

Új eljárások mozgászavarok diagnosztikájában és terápiájában

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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	3
1. BEVEZETÉS	4
1.1. Parkinsonizmus	4
1.1.1. Parkinson-kór	4
1.1.2. Gyógyszer-indukált parkinsonizmus	5
1.2. Esszenciális tremor	5
1.3. Problémafelvetés	6
2. CÉLKITŰZÉSEK	7
3. A TRIMETAZIDIN TERÁPIA ALATT JELENTKEZŐ PARKINSONIZMUS SZISZTEMATIKUS VIZSGÁLATA	8
3.1. Célkitűzések	8
3.2. Beteganyag és módszertan	8
3.3. Eredmények	9
3.4. Megbeszélés	11
4. A PARKINSON-KÓR KOMPOZIT SKÁLA LEVODOPA TESZT SORÁN VALÓ ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	12
4.1. Célkitűzések	12
4.2. Beteganyag és módszertan	12
4.3. Eredmények	13
4.4. Megbeszélés	14
5. KLINIKAI RELEVANCIA MÉRÉSE ESSZENCIÁLIS TREMOR TERÁPIÁJÁBAN AZ ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁS SZEMPONTJÁBÓL	15
5.1. Célkitűzések	15
5.2. Beteganyag és módszertan	15
5.3. Eredmények	16
5.4. Megbeszélés	17
6. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	18
7. JÖVŐBELI CÉLKITŰZÉSEK	19
IRODALOMJEGYZÉK	20
PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK	24
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	28

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

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-Yahr stádium
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)
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)
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála)
ROC	receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika)
TMZ	trimetazidin

1. BEVEZETÉS

A mozgászavarok 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. Kutatásaim során elsősorban a parkinsonizmus és a tremor hátterében álló kórképekkel kapcsolatos kérdéseket vizsgáltam.

1.1. Parkinsonizmus

A parkinsonizmus egy tünetegyüttes, vagyis bradikinézia (meglassultság, valamint egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációja), rigor (az agonista és antagonisták izmokban egyidejűleg érezhető izomtónus-növekedés) és/vagy nyugalmi tremor (remegés) együttes jelenlétével járó állapot [1]. Parkinsonizmus hátterében leggyakrabban Parkinson-kór (PK), valamint az alapvetően nem neurodegeneratív, másodlagos parkinsonizmust okozó kórképek állnak.

1.1.1. Parkinson-kór

A PK a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség az Alzheimer-kór után [2]. Jelenleg a Föld lakosságának kb. 0,1-0,2%-át (kb. 7,5-15 millió fő) érinti a betegség [3], ezen belül Magyarországon 20-40 ezerre tehető a PK-s betegek száma [4].

A kórkép neuropatológiai alapja α -synuclein tartalmú zárványok, úgynevezett Lewy-testek megjelenése elsősorban a substantia nigra laterális, pars compactának nevezett részében. A betegség etiológiája napjainkban sem tisztázott, kialakulásában valószínűleg genetikai és környezeti tényezők együttesen játszanak szerepet [2].

PK-ban parkinsonizmus alaptünetei mellett számos további motoros (pl. testtartási instabilitás, diszkinézia) és nem motoros tünet (pl. depresszió, apátia, szorongás) jelenhet meg [5-9], melyek az érintett betegek életminőségét jelentős mértékben károsíthatják [10].

A betegség diagnosztikájának alapját a klinikai tünettannal alapos vizsgálata képezi [5], a kiegészítő eljárások (pl. képalkotó, laboratóriumi, szemészeti és genetikai vizsgálatok; levodopa teszt) elsősorban differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bírnak [2].

Jelenleg a PK-t meggyógyító, oki kezeléssel nem rendelkezünk. A betegség tüneti terápiájában alapvetően per os gyógyszeres (pl. levodopa, dopaminagonisták) és eszközös kezelési lehetőségek [pl. mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), levodopa-karbidopa intesztinális gél] állnak rendelkezésre [11]. A betegség első éveiben per os gyógyszerekkel jó mozgásteljesítmény érhető el ("mézeshetek" periódus). Előrehaladott PK-ban az optimális per os gyógyszeres kezelés ellenére is fluktuáló tüneti kontroll, illetve gyógyszeres mellékhatások jelenhetnek meg, így gyógyszeres kombinációk alkalmazása, valamint eszközös terápiák bevezetése válhat szükségessé. A társbetegségektől, az életkortól és PK stádiumától függően az antiparkinson kezelés neuropszichiátriai (pl. hangulatzavarok, neurokognitív zavar, pszichózis), urogenitális, gasztrointesztinális és alvással kapcsolatos problémák kezelésére használt gyógyszerekkel történő kiegészítése is szükséges lehet [11].

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 [12].

