

AZ ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓR KEZELÉSI LEHETŐSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA

Doktori (PhD)értekezés



dr. Juhász Annamária
Pécsi Tudományegyetem
Pécs
2022

AZ ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓR KEZELÉSI LEHETŐSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA

Doktori (PhD) értekezés

dr. Juhász Annamária



Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola (D221)
Doktori iskola vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel
Klinikai és humán idegtudományok program (B-5/2014)
Programvezető: Prof. Dr. Janszky József
Témavezetők: Prof. Dr. Kovács Norbert, Dr. Balás István
Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
2022

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	3
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETÉS	7
2.1. A PARKINSON-KÓR (PK)	7
2.2. A LEVODOPA KEZELÉS	9
2.3. AZ ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓR KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI.....	10
2.4 A PARKINSON-KÓR TÜNETEINEK FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS FONTOSABB SKÁLÁK	12
Hauser-féle betegnapló	13
Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála (UDysRS).....	14
MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UDPRS).....	15
Nem-motoros Tünetek Skála (NMSS).....	16
Parkinson-kór Kérdőív - PDQ-39.....	17
EuroQol EQ-5D	17
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	19
4. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESZTINÁLIS GÉL KEZELÉS HATÁSA A DISZKINÉZIÁRA ..	21
4.1. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL KEZELÉS (LCIG).....	21
4.2. A MAGYAR DUODOPA REGISZTER.....	24
4.3. MÓDSZEREK.....	24
Betegek.....	24
Felvett skálák	24
4.4. STATISZTIKA.....	26
4.5. EREDMÉNYEK (5. TÁBLÁZAT).....	26
Mellékhatások (6. táblázat).....	28
4.6. MEGBESZÉLÉS.....	32
4.7. KÖVETKEZTETÉSEK	33
5. A BILATERALIS SZUBTALAMIKUS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA A	
DISZKINÉZIA KEZELÉSÉRE	34
5.1. BEVEZETÉS	34
Mély agyi stimuláció működési elve	35
A stimuláció paraméterei (3. ábra) [16]:.....	36
A DBS rendszer felépítése [16]:.....	37
A mélyagyi stimuláció műtéti indikáció	38
Műtéti hatékonyság	39
A mélyagyi stimuláció kontraindikációi:.....	40

5.2.	CÉLKITŰZÉS	41
5.3.	MÓDSZEREK	41
	Betegek	41
	Felvett skálák	42
5.2.	STATISZTIKA	43
5.4.	MEGBESZÉLÉS	48
5.5.	KÖVETKEZTETÉSEK	49
6.	SZUBTHALAMIKUS MAG CÉLKOORDINÁTÁINAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA 1 ÉS 3 TESLA MRI VIZSGÁLATTAL MÉLY AGYI STIMULÁCIÓS MŰTÉTEK TERVEZÉSE SORÁN.....	51
6.1.	BEVEZETÉS	51
	Mély agyi stimuláció történeti áttekintés	51
	Műtéti célpontok	52
	A műtét	53
6.2.	CÉLKITŰZÉS	55
6.3.	MÓDSZEREK	55
6.4.	STATISZTIKA	57
6.5.	EREDMÉNYEK	57
6.6.	MEGBESZÉLÉS	59
6.7.	KÖVETKEZTETÉS	61
7.	KONKLÚZIÓ.....	62
8.	PUBLIKÁCIÓK	63
7.1	AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK:	63
7.2	ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK:	63
7.3	EGYÉB KÖZLEMÉNYEK:	64
7.4	EGYÉB SAJÁT TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK, ABSZTRAKTOK, POSZTEREK:	66
9.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	68
10.	IRODALOMJEGYZÉK.....	69

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
DBS	Deep brain stimulation, deep brain stimulator (mély agyi stimuláció vagy mély agyi stimulátor)
EQ-5D	EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Aluszékonyság Skála)
HYS	Hoehn-Yahr Scale, Hoehn-Yahr Stage (Hoehn-Yahr Skála vagy Hoehn-Yahr Stádium)
LCIG	Levodopa/carbidopa Intestinal Gel (Levodopa/carbidopa intesztinális gél)
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
NSZ	Nem szignifikáns
PDQ-8	Parkinson’s Disease Questionnaire -8 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat)
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items version (Parkinson-kór Kérdőív –39 kérdéses változat)
PDSS-2	Parkinson’s Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)

PGI-S	Patient-rated Global Impression of Severity (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás- Súlyosság skála)
PK	Parkinson-kór
SD	Standard deviation (Standard deviáció)
STN	Subthalamic nucleus (szubthalamikus mag)
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)

2. BEVEZETÉS

2.1. A PARKINSON-KÓR (PK)

A Parkinson-kór az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés [1], prevalenciája a neurológia betegségek közül a leggyorsabb növekedést mutatja [2]. 2016-ban 6,1 millióra becsülték világszerte a Parkinson-kórban szenvedő betegek számát, ez 2,4-szer magasabb, mint 1990-ben [2]. Habár a betegség megjelenése a 6. évtizedben a leggyakoribb [1], a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori Parkinson-kóros esetek száma is emelkedik [3].

A PK kialakulásának egyértelmű oka ismeretlen. Genetikai hajlam mellett környezeti faktorok szerepe is feltételezhető a betegség kialakulásában. Számos tanulmány és metanalízis is támogatja annak a felvetését, hogy összefüggés lehet az eszméletvesztéssel járó fejtrauma és a Parkinson-kór kialakulása között [4], az összefüggés pontos jellege egyelőre nem tisztázott. Emellett korábban elsősorban klasszikus mérgező anyagokat hoztak összefüggésbe a Parkinson-kór kialakulásával (növényvédő szerek, légszennyezettség vegyületei, szénmonoxid, mangán és egyéb toxinok), újabban viszont egyre nagyobb figyelem fordul a műanyag hulladékokból a levegőbe és a természetes vizekbe kerülő nanopartikulum szennyezettségre, a bélflóra és a légutakban zajló krónikus gyulladás szerepére [5]. Klinikai megfigyelések szerint nikotin-, koffein használat és magas húgysavszint, mellett kisebb arányban jellemző a PK kialakulása, mint a normál populációban [3, 6].

Szövettanilag a betegséget a substantia nigra dopamin termelő sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részeiben az α -synuclein tartalmú Lewy-testek felszaporodása jellemzi. Emellett a noradrenerg, szerotonerg és kolinerg neurotranszmitter rendszerek károsodása is jelentős fokban hozzájárul a Parkinson-kór szerteágazó tünettanához [6].

A Parkinson-kór diagnózisának felállítása és az egyéb parkinsonismust okozó betegségek elkülönítése neurológus szakorvosi feladat. A klinikai diagnózis alapjául döntően a motoros tünetek megjelenése szolgál [6,15]. Abban az esetben, ha a nyugalmi kézremegés a vezető tünet tremor domináns Parkinson-kórról beszélünk, ha az izommerevség (rigiditás) és az izomgörcsök jelentik a legnagyobb problémát rigid-akinetikus formakörbe soroljuk a betegséget. A rigiditás egy olyan patológiás izomtónus-fokozódás, ahol egyidőben nő meg az agonista és antagonist izmok tónusa. A bradikinézia alatt egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációját értjük. Amennyiben a tremor és a

bradikinézia egyformán hangsúlyos, úgy kevert típusú Parkinson-kórról beszélünk. A tünetek aszimmetrikus indulásúak és ez az oldalkülönbség a betegség lefolyása alatt mindvégig fennmarad [6, 15].

1. táblázat: A Parkinson-kór klinikai stádiumai [6]

Preklinikai szakasz	A betegség jellegzetes klinikai tünetei még nincsenek jelen, de a neurodegeneratív folyamatok már elindultak. Feltételezések szerint a megfelelő neuroprotektív kezelés ebben a fázisban a betegség kialakulását megelőzhetné vagy késleltethetné, ezért az utóbbi években egyre több kutatás fókuszál a preklinikai PK kimutatására. [67]	
Prodromális szakasz	A jelen lévő klinikai tünetek még nem elégségesek a Parkinson-kór klinikai diagnózisának felállításához. Korábbi kutatások szerint a kockázatkerülő életmód, a szaglászavar, az obstipáció, a REM magatartászavar, illetve a látás során a kontrasztérzékenység csökkenése tekinthetők jellegzetes prodromális tüneteknek [6,7].	
Klinikai szakasz	Korai (nem-komplikált) PK	A megfelelő per os gyógyszeres kezeléssel gyakorlatilag tünetmentes vagy tartósan jó mozgásteljesítménnyel járó állapot érhető el („Honey moon” időszak). [15]
	Előrehaladott (komplikált) PK	A per os gyógyszeres kezelés mellett változékony motoros teljesítmény, illetve a gyógyszeres kezelés által kiváltott motoros komplikációk észlelhetők. A késői fázisban kognitív hanyatlás, a vizeleési problémák súlyosbodása, és a fokozott nyálfolyás jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. [15]

A Parkinson-kór tünetei szerteágazóak, a dopamin nemcsak a mozgás-kivitelezésben, hanem többek között a hangulat szabályozásában, a motivációban, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is szerepet játszik, ezért számtalan nem-motoros tünet is része a betegségnek [10]. A nem-motoros tünetek az életminőség mellett a betegek munkaképességét is befolyásolhatják. Jelentős ilyen szempontból például az alvászavar és a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue), nappali aluszékonyság, illetve a koncentrációs képesség csökkenése, a hangulati élet változásai közül pedig a depresszió, a szorongás és az apátia [17]. A Parkinson-kór klinikai stádium beosztását 2015-ben megújították [6], vizsgálataink az előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségeivel foglalkoznak.

