. Harminc kérdés háromfokú (-1, 0 és 1), míg 3 kérdés ötfokú (-2 és 2 között) Likert-skálán pontozható. A mérőeszköz 9 doménnel rendelkezik: mindennapi teljesítmény (2 kérdés), érdeklődés (3 kérdés), iniciáció (4 kérdés), újdonság keresés (4 kérdés), motiváció-akaratlagos tevékenységek (4 kérdés), érzelmi válaszreakciók (4 kérdés), törődés (4 kérdés), társasági élet (4 kérdés) és öntudatosság (4 kérdés). A skála továbbá 4 alskálával rendelkezik, melyek apátia fő aspektusait (érdeklődés, iniciáció, valamint érzelmi és öntudatosság) mérik és -4, valamint 4 között pontozódnak. Magasabb pontszámok súlyosabb fokú apátiát jeleznek.

Az apátia szűrésére a PK-s populációban a depresszió és a neurokognitív zavar jelenlétét is figyelembe vevő vágópontok kerültek meghatározásra [133], amely még megbízhatóbbá teszi a LARS PK-ban való alkalmazását.

1.3.5. Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála

A Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [134] 10 kérdésből áll, melyek hétfokú (0-6) Likert-skálán pontozhatók. A skálát orvos vagy más egészségügyi szakember tölti ki interjú és megfigyelés alapján. A magasabb pontszám súlyosabb depressziót jelöl. A magyar populációban 18 ponttól beszélünk depresszió valószínű jelenlétéről és három betegség súlyossági kategória különíthető el: enyhe (18-24 pont), közepes (25-30 pont) és súlyos (≥ 31 pont) [135]. A MADRS érzékeny eszköze a depresszió súlyosságában bekövetkező változás mérésének [134].

1.3.6. Parkinson-kór Szorongás Skála

A Parkinson-kór Szorongás Skála (Parkinson Anxiety Scale, PAS) kifejlesztésének fő célkitűzése egy olyan betegség-specifikus mérőeszköz megalkotása volt, mely megbízhatóan szűri a PK-s populációt szorongás irányában [136]. Jelenleg a PAS rendelkezik a legideálisabb klinimetricai jellemzőkkel a PK-ban megjelenő szorongás vizsgálata tekintetében [137].

A mérőeszköz 12 kérdésből épül fel, melyek három alskálát alkotnak: tartós szorongás (5 kérdés), időszakosan jelentkező szorongás (4 kérdés) és elkerülő magatartás (3 kérdés). Minden kérdés ötfokú Likert-skálán pontozható (0 = egyáltalán nem/sosem, 1 = csekély fokban/ritkán, 2 = enyhe fokban/néha, 3 = közepes fokban/gyakran, 4 = súlyos fokban/szinte mindig). A pontszámokból skálaspecifikus részpontszámok, illetve ezek összegzésével összpontszám számítható. A magasabb pontszámok súlyosabb szorongást jelölnek.

A PAS magyar nyelven validált verziója és a magyar PK-s populációban szorongás szűrésére javasolt (≥ 13 pont), betegség súlyosságra specifikusan is meghatározott határértékek (≥ 11 pont, ≥ 13 pont és ≥ 14 pont enyhe, közepesen súlyos és súlyos PK-ban) 2017 óta elérhetők [137].

1.3.7. Montreal Kognitív Felmérés

A Montreal Kognitív Felmérést (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) az enyhe neurokognitív zavar szűrésére fejlesztették ki [138]. A kognitív teljesítmény számos aspektusának, így például a téri-vizuális/végrehajtó funkciók, a megnevezés, a megjegyző és

felidézı memıria, a figyelem, a nyelvi készségek, az absztrakció és az orientáció vizsgálatát teszi lehetővé ez a mérıeszkız. A maximálisan elérhető pontszám 30 pont.

A tanulási effektus elkerülése érdekében három különbözı tesztverziıt dolgoztak ki (verzióspecifikus vágópontokkal), így a mérıeszkız nagy elınye, hogy alkalmas a neurokognitív teljesítmény-változás követésére. A MoCA megbízhatóbban alkalmazható a mozgászavarokhoz társuló kognitív hanyatlás szűrésére, mint a Mini Mentál Státusz Vizsgálat, hisz szenzitívebb a végrehajtó, vizuális-térbeli és figyelmi zavarok, valamint a PK-ban megjelenı enyhe kognitív károsodás detektálásában [139].

1.3.8. 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdıív

A 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdıív (39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) [140] a PK-ra specifikus HRQoL mérésére leggyakrabban alkalmazott eszköz. Több, mint hatvan nyelvre fordították le, köztük magyar nyelven is validálták [141].

A beteg által töltött kérdıív az elmúlt egy hónapra vonatkozóan a mindennapi életvitel 8 aspektusát (mozgékonyosság, mindennapi tevékenységek, érzelmi jóllét, stigma, szociális támogatás igénye, gondolkodás, kommunikáció és testi diszkomfort) vizsgálja. Az egyes kérdéseknél adott probléma gyakoriságát (soha, ritkán, az idı felében, gyakran, mindig/egyáltalán nem képes rá) jelölheti a páciens. Az egyes skálákon maximálisan 100 pont érhető el. A nyolc skála pontszámainak átlagolásával összegzı érték számolható, mely a globális életminıséget jellemzi. A skálákon elért magasabb pontszám, illetve a magasabb összegzı érték rosszabb életminıséget jelöl.

1.4. Problémafelvetés

A mozgászavarok diagnosztikája és terápiája hatalmas fejlődésen ment keresztül az utóbbi évtizedekben. Ugyanakkor, egyes régóta ismert problémák, melyek az érintett betegek életminıségét jelentıs mértékben befolyásolhatják, továbbra sem megoldottak. Ezek közé sorolható bizonyos parkinsonizmust okozó gyógyszerek nem kellı elıvigyázatosággal történı alkalmazása, valamint a megjelenı esetek gyakorta késıi felismerése és késın megkezdett kezelése. Egyes adatok szerint a gyógyszer-indukált parkinsonizmus incidenciája az elmúlt évtizedekben csökkenı tendenciát mutat, mely nagyban köszönhető az antipszichotikumokkal kapcsolatos klinikai gyakorlatban bekövetkezı változásoknak [67]. Ezen változásokhoz

hozzájárulhatott a neuroleptikumok mellett jelentkező mozgászavarok átfogó vizsgálata [76, 142-144], melynek eredményeként a probléma megoldásához szükséges ismeretanyagot szereztünk. Bizonyos gyógyszerek, így például a trimetazidin (TMZ) mellett jelentkező parkinsonizmus esetében a klinikai tünettannal, illetve a diagnosztikus és terápiás eljárások szerepével kapcsolatos ismereteink hiányosak, amely korlátozza egy feltehetően klinikailag releváns probléma megoldását.

Napjainkban számos mérőeszköz áll rendelkezésre a mozgászavarok klinikai gyakorlatában és kutatásában. Mind a rutin betegellátásban, mind pedig a klinikai vizsgálatokban kiemelt jelentőségű a céljainknak legmegfelelőbb mérőeszközök kiválasztása, hiszen csak ekkor kapunk olyan eredményeket, melyek megbízhatóan alkalmazhatók a gyakorlatban. A megfelelő mérőeszközök kiválasztásához elengedhetetlen a rendelkezésre álló pontozóskálák jellemzőinek lehető legrészletesebb ismerete, amely csak a folyamatos klinimetriai tesztelés segítségével szerezhető meg. Új mérőeszközök esetében például gyakorta feltérképezetlenek olyan alkalmazási területek, melyeknek korábban már azonosítottuk "aranystandardjait". Azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a mérőeszközök továbbfejlesztését, illetve új mérőeszközök kifejlesztését gyakran az adott betegségről rendelkezésre álló ismeretanyag bővülése teszi szükségessé, így elengedhetetlen a régi és új pontozóskálák egyes alkalmazási területeken történő összevetése.

A pontozóskálák használatával kapcsolatos további hiányosság, hogy számos mérőeszköz esetében nem kerültek meghatározásra a minimális klinikailag jelentős mértékű változást (minimal clinically important difference, MCID) jelző határértékek. Ez jelentős mértékben korlátozza az ezen skálákat végpontokként alkalmazó vizsgálatok eredményeinek megbízhatóságát, hiszen azok csak a statisztikai szignifikancia szempontjából bírálhatók, a klinikai relevancia szempontjából nem.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim során célkitűzéseim a következők voltak:

- Annak ellenére, hogy bizonyos gyógyszerek (pl. antipszichotikumok) alkalmazása során jelentkező parkinsonizmus lefolyása, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és terápiája kapcsán részletes ismeretekkel rendelkezünk [76, 142-144], a trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus részleteiben kevésbé vizsgált. Ugyanakkor, a különböző gyógyszerek alkalmazása mellett megjelenő parkinsonizmus lefolyásában és klinikai jegyeiben eltérések lehetnek [67, 77]. Prospektív vizsgálat keretében célul tűztem ki a trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus klinikai tünettanának, diagnosztikájának, valamint terápiájának vizsgálatát ezidáig nem tisztázott tünetcsoportokra, diagnosztikai eszközökre és terápiás megfontolásokra, valamint az egészséggel kapcsolatos életminőségre fókuszálva (**3. fejezet**).
- Egy új, Parkinson-kóros betegek vizsgálatára alkalmas mérőeszköz, a Parkinson-kór Kompozit Skála klinikai gyakorlatba történő integrációjának elősegítése érdekében célkitűzésem volt a skála levodopa teszt során való alkalmazhatóságának vizsgálata (**4. fejezet**).
- Esszenciális tremoros betegek egészséggel kapcsolatos életminőségének méréséhez elengedhetetlen eszköz, az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála esetében ezidáig nem határozták meg azokat a vágópontokat, amelyektől egy bekövetkező változást klinikailag jelentősnek tekinthetünk. Ezen értékek hiányában a skálát alkalmazó kutatások eredményeinek klinikai relevancia tükrében történő értékelése nem lehetséges. Ezért célul tűztük ki a minimális klinikailag jelentős mértékű változás határértékek megállapítását az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke kapcsán (**5. fejezet**).

A megválaszolni kívánt kérdések kutatása során egymástól jelentősen eltérő betegpopulációkat és módszertant alkalmaztam, ezért vizsgálataimat a továbbiakban három különálló fejezetben tárgyalom.

3. A TRIMETAZIDIN TERÁPIA ALATT JELENTKEZŐ PARKINSONIZMUS SZISZTEMATIKUS VIZSGÁLATA

3.1. Irodalmi háttér

A gyógyszer-indukált parkinsonizmus, illetve PK-ban a gyógyszer okozta tüneti súlyosbodás legismertebb oka az antipszichotikum használat [67, 70]. Ugyanakkor, gyakorta elfeledett tény, hogy más gyógyszer-csoportok, úgymint antiemetikumok (pl. metoklopramid), migrén preventív szerek (pl. flunarizin, cinnarizin), antiepileptikumok (pl. valproát) és antianginás szerek (pl. TMZ) szintén felelősek lehetnek parkinsonizmus kialakulásáért, illetve a PK-s betegek állapotrosszabbodásáért [70].

A TMZ (1-[2,3,4-trimetoxibenzil]-piperazin) az 1970-es évek óta elérhető, napjainkban széles körben használt antianginás szer. Hazánkban 2017 júliusa és 2018 júniusa között 400 000 stabil koronáriabetegből 157 000 fő (39%) részesült ebben a terápiában [145]. Ez az arányszám hasonlóan magas más, a TMZ-t antianginás szerként alkalmazó európai országokban is [146]. A TMZ pontos hatásmechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy metabolikus modulátorként fejt ki protektív hatást a sejtek iszkémia okozta károsodásával szemben [147]. A gyógyszerrel kapcsolatos multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai vizsgálatok eredményei alapján a TMZ hatékony másodvonalbeli terápiás lehetőség azon krónikus koronária szindrómában szenvedő betegek esetében, akiknél az elsővonalbeli antianginás szerek (pl. béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók) önmagukban nem hatékonyak vagy nem tolerálható mellékhatásokat okoznak (IIb osztályú ajánlás, B szintű evidencia) [148-151]. Ezen vizsgálatok a TMZ-t biztonságosnak találták, fő mellékhatásként gasztrointesztinális panaszokat, hányingert, hányást, fejfájást, májfunkciózavart, trombocitopéniát és agranulocitózist írtak le, melyeket ritkának és az esetek többségében reverzibilisnek találtak [148-150].

A TMZ gasztrointesztinális és vérképzőszervi mellékhatásai mellett az idegrendszert érintő nemkívánatos hatásai is ismertek. Marti Masso és munkatársai 2004-ben írták le nyolc beteg esetét, akiknél a TMZ terápia mellett reverzibilis parkinsonizmus jelentkezett [152]. Az ezt követő években további publikációk jelentek meg, melyek a TMZ kezeléshez társuló parkinsonizmus mellett tremorról, orofaciális diszkinéziáról, járászavarról, choreáról, illetve PK tüneteinek súlyosbodásáról számoltak be [153-157]. A gyógyszer mozgászavart indukáló hatásának pontos mechanizmusa máig nem ismert. Feltételezik, hogy ez a hatás a TMZ kémiai szerkezetével, pontosabban a piperazin mag jelenlétével állhat összefüggésben [155],

mely révén a hatóanyag hasonlóságot mutat antipszichotikumokkal (pl. proklórperazin, flufenazin), melyekről szintén leírásra került, hogy parkinsonizmust okozhatnak [71, 74]. A piperazin struktúrával rendelkező hatóanyagok ugyanis erős antagonistá hatást fejtenek ki a poszt-szinaptikus dopamin-receptorokon, így például a D2 dopamin-receptorcsaládba tartozó receptorokon [155], melyek számos agyi struktúrában, közöttük a striatumban, a mozgásszabályozás egyik alapvető elemében is megtalálhatók. Ezt a hipotézist, illetve a TMZ vér-agy gáton történő átlépésre és dopamin-receptorokkal történő interakcióra való képességét igazolhatja egy állatkísérletes tanulmány, mely TMZ kezelés során antipszichotikus hatást írt le [158].

A TMZ okozta mozgászavarok növekvő számban történő közlésének hatására a Francia Nemzeti Farmakovigilanciai Bizottság a gyógyszer antianginás terápiában betöltött szerepének felülvizsgálatát kezdeményezte [159]. Ezen vizsgálat eredményei alapján a TMZ forgalomba hozatali engedélyét Franciaországban felfüggesztették 2011-ben [160]. A franciaországi történések hatására az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) szintén felülvizsgálta a TMZ hatékonyságát és biztonságosságát, majd 2012-ben figyelmeztetést adott ki a TMZ mozgászavart indukáló hatására vonatkozólag. A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek törzskönyvéből továbbá törölték a tinnitust, a vertigót és a látászavarokat mint lehetséges indikációkat, hiszen ezen betegségekben korábban folytatott vizsgálatok metodikai hiányosságokat mutattak, valamint a rendelkezésre álló adatok alapján a TMZ kezelés kockázata meghaladta a terápia várható hasznát. Emellett, a gyógyszer alkalmazása kontraindikálttá vált PK-ban és súlyosan beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegekben. Továbbá, az EMA ajánlás alapján a TMZ kizárólag azon betegek esetében alkalmazható másodvonalbeli antianginás készítményként, akiknél az elsővonalbeli terápiás szerek nem hatékonyak vagy nem tolerálhatók [161].

A rendelkezésre álló irodalmi adatok és az EMA ajánlás ellenére a TMZ által indukált, illetve súlyosbított mozgászavarok továbbra is jelentős problémát jelentenek a klinikai gyakorlatban [162]. Ennek egyik oka lehet, hogy az első leírások óta nagyon kevés szisztematikus vizsgálat történt a TMZ-indukált mozgászavarok kapcsán. Másrészt, a TMZ-t alkalmazó klinikusok feltehetően nem megfelelően tájékozottak a gyógyszer használatával kapcsolatos szigorítások és figyelmeztetések vonatkozásában, melyre egy, az EMA ajánlás hatékonyságát vizsgáló felmérés világított rá [163].

3.2. Célkitűzések

Vizsgálatunk célkitűzései az alábbiak voltak:

- 1.) a TMZ terápia alatt jelentkező parkinsonizmus klinikai tünettanának átfogó vizsgálata;
- 2.) azon Marti Masso és munkatársai által publikált eredményeken [153], valamint az EMA által közölt adatokon [164] alapuló hipotézis vizsgálata, miszerint a TMZ nemcsak reverzibilis parkinsonizmust indukálhat, hanem az esetek egy részében szubklinikai PK tünettanát súlyosbíthatja;
- 3.) illetve a két kórkép elkülönítésében használható klinikai eszközök azonosítása.

3.3. Beteganyag és módszertan

Prospektív vizsgálatunkba olyan betegeket vontunk be, akiknél TMZ terápia mellett a Nemzetközi Parkinson-kór és Mozgászavar Társaság kritériumai [2] alapján korábban nem diagnosztizált parkinsonizmus jelentkezett. Az elvégzett vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával történtek (3617.316-24987/KK41).

A kiindulási vizit alkalmával a szociodemográfiai, anamnesztikus, illetve korábbi és jelenlegi gyógyszereléssel kapcsolatos adatok rögzítése mellett az MDS-UPDRS [128], az NMSS [24], a MoCA [138], a LARS [133], a MADRS [135], a PAS [137] és a PDQ-39 [141] kerültek felvételre. Az MDS-UPDRS III. részének pontszámai alapján tremor pontszámot, poszturális instabilitás és járászavar (postural instability and gait difficulty, PIGD) pontszámot [165], valamint aszimmetria indexet számítottunk. Ez utóbbi kapcsán a következő képletet használtuk:

$$\frac{\text{MDS-UPDRS III. részében a bal oldali pontszámok összege} - \text{MDS-UPDRS III. részében a jobb oldali pontszámok összege}}{(\text{MDS-UPDRS III. részében a bal oldali pontszámok összege} + \text{MDS-UPDRS III. részében a jobb oldali pontszámok összege}) / 2} \times 100$$

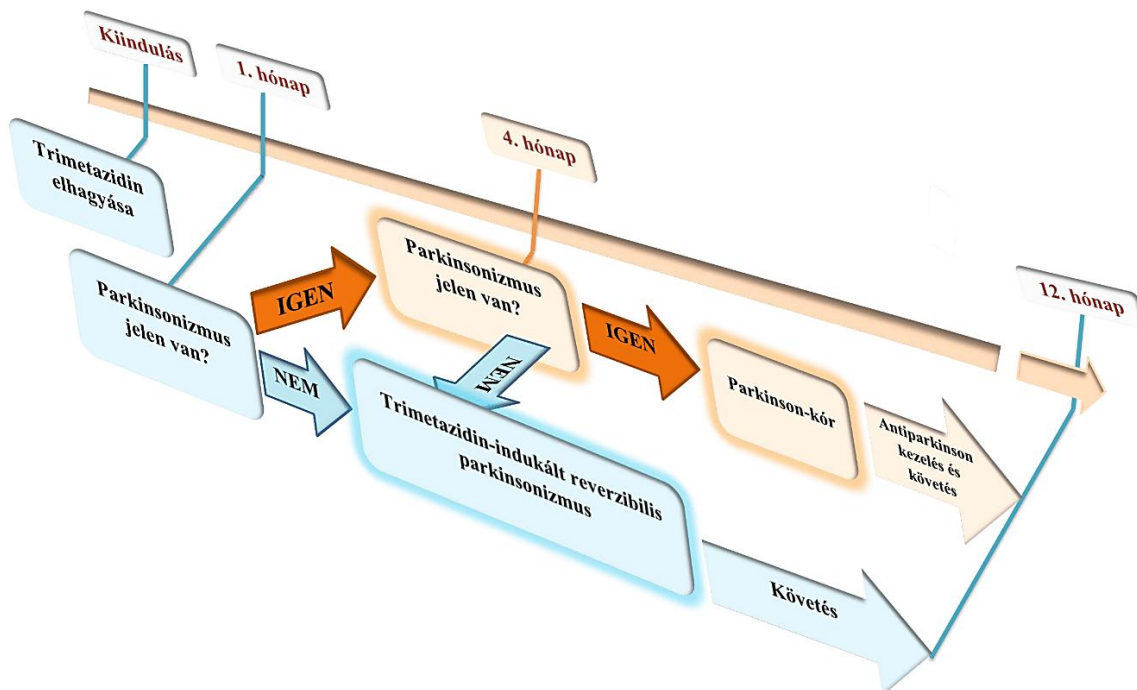
Ezek mellett, minden beteg esetében a TMZ elhagyásra került az EMA ajánlásnak megfelelően [161], valamint koponya MR vizsgálat történt. Azon betegeknél, akik beleegyezésüket adták, DaTSCAN vizsgálatra is sor került. Az MR felvételen látható eltérések, egyéb dopamin-antagonista készítmények használata, valamint korábbi súlyos koponyatrauma, encefalitisz, illetve stroke, melyek potenciálisan parkinsonizmust okozhattak, kizáró tényezők voltak. A beválasztási és kizárási kritériumokat a **3.1. táblázat** foglalja össze.

3.1. táblázat Beválasztási és kizárási kritériumok

Beválasztási kritériumok	Kizárási kritériumok
A Nemzetközi Parkinson-kór és Mozcászavar Társaság kritériumai alapján parkinsonizmus diagnosztizálható	Koonya mágnese rezonancia felvételen parkinsonizmust indukáló eltérés azonosítható (pl. tumor, hidrokefalusz)
A parkinsonizmus diagnózis nem volt ismert	Dopamin-antagonista gyógyszerek használata
A parkinsonizmus jelentkezésekor trimetazidin használata	Korábbi súlyos koponyatrauma
	Korábbi enkefalitisz
	Korábbi stroke

A beválogatott alanyok ellátását az EMA ajánlás [161] alapján felépített protokollt követve bonyolítottuk le. Egy hónappal a TMZ elhagyása után betegeinket ismét értékeltük. Abban az esetben, ha a tünetek az egy hónapos viziten nem kerültek teljes remisszióba, négy hónappal a gyógyszer elhagyását követően újabb kontroll vizsgálat történt. Azon eseteket, melyeknél teljes tüneti remissziót találtunk az egy vagy négy hónapos viziten, reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmusként kezeltük. Ha a parkinsonizmus a négy hónapos viziten is fennállt, háttérében egyéb okot, így például kezdődő PK-t kerestünk. Ha PK diagnózisa az Egyesült Királyság Agybank kritériumai [21] alapján felállítható volt, antiparkinson terápia indult. Minden páciens állapota rögzítésre került 12 hónappal a TMZ elhagyását követően is a korábban felállított diagnózisok újbóli elbírálása érdekében. Az alkalmazott vizsgálati protokollt a **3.1. ábra** szemlélteti.

A rögzített adatok a Shapiro-Wilk teszt alapján normál eloszlást mutattak, így átlagokat és standard deviációkat számítottunk, majd a reverzibilis és nem reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő páciensek vizsgálati eredményeiben jelen lévő statisztikai különbségek felmérésére független mintás t-próbát, kategorikus változók esetében (pl. kezesség, nem, parkinsonizmus súlyossága az MDS-UPDRS pontszámok alapján [166], DaTSCAN vizsgálat eredménye) pedig Chi-négyzet próbát használtunk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ban határoztuk meg. Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziószámú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk.



3.1. ábra Vizsgálati protokoll

3.4. Eredmények

A vizsgálat során 37 beválasztási kritériumainknak megfelelő páciens azonosítására került sor. Négy páciens nem vett részt az utánkövető vizsgálatokon, ezért végül 33 beteg (14 nő, átlag életkor $70,7 \pm 6,6$ év) adatainak elemzését végezhetjük el. A TMZ használat hossza 18 és 120 hónap között változott a beválasztáskor. A parkinsonizmus megjelenése és a kiindulási vizit között átlagosan $9,7 \pm 5,2$ hónap telt el.

A TMZ elhagyása 11 betegnél (33,3%) teljes tüneti remissziót eredményezett a 12 hónapos vizsgálatok eredményei alapján és nem volt szükség antiparkinson kezelés bevezetésére. Ezen eseteket TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmusnak tekintettük. Annak ellenére, hogy 22 páciens (66,7%) esetében a parkinsonizmus súlyossága javulást mutatott, nem értünk el teljes tüneti remissziót. Ezen esetekben a klinikai tünettán alapján a nem reverzibilis parkinsonizmus hátterében PK diagnózis felállítható volt, így antiparkinson terápiát indítottunk: 17 esetben levodopa monoterápiát, 3 esetben dopamin-agonista monoterápiát, míg 2 esetben levodopából és dopamin-agonista készítményből álló kombinációs kezelést.

A reverzibilis és nem reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő betegek kiindulási vizit során rögzített szociodemográfiai adataiban és a TMZ használat időtartamában szignifikáns eltérést nem találtunk (3.2. táblázat).

3.2. táblázat A két vizsgálati csoport szociodemográfiai és trimetazidin kezeléssel kapcsolatos adatai

	Reverzibilis parkinsonizmus		Szignifikancia (p-érték)
	Igen (n = 11)	Nem (n = 22)	
Életkor (év)	68,4 ± 4,8	71,8 ± 7,2	0,248 ^a
Nem (férfi/nő)	4/7	15/7	0,081 ^b
Kezesség (jobb/bal)	10/1	21/1	0,606 ^b
Iskolázottság (év)	12,7 ± 2,9	12,1 ± 3,2	0,665 ^a
TMZ kezelés időtartama (hónap)	48,5 ± 20,3	50,7 ± 16,5	0,386 ^a

Az adatok átlag ± szórás formában kerültek megadásra. Ahol ettől eltérő módon, jelölve a formátum.

^aFüggetlen mintás t-próba

^bChi-négyzet próba

Rövidítések: TMZ = trimetazidin

A reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő betegek klinikai tünettánát elsősorban bradikinézia, rigiditás, poszturális instabilitás és járászavar jellemezte (PIGD pontszám: 5,3 ± 3,8 vs. 2,0 ± 1,6 pont, p = 0,006), tremor kevésbé volt karakterisztikus (tremor pontszám: 1,5 ± 2,2 vs. 7,7 ± 4,6 pont, p < 0,001). A reverzibilis parkinsonizmussal diagnosztizált betegek tüneteinek szimmetrikusabban jelentkeztek (aszimmetria index: 3,1% ± 3,6% vs. 40,1% ± 22,2%, p < 0,001) és enyhébbek voltak (MDS-UPDRS III. részének pontszáma: 10,5 ± 19,0 vs. 30,5 ± 11,3 pont, p = 0,040) a nem reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő páciensek motoros tünettánához képest (3.3. táblázat).

3.3. táblázat A két vizsgálati csoport motoros tünettánának jellemzői

	Reverzibilis parkinsonizmus		Szignifikancia (p-érték)
	Igen (n = 11)	Nem (n = 22)	
MDS-UPDRS II. rész	10,4 ± 6,1	8,2 ± 6,0	0,375 ^b
MDS-UPDRS II. rész súlyosság ^a	Enyhe	6 (54,5%)	18 (81,8%)
	Mérsékelt	5 (45,5%)	4 (18,2%)
	Súlyos	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MDS-UPDRS III. rész	22,6 ± 10,5	30,5 ± 11,3	0,040 ^b
MDS-UPDRS III. rész súlyosság ^a	Enyhe	10 (90,9%)	12 (54,5%)
	Mérsékelt	1 (9,1%)	10 (45,5%)
	Súlyos	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MDS-UPDRS IV. rész	4,0 ± 0,8	4,0 ± 1,2	0,836 ^b
MDS-UPDRS IV. rész súlyosság ^a	Enyhe	9 (81,8%)	17 (77,3%)
	Mérsékelt	2 (18,2%)	5 (22,7%)
	Súlyos	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aszimmetria index	3,1% ± 3,6%	40,1% ± 22,2%	< 0,001 ^b
Tremor pontszám	1,5 ± 2,2	7,7 ± 4,6	< 0,001 ^b
PIGD pontszám	5,3 ± 3,8	2,0 ± 1,6	0,006 ^b

Az adatok átlag ± szórás vagy n (%) formában kerültek megadásra.

^aAz enyhe/mérsékelt és mérsékelt/súlyos csoportok közötti vágópontok a következők: MDS-UPDRS II. rész: 12,5 pont és 29,5 pont; MDS-UPDRS III. rész: 32,5 pont és 58,5 pont; MDS-UPDRS IV. rész: 4,5 pont és 12,5 pont [166].

^bFüggetlen mintás t-próba

^cChi-négyzet próba

Rövidítések: MDS-UPDRS = Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; PIGD = poszturális instabilitás és járászavar

A nem motoros tünettán vonatkozásában súlyosabb kardiovaszkuláris panaszokat (NMSS I. része) találtunk a reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő betegek esetében. Más nem motoros tünetek esetében nem volt szignifikáns eltérés a két vizsgálati csoport között (3.4. táblázat).