Leggyakrabban típusos antipszichotikumok (pl. haloperidol, klórpromazin), valamint antidepresszánsok (pl. szertralin) állnak a gyógyszer-indukált parkinsonizmus hátterében [13], de számos egyéb gyógyszercsoportról (pl. antiemetikumokról, antiepileptikumokról, migrén preventív és antianginás szerekről) kiderült, hogy okozhatnak parkinsonizmust [13]. Ezen gyógyszerek a vér-agy gáton átjutva antagonistá hatást fejtenek ki a dopamin-receptorokon [14]. A gyógyszer-indukált parkinsonizmus kialakulásának rizikófaktora a magasabb életkor [15], a női nem [16], valamint a parkinsonizmust okozó gyógyszer magasabb dózisban és hosszabb ideig történő alkalmazása, illetve a gyógyszer típusa [15].

A motoros tünettant típusosan szimmetrikus parkinsonizmus, ezen belül is elsősorban rigor és bradikinézia jellemzi [13, 17], de ezek mellé társulhatnak további panaszok (pl. orofaciális diszkinézia) is [17]. A motoros tünetek mellett kognitív károsodás és ortosztatis hipotenzio is előfordulhat [18, 19].

A kórkép diagnózisát támogathatja a tüneti szimmetria, a rigiditás és bradikinézia dominanciája, oromandibuláris diszkinézia jelenléte, a hiányzó vagy csupán kismértékű levodopaválasz, parkinsonizáló gyógyszer jelenléte a beteg gyógyszerelésében, illetve a gyógyszer elhagyásával elért akár teljes tüneti remisszió [17]. Ezen jellemzők mellett hasznos kiegészítő eljárás lehet a DaTSCAN vizsgálat [20]. Gyakran azonban csak a hosszmetseti kép ismeretében bizonyosodhatunk meg arról, hogy a parkinsonizmus hátterében valóban csak gyógyszerártalom állt [16, 21].

A gyógyszer-indukált 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 is vezethet [22]. Ugyanakkor, a tünetek teljes remisszióját követően is – akár évekkel később – a parkinsonizmus ismét megjelenhet például PK formájában [16, 21]. Ez kiemelheti a gyógyszer-indukált parkinsonizmusban szenvedő páciensek hosszú távú követésének szükségességét.

1.2. Esszenciális tremor

A tremor a harántcsíktolt izmok ritmikus, alternáló, akaratlan kontrakciója. Megjelenése alapján alapvetően nyugalmi, illetve akciós, ezen belül is poszturális, valamint kinetikus tremor különíthető el. Az akciós tremor hátterében álló egyik leggyakoribb kórok az esszenciális tremor (ET), amely egy krónikus, progresszív, neurológiai betegség. Előfordulásának gyakoriságát a teljes populációban 4-39/1000 főre becsülik, amely alapján jelenleg a leggyakoribb mozgászavarnak tekinthető [23, 24].

Az ET pontos neuropatológiai alapjai és etiológiája napjainkban sem ismertek. A betegség feltehetően multifaktoriális eredetű, vagyis genetikai [25] és környezeti tényezők [26] együttesen játszhatnak szerepet kialakulásában.

Az ET-t hosszú időn keresztül jóindulatú, monoszimptomás kórképként tartották számon. Az utóbbi évek kutatásai azonban rávilágítottak arra, hogy a kórkép klinikai tünettánát a tremor mellett számos egyéb motoros (pl. járászavar, egyensúlyzavar [27]) és nem motoros tünet (pl. depresszió, apátia, szorongás [28]) alkotja.

Az ET klinikai diagnózisának felállítása alapvetően az anamnesztikus adatok értékelésén és a klinikai tünetek vizsgálatán keresztül történik [29, 30]. A kiegészítő vizsgálatok (pl. tremorometria, elektromiográfia, képpalkotó és laboratóriumi vizsgálatok) az ET egyéb tremor szindrómáktól történő elkülönítésében nyújthatnak segítséget.

Jelenleg az ET-t meggyógyító, oki terápiával nem rendelkezünk. A tüneti kezelés fő célkitűzése a beteg életvitelét befolyásoló tremor [31] csillapítása és ezáltal az egészséggel kapcsolatos életminőség (health-related quality of life, HRQoL) javítása. ET kezelésében is alapvetően per os gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre, melyek szükség esetén kombinálhatók [32, 33].

1.3. Problémafelvetés

Annak ellenére, hogy a mozgászavarok diagnosztikája és terápiája hatalmas fejlődésen ment keresztül az utóbbi évtizedekben, egyes régóta ismert problémák, melyek az érintett betegek életminőségét jelentős mértékben befolyásolhatják, továbbra sem megoldottak. Ezek közé sorolható bizonyos parkinsonizmust okozó gyógyszerek nem kellő elővigyázatosággal történő alkalmazása, valamint a megjelenő esetek gyakorta késői felismerése és későn megkezdett kezelése. 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. A megfelelő skálák kiválasztásához elengedhetetlen az elérhető pontozóskálák jellemzőinek lehető legrészletesebb ismerete, amely csak folyamatos klinimetriai tesztelés segítségével szerezhető meg. Új mérőeszközök esetében gyakran feltérképezetlenné olyan alkalmazási területek, melyeknek korábban már azonosítottuk "aranystandardjait", habár a régi és új pontozóskálák egyes alkalmazási területeken történő összevetése klinikai relevanciával bír.