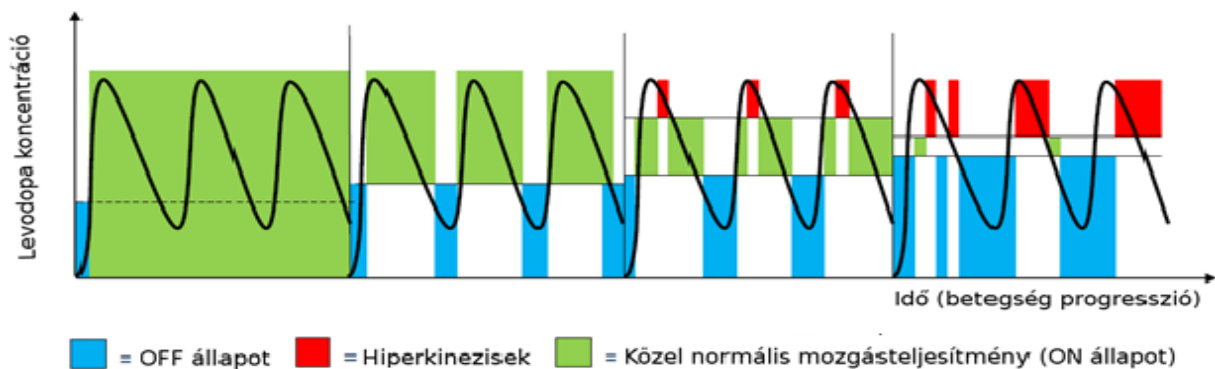
2.2. A LEVODOPA KEZELÉS

A levodopát már több mint 50 éve használják Parkinson-kór kezelésére, mégis még mindig a leghatékonyabb gyógyszer [23]. A levodopa a dopamintermelés előanyaga, aminek a felhasználásával hatékonyabban képesek az idegsejtek a dopamin előállítására. A betegség korai és késői fázisában is alkalmazható, hatása dózisfüggő. [61]

Per os adagolás mellett vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozása észlelhető, ez hosszú távon motoros és nem-motoros komplikációk kialakulásához vezet. (2. táblázat) Korai PK-ban még tartós és jelentős fokú tüneti javulás érhető el, később a levodopa csak egy egyre szűkülő terápiás tartományban képes mellékhatások nélkül jó tüneti hatást elérni. Ennek okai a receptor, sejt, szinaptikus kapcsolatok szintjén zajló reorganizáció, az egyes agyterületek kapcsolati összeköttetésekének a megváltozása. Ezek a folyamatok részben a hullámzó dopaminerg stimulációval, részben a zajló neurodegenerációval vannak összefüggésben. Emellett a betegség előrehaladásával jelentkező az autonómidegrendszeri érintettségnek és az ebből adódó a kiszámíthatatlan gyomorürülésnek is fontos szerepe van. [57, 58,59, 60]

A levodopa szérumszintjének jelentős ingadozását kombinációs gyógyszereléssel (dopaminagonistával és COMT-gátlóval), illetve az egyre gyakoribb, de alkalmanként egyre kisebb dózisú levodopa adagolással is csökkenteni lehet. Minél egyenletesebbé tudjuk tenni a levodopa szérumszintet, annál egyenletesebb lesz a beteg mozgásteljesítménye, azonban egy bizonyos betegség stádiumot elérve optimális per os gyógyszeres terápia mellett sem lehet a motoros fluktuációkat megszüntetni. [61] (2. táblázat).

1. ábra: Mozgásteljesítmény a Parkinson-kór fázisaiban a levodopa vérbeli koncentrációjától függően. (Prof. Dr. Kovács Nobert képanyagából)



2.3. AZ ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓR KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

A késői levodopa komplikációkkal járó stádiumot hívjuk előrehaladott (komplikált) Parkinson-kórnak (1. táblázat). A per os gyógyszerelés felszívódása és hatékonysága kiszámíthatatlanná válik, ami a beteg mozgásteljesítményét is megjósolhatatlanul változékonnyá teheti. A motoros komplikációk definíciójában eltérés tapasztalható a magyar és a nemzetközi gyakorlatban használt meghatározások között. A nemzetközi szakirodalomban diszkinézia alatt a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniát együttesen értik [61,62], míg a magyar irodalomban inkább csak a hiperkinéziseket. Az ON-diszkinézia (levodopa indukált diszkinézia/LID) akaratlan túlmozgás, mely lehet csúcsdózisos vagy bifázisos. A “wearing off” hatástartam rövidülést jelent, a betegség előrehaladtával ugyanaz a gyógyszer dózis rövidebb ideig képes a tüneteket megfelelően javítani [14]. ON-OFF fluktuáció alatt a jó és rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok váltakozását értjük, OFF állapotban a betegség tünetei kerülnek előtérbe és a beteg önállósága is korlátozottá válik. Az OFF disztónia fájdalmas kényszertartás, mely főleg a gyógyszerhatás mentes állapotban jelentkezik. “Delayed ON”-ról beszélünk, ha nagyon későn kezd el hatni a per os bevételt követően a gyógyszer, “No ON” esetében pedig egyáltalán nem vált ki hatást a bevett gyógyszer adag. [8, 14, 15]

Per os gyógyszeres optimalizálásával kezdetben a motoros fluktuáció mérséklése lehetséges. Minél egyenletesebbé tudjuk tenni a szérumszintet, annál egyenletesebb lesz a mozgásteljesítmény is a nap folyamán. Ennek egyik módja, hogy alacsonyabb egyszeri adagokat, de naponta többször alkalmazunk a levodopa készítményből (pl. a nappali időszakban 4 óránként, azaz napi 5-6 alkalommal). Használhatunk dopaminagonista, levodopa és COMT-gátló kombinációt, kiegészíthetjük a kezelést amantadinnal. [15]

A súlyos mértékű fluktuáció esetében optimális per os gyógyszeres terápia sem képes érdemben a betegek tüneteit és életminőségét javítani. Ilyenkor a mély agyi stimuláció, a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés és az apomorfín-pen és pompa alkalmazása segíthet [31]. A mélyagyi stimulációt és a LCIG kezelést a következő fejezetek részletezem. A kiegészítő nem gyógyszeres kezelési lehetőségek közé tartozik a gyógytorna, segédeszközök használata, beszédterápia, a fizioterápia és a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció [68]. A kezelési lehetőségek közül a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott legtöbb hatóanyag és eszközös beavatkozás Magyarországon társadalombiztosítási támogatással elérhető.

	Korai tünetek	Motoros Fluktuáció	Levodopa indukált diszkinézia	Korai levodopa-rezisztens tünetek	Major kognitív zavar, járászavar
Motoros tünetek kezelése					
MAO-B gátló - Rasagilin	+	+	+	+	-
Dopamin-agonista	+	+	+	+	-
(Antikolinerg szerek)	+	+	+	+	-
Amantadin	-	+	+	+	-
Levodopa	+	+	+	+	+
COMT-gátló	-	+	+	+	-
Safinamid	-	+	+	+	-
Nem-motoros tünetek kezelése					
Antidepresszáns	+	+	+	+	+
Melatonin	+	+	+	+	+
CPAP	+	+	+	+	+
Sildenafil, solifenacin	+	+	+	+	-
Clozapin, quetiapin	-	-	-	-	+
Kolin-észteráz gátló	-	-	-	-	+
Fludrokortizon	-	-	-	-	+
Botulinum toxin	-	-	-	-	+
Eszközös terápiák					
Mélyagyi stimuláció	-	+	+	-	-
Ablatív beavatkozások – egyoldali	-	-	-	+	-
LCIG/LECI	-	+	+	+	-
Apomorfin pen és pumpa	-	+	+	+	-
Egyéb					
Mozgásterápia	+	+	+	+	+
Fizikoterápia	+	+	+	+	+
Pszichoterápia	+	+	+	+	+
RTMS	+	+	+	+	+
Beszédterápia	-	-	-	+	+
Pszicho-szociális gondozás	+	+	+	+	+

2. Táblázat: A Magyarországon elérhető fő kezelési lehetőségek PK betegségstádium szerint

A Levodopa indukált diszkinézia a motoros komplikációk közül az életminőséget leginkább negatívan befolyásoló tünet. [63,64] A “zavaró mértékű diszkinézia” kifejezést Hauser és munkatársai alkották meg a betegnapló (következő fejezetben ismertetve)

használata során [9], a definíciójuk szerint az olyan mértékű akaratlan túlmozgásokat értenek a fogalom alatt, ami számottevő diszkomfortot okoz és zavarja a hétköznapi életvitelt. Céljuk az volt, hogy hangsúlyozzák, a diszkinézia nem mindig korlátozza a mozgást, nincs mindig igazi negatív hatása az életminőségre. Természetesen legkedvezőbbnek minden beteg a diszkinézia nélküli ON állapotot tartja, de ha kompromisszumot kell kötni inkább választják az enyhe túlmozgásokat, mint a hypokinetikus (OFF) állapotot. [62] A gyakorló neurológusok próbálják a beteg számára lehető legelfogadhatóbb mozgásteljesítményt elérni a rendelkezésre álló kezelési lehetőségekkel, a klinikai kutatásokban folyamatos törekvés van a LID sikeres kezelésére.

Az előrehaladott Parkinson kór eszközös kezeléseinek (LCIG, apomorfin pumpa és pen, DBS) két fő terápiás célja a diszkinézia mérséklése és az OFF időszakok hosszának csökkentése. Chaudhuri és kollégái hívták fel rá a figyelmet, hogy a zavaró mértékű diszkinézia prevalenciája a tudatosabb, körültekintőbb per os levodopa dozírozás mellett csökken [61]. Habár ezzel a módszerrel a zavaró mértékű diszkinézia megjelenése késleltethető, a dózisznövelés gyakran elengedhetetlen, ahhoz, hogy a beteg a megszokott hétköznapi feladataiban jól tudjon funkcionálni. Testen viselhető napokon át tartó kinetográfiás vizsgálatok során nyert adatok arra utalnak, hogy a per os levodopa spórolással a növekvő OFF periódusok és bradykinesia árán érjük el a diszkinézia mérséklését [65, 66]

2.4 A PARKINSON-KÓR TÜNETEINEK FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS FONTOSABB SKÁLÁK

A Parkinson-kór tünetei változatosak, a motoros tünetek jelenlétének és súlyosságának jellemzésére használt megszokott módszer a neurológiai fizikális vizsgálat. Mivel az így nyert státusz rendszerint vizsgálónként eltérést mutató szöveges formában kerül rögzítésre, nem alkalmas egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra, az eredmények megbízható és objektív módon történő kvantifikálására. Klinikai vizsgálatokban ezért nagy jelentőséget kapott a klinikai pontozó skálák használata. A validált skálák alkalmazásával az objektív tünetek súlyosságát pontszámokká konvertáljuk, illetve a fizikális vizsgálat kivitelezésének a szemlélete egységessé válik, így a különböző centrumok közötti eredmények objektíven összehasonlíthatóak. Emellett a skálák pontszámaiban bekövetkezett változások alapján a terápiás válasz és a betegség progresszió mértéke is megbízható módon mérhető, így alkalmazásuk napjainkban már nemcsak a szponzorált multicentrikus vizsgálatokra

korlátozódik, hanem a mindennapi klinikai rutin részévé is vált. Egy Parkinson-kórban szenvedő beteg állapotfelméréséhez a nem-motoros tünetek, úgymint a depresszió, a szorongás, az alvászavar, az apátia, a neurokognitív zavarok, feltérképezése is hozzátartozik, így az orvos-beteg találkozás kapcsán történő gyors fizikális vizsgálat és rövid szubjektív benyomásnál lényegesen több információ nyerhető, amit fontos megfelelő terápiás döntések meghozatalához.

Hoehn-Yahr Skála

Az eredeti 1967-es Hoehn-Yahr Skála (HYS) [7] alapján definíció szerint 0-5 stádiumot különböztetünk meg:

1. Tünetmentes.
2. Kizárólag féloldali érintettség.
3. Kétoldali érintettség testtartási instabilitás nélkül.
4. Enyhe-közepes fokú érintettség; némi testtartási instabilitás észlelhető, segítséget igényel a retropulziós teszt kompenzációja során, miközben teljesen önellátó.
5. Súlyos fokú érintettség; azonban képes segítség nélkül járni vagy állni.
6. Segítség nélkül kerekesszékekhez vagy ágyhoz kötött.