3.4. táblázat A két vizsgálati csoport nem motoros tünettánának jellemzői

		Reverzibilis parkinsonizmus		Szignifikancia
		Igen (n = 11)	Nem (n = 22)	(p-érték)
MDS-UPDRS I. rész		12,3 ± 5,0	11,6 ± 5,2	0,585 ^b
MDS-UPDRS I. rész súlyosság ^a	Enyhe	4 (36,4%)	10 (45,5%)	0,640 ^c
	Mérsékelt	7 (63,6%)	11 (50,0%)	
	Súlyos	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Lille Apátia Pontozó Skála		-20,6 ± 6,5	-24,9 ± 5,1	0,058 ^b
MADRS		12,9 ± 5,9	10,5 ± 6,4	0,248 ^b
Parkinson-kór Szorongás Skála		13,6 ± 7,0	13,0 ± 6,6	0,560 ^b
Montreal Kognitív Felmérés		21,9 ± 5,1	22,2 ± 3,8	0,977 ^b
NMSS				
Kardiovaszkuláris problémák		6,0 ± 5,0	1,9 ± 2,7	0,021 ^b
Alvászavarok/fáradékonyság		8,1 ± 7,9	13,4 ± 10,6	0,178 ^b
Hangulat/gondolkodási zavarok		17,0 ± 14,7	14,0 ± 17,3	0,317 ^b
Érzéksalódások/hallucinációk		1,8 ± 5,4	0,8 ± 2,4	0,836 ^b
Figyelem/memória zavarok		4,7 ± 8,6	5,4 ± 6,3	0,721 ^b
Gastrointesztinális problémák		3,3 ± 4,3	2,5 ± 4,5	0,440 ^b
Vizelési zavarok		11,1 ± 8,4	10,4 ± 9,4	0,749 ^b
Sexuális zavarok		0,0 ± 0,0	0,5 ± 1,4	0,534 ^b
Egyéb problémák		2,2 ± 3,7	2,5 ± 4,7	0,985 ^b
Összpontszám		54,2 ± 42,2	51,4 ± 43,0	0,510 ^b

Az adatok átlag ± szórás vagy n (%) formában kerültek megadásra.

^aAz enyhe/mérsékelt és mérsékelt/súlyos csoportok közötti vágópontok 10,5 pont és 21,5 pont [166].

^bFüggetlen mintás t-próba

^cChi-négyzet próba

Rövidítések: MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; MDS-UPDRS = Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; NMMS = Nem Motoros Tünetek Skála

A PDQ-39 összegző értéke alapján a klinikai tünettán jelentősebb mértékben károsította a HRQoL-t a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmussal diagnosztizált betegek esetében (3.5. táblázat).

3.5. táblázat Az egészséggel kapcsolatos életminőség a két vizsgálati csoportban

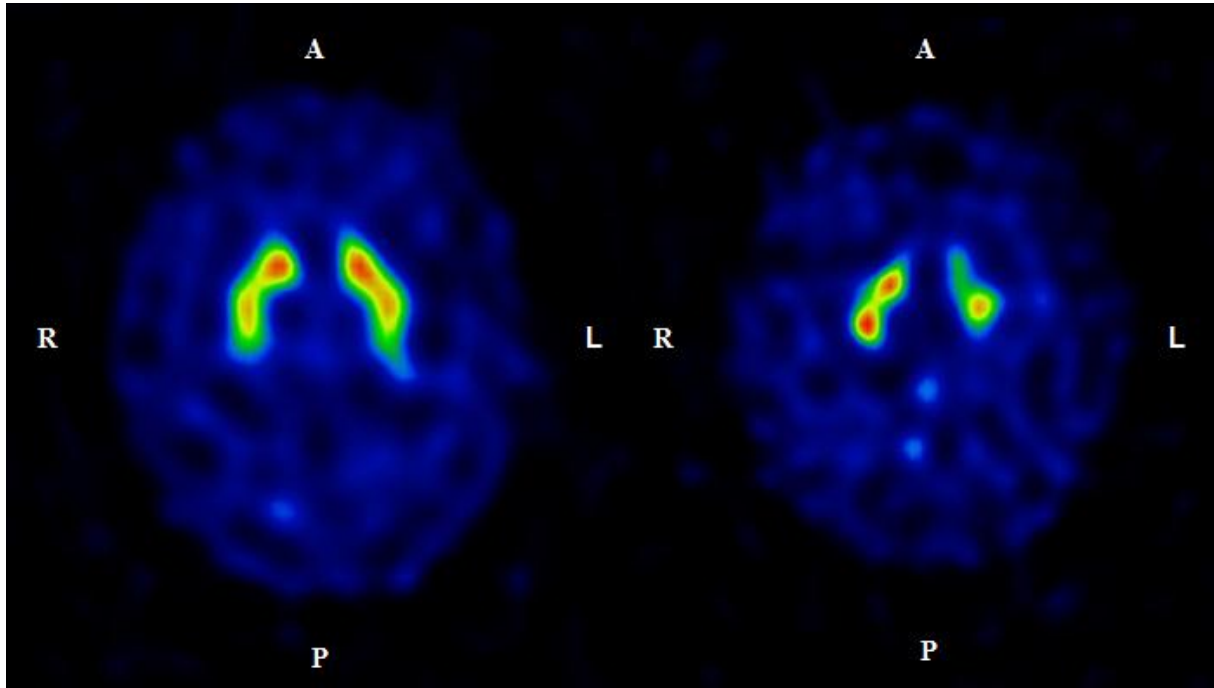
		Reverzibilis parkinsonizmus		Szignifikancia
		Igen (n = 11)	Nem (n = 22)	(p-érték) ^a
PDQ-39				
Mozgékonyosság		37,7 ± 26,1	9,2 ± 9,1	0,003
Mindennapi tevékenységek		15,9 ± 14,6	5,9 ± 9,1	0,097
Érzelmi jóllét		24,6 ± 11,4	18,9 ± 15,9	0,063
Stigma		9,1 ± 19,2	1,7 ± 4,4	0,355
Szociális támogatás igénye		10,6 ± 11,8	7,2 ± 9,0	0,510
Gondolkodás		20,5 ± 12,5	15,0 ± 11,0	0,233
Kommunikáció		8,3 ± 15,4	5,3 ± 8,4	0,895
Testi diszkomfort		25,0 ± 23,9	25,0 ± 19,6	0,807
Összegző érték		18,7 ± 9,8	11,1 ± 7,7	0,021

Az adatok átlag ± szórás formában kerültek megadásra.

^aFüggetlen mintás t-próba

Rövidítések: PDQ-39 = 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdőív

Összesen 20 beteg (7 reverzibilis és 13 nem reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő páciens) esetében történt DaTSCAN vizsgálat, mely minden TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő beteg esetében negatív, míg minden nem reverzibilis parkinsonizmussal diagnosztizált páciens esetében pozitív volt (**3.2. ábra**).



3.2. ábra Egy reverzibilis trimetazidin-indukált parkinsonizmusban (bal oldali kép) és egy kezdődő Parkinson-kórban szenvedő páciens (jobb oldali kép) reprezentatív DaTSCAN felvétele. Míg a bal oldali felvételen szimmetrikusan, mindkét oldali törzsdúcok területén normál intenzitású radiofarmakon halmozás ábrázolódott, addig a jobb oldali felvételen mindkét oldali törzsdúcok területén, bal oldali dominanciával, alacsonyabb radiofarmakon felvétel figyelhető meg.

A 12 hónapos betegkövetés során a TMZ elhagyását és antianginás terápia módosítását követően egyik betegnél sem jelentkezett kardiovaszkuláris történés (pl. akut koronária szindróma, refrakter angina pectorisz).

3.5. Megbeszélés

Prospektív vizsgálatunkban komprehenzív módon térképeztük fel a TMZ terápia alatt jelentkező parkinsonizmus klinikai tünettanát, valamint igazoltuk, hogy a gyógyszer az esetek egy részében szubklinikai PK tünettanát súlyosbíthatja és fedheti fel ezáltal a kórképet. Azonosítottuk továbbá a reverzibilis és neurodegeneratív parkinsonizmusban szenvedő esetek

elkülönítésében hasznos diagnosztikai eszközöket, hisz a két kórkép eltérő terápiás konzekvenciákkal rendelkezik. A beválogatott betegek ellátását (TMZ elhagyása, majd kontroll vizsgálatok differenciáldiagnosztika és további terápiás lépések szükségességének megítélése céljából) az EMA ajánlás [161] alapján bonyolítottuk le.

Az EMA ajánlás alapján a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus tünetei a gyógyszer elhagyását követő 4 hónapon belül teljes remisszióba kerülnek az esetek kb. 80%-ában [161, 164]. A TMZ elhagyását követő negyedik hónapra betegeink egyharmadánál értünk el teljes tüneti remissziót, mely a 12 hónapos vizit vizsgálatai alapján tartósnak bizonyult, így ezeket az eseteket tekintettük reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmusnak. Eredményeink megerősítik, hogy a teljes tüneti remisszió, mely korábbi vizsgálatokban is leírásra került [152, 154, 157], a TMZ-indukált parkinsonizmus egyik fő jellemzője. Eredményeink továbbá igazolják az EMA ajánlás követésének fontosságát, miszerint a gyógyszer elhagyása ellenére négy hónapon túl perzisztáló tünetek esetén kiemelt jelentőségű a beteg neurológiai szakvizsgálata [161], hisz ezekben az esetekben induló mozgászavarok tüneteit súlyosbíthatta a gyógyszer. Vizsgálatunkban a reverzibilis esetek alacsonyabb arányát (33%) részben magyarázhatja a vizsgálati populáció magas átlag életkora, hisz a PK prevalenciája az életkor előrehaladtával nő [167]. Másrészt, mivel vizsgálóhelyünk terciér ellátó egység, betegeink egy részét az alap- és a másodlagos ellátás küldte kivizsgálásra például atipikus tünetek, így tüneti aszimmetria vagy tremorral is jellemezhető tünettan miatt.

A reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus motoros tünettánát elsősorban szimmetrikusan jelentkező rigiditás és bradikinézia, valamint poszturális instabilitás és járászavar jellemezte ellentétben az induló PK-s esetekkel, melyeknél az aszimmetrikusabban jelentkező tünettan részét gyakran nyugalmi tremor is képezte. Eredményeink a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmussal kapcsolatos korábbi vizsgálatok eredményeivel egybehangzóak [153, 154, 157], habár diszkinéziát, így például choreiform túlmozgásokat vagy buccolingofaciális diszkinéziát [156, 157] nem észleltünk. Vizsgálatunk alapján a motoros tünettan beható vizsgálata alapvető jelentőségű a reverzibilis és neurodegeneratív parkinsonizmus elkülönítésében, hisz a tüneti aszimmetria, valamint a nyugalmi tremor atipikus a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmusra.

Elsőként vizsgáltuk a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus nem motoros tünettánát. A magyar populációban a MADRS-re és PAS-ra meghatározott határértékeket (18 és 13 pont) [135, 137] figyelembe véve, depresszió nem, ugyanakkor szorongás megfigyelhető volt a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus mellett. A szorongás megjelenésének hátterében feltehetően a poszturális instabilitás és járászavar jelenléte

állhatott, hiszen ezek elesésekhez és traumás sérülésekhez vezethetnek. Ezt igazolhatja, hogy a gyógyszer elhagyását követően, a motoros tünetek remisszióba kerülésével párhuzamosan a szorongás is jelentősen javult a reverzibilis parkinsonizmussal érintett betegek esetében.

A TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő betegcsoportban az átlagos MoCA összpontszám alacsonyabb volt, mint a PK-s populációban korábban meghatározott átlagérték ($23,6 \pm 3,6$ pont) [168]. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján kognitív zavar gyakorta előfordulhat gyógyszer-indukált parkinsonizmusban. Ennek pontos oka nem ismert, bár feltételezik, hogy nem a parkinsonizmust okozó gyógyszer metabolikus hatásai állnak a háttérben [79]. A kognitív teljesítmény a TMZ elhagyását követően nem mutatott javulást, ezért a gyógyszer szerepe a kognitív károsodás háttérében vizsgálatunkban szintén nem valószínű. Ugyanakkor, az angina pectorisban szenvedő betegpopulációban számos vaszkuláris rizikófaktor lehet jelen, melyek vezethetnek kognitív hanyatlás kialakulásához.

Apátia irányába történő szűrés során a LARS magyar populációban meghatározott -19,5 pontos vágópontját [133] vettük figyelembe. Eredményeink alapján az apátia szintén része lehet a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus nem motoros tünettannak. Az apátia megjelenésének háttérében is feltehetően a motoros tünetekből fakadó mozgáskorlátozottság állhatott. Ezt bizonyíthatja, hogy a TMZ elhagyását követően a motoros tünetekkel együtt az apátia is teljes és tartós remisszióba került.

Az NMSS segítségével mért további nem motoros tünetek a TMZ elhagyását követően nem mutattak javulást a reverzibilis csoportban. Így feltehetően ezen tünetek háttérében a gyógszertől eltérő okok állhattak, mint például társbetegségek (pl. diabétesz mellitusz), valamint egyéb gyógszerek (pl. diuretikumok).

A vizsgált nem motoros tünetek, az NMSS I. része által mért problémák (ortosztatikus hipotenzió és eszméletvesztés) kivételével, súlyosságukban nem mutattak eltérést a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmusban szenvedő és az induló PK-s esetek között. A gyógszertől indukált parkinsonizmus és PK differenciáldiagnosztikájával kapcsolatos korábbi vizsgálatok alapján ortosztatikus hipotenzió gyakrabban fordulhat elő a gyógszertől indukált esetekben, mint korai PK-ban [80]. A szaglászavar, valamint az alvászavar jelenléte inkább induló PK-ra utalhat [68]. Az NMSS vonatkozó részeiben (II. és IX. részek) nem detektáltunk szignifikáns eltérést a két betegcsoport között, ugyanakkor, meg kell említeni, hogy a nevezett problémák szűrésére elérhetőek specifikusabb és szenzitívebb vizsgálatok. Mindezek alapján a nem motoros tünettann vizsgálatának pontos differenciáldiagnosztikai szerepét a TMZ-indukált parkinsonizmusban további kutatásoknak kell tisztáznia.

Jelen kutatásunk egyik fő célja volt a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmus HRQoL-re gyakorolt hatásának vizsgálata. Annak ellenére, hogy a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmus motoros tünettánát enyhének tartják és jelen vizsgálatban is a kórkép motoros tünetei az MDS-UPDRS III. részének pontszámai alapján enyhébbek voltak az induló PK tüneteikhez képest, a betegség drasztikusan befolyásolja az érintett páciensek életminőségét. A PDQ-39 összegző értéke alapján a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmusban szenvedő betegek életminőségében jelentősebb mértékű romlás jelentkezett, mint az induló PK-s páciensekében. Ezen eredményünk rámutat a TMZ terápia során jelentkező parkinsonizmus mihamarabbi felismerésének és adekvát kezelésének jelentőségére.

Elsőként vizsgáltuk a DaTSCAN jelentőségét a TMZ terápia mellett kialakuló parkinsonizmus differenciáldiagnosztikájában. Eredményeink alapján a vizsgálat hasznos differenciáldiagnosztikai eszköz lehet, hiszen érzékenyen jelzi a nigrostriatális dopaminerg rendszer degenerációját. A DaTSCAN vizsgálat hozzájárulhat ezáltal a klinikai tünettán alapján nehezen megítélhető esetek biztosabb diagnosztizálásához, illetve azon esetek kiszűréséhez, melyeknél a TMZ elhagyása önmagában nem elegendő terápiás lépés.

Betegeink kétharmadánál a TMZ elhagyása tüneti javulást eredményezett, azonban nem vezetett teljes tüneti remisszióhoz. Ezen eseteknél csak antiparkinson gyógyszerek alkalmazásával tudtunk további javulást elérni. A TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmus tünetei nem reagálnak antiparkinson gyógyszerekre [157, 169], így a pozitív dopaminerg válasz inkább neurodegeneratív parkinsonizmust, elsősorban PK-t jelezhet.

Eredményeink alapján a TMZ elhagyása és az antianginás kezelés módosítása jól tolerálható terápiás lépés, ami teljes és tartós tüneti remisszióhoz vagy legalábbis parkinsonizmus tüneteinek javulásához vezet. Így vizsgálatunk támogatja azon ajánlásokat, melyek parkinsonizmus megjelenésekor a TMZ olyan antianginás készítményekkel történő helyettesítését javasolják, melyek nem okoznak mozgászavarokat (pl. kalciumcsatorna-blokkolók, béta-blokkolók) [161, 170].

A TMZ-indukált parkinsonizmust ritkának tartják, 2012-ben a becsült incidenciája 0,36/100 000 betegév volt [164]. 1990 és 2003 között Marti Masso és munkatársai 56 beteget azonosítottak (körülbelül 4 beteg évente), akiknél a TMZ használat mellett mozgászavar jelentkezett. Közülük 10 páciensnél (18%) kizárólag a TMZ állhatott a gyógyszer-indukált parkinsonizmus hátterében [153]. Klinikánk 3 év alatt 33 pácienszt vizsgált TMZ mellett jelentkező parkinsonizmussal (11 beteg évente), akik közül 11 esetben (33%) állíthattuk fel a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmus diagnózist. Ezen adatok alapján a TMZ által indukált és súlyosbított parkinsonizmus előfordulásának gyakorisága az elmúlt körülbelül

másfél évtizedben növekvő tendenciát mutathatott. Az EMA ajánlás óta, tehát az elmúlt csaknem egy évtizedben, nem történt nagyobb esetszámon végzett vizsgálat a kérdéssel kapcsolatban. Ugyanakkor, ezek elengedhetetlenek lennének, hogy pontosabb képet kapjunk a TMZ-vel kapcsolatos mozgászavarok előfordulási gyakoriságáról. Ezen vizsgálatok szükségességét az is indokolhatja, hogy a TMZ indikációs körének esetleges bővülésével [171] a gyógyszer által előidézett parkinsonizmusos esetek száma tovább növekedhet.

Kutatásunk egyik fő erőssége a prospektív vizsgálati protokoll volt, hisz a betegkövetés lehetőséget biztosított a tüneti remisszió, valamint az antiparkinson kezelés szükségességének biztosabb megítélésére. Számos mérőeszközt alkalmaztunk, amely a TMZ terápia mellett jelentkező parkinsonizmus részletes fenomenológiai és neuropszichológiai leírását tette lehetővé. Ugyanakkor, eredményeink interpretálása során vizsgálatunk limitációit is figyelembe kell venni. Így a relatíve alacsony betegszám befolyásolhatta a TMZ-indukált parkinsonizmus teljes tünettájának feltárását. További limitáció lehet, hogy a DaTSCAN vizsgálat jelentőségét a TMZ mellett jelentkező parkinsonizmus differenciáldiagnosztikájában csupán 20 beteg felvételei alapján elemezhetjük, hiszen 13 beteg nem adta beleegyezését ezen vizsgálat elvégzésébe. Így eredményeink klinikai relevanciájának bírálatára további nagyobb esetszámon végzett, szisztematikus vizsgálatok szükségesek.

3.6. Konklúzió

A TMZ terápia mellett jelentkező, enyhe és szimmetrikus, elsősorban rigiditás és bradikinézia formájában jelentkező parkinsonizmus, amely mellett a DaTSCAN vizsgálat negatív, gyógyszer-indukált parkinsonizmust jelezhet. Annak ellenére, hogy a motoros tünetek enyhének mérhetők, nem motoros tünetek, így például szorongás és apátia megjelenéséhez vezethetnek, melyekkel együtt jelentősen ronthatják a HRQoL-t. A gyógyszer elhagyása ezen esetekben rendszerint teljes tüneti remissziót eredményező, jól tolerálható és az életminőséget normalizáló terápiás lépés. A TMZ elhagyását követően perzisztáló tünetek esetén induló PK lehetőségére gondolni kell.

3.7. Jövőbeli célkitűzések

Eddigi eredményeinkre építve célul tűztük ki a fentiekben bemutatott metodika klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságának, illetve a TMZ elhagyásával elért tüneti javulás

klinikai relevanciájának objektív bizonyítását. Ezt a TMZ elhagyása után a tünetek súlyosságában és a HRQoL-ben bekövetkező változás mértékének a hazai és nemzetközi klinikai gyakorlatban egyaránt széles körben használt mérőeszközökkel (pl. MDS-UPDRS, PDQ-39) történő meghatározásával szeretnénk megvalósítani.

Célkitűzésünk továbbá kooperáció keretében a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának feldolgozása annak felmérésére, hogy az EMA felhívás miként befolyásolta a TMZ terápia hazai klinikai gyakorlatát, így például a készítmény alkalmazásának gyakoriságát a PK-s populációban.

4. A PARKINSON-KÓR KOMPOZIT SKÁLA LEVODOPA TESZT SORÁN VALÓ ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

4.1. Irodalmi háttér

A PK klinikumát számos motoros és nem motoros tünet jellemzi [21-24], így a mindennapi betegellátás és a klinikai kutatás szempontjából egyaránt elengedhetetlen a betegségben szenvedő páciensek állapotának komprehenzív módon történő felmérése. Ezt szem előtt tartva, az elmúlt évtizedekben számos mérőeszköz kifejlesztésére került sor, úgymint a HYS [130], az MDS-UPDRS [126], az Egyesített Diszkinézia Pontozó Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) [172], az NMSS [24], a MoCA [138] és a Parkinson-kór Klinikai Benyomás – Súlyossági Index (Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease, CISI-PD) [173]. Az MDS-UPDRS habár átfogó képet szolgáltat a PK-s beteg állapotáról, felvétele időigényes. A többi megemlített mérőeszköz rövidebb idő alatt felvehető, azonban PK klinikai tünettáának csupán bizonyos aspektusaira fókuszálnak. Ráadásul számos pontozóskála (pl. MDS-UPDRS, MoCA) szerzői jogi védelem alatt áll, mely korlátozza alkalmazhatóságukat. Felismerve, hogy a klinikai gyakorlat és kutatás számára nem áll rendelkezésre olyan validált, megbízható, rezponzív, rövid idő alatt felvehető és szabadon elérhető mérőeszköz, mely a PK-s beteg állapotáról komprehenzív képet nyújt, az Európai Parkinson Társaság a PDCS kifejlesztését kezdeményezte [174].

A PDCS a fent említett szempontokat figyelembe véve került kidolgozásra. A mérőeszköz skálái a vizsgáló által relatíve rövid idő alatt felvehetőek és mérik a motoros (6 kérdés: bradikinézia, tremor, járászavar, egyensúly/testtartási instabilitás, lefagyás, éjszakai mozgásképtelenség), illetve a nem motoros tünettant (6 kérdés: fáradékonyság, vizeleti zavar, kognitív zavar, depresszió/szorongás, tüneti ortosztatikus vérnyomásesés, hallucinációk/gondolkodászavar), valamint az antiparkinson kezelés komplikációit (4 kérdés: diszkinézia, disztónia, ON/OFF fluktuáció, dopamin diszregulációs szindróma) és a kórképpel kapcsolatos korlátozottságot (1 kérdés). A motoros tünetek súlyosságát a vizsgáló a vizsgálat időpontjában értékeli, míg a többi skála a páciens vizsgálatot megelőző két hétben tapasztalt panaszainak súlyosságát méri. A tünetek súlyosságuk szempontjából lehetnek "hiányzó", "enyhék", "közepesen súlyosak", "súlyosak" és "nagyon súlyosak". A pontozás aszimmetrikus, vagyis a tünetek a klinikai relevancia alapján súlyozásra kerülnek, így míg a kisebb fokú korlátozottságot okozó tünetek (pl. bradikinézia, tremor, fáradékonyság) 0 és 4 között pontozhatók, addig a klinikai szempontból nagyobb

relevanciával rendelkező tünetek (pl. poszturális instabilitás, elesések, kognitív problémák) 0-tól 7-ig. Az egyes skálák pontszámai mellett, azok összegzésével, összpontszám is számítható. A PDCS ingyenesen letölthető az Európai Parkinson Társaság honlapjáról [175] és szabadon használható. A mérőeszköz magyar nyelvű verziója az értekezés **MELLÉKLETEK** részében megtalálható.

A PDCS-sel kapcsolatos első validációs vizsgálat a mérőeszközt alkalmasnak, reprodukálhatónak, validnak és precíznek találta [176]. Ezen eredmények megerősítésre kerültek egy második, 11 ország 20 centrumának 750 betegét magában foglaló validációs vizsgálat által [177]. Ugyanakkor, a széleskörű validáció ellenére, a PDCS alkalmazhatóságának bizonyos területei egyelőre feltérképezetlenek.

4.2. Célkitűzések

Célul tűztük ki a PDCS levodopa teszt során mutatott érzékenységének vizsgálatát, valamint a PDCS motoros összpontszámában bekövetkező azon mértékű javulás meghatározását, mely klinikailag releváns levodopaválaszt jelezhet.

4.3. Beteganyag és módszertan

Vizsgálatunkban hasonló protokollt követtünk, mint amelyet Merello és munkatársai alkalmaztak az MDS-UPDRS motoros részének levodopa teszt során mutatott rezponzivitásának vizsgálata során [178]. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával (3617.316-24987/KK41), vizsgálatunkba olyan parkinsonizmusban [2] szenvedő betegek bevonására került sor, akiknél klinikánkon levodopa teszt történt. A de novo vagy korai parkinsonizmusban szenvedő páciensek esetében a levodopa teszt célja parkinsonizmus differenciáldiagnosztikája volt. A teszt ugyanis aranystandardként alkalmazható az Egyesült Királyság Agybank PK-ra vonatkozó, nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumrendszeréhez tartozó egyik támogató kitétel, a motoros tünetek levodopa kezelésre mutatott rezponzivitásának [21, 179] vizsgálata során. Előrehaladott PK-s betegek esetében a DBS kezelésre való alkalmasság kivizsgálásának részét képezte a levodopa teszt, ugyanis mind a hazai, mind pedig a nemzetközi gyakorlatban csak azon betegek bocsájthatók műtetre,

akik többek között PK klinikai diagnosztikai kritériumainak megfelelnek, így például motoros tüneteik nagyfokú javulást mutatnak levodopa alkalmazásakor [42].

A levodopa teszt előtt minden beteg esetében rögzítettük a szociodemográfiai (pl. életkor, nem, kezesség, testtömegindex, iskolázottság) és betegség-specifikus (pl. betegségstartam, betegség típus, tünetek oldali dominanciája, levodopa kezelés időtartama) adatokat, valamint részletes neurológiai és neuropszichológiai vizsgálatok történtek. A motoros tünettant átfogó vizsgálata érdekében az MDS-UPDRS II., III. és IV. része [128], a PDCS motoros tüneteket és az antiparkinson kezelés szövődményeit mérő része [174], a HYS [130] és a CISI-PD [173] kerültek felvételre. A nem motoros tünettant az MDS-UPDRS I. része [128], az NMSS [24], a MoCA [138], a LARS [133], a MADRS [135] és a Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója [180] segítségével vizsgáltuk. A betegséggel kapcsolatos korlátozottság és a HRQoL mérésére a PDCS vonatkozó részét [174] és a PDQ-39-et [141] használtuk.

Az antiparkinson gyógyszeres terápiában részesülő páciensek esetében a levodopa tartalmú gyógyszerek legalább 12 órával, míg a dopamin-agonista (pl. ropinirol, pramipexol, rotigotin) és MAO-B inhibitor (pl. razagilin, szelegilin) készítmények legalább 48 órával a levodopa teszt előtt elhagyásra kerültek. A gyógyszermegvonás célja standardizált OFF állapot kiváltása volt. A gyógyszeres kezelés leállításával elért, illetve a korábban gyógyszeres kezelésben nem részesülő betegek esetében a gyógyszeres kezelés indítását megelőző OFF állapotban, rendszerint reggel 8 és 9 óra között, a PDCS és a levodopa teszt során használt egyik standard mérőeszköz, az MDS-UPDRS motoros tüneteket mérő részeinek felvételére került sor. Az OFF állapot rögzítését követően, 200-400 mg azonnali felszabadulású levodopa/benzerazid egyszeri vagy előzetesen már kezelt betegeknél szükség esetén ezen dózis mellett a gyógyszerből további 50-100 mg – esetenként ismételt – alkalmazásával elért legjobb ON állapotban is felvételre kerültek a fenti skálák. Azon betegek, akiknél a levodopa teszt során olyan nemkívánatos esemény (pl. hányinger, hányás, hipotenzio) jelentkezett, amely befolyásolta a teszt értékelhetőségét, kizárásra kerültek. Az említett mellékhatások megelőzése érdekében, minden beteg esetében napi 30 mg domperidont alkalmaztunk 12-72 órával és szükség esetén 1 órával a levodopa teszt előtt.

Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziójú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk. A Shapiro-Wilk teszt eredménye alapján a rögzített adatok nem mutattak normál eloszlást, ezért az átlagok és standard deviációk mellett 25%-os és 75%-os percentiliseket, valamint medián értékeket is számítottunk.

A PDCS levodopa teszt során mutatott rezponzivitásának vizsgálatára a PDCS és az MDS-UPDRS motoros összpontszámaiban levodopa teszt során bekövetkező változások közötti korrelációt vizsgáltuk Spearman-féle rangkorreláció segítségével. A 0 és 0,29 közötti korrelációs koefficiens gyenge, a 0,30 és 0,59 közötti korrelációs koefficiens közepes erősségű, míg a 0,60 és 1,00 közötti korrelációs koefficiens erős korrelációnak tekintettük [131].

Jelenleg nincs egyértelmű ajánlás, amely meghatározná, hogy levodopa teszt során milyen mértékű tüneti javulás tekinthető klinikailag relevánsnak. A UPDRS III. részének pontszámában elért, konszenzuson alapuló 20-30%-os javulás tekinthető jelenleg irányadónak a levodopa teszt céljától függően [181], míg az MDS-UPDRS kapcsán a motoros tünetekben bekövetkező 24,5%-os javulást találták klinikailag releváns levodopaválasznak [178]. Ezt figyelembe véve, vizsgálatunkban szintén az MDS-UPDRS III. részének összpontszámában jelentkező, 24,5%-ot meghaladó javulást tekintettük pozitív levodopaválasznak.

Végül hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristic, ROC) technika segítségével határoztuk meg az MDS-UPDRS motoros összpontszámában bekövetkező 20%-os, 24,5%-os és 30%-os javulásoknak megfelelő változásokat a PDCS motoros összpontszámában. Az optimális szenzitivitással és specificitással rendelkező vágópontok meghatározásához a Youden módszert alkalmaztuk [182]. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,01$ -ben határoztuk meg.