A pontozóskálákkal 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 [22, 34-36], a trimetazidin terápia alatt jelentkező parkinsonizmus részleteiben kevésbé vizsgált. Ugyanakkor, az egyes gyógyszerek használata mellett megjelenő parkinsonizmus lefolyásában és klinikai jegyeiben eltérések lehetnek [13]. 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**).

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

3. A TRIMETAZIDIN TERÁPIA ALATT JELENTKEZŐ PARKINSONIZMUS SZISZTEMATIKUS VIZSGÁLATA

A TMZ (1-[2,3,4-trimetoxibenzil]-piperazin) az 1970-es évek óta elérhető, napjainkban széles körben használt antianginás szer [37, 38]. A jelenlegi irányelvek 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) [39].

A gyógyszer gasztrointesztinális és vérképzőszervi mellékhatásai [40] mellett az idegrendszert érintő nemkívánatos hatásai is ismertek. Számos publikáció jelent meg, melyek a TMZ kezelés mellett jelentkező reverzibilis parkinsonizmusról, tremorról, orofaciális diszkinéziáról, járászavarról, choreáról, illetve PK tüneteinek súlyosbodásáról számoltak be [41-46]. A növekvő számban közölt esetek hatására az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) felülvizsgálta a TMZ hatékonyságát és biztonságosságát, majd 2012-ben figyelmeztetést adott ki a TMZ mozgászavart indukáló hatására vonatkozólag és javasolta a gyógyszer alkalmazásának kerülését PK-ban [47].

A rendelkezésre álló irodalmi adatok és az EMA ajánlás ellenére a TMZ által indukált, illetve súlyosbított mozgászavarok továbbra is megoldatlan problémát jelentenek a klinikai gyakorlatban [48]. Ennek egyik oka lehet, hogy az első leírások óta nagyon kevés szisztematikus vizsgálat történt a TMZ-indukált mozgászavarok kapcsán.

3.1. 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 [42], valamint az EMA által közölt adatokon [49] 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.

3.2. Beteganyag és módszertan

Prospektív vizsgálatunkba olyan betegeket vontunk be, akiknél TMZ terápia mellett a Nemzetközi Parkinson-kór és Mozdulászavar Társaság kritériumai [1] alapján korábban nem diagnosztizált parkinsonizmus jelentkezett és más potenciálisan parkinsonizmust okozó tényező (pl. koponya MR-en látható eltérések; egyéb dopamin-antagonista készítmény használata; korábbi súlyos koponyatrauma, enkefalitisz vagy stroke) nem volt igazolható. Az elvégzett vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával történtek (3617.316-24987/KK41).

A beválogatott alanyok ellátását az EMA ajánlás [47] alapján felépített protokollt követve bonyolítottuk le. A kiindulási vizit alkalmával a szociodemográfiai, anamnesztikus,

illetve korábbi és jelenlegi gyógyszereléssel kapcsolatos adatok rögzítése mellett részletes neurológiai és neuropszichológiai vizsgálatok történtek. Ezeken felül, minden beteg esetében elhagyásra került a TMZ, valamint koponya MR vizsgálat történt. Azon betegeknek, akik beleegyezésüket adták, DaTSCAN vizsgálatra is sor került.

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, háttérben egyéb okot, így például kezdődő PK-t kerestünk. Ha PK diagnózisa az Egyesült Királyság Agybank kritériumai [5] 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.

A reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő és a PK-s páciensek eredményeiben jelen lévő statisztikai különbségek felmérésére független mintás t-próbát és Chi-négyzet próbát használtunk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziójú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk.

3.3. Eredmények

A vizsgálat során 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 (TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmos esetek). A parkinsonizmus súlyossága javulást mutatott 22 páciens (66,7%) esetében, azonban náluk nem értünk el teljes tüneti remissziót. Ezen esetekben PK diagnózisa felállítható volt, így antiparkinson terápiát indítottunk.

A kiindulási viziten elvégzett vizsgálatok alapján, a reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő betegek klinikai tünettanát elsősorban bradikinézia, rigiditás, poszturális instabilitás és járászavar jellemezte (poszturális instabilitás és járászavar pontszám: $5,3 \pm 3,8$ vs. $2,0 \pm 1,6$ pont, $p = 0,006$), a tremor kevésbé volt karakterisztikus (tremor pontszám: $1,5 \pm 2,2$ vs. $7,7 \pm 4,6$ pont, $p < 0,001$). A reverzibilis parkinsonizmussal diagnosztizált betegek tüneteinek szimmetrikusabban jelentkeztek (aszimmetria index: $3,1\% \pm 3,6\%$ vs. $40,1\% \pm 22,2\%$, $p < 0,001$) és enyhébbek voltak [Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála (Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) III. részének pontszáma: $10,5 \pm 19,0$ vs. $30,5 \pm 11,3$ pont, $p = 0,040$] a nem reverzibilis parkinsonizmusban szenvedő páciensek motoros tünettanához képest. A nem motoros tünettanához kapcsolódóan – a kardiovaszkuláris panaszok kivételével – nem volt szignifikáns eltérés a két vizsgálati csoport között. A reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus nem motoros tünettanát szorongás és apátia jellemezte. A 39 kérdéses Parkinson-kór Életminőség Pontozó Skála (39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-

39) összegző értéke alapján a klinikai tünettan jelentősebb mértékben károsította a HRQoL-t a TMZ-indukált reverzibilis parkinsonizmussal diagnosztizált betegek esetében (3.1. táblázat).