A betegeket a HYS alapján három súlyossági kategóriába lehet sorolni: enyhe (HYS 1&2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4&5) [7]. Később kifejlesztették az úgynevezett módosított HYS (mHYS, modified Hoehn-Yahr Scale), ahol 1,5 és 2,5 értékkel lehetett az 1-2 és a 2-3 stádiumok közötti átmenetet jelezni. Az MDS állásfoglalása [7] az eredeti HYS alkalmazását javasolja.

Hauser-féle betegnapló

A beteg 3 egymást követő napon át egy táblázatban fél óránként az alábbi kategóriák egyikével jellemzi a saját állapotát [62]:

1. ON állapot túlmozgás nélkül
2. ON állapot enyhe túlmozgással
3. ON állapot zavaró mértékű túlmozgással
4. OFF állapot
5. Alvás

Hauser-féle betegnapló [62, 9] célja a motoros fluktuációk időbeli felmérésére. A három nap átlagából megállapítható az átlagos ON és OFF időszakok hossza. Hátránya a szubjektivitás és a kitöltés során a bizonytalan compliance, emiatt próbálkozások vannak a skála kiváltására testen viselhető kinetográf eszközös vizsgálatokkal. [65, 66]

Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála (UDysRS)

Felépítés[8]:

1. UDysRS 1. -2.: Anamnesztikus rész: A beteg és/vagy gondozója tölti ki. A dyskinesia időtartamát és a különböző tevékenységekre kifejtett hatását vizsgálja betegkérdőív segítségével, a tüneteket a megelőző egy hétre vonatkozóan kell értékelni. A UDysRS második része az OFF-disztónia tüneteire fókuszál. Összesen maximum 60 pont érhető el. [69]
2. Udysrs 3. -4.: Objektív rész: A klinikus tölti ki vizsgálat alapján. A 3. részben négy különböző hétköznapi tevékenység (beszélgetés, ivás, öltözködés és járás) alatt a különböző testtájakon (arcon, nyakon, jobb és bal felső végtagokon, törzsön, jobb és bal alsó végtagokon) megjelenő diszkinézia súlyosságát pontozzuk. A skála negyedik része a diszkinézia okozta objektív károsodás mértékét írja le a felsorolt négy tevékenység, a beszélgetés, az ivás, az öltözködés és a járás során. A UDysRS 3. és 4. része meghatározott videó-protokoll alapján rögzítésre kerül, szükség esetén újból értékelhető [69]

Az Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS), 2008-ban közölték [69]. A UDysRS kifejlesztésének célja az volt, hogy a diszkinézia okozta korlátozottság mértékét, a testrészek szerinti térbeli eloszlást, az időbeli megjelenést, illetve a diszkinézia időtartamát egyszerre mérjék fel, erre egyetlen korábbi skála sem volt alkalmas. A skálát úgy tervezték meg, hogy egyszerre legyen valid, megbízható és a terápiás válaszra érzékeny. A UDysRS magyar nyelvi validációja 2013-ban fejeződött be a korábban említett nemzeti összefogás keretein belül [38].

MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS)

Felépítése [8]:

I. rész: A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (MDS-UPDRS nM-EDL)

II. rész: A mindennapi életvitel motoros tünetei (MDS-UPDRS M-EDL)

III. rész: A motoros tünetek vizsgálata (MDS-UPDRS ME)

IV. rész: A motoros komplikációk vizsgálata (MDS-UPDRS MC)

Egységes szerkezetű skála, az eredeti UPDRS a Movement Disorders Society által továbbfejlesztett változata, amit 2008-ban közöltek [8]. Az MDS-UPDRS adaptációja különböző nyelvekre és kultúrákra a Movement Disorders Society szigorú irányelvei és klinimetriai ellenőrzése alapján történik. A magyar nyelvi validáció 2013-ban fejeződött be [37], a világon a nyolcadik hivatalos idegen nyelvű verzióként került elfogadásra.

Az MDS-UPDRS-ben minden kérdéséhez részletes útmutató és értékelési irányelv tartozik, ami a vizsgálók közötti konkordanciát növeli. Az első és második részt (hat kérdés kivételével) kérdőív formájában a beteg és/vagy hozzátartozója önállóan tölti ki, a további részeket a vizsgáló értékeli.

Az MDS-UPDRS alkalmas a Parkinson-kór főbb motoros és nem motoros tüneteinek globális vizsgálatára [32], a kérdéseket úgy dolgozták ki, hogy a skála megalkotásának időpontjában ismert minden főbb klinikai tünetet feltérképezzen. Emellett nemcsak állapotfelmérésére, hanem a betegség progressziójának nyomon követésére, illetve az alkalmazott kezelések hatékonyságának megítélésére is megbízhatóan használható.

Klinikai gyakorlatban az ON és az OFF állapotok tüneti súlyosságát az úgynevezett „levodopa-tesztrel” állapítjuk meg. A nemzetközi gyakorlathoz igazodva annak érdekében, hogy egy beteg esetében a mély agyi stimuláció lehetősége felmerüljön az MDS-UPDRS III. részén ez 24.5%-os javulást várunk [32].

Az MDS-UPDRS megtartotta a UPDRS egyik legnagyobb előnyét, hogy a Parkinson-kór több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli. Hiánypótló módon foglalkozik a főbb nem-motoros tünetek jelenlétének (I. rész) és a gyógyszeres kezelés szövődményeinek és mellékhatásainak felmérésével (IV. rész). Elkülönítetten vizsgálja a motoros tünetek súlyosságát (III. rész) és az ebből adódó korlátozottság mértékét (II. rész) is.

Az MDS-UPDRS nem kompatibilis a korábbi UPDRS verzióval, mivel az MDS-UPDRS számos olyan tünetet is vizsgál (pl. I. és II. részben dopamin-diszregulációs

szindrómát, szorongást, kóros mértékű fáradékonyságot) és olyan elemeket is tartalmaz (pl. III. részben. lábujj dobolást) melyet a korábbi UPDRS nem. Emellett a pontozási rendszer is eltér. A probléma áthidalására kidolgoztak egy képletet, aminek az alkalmazásával a UPDRS-3 pontszámokból megközelíthetőleg kiszámolható az MDS-UPDRS III pontszám [8]. A klinikai gyakorlatban a UPDRS-3 részén 30 pont felett tekintjük a motoros tüneteket „súlyos” fokúnak; az MDS-UPDRS-en a számítások szerint ez a határ 37-40 pont közöttire tehető a Hoehn-Yahr Stádium értékétől függően [32].

Nem-motoros Tünetek Skála (NMSS)

Az NMSS 30 nem motoros tünet jelenlétét, gyakoriságát és súlyosságát vizsgálja, a következő csoportosítás szerint [70]:

1. kardiovaszkuláris (pl. vérnyomásesés, collapsus)
2. alvászavar és fáradékonyság
3. hangulatzavarok
4. érzékcsalódások
5. figyelem- és memóriazavar
6. emésztőszervi problémák
7. vizeléssel kapcsolatos problémák
8. szexuális élettel kapcsolatos problémák
9. egyéb problémák (pl. fájdalom, íz- és szagérzékelés zavarai, testsúlyváltozás és veritékezés)

A Non-Motor Symptoms Study Group fejlesztette ki a skálát. Az egyes kérdésekben a pontszámot a tünet gyakoriságának és súlyosságának a szorzatából számítjuk. Ha egy tünet sosem fordul elő, akkor a súlyossága 0, így a számított pontszám is 0 lesz.

Az NMSS skála hatékonyabban képes a nem motoros tünetek tekintetében a kezelés hatékonyságát jellemezni, mint például az MDS-UPDRS első része [10, 70]. Ennek a háttérében az állhat, nemcsak a súlyosságban bekövetkező javulást méri, hanem az időbeli javulást, gyakoriság változást is.

Parkinson-kór Kérdőív - PDQ-39

A PDQ-39 a Parkinson-kórra nézve specifikusan méri fel az egészséggel-kapcsolatos életminőséget. A PDQ-39 kérdéseiben az életvitel nyolc területét vizsgálja [10]:

1. a mozgékonytságot
2. a mindennapi tevékenységeket
3. az érzelmi jólétet
4. a stigmát
5. a szociális támogatás igényét
6. a gondolkodási képességeket
7. a kommunikációt
8. a testi diszkomfortot

A nyolc területen elért átlagpontszám definiálja a PDQ-39 SI (Összesítő index/Summary index) értéket, amivel jellemezhetjük a globális életminőséget. Parkinson-kórban a PDQ-39-et alkalmazzák a leggyakrabban az életminőséget felmérő skálák közül [11]. A betegek a kérdéseket önállóan töltik ki. A PDQ-39-et több mint 60 nyelven, többek között magyar nyelven is validálták [71].

A PDQ-39 skála nyolc alegységének 1-1 reprezentatív kérdéséből létrehoztak egy rövidített változatot (PDQ-8), mely hasonlóan a PDQ-39-hez, az életminőséget a nyolc témakörben elért pontszámok átlagával jellemzi [13].

EuroQol EQ-5D

Az EQ-5D egy általános, nem betegség-specifikus életminőség skála, mely a mozgászavarok esetében is jól alkalmazható [13, 73].

Felépítése:

1. Első rész: Az életminőség öt területét vizsgálja: a mozgékonytságot, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy lehangoltság mértékét. A skála alapján a betegek életminőségét egy jelző pontszámmal jellemezhetjük (EQ-5D index). [72]

2. Második rész: egy vizuális analóg skálát tartalmaz, ezen a betegnek saját magának kell az egészségügyi állapotát jellemeznie (EQ-VAS skála: 0-100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot). [72]

Az EQ-5D nemcsak a terápia hatékonyságának követésére alkalmas [73,75] hanem használják az egészséggel kapcsolatos közgazdasági és költséghatékonysági számítások elvégzésére is [74].