4.4. Eredmények

A vizsgálatban végül 100 páciens (47 nő, átlag életkor $66,0 \pm 9,7$ év) bevonására került sor, akik közül 25 beteg szenvedett de novo parkinsonizmusban. Az átlagos betegségtartam $4,7 \pm 4,5$ év volt. A betegek 49%-ának enyhe (HYS 1 és 2), 23%-ának közepes súlyosságú (HYS 3), 28%-ának pedig súlyos (HYS 4 és 5) parkinsonizmusa volt. A vizsgálati populáció szociodemográfiai és betegség-specifikus adatait a **4.1. táblázat** foglalja össze.

4.1. táblázat A vizsgálati populáció (n = 100) szociodemográfiai és betegség-specifikus adatai

	Átlag vagy n	SD vagy %	Medián	25%-os percentilis	75%-os percentilis
Életkor (év)	66,0	9,7	66	60	74
Betegségtartam (év)	4,7	4,5	4	1	7
Levodopa kezelés időtartama (év)	4,7	4,3	4	1	7
Nem	Férfi	53	53,0%		
	Nő	47	47,0%		
Kezesség	Jobb	96	96,0%		
	Bal	4	4,0%		
Domináns oldal	Jobb	33	37,5%		
	Bal	55	62,5%		
Testtömegindex (kg/m ²)	26,3	5,4	26,4	23,3	29,4
Iskolázottság (év)	12,4	3,2	12	11	15
Betegségtípus	Tremor-domináns PK	24	24,0%		
	Rigid-akinetikus PK	35	35,0%		
	Kevert PK	24	24,0%		
	Egyéb parkinsonizmus	17	17,0%		
De novo beteg	Nem	75	75,0%		
	Igen	25	25,0%		
Hoehn-Yahr stádium	Enyhe (1 és 2)	49	49,0%		
	Mérsékelt (3)	23	23,0%		
	Súlyos (4 és 5)	28	28,0%		
MDS-UPDRS I. rész	14,2	7,4	15	7	19
MDS-UPDRS II. rész	17,5	8,9	16	10	24
MDS-UPDRS III. rész	35,3	16,0	37	22	47
MDS-UPDRS IV. rész	5,0	4,0	4	2	7
PDCS Motoros tünetek	13,4	6,3	13	10	18
PDCS Nem-motoros tünetek	9,3	6,1	10	3	14
PDCS Kezeléssel kapcsolatos szövődmények	5,5	3,9	4	2	9
PDCS Korlátozottság mértéke	2,4	1,9	2	1	4
PDCS Összpontszám	28,2	13,3	26	18	37
CISI-PD	8,7	3,5	9	6	11
PDQ-39 Összegző érték	29,1	16,5	30	16	41
MADRS	13,8	7,6	14	19	8
PAS	14,1	7,2	14	19	9
LARS	-21,1	10,9	-24	-16	-28
MoCA	22,4	5,5	24	27	18
PDSS-2	19,9	11,8	19	28	10

4.1. táblázat A vizsgálati populáció (n = 100) szociodemográfiai és betegség-specifikus adatai (folytatás)

	Átlag vagy n	SD vagy %	Medián	25%-os percentilis	75%-os percentilis
NMSS					
Kardiovaszkuláris problémák	3,9	4,3	2	0	8
Alvászavarok/fáradékonyság	12,2	9,2	12	4	20
Hangulat/gondolkodási zavarok	12,0	14,0	6	2	21
Érzéksalódások/hallucinációk	1,0	2,8	0	0	0
Figyelem/memóriazavarok	4,3	5,3	2	0	7
Gasztrointesztinális problémák	4,7	6,0	2	0	8
Vizelési problémák	11,0	10,8	8	2	20
Szexuális problémák	0,8	2,3	0	0	0
Egyéb problémák	4,2	6,4	2	0	7
Összpontszám	54,1	39,6	49	20	82

Rövidítések: CISI-PD = Parkinson-kór Klinikai Benyomás – Súlyossági Index; LARS = Lille Apátia Pontozó Skála; MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; MDS-UPDRS = Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; MoCA = Montreal Kognitív Felmérés; NMSS = Nem-Motoros Tünetek Skála; PAS = Parkinson-kór Szorongás Skála; PDCS = Parkinson-kór Kompozit Skála; PDSS-2 = Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója; PDQ-39 = 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdőív; PK = Parkinson-kór; SD = standard deviáció

Méréseink alapján 83 esetben a levodopa teszt pozitív eredménnyel zárult, míg 17 esetben a motoros tünetek nem megfelelő levodopaválasza alapján a parkinsonizmus hátterében PK-tól eltérő ok állt. OFF állapotban az átlagos MDS-UPDRS és PDCS motoros összpontszámok $45,1 \pm 15,3$ pont és $13,7 \pm 6,2$ pont voltak. Ugyanezen értékek ON állapotban $33,2 \pm 15,2$ pontnak és $10,1 \pm 6,5$ pontnak adódtak. Így levodopa teszt során az MDS-UPDRS motoros összpontszámában átlagosan $11,9 \pm 10,1$ pontos, vagyis $27,0 \pm 20,1$ %-os javulást, míg a PDCS motoros összpontszámában átlagosan $3,6 \pm 4,0$ pontos, vagyis $28,7 \pm 30,3$ %-os javulást értünk el (**4.2. táblázat**). A két mérőeszköz motoros összpontszámaiban levodopa teszt során bekövetkező változásokat a **4.3. táblázat** betegség típusonként szemlélteti.

Magas fokú korrelációt (Spearman-féle $\rho = 0,726$; $p < 0,001$; **4.1. ábra**) detektáltunk a PDCS és az MDS-UPDRS motoros összpontszámaiban bekövetkező relatív változások (**4.2. és 4.3. táblázat**) között. A korreláció erőssége betegség típusától függően $0,465$ és $0,806$ között változott (**4.3. táblázat**).

4.2. táblázat A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámaiban bekövetkező változások levodopa teszt során

	OFF állapot^a (pontszám)	ON állapot^b (pontszám)	Változás (pontszám)	Változás (%)
MDS-UPDRS III. rész	45,1 ± 15,3	33,2 ± 15,2	-11,9 ± 10,1	-27,0 ± 20,1
PDCS Motoros tünetek	13,7 ± 6,2	10,1 ± 6,5	-3,6 ± 4,0	-28,7 ± 30,3

Az értékek átlag ± standard deviáció formában kerültek megadásra.

^aAz antiparkinson gyógyszerek legalább 12 órával a tesztek felvétele előtt elhagyásra kerültek.

^bÁtlagosan 60 perccel 200-400 mg azonnali felszabadulású levodopa/benzerazid egyszeri alkalmazását követően elért vagy a legjobb ON állapotban kerültek felvételre a tesztek.

Rövidítések: MDS-UPDRS = Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; PDCS = Parkinson-kór Kompozit Skála

4.3. táblázat A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámaiban bekövetkező változások levodopa teszt során a különböző betegségtípusok kapcsán

	Betegségtípus			
	Tremor-domináns PK	Rigid-akinetikus PK	Kevert PK	Egyéb parkinsonizmus
MDS-UPDRS OFF^a (pontszám)	45,3 ± 15,3	43,3 ± 16,5	48,3 ± 15,4	44,3 ± 13,1
MDS-UPDRS ON^b (pontszám)	31,3 ± 13,5	29,6 ± 17,0	35,3 ± 13,9	40,5 ± 13,5
MDS-UPDRS Változás (pontszám)	-14,0 ± 10,6	-13,7 ± 10,3	-13,1 ± 10,5	-3,8 ± 2,4
MDS-UPDRS Változás (%)	-29,7 ± 20,6	-33,5 ± 21,6	-26,9 ± 16,7	-9,9 ± 8,3
PDCS OFF^a (pontszám)	12,0 ± 5,8	14,0 ± 6,8	14,2 ± 5,7	14,8 ± 6,0
PDCS ON^b (pontszám)	8,0 ± 5,4	8,8 ± 7,0	11,3 ± 5,8	14,1 ± 6,0
PDCS Változás (pontszám)	-4,0 ± 3,8	-5,2 ± 4,7	-2,9 ± 3,2	-0,7 ± 1,0
PDCS Változás (%)	-33,0 ± 28,0	-42,0 ± 34,7	-21,6 ± 24,5	-5,6 ± 8,2
Korreláció^c	0,806 (p < 0,001)	0,776 (p < 0,001)	0,685 (p < 0,001)	0,465 (p < 0,001)

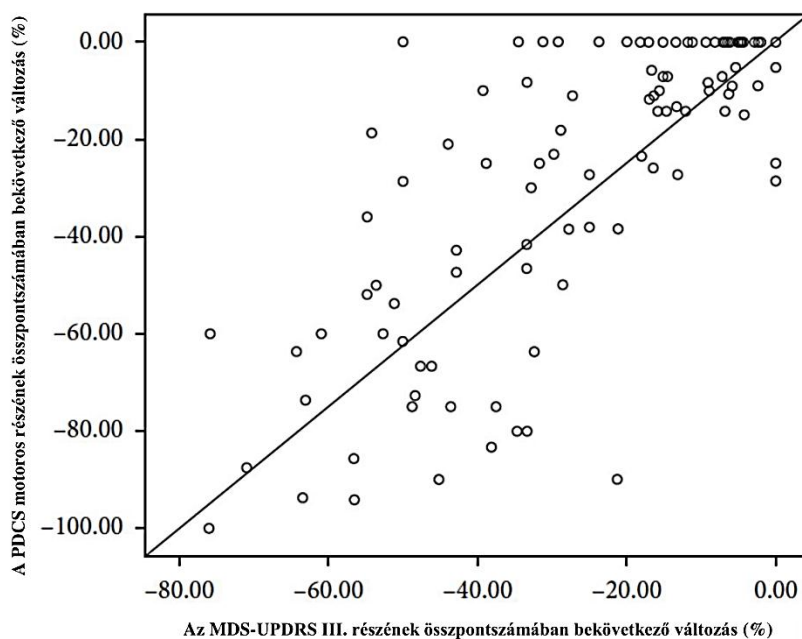
Az értékek átlag ± standard deviáció formában kerültek megadásra.

^aAz antiparkinson gyógyszerek legalább 12 órával a tesztek felvétele előtt elhagyásra kerültek.

^bÁtlagosan 60 perccel 200-400 mg azonnali felszabadulású levodopa/benzerazid egyszeri alkalmazását követően elért vagy a legjobb ON állapotban kerültek felvételre a tesztek.

^cSpearman-féle rho a Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámaiban bekövetkező relatív változások között

Rövidítések: MDS-UPDRS = Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; PDCS = Parkinson-kór Kompozit Skála; PK = Parkinson-kór

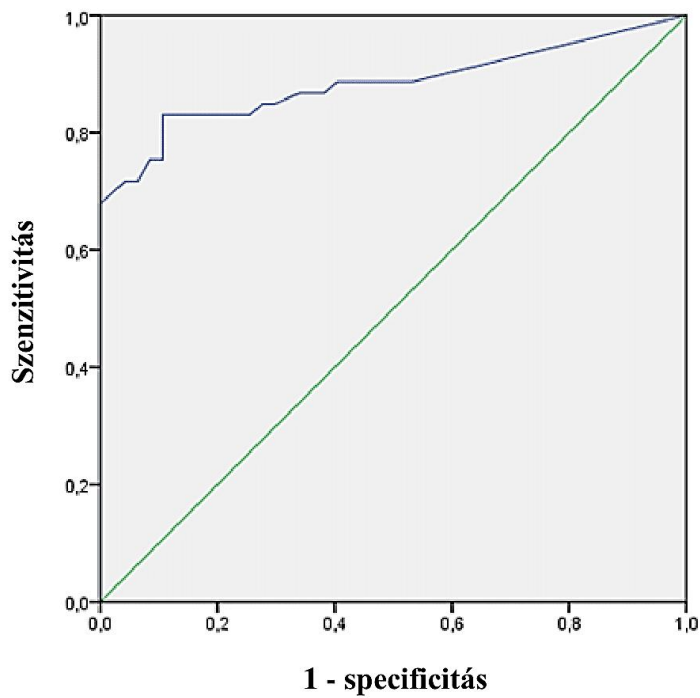


4.1. ábra A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála III. részének összpontszámában és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámában bekövetkező változások közötti korreláció. A motoros összpontszámokban bekövetkező változások %-os formában kerültek megadásra.

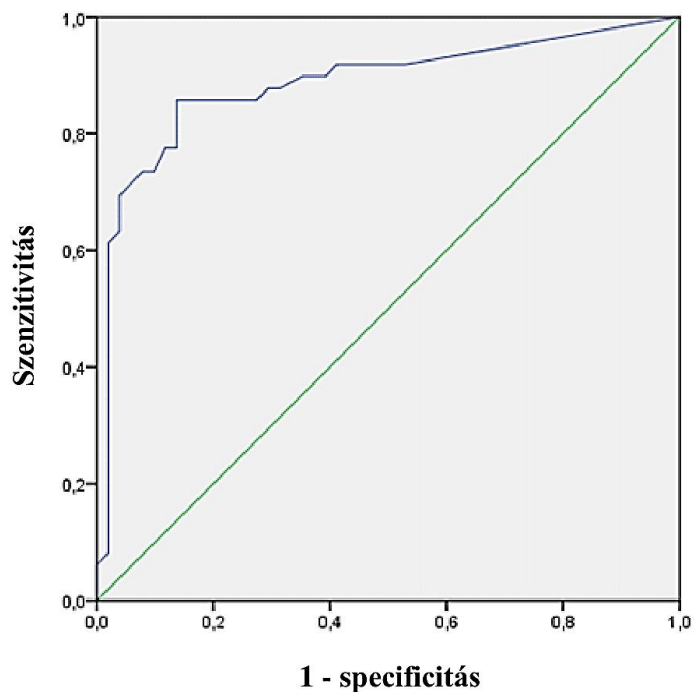
Rövidítések: MDS-UPDRS = Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; PDCS = Parkinson-kór Kompozit Skála

Az MDS-UPDRS motoros összpontszámában elért 20%-os javulásnak megfelelő PDCS motoros összpontszámbeli változás kapcsán meghatározott ROC görbe alatti terület 0,883 volt ($p < 0,001$; **4.2. ábra**). Ugyanez az érték az MDS-UPDRS III. részének összpontszámában bekövetkező 24,5%-os és 30%-os javulásoknak megfelelő PDCS motoros összpontszámbeli változások kapcsán 0,885 ($p < 0,001$; **4.3. ábra**) és 0,883 ($p < 0,001$; **4.4. ábra**) volt.

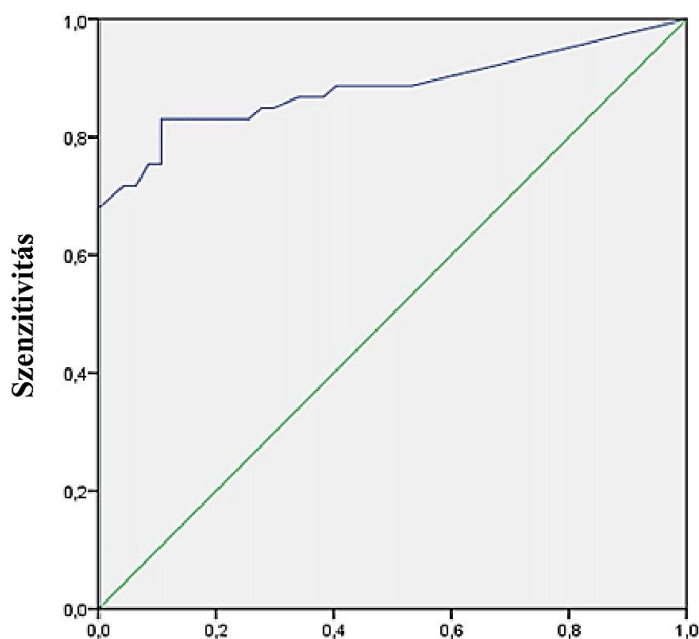
Az MDS-UPDRS motoros összpontszámában bekövetkező 20%-os, 24,5%-os, valamint 30%-os, klinikailag releváns levodopaválaszt jelző változásoknak megfelelő, legoptimálisabb szenzitivitással és specificitással rendelkező javulás értékek a PDCS motoros összpontszámában 14,6%, 16,6% és 18,5% voltak (**4.4. táblázat**).



4.2. ábra A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála III. részének összpontszámában elért 20%-os javulásnak megfelelő Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámbeli változás diszkriminációs képességét szemléltető hatásfokmérő karakterisztika görbe



4.3. ábra A Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála III. részének összpontszámában elért 24,5%-os javulásnak megfelelő Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámbeli változás diszkriminációs képességét szemléltető hatásfokmérő karakterisztika görbe



1 - specificitás

4.4. ábra A Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála III. részének összpontszámában elért 30%-os javulásnak megfelelő Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámbeli változás diszkriminációs képességét szemléltető hatásfokmérő karakterisztika görbe

4.4. táblázat A Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála motoros összpontszámában bekövetkező 20%-os, 24,5%-os és 30%-os javulásoknak megfelelő változások a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámában^a

	PDCS javulás	Szenzitivitás	Specificitás	Youden Index	LR+	LR-	AUC	ROC p-érték
MDS-UPDRS 30%-os javulás	18,47%	0,811	0,894	0,705	7,626	0,211	0,883	< 0,001
MDS-UPDRS 24,5%-os javulás	16,59%	0,857	0,863	0,720	6,245	0,166	0,885	< 0,001
MDS-UPDRS 20%-os javulás	14,64%	0,830	0,872	0,703	6,503	0,195	0,883	< 0,001

^aA Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála motoros összpontszámában bekövetkező változás kapcsán választott vágópontok a 178. és 181. hivatkozásokban közölt értékek.

Rövidítések: AUC = görbe alatti terület; LR+ = pozitív valószínűségi hányados; LR- = negatív valószínűségi hányados; MDS-UPDRS = Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; PDCS = Parkinson-kór Kompozit Skála; ROC = hatásfokmérő karakterisztika

4.5. Megbeszélés

Jelen kutatásunkban a PDCS motoros részének parkinsonizmus tüneteinek súlyosságában bekövetkező változás iránti érzékenységet vizsgáltuk. Az MDS-UPDRS III. részét és a PDCS motoros részét levodopa teszt keretében parkinsonizmusban szenvedő betegek OFF és ON állapotaiban rögzítettük. A teszt során a két mérőeszköz motoros összpontszámaiban bekövetkező változások mértékei közötti korrelációt vizsgáltuk, illetve meghatároztuk a PDCS motoros összpontszámában azt a minimálisan elérendő javulástartományt, mely már klinikailag releváns levodopaválaszt jelez. Ideális esetben ugyanis, egy klinikai gyakorlatban alkalmazott mérőeszköznek adekvátan jeleznie kell a tünetek súlyosságában bekövetkező változásokat, valamint képesnek kell lennie a terápiás választ mutató és kezelésre nem megfelelően reagáló páciensek elkülönítésére.

A parkinsonizmusban szenvedő betegek kivizsgálása kapcsán elvégzett levodopa teszt során a motoros tünetekben bekövetkező változások mérésének standard eszközeiként ezidáig a UPDRS és az MDS-UPDRS motoros részeit alkalmazták. Konszenzuson alapuló definíció alapján a UPDRS motoros összpontszámában bekövetkező 20%-os javulásnál a korábban antiparkinson kezelésben nem részesülő páciensek esetében a levodopa teszt már pozitívnak minősíthető. Ugyanakkor, a korábban már kezelt betegek esetében a teszt céljától függően szükséges megválasztani a tüneti javulás mértékében azt a határértéket, melyet elérve vagy meghaladva a levodopa teszt pozitívnak minősíthető [181]. Míg a fenti határérték a levodopa rövid távú hatékonysága vonatkozásában iránymutató, addig a hosszú távú jó levodopaválasz kapcsán a UPDRS III. részének összpontszámában elért legalább 30%-os javulás tekinthető mérvadónak [181]. Ezen empirikusan elfogadott értéket későbbi vizsgálatok megfelelően szenzitív és specifikus vágópontnak találták [183]. Összefoglalva tehát, a UPDRS motoros összpontszámában bekövetkező 20% és 30% közötti, illetve ezt a tartományt meghaladó javulás klinikailag releváns változást jelezhet. Merello és munkatársai eredményei alapján a UPDRS III. részének összpontszámában bekövetkező 30%-os javulás 24,5%-os javulásnak feleltethető meg az MDS-UPDRS motoros összpontszámában [178]. Ugyanakkor, ezt az eredményt nem erősítették meg további vizsgálatok, így ezen vágópont általános alkalmazhatósága még nem elfogadott. A fentiekben bemutatott vágópontok kapcsán felmerül továbbá az a probléma is, hogy nagymértékben mintafüggőek lehetnek, amely jelentősen befolyásolja megbízhatóságukat és alkalmazhatóságukat a klinikai gyakorlatban és kutatásban. Mindezeket figyelembe véve, az MDS-UPDRS III. részének összpontszámában bekövetkező 20%-os, 24,5%-os, valamint 30%-os javulásoknak megfelelő változásokat

vizsgáltuk a PDCS motoros összpontszámában és egy tartományt határoztunk meg a klinikailag releváns levodopaválasz bírálatára egyetlen konkrét vágópont helyett. Ez hozzájárulhat eredményeink szélesebb körű alkalmazhatóságához.

Erős korrelációt találtunk az MDS-UPDRS III. részének és a PDCS motoros részének összpontszámaiban bekövetkező relatív változások között (Spearman-féle $\rho = 0,726$), valamint igazoltuk, hogy a PDCS motoros része képes elkülöníteni a levodopára reszponder és nem reszponder pácienseket. Merello és munkatársai a UPDRS és az MDS-UPDRS motoros részei között kiváló korrelációt találtak mind levodopa teszt előtt (Pearson-féle $r = 0,965$), mind pedig a teszt után (Pearson-féle $r = 0,968$) [178]. Vizsgálatunkhoz hasonlóan, a PDCS-sel kapcsolatos második validációs vizsgálatban magas fokú korreláció mutatkozott az MDS-UPDRS III. része és a PDCS motoros része között (Spearman-féle $\rho = 0,81$) [177], ugyanakkor a korreláció mértéke nem haladta meg a UPDRS és az MDS-UPDRS III. része között talált korreláció erejét. Az MDS-UPDRS és a PDCS motoros részei közötti gyengébb korreláció oka lehet, hogy a PDCS motoros része kevesebb kérdésből épül fel, mint az MDS-UPDRS motoros része, valamint a PDCS esetében a kérdések pontozása a klinikai relevancia szempontjából történő súlyozásból fakadóan heterogén. Ezzel szemben a UPDRS és az MDS-UPDRS motoros részeinek hasonlóbb felépítése miatt nagyobb számú kérdés korreláltható, valamint a két mérőeszköz kérdéseinek pontozása is nagyobb hasonlóságot mutat. A PDCS heterogén pontozási rendszere szintén magyarázhatja a jelen vizsgálatban talált, csupán közepes erősségű korrelációt az MDS-UPDRS és a PDCS motoros összpontszámaiban bekövetkező változások között azon betegek esetében, akiknél a parkinsonizmus hátterében nem PK állt. Ezen esetekben ugyanis nagyobb gyakorisággal lehettek jelen olyan motoros tünetek (pl. járászavar, egyensúlyzavar és testtartási instabilitás), melyek klinikai relevancia szempontjából a PDCS pontozási rendszerében nagyobb hangsúllyal pontozódnak.

Vizsgálatunk egyik erőssége volt, hogy olyan betegeket is bevontunk, akiknél a parkinsonizmus hátterében PK-tól eltérő ok állt. Vizsgálatunk további erősségeként említhető meg, hogy konkrét vágóértékek helyett javulás tartományokkal dolgoztunk, így eredményeink alkalmazhatósága kevésbé függ a vizsgálati populáció jellemzőitől. Ennek köszönhetően, az általunk meghatározott értékeket nem szükséges feltétlenül újraszámítani későbbi klinikai vizsgálatokban.

4.6. Konklúzió

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a levodopa teszt során bekövetkező motoros tüneti javulás adekvátan és megbízhatóan mérhető a PDCS motoros része segítségével. A PDCS motoros összpontszámában bekövetkező 14,6-18,5%-os javulás klinikailag releváns levodopaválaszt jelezhet. Ezen eredmények hasznosak lehetnek azon centrumok számára, melyek a jövőben tervezik a PDCS motoros részének alkalmazását levodopa teszt során.

4.7. Jövőbeli célkitűzések

A parkinsonizmusban jelentkező tremor súlyossága napjainkban számos skála segítségével mérhető (pl. Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála [184], MDS-UPDRS III. része [126], MDS-UPDRS alapján készült Tremor Skála [185]). Ezen skálák sikeres klinimetriai tesztelésen mentek keresztül, ugyanakkor az antitremor terápia által előidézett változásra mutatott érzékenységük nem ismert. A további klinimetriai validáció ezen mérőeszközök még megbízhatóbb alkalmazását segítheti elő, ezért tervezzük a tremormérő skálák antitremor terápia által előidézett változásra mutatott érzékenységének meghatározását és azon skála azonosítását, amely a legmegbízhatóbban jelzi az antitremor terápia hatékonyságát.

5. KLINIKAI RELEVANCIA MÉRÉSE ESSZENCIÁLIS TREMOR TERÁPIÁJÁBAN AZ ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁS SZEMPONTJÁBÓL

5.1. Irodalmi háttér

Az ET-t sokáig jóindulatú, monoszimptomatikus betegségként tartották számon, míg újabb kutatások rá nem világítottak, hogy a kórkép számos egyéb motoros (pl. járászavar, egyensúlyzavar) és nem motoros tünetért (pl. alvászavar, depresszió, szorongás, kognitív funkciózavar, érzészavar) lehet felelős [110, 112, 186]. Ezen eredmények alapján az ET sokkal komplexebb kórkép lehet, mint amilyenek korábban gondolták. Emellett, egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre, melyek szerint a betegség jelentős mértékben befolyásolja a mindennapi életvitel oly alapvető tevékenységeit mint az étkezés, ivás és írás, drasztikusan károsítva ezáltal az érintett páciensek HRQoL-ét [113-115]. Érthető tehát, hogy az ET-vel kapcsolatos terápiás törekvések egyik fő célkitűzésévé a HRQoL javítása vált. Ennek tükrében az újabb klinikai vizsgálatok, melyek az ET kezelésére alkalmas terápiás lehetőségeket vizsgálták, már nagy hangsúlyt fektettek a betegek életminőségének, illetve a betegség mindennapi életvitelre gyakorolt hatásának vizsgálatára [120, 187]. ET esetében a legelterjedtebben alkalmazott, betegség-specifikus, életminőséget mérő eszköz a QUEST [188].

A QUEST eredetileg angol nyelven jelent meg, de azóta számos egyéb nyelvre, így például spanyolra [189], németre [190], törökre [191] és magyarra [192] is lefordították. A beteg által töltött kérdőív fő része 30 kérdésből épül fel, melyek 5 skálához tartoznak és az ET-ben szenvedő betegek HRQoL-jének különböző aspektusait mérik: fizikális tünetek (9 kérdés), pszichoszociális tünetek (9 kérdés), kommunikáció (3 kérdés), szabadidős tevékenységek és pihenés (3 kérdés), valamint munka és megélhetés (6 kérdés). Minden kérdés ötfokú Likert-skálán pontozható (0 = soha/nincs, 1 = ritkán, 2 = néha, 3 = gyakran, 4 = mindig/igen). Bizonyos állítások esetében, amennyiben azok nem jellemzők a betegre, a "nem alkalmazható" válaszlehetőség is rendelkezésre áll. Az egyes skálákon elért értékek százalék formájában kerülnek megadásra és azt jelzik, hogy az adott skála kapcsán kapott pontok összege hány százalékát képezi az adott skálán maximálisan elérhető összpontszámnak. Magasabb értékek nagyobb problémát jeleznek a HRQoL tekintetében. Az öt skála százalékos értékeinek átlagolásával összegző érték számítható.

A QUEST további részeiben a beteg értékelheti 0-tól (0 = nagyon rossz egészségi állapot/életminőség) 100-ig (100 = kitűnő egészségi állapot/életminőség) az általános egészségi állapotát és globális életminőségét, illetve kérdéseket válaszolhat meg a szexuális életének minőségével, az antitremor terápia hatékonyságával és mellékhatásaival, a munkaképességével, valamint a tremor napközbeni időtartamával kapcsolatban. A páciens ötfokú Likert-skálán (0 = nincs, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = jelentős, 4 = súlyos) pontozhatja továbbá a tremor súlyosságát testrészek (fej, hang, jobb kar/kéz, bal kar/kéz, jobb alsó végtag/láb, bal alsó végtag/láb) szerint. A kérdőív ezen bekezdésben tárgyalt részei nem szükségesek az összegző érték számításához, így klinikai vizsgálatokban gyakran nem is közlik ezen eredményeket.

Az életminőségben bekövetkező változások mérése alapvető jelentőségű a betegség progressziójának és a kezelés hatékonyságának értékelése szempontjából [193-195]. Az ET-s betegek életminőségében bekövetkező változások mérésére a QUEST-et széleskörben alkalmazzák [196-198], ugyanakkor összegző értékében mért változások jelenleg csupán statisztikai szempontból értékelhetők. A statisztikai szignifikancia vagy annak hiánya azonban nem minden esetben jelenti azt, hogy az elért eredmények klinikai szempontból is relevánsak vagy irrelevánsak lennének [199, 200]. A klinikai vizsgálatok által közölt eredmények klinikai relevanciájának és gyakorlatban való alkalmazhatóságának értékelése ugyanakkor kiemelt jelentőségű az adekvát betegellátás szempontjából. Az MCID meghatározása lehetőséget biztosít a statisztikai szignifikancia klinikai relevancia szempontjából történő bírálatára, ez az érték ugyanis azt a legkisebb mértékű változást jelöli a páciens állapotában, melyet a klinikus és a beteg is már észrevesz, illetve gyakorlati szempontból is jelentősnek tart [201].