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.

3.1. táblázat A két vizsgálati csoport szociodemográfiai és klinikai adatai a kiindulási viziten

	Reverzibilis parkinsonizmus		Szignifikancia (p-érték)	
	Igen (n = 11)	Nem (n = 22)		
Szociodemográfiai adatok				
Életkor (év)	68,4 ± 4,8	71,8 ± 7,2	0,248 ^b	
Nem (férfi/nő)	4/7	15/7	0,081 ^c	
Kezesség (jobb/bal)	10/1	21/1	0,606 ^c	
Iskolázottság (év)	12,7 ± 2,9	12,1 ± 3,2	0,665 ^b	
TMZ kezelés időtartama (hónap)	48,5 ± 20,3	50,7 ± 16,5	0,386 ^b	
Motoros tünetek				
MDS-UPDRS II. rész	10,4 ± 6,1	8,2 ± 6,0	0,375 ^b	
MDS-UPDRS II. rész súlyosság ^a	Enyhe Mérsékelt Súlyos	6 (54,5%) 5 (45,5%) 0 (0,0%)	18 (81,8%) 4 (18,2%) 0 (0,0%)	0,097 ^c
MDS-UPDRS III. rész	22,6 ± 10,5	30,5 ± 11,3	0,040 ^b	
MDS-UPDRS III. rész súlyosság ^a	Enyhe Mérsékelt Súlyos	10 (90,9%) 1 (9,1%) 0 (0,0%)	12 (54,5%) 10 (45,5%) 0 (0,0%)	0,037 ^c
MDS-UPDRS IV. rész	4,0 ± 0,8	4,0 ± 1,2	0,836 ^b	
MDS-UPDRS IV. rész súlyosság ^a	Enyhe Mérsékelt Súlyos	9 (81,8%) 2 (18,2%) 0 (0,0%)	17 (77,3%) 5 (22,7%) 0 (0,0%)	0,763 ^c
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	
Nem motoros tünetek				
MDS-UPDRS I. rész	12,3 ± 5,0	11,6 ± 5,2	0,585 ^b	
MDS-UPDRS I. rész súlyosság ^a	Enyhe Mérsékelt Súlyos	4 (36,4%) 7 (63,6%) 0 (0,0%)	10 (45,5%) 11 (50,0%) 1 (4,5%)	0,640 ^c
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	
Érzékszálódások/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	

3.1. táblázat A két vizsgálati csoport szociodemográfiai és klinikai adatai a kiindulási viziten (folytatás)

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

Az adatok átlag ± szórás vagy n (%) formában kerültek megadásra. Ahol ettől eltérő módon, jelölve a formátum.

^aAz enyhe/mérsékelt és mérsékelt/súlyos csoportok közötti vágópontok a következők: MDS-UPDRS I. rész: 10,5 pont és 21,5 pont; 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 [50].

^bFüggetlen mintás t-próba

^cChi-négyzet próba

Rövidítések: MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála; MDS-UPDRS = Mozdásgazvar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála; NMMS = Nem Motoros Tünetek Skála; PDQ-39 = 39 kérdéses Parkinson-kór Kérdőív; PIGD = poszturális instabilitás és járásgazvar; TMZ = trimetazidin

3.4. Megbeszélés

Prospektív vizsgálatunkban számos mérőeszközt alkalmaztunk, amely a TMZ terápia mellett jelentkező parkinsonizmus részletes fenomenológiai és neuropszichológiai leírását tette lehetővé. Igazoltuk, hogy a gyógyszer az esetek egy részében szubklinikai PK tünettannát súlyosbíthatja és fedheti fel ezáltal a kórképet, így a TMZ elhagyását követően perzisztáló tünetek esetén induló PK lehetőségére gondolni kell. Azonosítottuk a reverzibilis és neurodegeneratív parkinsonizmusban szenvedő esetek elkülönítésében hasznos diagnosztikai eszközöket, hisz a két kórkép eltérő terápiás konzekvenciákkal rendelkezik. Elsőként igazoltuk, hogy a motoros tünettann beható vizsgálata mellett a DaTSCAN hasznos eszköz lehet a TMZ mellett jelentkező parkinsonizmus differenciáldiagnosztikájában. A TMZ által okozott enyhe és szimmetrikus, elsősorban rigiditás és bradikinézia formájában jelentkező parkinsonizmus, amely mellett a DaTSCAN vizsgálat negatív, gyógyszer-indukált parkinsonizmust jelezhet. Ugyanakkor, kiemelt jelentőségű a betegkövetés, amely lehetőséget biztosít a tüneti remisszió, valamint az antiparkinson kezelés szükségességének biztosabb megítélésére. Vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye volt, hogy habár a reverzibilis TMZ-indukált parkinsonizmus motoros tünetei enyhének mérhetők, a betegség drasztikusan károsíthatja a HRQoL-t. A gyógyszer elhagyása ezen esetekben rendszerint teljes tüneti remissziót eredményező, jól tolerálható és az életminőséget normalizáló terápiás lépés.