3. CÉLKITŰZÉSEK

A levodopa indukált diszkinézia az egyik legzavaróbb tünet az előrehaladott Parkinson-kórban, célzott vizsgálatára korábban kevés eszköz állt rendelkezésre. A Movement Disorders Society felhívta a figyelmet a UPDRS gyenge pontjaira, és 2008 óta helyette a továbbfejlesztett, klinimetricusan validált MDS-UPDRS skála [32], illetve a diszkinézia felmérésére a Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) használatát javasolja. Nemzetközi tanulmányok [8], is alátámasztják, hogy a korábbi skálákkal szemben (Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Rating Scale, 26-item Parkinson's Disease Dyskinesia scale, patient diaries, modified Abnormal Involuntary Movements Scale, Rush Dyskinesia Rating Scale, Clinical Global Impression) a UDysRS jobban méri fel a dyskinesia életvitelre gyakorolt hatásait. A nemzetközi validálási protokollnak köszönhetően sok nyelvre fordították le, azonban 2017-ig a UDysRS használata nem szerepelt sem a LCIG kezeléssel sem a DBS kezeléssel kapcsolatos publikációkban. Az előrehaladott Parkinson kezelési lehetőségeinek klinikai vizsgálata során a fent említett két skála használatával az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. Az LCIG kezelés hatékonyságának vizsgálata a diszkinézia tekintetében

A LCIG kezeléssel számos adatot gyűlt össze a hatékonyság és a biztonságosság tekintetében [21-23]. Az összes hosszú távú vizsgálat drámai javulást mutat az egészséggel kapcsolatos életminőségben, azonban a mindennapi életvitellel összefüggő eredmények nem egybevághatók. Egyes vizsgálatokban javult az életminőség a motoros teljesítmény tekintetében [23-26], más vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget [27-28], továbbá voltak olyan vizsgálatok is, ahol rosszabb pontszámokat kaptak a kiinduláshoz képest [31]. Ezeknek az ellentmondásoknak részben módszertani magyarázata van, ugyanis kizárólag a UPDRS-2 skálát használták az életvitel változásának felmérésére. Az LCIG kezeléssel foglalkozó nagy nemzetközi tanulmányok cikkünk megjelenéséig nem közöltek adatokat ennek a skálának a használatával. Emellett általánosan elfogadottnak tekintik, hogy a LCIG kezelés javítja a motoros fluktuációkat, azáltal, hogy növeli a dyskinesia nélküli ON periódus időtartamát és csökkenti az OFF periódusok hosszát [26, 27, 30, 33, 34]. Erre vonatkozó következtetéseket ezidáig a Hauser betegnapló és a UPDRS-4 skálák alapján nyertek.

2. Subthalamicus DBS kezelés hatékonyságának vizsgálata a diszkinézia tekintetében

Habár számos tanulmány vizsgálta Parkinson-kórban a DBS kezelés a motoros, nem-motoros tünetekre és az életminőségre (HRQoL) gyakorolt pozitív hatásait [24, 56, 16], kevesebb adat áll rendelkezésre a diszkinéziával kapcsolatban. DBS kezelést hivatalosan 2020-ben fogadta el az FDA a diszkinézia kezelésére, a subthalamicus mag és a globus pallidus internus a két leggyakoribb target. Feltételezések szerint STN mély agyi stimuláció esetén a kezelés aktív diszkinéziát csökkentő hatása kisebb mértékű, mint GPi DBS kezelésben, azonban a jelentősen csökkenthető per os gyógyszerdózis (LED) önmagában további javulást eredményez. Metaanalízisek szerint nincs szignifikáns különbség két target hatékonyságában a diszkinézia kezelésében [76], azonban a nagy nemzetközi tanulmányok a UPDRS skálák adatait használták ezidáig.

A DBS kezelés hatékonyságának kulcsfontosságú alappillére a műtéti tervezés és kivitelezés, értekezésem harmadik részében a műtéti tervezés szempontjából fontos kutatásunkat foglaltam össze:

3. A subthalamikus mag célkoordinátáinak összehasonlítása 1 és 3 Tesla MRI vizsgálattal mély agyi stimulációs műtétek tervezése során

A mély agyi stimuláció műtétek hatékonyságát befolyásolhatja, hogy műtét során célzási hibák alakulhatnak ki. Több tényező is vezethet ilyen célzási hibához, ezek közül egy a műtéti tervezéshez készült MRI vizsgálat során létrejövő mágneses térben kialakuló geometriai disztorzió. A célzási hibák több milliméteres eltérést is jelenthetnek a kijelölt célponthoz képest. A mágneses erőterek növelése a disztorzió további fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet [85] Közleményünk célja az volt, hogy mély agyi stimulációs műtétek tervezése kapcsán ugyanazon betegen különböző mágneses térerőben (1 és 3T) készült MRI felvételeken összehasonlítsuk az általunk direkt morfológiai célkijelöléssel, valamint a tervező szoftver által automatikusan megadott célterületek (közleményünkben az STN) stereotaxiás célkoordinátáit.

Az egyes klinikai vizsgálatok eredményeit különálló fejezetben foglalom össze, mivel a vizsgált betegpopuláció és az alkalmazott módszerek egymástól eltérnek.

4. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESZTINÁLIS GÉL KEZELÉS HATÁSA A DISZKINÉZIÁRA

A fejezet alapjául szolgáló közlemény:

LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL CAN IMPROVE BOTH MOTOR AND NON-MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING IN PARKINSON'S DISEASE: AN OPEN-LABEL STUDY Annamária Juhász , MD; Zsuzsanna Aschermann , MD, PhD; Péter Ács, MD; PhD; József Janszky, MD; DSc; Márton Kovács, BHSc, Attila Makkos, BHSc, Márk Harmat, MD; Dalma Tényi, MD; Kázmér Karádi, MD, PhD; Sámuel Komoly, MD, DSc; Annamária Takáts, MD, Adrián Tóth, MD; Helga Nagy, MD; Péter Klivényi, MD, DSc; György Dibó, MD; Livia Dézsi, MD; Dénes Zádori, MD, PhD; Ádám Annus, MD; László Vécsei, MD; DSc, Lajos Varannai, MD; Norbert Kovács, MD, PhD Parkinsonism and Related Disorders (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis>.

4.1. LEVODOPA/CARBIDOPA INTESZTINÁLIS GÉL KEZELÉS (LCIG)

Az LCIG (forgalmazói néven Duodopa©) kezelés 2004 óta elfogadott kezelés az Európai Unióban, indikációját a motoros komplikációk (zavaró mértékű diszkinézia, megjósolhatatlan OFF és az ebből adódó életminőség csökkenés) képezik. Magyarországon az LCIG kezelés 2011 óta társadalombiztosítási támogatással elérhető. Míg az idősebb életkor, a vasuláris encephalopathia, agyi atrophia és a minor kognitív zavar a DBS kezelést már kontraindikálja, ilyen esetekben LCIG kezelés még végezhető. [15].

A kezelés során egy szabályozható pumpa segítségével PEG-en keresztül a gél állagú levodopát (levodopa/carbidopa gélt) folyamatosan és egyenletesen adagolnak a felszívódás helyére a vékonybélbe (4. táblázat), így megkerülve a kiszámíthatatlan gyomorürülés problémáját. Törekednek rá, hogy az adagolás minél pontosan abban a dózisban történjen, ami elegendő és elégséges a jó mozgásteljesítményhez, így a levodopa vérbeli koncentrációja nem ingadozik nagy mértékben. Azáltal, hogy a levodopa vérbeli koncentrációja közel állandó marad, a megjósolhatatlan ON-OFF fluktuációk javulnak, ritka esetekben akár meg is szűnnek. Emellett a diszkinézia súlyossága, a lefagyások és a OFF disztónia előfordulása és súlyossága is jelentősen javulhat. [26]

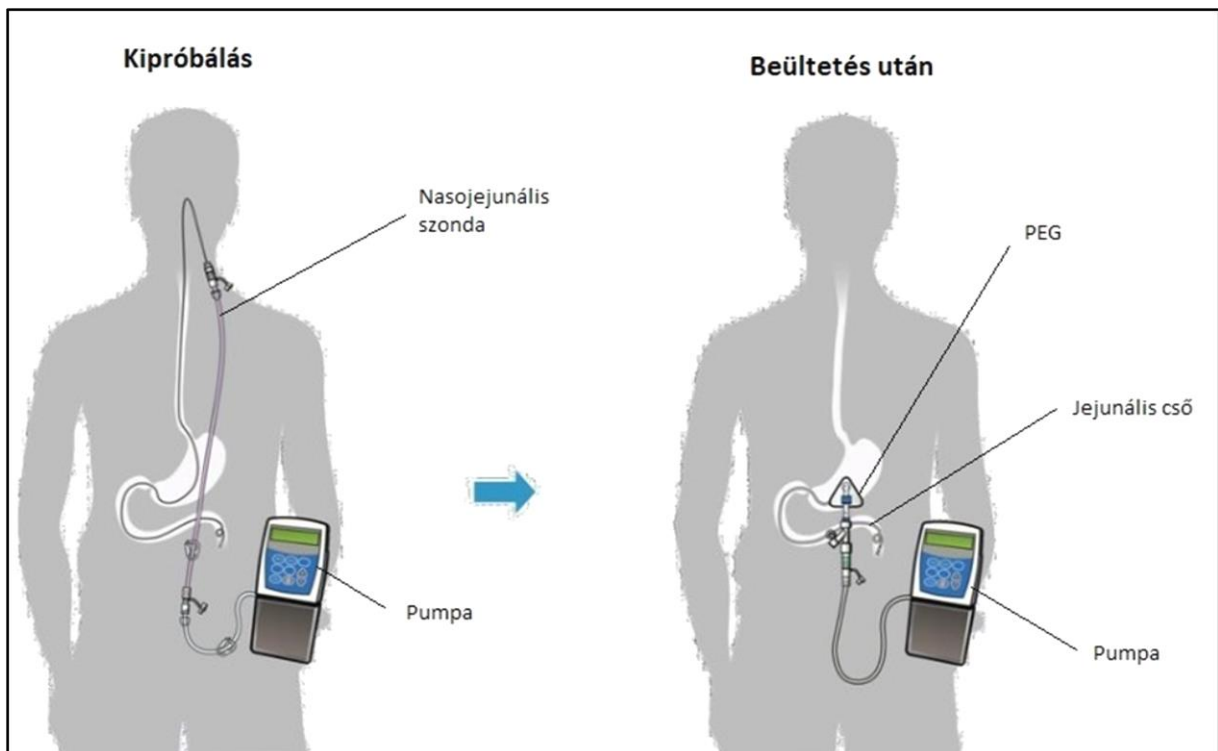
A LCIG kezelés alkalmazás kontraindikációi:

- Szűkzugú glaucoma
- Súlyos szívelégtelenség
- Súlyos szívritmuszavar
- Akut stroke
- Melanoma malignum
- Olyan állapotok, amelyekben kontraindikált az adrenerg szerek alkalmazása, pl. pheochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-kór.
- MAO-A-gátlók együttes alkalmazása – súlyos orthostasis (csak gyártó által ajánlott dózisban szelektív MAO-B-gátlóval)

3. táblázat [15]

PEG/J szerelék egy olyan kis átmérőjű műanyag csőrendszer, mely a PEG-ből (perkután endoszkópos gasztrosztómia) és a jejunális csőből (tubus) áll (2. ábra). A levodopa/carbidopa gélt a hasfalon és a gyomron keresztül vezetve közvetlenül a duodenumba vagy a jejunum felső szakaszába juttatja. A pumpa alapvetően két részből áll, egyrészt a gyógyszeradagolásért felelős elektronikából, ami a beállításoknak megfelelően adagolja a gyógyszert, illetve a kazettából, ami a napi gyógyszeradagot tartalmazza és naponta cserélendő. [23]