A QUEST összegző értéke kapcsán az ET-hez társuló enyhe, közepes és súlyos fokú korlátozottság elkülönítésére vágópontokat korábban már meghatároztak [192], ugyanakkor a mérőeszköz MCID határértékei továbbra sem ismertek.

5.2. Célkitűzések

Célul tűztük ki a QUEST összegző értéke vonatkozásában az MCID határértékek meghatározását. További célkitűzésünk volt az ET terápiájának vizsgálata kapcsán a fenti skálát végpontként alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményeinek, és ezáltal a betegségben rendelkezésre álló terápia lehetőségének életminőségre gyakorolt hatásainak klinikai relevancia

tükrében történő vizsgálata.

5.3. Beteganyag és módszertan

Vizsgálatunkban hasonló protokollt követtünk, mint amelyet az MDS-UPDRS egyes skáláira vonatkozó MCID értékek megállapítása során korábban már alkalmaztunk [199, 200, 202]. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával (3617.316-24987/KK41), klinikánk azon ET-ben szenvedő pácienseinek követésére került sor, akik a protokoll által előírt vizsgálatokba beleegyezésüket adták.

A kiindulási vizit során a szociodemográfiai, betegség-specifikus, illetve kezeléssel kapcsolatos adatok rögzítése mellett felvételre került a QUEST validált magyar nyelvű verziója [192]. A tremor súlyosságának objektív értékelésére a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skálát használtuk [184], a neurokognitív teljesítményt pedig a MoCA segítségével mértük [138]. Major neurokognitív zavar jelenléte (MoCA összpontszám < 20,5) [203, 204] kizáró tényező volt. Az utánkövető vizitek során a QUEST ismételt felvétele mellett a páciensek a Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás (Patient-rated Global Impression – Improvement, PGI-I) skálán értékelték az ET-vel kapcsolatos korlátozottságban az előző vizit óta bekövetkezett változást (1 = sokkal jobb, 2 = jobb, 3 = kissé jobb, 4 = változatlan, 5 = kissé rosszabb, 6 = rosszabb; 7 = sokkal rosszabb) [205].

Reviczki és munkatársai által megfogalmazott ajánlásokat [206] követve, a QUEST összegző értékére vonatkozó MCID határértékek meghatározásához horgony- és eloszlás-alapú módszereket alkalmaztunk párhuzamosan. A horgony-alapú módszerek alkalmazása során a beteg állapotában bekövetkező változásokat párhuzamosan mérjük azzal a mérőeszközzel, mely esetében az MCID értékeket szeretnénk meghatározni (jelen esetben a QUEST), illetve egy globális skálával („horgonnyal”), mely a vizsgált mérőeszköztől függetlenül, önmagában is képes a változások értékelésére [201, 206]. Jelen vizsgálatban a PGI-I skálát választottuk „horgonnyal”. A QUEST összegző értékében bekövetkező és a PGI-I skála által mért változások között Spearman-féle rangkorrelációs tesztet végeztünk annak eldöntésére, hogy a PGI-I skála valóban alkalmazható e „horgonyként”. Ugyan a korrelációs koefficiens értéke (Spearman-féle $\rho = 0,349$) meghaladta a minimálisan megkövetelt 0,3-es értéket [206], a PGI-I skála „horgonyként” való alkalmazhatóságát a skála (függő változó) és a QUEST összegző értéke közötti ordinális logisztikus regressziós

modellel is vizsgáltuk. Az elvégzett elemzések eredményei alapján a PGI-I skálát végül alkalmas „horgonynak” találtuk.

A horgony-alapú módszerek közé sorolható betegen belüli változásokat mérő módszer kapcsán a QUEST összegző értékében bekövetkező változás mértékét összevetettük a PGI-I 4-es (nincs változás) és a PGI-I 3-as (minimális javulás) betegek között, valamint a PGI-I 4-es (nincs változás) és a PGI-I 5-ös (minimális romlás) páciensek között [206]. Emellett, egy másik horgony-alapú módszert, a szenzitivitás- és specificitás-alapú megközelítést is alkalmaztuk, amely során ROC technika segítségével azonosítottuk a legjobb szenzitivitással és specificitással rendelkező vágópontokat [207].

A horgony-alapú módszerek eredményeit hatásmérték mutató analízissel, egy eloszlás-alapú statisztikai módszerrel együtt értékeltük, mely során Cohen-féle d értékeket számítottunk [208]. A horgony-alapú módszerekkel meghatározott MCID értékekhez társuló Cohen-féle d optimálisan 0,2 körüli, hisz megegyezés alapján ez az érték jelöl kis mértékű változást [206, 209].

A fenti módszerek segítségével az MCID határértékeket a QUEST összegző értéke kapcsán mind a teljes populációra, mind pedig a QUEST összegző értéke alapján meghatározott betegsúlyosságokra, így enyhe ($\leq 11,25$), középsúlyos (11,26-20,35) és súlyos ($> 20,35$) fokú korlátozottságra [192] specifikusan is kiszámítottuk, ezáltal is növelve eredményeink szélesebb körű alkalmazhatóságát.

Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziós számú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk.

5.4. Eredmények

Összesen 248 ET-ben szenvedő beteg 895 párosított vizsgálatát elemeztük. Nem teljesen kitöltött kérdőívek miatt 21 vizsgálat került kizárásra. A vizsgálati populáció kiindulási szociodemográfiai, betegség-specifikus adatait, illetve a vizsgálat alatt az antitermor terápiaiban bekövetkező változásokat az **5.1.** és az **5.2. táblázatok** tartalmazzák.

Statisztikailag szignifikáns ordinális logisztikus regressziós modellt tudtunk felépíteni a QUEST összegző értékében bekövetkező változások és a PGI-I skála pontszámai között (Nagelkerke pseudo-R-négyzet = 0,421; $p < 0,01$).

5.1. táblázat A vizsgálati populáció (n = 248) kiindulási szociodemográfiai és betegség-specifikus adatai

	Átlag vagy n	Standard deviáció vagy %
Életkor (év)	58,7	16,7
Életkor a betegség kezdetekor (év)	39,7	24,1
	< 20	67
	20-39	77
Életkor a betegség kezdetekor korcsoportonként (év)	40-59	58
	> 60	46
Betegségtartam (év)	11,8	11,3
	< 5	99
	6-10	56
Betegségtartam tartamcsoportonként (év)	11-15	49
	16-20	19
	21-25	10
	> 25	15
Iskolázottság (év)	12,7	3,3
Pozitív családi anamnézis	156	62,9%
MADRS	13,8	8,5
Hamilton Szorongás Skála	14,2	8,9
EQ-5D Vizuális Analóg Skála	66,1	21,7
EQ-5D index	0,798	0,176
FTMTRS A rész	17,1	9,7
FTMTRS B rész	16,3	9,0
FTMTRS C rész	8,1	7,1
FTMTRS Összpontszám	42,1	22,7

Rövidítések: FTMTRS = Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála; MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála

5.2. táblázat A vizsgálat alatt az antitermor terápiában bekövetkező változások

	Kiindulás során	Terápia indítása az utánkövetés során	Terápia befejezése az utánkövetés során	Utolsó vizit során
Propranolol	146 (58,9)	48 (19,4)	27 (10,9)	167 (67,3)
Primidon	87 (35,1)	41 (16,5)	22 (8,9)	106 (42,7)
Topiramát	12 (4,8)	27 (10,9)	29 (11,7)	10 (4,0)
Gabapentin	32 (12,9)	37 (14,9)	21 (8,5)	48 (19,4)
Benzodiazepinek	74 (29,8)	59 (23,8)	31 (12,5)	102 (41,1)
DBS	4 (1,6)	21 (8,5)	1 (0,4)	24 (9,7)

Az adatok n (%) formában kerültek megadásra és azon betegek számát, illetve arányát jelölik, akik az adott kezelésben részesültek.

A betegkövetés során a vizitek számának mediánja 3 (interkvartilis tartomány: 2-7), míg az egyes vizitek között eltelt időtartam mediánja 6 hónap (interkvartilis tartomány: 3-12 hónap) volt.

Rövidítések: DBS = mély agyi stimuláció

Azon páciensek esetében, akik a PGI-I skála alapján nem tapasztaltak változást (PGI-I = 4) az ET-vel kapcsolatos korlátozottság súlyosságában, elhanyagolható mértékű változást mért a QUEST összegző indexe is ($-0,05 \pm 2,91$), melyhez igen alacsony hatásmérték mutató társult (Cohen-féle $d = 0,01$; **5.3. táblázat**). A QUEST összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulást vagy a 4,98%-nál nagyobb mértékű romlást találtuk klinikailag releváns mértékű változásnak (**5.3. táblázat**). A betegsúlyosságra specifikus határértékek az **5.4. táblázat**ban találhatóak.

5.3. táblázat Klinikailag jelentős mértékű változás határértékek az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke kapcsán

	PGI-I ^a	Párosított vizitek száma	Változás (követés vs. kiindulás)			Hatásmérték mutató (Cohen-féle d)	ROC analízis		
			Átlag \pm SD	95% CI			Optimális határérték	Szenz.	Spec.
QUEST SI	3	157	-4,47 \pm 3,21	-5,11	-1,75	0,23	-4,47	0,725	0,824
	4	274	-0,05 \pm 2,91	-1,02	1,19	0,01	-	-	-
	5	124	4,98 \pm 3,47	1,07	6,37	0,19	4,98	0,817	0,793

^aA Beteg által értékelt Globális Összbenyomás – Javulás Skála esetében a pontszámok jelentése a következő: 3 = kismértékű javulás, 4 = nincs változás, 5 = kismértékű romlás.

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; **PGI-I** = Beteg által értékelt Globális Összbenyomás – Javulás; **QUEST SI** = Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke; **ROC** = hatásfokmérő karakterisztika; **SD** = standard deviáció

5.4. táblázat Betegsúlyosságra adaptált határértékek az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke kapcsán

	PGI-I	Betegsúlyosság ^a			Teljes populáció
		Enyhe	Mérsékelt	Súlyos	
QUEST SI	3 kismértékű javulás	-4,11	-4,53	-4,59	-4,47
	4 változatlan	-0,12	-0,01	0,02	-0,05
	5 kismértékű romlás	5,11	4,78	4,89	4,98

^aA betegsúlyosság alapján az egyes kategóriák meghatározása a 192. hivatkozásban közölt vágópontok segítségével történt.

Rövidítések: **PGI-I** = Beteg által értékelt Globális Összbenyomás – Javulás; **QUEST SI** = Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke

A teljes vizsgálati populációra megállapított QUEST összegző érték MCID pontszámokat figyelembe véve, a botulinum neurotoxin, a DBS és az MR-vezérelt fókuszált ultrahanggal végzett thalamotómia klinikailag releváns mértékben képesek javítani az ET-ben szenvedő páciensek HRQoL-ét eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján (**5.5. táblázat**).

5.5. táblázat Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értékét végpontként alkalmazó, esszenciális tremor kezelésére használható terápiás lehetőségeket vizsgáló klinikai vizsgálatok eredményeinek értékelése a klinikai relevancia szempontjából

Szerzők és év	Vizsgált ET terápia	Vizsgálat típusa	QUEST összegző értékében bekövetkező változás	Statistikai szignifikancia	Klinikai relevancia ^a
Ferrara et al., 2009 [196]	Pregabalin	Randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, crossover, prospektív	8,3 ± 20,3%-os romlás	Nem meghatározott	IGEN
Samotus et al., 2016 [198]	Botulinum neurotoxin A	Nyílt, egy centrumos, prospektív	10,5 ± 2,9%-os javulás	IGEN (p = 0,028)	IGEN
Justicz et al., 2016 [213]	Botulinum neurotoxin	Prospektív	Javulás 29,5 ± 23,7%-ról 23,6 ± 24,5%-ra	NEM	IGEN
Samotus et al., 2018 [118]	Botulinum neurotoxin A	Nyílt, egy centrumos, prospektív	Javulás 38,6 ± 13,1%-ról 23,3 ± 11,6%-ra	IGEN (p < 0,000)	IGEN
Samotus et al., 2019 [212]	Botulinum neurotoxin A	Nyílt, egy centrumos, prospektív	Javulás 41,6 ± 14,0%-ról 27,2 ± 10,1%-ra	IGEN (p < 0,005)	IGEN
Kreiser et al., 2019 [119]	Botulinum neurotoxin A	Egy centrumos, retrospektív	Javulás 47,0 ± 18,1%-ról 32,2 ± 20,2%-ra	IGEN (p < 0,001)	IGEN
Sandvik et al., 2012 [197]	DBS	Egy centrumos, prospektív	Javulás 31 ± 20%-ról 20 ± 20%-ra	IGEN (p = 0,02)	IGEN
Rezaei Haddad et al., 2017 [120]	DBS	Prospektív	Javulás 56,2 ± 4,9%-ról 16,8 ± 3,5%-ra	IGEN (p = 0,06)	IGEN
Chen et al., 2018 [121]	DBS	Prospektív	Javulás 43,8 ± 16,8%-ról 12,1 ± 12,5%-ra és 47,2 ± 20,6%-ról 7,9 ± 9,1%-ra	IGEN	IGEN
Elias et al., 2013 [214]	MRgFUS	Nyílt, nem kontrollált	Javulás 37%-ról 12%-ra	IGEN (p = 0,001)	IGEN
Elias et al., 2016 [187]	MRgFUS	Nyílt, multicentrumos, randomizált, kettős vak, kontrollált	Javulás 42,6 ± 18,3%-ról 23,1 ± 16,9%-ra	IGEN	IGEN
Zaaroor et al., 2018 [215]	MRgFUS	Prospektív	Javulás 44,8 ± 12,9%-ról 12,3 ± 7,2%-ra	IGEN (p < 0,001)	IGEN
Jung et al., 2018 [216]	MRgFUS	Egy centrumos, prospektív	Javulás 64,2 ± 17,8%-ról 27,4 ± 14,0%-ra	IGEN (p < 0,001)	IGEN
Sinai et al., 2019 [123]	MRgFUS	Egy centrumos, prospektív	33%-os javulás	IGEN (p < 0,001)	IGEN
Halpern et al., 2019 [124]	MRgFUS	Multicentrumos, prospektív	Javulás 43,1 ± 18,3%-ról 23,8 ± 19,6%-ra	IGEN (p < 0,001)	IGEN
Budini et al., 2014 [125]	Ügyességi tréning	Egy centrumos, prospektív	4,43%-os javulás	NEM	NEM

^aA klinikai relevancia meghatározásakor a -4,47%-os határértéket vettük figyelembe javulás, míg a 4,98%-os határértéket romlás esetén.

Rövidítések: DBS = mély agyi stimuláció; ET = esszenciális tremor; MRgFUS = MR-vezérelt fókuszált ultrahang; QUEST-SI = Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke

5.5. Megbeszélés

Az MCID határértékeket egyre elterjedtebben alkalmazzák a biomedikális kutatásban annak eldöntésére, hogy a statisztikai szempontból szignifikáns eredmények klinikai szempontból is relevánsnak tekinthetők-e. Számos mindennapi betegellátásban és klinikai kutatásban egyaránt széleskörben használt pontozóskála, így például az MDS-UPDRS egyes skálái [199, 200, 202] és összpontszáma [210], valamint a UDysRS [200] esetében is meghatározásra kerültek ezek a határértékek. Ugyanakkor, más mérőeszközök, így például a QUEST esetében ezeket a vágópontokat nem vizsgálták. Ezért célul tűztük ki az MCID értékek meghatározását a QUEST összegző értéke kapcsán.

A Revicki és munkatársai által javasolt metodikát [206] követve, a QUEST összegző értékében a -4,47%-os változást találtuk klinikailag releváns mértékű javulásnak, míg a 4,98%-os változás már klinikailag releváns mértékű romlásnak tekinthető. Ezen értékek meghatározására a szociodemográfiai és betegség-specifikus paraméterek szempontjából heterogén betegcsoportot alkalmaztunk. Ugyanakkor, szem előtt tartva, hogy az MCID határértékek megbízhatósága az egyes vizsgálati populációkban eltérő lehet [211], további analízist végeztünk a betegség súlyosság figyelembevételével. A QUEST összegző értéke alapján megállapított súlyossági klasszifikáció alkalmazásával [192], a minimális klinikailag jelentős mértékű javulást jelző határértékek az ET súlyosbodásával párhuzamosan enyhén csökkentek és -4,11%-nak, -4,53%-nak és -4,59%-nak adódtak az enyhe, közép súlyos és súlyos ET-ben szenvedő betegcsoportokban. Ezek alapján, a súlyosabb tünetekkel rendelkező páciensek esetében valamelyest nagyobb mértékű javulást szükséges elérni, hogy a változás klinikailag relevánsnak tekinthető legyen. A fenti értékek a minimális klinikailag jelentős mértékű romlás esetén 5,11%, 4,78% és 4,89% voltak az enyhe, közép súlyos és súlyos ET-ben szenvedő páciensek körében. Ez azt jelenti, hogy az enyhe tünetekkel rendelkező betegek esetében nagyobb mértékű állapotromlás szükséges, hogy azt a páciens klinikailag releváns változásként élje meg.

A heterogén vizsgálati populáció és a betegség súlyosságra specifikus MCID határértékek meghatározása növelik eredményeink megbízhatóságát, illetve hozzájárulnak az általunk meghatározott MCID értékek szélesebb körű alkalmazhatóságához, így azokat nem szükséges feltétlenül újraszámítani későbbi klinikai vizsgálatokban. Vizsgálatunk további erőssége volt, hogy az MCID határértékek meghatározására párhuzamosan alkalmaztunk két horgony-alapú és egy disztribúció-alapú technikát, melyek közel azonos eredményeket adtak.

Tudomásunk szerint más munkacsoportok ezidáig nem határoztak meg MCID

pontszámokat a QUEST összegző értéke kapcsán, így eredményeinket nem lehet összevetni azokkal. Ugyanakkor, számos ET terápiájával kapcsolatos klinikai vizsgálat alkalmazta a QUEST összegző értékét végpontként, azonban eredményeik klinikai relevancia szempontjából történő bírálatára nem került sor.

A PubMed adatbázisban 2019 decemberében 16 olyan klinikai vizsgálatot azonosítottunk, melyek az életminőségre gyakorolt hatás szempontjából vizsgálták az ET-vel kapcsolatos terápiás modalitásokat a QUEST összegző értékét használva. Ebből 1 vizsgálat a gyógyszeres kezelés, 5 a botulinum neurotoxin, 9 funkcionális idegsebészeti beavatkozások, míg 1 egyéb terápiás eljárások hatékonyságát vizsgálta.

Ferrara és munkatársai egy antiepileptikum, a pregabalin ET tüneteinek súlyosságára gyakorolt hatását vizsgálta. Eredményeik alapján a pregabalin nem képes tüneti javulást elérni ET-ben [196]. Az általunk meghatározott MCID határértékeket figyelembe véve, a gyógyszerrel kezelt betegek HRQoL-je klinikailag releváns mértékben csökkent.

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a botulinum neurotoxin hatásos kezelési lehetőség a felső végtagot érintő ET kezelésében [118, 119, 198, 212]. Ezen vizsgálatok eredményei és az általunk számított MCID határértékek alapján a botulinum neurotoxin nemcsak statisztikailag szignifikáns, de klinikailag releváns mértékben képes javítani a felső végtagot érintő ET-ben szenvedő betegek életminőségét. Ugyanakkor, Justicz és munkatársai nem találtak statisztikailag szignifikáns változást vokális ET miatt botulinum neurotoxinnal kezelt betegek esetében [213]. Annak ellenére, hogy a mért javulás nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, MCID határértékeink alapján a botulinum neurotoxin vokális ET-ben is klinikailag releváns mértékben javíthatja az életminőséget.

A DBS forradalmasította a mozgászavarok, így közöttük az ET gyógyszerekkel nem megfelelően kezelhető eseteinek kezelését. Számos vizsgálat igazolta, hogy a DBS életminőséget javító terápiás eljárás gyógyszerrezisztens ET-ben [120, 121, 197], úgy a stimulációs kezelés korai időszakában [121], mint évekkel a műtétet követően [120]. MCID határértékeink alapján a fenti vizsgálatok klinikailag releváns javulást írtak le az ET-ben szenvedő betegek életminőségében.

Egyre nagyobb mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre arra vonatkozólag, hogy az MR-vezérelt fókuszált ultrahanggal végzett thalamotómia statisztikailag szignifikáns mértékben javítja az ET-ben szenvedő betegek HRQoL-jét [123, 124, 187, 214-216]. MCID értékeink alapján ezek az eredmények klinikailag is relevánsnak tekinthetők.

Az ügyességi tréning életminőségre gyakorolt hatását szintén vizsgálták ET-ben [125], a QUEST összegző indexében bekövetkező változás azonban nem volt sem statisztikailag

szignifikáns, sem pedig klinikailag releváns.

5.6. Konklúzió

A QUEST összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulás vagy a 4,98%-nál nagyobb mértékű romlás klinikailag releváns változást jelezhet. Az ET-ben elérhető kezelési lehetőségek HRQoL-re gyakorolt hatásait kutató klinikai vizsgálatok eredményeinek elemzése során a bizonyos esetekben észlelt eltérés a statisztikai szignifikancia és klinikai relevancia között felveti a statisztikai underpower lehetőségét. MCID határértékeink hozzájárulhatnak az ET-ben alkalmazott és a jövőben alkalmazni kívánt terápiás lehetőségek hatékonyságának gyakorlati szempontból történő értékeléséhez, illetve hasznosak lehetnek jövőbeli klinikai vizsgálatok tervezésében a power analízist és a szükséges mintaszám meghatározását segítve.

5.7. Jövőbeli célkitűzések

Jövőbeli célkitűzéseink között szerepel a fent bemutatott metodikát követve az MCID határértékek meghatározása a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála [217], a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála [217] és az SF-36 kérdőív [218] kapcsán, melyek a disztóniával kapcsolatos klinikai gyakorlatban és kutatásban egyaránt széles körben használt mérőeszközök. A meghatározott értékek felhasználásával elemezni szeretnénk a disztónia ellenes terápiával kapcsolatos eddigi vizsgálatok eredményeinek, ezáltal pedig a különböző terápiás modalitások HRQoL-re gyakorolt hatásainak klinikai relevanciáját.

6. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Doktori tanulmányaimhoz kapcsolódó klinikai kutatásaim újonnan leírt eredményei a következők:

- Prospektív vizsgálat keretében átfogóan vizsgáltuk a trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus klinikai tünettanát. A reverzibilis trimetazidin-indukált parkinsonizmus motoros tüneteinek részletes vizsgálata mellett elsőként térképeztük fel a nem motoros tünettant, melyet elsősorban szorongás és apátia jellemzett. Elsőként bizonyítottuk, hogy a trimetazidin terápia során jelentkező reverzibilis parkinsonizmus drasztikusan károsítja az érintett betegek életminőségét. Igazoltuk továbbá, hogy a trimetazidin az esetek egy részében korábban nem diagnosztizált, szubklinikai Parkinson-kór tüneteit súlyosbíthatja és fedheti fel ezáltal a kórképet. Azonosítottuk a trimetazidin terápia során jelentkező parkinsonizmus differenciáldiagnosztikájában hasznos eszközöket. Így a motoros tünettan alapos vizsgálata (pl. a tünetek szimmetriájának értékelése, járás és poszturális stabilitás vizsgálata), a DaTSCAN vizsgálat, melynek jelentőségét a trimetazidin terápia mellett jelentkező parkinsonizmusban munkacsoportunk vizsgálta elsőként, valamint a betegkövetés alapján a reverzibilis és neurodegeneratív esetek elkülöníthetők. Az általunk alkalmazott metodika és eredményeink diagnosztikus és terápiás iránymutatást jelenthetnek és hozzájárulhatnak ezen klinikailag releváns probléma megoldásához.
- Kutatásaink során egy új mérőeszköz, a Parkinson-kór Kompozit Skála szélesebb körű klinimetriai validációját elősegítve, elsőként igazoltuk, hogy a skála motoros részével a levodopa teszt során bekövetkező motoros tüneti változás adekvátan és megbízhatóan mérhető. Elsőként határoztuk meg továbbá a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámában azt a javulástartományt (14,6-18,5%), mely már klinikailag releváns levodopaválaszt jelezhet. Eredményeink segítik azon centrumok munkáját, melyek a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros részét integrálni szeretnék levodopa teszttel kapcsolatos protokolljukba.
- Az minimális klinikailag jelentős mértékű változás alatt a páciens állapotában azt a legkisebb mértékű változást értjük, melyet a beteg, illetve kezelőorvosa már észrevesz, így klinikai szempontból relevánsnak tekinthető. Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skálát az esszenciális tremorban szenvedő páciensek

egészséggel kapcsolatos életminőségének mérésére a nemzetközi gyakorlatban széleskörben alkalmazzák, ugyanakkor a mérőeszköz összegző értéke kapcsán ezidáig nem vizsgálták a minimális klinikailag jelentős mértékű változás vágópontokat. Így elsőként határoztuk meg ezeket mind betegség súlyosságtól függetlenül, mind pedig a különböző betegség súlyossági csoportokra specifikusan. Vizsgálatunk eredményei alapján az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulás vagy a 4,98%-nál nagyobb mértékű romlás már klinikai relevanciával bír. A klinikailag jelentős életminőségbeli javulást jelző értékek -4,11%-nak, -4,53%-nak és -4,59%-nak adódtak az enyhe, közepes és súlyos esszenciális tremorban szenvedő betegcsoportokban. Ugyanezen értékek a nevezett csoportokban 5,11%, 4,78% és 4,89% voltak a klinikai relevanciával bíró romlás kapcsán. A meghatározott minimális klinikailag jelentős mértékű változás határértékek klinikai vizsgálatok eredményeinek megbízható értékeléséhez, illetve a jövőbeli vizsgálatok megtervezéséhez nyújthatnak jelentős segítséget.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Quinn, N., *Parkinsonism--recognition and differential diagnosis*. BMJ, 1995. **310**(6977): p. 447-452.
2. Litvan, 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): p. 467-486.
3. Mitra, K., P.K. Gangopadhaya, and S.K. Das, *Parkinsonism plus syndrome--a review*. Neurol India, 2003. **51**(2): p. 183-188.
4. Hidasi, E., *A Parkinson-kór modern szemlélete*. Lege artis medicinae, 2010. **20**: p. 825-829.
5. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2014. **29**(13): p. 1583-1590.
6. Ylikotila, P., et al., *Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland*. Parkinsonism Relat Disord, 2015. **21**(8): p. 938-942.
7. Szatmari, S., Jr., et al., *Linking Individual Patient Data to Estimate Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease by Comparing Reports of Neurological Services and Pharmacy Prescription Refills at a Nationwide Level*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 640.
8. Marras, C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease across North America*. NPJ Parkinsons Dis, 2018. **4**: p. 21.
9. Tysnes, O.B. and A. Storstein, *Epidemiology of Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2017. **124**(8): p. 901-905.
10. Cheng, H.C., C.M. Ulane, and R.E. Burke, *Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons*. Ann Neurol, 2010. **67**(6): p. 715-725.
11. Bezdard, E., C.E. Gross, and J.M. Brotchie, *Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated*. Trends Neurosci, 2003. **26**(4): p. 215-221.
12. Ritz, B., et al., *Traffic-Related Air Pollution and Parkinson's Disease in Denmark: A Case-Control Study*. Environ Health Perspect, 2016. **124**(3): p. 351-356.
13. Jafari, S., et al., *Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1222-1229.
14. Chin-Chan, M., J. Navarro-Yepes, and B. Quintanilla-Vega, *Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases*. Front Cell Neurosci, 2015. **9**: p. 124.
15. Ahlskog, J.E., *Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?* Neurology, 2011. **77**(3): p. 288-294.
16. Li, X., et al., *Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **61**(3): p. 510-516.
17. Berg, D., et al., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2014. **29**(4): p. 454-462.
18. Akhtar, R.S. and M.B. Stern, *New concepts in the early and preclinical detection of Parkinson's disease: therapeutic implications*. Expert Rev Neurother, 2012. **12**(12): p. 1429-1438.
19. Swallow, D.M., et al., *Variation in Recent Onset Parkinson's Disease: Implications for Prodromal Detection*. J Parkinsons Dis, 2016. **6**(2): p. 289-300.
20. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1600-1611.
21. Daniel, S.E. and A.J. Lees, *Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research*. J Neural Transm Suppl, 1993. **39**: p. 165-172.

22. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-1601.
23. Chaudhuri, K.R., D.G. Healy, and A.H. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(3): p. 235-245.
24. Chaudhuri, K.R., 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): p. 1901-1911.
25. Goetz, C.G., J.G. Nutt, and G.T. Stebbins, *The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile*. *Mov Disord*, 2008. **23**(16): p. 2398-2403.
26. Schenck, C.H., S.R. Bundlie, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder*. *Neurology*, 1996. **46**(2): p. 388-393.
27. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2008. **63**(2): p. 167-173.
28. Tibar, H., et al., *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Their Impact on Quality of Life in a Cohort of Moroccan Patients*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 170.
29. Witjas, T., et al., *Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling*. *Neurology*, 2002. **59**(3): p. 408-413.
30. Hughes, A.J., S.E. Daniel, and A.J. Lees, *Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease*. *Neurology*, 2001. **57**(8): p. 1497-9.
31. Marsili, L., G. Rizzo, and C. Colosimo, *Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 156.
32. Hauser, R.A. and D.G. Grosset, *[123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes*. *J Neuroimaging*, 2012. **22**(3): p. 225-230.
33. Perlaki, G., et al., *[The applicability of 123I-FP-CIT SPECT dopamine transporter imaging in clinical practice]*. *Ideggyogy Sz*, 2019. **72**(11-12): p. 381-388.
34. Ferreira, J.J., 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): p. 5-15.
35. Fox, S.H., et al., *International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018. **33**(8): p. 1248-1266.
36. Caslake, R., et al., *Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006661.
37. Perry, E.K., et al., *Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs*. *Ann Neurol*, 2003. **54**(2): p. 235-238.
38. Kovács, N., *A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. [Evidence-based treatment of Parkinson's disease]*. *Orvostovábbképző Szemle*, 2011. **18**: p. 11-17.
39. Whalley, L.J., et al., *Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia*. *J Alzheimers Dis*, 2012. **30**(2): p. 253-261.
40. Poletti, M. and U. Bonuccelli, *Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status*. *J Neurol*, 2012. **259**(11): p. 2269-2277.
41. Fabbri, M., et al., *Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa?* *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **26**: p. 10-16.
42. Aschermann, Z., et al., *[Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease]*. *Ideggyogy Sz*, 2016. **69**(11-12): p. 367-372.
43. Deli, G., et al., *Bilateral Subthalamic Stimulation can Improve Sleep Quality in Parkinson's Disease*. *J Parkinsons Dis*, 2015. **5**(2): p. 361-368.