Vizsgálatunk, melynek protokollja és eredményei a mindennapi betegellátás számára is iránymutatóak lehetnek, a Parkinsonism and Related Disorders című Q1-es ("Clinical Neurology" szakterület, 2018-as impakt faktor: 4,360) folyóiratban jelent meg.

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

Mivel a PK klinikumát számos motoros és nem motoros tünet jellemzi [5-8], a mindennapi betegellátás és a klinikai kutatás szempontjából egyaránt elengedhetetlen a betegségben szenvedő páciensek állapotának komprehenzív módon történő felmérése. A klinikai gyakorlat és kutatás számára nem állt rendelkezésre olyan validált, megbízható, reszponzív, rövid idő alatt felvehető és szabadon elérhető mérőeszköz, mely a PK-s beteg állapotáról átfogó képet nyújt, így az Európai Parkinson Társaság a Parkinson-kór Kompozit Skála (Parkinson's Disease Composite Scale, PDCS) kifejlesztését kezdeményezte [51].

A PDCS-sel kapcsolatos validációs vizsgálatok a mérőeszközt alkalmasnak, reprodukálhatónak, validnak és precíznek találták [52, 53]. Ugyanakkor, a PDCS alkalmazhatóságának bizonyos területei egyelőre feltérképezetlenek.

4.1. Célkitűzések

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

4.2. Beteganyag és módszertan

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával (3617.316-24987/KK41), olyan parkinsonizmusban [1] szenvedő betegek bevonására került sor, akiknél klinikánkon levodopa teszt történt parkinsonizmus differenciáldiagnosztikája érdekében vagy a DBS kezelésre való alkalmasság kivizsgálásának részeként.

A tesztelés során a PDCS és az MDS-UPDRS motoros tüneteket leíró részeinek felvételére került sor gyógyszermegvonást követő, illetve de novo betegeknél antiparkinson kezelés indítását megelőző OFF állapotban, valamint 200-400 mg levodopa/benzerazid egyszeri vagy előzetesen már kezelt betegeknél szükség esetén ezen dózis mellett további 50-100 mg levodopa/benzerazid – esetenként ismételt – alkalmazását követően elért legjobb ON állapotban. Vizsgálatunkban az MDS-UPDRS III. részének összpontszámában jelentkező 24,5%-ot meghaladó javulást tekintettük pozitív levodopaválasznak [54].

A PDCS levodopa teszt során mutatott reszponzivitásának vizsgálatára a PDCS és az MDS-UPDRS motoros összpontszámaiban levodopa teszt során bekövetkező változások közötti korrelációt vizsgáltuk Spearman-féle rangkorreláció segítségével. Hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristic, ROC) technikát alkalmazva határoztuk meg az MDS-UPDRS motoros összpontszámában bekövetkező 20%-os, 24,5%-os és 30%-os javulásoknak [54, 55] megfelelő változásokat a PDCS motoros összpontszámában. A legoptimálisabb szenzitivitással és specificitással rendelkező vágópontok meghatározásához a Youden módszert alkalmaztuk [56]. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,01$ -ban határoztuk meg. Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziójú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk.

4.3. Eredmények

A vizsgálatban 100 páciens (47 nő, átlag életkor: $66,0 \pm 9,7$ év) bevonására került sor. Az átlagos betegségstartam $4,7 \pm 4,5$ év volt. A betegek 49%-ának enyhe [Hoehn-Yahr stádium (HYS) 1 és 2], 23%-ának közepes súlyosságú (HYS 3), 28%-ának pedig súlyos (HYS 4 és 5) parkinsonizmusa volt.

Méréseink alapján 83 esetben a levodopa teszt pozitív eredménnyel zárult (24 tremor-domináns, 25 rigid-akinetikus és 24 kevert PK-s beteg), 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. A két mérőeszköz motoros összpontszámaiban levodopa teszt során bekövetkező változásokat a **4.1. táblázat** betegségtypusonként szemlélteti.

4.1. táblázat A Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámaiban bekövetkező változás levodopa teszt során a különböző betegségtypusok kapcsán

	Betégstípus			
	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 Mozcászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és a Parkinson-kór Kompozit Skála motoros összpontszámaiban bekövetkező relatív változások között

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

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

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

4.2. táblázat Klinikailag releváns levodopaválaszt jelző 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 Mozgászavar Társaság által szponzorált Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála motoros összpontszámában bekövetkező változás kapcsán választott vágópontok az 54. és 55. hivatkozásokban közölt értékek.

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

4.4. Megvitatás

Ideális esetben 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 végzett levodopa teszt során a motoros tünetekben bekövetkező változások mérésének standard eszközeiként ezidáig az Egyesített Parkinson-kór Vizsgáló Skála és az MDS-UPDRS motoros részeit alkalmazták. Ezen skálák pontszámaiban a klinikailag releváns levodopaválaszt jelző változás határértékeket [54, 55, 57] alapul véve, elsőként vizsgáltuk a PDCS motoros részének parkinsonizmus tüneteinek súlyosságában bekövetkező változás iránti érzékenységét levodopa teszt során. Eredményeink alapján 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 jelez.