A Duodopa© pumpa segítségével a gyógyszerdózis beállítást az egyéni igényeknek megfelelően lehet alakítani. Az adagolás pontos beállítása többnapos tesztelési folyamat, a klinikai gyakorlatban ez általában még a nasojejunális tesztelés fázisában zajlik. A nasojejunális tesztelés fázisában a PEG még nem került beültetésre, amennyiben bármilyen okból a beteg elégedetlen a terápia eredményével, dönthet úgy, hogy nem szeretné a beavatkozást. Ha a percutan endoszkópos gastrostomia valamilyen oknál fogva nem kivitelezhető, szóba jönnek a radiológiai módszerrel végzett gastrojejunostomia és a sebészeti implantáció. A kezelés multidiszciplináris közreműködést igényel, a betegszelekció, dózisztitrálás, beteggondozás neurológus szakorvosi kompetencia, emellett a gastrostomia kialakítás, sztomagondozás során fontos szerep jut a gasztroenterológus szakorvosnak, a Parkinson és Duodopa© nővéreknek is. [24]



2. ábra: A LCIG (Duodopa©) pumpa és az adagoláshoz szükséges csőrendszer (Forrás: a gyártó képanyagából, szerkesztett kép)

A kezdő dózist a korábban szedett gyógyszerek levodopa equivalentis dózisa (LED) alapján számoljuk ki. Az ébredést követően egyszerre egy nagyobb mennyiségű - úgynevezett reggeli adag (5-10 ml) Duodopa© gélt alkalmazunk, ez a csőrendszer feltöltésére szolgál, illetve segít a terápiás levodopa szérumszint gyors elérésében. Ez az mennyiség hozzávetőleg 100-200 mg levodopa hatóanyagú per os gyógyszernek felel meg, ami elegendő, ahhoz, hogy a beteg a reggeli OFF állapoton túllendüljön és a mozgás „beinduljon”. Ezt követően a nap során fenntartó adag kerül alkalmazásra az alkalmazási előirat javaslata alapján az esetek nagy részében napi 16 órán át. Átlagosan 1-7 ml/óra sebességgel zajlik a folyamatos adagolás, ami 20-140 mg/óra dózisonak felel meg. Ez az állandó folyamatos gyógyszeradagolás felelős a folyamatos, stabil levodopa szérumszintért. Stabil szérumszint mellett az ON időtartamok hossza nő, a diszkinéziával járó ON időtartamok hossza csökken, az OFF epizódok száma és időtartama a minimalizálódik, azonban az esetek nagy többségében optimálisan beállított kezelés mellett sem lehet tökéletesen egyenletes mozgásteljesítményt elérni. Szükség lehet arra, hogy a fenntartó adag mellett extra adag gyógyszert adjon be a beteg magának, amennyiben a beteg úgy ítéli meg, hogy a mozgás rosszabbá vált, például nagyobb mennyiségű fehérjét tartalmazó étel elfogyasztását vagy nagyobb fizikai aktivitást követően. [22-26]

A LCIG-kezelés bármikor leállítható, ilyenkor a PEG-et és a jejunális tubust eltávolítják és hagyják begyógyulni a sebet. A kezelést per os alkalmazható levodopa tartalmú gyógyszerrel folytatják.

4.2. A MAGYAR DUODOPA REGISZTER

A Magyar Duodopa Regisztert (LCIG01) a Pécsi Tudományegyetemen alapították kereskedelmi céloktól és befolyástól függetlenül. Mára már az összes LCIG kezelést végző magyar mozgászavar centrum (SOTE, SZOTE, Miskolci Kórház) kapcsolódott a működéséhez, ezáltal egy klinikai és kutatási célokat is szolgáló multicentrikus regiszter jött létre (OGYI/47439-6/2013), melynek fő célkitűzése, hogy értékelje a LCIG kezelés hatékonyságát és biztonságosságát a magyar betegek körében. A Magyar Duodopa Regiszter adatait felhasználva elemeztük, hogy a LCIG kezelés javítja-e az életvitelt és a diszkinéziát előrehaladott Parkinson-kórban egy év kezelés után.

4.3. MÓDSZEREK

Betegek

Prospektív, nyílt, multicentrikus vizsgálatunkba 34 LCIG kezelésben részesülő beteget vontunk be a Magyar Duodopa Regiszterből. 19 férfi és 15 nő szerepelt a study-ban, az átlag életkor 67 ± 6 év volt, betegségstartam 12 ± 5 év volt. 19 beteg a rigid-akinetikus formakörbe tartozott, 15-nek volt kevert típusú Parkinson-kórja. Minden beteg teljesítette a UK Brain Bank Parkinson kór kritériumait. Az előrehaladott Parkinson-kór kezelésére vonatkozó irányelveket követve a LCIG kezelés indikációja optimális per os gyógyszeres terápia mellett jelentkező súlyos motoros fluktuációk voltak [36].

Felvett skálák

A betegeket 2 alkalommal vizsgáltuk, a kezelés megkezdése előtt közvetlenül és 12 hónap múlva. A Parkinson kór tüneteinek általános súlyosságát az MDS-UPDRS magyar nyelven validált változatával mértük fel [37]. A diszkinézia súlyosságát és hatását az életminőségre a Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) a magyar nyelven validált

verziójával vizsgáltuk [38]. Emellett használtuk a Hauser betegnaplót, hogy mérjük az átlagos ON időt, illetve diszkinézia időtartamát [39]. A Patient's Global Impression–Severity scale (PGI-S) szubjektív képet ad a beteg részéről a betegség általános súlyosságáról.

4. Táblázat: A vizsgált populáció jellemzői a vizsgálat kezdetekor:

		átlag / darabszám	SD / százalék	Medián	Percentilis 25	Percentilis 75
Kor (év)		67	6	69	63	72
Betegségtartam (év)		12	5	12	9	15
Levodopa kezelés (év)		10	6	9	6	12
Fluktuációk fennállása (év)		4	3	4	2	6
Iskolázottság (évek számában)		14	3	15	11	16
Nem	Férfi	19	55.9%			
	Nő	15	44.1%			
Betegségtípus	Rigid/akinetikus	19	55.9%			
	Kevert	15	44.1%			
Domináns kéz	Jobb	31	91.2%			
	Bal	3	8.8%			
Hoehn-Yahr pontszám	2	9	26.5%			
	3	18	52.9%			
	4	6	17.6%			
	5	1	2.9%			
Levodopa szedés		34	100.0%			
Dopamin agonista szedés		21	61.8%			
MAO gátló szedés		7	20.6%			
COMT gátló szedés		26	76.5%			
Anticholinerg szer szedése		34	100.0%			
LED (mg)		1000.2	577.6	940.0	700.0	1155.0
Dopamin agonista LED (mg)		256.3	264.3	240.0	0.0	400.0
Összes gyógyszer LED (mg)		1376.5	604.5	1155.0	910.0	1515.0

Rövidítések: LED = levodopa-equivalens dózis; SD = standard deviáció

A nem motoros (alvással összefüggő, cardiovascularis, kognitív, hangulat, hallucinációk, gastrointesztinális, vegetatív) tünetek felmérésére a Non-Motor Symptoms Scale-t (NMSS) használtuk. Az alvászavar további vizsgálatára a Parkinson-kórra specifikus Parkinson's Disease Sleep Scale második verzióját (PDSS-2) alkalmaztuk. [40]. A napközbeni aluszékonytságot az Epworth Álmoság skála segítségével határoztuk meg [40]. Neuropszichológiai tesztekkel vizsgáltuk a depressziót (Montgomery Depression Scale) és a kognitív teljesítményt (Montreal Cognitive Assessment, MoCA [41] and Mini-

Mental Status Examination, MMSE [42]). Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a magyarnyelven validált PDQ-39 and EQ-5D skálákkal határoztuk meg [13].

Mivel a statisztikai szignifikancia bizonyítása nem elégséges a klinikai jelentőség bizonyítására, a terápiás válasz értékelésekor figyelembe vettük minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (Minimal Clinically Important Difference, MCID) alatt azt a legkisebb mértékű változást értjük, amit a beteg és a klinikus már észrevesz és gyakorlati szempontból már lényegesnek vélelményez. [46-47]

4.4. STATISZTIKA

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 23.0.1 -es verziójával (IBM Inc., Armonk, NY, USA) végeztük. Mivel az adatok nem követték a normál eloszlást, ezért nem parametrikus Friedman-tesztet használtunk a statisztikai különbségek meghatározására, míg a Wilcoxon előjel tesztet a kiindulás és a 12. hónapos adatok összehasonlítására. A kategorikus változókhoz Chi2-próbát használtunk. A statisztikai szignifikancia szintjének 0,05-t tekintettük. McNemar teszt segítségével vizsgáltuk a dichotom változóknak (pl. az alvás problémák hiánya vagy jelenléte). A bekövetkező változás nagyságát a hatásmérték mutatóval (hatásnagyság, effect size) jellemeztük. [55, 77]

4.5. EREDMÉNYEK (5. táblázat)

A követés során egy éve elteltével az átlagos levodopa dózis 1222.4 ± 667.0 mg/nap volt, 3 esetben 24 órás LCIG kezelés, 31 esetben 16 órás nappali kezelés történt. Összesen 7 esetben volt szükség kombinált kiegészítő gyógyszeres kezelésre. Az éjszakai motoros tünetek kezelésére, 3 beteg vízdékvény levodopa, 5 beteg pedig 100-200 mg levodopa/carbidopa/ entacapon tablettát vett be lefekvés előtt. A nem-motoros tünetek kezelésére a korábban megkezdett dopamin agonista kezelés alacsony dózisban való folytatására időnként szükség volt, 2 beteg 4-6 mg ropinirol, 1 beteg 1,05 mg pramipexol, 1 beteg pedig 4 mg rotigotin alkalmazását folytatta az LCIG terápia mellett.

Az MDS-UPDRS motoros tüneteket vizsgáló részében nem tapasztaltunk számottevő különbséget, a skála további részeiből nyert adatok azonban jelentős változásokat mutattak. Az MDS-UPDRS I. része, a mindennapi életvitel nem-motoros

tünetei tekintetében az összpontszám 20-ról (median, IQR:14-23) 16-ra csökkent (median, IQR:12-20, $p=0.044$). A mindennapi életvitel motoros tünetei tekintetében a pontszám 24-ről (median, IQR:20-29) 18-ra javult (median, IQR:13-25, $p=0.025$). A bekövetkezett változás meghaladta az MCID értékeket, az általunk kimutatott javulás nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentős fokú. A UDysRS összpontszám 47-ről (median, IQR:36-54) 34-re (median, IQR:21-45, $p=0.003$) csökkent, habár ez a változás csak tendenciózus, közepes hatásmérték mutatóval (0.47), mind az ON és az OFF diszkinézia hatása az életvitelre UDysRS 1&2) szignifikánsan javult, nagy hatásmérték mutatóval (effect size: 0.67-0.69).