44. Kessler, T.M., et al., *Effect of thalamic deep brain stimulation on lower urinary tract function*. Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 607-612.
45. Fabbri, M., et al., *Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2017. **41**: p. 113-117.
46. Deli, G., et al., *Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status in Parkinson's Disease*. Parkinsons Dis, 2015. **2015**: p. 936865.
47. Rodriguez-Oroz, M.C., E. Moro, and P. Krack, *Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(14): p. 1718-1728.
48. Fenoy, A.J. and R.K. Simpson, Jr., *Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance*. J Neurosurg, 2014. **120**(1): p. 132-139.
49. Takáts, A., et al., *Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában*. Ideggyogy Sz, 2013. **66**: p. 209-210.
50. Olanow, C.W., et al., *Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study*. Lancet Neurol, 2014. **13**(2): p. 141-149.
51. Slevin, J.T., et al., *Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients*. J Parkinsons Dis, 2015. **5**(1): p. 165-174.
52. Merola, A., et al., *Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment*. Eur J Neurol, 2016. **23**(3): p. 501-509.
53. Antonini, A., et al., *Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry*. Parkinsonism Relat Disord, 2017. **45**: p. 13-20.
54. Klivenyi, P. and L. Vecsei, *Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok [Clinical studies with levodopa/carbidopa intestinal gel]*. Ideggyogy Sz, 2014. **67**: p. 5-8.
55. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 896-908.
56. Merola, A., et al., *Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study*. Parkinsonism Relat Disord, 2016. **29**: p. 104-108.
57. Juhasz, A., et al., *How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease?* Eur Neurol, 2017. **77**(5-6): p. 281-287.
58. Juhasz, A., 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 Relat Disord, 2017. **37**: p. 79-86.
59. Horstink, M., et al., *Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease*. Eur J Neurol, 2006. **13**(11): p. 1186-1202.
60. Aschermann, Z., N. Kovacs, and S. Komoly, *Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: Lehetőségek 2013-ban*. Ideggyogy Sz, 2013. **66**: p. 209-210.
61. Keus, S.H., et al., *Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research*. Mov Disord, 2007. **22**(4): p. 451-460.
62. Keus, S.H., et al., *Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges*. Mov Disord, 2009. **24**(1): p. 1-14.
63. Tomlinson, C.L., et al., *Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(7): p. CD002817.

64. Lefaucheur, J.P., et al., *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(11): p. 2150-2206.
65. Makkos-Weisz, A., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial [abstract]*. Mov Disord, 2019. **34 Suppl 2**: p. 393.
66. Lopez-Sendon, J., M.A. Mena, and J.G. de Yebenes, *Drug-induced parkinsonism*. Expert Opin Drug Saf, 2013. **12**(4): p. 487-496.
67. Savica, R., et al., *Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study*. Mov Disord, 2017. **32**(2): p. 227-234.
68. Brigo, F., et al., *Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20**(8): p. 808-814.
69. Byun, J.H., et al., *Trends in the Prevalence of Drug-Induced Parkinsonism in Korea*. Yonsei Med J, 2019. **60**(8): p. 760-767.
70. Shin, H.W. and S.J. Chung, *Drug-induced parkinsonism*. J Clin Neurol, 2012. **8**(1): p. 15-21.
71. Sethi, K.D., *Movement disorders induced by dopamine blocking agents*. Semin Neurol, 2001. **21**(1): p. 59-68.
72. Thanvi, B. and S. Treadwell, *Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people*. Postgrad Med J, 2009. **85**(1004): p. 322-326.
73. Volkow, N.D., et al., *Dopamine transporters decrease with age*. J Nucl Med, 1996. **37**(4): p. 554-559.
74. Stephen, P.J. and J. Williamson, *Drug-induced parkinsonism in the elderly*. Lancet, 1984. **2**(8411): p. 1082-1083.
75. Bedard, P., P. Langelier, and A. Villeneuve, *Oestrogens and extrapyramidal system*. Lancet, 1977. **2**(8052-8053): p. 1367-1368.
76. Shuaib, U.A., et al., *Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study*. Mov Disord, 2016. **31**(3): p. 360-365.
77. Bondon-Guitton, E., et al., *Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France*. Mov Disord, 2011. **26**(12): p. 2226-2231.
78. Pieters, L.E., P.R. Bakker, and P.N. van Harten, *Asymmetric Drug-Induced Parkinsonism and Psychopathology: A Prospective Naturalistic Study in Long-Stay Psychiatric Patients*. Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 18.
79. Kim, Y.D., et al., *Cognitive dysfunction in drug induced parkinsonism (DIP)*. Arch Gerontol Geriatr, 2011. **53**(2): p. e222-226.
80. Kim, J.S., et al., *Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Drug-Induced Parkinsonism*. J Clin Neurol, 2017. **13**(1): p. 15-20.
81. Fereshtehnejad, S.M., et al., *Long Lag Between Drug-induced Parkinsonism and Idiopathic Parkinson's Disease in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder*. Mov Disord Clin Pract, 2018. **5**(2): p. 203-205.
82. Hong, J.Y., et al., *Persistent Drug-Induced Parkinsonism in Patients with Normal Dopamine Transporter Imaging*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157410.
83. Nicastro, N., P.R. Burkhard, and V. Garibotto, *Scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in degenerative parkinsonism and dementia with Lewy bodies: A prospective study*. J Neurol Sci, 2018. **385**: p. 17-21.
84. Vijayakumar, D. and J. Jankovic, *Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia*. Drugs, 2016. **76**(7): p. 779-787.

85. Bhidayasiri, R., et al., *Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2013. **81**(5): p. 463-469.
86. Bhidayasiri, R., et al., *Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm*. *J Neurol Sci*, 2018. **389**: p. 67-75.
87. Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin, *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee*. *Mov Disord*, 1998. **13 Suppl 3**: p. 2-23.
88. Louis, E.D. and J.J. Ferreira, *How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor*. *Mov Disord*, 2010. **25**(5): p. 534-541.
89. Louis, E.D. and R. Ottman, *How many people in the USA have essential tremor? Deriving a population estimate based on epidemiological data*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014. **4**: p. 259.
90. Elble, R.J., *Animal models of action tremor*. *Mov Disord*, 1998. **13 Suppl 3**: p. 35-39.
91. Batini, C., et al., *Metabolic activity of intracerebellar nuclei in the rat: effects of inferior olive inactivation*. *Exp Brain Res*, 1984. **54**(2): p. 259-265.
92. Hua, S.E. and F.A. Lenz, *Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits*. *J Neurophysiol*, 2005. **93**(1): p. 117-127.
93. Yamazaki, M., C. Tanaka, and S. Takaori, *Significance of central noradrenergic system on harmaline induced tremor*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1979. **10**(3): p. 421-427.
94. Sugihara, I., E.J. Lang, and R. Llinas, *Serotonin modulation of inferior olivary oscillations and synchronicity: a multiple-electrode study in the rat cerebellum*. *Eur J Neurosci*, 1995. **7**(4): p. 521-534.
95. Kralic, J.E., et al., *Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(3): p. 774-779.
96. Louis, E.D., et al., *Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 12): p. 3297-3307.
97. Minen, M.T. and E.D. Louis, *Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients*. *Mov Disord*, 2008. **23**(11): p. 1602-1605.
98. Louis, E.D. and R. Ottman, *How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor*. *Neurology*, 1996. **46**(5): p. 1200-1205.
99. Gulcher, J.R., et al., *Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13*. *Nat Genet*, 1997. **17**(1): p. 84-87.
100. Higgins, J.J., et al., *Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families*. *Mov Disord*, 1998. **13**(6): p. 972-977.
101. Louis, E.D., et al., *Regional and racial differences in the prevalence of physician-diagnosed essential tremor in the United States*. *Mov Disord*, 2003. **18**(9): p. 1035-1040.
102. Louis, E.D., *Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes?* *Mov Disord*, 2001. **16**(5): p. 822-829.
103. Louis, E.D., et al., *Association between essential tremor and blood lead concentration*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(14): p. 1707-1711.
104. Cohen, O., et al., *Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(3): p. 405-410.

105. Louis, E.D., et al., *Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor.* Arch Neurol, 1998. **55**(12): p. 1553-1559.
106. Elble, R.J., *What is essential tremor?* Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(6): p. 353.
107. Elble, R.J., *Essential tremor frequency decreases with time.* Neurology, 2000. **55**(10): p. 1547-1551.
108. Elble, R.J., *Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis.* Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 4): p. S2-6.
109. Bain, P., et al., *Criteria for the diagnosis of essential tremor.* Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 4): p. S7.
110. Arkadir, D. and E.D. Louis, *The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients?* Ther Adv Neurol Disord, 2013. **6**(4): p. 229-236.
111. Cristal, A.D., et al., *Knowledge about Essential Tremor: A Study of Essential Tremor Families.* Front Neurol, 2018. **9**: p. 27.
112. Louis, E.D., *Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field.* Parkinsonism Relat Disord, 2016. **22** Suppl 1: p. S115-118.
113. Louis, E.D., et al., *Correlates of functional disability in essential tremor.* Mov Disord, 2001. **16**(5): p. 914-920.
114. Lorenz, D., et al., *Quality of life and personality in essential tremor patients.* Mov Disord, 2006. **21**(8): p. 1114-1118.
115. Louis, E.D. and D.G. Machado, *Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients.* Parkinsonism Relat Disord, 2015. **21**(7): p. 729-735.
116. Zesiewicz, T.A., et al., *Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology, 2005. **64**(12): p. 2008-2020.
117. Ferreira, J.J., et al., *MDS evidence-based review of treatments for essential tremor.* Mov Disord, 2019. **34**(7): p. 950-958.
118. Samotus, O., et al., *Botulinum Toxin Type A Injections as Monotherapy for Upper Limb Essential Tremor Using Kinematics.* Can J Neurol Sci, 2018. **45**(1): p. 11-22.
119. Kreisler, A., et al., *Treatment with Botulinum Neurotoxin Improves Activities of Daily Living and Quality of Life in Patients with Upper Limb Tremor.* Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2019. **9**.
120. Rezaei Haddad, A., et al., *Long-Term Efficacy of Constant Current Deep Brain Stimulation in Essential Tremor.* Neuromodulation, 2017. **20**(5): p. 437-443.
121. Chen, T., et al., *Intraoperative test stimulation versus stereotactic accuracy as a surgical end point: a comparison of essential tremor outcomes after ventral intermediate nucleus deep brain stimulation.* J Neurosurg, 2018. **129**(2): p. 290-298.
122. Young, R.F., et al., *Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results.* J Neurosurg, 2010. **112**(6): p. 1311-1317.
123. Sinai, A., et al., *Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience.* J Neurosurg, 2019: p. 1-8.
124. Halpern, C.H., et al., *Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor.* Neurology, 2019. **93**(24): p. e2284-e2293.
125. Budini, F., et al., *Dexterity training improves manual precision in patients affected by essential tremor.* Arch Phys Med Rehabil, 2014. **95**(4): p. 705-710.
126. Goetz, C.G., 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): p. 2129-2170.

127. Fahn, S., R. Elton, and UPDRS program members, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. In *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn, S., Marsden, C., Goldstein, M., Calne, D., eds. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, 1987. pp. 153–163 and 293–304.
128. Horvath, K., et al., [*Validation of the Hungarian Mds-Updrs: Why Do We Need a New Parkinson Scale?*]. *Ideggyogy Sz*, 2014. **67**(3-4): p. 129-134.
129. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. *Mov Disord*, 2004. **19**(9): p. 1020-1028.
130. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-442.
131. Martinez-Martin, P., et al., *Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale*. *Eur J Neurol*, 2015. **22**(1): p. 37-43.
132. Sockeel, P., et al., *The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(5): p. 579-584.
133. Weintraut, R., et al., *Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for Screening Apathy in Parkinson's Disease*. *J Parkinsons Dis*, 2016. **6**(1): p. 257-265.
134. Montgomery, S.A. and M. Asberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. *Br J Psychiatry*, 1979. **134**: p. 382-389.
135. Sarosi, A., et al., *A depresszió neurokognitív összetevőinek és nemi különbségeinek vizsgálata*. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2008. **10**: p. 191-199.
136. Leentjens, A.F., et al., *The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale*. *Mov Disord*, 2014. **29**(8): p. 1035-1043.
137. Kovacs, M., et al., *Prevalence of Anxiety among Hungarian Subjects with Parkinson's Disease*. *Behav Neurol*, 2017. **2017**: p. 1470149.
138. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(4): p. 695-699.
139. Chou, K.L., et al., *Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(10): p. 1076-1080.
140. Jenkinson, C., et al., *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): p. 505-509.
141. Fazekas, G. and L. Kulmann, *Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ39) magyarországi adaptációja [Hungarian adaption of the PDQ-39 in Parkinson's disease]*. *Ideggyogy Sz*, 2001. **54**: p. 42-44.
142. Hardie, R.J. and A.J. Lees, *Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 850-854.
143. Bocola, V., et al., *Neuroleptic induced parkinsonism: MRI findings in relation to clinical course after withdrawal of neuroleptic drugs*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **60**(2): p. 213-216.
144. Hassin-Baer, S., et al., *Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2001. **108**(11): p. 1299-1308.
145. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. *Gyógyszerforgalmi adatok*. 2018. Forrás:http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok_2018.html. Letöltés ideje: 2018. augusztus 15.

146. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
147. Chrusciel, P., J. Rysz, and M. Banach, *Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease.* Drugs, 2014. **74**(9): p. 971-980.
148. Szwed, H., et al., *Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand.* Eur Heart J, 2001. **22**(24): p. 2267-2274.
149. Sellier, P. and J.P. Broustet, *Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study.* Am J Cardiovasc Drugs, 2003. **3**(5): p. 361-369.
150. Vitale, C., et al., *Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study.* Int J Cardiol, 2013. **168**(2): p. 1078-1081.
151. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
152. Marti Masso, J.F., *[Trimetazidine-induced parkinsonism].* Neurologia, 2004. **19**: p. 392-395.
153. Marti Masso, J.F., et al., *Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor.* Therapie, 2005. **60**(4): p. 419-422.
154. Sommet, A., et al., *Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism?* Mov Disord, 2005. **20**(8): p. 1080-1081.
155. Masmoudi, K., et al., *[Trimetazidine-a new aetiology for extrapyramidal disorders: A case of parkinsonism and akathisia].* Therapie, 2005. **60**(6): p. 603-605.
156. Sivet, J., et al., *[Trimetazidine-induced encephalopathy with choreiform disorders: a case report].* Rev Med Interne, 2008. **29**(6): p. 512-515.
157. Masmoudi, K., et al., *Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases.* Fundam Clin Pharmacol, 2012. **26**(2): p. 198-203.
158. Erbas, O., et al., *Antipsychotic-like effect of trimetazidine in a rodent model.* ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 686304.
159. Commission nationale de pharmacovigilance. *Compte rendu de la réunion du mardi 19 mai 2009.* Forrás: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61c6847bb097168d0bfe266d5515ec7b.pdf. Letöltés ideje: 2019. december 21.
160. Réunion de la Commission d'AMM du 7 avril 2011. Forrás: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/25177bda9799352a37801c45677b83d0.pdf. Letöltés ideje: 2019. december 21.
161. European Medicines Agency, *European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines.* Press release, 2012.
162. Kwon, J., et al., *Association between Trimetazidine and Parkinsonism: A Population-Based Study.* Neuroepidemiology, 2019. **52**(3-4): p. 220-226.
163. von Bredow, D., et al., *Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures for trimetazidine: A cross sectional joint PASS survey among physicians in selected European countries.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018. **27**(12): p. 1385-1392.
164. European Medicines Agency, *Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products.* Press release, 2012.

165. Stebbins, G.T., et al., *How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale*. *Mov Disord*, 2013. **28**(5): p. 668-670.
166. Martinez-Martin, P., et al., *Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. **21**(1): p. 50-54.
167. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study*. *Neurology*, 1995. **45**(12): p. 2143-2146.
168. Kovacs, M., et al., *Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease*. *Parkinsons Dis*, 2016. **2016**: p. 7951840.
169. Ureyen, C.M., S. Arslan, and Y.C. Bas, *Primum non nocere*. *Anatol J Cardiol*, 2015. **15**(1): p. 89-90.
170. *Towards better patient care: drugs to avoid*. *Prescrire Int*, 2013. **22**(137): p. 108-111.
171. Tarkin, J.M. and J.C. Kaski, *Trimetazidine: is there a role beyond angina?* *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018. **4**(2): p. 67-68.
172. Goetz, C.G., et al., *Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment*. *Mov Disord*, 1994. **9**(4): p. 390-394.
173. Martinez-Martin, P., et al., *The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study*. *Mov Disord*, 2009. **24**(2): p. 211-217.
174. Stocchi, F., P. Martinez-Martin and F.G. Radicati, *A new tool to stage Parkinson's disease PDCS (Parkinson's disease composite scale): A pilot study on behalf of the European Parkinson's disease association (EPDA) [abstract]*. *Mov Disord*, 2016. **31 Suppl 2**.
175. The European Parkinson's Disease Association, *The Parkinson's Disease Composite Scale*. Forrás: <https://www.epda.eu.com/get-involved/the-parkinsons-disease-composite-scale/>. Letöltés ideje: 2019. január 2.
176. Stocchi, F., et al., *The Parkinson's Disease Composite Scale: results of the first validation study*. *Eur J Neurol*, 2018. **25**(3): p. 503-511.
177. Martinez-Martin, P., et al., *Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale*. *Eur J Neurol*, 2019. **26**(10): p. 1281-1288.
178. Merello, M., et al., *Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **17**(9): p. 705-707.
179. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-184.
180. Horvath, K., et al., *Test-retest validity of Parkinson's disease sleep scale 2nd version (PDSS-2)*. *J Parkinsons Dis*, 2014. **4**(4): p. 687-691.
181. Albanese, A., et al., *Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2001. **16**(2): p. 197-201.
182. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. *Cancer*, 1950. **3**(1): p. 32-35.
183. Merello, M., et al., *Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis*. *Mov Disord*, 2002. **17**(4): p. 795-798.
184. Fahn, S., E. Tolosa, and C. Marin, *Clinical rating scale for tremor*. In: Jankovic, J., Tolosa, E., editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993. p. 225-234.

185. Forjaz, M.J., et al., *Proposing a Parkinson's disease-specific tremor scale from the MDS-UPDRS*. *Mov Disord*, 2015. **30**(8): p. 1139-1143.
186. Chandran, V., et al., *Non-motor features in essential tremor*. *Acta Neurol Scand*, 2012. **125**(5): p. 332-337.
187. Elias, W.J., et al., *A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(8): p. 730-739.
188. Troster, A.I., et al., *Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. **11**(6): p. 367-373.
189. Martinez-Martin, P., et al., *Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values*. *J Clin Epidemiol*, 2010. **63**(7): p. 767-773.
190. Hopfner, F., et al., *Validation of the QUEST for German-speaking countries*. *Int J Neurosci*, 2016. **126**(2): p. 127-134.
191. Guler, S. and F.N. Turan, *Turkish Version Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (Quest): Validity and Reliability Study*. *Ideggogy Sz*, 2015. **68**(9-10): p. 310-317.
192. Kovacs, M., et al., *Independent validation of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST)*. *Ideggogy Sz*, 2017. **70**(5-6): p. 193-202.
193. Foltynie, T., et al., *Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series*. *Parkinsons Dis*, 2013. **2013**: p. 362908.
194. Schuepbach, W.M., et al., *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(7): p. 610-622.
195. Makkos, A., et al., *High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Neuropsychobiology*, 2016. **73**(3): p. 169-177.
196. Ferrara, J.M., et al., *Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. *J Neurol Sci*, 2009. **285**(1-2): p. 195-197.
197. Sandvik, U., G.M. Hariz, and P. Blomstedt, *Quality of life following DBS in the caudal zona incerta in patients with essential tremor*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012. **154**(3): p. 495-499.
198. Samotus, O., et al., *Functional Ability Improved in Essential Tremor by IncobotulinumtoxinA Injections Using Kinematically Determined Biomechanical Patterns - A New Future*. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0153739.
199. Horvath, K., et al., *Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale*. *Mov Disord*, 2017. **32**(5): p. 789-793.
200. Makkos, A., et al., *Minimal clinically important difference for the historic parts of the Unified Dyskinesia Rating Scale*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019. **58**: p. 79-82.
201. Jaeschke, R., J. Singer, and G.H. Guyatt, *Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference*. *Control Clin Trials*, 1989. **10**(4): p. 407-415.
202. Horvath, K., et al., *Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. **21**(12): p. 1421-1426.
203. Lucza, T., et al., *Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease*. *Behav Neurol*, 2015. **2015**: p. 983606.
204. Lucza, T., et al., *[Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]*. *Orv Hetil*, 2015. **156**(23): p. 915-926.

205. Hauser, R.A., et al., *Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release*. *Parkinsons Dis*, 2014. **2014**: p. 467131.
206. Revicki, D., et al., *Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes*. *J Clin Epidemiol*, 2008. **61**(2): p. 102-109.
207. Hauser, R.A. and P. Auinger, *Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. **26**(5): p. 813-818.
208. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Earlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1988.
209. Samsa, G., et al., *Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II*. *Pharmacoeconomics*, 1999. **15**(2): p. 141-155.
210. Makkos, A., et al., *Are the MDS-UPDRS-Based Composite Scores Clinically Applicable?* *Mov Disord*, 2018. **33**(5): p. 835-839.
211. Wright, A., et al., *Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID)*. *J Man Manip Ther*, 2012. **20**(3): p. 160-166.
212. Samotus, O., J. Lee, and M. Jog, *Personalized Bilateral Upper Limb Essential Tremor Therapy with Botulinum Toxin Using Kinematics*. *Toxins (Basel)*, 2019. **11**(2).
213. Justicz, N., et al., *Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor*. *Laryngoscope*, 2016. **126**(1): p. 113-117.
214. Elias, W.J., et al., *A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(7): p. 640-648.
215. Zaaroor, M., et al., *Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases*. *J Neurosurg*, 2018. **128**(1): p. 202-210.
216. Jung, N.Y., et al., *Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor*. *Neurosurg Focus*, 2018. **44**(2): p. E8.
217. Burke, R.E., et al., *Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias*. *Neurology*, 1985. **35**(1): p. 73-77.
218. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care*, 1992. **30**(6): p. 473-483.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

MTMT azonosító: 10065925

A PhD tanulmányokhoz kapcsolódó publikációs tevékenység:

	Összes	Első és utolsó szerzős	Hivatkozások	
			Összes	Független
Tudományos folyóiratcikk	9	5	4	3
Az értekezés témájához kapcsolódó	3	3	2	1
Q1	2	2	---	---
Q1-en belül D1	1	1	---	---
Q2	1	1	---	---
Q3	0	0	---	---
Q4	0	0	---	---
Az értekezés témájához nem kapcsolódó	6	2	2	2
Q1	2	1	---	---
Q2	1	0	---	---
Q3	0	0	---	---
Q4	1	0	---	---
Tudományos előadás	14	6	0	0
Az értekezés témájához kapcsolódó	4	3	0	0
Az értekezés témájához nem kapcsolódó	10	3	0	0
Tudományos poszter	6	3	0	0
Az értekezés témájához kapcsolódó	1	1	0	0
Az értekezés témájához nem kapcsolódó	5	2	0	0
Idézhető (folyóiratban vagy absztraktkötetben megjelent) előadás- és poszter-kivonatok	6	3	0	0
Az értekezés témájához kapcsolódó	0	0	0	0
Az értekezés témájához nem kapcsolódó	6	3	0	0
Közlemények összesített impakt faktora^a	25,240	18,859	---	---
Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora	14,472	14,472	---	---

^aAz idézhető előadás- és poszter-kivonatok összesített impakt faktorát (28,343) nem számítva

I. Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratcikkek:

Pintér D., Makkos A, Kovács M, Janszky J, Kovács N Minimal Clinically Important Difference for the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire MOVEMENT DISORDERS 34:(5) pp. 759-760., 2 p. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 11/363 (D1), IF (2018): 8,061

Pintér D., Kovács M, Harmat M, Juhász A, Janszky J, Kovács N Trimetazidine and parkinsonism: a prospective study. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 62 pp. 117-121., 5 p. (2019)

*Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 14/110 (Q1), IF (2018): 4,360
Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 1 Független: 1*

Pintér D, Martinez-Martin P, Janszky J, Kovács N The Parkinson's Disease Composite Scale is adequately responsive to acute levodopa challenge PARKINSON'S DISEASE Paper: 1412984, 8 p. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 168/363 (Q2), IF (2018): 2,051

II. Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos előadások:

Pintér D, Kovács M, Harmat M, Juhász A, Janszky J, Balás I, Kovács N A trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus klinikai tünettanának szisztematikus vizsgálata. Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum III. PhD és TDK Konferencia, 2018.11.22.-2018.11.23., Pécs.

Pintér D, Kovács M, Harmat M, Juhász A, Janszky J, Balás I, Kovács N Alkalmazható a Parkinson-kór Kompozit Skála levodopa teszt során? Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2019. évi konferenciája, 2019.05.31.-2019.06.01., Visegrád.

Kovács N, **Pintér D**, Juhász A, Harmat M, Aschermann Zs, Janszky J Trimetazidin és parkinsonizmus: Vélt vagy valós probléma? Magyar Kardiológusok Társaságának 2019. évi Tudományos Kongresszusa, 2019.05.03.-2019.05.05., Balatonfüred.

Pintér D, Kovács M, Harmat M, Juhász A, Janszky J, Balás I, Kovács N A trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus: egy prospektív vizsgálat eredményei. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2019. évi konferenciája, 2019.05.31.-2019.06.01., Visegrád.

III. Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos poszterek:

Pintér D, Kovács M, Harmat M, Juhász A, Janszky J, Kovács N Clinical Predictors for Reversible Trimetazidine-induced Parkinsonism: A Prospective Longitudinal Study. The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 26-31, 2019, Lisbon, Portugal.

IV. Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratcikkek:

Kovács N, Aschermann Zs, **Pintér D**, Juhász A, Harmat M, Janszky J, Balás I Generalizált disztóniák kezelése mély agyi stimulációval. NEUROLÓGIAI PRAXIS 1:(3) pp. 14-15., 2 p. (2018)

Pintér D, Deli G, Juhász A, Pál E, Janszky J, Kovács N Long-Term Successful Treatment of CIDP-like Polyneuropathy Induced by Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel with Intravenous Immunoglobulin EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 26:(12) pp. e96-e97., 2p. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 49/363 (Q1), IF (2018): 4,387

Makkos A, Kovács M, Pintér D, Janszky J, Kovács N 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)

*Folyóirat szakterülete: Geriatrics and Gerontology, helyzete: 14/110 (Q1), IF (2018): 4,360
Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Független: 0*

Kovács M, Makkos A, Pintér D, Juhász A, Darnai G, Karádi K, Janszky J, Kovács N Screening for problematic Internet use may help identify impulse control disorders in Parkinson's disease. BEHAVIOURAL NEUROLOGY Paper: 4925015, 8 p. (2019)

*Folyóirat szakterülete: Neuropsychology and Physiological Psychology, helyzete: 30/62 (Q2), IF (2018): 1,908
Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Független: 0*

Kovács N, Aschermann Zs, Juhász A, Harmat M, Pintér D, Janszky J Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei: az optimális terápia kiválasztásának szempontjai. IDEGGYOGYASZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE 72:(1-2) pp. 5-11., 7 p. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 320/363 (Q4), IF (2018): 0,113

Pintér D, Lajtos J, Janszky J, Kovács N Clinical Experience with Generic Rasagiline (Ralago®) in Patients with Parkinson's Disease: An Open-Label, Multicenter, Observational Study ADVANCES IN PARKINSON'S DISEASE 8:(2) pp. 18-34., 17 p. (2019)

V. Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos előadások:

Pintér D, Nagy M, Büki A, Janszky J, Kovács N, Aschermann Zs, Juhász A, Kövér F, Perlaki G, Balás I A mély agyi stimuláció hatása az agyi térfogatra Parkinson-kóros betegeknél. Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban Konferencia, 2017.10.28., Pécs.

Pintér D, Makkos A, Kovács M, Juhász A, Aschermann Zs, Balás I, Kovács N A diabetes mellitus hatása Parkinson-kór nem-motoros tünettanára de novo betegeknél. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Juhász A, Balás I, Makkos A, Pintér D, Kovács M, Aschermann Zs, Kovács N Mély agyi stimuláció hatékonysága esszenciális tremor kezelésében. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Kovács M, Juhász A, Makkos A, Pintér D, Aschermann Zs, Janszky J, Darnai G, Karádi K, Kovács N A Parkinson Szorongás Skála magyar változatának validációja. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Kovács M, Juhász A, Makkos A, Pintér D, Aschermann Zs, Janszky J, Darnai G, Karádi K, Kovács N Impulzus-kontroll zavarok diagnosztikai nehézségei Parkinson-kórban. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Makkos A, Juhász A, Balás I, Pintér D, Kovács M, Aschermann Zs, Kovács N A minimális klinikailag jelentős különbség alkalmazhatósága Parkinson-kórban. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Kovács N, Pintér D, Makkos A, Kovács M, Juhász A, Aschermann Zs A DATSCAN vizsgálat klinikai jelentősége. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01.-2018.06.02., Visegrád.