A klinikailag releváns levodopaválaszt bírálata egyetlen konkrét vágópont helyett egy tartományt határoztunk meg, valamint vizsgálatunkba olyan betegeket is bevontunk, akiknél a parkinsonizmus hátterében PK-tól eltérő ok állt. Eredményeink így kevésbé függenek a vizsgálati populáció jellemzőitől, melynek köszönhetően az általunk meghatározott értékeket nem szükséges feltétlenül újraszámítani későbbi klinikai vizsgálatokban. Számításaink hasznosak lehetnek azon centrumok számára, melyek a jövőben tervezik a PDCS motoros részének alkalmazását levodopa teszt során.

Munkánkat a "Clinical Neurology" szakterület Parkinson's Disease című Q2-es folyóiratában ismertettük (2018-as impakt faktor: 2,051).

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

Az életminőségben bekövetkező változások mérése alapvető jelentőségű egy betegség progressziójának és a kezelés hatékonyságának értékelése szempontjából [58, 59]. Egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre, melyek szerint az ET jelentős mértékben befolyásolja a mindennapi életvitelt, drasztikusan károsítva ezáltal az érintett páciensek HRQoL-ét [31, 60, 61]. 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 [62, 63]. ET esetében a legelterjedtebben alkalmazott, betegség-specifikus, életminőséget mérő eszköz az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, QUEST) [64].

Annak ellenére, hogy a QUEST-et klinikai vizsgálatokban széleskörben alkalmazzák [65-67], összegző értékében mért változások jelenleg csupán statisztikai szempontból értékelhetők, hiszen a mérőeszköz MCID határértékeinek meghatározására ezidáig nem került sor. A statisztikai szignifikancia vagy annak hiánya azonban nem minden esetben jelenti azt, hogy az elért eredmények klinikai szempontból is relevánsak vagy irrelevánsak lennének [68]. 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 [69].

5.1. 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 terápiás lehetőségek életminőségre gyakorolt hatásainak klinikai relevancia tükrében történő vizsgálata.

5.2. Beteganyag és módszertan

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Értékelési Bizottságának jóváhagyásával (3617.316-24987/KK41), azon ET-ben szenvedő pácienseink követésére került sor, akik a protokoll által előírt vizsgálatokba beleegyezésüket adták.

A QUEST mind a kiindulási vizit alkalmával, mind pedig az utánkövető vizitek során felvételre került. Az utánkövető viziteken a QUEST 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 [70].

Reviczki és munkatársai által megfogalmazott ajánlásokat [71] követve, a QUEST összegző értékére vonatkozó MCID határértékek meghatározásához horgony- (betegben belüli változás mérése, illetve szenzitivitás- és specificitás-alapú megközelítés) és eloszlás-alapú

(hatásmérték mutató analízis) módszereket alkalmaztunk párhuzamosan [69, 71-73]. Jelen vizsgálatban a PGI-I skálát választottuk „horgonynak”, mely az elvégzett elemzések (Spearman-féle rangkorrelációs teszt és ordinális logisztikus regresszió) eredményei alapján alkalmas volt erre a célra [71].

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 [74] specifikusan is kiszámítottuk, ezáltal is növelve eredményeink szélesebb körű alkalmazhatóságát. Minden statisztikai analízist a 24.0.2. verziójú IBM SPSS szoftvercsomaggal (IBM Inc., Armonk, New York, USA) végeztünk.

5.3. Eredmények

Összesen 248 ET-ben szenvedő beteg (átlagéletkor: $58,7 \pm 16,7$ év; átlagos betegségtartam $11,8 \pm 11,3$ év) 895 párosított vizsgálatát elemeztük. Nem teljesen kitöltött kérdőívek miatt 21 vizsgálat került kizárássra. 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.

A QUEST összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulást, illetve a 4,98%-nál nagyobb mértékű romlást találtuk klinikailag releváns mértékű változásnak (**5.1. táblázat**). A betegsúlyosságra specifikus határértékek az **5.2. táblázat**ban találhatók.

5.1. 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

5.2. táblázat Betegsúlyosság szerinti 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 74. hivatkozásban közölt vágópontok segítségével történt.

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

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 [65], 5 a botulinum neurotoxin [67, 75-78], 9 funkcionális idegsebészeti beavatkozások [62, 63, 66, 79-84], míg 1 egyéb terápiás eljárások [85] hatékonyságát vizsgálta. 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.

5.4. 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 ET terápiájával kapcsolatos klinikai vizsgálat alkalmazta a QUEST összegző értékét végpontként, azonban eredményeik klinikai relevancia szempontjából történő bírálatára nem kerülhetett sor, mivel az MCID pontszámokat a QUEST összegző értéke kapcsán korábban nem határozták meg.