A PGI-S alapján szignifikánsabban kevesebb beteg jelentettségű betegséget a követés során (11 vs. 20, $p=0.049$, McNemar teszt). A betegség súlyosságának további vizsgálatára felvett HYS észlelt javulás nem érte a statisztikai szignifikanciát ($p=0.095$). A Hauser-betegnaplók elemzéséből nyert adatok alapján a median OFF idő lényegesen csökkent 5.0 órától (IQR: 4.0-9.0) 0.5 órára (IQR: 0.0-1.8, $p=0.001$). A „jó időszak” (diszkinézia nélküli ON és nem zavaró diszkinéziával járó ON idő összesítése) 8.0 órától (IQR: 6.0-10.5) 14.8 órára nőtt (IQR: 13.0-15.5, $p=0.001$, effect-size=0.87).

Az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) pontszáma 35.4-ről (IQR: 26.9-50.3), 27.0 (IQR: 21.3-31.4) pontra javult ($p=0.003$, effect-size=0.75) a PDQ-39 Summary Index alapján. Az EQ-5D index érték 0.518-ről (IQR: 0.393-0.604), 0.629-re (IQR: 0.543-0.691, $p=0.043$, effect-size=0.52) javult.

LCIG kezelés mellett a nem motoros tüneteket nézve a NMSS összpontszám ($p=0.027$, effect-size: 0.56), illetve a kardiovaszkuláris és a hangulat szekcióban (effect-size: 0.56-0.60) statisztikailag és klinikailag is szignifikáns javulást történt. Az éjszakai alvás minősége szignifikánsan javult, a PDSS-2 összpontszám 25-ről (IQR: 19-34) 20 pontra (IQR: 14-29) csökkent ($P=0.042$, effect-size=0.34). A vizsgálat kezdetekor 15 beteg jelzett alvásproblémát (PDSS-2 ≥ 11 pont), egy éves követés után, már csak 7 beteg ($p=0.021$, McNemar test). LCIG kezelés előtt 19 beteg számolt be nappali aluszékonyaságról (ESS ≥ 8 pont), a követés során már csak 12 beteg jelzett ilyen panaszt ($p=0.289$, McNemar test). Az ESS és a MoCA tesztek pontszámai nem mutattak jelentős változást, a MADRS alapján a depresszió javult, a pontszám 19-ről (IQR: 14-23) 15-re (IQR: 12-19) csökkent ($p=0.047$, effect-size: 0.51), ez a változás meghaladta az MCID értéket.

Mellékhatások (6. táblázat)

A nemzetközi vizsgálatok adataihoz hasonló mellékhatás profilt kaptunk. Valamilyen adverz esemény a betegek 88%-át érintette, ez más, egy éves követést alkalmazó vizsgálatok eredményeivel összehangban van (77% [121], 92% [22]). Túlnyomó részben az implantáció, vagy a sztómával kapcsolatos szövődeményekkel találkoztunk, főleg az implantáció utáni első két hétben. A súlyos mellékhatás más tanulmányokhoz hasonlóan (23%-32% [21-24]) lényegesen ritkábban fordult elő (20.6%) Egy beteg sem lépett ki a vizsgálatból, mellékhatás miatt nem kellett kezelést felfüggeszteni. Nemzetközi tanulmányokban a lemorzsolódás változó volt, 4.2%-38.8% között mozgott [21-24]. Az első évben 4 betegnél volt szükség a PEJ szonda cseréjére.

5. táblázat: A klinikai tünetek, az életvitel és az egészséggel kapcsolatos életminőség alakulása.

		Kiindulás					1 év követés után					Statisztika	
		Átlag / db	SD	Medián	Percentilis 25	Percentilis 75	Átlag / db	SD	Medián	Percentilis 25	Percentilis 75	p-érték	Hatás-nagyság
MDS-UPDRS	MDS-UPDRS nM-EDL	19.7	6.9	20	14	23	16.7	6.9	16	12	20	0.044	0.51
	MDS-UPDRS M-EDL	23.9	6.2	24	20	29	19.4	9.0	18	13	25	0.025	0.57
	MDS-UPDRS ME	42.5	16.0	45	29	57	45.3	16.4	42	35	53	0.354	0.24
	MDS-UPDRS MC	10.4	4.0	11	8	14	7.5	4.0	7	5	10	0.002	0.77
	4.1 Diszkinéziával töltött idő	2.8	1.1	3	1	3	2.1	1.2	2	1	2	0.045	0.32
	4.3. OFF állapot időtartama	1.9	0.9	2	1	3	1.2	0.8	1	1	2	0.002	0.77
	MDS-UPDRS Összpontszám	96.4	20.6	98	84	111	89.2	27.5	83	68	108	0.049	0.46
UDysRS	UDysRS 1 ON diszkinézia	20.5	8.6	23	17	26	14.5	9.3	14	10	22	0.008	0.67
	UDysRS 2 OFF disztónia	9.5	4.7	11	6	14	6.3	4.2	6	4	9	0.008	0.67
	UDysRS 3 Objektív súlyosság	9.9	5.2	10	8	12	6.9	5.2	8	0	12	0.063	0.47
	UDysRS Mozgáskorlátozottság ⁴	6.0	3.1	6	4	9	3.8	3.0	4	0	6	0.007	0.69
	UDysRS Összpontszám	45.9	16.7	47	36	54	32.1	17.3	34	21	45	0.003	0.76
HRQoL	Schwab-England Skála	60.0	17.3	60	50	80	67.4	17.3	70	60	80	0.524	0.16
	EQ-5D index érték	0.483	0.243	0.518	0.393	0.604	0.561	0.270	0.629	0.543	0.691	0.043	0.52
	EQ-5D Vizuális Analóg Skála	51.0	18.4	50	40	60	60.8	14.4	60	50	70	0.011	0.64
	PDQ-39 Mobilitás	55.7	27.5	56.3	33.8	77.5	45.0	25.6	40.0	25.0	67.5	0.027	0.56
	PDQ-39 Mindennapi életvitel	47.1	21.3	50.0	29.2	64.6	35.1	24.4	29.2	16.7	41.7	0.003	0.76
	PDQ-39 Emocionális jóllét	42.2	22.6	41.7	22.9	60.4	34.2	20.7	25.0	20.8	45.8	0.038	0.53
	PDQ-39 Stigma	42.6	29.3	40.7	12.5	62.5	24.2	23.2	18.8	6.2	31.2	0.000	0.94
	PDQ-39 Szociális támogatottság	14.8	15.4	8.3	8.3	25.0	10.6	12.4	8.3	0.0	16.7	0.434	0.20
	PDQ-39 Kognitív teljesítmény	30.1	18.4	25.0	18.8	43.8	23.1	13.9	18.8	12.5	37.5	0.054	0.49
	PDQ-39 Kommunikáció	28.1	20.5	16.7	16.7	37.5	22.5	21.0	16.7	8.3	33.3	0.022	0.58
	PDQ-39 Fizikális diszkomfort	47.4	20.9	41.7	29.2	70.9	42.2	23.3	41.7	25.0	58.3	0.163	0.35
PDQ-39 SI Összesítő index	38.5	14.9	35.4	26.9	50.3	29.6	13.6	27.0	21.3	31.4	0.003	0.75	

Nem-motoros tünetek	Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála	18.2	7.2	19	14	23	15.4	6.2	15	12	19	0.047	0.51
	PDSS-2	27.2	10.5	25	19	34	23.2	12.0	20	14	29	0.042	0.34
	Epworth Álmoság skála	9.1	4.8	8	6	14	8.1	4.6	7	4	11	0.225	0.31
	Lille Apátia pontozó Skála	-19.0	10.0	-19	-29	-13	-20.4	7.4	-22	-26	-14	0.807	0.06
	NMSS Kardiovaszkuláris zavarok	5.4	3.2	5	4	8	3.8	5.3	2	0	4	0.018	0.60
	NMSS Alvás problémák	19.8	7.5	19	16	24	17.3	9.5	16	12	23	0.117	0.40
	NMSS Hangulat zavarok	24.4	17.4	24	10	34	18.3	11.6	16	12	26	0.029	0.56
	NMSS Hallucináció	3.3	5.7	1	0	3	2.1	3.7	0	0	2	0.453	0.19
	NMSS Memória problémák	7.3	6.2	6	2	12	6.1	6.5	4	0	10	0.056	0.49
	NMSS Gasztrointesztinális zavarok	8.4	7.1	6	4	13	6.5	7.8	4	0	14	0.151	0.36
	NMSS Vizeleési zavar	10.9	6.6	11	8	15	10.7	7.8	8	4	16	0.885	0.04
	NMSS Szexuális diszfunkció	2.8	4.8	0	0	4	1.5	4.8	0	0	0	0.092	0.43
	NMSS Egyéb	6.6	5.7	6	2	10	5.7	6.6	2	0	10	0.446	0.19
NMSS Összpontszám	88.9	40.3	88	60	106	72.0	32.2	69	49	99	0.027	0.56	
Beteg-napló	ON idő diszkinézia nélkül (óra)	4.9	2.8	4.0	3.5	6.0	10.0	4.6	10.8	8.3	13.8	0.011	0.65
	ON idő enyhe diszkinéziával (óra)	3.6	2.5	3.0	2.0	5.0	4.0	4.4	3.4	0.5	5.3	0.624	0.12
	ON idő súlyos diszkinéziával (óra)	1.8	1.7	2.0	0.0	2.5	0.4	1.6	0.0	0.0	0.0	0.034	0.54
	OFF idő (óra)	6.3	3.6	5.0	4.0	9.0	1.0	1.3	0.5	0.0	1.8	0.001	0.87
	Jó állapot (óra)	8.5	3.2	8.0	6.0	10.5	14.0	2.8	14.8	13.0	15.5	0.001	0.87
	Nappali alvás (óra)	0.7	1.1	0.0	0.0	1.0	0.9	1.0	1.0	0.0	1.5	0.147	0.37
	Éjszakai alvás (óra)	6.6	1.5	6.5	6.0	7.0	7.7	1.7	7.5	6.8	8.8	0.043	0.51
Kognitív	MMSE	26.7	2.3	27	26	28	26.4	2.0	27	25	27	0.566	0.15
	MOCA	21.4	3.6	22	19	24	21.9	3.4	22	20	25	0.160	0.36