Pintér D, Kovács M, Makkos A, Juhász A, Darnai G, Janszky J, Kovács N Preexisting Diabetes Mellitus Is Associated with More Frequent Depression and Impulse Control Disorders in Drug Naïve Parkinson's Disease. The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 26-31, 2019, Lisbon, Portugal.

Kovács N, Janszky J, Pintér D, Harmat M, Juhász A, Vörös V, Balás I Interleaving stimulation mode can improve better the health-related quality of life in primary generalized or segmental dystonia than standard bilateral pallidal deep brain stimulation. The 14th World Congress of the International Neuromodulation Society, May 25-30, 2019, Sydney, Australia.

Kovács N, Balás I, Pintér D, Juhász A, Harmat M, Vörös V, Janszky J Interleaving stimulation mode can improve better the health-related quality of life in primary generalized or segmental dystonia than standard bilateral pallidal deep brain stimulation. XXIV. World Congress of Neurology, October 27-31, 2019, Dubai, United Arab Emirates.

VI. Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos poszterek:

Kovács N, Pál E, Pintér D, Kovács M, Makkos A Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. 1st EMF-Med World Conference on Biomedical Applications of Electromagnetic Fields & COST EMF-MED Final Event with 6th MCM, September 10-13, 2018, Split, Croatia.

Pintér D, Kovács M, Makkos A, Juhász A, Darnai G, Janszky J, Kovács N Preexisting Diabetes Mellitus Is Associated with More Frequent Depression and Impulse Control Disorders in Drug Naïve Parkinson's Disease. The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 26-31, 2019, Lisbon, Portugal.

Makkos-Weisz A, Kovács N, Pál E, Kovács M, Pintér D Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, September 22-26, 2019, Nice, France.

Kovács N, Juhász A, Pintér D, Harmat M, Balás I, Janszky J Interleaving stimulation mode can improve better the health-related quality of life in primary generalized or segmental dystonia than standard bilateral pallidal deep brain stimulation. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, September 22-26, 2019, Nice, France.

Juhász A, Makkos A, Kovács M, Harmat M, Pintér D, Kovács N Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. XXIV. World Congress of Neurology, October 27-31, 2019, Dubai, Arab Emirates.

VII. Az értekezés témájához nem kapcsolódó idézhető előadás- és poszter-kivonatok:

Pintér D, Nagy M, Büki A, Janszky J, Kovács N, Aschermann Zs, Juhász A, Kövér F, Perlaki G, Balás I A mély agyi stimuláció hatása az agyi térfogatra Parkinson-kóros betegeknél. In: Bódog Ferenc, Csiszár Beáta, Hegyi Dávid, Pónusz Róbert (szerk.) DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet pp. 26. (2017)

Makkos-Weisz A, Kovács N, Pál E, Kovács M, **Pintér D** Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. MOVEMENT DISORDERS 34:(Suppl S2) pp. S393. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 11/363 (D1), IF (2018): 8,061

Kovács N, Juhász A, **Pintér D**, Harmat M, Balás I, Janszky J Interleaving stimulation mode can improve better the health-related quality of life in primary generalized or segmental dystonia than standard bilateral pallidal deep brain stimulation. MOVEMENT DISORDERS 34:(Suppl S2) pp. S532. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 11/363 (D1), IF (2018): 8,061

Kovács N, Pál E, Makkos-Weisz A, Kovács M, **Pintér D** Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. BRAIN STIMULATION 12:(2) pp. 409. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 27/363 (Q1), IF (2018): 6,919

Juhász A, Makkos A, Kovács M, Harmat M, **Pintér D**, Kovács N Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 405:(Suppl) pp. 333. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 126/363 (Q2), IF (2018): 2,651

Kovács N, Balás I, **Pintér D**, Juhász A, Harmat M, Vörös V, Janszky J Interleaving stimulation mode can improve better the health-related quality of life in primary generalized or segmental dystonia than standard bilateral pallidal deep brain stimulation. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 405:(Suppl) pp. 30. (2019)

Folyóirat szakterülete: Neurology (clinical), helyzete: 126/363 (Q2), IF (2018): 2,651

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megragadni az alkalmat, hogy kifejezzem szavakba nehezen önthető hálám **Prof. Dr. Kovács Norbert**nek, aki nem csupán témavezetőm, tanárom, de egyben mentorom is. Köszönöm, hogy lehetőséget adott a tárgyalt témák feldolgozására és munkámat mindvégig a felmerülő nehézségeken átsegítő, produktív tanácsokkal segítette, valamint a szakma iránti érdeklődésem megerősítette.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Balás István**nak, aki nemcsak doktori tanulmányaim során támogatott, de későbbi tanulmányaimhoz, munkámhoz is életre szóló példát mutatott.

Szeretném köszönetem kifejezni **Prof. Dr. Janszky József**nek, aki lehetőséget biztosított elképzeléseim megvalósítására, valamint időt és energiát nem sajnálva hasznos tanácsokkal látta el kézirataimat.

Köszönöm továbbá a **PTE KK Neurológiai Klinikán** és a **PTE KK Idegsebészeti Klinikán** működő **Mozgászavar Munkacsoport** minden tagjának (**Dr. Aschermann Zsuzsanna, Balázs Éva, Dr. Berta Balázs, Dr. Harmat Márk, Dr. Juhász Annamária, Dr. Karádi Kázmér, Kovács Márton, Makkos-Weisz Attila, Dr. Nagy Máté, Takács Katalin**), valamint a **Klinikák további munkatársainak** a kutatómunkámhoz szükséges beteganyag szűrése és vizsgálatai kapcsán nyújtott segítségét.

Szeretném kifejezni őszinte köszönetem **Családom**nak mindazon segítségért, mely lehetővé tette doktori tanulmányaim megkezdését és elvégzését. Külön köszönettel tartozok páromnak, **Evelynn**nek, aki nagy odaadással támogatott még akkor is, amikor a közösen töltött idő helyett a munkát kellett választanom.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék mély tisztelettel vegyülő köszönetet mondani a **Páciensek**nek, akik betegségeikből fakadó mindennapos megpróbáltatásaik ellenére vállalták a részvételt vizsgálataimban és akik segítsége nélkül célkitűzéseim csupán elképzelések maradtak volna.

A doktori értekezésben bemutatott vizsgálatok a Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), az NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, az NKFIH SNN125143, valamint a Pécsi Tudományegyetem 5. tématerületi programja keretében (20765/3/2018/FEKUSTRAT) az Emberi Erőforrások Minisztériumának Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja támogatásával valósultak meg.

1. melléklet: Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratcikkek

Parkinsonism and Related Disorders 62 (2019) 117–121



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Trimetazidine and parkinsonism: A prospective study

Dávid Pintér^a, Márton Kovács^{a,b}, Márk Harmat^{a,b}, Annamária Juhász^{a,b}, József Janszky^{b,c}, Norbert Kovács^{b,c,*}



^a Doctoral School of Clinical Neuroscience, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^b Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^c MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:

Trimetazidine
Movement disorders
Drug-induced neurological side effects
Reversible trimetazidine-induced parkinsonism
Subclinical neurodegenerative parkinsonism

ABSTRACT

Background: Although trimetazidine may induce parkinsonian symptoms in some patients, no systematic characterization has been reported on parkinsonism occurring during trimetazidine treatment since the first case reports.

Objective: To systematically investigate parkinsonism occurring during trimetazidine use.

Methods: Thirty-three consecutive patients on trimetazidine treatment with previously unrecognized parkinsonian symptoms were enrolled. Detailed neurological and neuropsychological examinations were performed at baseline and 1 and 12 months after trimetazidine withdrawal. In cases with persisting parkinsonian symptoms and suspected de novo Parkinson's disease, antiparkinsonian treatment was initiated. Twenty of the 33 patients underwent DaTSCAN imaging.

Results: After trimetazidine withdrawal, parkinsonism was completely resolved in 11 cases. The comparison of baseline data of patients with reversible and persisting parkinsonism showed that trimetazidine-induced reversible parkinsonism was mainly characterized by akinesia, rigidity, postural instability and gait disturbances (PIGD; PIGD scores: 5.3 ± 3.8 vs. 2.0 ± 1.6 points, $p = 0.006$) rather than tremors (tremor scores: 1.5 ± 2.2 vs. 7.7 ± 4.6 points, $p = 0.000$). Trimetazidine-induced reversible parkinsonism was also more symmetrical (asymmetry index: 3.1 ± 3.6 vs. 40.1 ± 22.2 , $p = 0.000$) and milder in severity (MDS-UPDRS Part III. scores: 10.5 ± 19 vs. 30.5 ± 11.3 , $p = 0.040$) than nonreversible parkinsonism. DaTSCAN images were normal in all trimetazidine-induced reversible parkinsonism patients, while these images were abnormal in every patient with nonreversible parkinsonism. In cases of nonreversible parkinsonism, preexisting, incipient Parkinson's disease was suspected by clinical appearance and a good response to antiparkinsonian medication.

Conclusions: Mild and symmetrical appearance of parkinsonism with normal DaTSCAN results can indicate drug-induced parkinsonism. Trimetazidine discontinuation generally results in permanent remission in such cases.

1. Introduction

Trimetazidine (1-[2,3,4-trimethoxybenzyl]-piperazine, TMZ) is one of the most frequently prescribed cardiologic drugs, and it is a well-established add-on therapy for stable coronary heart disease (CHD) [1]. Based on epidemiological data and a national health-insurance database, there are approximately 400,000 patients with stable CHD in Hungary. Of these patients, approximately 157,000 (39%) were on TMZ

between July 2017 and June 2018 [2]. Consequently, one-third of CHD patients are treated with TMZ in Hungary, which is comparable with use in other European countries [3].

Although TMZ is generally well tolerated and its safety profile is considered to be good, some adverse drug reactions (ADRs), including gastrointestinal disturbances, nausea, vomiting, headache, liver dysfunction, thrombocytopenia, and agranulocytosis, have also been observed. These ADRs are reported to be rare and generally reversible,

Abbreviations: ACS, acute coronary syndromes; ADRs, adverse drug reactions; AI, asymmetry index; CHD, coronary heart disease; CHF, chronic heart failure; TMZ, trimetazidine; EMA, European Medicines Agency; ESC, European Society of Cardiology; LARS, Lille Apathy Rating Scale; NMSS, Non-Motor Symptoms Scale; NRP, nonreversible parkinsonism; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MRI, magnetic resonance imaging; PAD, peripheral artery disease; PDQ-39, 39-item Parkinson's Disease Questionnaire; PAS, Parkinson's Anxiety Scale; PD, Parkinson's disease; PIGD, postural instability and gait difficulty; RP, reversible parkinsonism; TGI, transient global ischemia; TS, tremor score

* Corresponding author. Department of Neurology, University of Pécs, 7623, Pécs, Rét utca 2, Hungary.

E-mail address: kovacsnorbert06@gmail.com (N. Kovács).

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.005>

Received 12 September 2018; Received in revised form 3 January 2019; Accepted 3 January 2019

1353-8020/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

and most of them are not considered to be directly linked to TMZ treatment [4,5]. However, ADRs requiring more careful evaluation have also been reported. In 2004, Marti Masso et al. described reversible parkinsonism in eight patients treated with TMZ [6]. In 2005, the same authors provided more evidence for the putative relationship between TMZ and parkinsonism. Based on their assumptions, approximately 40% of patients treated with TMZ were reported to develop movement disorders. TMZ was also found to cause deterioration of the clinical status of patients with Parkinson's disease (PD) [5]. The warnings given by Marti Masso et al. have been reinforced by further reported cases of supposed TMZ-related movement disorders [7–11]. The growing number of reported cases requires reassessment of the risk-benefit ratio of TMZ treatment. In 2012, the European Medicines Agency (EMA) made a recommendation for the regular investigation of parkinsonian symptoms in patients on TMZ, especially in those aged more than 75 years old with severe renal failure (creatinine clearance < 30 ml/min). TMZ became contraindicated in patients with PD, and it was de-licensed as a treatment option in the management of vertigo, tinnitus and vision disturbances due to its parkinsonism-inducing side-effects. According to EMA, TMZ-related parkinsonian symptoms persisting more than 4 months after drug discontinuation should be evaluated by a neurologist [12].

The exact mechanism of action by which TMZ induces or worsens parkinsonism is not yet fully understood. This metabolic modulator with cytoprotective capabilities against ischemic cell damage via various mechanisms [13] has a piperazine core. The piperazine structure is also found in cinnarizine and flunarizine, which have been found to be able to induce movement disorders via dopamine receptor antagonism [14]. Therefore, it is thought that TMZ also performs its parkinsonism-inducing or -aggravating effect via interacting with dopamine D2 receptors of the striatum [10]. Further evidence for TMZ interacting with central dopamine receptors may be its potential antipsychotic-like effects that were found in a rodent model [15].

Although the first cases of parkinsonism related to TMZ treatment were published fourteen years ago, very few systematic studies have been conducted on parkinsonism occurring during TMZ use. Therefore, the aim of the present study was an in-depth systematic investigation of parkinsonism observed during TMZ treatment. The findings by Marti Masso et al. from 2005 [5] allowed the authors to hypothesize that, on the one hand, TMZ can unmask subclinical neurodegenerative parkinsonism and, on the other hand, it can also induce secondary and reversible parkinsonism.

2. Materials and methods

In the present study, consecutive patients were enrolled between 2013 and 2016 in the Department of Neurology, University of Pecs, Hungary, who presented with previously unrecognized parkinsonism and were on TMZ treatment. The definition of the International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society for parkinsonism was used for clinical diagnosis [16]. The study was approved by the Regional and Institutional Ethical Committee (3617.316–24987/KK41). In addition to demographic-, medication- and disease-related data, the validated Hungarian versions of the Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [17], the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) [18], the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [19], the Lille Apathy Rating Scale (LARS) [20], the Parkinson Anxiety Scale (PAS) [21], the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [22] and the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [23] were used for assessments. On the basis of their MDS-UPDRS scores, patients were classified as mild, moderate or severe using the cut-off points determined by Martínez-Martin et al. [24]. The MDS-UPDRS cut-off values between mild/moderate and moderate/severe levels were the following: Part I: 10.5 and 21.5; Part II: 12.5 and 29.5; Part III: 32.5 and 58.5; Part IV: 4.5 and 12.5.

The asymmetry index (AI) was calculated by the following formula:

$$AI = \frac{\text{Left} - \text{Right}}{(\text{Left} + \text{Right})/2} \times 100$$

where left is the sum of left-sided scores of MDS-UPDRS Part III (Motor Examination) and right is the sum of the right-sided scores. For judging the symmetry of symptoms, the absolute values of AI were used; larger numbers represent more pronounced asymmetry. Subsequently, the Tremor score (TS) and Postural Instability/Gait Difficulty (PIGD) scores were calculated as described by Stebbins et al. [25].

In addition, brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed and an ^{123}I -FP-CIT SPECT (DaTSCAN[®], G.E. Healthcare, Eindhoven, Netherlands) examination was offered for all patients. The procedure of the DaTSCAN examination was previously described in full detail elsewhere [26].

As its usage may be associated with drug-induced parkinsonism, we first stopped TMZ use and patients were reassessed 1 month later. If the parkinsonian features completely disappeared, the patients were asked to attend regular follow-ups and no specific dopaminergic medication was introduced. In those cases where the parkinsonian symptoms improved but did not completely resolved 4 months after TMZ withdrawal and de novo PD could be suspected based on the UK Brain Bank criteria, antiparkinsonian treatment was initiated in accordance with the current guidelines.

All patients were re-evaluated one year after the initial examination. Based on the clinical data and symptoms, the diagnosis of TMZ-induced reversible parkinsonism was established in those patients where the parkinsonian symptoms completely resolved and the patients did not require any antiparkinsonian medication.

The IBM SPSS software package (version 24.0.2, IBM Inc, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. To test normality, the Shapiro-Wilk test was used. Because data from the applied scales followed the normal distribution, the mean and standard deviation were calculated and independent samples t-tests were applied for group comparisons. For categorical variables (e.g., the severity of symptoms measured by different parts of MDS-UPDRS) a chi-squared test was used. The statistical significance level was set at 5%.

3. Results

We identified 37 patients with previously unrecognized parkinsonism and concomitant TMZ use. Because four patients were lost to follow-up for unknown reasons, the data of 33 patients (14 females, mean age: 70.7 ± 6.6 years) who underwent both baseline and 1-year follow-up were subsequently utilized. The duration of TMZ usage at baseline examination varied between 18 and 120 months. The average time between the onset of parkinsonian symptoms and the baseline examination was 9.7 ± 5.2 months. In all cases, the brain MRI did not reveal any specific abnormalities that were capable of producing parkinsonism. Other specific causes for parkinsonism (e.g., usage of other dopamine receptor blocking agents, previous serious head trauma or encephalitis, or stroke-induced parkinsonism) were also excluded.

At the 1-year follow-up, 11 patients (33.3%) had no parkinsonian symptoms nor need for any antiparkinsonian medication; therefore, these patients were diagnosed with TMZ-induced reversible parkinsonism (reversible parkinsonism, RP). In 22 patients (66.7%), the parkinsonian symptoms improved but did not completely disappear after TMZ withdrawal (nonreversible parkinsonism, NRP) and, in these cases, antiparkinsonian treatment was initiated: levodopa monotherapy in 17 cases, dopamine agonist monotherapy in 3 cases, and combination therapy with levodopa and a dopamine agonist in 2 cases.

Twenty of 33 patients (7 patients with RP and 13 patients with NRP) underwent DaTSCAN imaging. The result was normal in every patient with TMZ-induced RP, while all patients with NRP had abnormal results (grade 2 in 10 cases, and grade 3 in 3 cases). A representative scan of both normal and abnormal cases can be seen in Fig. 1.

Demographic and disease-related data of patients with RP and NRP

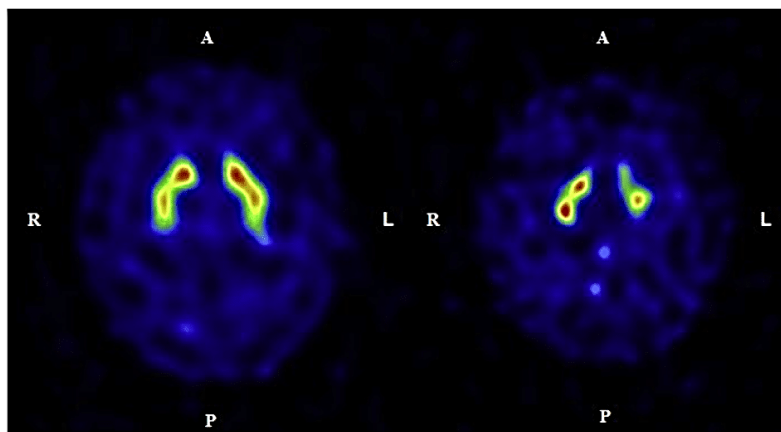


Fig. 1. A representative DaTSCAN of a patient with reversible TMZ-induced parkinsonism (left), and an abnormal scan of a patient with nonreversible parkinsonism (right).

at baseline are compared in Table 1. The duration of the TMZ usage did not differ between the two groups. In patients with RP, more symmetrical symptoms were observed, while parkinsonism was more asymmetrical in patients with NRP (absolute value of the AI: 3.1 ± 3.6 vs. 40.1 ± 22.2 , $p = 0.000$). In addition, less pronounced tremors (TS: 1.5 ± 2.2 vs. 7.7 ± 4.6 points, $p = 0.000$) and more severe postural instability and gait disturbances (PIGD scores: 5.3 ± 3.8 vs. 2.0 ± 1.6 points, $p = 0.006$) were observed in the RP group than in the NRP group. The severity of parkinsonian motor symptoms measured by the MDS-UPDRS Part III was also milder in the RP group than in the NRP group (10.5 ± 19.0 vs. 30.5 ± 11.3 points, $p = 0.040$). However, worse health-related quality of life (PDQ-39 summary index) and cardiovascular problems (1st section of the NMSS) were measured in the PR group. Age, sex, handedness, education and scores of further neurological and neuropsychological tests were comparable.

4. Discussion

Symptoms of drug-induced secondary parkinsonism show improvement or may completely disappear after drug discontinuation. According to the EMA statement [12], approximately 4 months withdrawal is necessary for the complete resolution of TMZ-induced RP. In the present study, one-third of patients achieved complete remission after TMZ withdrawal. These cases were considered to belong to TMZ-induced secondary parkinsonism characterized by milder and more symmetrical motor symptomatology with more pronounced rigid-akinetetic features.

The results of the present study support previous findings on the motor features of TMZ-induced parkinsonism [5,7,10]. We confirm that the generally complete remission of the parkinsonian symptoms after drug discontinuation is one of the main characteristic features of TMZ-induced parkinsonism [6,7,10]. Although it has also been reported that TMZ can induce dyskinesia including choreiform movements, periodic leg movements, and buccolingofacial dyskinesia [9,10], we did not identify such cases.

As far as the authors are aware, this is the first study investigating the nonmotor features of TMZ-induced parkinsonism. Considering the Hungarian threshold values of 18 points on the MADRS and 13 points on the PAS, depression does not seem to be a characteristic feature for TMZ-induced parkinsonism. However, anxiety may occur in patients with TMZ-induced RP. The presence of anxiety may result from the development of gait disturbances and postural instability, which can lead to falls. Anxiety disappeared after TMZ discontinuation and it therefore may be an actual nonmotor feature of TMZ-induced

parkinsonism.

The average MoCA score in the TMZ-induced RP group was below the previously established normal values measured in the general PD population (23.6 ± 3.6) [23]. Cognitive impairment has been found to occur commonly in patients with drug-induced parkinsonism; however, the underlying cause for this is not fully known yet. It is suggested that cognitive impairment is not related to the metabolic effects of the drug [27]. In the present study, cognitive functioning did not improve significantly after TMZ withdrawal; therefore, cognitive impairment may not be associated with TMZ treatment. As patients on TMZ with angina pectoris may have several vascular risk factors, the potential role of these risk factors in cognitive decline cannot be excluded.

In the Hungarian population, the cut-off value of -19.5 points on the LARS can be utilized for detecting apathy [20]. Using this threshold value, apathy also appears to be a nonmotor feature of TMZ-induced parkinsonism. The remission of apathy due to TMZ withdrawal may affirm the association of apathy with TMZ-induced parkinsonism.

As the other nonmotor symptoms of patients with RP measured by the NMSS did not improve after TMZ discontinuation, they may not be actual nonmotor features of reversible TMZ-induced parkinsonism. Comorbidities (e.g., diabetes mellitus) and other drugs (e.g., diuretics) may be responsible for the presence of these symptoms. However, the small number of patients with reversible TMZ-induced parkinsonism might limit the generalization of these findings. Therefore, larger prospective studies are warranted to confirm and explain these results.

The severity of apathy, depression, anxiety, cognitive decline and other nonmotor symptoms measured by the NMSS, with the exception of cardiovascular problems, were comparable between the RP and NRP groups. Therefore, nonmotor symptoms seem to be less helpful for differentiating TMZ-induced parkinsonism from neurodegenerative parkinsonism.

The most remarkable result of our data is the impact of TMZ-induced parkinsonism on the health-related quality of life (HRQoL). Although motor symptoms of TMZ-induced parkinsonism are considered to be generally mild, and MDS-UPDRS Part III scores were lower in the RP group, they had worse HRQoL measured by the PDQ-39. Therefore, the recognition and the treatment of TMZ-induced parkinsonism are of great importance.

TMZ has only modest effects on the symptoms of angina pectoris [28]. In the case of TMZ-induced parkinsonism, it should be discontinued and replaced by other antianginal drugs, including certain beta-blockers and calcium-channel blockers, which are not considered to cause parkinsonism [28]. This approach is generally well-tolerated and leads to complete remission of parkinsonian symptoms.

Table 1
Demographic and disease-specific data of patients with reversible and non-reversible parkinsonism at baseline.

	Reversibility of parkinsonism		p-value
	Yes (n = 11)	No (n = 22)	
Age (years)	68.4 ± 4.8	71.8 ± 7.2	p = 0.248
Handedness (R/L)	10/1	21/1	p = 0.606*
Sex (M/F)	4/7	15/7	p = 0.081*
Length of TMZ usage (months)	48.5 ± 20.3	50.7 ± 16.5	p = 0.386
Education (years)	12.7 ± 2.9	12.1 ± 3.2	p = 0.665
DATSCAN**	Normal 7/7 (100.0%)	0/13 (0.0%)	p = 0.000*
	Abnormal 0/7 (0.0%)	13/13 (100.0%)	
MDS-UPDRS I. nM-EDL	12.3 ± 5.0	11.6 ± 5.2	p = 0.585
MDS-UPDRS I. nM-EDL severity	Mild 4 (36.4%)	10 (45.5%)	p = 0.640*
	Moderate 7 (63.6%)	11 (50.0%)	
	Severe 0 (0.0%)	1 (4.5%)	
MDS-UPDRS II. M-EDL	10.4 ± 6.1	8.2 ± 6.0	p = 0.375
MDS-UPDRS II. M-EDL severity	Mild 6 (54.5%)	18 (81.8%)	p = 0.097*
	Moderate 5 (45.5%)	4 (18.2%)	
	Severe 0 (0.0%)	0 (0.0%)	
MDS-UPDRS III. ME	22.6 ± 10.5	30.5 ± 11.3	p = 0.040
MDS-UPDRS III. ME severity	Mild 10 (90.9%)	12 (54.5%)	p = 0.037*
	Moderate 1 (9.1%)	10 (45.5%)	
	Severe 0 (0.0%)	0 (0.0%)	
MDS-UPDRS IV. MC	4.0 ± 0.8	4.0 ± 1.2	p = 0.836
MDS-UPDRS IV. MC severity	Mild 9 (81.8%)	17 (77.3%)	p = 0.763*
	Moderate 2 (18.2%)	5 (22.7%)	
	Severe 0 (0.0%)	0 (0.0%)	
MDS-UPDRS Total score	49.3 ± 19.1	54.2 ± 13.0	p = 0.218
MDS-UPDRS AI (absolute value)	3.1 ± 3.6	40.1 ± 22.2	p = 0.000
Tremor score	1.5 ± 2.2	7.7 ± 4.6	p = 0.000
PIGD score	5.3 ± 3.8	2.0 ± 1.6	p = 0.006
LARS	-20.6 ± 6.5	-24.9 ± 5.1	p = 0.048
MADRS	12.9 ± 5.9	10.5 ± 6.4	p = 0.248
PAS	13.6 ± 7.0	13.0 ± 6.6	p = 0.560
MoCA	21.9 ± 5.1	22.2 ± 3.8	p = 0.977
PDQ-39			
Mobility	37.7 ± 26.1	9.2 ± 9.1	p = 0.003
ADL	15.9 ± 14.6	5.9 ± 9.1	p = 0.097
Emotional well-being	24.6 ± 11.4	18.9 ± 15.9	p = 0.063
Stigma	9.1 ± 19.2	1.7 ± 4.4	p = 0.355
Social support	10.6 ± 11.8	7.2 ± 9.0	p = 0.510
Cognition	20.5 ± 12.5	15.0 ± 11.0	p = 0.233
Communication	8.3 ± 15.4	5.3 ± 8.4	p = 0.895
Bodily discomfort	25.0 ± 23.9	25.0 ± 19.6	p = 0.807
SI	18.7 ± 9.8	11.1 ± 7.7	p = 0.021
NMSS			
Cardiovascular problems	6.0 ± 5.0	1.9 ± 2.7	p = 0.021
Sleep problems	8.1 ± 7.9	13.4 ± 10.6	p = 0.178
Mood problems	17.0 ± 14.7	14 ± 17.3	p = 0.317
Hallucinations	1.8 ± 5.4	0.8 ± 2.4	p = 0.836
Memory problems	4.7 ± 8.6	5.4 ± 6.3	p = 0.721
Gastrointestinal problems	3.3 ± 4.3	2.5 ± 4.5	p = 0.440
Urinary problems	11.1 ± 8.4	10.4 ± 9.4	p = 0.749
Sexual problems	0.0 ± 0.0	0.5 ± 1.4	p = 0.534
Miscellaneous	2.2 ± 3.7	2.5 ± 4.7	p = 0.985
Total score	54.2 ± 42.2	51.4 ± 43.0	p = 0.510

Data are mean ± standard deviation or n (%) unless otherwise indicated.

MDS-UPDRS cut-off values between mild/moderate and moderate/severe levels are the following: Part I: 10/11 and 21/22; Part II: 12/13 and 29/30; Part III: 32/33 and 58/59; Part IV: 4/5 and 12/13.

*Based on Chi-square statistics.

**Based on results of 20 out of 33 patients.

Abbreviations: R/L = right/left; M/F = male/female; **MDS-UPDRS** = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **MDS-UPDRS I. nM-EDL** = Non-motor Experiences of Daily Living (Part I of MDS-UPDRS); **MDS-UPDRS II. M-EDL** = Motor Experiences of Daily Living (Part II of MDS-UPDRS); **MDS-UPDRS III. ME** = Motor Examination (Part III of MDS-UPDRS); **MDS-UPDRS IV. MC** = Motor Complication (Part IV of MDS-UPDRS); **AI** = asymmetry index; **PIGD** = postural instability and gait difficulty; **LARS** = Lille Apathy Rating Scale; **MADRS** = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; **PAS** = Parkinson Anxiety Scale; **MoCA** = Montreal Cognitive Assessment; **PDQ-39** = 39-item Parkinson's Disease Questionnaire;

ADL = activities of daily living; **SI** = summary index; **NMSS** = Non-Motor Symptoms Scale.