A QUEST összegző értékére vonatkozó MCID határértékek meghatározására párhuzamosan alkalmaztunk két horgony-alapú és egy disztribúció-alapú technikát, melyek közel azonos eredményeket adtak. Analíziseink alapján a QUEST összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulás, illetve a 4,98%-nál nagyobb mértékű romlás klinikailag releváns változást jelez. Ezen értékek meghatározására a szociodemográfiai és betegség-specifikus paraméterek (pl. betegségstartam, betegsúlyosság) szempontjából heterogén betegcsoportot alkalmaztunk. Ugyanakkor, szem előtt tartva, hogy az MCID határértékek megbízhatósága az egyes vizsgálati populációkban eltérő lehet [86], további analízist végeztünk a QUEST összegző értéke alapján megállapított súlyossági klasszifikáció [74] alkalmazásával. A heterogén vizsgálati populáció és a betegsúlyosságra specifikus MCID határértékek meghatározása növelik eredményeink megbízhatóságát, illetve hozzájárulnak azok szélesebb körű alkalmazhatóságához, így az általunk meghatározott MCID értékeket nem szükséges feltétlenül újraszámítani későbbi klinikai vizsgálatokban. 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.

Vizsgálatunk eredményeit a "Clinical Neurology" szakterület Movement Disorders című D1-es folyóirata közölte (2018-as impakt faktor: 8,061).

6. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Doktori tanulmányaimhoz kapcsolódó klinikai kutatásaim újonnan leírt eredményei a következők:

- Prospektív vizsgálat keretében a reverzibilis trimetazidin-indukált parkinsonizmus motoros tüneteinek részletes vizsgálata mellett feltérképeztük a kórkép nem motoros tünettanát, melyet elsősorban szorongás és apátia jellemzett. Bizonyítottuk, hogy a reverzibilis trimetazidin-indukált parkinsonizmus drasztikusan ronthatja az érintett betegek életminőségét. Igazoltuk továbbá, hogy a trimetazidin az esetek egy részében 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, 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, igazoltuk, hogy a skála motoros része levodopa teszt során megbízhatóan alkalmazható. Meghatároztuk továbbá a skála motoros összpontszámában azt a javulástartományt (14,6-18,5%), mely már klinikailag releváns levodopaválaszt jelez. Eredményeink segítik azon centrumok munkáját, melyek a skálát alkalmazni szeretnék levodopa teszt során.
- Meghatároztuk az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értéke kapcsán a minimális klinikailag jelentős mértékű változás vágópontokat mind betegségssúlyosságtól függetlenül, mind pedig a különböző betegségssúlyossági csoportokat figyelembe véve. Vizsgálatunk eredményei alapján az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála összegző értékében a 4,47%-ot meghaladó javulás, illetve 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, közép súlyos 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.

7. JÖVŐBELI CÉLKITŰZÉSEK

Eddigi eredményeinkre építve a következő jövőbeli célkitűzéseket fogalmaztam meg:

- Bizonyítani szeretném a **3. fejezet**ben bemutatott metodika klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságát, illetve szeretném megvizsgálni a TMZ elhagyásával elért tüneti javulás klinikai relevanciáját. 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 szeretném megvalósítani. Célkitűzésem 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.
- A parkinsonizmusban jelentkező tremor súlyossága napjainkban számos skála segítségével mérhető (pl. Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála [87], MDS-UPDRS III. része [88], MDS-UPDRS alapján készült Tremor Skála [89]). Annak ellenére, hogy ezen skálák sikeres klinimetriai tesztelésen mentek keresztül, az antitremor terápia által előidézett változásra mutatott érzékenyséjük nem ismert. Mivel a további klinimetriai validáció ezen mérőeszközök még megbízhatóbb alkalmazását segítheti elő, a **4. fejezet**ben bemutatott munkához kapcsolódóan, tervezem a tremormérő skálák antitremor terápia által előidézett változásra mutatott érzékenységének meghatározását és azon skála azonosítását, amely a legmegbízhatóbban jelzi az antitremor kezelés hatékonyságát.
- Az **5. fejezethez** kapcsolódóan, jövőbeli célkitűzésem az MCID határértékek meghatározása a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála [90], a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Korlátozottság Skála [90] és az SF-36 kérdőív [91] kapcsán, melyek a disztóniával kapcsolatos klinikai gyakorlatban és kutatásban egyaránt széles körben használt mérőeszközök. A meghatározott értékek felhasználásával elemezni szeretném a disztónia ellenes terápiával kapcsolatos eddigi vizsgálatok eredményeinek, ezáltal pedig a különböző terápiás modalitások HRQoL-re gyakorolt hatásainak klinikai relevanciáját.