Nem korrigált p-értékek szerepelnek. A *-gal jelölt értékeknél Wilcoxon teszt helyett Chi-négyzet próbát végeztünk. Rövidítések: HRQoL = Health-related Quality of Life; MC = A motoros komplikációk vizsgálata (MDS-UPDRS IV.rész); MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ME = : A motoros tünetek vizsgálata (MDS-UPDRS III rész); M-EDL A mindennapi életvitel motoros tünetei (MDS-UPDRS II. rész); nM-EDL = : A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (MDS-UPDRS I. rész); NMSS= Non-motor Symptoms Scale; PD = Parkinson's disease; PDSS-2 =Parkinson's Disease Sleep Scale második verziója; SD = standard deviáció; UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale; MMSE = Mini-Mental Status examination , MOCA = Montreal Cognitive Assessment

6. táblázat. A LCIG kezeléssel összefüggő adverz események (AE)

Kategória	Nemkívánatos esemény megnevezése	Összes komplikáció		Korai posztoperatív komplikációk (≤2 hét)		Késői komplikációk (>2hét)	
		Betegek száma	Százalék	Betegek száma	Százalék	Betegek száma	Százalék
	Legalább egy AE	30	88.2%	28	82.4%	14	40.2%
	Legalább egy súlyos nemkívánatos esemény	7	20.6%	5	14.7%	6	17.6%
	LCIG kezelés abbahagyása	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Gyógyszerrel-összefüggő	Súlycsökkenés	5	14.7%	0	0.0%	5	14.7%
	Hallucináció/zavartság	4	11.8%	1	2.9%	4	11.8%
	Szimptomás orthostasis	3	8.8%	1	2.9%	3	8.8%
	Polineuropátia	2	5.9%	0	0.0%	2	5.9%
	Impulzus kontroll zavar	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Dopamin diszregulációs szindróma	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
PEG-implantációval összefüggő	Hasi fájdalom	24	70.6%	24	70.6%	4	11.8%
	Injekció beadás helyén infekció (lokális)	5	14.7%	4	11.8%	1	2.9%
	Posztoperatív sebfertőzés	3	8.8%	3	8.8%	0	0.0%
	Peritonitis	2	5.9%	2	5.9%	0	0.0%
Sztómával kapcsolatos	Sztóma infekció (műtéttől független)	3	8.8%	0	0.0%	3	8.8%
	Granulóma	8	23.5%	0	0.0%	8	23.5%
	„Buried bumper” szindróma	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Műszerrel kapcsolatos	Intestinális cső elzáródás	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Intestinális cső diszlokáció	3	8.8%	0	0.0%	3	8.8%
	Intestinális cső kinking	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Intestinális cső cseréjének szükségessége	4	11.8%	0	0.0%	4	11.8%
	Vékonybél perforáció	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Pumpa meghibásodás	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%

Mivel egyes betegek esetében mind korai, mind késői komplikáció is fellépett, az adverz események összesített betegszáma nem egyenlő a két halmaz összegével.

Rövidítések: AE = adverz esemény

4.6. MEGBESZÉLÉS

Eredményeink alapján 1 év LCIG kezelés számottevő mértékben javítja az előrehaladott Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteit, emellett javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget, a változás nagysága a hatásmérték mutatóval is mérhető volt.

Szerzőcsoportunk tudomása szerint vizsgálatunk volt 2017-ig az első multicentrikus tanulmány, ahol az MDS-UPDRS és a UDysRS skálák segítségével mérték fel PK-ban a motoros és nem-motros tüneteket, illetve a diszkinézia longitunidális hatásait az életminőségre (PubMed keresés, kulcsszavak: UDysRS and LCIG, UDysRS and Duodopa, UDysRS and enteral levodopa). Annak köszönhetően, hogy a UDysRS több szegmensből áll, képet nyerhettünk a diszkinézia pontosabb topológiai megjelenéséről, és a mindennapi életvitelre gyakorolt hatásairól. A diszkinézia által okozott mozgáskorlátozottság (UDysRS-4) és az ON és OFF diszkinézia mindennapi életvitelre gyakorolt hatása szignifikánsan csökkent (UDysRS-1 és UDysRS-2), azonban a diszkinézia objektív súlyossága nem javult szignifikánsan (UDysRS-3, p-value of 0.063, effect-size of 0.47), a háttérben nem megfelelő statisztikai kapacitást sejtethünk, mivel az ON és OFF periódusban diszkinézával töltött idő szintén szignifikánsan megrövidült (MDS-UPDRS 4.1 és 4.3 alapján) és a Hauser betegnaplók alapján a diszkinézia nélküli ON idő is nőtt. Utóbbi javulás és a PDQ-39 és EQ-5D által mért életminőség javulás a korábbi nemzetközi tanulmányoknak megfelelő mértékű volt [21-23].

Az MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálata doménben (3. rész) nem tapasztaltunk számottevő különbséget, ez magyarázható azzal, hogy a vizsgálatot mindig ON állapotban kell végezni. Ez önmagában nem meglepő, mert az LCIG kezelés betegszelekciós kritériumaiban szerepel a motoros tünetek levodopára való jó válaszkészsége.

Az LCIG kezelés mellett nemcsak a motoros teljesítményben, hanem néhány nem-motoros tünetben is javulást észleltünk, ez meglepő lehet, mivel úgy gondoljuk ezek a tünetek a dopaminerg rendszertől függetlenek. Arra következtethetünk, hogy a rövidebb OFF periódusok jótékonyan hatnak a nem-motoros fluktuációkra, illetve, hogy a motoros tünetek jelentős befolyással vannak a hangulatra. Emellett a levodopa csúcsdózis csökkentése egyes tanulmányok szerint kedvezően hat például az orthostaticus

hypotensiora [30]. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok utaltak, hanem a betegnaplón detektálható éjszakai alvástartam növekedése is.

Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke és a mellékhatások előfordulás a nemzetközi tanulmányok adataihoz hasonló [21-23]. Habár túlnyomó részben az implantáció, vagy a sztómával kapcsolatos szövődeményekkel találkoztunk, két beteg esetében jelentkezett újkeletű polineuropátia (5.9%). A polineuropátia a levodopa (per os és LCIG) kezelés mellett közismerten a B12, folsav, homocystein metabolizmusra gyakorolt hatás miatt alakul ki [25]. Folsav és B12 vitamin szérumszint monitorozás történt a vizsgálat alatt, elektroneurográfias szűrés azonban nem, így nem tudjuk kizárni a beválogatás alatt már jelen lévő látens neuropátia lehetőségét.

Az impulzus kontroll zavar (ICD) és a dopamin diszregulációs szindróma (DDS) javulása várható lenne az észlelt levodopa összdózis csökkenés mellett, azonban két beteg esetében - akiknek az anamnézisében szerepelt ICD, punding és DDS - a tünetek az LCIG kezelés mellett visszatértek és pszichiátriai gyógyszeres terápia vált szükségessé. Egy ausztrál tanulmányban Chang és munkatársai írták le hasonlót, 15 betegből 4 (27%) esetében alakult ki ICD (pathológiás szerencsejáték, punding) és/vagy DDS, annak ellenére, hogy a kezelés kezdetekor ilyen tüneteik nem voltak. A négy betegnél kettőből az anamnézisben sem szerepelt ICD/DDS-ra hajlamosító adat [29].

4.7. KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink alátámasztják, hogy az LCIG kezelés hatékonyan javítja előrehaladott Parkinson-kórban az életminőséget mind a motoros és a nem motoros tünetek tekintetében, az egészséghez kapcsolódó életminőség (HRQoL) is javult. Ezeket a változásokat a UDysRS és a MDS-UPDRS skálák objektíven tükrözik, ezért javasoljuk a skálák használatát további klinikai vizsgálatokban.

5. A BILATERALIS SZUBTALAMIKUS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA A DISZKINÉZIA KEZELÉSÉRE

A fejezet alapjául szolgáló közlemény:

HOW EFFICIENT IS SUBTHALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION IN REDUCING DYSKINESIA IN PARKINSON'S DISEASE? Juhász A., Deli G., Aschermann Z., Janszky J., Harmat M., Makkos A., Kovács M., Komoly S., Balás I., Dóczi T., Büki A., Kovacs N. European Neurology, Ms. No.: 201611008, REVISED MANUSCRIPT, Section: Original Paper

5.1. BEVEZETÉS

A mély agyi stimulációs (deep brain stimulation, DBS) kezelést közel 30 éve használják világszerte, globálisan több mint 140.000 beteg részesült a beavatkozásban [16], számos adat áll rendelkezésre a hatékonyságról mind a motoros tünetek, mint az életminőség tekintetében. A kezelés biztonságossága és hatékonysága magyarázza, hogy a műtétek száma folyamatosan növekvő tendenciát mutat és az indikációs területek köre is állandóan bővül. [18-20]

A DBS terápia az Európai Unió területén a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór mellett esszenciális tremor [78], primer disztónia [79], az obszesszív-kompulzív megbetegedések [79] és az inoperábilis gyógyszer-rezisztens fokális epilepszia [80] kezelésére is elfogadott. Emellett kísérleti stádiumban számtalan betegség kezelésében próbálják alkalmazni, legígéretesebb előzetes eredmények a az occipitalis neuralgia, Gilles de la Tourette szindróma és neuropátiás fájdalom kezelésében vannak [81]. A biztonságos, hatékony alkalmazás alappillére a megfelelő indikációs elvek és műtéti technika betartása, ha ez teljesül az adott indikációkban a terápia költséghatékony eljárásnak tekinthető. Költséghatékonyságban a jelentősen olcsóbb, eszköz implantációt nem igénylő ablatív műtétek (pl thalamothomia) előznék meg a DBS beültetést. Ezek kevésbé korszerű eljárásoknak számítanak napjainkban, alkalmazásukat limitálja, hogy csak féloldali

beavatkozást lehet szövődmény nélkül elvégezni, illetve, hogy a terápiás hatás irreverzibilis. [82]

A Parkinson-kór esetében legszélesebb körben a szubthalamikus mag (STN: subthalamic nucleus) mélyagyi stimulációja terjedt el, ez a motoros tünetek nagy részét enyhíti. Az STN-DBS kezelésnek Parkinson-kór esetén jelenleg két fő indikációja van. Az első a gyógyszeresen kezelésre nem megfelelően reagáló tremor [18], a második az optimális per os gyógyszeres kezelés mellett zavaró mértékű késői levodopa szövődmények (wearing off, fluktuáció, diszkinézia) kialakulása [20].