Despite the warnings about the parkinsonism-inducing effect of TMZ given by previous studies, TMZ-induced parkinsonism is unfortunately a highly neglected yet probably frequent condition. In 2005, Marti Masso et al. identified 56 patients with movement disorders taking TMZ between 1990 and 2003. Of them, 10 patients (18%) had drug-induced parkinsonism associated with TMZ alone [5]. In the present study, this portion was higher. Between 2013 and 2016, we identified 11 patients (33%) with reversible TMZ-induced parkinsonism of 33 subjects presenting parkinsonian symptoms that developed during TMZ treatment. This phenomenon highlights the need for large-scale studies evaluating the prevalence of TMZ-induced neurological side effects more reliably.

In the present study, the cases of nonreversible parkinsonism might indicate that TMZ can also unmask or worsen incipient parkinsonism. Symptoms of these patients were more severe and occurred asymmetrically. Resting tremor was the main feature, and the symptoms showed some improvement after TMZ discontinuation. Further improvement of symptoms could only be achieved by antiparkinsonian therapy. As TMZ-induced parkinsonism has been found to be resistant to antiparkinsonian therapy [10,29], a good response to dopaminergic treatment may be another indicator for neurodegenerative parkinsonism. In addition, the DaTSCAN examination may also be a promising approach for differentiating cases with TMZ-induced parkinsonism from those patients with subclinical neurodegenerative parkinsonism aggravated by TMZ treatment.

The strength of the present study partly lies in its longitudinal design. Follow-up is an important part of our approach because it provides a good opportunity for the more careful evaluation of remission of the parkinsonian symptoms and the need for antiparkinsonian medication. Another strength of the study can be the application of numerous validated scales measuring objectively reversible TMZ-induced parkinsonism from several aspects and allowing the reliable judgment of previous findings and the investigation of new aspects of this drug-induced neurological side effects. To the best of our knowledge, it is the first study using DaTSCAN examination during the investigation of parkinsonism associated with TMZ. However, the authors are aware that the study may have some limitations. First, some of the enrolled patients had no DaTSCAN examinations due to patient preference. Therefore, data of only seven patients with RP and 13 patients with NRP could be utilized for judging the clinical relevance of this novel approach in diagnosing TMZ-induced parkinsonism. Future studies investigating TMZ-induced parkinsonism should also include DaTSCAN examination in their methods to confirm or disprove that a normal DaTSCAN exam is characteristic for TMZ-induced parkinsonism. Another limitation may be the relatively small number of patients with TMZ-induced parkinsonism. This small number may have prevented the authors from identifying some features of TMZ-induced parkinsonism. To clarify this possible issue, systematic investigations of larger cohorts of patients with TMZ-induced parkinsonism should be performed by future studies.

To the best of our knowledge, this is the first study that systematically analyzed parkinsonism related to TMZ use during long-term follow-up and provided detailed phenomenological and neuropsychological descriptions. To conclude, TMZ-induced parkinsonism is characterized by rigidity, akinesia, postural instability and gait disturbances rather than tremors. Furthermore, a normal DaTSCAN exam can also support a diagnosis of reversible TMZ-induced parkinsonism. Although the motor symptoms are mild, symmetrical, and generally completely disappear after TMZ discontinuation, they have serious consequences on the health-related quality of life. Further large-scale prospective studies are warranted to estimate the prevalence of TMZ-induced parkinsonism in real life.

Conflicts of interest

None is declared. This study was supported by the Hungarian Brain Research Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, NKFIH SNN125143, and ÚNKP-17-4-I-PTE-311 government-based funds. Our research was partly financed by the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 5th thematic program of the University of Pécs, Hungary (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

Author roles

1. Research project:	A. Conception,	B. Organization,	C. Execution;
2. Statistical Analysis:	A. Design,	B. Execution,	C. Review and Critique;
3. Manuscript:	A. Writing of the first draft,	B. Review and Critique	

DP 1, 2, 3
 MK 1B, 2C, 3B
 MH 1B, 2C, 3B
 AJ 1B, 2C, 3B
 JJ 1A, 2C, 3B
 NK 1, 2, 3

Financial disclosures

DP reported no financial disclosure.

MK reported no financial disclosure.

MH reported no financial disclosure.

AJ reported no financial disclosure.

JJ received < 1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of UCB, Valeant and Eisai. Regarding this pilot study, the author did not receive any corporate funding.




NK received < 1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, UCB, Krka and Abbvie. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding.

References

- [1] G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj, et al., ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 2949–3003 2013.
- [2] The National Health Insurance Fund of Hungary, National Survey on Drug Use, (2018).
- [3] P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno, J.G. Cleland, A.J. Coats, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur. J. Heart Fail.* 18 (2016) 891–975 2016.
- [4] J. Barre, P. Ledudal, B. Oosterhuis, J.P. Brakenhoff, G. Wilkens, F.A. Sollie, et al., Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure, *Biopharm Drug Dispos.* 24 (2003) 159–164.
- [5] J.F. Marti Masso, I. Marti, N. Carrera, J.J. Poza, A. Lopez de Munain, Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor, *Therapie* 60 (2005) 419–422.
- [6] J.F. Marti Masso, Trimetazidine-induced parkinsonism, *Neurologia* 19 (2004) 392–395.
- [7] A. Sommet, C. Azais-Vuillemin, H. Bagheri, O. Rascol, J.L. Montastruc, Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism? *Mov. Disord.: Offic. J. Mov. Dis. Soc.* 20 (2005) 1080–1081.
- [8] K. Masmoudi, V. Gras-Champel, Y. Douadi, H. Masson, M. Andrejak, Trimetazidine: a new aetiology for extrapyramidal disorders: a case of parkinsonism and akathisia, *Therapie* 60 (2005) 603–605.
- [9] J. Sivert, B. de la Gastine, B. Mosquet, P. Lescure, J. Boutemy, R. Le Boisselier, et al., Trimetazidine-induced encephalopathy with choreiform disorders: a case report, *Rev. Med. Interne* 29 (2008) 512–515.
- [10] K. Masmoudi, H. Masson, V. Gras, M. Andrejak, Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 26 (2012) 198–203.
- [11] E. Bondon-Guitton, S. Perez-Lloret, H. Bagheri, C. Brefel, O. Rascol, J.L. Montastruc, Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France, *Mov. Disord.: Offic. J. Mov. Dis. Soc.* 26 (2011) 2226–2231.
- [12] European Medicines Agency Recommends Restricting Use of Trimetazidine-Containing Medicines, Press release. European Medicines Agency, 2012.
- [13] P. Chrusciel, J. Rysz, M. Banach, Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease, *Drugs* 74 (2014) 971–980.
- [14] T. Brucke, C. Wober, I. Podreka, C. Wober-Bingol, S. Asenbaum, S. Aull, et al., D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study, *J. Cerebr. Blood Flow Metabol. : Offic. J. Int. Soc. Cerebr. Blood Flow Metab.* 15 (1995) 513–518.
- [15] O. Erbas, H.S. Akseki, B. Elikucuk, D. Taskiran, Antipsychotic-like effect of trimetazidine in a rodent model, *TheScientificWorldJOURNAL* 2013 (2013) 686304.
- [16] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, 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.* 23 (2008) 2129–2170.
- [17] K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács, E. Bosnyák, G. Deli, E. Pál, et al., Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyógyászati Szle.* 67 (2014) 129–134.
- [18] K. Horvath, Z. Aschermann, M. Kovacs, A. Makkos, M. Harmat, J. Janszky, et al., Changes in quality of life in Parkinson's disease: how large must they be to be relevant? *Neuroepidemiology* 48 (2017) 1–8.
- [19] T. Lucza, K. Karadi, J. Kallai, R. Weintraut, J. Janszky, A. Makkos, et al., Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease, *Behav. Neurol.* 2015 (2015) 983606.
- [20] R. Weintraut, K. Karadi, T. Lucza, M. Kovacs, A. Makkos, J. Janszky, et al., Lille apathy rating scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease, *J. Parkinson's Dis.* 6 (2016) 257–265.
- [21] M. Kovacs, A. Makkos, R. Weintraut, K. Karadi, J. Janszky, N. Kovacs, Prevalence of anxiety among Hungarian subjects with Parkinson's disease, *Behav. Neurol.* 2017 (2017) 1470149.
- [22] B. Kaszas, N. Kovacs, I. Balas, J. Kallai, Z. Aschermann, Z. Kerekes, 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, *Park. Relat. Disord.* 18 (2012) 553–556.
- [23] M. Kovacs, A. Makkos, Z. Aschermann, J. Janszky, S. Komoly, R. Weintraut, et al., Impact of sex on the nonmotor symptoms and the health-related quality of life in Parkinson's disease, *Parkinsons Dis.* 2016 (2016) 7951840.
- [24] P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, A. Mario, T. Arakaki, V.C. Arillo, P. Chana, et al., Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, *Park. Relat. Disord.* 21 (2015) 50–54.
- [25] G.T. Stebbins, C.G. Goetz, D.J. Burn, J. Jankovic, T.K. Khoo, B.C. Tilley, How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale, *Mov. Disord.* 28 (2013) 668–670.
- [26] G. Perlaki, S. Szekeres, G. Orsi, L. Papp, B. Suha, S.A. Nagy, et al., Validation of an automated morphological MRI-based (123I)-FP-CIT SPECT evaluation method, *Park. Relat. Disord.* 29 (2016) 24–29.
- [27] Y.D. Kim, J.S. Kim, S.W. Chung, I.U. Song, D.W. Yang, Y.J. Hong, et al., Cognitive dysfunction in drug induced parkinsonism (DIP), *Arch. Gerontol. Geriatr.* 53 (2011) e222–e226.
- [28] Towards better patient care: drugs to avoid, *Prescrire Int.* 22 (2013) 108–111.
- [29] C.M. Ureyen, S. Arslan, Y.C. Bas, Primum non nocere, *Anatol. J. Cardiol.* 15 (2015) 89–90.

Research Article

The Parkinson's Disease Composite Scale Is Adequately Responsive to Acute Levodopa Challenge

Dávid Pintér,¹ Pablo Martinez-Martin ,² József Janszky ,^{3,4} and Norbert Kovács ^{3,4}

¹Doctoral School of Clinical Neuroscience, University of Pécs, Pécs, Hungary

²National Center of Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

³Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

⁴MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs, Hungary

Correspondence should be addressed to Norbert Kovács; kovacsnorbert06@gmail.com

Received 23 April 2019; Accepted 29 July 2019; Published 10 September 2019

Academic Editor: Ivan Bodis-Wollner

Copyright © 2019 Dávid Pintér et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. The Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS) is a recently developed easy-to-use tool enabling a timely but comprehensive assessment of Parkinson's disease (PD)-related symptoms. Although the PDCS has been extensively validated, its responsiveness to acute levodopa challenge has not been demonstrated yet. **Objective.** To investigate the correlation between changes in the motor examination part of the Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and the PDCS motor scores during acute levodopa challenge and calculate a cutoff range on the PDCS indicating clinically relevant improvement. **Methods.** A consecutive series of 100 patients with parkinsonism were assessed using the motor examination sections of the MDS-UPDRS and the PDCS at least 12 hours after the last levodopa dose and after the administration of a single dose of a supratherapeutic immediate formulation of levodopa/benserazide reaching the "best ON." **Results.** There was a high correlation between changes in the MDS-UPDRS and the PDCS motor scores (Spearman's $\rho = 0.73$, $p < 0.001$). Receiver operating characteristic analysis revealed that a 14.6%–18.5% improvement in the PDCS motor scores corresponds to a 20–30% improvement in the MDS-UPDRS motor examination. **Conclusions.** The PDCS can reliably and adequately respond to an acute levodopa challenge. Any improvements in PDCS motor scores exceeding the 14.6–18.5% threshold could represent a clinically relevant response to levodopa.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is associated with numerous and quite heterogeneous symptoms. Therefore, there is a high need from both clinical and research perspectives to comprehensively assess these problems. Although various tools, including the Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [1], the Hoehn and Yahr Scale (HYS) [2], the Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI) [3], the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [4], the Unified Dyskinesia Rating Scale [5], and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [6], are available, these instruments still have some weaknesses. While the MDS-UPDRS measures the PD-related symptoms in a holistic approach, assessment of this

scale is time-consuming. On the other hand, the use of the other aforementioned scales is somewhat faster and simpler; however, they focus on certain problems and consequently cannot provide a comprehensive picture. Moreover, the majority of the available assessment tools (e.g., MDS-UPDRS and MoCA) are copyrighted, which may limit their applicability. Because there was no single validated, reliable, highly responsive, and timely assessable tool, which can holistically measure the main motor and nonmotor symptoms of PD and suitable for both everyday clinical practice and research purposes, the European Parkinson's Disease Association sponsored the development of the Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS).

Introduced in 2016 [7], the PDCS is a rater-based simple and relatively quick instrument measuring various aspects of

PD including the severity of motor (6 items) and nonmotor symptoms (6 items), treatment-related complications (4 items), and PD-related disability (1 item). Motor symptoms are evaluated by the healthcare professional at the time of the visit, while nonmotor symptoms, treatment-related complications, and PD-related disability are rated based on the experience of the patient over the two weeks prior to the examination. Although each item can be rated as absent, mild, moderate, severe, or very severe, the scoring is asymmetric. Some clinically relevant problems (e.g., cognitive problems, postural instability, and falls) are scored from 0 to 7, while other less disabling problems have a range of 0–4. This unique scoring system enables the weighted measure of clinically disabling symptoms. Besides calculating the different domains, a total score can also be formulated.

The first validation study on the PDCS has found that this new scale seems to be feasible, acceptable, reproducible, valid, and precise [8]. These results have been reinforced by a further more extensive validation study which involved over 750 patients from 20 centers of 11 countries [9].

As the PDCS is a recently developed instrument, some of its potential scopes have not yet been studied. To the best knowledge of the authors, the PDCS has not been used in interventional studies, and consequently, there are no data available demonstrating its capability to detect clinical change. Therefore, we aimed to investigate the responsiveness of the PDCS to an acute levodopa challenge.

2. Materials and Methods

The study protocol was similar to the procedure utilized by Merello et al. to analyze the performance of the MDS-UPDRS motor section assessing the response to an acute levodopa challenge [10]. A consecutive series of patients with parkinsonism, undergoing an acute levodopa challenge at the Department of Neurology, University of Pécs, Hungary, between 2017 and 2018 were enrolled in this prospective study. The study protocol was approved by the Regional and Institutional Ethical Committee (3617.316-24987/KK41). In de novo or early-phase patients, the acute dopaminergic challenge was used for helping the differential diagnosis of parkinsonian syndromes, while in advanced PD cases it is used for evaluating the feasibility of patients for deep brain stimulation. If an adverse event interfering with the outcome (e.g., nausea, vomiting, and hypotension) occurred during the test, the patient was excluded. To minimize these events, patients were pretreated with domperidone (30 mg/day) 12–72 hours before and on-demand again 1 hour before the administration of levodopa.

In the case of those patients who were on antiparkinsonian medication, any form of levodopa was discontinued at least 12 hours prior (usually an overnight withdrawal) to achieve an OFF state. Long-acting dopamine agonists (e.g., pramipexole, ropinirole, and rotigotine) and monoamine oxidase-B inhibitors (e.g., rasagiline and selegiline) were withdrawn at least for 48 hours.

All examinations were performed by two highly experienced nurse practitioners. First, we assessed the motor sections of the MDS-UPDRS and the PDCS in the morning between 8 and 9 a.m. corresponding to an OFF state. Subsequently, we rated these instruments in ON state usually 60–90 minutes after the administration of 200–400 mg immediate-release formulation of levodopa/benserazide pills (Madopar® Dispersible, Roche). Those patients, who had chronically been treated previously with antiparkinsonian medications, were asked to decide whether the achieved ON state corresponds to their best ON. If not, further 50–100 mg levodopa was administered and this dose was repeated until the best ON state was achieved.

In addition to the MDS-UPDRS Part III and the PDCS, further neurological and neuropsychological examinations were performed for the better characterization of the study population. The severity of PD-related symptoms was globally assessed by the Hungarian validated versions of the other parts of the MDS-UPDRS [11], the HYS, and the CISI-PD. To assess nonmotor symptoms globally, the validated Hungarian version of the NMSS [12] was also included. Besides, neurocognitive performance, apathy, anxiety, and depression were also assessed by the MoCA [13, 14], the Lille Apathy Rating Scale [15], the Parkinson Anxiety Scale [16], the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale [17], and the Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version [18, 19]. The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire [20] was used to measure the disease-specific health-related quality of life.

The IBM SPSS software package (version 24.0.2, IBM Inc., Armonk, NY, USA) was used for statistical calculations. To test normality, Shapiro–Wilk test was utilized. Because some data from the applied scales did not follow the normal distribution, median and 25–75 percentiles were also shown besides the mean \pm standard deviation values.

For correlation, Spearman's rank correlation coefficients were calculated by analyzing the association between MDS-UPDRS and PDCS motor changes due to the acute levodopa challenge. For correlation coefficients, the values 0–0.29 were indicative of weak correlation, the values 0.30–0.59 were indicative of moderate association, and the values 0.60–1.00 were considered as high association [21].

There is no exact definition for the clinically relevant response to acute levodopa challenge available. A consensus report suggested that at least 20–30% improvement in UPDRS III is required depending on the aim of the testing [22]. In a more recent single-center study, Merello et al. suggested that a 24.5% improvement in the MDS-UPDRS Part III seems to be clinically relevant [10]. Therefore, we considered the acute levodopa challenge positive if at least 24.5% improvement was documented on the MDS-UPDRS Part III.

Subsequently, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed. Improvements in the PDCS motor score corresponding to 20%, 24.5%, and 30% improvements in the MDS-UPDRS Part III were identified. To calculate the best cutoff values with the most optimal sensitivity and specificity, the Youden method was used [23]. The statistical significance level was set at 0.01.

3. Results

A total of 100 consecutive patients (47 females), aged 66.0 ± 9.7 years, were enrolled. Of them, 20 patients had de novo or early phase of parkinsonism. The mean duration of disease was 4.7 ± 4.5 years. Almost half of the patients (49%) suffered from mild (HYS 1&2) parkinsonism, while 23 patients had moderate (HYS 3) and 28 patients had severe (HYS 4&5) stage. Baseline characteristics of the study population (e.g., demographic and disease-specific data) are presented in Table 1.

Levodopa test was positive in 83 cases, while negative results indicated other parkinsonian syndromes responsible for the symptoms in 17 patients (Table 2). Mean MDS-UPDRS and PDCS motor scores were 45.1 ± 15.3 and 13.7 ± 6.2 points in OFF and 33.2 ± 15.2 and 10.1 ± 6.5 points in ON state, respectively. According to these data, an average of $27.0 \pm 20.1\%$ (-11.9 points) and $28.7 \pm 30.3\%$ (-3.6 points) reduction of MDS-UPDRS and PDCS motor scores could be achieved by administering levodopa (Table 2). Changes in the motor scores of the MDS-UPDRS and the PDCS occurring during an acute levodopa challenge by disease type are shown in Table 3.

High level of correlation (Spearman's $\rho = 0.726$, $p < 0.001$) was found between changes in MDS-UPDRS and PDCS motor scores (Figure 1). The level of correlation varied according to the disease type from 0.465 (non-PD group) to 0.806 (tremor-dominant PD, Table 3).

The area under the ROC curve (AUC) for the change in PDCS motor score corresponding to the clinically relevant 20% improvement in the MDS-UPDRS Part III was 0.883 ($p < 0.001$; Figure 2). The area under the ROC curve for the improvement in PDCS motor score corresponding to the 24.5% change in the motor examination part of the MDS-UPDRS was 0.885 ($p < 0.001$; Figure 3), while the area under the ROC curve for the change in PDCS motor score corresponding to the 30% improvement in the MDS-UPDRS motor score was 0.883 ($p < 0.001$; Figure 4). The cutoff values for improvements in the PDCS motor scores, which indicate a clinically relevant response to acute levodopa challenge with the most optimal sensitivity and specificity and correspond to the 20%, 24.5%, and 30% changes in the MDS-UPDRS Part III, were 14.6%, 16.6%, and 18.5% (Table 4).

4. Discussion

To demonstrate the responsiveness of the motor domain of the PDCS to clinical change, we measured the improvement in both the MDS-UPDRS and the PDCS during acute levodopa challenge. Ideally, a clinical scale, such as the PDCS, should adequately detect the improvement in motor symptoms and differentiate the responders from the nonresponders.

We calculated the correlation between the changes in motor scores of the PDCS and the MDS-UPDRS, and we determined subsequently the minimum required improvement in the motor score of the PDCS corresponding to a clinically relevant improvement.

Internationally accepted diagnostic criteria of United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank for idiopathic Parkinson's disease include the responsiveness of motor signs of the disease to levodopa [24]. Therefore, an acute levodopa challenge, which is the standard way of testing this supportive prospective criterion, can help confirm or refute the clinical diagnosis of the disease.

Motor examination parts of the UPDRS and the MDS-UPDRS are the standard tools for measuring the improvement of motor symptoms developing due to the administration of a single dose of levodopa. At present, only a consensus-based definition of the clinically relevant response to acute levodopa challenge is available for clinical practice. According to this definition, if acute levodopa improves the motor score of a drug-naïve PD patient by at least 20% compared to baseline, the acute challenge can be considered as positive. However, a positive acute response to levodopa should be defined based on the aim of testing in treated patients [22]. A minimum threshold of 30% improvement in motor score compared to baseline was accepted as a clinically relevant change, indicating a positive chronic response to levodopa [22]. This empirically adopted 30% improvement has been confirmed to be a sensitive and specific threshold value predicating sustained long-term levodopa response by Merello et al. [25]. To conclude, current recommendations consider the 20% or 30% improvements in the UPDRS Part III to be clinically relevant. However, such threshold values are not available for the MDS-UPDRS. Although Merello et al. described that an approximately 24.5% improvement in the MDS-UPDRS Part III corresponds to an approximately 30% improvement in the UPDRS Part III [10], this finding has not yet been confirmed by other groups which make its generalizability uncertain. A major weakness of the previously established cutoff values may be that they can be highly sample dependent which considerably interferes with their applicability in clinical research. We, therefore, calculated the discriminating threshold values of PDCS motor score for both the 20%, 24.5%, and 30% improvements in the MDS-UPDRS Part III and, as a result, established a range between 14.6% and 18.5% improvements in the PDCS motor score which may be more applicable, compared to an exact threshold value, even for study populations differing from the present sample.

Fulfilling our expectations, we found a good and significant correlation between MDS-UPDRS Part III changes and PDCS motor score changes. We also demonstrated that PDCS can differentiate responders and nonresponders to levodopa. The cutoff values of 20%, 24.5%, and 30% in the motor examination part of the MDS-UPDRS for sustained levodopa response were equivalent to 14.6%, 16.6%, and 18.5% improvements in the PDCS motor score.

Merello et al. have demonstrated an excellent correlation between the motor examination parts of the UPDRS and the MDS-UPDRS both before (Pearson's $R = 0.965$) and after (Pearson's $R = 0.968$) acute levodopa challenge [10]. The correlation coefficient between the MDS-UPDRS Part III and the PDCS motor scores, which was found by a recent validation study using data of 776 patients (the findings of

TABLE 1: Baseline characteristics of the study population.

		Mean or count	Standard deviation or percentage	Median	25th percentile	75th percentile
Age (years)		66.0	9.7	66	60	74
Disease duration (years)		4.7	4.5	4	1	7
Levodopa duration (years)		4.7	4.3	4	1	7
Sex	Males	53	53.0%			
	Females	47	47.0%			
Handedness	Right	96	96.0%			
	Left	4	4.0%			
Dominant side	Right	33	37.5%			
	Left	55	62.5%			
BMI (kg/m ²)		26.3	5.4	26.4	23.3	29.4
Education (years)		12.4	3.2	12	11	15
Disease type	Tremor-dominant PD	24	24.0%			
	Rigid-akinetic PD	35	35.0%			
	Mixed PD	24	24.0%			
	Non-PD (other parkinsonian syndromes)	17	17.0%			
De novo	No	75	75.0%			
	Yes	25	25.0%			
Hoehn and Yahr stage	Mild (1 and 2)	49	49.0%			
	Moderate (3)	23	23.0%			
	Severe (4 and 5)	28	28.0%			
MDS-UPDRS I. nM-EDL		14.2	7.4	15	7	19
MDS-UPDRS II. M-EDL		17.5	8.9	16	10	24
MDS-UPDRS III. ME		35.3	16.0	37	22	47
MDS-UPDRS IV. MC		5.0	4.0	4	2	7
MDS-UPDRS total score		71.9	28.9	72	48	93
PDCS motor score		13.4	6.3	13	10	18
PDCS nonmotor score		9.3	6.1	10	3	14
PDCS treatment-related complications score		5.5	3.9	4	2	9
PDCS disability score		2.4	1.9	2	1	4
PDCS total score		28.2	13.3	26	18	37
CISI total score		8.7	3.5	9	6	11
PDQ-39 summary index		29.1	16.5	30	16	41
MADRS total score		13.8	7.6	14	19	8
PAS total score		14.1	7.2	14	19	9
LARS total score		-21.1	10.9	-24	-16	-28
MoCA total score		22.4	5.5	24	27	18
PDSS-2 total score		19.9	11.8	19	28	10
NMSS I. Cardiovascular problems		3.9	4.3	2	8	0
NMSS II. Sleep problems		12.2	9.2	12	20	4
NMSS III. Mood problems		12.0	14.0	6	21	2
NMSS IV. Hallucinations		1.0	2.8	0	0	0
NMSS V. Memory problems		4.3	5.3	2	7	0
NMSS VI. Gastrointestinal problems		4.7	6.0	2	8	0
NMSS VII. Urinary problems		11.0	10.8	8	20	2
NMSS VIII. Sexual problems		0.8	2.3	0	0	0
NMSS IX. Miscellaneous		4.2	6.4	2	7	0
NMSS total score		54.1	39.6	49	82	20

BMI = body mass index; CISI = Clinical Impression of Severity Index; LARS = Lille Apathy Rating Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MDS-UPDRS I. nM-EDL = nonmotor experiences of daily living (Part I of MDS-UPDRS); MDS-UPDRS II. M-EDL = motor experiences of daily living (Part II of MDS-UPDRS); MDS-UPDRS III. ME = motor examination (Part III of MDS-UPDRS); MDS-UPDRS IV. MC = motor complication (Part IV of MDS-UPDRS); MoCA = Montreal Cognitive Assessment; NMSS = Non-Motor Symptoms Scale; PAS = Parkinson Anxiety Scale; PD = Parkinson's disease; PDCS = Parkinson's Disease Composite Scale; PDSS-2 = Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version; PDQ-39 = 39-item Parkinson's Disease Questionnaire.

this study are awaiting for publication), was high (Spearman's $R=0.81$) but not as strong as the correlation coefficient between the UPDRS and its successor version (MDS-UPDRS) found by Merello et al. We also found a good

but not an excellent correlation between the changes in motor scores of the MDS-UPDRS and the PDCS during acute levodopa challenge. A possible reason for the lower correlation coefficient between these two scales (MDS-

TABLE 2: Average changes in MDS-UPDRS and PDCS motor scores during acute levodopa challenge.

	OFF state* (points)	ON state** (points)	Change (points)	Change (%)
MDS-UPDRS Part III	45.1 ± 15.3	33.2 ± 15.2	-11.9 ± 10.1	-27.0 ± 20.1
PDCS motor score	13.7 ± 6.2	10.1 ± 6.5	-3.6 ± 4.0	-28.7 ± 30.3

*Any antiparkinsonian medication was discontinued at least 12 hours before the assessment. **60 minutes after a single dose of 200–400 mg immediate-release formulation of levodopa/benserazide or in the best ON state. Data are mean ± standard deviation. MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDCS = Parkinson's Disease Composite Scale.

TABLE 3: Average ON and OFF values and their changes in MDS-UPDRS and PDCS motor scores by disease type during levodopa challenge.

	Disease type			
	Tremor-dominant PD	Rigid-akinetic PD	Mixed PD	Non-PD (other parkinsonian syndromes)
MDS-UPDRS OFF (points)	45.3 ± 15.3	43.3 ± 16.5	48.3 ± 15.4	44.3 ± 13.1
MDS-UPDRS ON (points)	31.3 ± 13.5	29.6 ± 17.00	35.3 ± 13.9	40.5 ± 13.5
MDS-UPDRS change (points)	-14.0 ± 10.6	-13.7 ± 10.3	-13.1 ± 10.5	-3.8 ± 2.4
MDS-UPDRS change (%)	-29.7 ± 20.6	-33.5 ± 21.6	-26.9 ± 16.7	-9.9 ± 8.3
PDCS OFF (points)	12.0 ± 5.8	14.0 ± 6.8	14.2 ± 5.7	14.8 ± 6.0
PDCS ON (points)	8.0 ± 5.4	8.8 ± 7.0	11.3 ± 5.8	14.1 ± 6.0
PDCS change (points)	-4.0 ± 3.8	-5.2 ± 4.7	-2.9 ± 3.2	-0.7 ± 1.0
PDCS change (%)	-33.0 ± 28.0	-42.0 ± 34.7	-21.6 ± 24.5	-5.6 ± 8.2
Correlation (Spearman's rho) between changes in MDS-UPDRS (%) and PDCS (%)	0.806 ($p < 0.001$)	0.776 ($p < 0.001$)	0.685 ($p < 0.001$)	0.465 ($p < 0.001$)

Data are mean ± standard deviation. Assessments in OFF state were performed at least 12 hours after the discontinuation of any antiparkinsonian medication. Patients were reassessed 60 minutes after a single dose of 200–400 mg immediate-release formulation of levodopa/benserazide or in the best ON state. MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PD = Parkinson's disease; PDCS = Parkinson's Disease Composite Scale.