IRODALOMJEGYZÉK

1. 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.
2. Hidasi, E., *A Parkinson-kór modern szemlélete*. *Lege artis medicinae*, 2010. **20**: p. 825-829.
3. Tysnes, O.B. and A. Storstein, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017. **124**(8): p. 901-905.
4. 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.
5. 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.
6. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-1601.
7. 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.
8. 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.
9. Witjas, T., et al., *Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling*. *Neurology*, 2002. **59**(3): p. 408-413.
10. Soh, S.E., M.E. Morris, and J.L. McGinley, *Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **17**(1): p. 1-9.
11. 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.
12. Lopez-Sendon, J., M.A. Mena, and J.G. de Yébenes, *Drug-induced parkinsonism*. *Expert Opin Drug Saf*, 2013. **12**(4): p. 487-496.
13. 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.
14. Sethi, K.D., *Movement disorders induced by dopamine blocking agents*. *Semin Neurol*, 2001. **21**(1): p. 59-68.
15. 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.
16. Stephen, P.J. and J. Williamson, *Drug-induced parkinsonism in the elderly*. *Lancet*, 1984. **2**(8411): p. 1082-1083.
17. 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.
18. Kim, Y.D., et al., *Cognitive dysfunction in drug induced parkinsonism (DIP)*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011. **53**(2): p. e222-226.
19. Kim, J.S., et al., *Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Drug-Induced Parkinsonism*. *J Clin Neurol*, 2017. **13**(1): p. 15-20.
20. Hong, J.Y., et al., *Persistent Drug-Induced Parkinsonism in Patients with Normal Dopamine Transporter Imaging*. *PLoS One*, 2016. **11**(6): p. e0157410.
21. 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.
22. Shuaib, U.A., et al., *Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study*. *Mov Disord*, 2016. **31**(3): p. 360-365.
23. 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.
24. 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.
25. Louis, E.D. and R. Ottman, *How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor*. *Neurology*, 1996. **46**(5): p. 1200-1205.
26. Louis, E.D., *Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes?* *Mov Disord*, 2001. **16**(5): p. 822-829.
27. 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.
28. 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.

29. Elble, R.J., *Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis*. Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 4): p. S2-6.
30. Bain, P., et al., *Criteria for the diagnosis of essential tremor*. Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 4): p. S7.
31. Lorenz, D., et al., *Quality of life and personality in essential tremor patients*. Mov Disord, 2006. **21**(8): p. 1114-1118.
32. 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.
33. Ferreira, J.J., et al., *MDS evidence-based review of treatments for essential tremor*. Mov Disord, 2019. **34**(7): p. 950-958.
34. 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.
35. 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.
36. Hassin-Baer, S., et al., *Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism*. J Neural Transm (Vienna), 2001. **108**(11): p. 1299-1308.
37. 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.
38. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. *Gyógyszerforgalmi adatok*. 2018. Forrás: http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok_2018.html Letöltés ideje: 2018. augusztus 15.
39. 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.
40. 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.
41. Marti Masso, J. F., *[Trimetazidine-induced parkinsonism]*. Neurologia, 2004. **19**: p. 392-395.
42. Marti Masso, J.F., et al., *Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor*. Therapie, 2005. **60**(4): p. 419-422.
43. Sommet, A., et al., *Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism?* Mov Disord, 2005. **20**(8): p. 1080-1081.
44. Masmoudi, K., et al., *[Trimetazidine-a new aetiology for extrapyramidal disorders: A case of parkinsonism and akathisia]*. Therapie, 2005. **60**(6): p. 603-605.
45. Sivet, J., et al., *[Trimetazidine-induced encephalopathy with choreiform disorders: a case report]*. Rev Med Interne, 2008. **29**(6): p. 512-515.
46. 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.
47. European Medicines Agency, *European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines*. Press release, 2012.
48. Kwon, J., et al., *Association between Trimetazidine and Parkinsonism: A Population-Based Study*. Neuroepidemiology, 2019. **52**(3-4): p. 220-226.
49. European Medicines Agency, *Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products*. Press release, 2012.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Martinez-Martin, P., et al., *Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale*. Eur J Neurol, 2019. **26**(10): p. 1281-1288.
54. 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.
55. 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.
56. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-35.

57. 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.
58. 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.
59. Schuepbach, W.M., et al., *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(7): p. 610-622.
60. Louis, E.D., et al., *Correlates of functional disability in essential tremor*. *Mov Disord*, 2001. **16**(5): p. 914-920.
61. 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.
62. Rezaei Haddad, A., et al., *Long-Term Efficacy of Constant Current Deep Brain Stimulation in Essential Tremor*. *Neuromodulation*, 2017. **20**(5): p. 437-443.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Earlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1988.
74. Kovacs, M., et al., *Independent validation of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST)*. *Ideggyogy Sz*, 2017. **70**(5-6): p. 193-202.
75. Justicz, N., et al., *Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor*. *Laryngoscope*, 2016. **126**(1): p. 113-117.
76. 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.
77. Samotus, O., J. Lee, and M. Jog, *Personalized Bilateral Upper Limb Essential Tremor Therapy with Botulinum Toxin Using Kinematics*. *Toxins (Basel)*, 2019. **11**(2).
78. 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**.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Burke, R.E., et al., *Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias*. Neurology, 1985. **35**(1): p. 73-77.
91. 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: Neurology (clinical), helyzete: 51/363 (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.

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 Alkalmazható a Parkinson-kór Kompozit Skála levodopa teszt során? Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2019. évi konferenciája, 2019.05.31.-2019.06.01., Visegrád.

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: Neurology (clinical), helyzete: 51/363 (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 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 Istvánnak**, 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 **Családomnak** 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 segítségével nélkül célkitűzéseim csupán elképzelések maradtak volna.

A doktori értekezésben bemutatott vizsgálatok a Nemzeti Agykutatási 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.