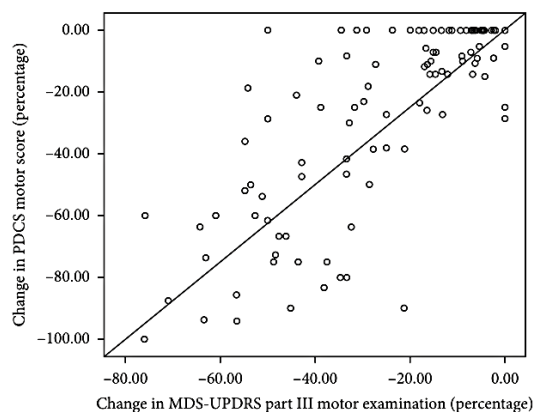


FIGURE 1: Correlation between the changes in motor scores of the MDS-UPDRS and the PDCS. Changes in the motor scores are presented in percentage.

UPDRS and PDCS) may be the shorter number of items of the PDCS and the heterogeneous scoring of the PDCS motor items, which results from the weighting of the items based on clinical relevance of a particular symptom, in comparison with the motor parts of the UPDRS and the MDS-UPDRS having more items to correlate which are scored uniformly.

The strength of our study partly lies in the study population which also included patients with non-PD parkinsonism. Another strength of the present study may be that we used a range of improvement in the MDS-UPDRS motor

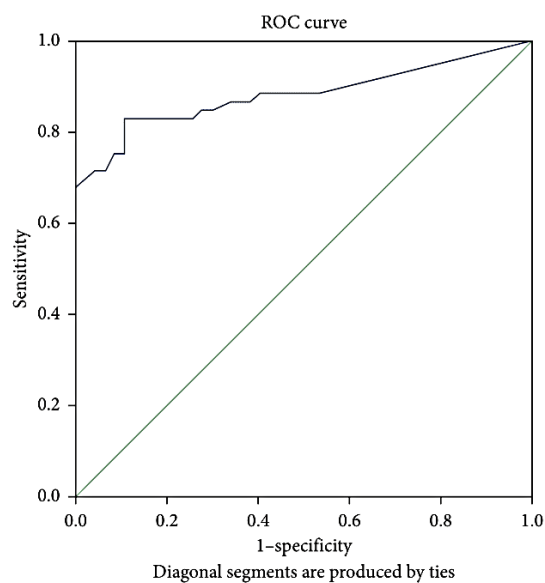


FIGURE 2: Receiver operating characteristic curve for illustrating the discriminating ability of the change in the PDCS motor score corresponding to a 20% change in the MDS-UPDRS Part III (motor examination).

scores indicating a clinically relevant response to levodopa for the identification of a range of variation in the PDCS motor scores demonstrating good levodopa response. The

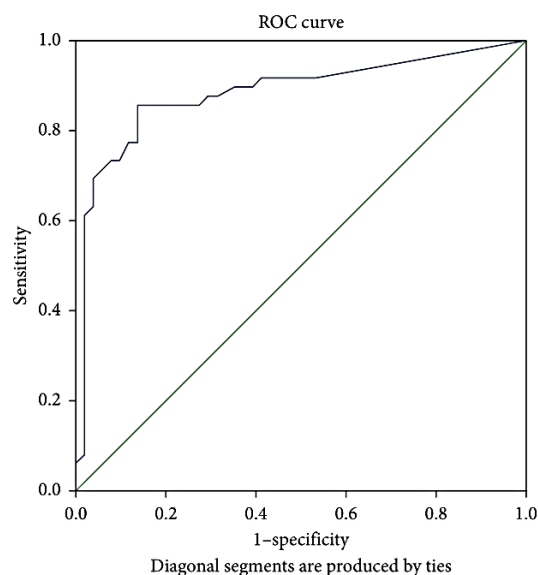


FIGURE 3: Receiver operating characteristic curve for illustrating the discriminating ability of the change in the PDCS motor score corresponding to a 24.5% change in the MDS-UPDRS Part III (motor examination).

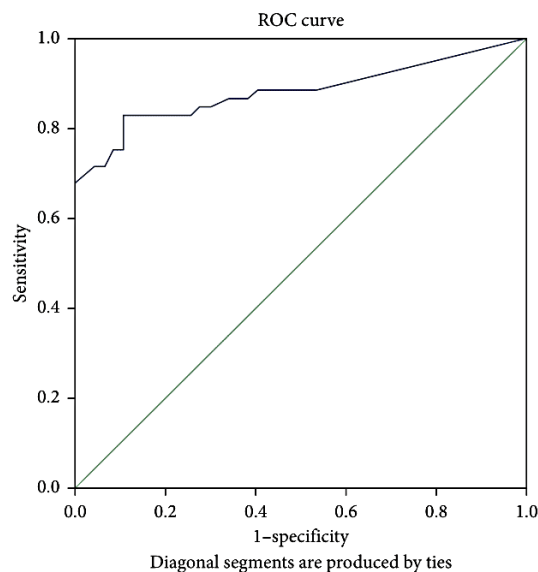


FIGURE 4: Receiver operating characteristic curve for illustrating the discriminating ability of the change in the PDCS motor score corresponding to a 30% change in the MDS-UPDRS Part III (motor examination).

TABLE 4: Corresponding changes in the motor scores of the Parkinson's Disease Composite Scale to the clinically relevant 20%, 24.5%, and 30% changes in the motor examination part of the MDS-UPDRS*.

	PDCS improvement (%)	Sensitivity	Specificity	Youden's index	+LR	-LR	AUC	ROC <i>p</i> value
MDS-UPDRS 30% improvement	18.47	0.811	0.894	0.705	7.626	0.211	0.883	<0.001
MDS-UPDRS 24.5% improvement	16.59	0.857	0.863	0.720	6.245	0.166	0.885	<0.001
MDS-UPDRS 20% improvement	14.64	0.830	0.872	0.703	6.503	0.195	0.883	<0.001

The cutoff values were proposed as benchmarks based on [10, 22]. AUC = area under the curve; +LR = positive likelihood ratio; -LR = negative likelihood ratio; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDCS = Parkinson's Disease Composite Scale; ROC = receiver operating characteristic.

use of a range instead of an exact threshold value may provide the wider and more convenient applicability of our results because they are less dependent on the characteristics of the investigated patient population and they, therefore, should not be newly calculated for each study in which they are planned to be used.

To conclude, the PDCS seems to be adequately responsive to the acute levodopa challenge based on the good correlation between changes in the MDS-UPDRS and PDCS motor scores during the test. Any improvement in the PDCS motor score equal to or greater than 14.6% seems to demonstrate levodopa responsiveness. These results may be helpful for centers which plan to integrate the use of PDCS motor section into their protocols for performing acute levodopa challenge.

Abbreviations

AUC:	Area under the curve
CISI-PD:	Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease
HYS:	Hoehn and Yahr Scale
MDS-UPDRS:	Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
NMSS:	Non-Motor Symptoms Scale
PD:	Parkinson's disease
PDCS:	Parkinson's Disease Composite Scale
ROC:	Receiver operating characteristic.

Data Availability

The data used to support the findings of this study have not been made available because the current ethical approval does not permit its deposition.

Disclosure

DP reported no financial disclosure. PMM received honoraria from National School of Public Health (ISCH) and Editorial Viguera for lecturing in courses; International Parkinson and Movement Disorder Society for management of the Program on Rating Scales; Air Liquide, Abbvie, Zambon, and HM Hospitales de Madrid for advice in clinical-epidemiological studies; and license fee payments for the King's Parkinson's Disease Pain Scale. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding. JJ received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of UCB, Valeant, Rihter, Gerot, and Eisai. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding. NK received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, UCB, Krka, and Abbvie. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' Contributions

DP and NK performed the research and statistical analysis and wrote the manuscript. PMM and JJ conceptualized the research project, involved in the review and critical statistical analysis, and reviewed and critically analysed the manuscript.

Acknowledgments

This study was supported by the Hungarian Brain Research Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002) and NKFIH (EFOP-3.6.2-16-2017-00008, SNN125143, and ÚNKP-17-4-I.-PTE-311) (government-based funds). Our research was partly financed by the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 5th thematic program of the University of Pécs, Hungary (20765/3/2018/FEKUSTRAT). The authors would like to thank Éva Balázs and Katalin Takács, our Parkinson's nurses, for their assistance in study-related examinations.

References

- [1] C. G. Goetz, S. Fahn, P. Martinez-Martin et al., "Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan," *Movement Disorders*, vol. 22, no. 1, pp. 41–47, 2007.
- [2] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression, and mortality," *Neurology*, vol. 17, no. 5, p. 427, 1967.
- [3] P. Martínez-Martin, C. Rodríguez-Blázquez, M. J. Forjaz, J. de Pedro, and On Behalf of the Spanish-American Longitudinal PD Patient Study Group, "The clinical impression of severity index for Parkinson's disease: international validation study," *Movement Disorders*, vol. 24, no. 2, pp. 211–217, 2009.
- [4] K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, and A. H. Schapira, "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management," *The Lancet Neurology*, vol. 5, no. 3, pp. 235–245, 2006.
- [5] C. G. Goetz, G. T. Stebbins, H. M. Shale et al., "Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment," *Movement Disorders*, vol. 9, no. 4, pp. 390–394, 1994.
- [6] J. Marinus, D. Verbaan, J. J. van Hilten et al., "The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 76, no. 22, pp. 1944–1945, 2011.
- [7] F. Stocchi, P. Martinez-Martin, and F. G. Radicati, "A new tool to stage Parkinson's disease PDCS (Parkinson's disease composite scale): a pilot study on behalf of the European Parkinson's disease association (EPDA) (abstract)," *Movement Disorders*, vol. 31, no. 2, 2016.
- [8] F. Stocchi, F. G. Radicati, K. R. Chaudhuri et al., "The Parkinson's disease composite scale: results of the first validation study," *European Journal of Neurology*, vol. 25, no. 3, pp. 503–511, 2018.
- [9] P. Martinez-Martin, F. G. Radicati, C. R. Blazquez et al., "Extensive validation study of the Parkinson's disease composite scale," *European Journal of Neurology*, 2019.
- [10] M. Merello, E. R. Gerschovich, D. Ballesteros, and D. Cerquetti, "Correlation between the movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale (MDS-

- UPDRS) and the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 17, no. 9, pp. 705–707, 2011.
- [11] K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács et al., "Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: why do we need a new Parkinson scale?," *Ideggyógyászati Szemle*, vol. 67, no. 3-4, pp. 129–134, 2014.
- [12] M. Kovacs, A. Makkos, Z. Aschermann et al., "Impact of sex on the nonmotor symptoms and the health-related quality of life in Parkinson's disease," *Parkinson's Disease*, vol. 2016, Article ID 7951840, 12 pages, 2016.
- [13] T. Lucza, K. Karadi, J. Kallai et al., "Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease," *Behavioural Neurology*, vol. 2015, Article ID 983606, 10 pages, 2015.
- [14] T. Lucza, Z. Aschermann, M. Kovács 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*, vol. 2018, Article ID 5932028, 9 pages, 2018.
- [15] R. Weintraut, K. Karádi, T. Lucza et al., "Lille apathy rating scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease," *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 6, no. 1, pp. 257–265, 2016.
- [16] M. Kovacs, A. Makkos, R. Weintraut, K. Karadi, J. Janszky, and N. Kovacs, "Prevalence of anxiety among Hungarian subjects with Parkinson's disease," *Behavioural Neurology*, vol. 2017, Article ID 1470149, 7 pages, 2017.
- [17] B. Kaszás, N. Kovács, I. Balás 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*, vol. 18, no. 5, pp. 553–556, 2012.
- [18] K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács et al., "Test-retest validity of Parkinson's disease sleep scale 2nd version (PDSS-2)," *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 4, no. 4, pp. 687–691, 2014.
- [19] N. Kovács, K. Horváth, Z. Aschermann et al., "Independent validation of Parkinson's disease sleep scale 2nd version (PDSS-2)," *Sleep and Biological Rhythms*, vol. 14, no. 1, pp. 63–73, 2016.
- [20] G. Fazekas and L. Kulmann, "Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja," *Ideggyógyászati Szemle*, vol. 54, pp. 42–44, 2001.
- [21] P. Martinez-Martin, K. R. Chaudhuri, J. M. Rojo-Abuin et al., "Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS scale," *European Journal of Neurology*, vol. 22, no. 1, pp. 37–43, 2015.
- [22] A. Albanese, U. Bonuccelli, C. Brefel et al., "Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 16, no. 2, pp. 197–201, 2001.
- [23] W. J. Youden, "Index for rating diagnostic tests," *Cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 32–35, 1950.
- [24] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181–184, 1992.
- [25] M. Merello, M. I. Nouzeilles, G. P. Arce, and R. Leiguarda, "Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis," *Movement Disorders*, vol. 17, no. 4, pp. 795–798, 2002.

score of 39/108), which was similar to that experienced by the patient at home (36% improvement in stim-on/meds-off at enrollment visit). During the study, the patient continued the home medication regimen and took 1 pill of fast-acting oral levodopa/benserazide 100/25 mg on 2 occasions. Levodopa improved parkinsonian symptoms by 5 points on the MDS-UPDRS part III score, without adverse events (i.e., dyskinesias). No adverse events or complaints by the patient were reported. The Ethical Committee approved the study, and all patients gave written informed consent.

Our results prove the feasibility of prolonged recordings (up to 24 hours) in freely moving, chronically stimulated patients. They further corroborate the hypothesis that oscillations in the β -frequency range might be used as a levodopa-related biomarker for adaptive DBS paradigms, as they are present during active stimulation and years after surgery. We also provide for the first time preliminary evidence that inter-hemispheric subthalamic coupling changes between wakefulness and sleep can be monitored and possibly serve as an additional behavior-specific biomarker. These findings pave the way for testing different adaptive stimulation paradigms for STN-DBS and prompt a more accurate definition of symptom-related and behavior-specific biomarkers in PD.⁵

Mattia Arlotti, PhD,¹ Chiara Palmisano, Eng,^{2,3}
 Brigida Minafra, MD,⁴ Massimiliano Todisco, MD,^{2,4}
 Claudio Pacchetti, MD,⁴ Andrea Canessa, PhD,^{5,6}
 Nicolò G. Pozzi, MD,² Roberto Cilia, MD,⁷
 Marco Prenassi, Eng,⁸ Sara Marceglia, PhD,^{1,8}
 Alberto Priori, MD,⁹ Paolo Rampini, MD,¹
 Sergio Barbieri, MD, PhD,¹ Domenico Servello, MD,¹⁰
 Jens Volkmann, MD, PhD,² Gianni Pezzoli, MD,⁷ and
 Ioannis U. Isaias, MD, PhD^{2*}

¹Clinical Center for Neurotechnologies, Neuromodulation, and Movement Disorders, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

²Department of Neurology, University Hospital and Julius Maximilian University, Würzburg, Germany

³Department of Electronics, Information and Bioengineering, MBMC Lab, Politecnico di Milano, Milan, Italy

⁴Parkinson and Movement Disorder Unit, National Neurological Institute Foundation "C. Mondino" IRCCS, Pavia, Italy

⁵Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, Cernusco s/N, Milan, Italy

⁶Department of Informatics, Bioengineering, Robotics and System Engineering, University of Genoa, Genoa, Italy

⁷Centro Parkinson, ASST G. Pini-CTO, Milan, Italy

⁸Dipartimento di Ingegneria e Architettura, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy

⁹"Aldo Ravelli" Research Center, Department of Health Sciences, University of Milan and Ospedale San Paolo, Milan, Italy

¹⁰Department of Neurosurgery and Neurology, IRCCS Galeazzi Hospital, Milan, Italy

References

- Arlotti M, Marceglia S, Foffani G, et al. Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e971-e976.
- Canessa A, Pozzi NG, Arnulfo G, et al. Striatal dopaminergic innervation regulates subthalamic beta-oscillations and cortical-subcortical coupling during movements: Preliminary evidence in subjects with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2016;10:611.
- Arnulfo G, Pozzi NG, Palmisano C, et al. Phase matters: A role for the subthalamic network during gait. *PLoS One* 2018;13:1-19.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;189:369-379.
- Swann NC, de Hemptinne C, Miciovic S, et al. Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016;36:6445-6458.

Minimal Clinically Important Difference for the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

Essential tremor (ET) can considerably impair health-related quality of life (HRQoL). Disability and impairment, related to motor and nonmotor symptoms of the disease, can be specifically captured by the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST).¹ Although this instrument is increasingly used in clinical practice and research, its minimal clinically important difference (MCID) has not yet been established. We therefore aimed to determine these threshold values that may provide guidance on judging the clinical relevance of changes associated with both disease progression and various treatment options.

A total of 248 consecutive patients with ET attending the Department of Neurology, Pécs, Hungary, between June 2013 and December 2018 were enrolled. In addition to demographic, medication, and disease-related data, the validated Hungarian version of the QUEST² was assessed at baseline. Disease severity was determined by the QUEST Summary Index (QUEST-SI) as mild (≤ 11.25), moderate (11.26-20.35), and severe (> 20.35).² The major neurocognitive disorder was an exclusion criterion (Montreal Cognitive Assessment score < 20.5). At follow-up visits, the QUEST-SI was reassessed, and patients rated the perceived changes in ET-related difficulties since the last visit on the Patient-rated Global Impression of Improvement (PGI-I) scale. The methods for calculating MCID were previously described in full detail elsewhere.³

Key Words: essential tremor, health-related quality of life, minimal but clinically relevant differences, minimal clinically important change, Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

***Correspondence to:** Prof. Dr. Norbert Kovács, Department of Neurology, University of Pécs, 7623, Pécs, Rét utca 2, Hungary; E-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report.

Funding agencies: This study was supported by the Hungarian Brain Research Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, and NKFIH SNN125143 government-based funds. Our research was partly financed by the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 5th thematic program of the University of Pécs, Hungary (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

Received: 21 November 2018; **Revised:** 19 January 2019; **Accepted:** 14 February 2019

Published online 2 April 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.27660

TABLE 1. Minimal clinically important difference threshold (MCID) values for the overall population and each disease severity stage


Instrument	PGI-I	Disease severity-specific MCID thresholds			Overall MCID	
		Mild	Moderate	Severe		
QUEST-SI	3	A little better (minimal improvement)	-4.11	-4.53	-4.59	-4.47
	4	The same (no change)	-0.12	-0.01	0.02	-0.05
	5	A little worse (minimal worsening)	5.11	4.78	4.89	4.98

Disease severity was determined by the QUEST score as described by Kovacs et al.³ Threshold for mild severity is ≤ 11.25 , whereas for moderate and severe 11.26-20.35 and >20.35 , respectively.³

MCID, minimal clinically important difference threshold; PGI-I, Patient-rated Global Impression of Improvement; QUEST-SI, # of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire.

Finally, 895 paired examinations were included. The baseline characteristics of the study cohort in the therapy during the follow-up period are presented as Supplementary Tables S1 and S2. The median number of return visits was 3, with a median interval of 6 months. A statistically significant ordinal logistic regression model could be developed between the PGI-I scale (anchor) and the changes in the QUEST-SI (Nagelkerke pseudo- R^2 , 0.421; $P < 0.01$). Both anchor- and distribution-based methods were applied for determining the MCID thresholds.^{3,4} The mean changes, the effect size, the results of receiver operating characteristic analyses, and the calculated MCID values are shown in Table S3. The threshold values for minimal yet clinically meaningful changes slightly varied across ET severity stages (Table 1).

Previous studies investigating pharmacotherapy⁵ and surgical treatments^{6,7} for ET evaluated changes in the QUEST-SI only from a statistical point of view (Table S4). However, statistical significance does not necessarily imply clinical relevance, as small but significant improvement may be clinically negligible. Therefore, the simultaneous judging of the statistical significance and MCID thresholds may allow a more reliable interpretation of outcomes in clinical trials. Enrolling a high number of patients representing a wide range of disease severity and using well-established methods,^{3,4} we found that any improvement greater than 4.47 or any worsening greater than 4.98 in the QUEST-SI indicates a minimal yet clinically relevant change in the HRQoL. Although MCID values may highly depend on the study population, the establishment of distinct MCID thresholds for different disease severity stages may help the wider applicability of our results. Our MCID thresholds may also be a good base for the planning of clinical studies, calculating sample power, and judging the outcomes of clinical trials.

Dávid Pintér, MD,¹ Attila Makkos, BD,^{1,2}
Márton Kovács, BD,^{1,2} József Janszky, MD, DSc,^{2,3}
Norbert Kovács, MD, DSc^{2,3*} 

¹Doctoral School of Clinical Neuroscience, University of Pécs, Pécs, Hungary

²Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

³MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs, Hungary

References

1. 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):367-373.
2. Kovacs M, Makkos A, Janszky J, Kovacs N. Independent validation of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST). *Ideggyogy Sz* 2017;70(5-6):193-202.
3. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, et al. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2017;32(5):789-793.
4. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;61(2):102-109.
5. Samotus O, Kumar N, Rizek P, Jog M. Botulinum toxin type A injections as monotherapy for upper limb essential tremor using kinematics. *Can J Neurol Sci* 2018;45(1):11-22.
6. Rezaei Haddad A, Samuel M, Hulse N, Lin HY, Ashkan K. Long-term efficacy of constant current deep brain stimulation in essential tremor. *Neuromodulation* 2017;20(5):437-443.
7. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730-739.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

2. melléklet: A Parkinson-kór Kompozit Skála magyar verziója

v01

Parkinson-kór Kompozit Skála

Motoros tünetek

Bradikinézia:	Pontszám	(Az ujj-összeérintés, az alternáló kézmozgások, a láb mozgékonyság és a teljes testmozgásra vonatkozó összbnyomás együttes értékelése alapján)
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	1	Minimális meglassultság, ami a mozgásnak megfontolt megjelenést ad és ami bizonyos emberek esetében normális is lehet. Amplitúdó csökkenés lehetséges.
Közepes fokú	2	Enyhe fokú meglassultság, szegényes mozgásmintázat, mely már egyértelműen kóros. Vagylagosan néhány kisebb amplitúdójú mozgás.
Súlyos fokú	3	Közepes fokú meglassultság, szegényes vagy igen kis amplitúdójú mozgások.
Nagyon súlyos fokú	4	Kifejezett meglassultság, szegényes vagy igen kis amplitúdójú mozgások.

Tremor:	Pontszám	(Az összes végtagot figyelembe véve)
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	1	Enyhe fokú és ritkán jelentkeznek.
Közepes fokú	2	Kis amplitúdójú és folyamatosan jelen van vagy közepes amplitúdójú, de csak megszakításokkal jelentkeznek.
Súlyos fokú	3	Közepes amplitúdójú és az idő nagy részében jelen van.
Nagyon súlyos fokú	4	Nagy amplitúdójú és az idő nagy részében jelen van.

Járászavar:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	3	Lassan jár. Apró léptű csoszogás előfordulhat. Előrelendülés vagy belődulás nem fordul elő.
Közepes fokú	4	Nehézkesen jár, de semmilyen vagy csak kis fokú segítséget igényel. Megrövidült lépéshossz, némi előre lendülés vagy belődulás előfordulhat.
Súlyos fokú	5	Súlyos fokú károsodás, gyakori segítségigény.
Nagyon súlyos fokú	6	Járasképtelen.

Egyensúly/testtartási instabilitás:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Segítség nélkül jár, segítség nélkül visszanyeri az egyensúlyát a hátrarántási teszt során.
Közepes fokú	5	Segítséggel jár, elesne ha nem kapnák el a hátrarántási teszt során.
Súlyos fokú	6	Segítséggel jár, spontán elesés a a hátrarántási teszt során.
Nagyon súlyos fokú	7	Képtelen állni, kerekesszékekhez kötött.

Lefagyás:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	4	1-2 másodperc – igen ritkán
Közepes fokú	5	3-10 másodperc – ritkán
Súlyos fokú	6	11-30 másodperc – gyakran
Nagyon súlyos fokú	7	≥31 másodperc – mindig

Éjszakai mozgásképtelenség	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	Enyhe fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 10-20%-ában)
Közepes fokú	2	Közepes fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 21-40%-ában)
Súlyos fokú	3	Súlyos fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 41-60%-ában)
Nagyon súlyos fokú	4	Nagyon súlyos fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 61-100%-ában)

Nem-motoros tünetek (az elmúlt 2 hét során)

<u>Fáradékonyság:</u>	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	A fáradékonyság csak nagyon ritkán befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Közepes fokú	2	A fáradékonyság ritkán befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Súlyos fokú	3	A fáradékonyság gyakran befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Nagyon súlyos fokú	4	A fáradékonyság mindig befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését

<u>Vizelési zavar:</u>	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizelési inger csak nagyon ritkán jelentkezik
Közepes fokú	2	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizelési inger néhány alkalommal jelentkezik
Súlyos fokú	3	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizelési inger gyakran előfordul, ritkán bevizelés is
Nagyon súlyos fokú	5	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizelési inger mindig előfordul, gyakori bevizelés

<u>Kognitív zavar:</u>	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Alkalmanként előforduló feledékenység vagy az események részleges felidézési zavara, azonban nincsenek egyéb nehézségek.
Közepes fokú	5	Közepes fokú memóriazavar, mely dezorientációval és az összetett tevékenységek közepes fokú zavarával jár együtt. Az otthoni tevékenységek enyhe fokú, de egyértelmű zavara, azonban csak alkalomként igényel segítséget.
Súlyos fokú	6	Súlyos fokú memóriazavar, dezorientáció az időben és gyakran a térben is, a problémák kezelésének súlyos fokú zavara.
Nagyon súlyos fokú	7	Súlyos fokú memóriazavar. Kizárólag a beteg személyére vonatkozó orientáció megőrzött. Képtelen döntések meghozatalára, illetve a problémák megoldására. Az önellátáshoz is sok segítséget igényel. Egyáltalán nem hagyható egyedül.

<u>Depresszió/Szorongás:</u>	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	1	A normálnál súlyosabb fokú depressziós vagy szorongásos időszakok, sosem tart napoknál vagy heteknél tovább.
Közepes fokú	2	Tartós depresszió vagy szorongás (1 hét vagy annál is tovább tartó)
Súlyos fokú	3	Tartós depresszió vegetatív tünetekkel (alvászavarral, étvágytalansággal, testsúlycsökkenéssel, az érdeklődés elvesztésével) vagy tartós depresszió.
Nagyon súlyos fokú	4	Tartós depresszió vegetatív tünetekkel, öngyilkossági gondolatokkal vagy késztetéssel.

<u>Tüneti ortosztikus vérnyomásmérés</u>	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Nagyon ritkán jelentkezik szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés
Közepes fokú	5	Ritkán jelentkezik szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés
Súlyos fokú	6	Gyakran jelentkező szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés. Esetenként eszméletvesztés.
Nagyon súlyos fokú	7	Mindig jelentkező szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés. Gyakori eszméletvesztés

Hallucinációk vagy gondolkodászavar:	Pontszám	Gyógyszeres kezelés-indukált vagy demenciához társuló
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Élénk álmok vagy hallucinációk
Közepes fokú	5	"Benignus" hallucinációk megtartott betegségbelátással
Súlyos fokú	6	Alkalmoszerű vagy gyakori hallucinációk, hiányzó belátástudat, a napi tevékenységeket befolyásolhatja
Nagyon súlyos fokú	7	Tartós hallucinációk, zavartság vagy pedig teljes pszichotikus állapot. Képtelen saját magával törődni.

A kezelés szövődményei (az utolsó két hét során)

Diszkinézia:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	2	Diszkinézia az ON-idő $\leq 25\%$ -ában van jelen, vagy ennél is többre, de a napi tevékenységeket nem befolyásolja.
Közepes fokú	3	Diszkinézia az ON-idő $26-50\%$ -ában van jelen, enyhe fokban zavaróak
Súlyos fokú	4	Diszkinézia az ON-idő $51-75\%$ -ában van jelen, vagy ennél kevesebbe, de a napi tevékenységeket befolyásolja
Nagyon súlyos fokú	5	Diszkinézia az ON-idő $\geq 76\%$ -ában van jelen és a napi tevékenységeket befolyásolja

Disztónia	Pontszám	<i>(ha jelen van, akkor a camptocormiát és a Pisa-szindrómát is értékelje)</i>
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	2	A disztónia kevesebb, mint napi 30 percig van jelen
Közepes fokú	3	A disztónia kevesebb, mint napi 60 percig van jelen
Súlyos fokú	4	A disztónia kevesebb, mint napi 2 órán át van jelen, fájdalommal társul
Nagyon súlyos fokú	5	A disztónia több, mint napi 2 órán át van jelen, súlyos fokú fájdalommal társul

ON/OFF:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	3	A nappali ébrenlét idejének $\leq 25\%$ -a OFF; a fluktuáció csak pár tevékenységet befolyásol
Közepes fokú	4	A nappali ébrenlét idejének $26-50\%$ -a OFF; a fluktuáció néhány tevékenységet befolyásol
Súlyos fokú	5	A nappali ébrenlét idejének $51-75\%$ -a OFF; a fluktuáció számos tevékenységet befolyásol
Nagyon súlyos fokú	6	A nappali ébrenlét idejének $\geq 76\%$ -a OFF; a fluktuáció minden tevékenységet befolyásol

Dopamin Diszregulációs Szindróma:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	3	Nagyon ritkán előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Közepes fokú	4	Ritkán előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Súlyos fokú	5	Gyakran előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Nagyon súlyos fokú	6	Mindig jelentkező önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés

Korlátozottság mértéke	Pontszám	
Nincs jelen	0	Minden gond nélkül el tudja látni a mindennapi tevékenységeit
Enyhe fokú	1	Korlátozottan tud megerőltető vagy eszközigényes feladatokat elvégezni.
Közepes fokú	2	Korlátozottan képes a napi tevékenységeit ellátni
Súlyos fokú	4	Néhány napi tevékenység elvégzéséhez segítségre szorul
Nagyon súlyos fokú	6	A napi tevékenységek elvégzéséhez mások segítségére szorul