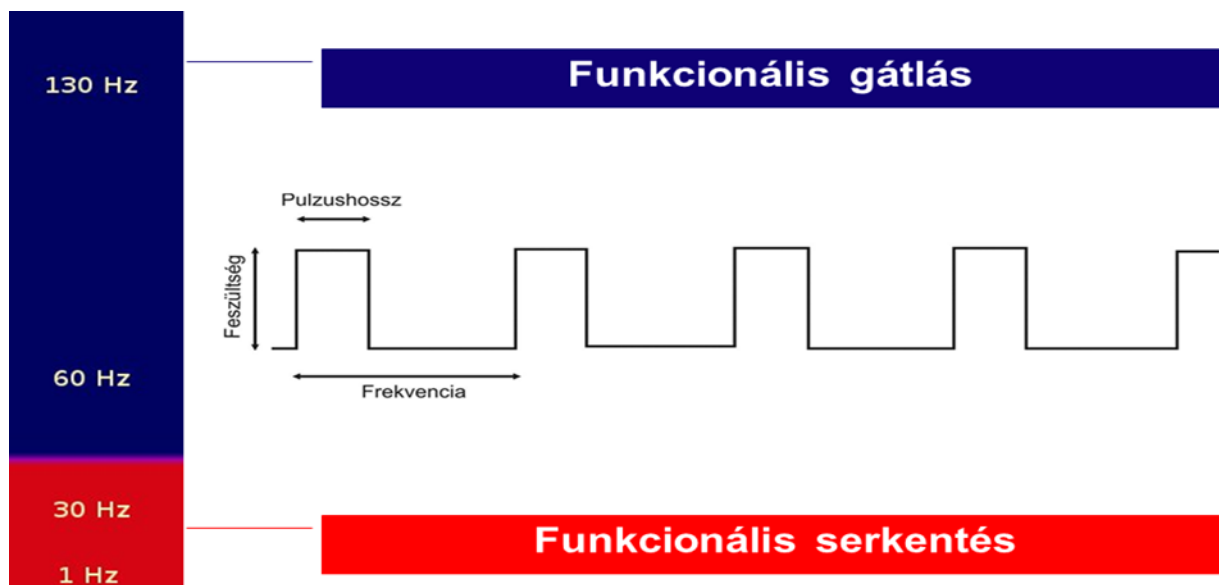
Ilyen esetekben a mély agyi stimuláció alkalmazás akkor merül fel, ha a betegség tünetei még jól reagálnak a levodopa kezelésre, levodopa teszt során legalább legalább 30%-os javulást mérünk a UPDRS skálán, de a motoros fluktuációk súlyossága a beteg életvitelét már jelentősen rontja [20]. A DBS alkalmazásával a zavaró mértékű diszkinézia nélküli ON időszak hossza esetek számottevő részében jelentősen (akár 6 órával) megnövelhető [18]. A hatásossága nem csak a stimuláció agyszövetre gyakorolt direkt hatásának köszönhető, fontos kiemelni, hogy az esetek döntő többségében a szükséges napi gyógyszer mennyiség csökkenthető, akár a LED felére is. Utóbbi jelenség képezi hosszú távú költséghatékonyság egyik alapját [19, 20]. Azok a késői tünetek, amik a levodopa kezelésre már nem reagálnak, például a dysarthron beszéd, nyálfolyás, testtartási instabilitás, gyakori elesés, a legtöbb esetben nem javul érdemi mértékben a DBS kezelés során, sőt akár romolhat is.

A mély agyi stimuláció Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta társadalombiztosítási támogatás mellett elérhető eljárás a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór, primer disztónia, tremor, obszesszív-kompulzív betegség, illetve a rezektív műtetre nem alkalmas fokális epilepszia tüneti kezelésére [84]. 2001 óta több mint 350 beteg esetében történt DBS beültetést.

Mély agyi stimuláció működési elve

A mély agyi stimulációs kezelés flexibilis alkalmazási lehetőségei több tényezőtől adódnak. Más-más kórosan működő agyi terület stimulálásakor különböző tüneteket tudunk befolyásolni és különböző betegségeket tudunk kezelni. A betegség és a tünetektől függően választjuk ki, hogy hova ültetjük be a stimuláló elektródát. Emellett a felhasználás lehetőségeit tovább bővíti az, hogy széles frekvencia tartományú ingerlést alkalmazhatunk. Az alacsony frekvenciájú stimuláció alulműködő, vagy akár teljes mértékben kiesett funkciójú terület működését tudja pótolni. Ezzel szemben a magas frekvenciájú ingerlés funkcionális

gátlást hoz létre, ami a patológiás túlműködést tudja normalizálni. A tünetek súlyosságától függően a stimulációs paraméterek (amplitúdó, frekvencia, impulzus szélesség) szabályozhatóak (3. ábra). Mivel a stimuláció az idegsejtek működését modulálja és nem okoz visszafordíthatatlan károsodást, ezért a hatása reverzibilis, a stimuláció kikapcsolásával felfüggeszthető. Szemben az ablatív, roncsolással járó eljárásokkal, a kétoldali mélyagyi stimuláció biztonságosabb alkalmazható kétoldali beavatkozás szükségességekor, mivel DBS kezelés esetén a legtöbb stimuláció-függő mellékhatás a paraméterek állításával enyhíthető vagy akár teljesen meg is szüntethető. [16, 84]



3. ábra. A mély agyi stimuláció paraméterei (Prof. Dr. Kovács Norbert képanyagából): A frekvencia függvényében a stimuláció egyaránt képes funkcionális gátlásra (magas frekvenciájú, >50 Hz stimuláció) és serkentésre (alacsony frekvenciájú stimuláció, <30 Hz).

A stimuláció paraméterei (3. ábra) [16]:

Alapvetően négy paramétert módosíthatunk a stimuláció beállítása során (3. ábra):

- 1. Polaritás:** Változtathatjuk a pozitív és negatív töltésű kontaktokat. A negatív kontakt fejt ki a tényleges stimulációt. Használhatunk monopolaris és bipolaris stimulációt.
- 2. Frekvencia:** a leadott elektromos áram frekvenciájának függvényében egyaránt létrejöhét funkcionális gátlás (magas frekvenciájú stimuláció, >50 Hz) és serkentés (alacsony frekvenciájú stimuláció, <30 Hz) is. A mozgászavarok kezelésében általában magas frekvenciájú stimulációt (130-180 Hz) alkalmazunk.

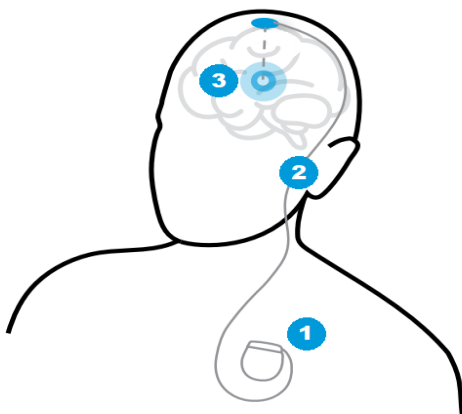
3. Impulzus szélesség: A leadott elektromos impulzusok időtartama. Betegségenként eltérő a javasolt értéke, a Parkinson-kór kezelésében általában 60 μ s. Változtatásával az amplitudó terápiás ablakát befolyásolhatjuk.

4. Amplitúdó: Állandó feszültség módban a **feszültség (V)**, állandó áramerősség mód esetében az **áramerősség (mA)** nagyságának módosításával lehet változtatni a stimuláció erősségét. A magasabb feszültség/áramerősség nagyobb tüneti hatást ér el, de mellékhatást is nagyobb eséllyel válthat ki, valamint a generátor akkumulátorának élettartamát is csökkenti.

A polaritást, a frekvenciát és az impulzushosszt a gondozó neurológus állítja be a beültetés után végzett úgynevezett primer tesztelés értékei alapján. A klinikus által megadott szűkebb biztonságos tartományon belül megfelelő edukációt és gyakorlást követően a beteg vagy családtagja is képes az amplitúdón módosítani (finom hangolni), ha a tünetek ezt szükségessé teszik. Emellett a szükséges szituációkban a betegprogramozó segítségével a stimulációt ki- és bekapcsolhatják, illetve a különböző MRI-, műtéti- üzemmódok között, illetve kezelőorvos által előre beállított stimulációs csoportok közötti (pl. az A csoportról a B csoportra) válthatnak.

A DBS rendszer felépítése [16]:

A mély agyi stimulációs rendszer alapvetően három fő komponensből áll (4. ábra):



4. ábra: A DBS rendszer felépítése
(Forrás: Abott képanyagából)

1. Impulsugenerátor: Általában a subclaviculáris területre kerül beültetésre. Az akkumulátor lehet újratölthető és egyszer használatos készülék is. Az egyszer használatos generátorokat a működő stimuláció paramétereitől függően 2-5 évente cserélni kell. Az újratölthető készülékeket heti egy vagy több alkalommal tölteni kell. Ez a rendszer tulajdonságait legjobban meghatározó rész.

2. Összekötő kábel: A fül mögött egy bőr alatti alagútban halad. Kapcsolatot hoz létre az impulzusgenerátor és az elektróda között. Megteremti a lehetőséget, hogy az egyes elemek, külön-külön kicserélhetőek legyenek.

3. Elektróda (=lead): 2015-ig kizárólag négypólusú elektródákat alkalmaztak, melyek gyűrűszerűen adják le az elektromos áramot. Magyarországon először (2016-ban) a Pécsi Tudományegyetemen történt direkcionális (szegmentális) elektróda beültetés. A direkcionális elrendezés lehetővé teszi az elektromos áram irányának szabályozását. Jelenleg a klinikai gyakorlatban a direkcionális elektródák az elterjedtek.

A mélyagyi stimuláció műtéti indikáció

A nemzetközi irányelvek szerint a műtéti indikáció felállítása, az esetleges műtéti ellenjavallatok felismerése, a műtét utáni stimuláció beállítás és a gyógyszeres kezelés beállítása, a beteg gondozás neurológus szakorvosi feladatkör [74-76].

A mély agyi stimulációs műtét előtt neurológiai kivizsgálás történik, melynek célja, hogy egyénre szabva megbecsülje a várható műtéti eredményességet, megpróbáljuk megjósolni a várható mellékhatások és szövődmények kockázatát. Minden esetben csak akkor végeznek DBS beültetést, ha a várható haszon meghaladja a szövődmények kockázatát.

A kivizsgálás legfontosabb első lépése a klinikai diagnózis pontos megállapítása, ehhez a klinikai gyakorlatban legtöbbször az Egyesült Királyság Agybank Kritérium rendszerét követjük [6], amely szerint a Parkinson-kór legalább 5 éve fennáll és a levodopa teszten legalább 30%-os javulás észlelhető az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) motoros részében. A neurológiai tünetek, a klinikum alakulásának pontos és részletes áttekintése mellett koponya MRI vizsgálat, neurokognitív tesztek és levodopa teszt elvégzés történik. A Parkinson Plusz szindrómákban, bizonyos disztónia típusokban az STN DBS kezelés nem hatékony [12,49], ezért fontos a differenciál diagnosztika.

Amennyiben a Parkinson-kór klinikai diagnózisának felállítása megtörtént, a műtét elvégzése csak azokban az előrehaladott stádiumú esetekben javasolt, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett is a mindennapi életvitelt zavaró tünetek észlelhetők, késői levodopára (és várhatóan a stimulációra) nem reagáló tünetek nélkül. Leggyakoribb műtéti javallat STN DBS implantáció esetében a terápia rezisztens tremor (IA evidencia) és a több

éves kezelést követően késői levodopa szövődmények, úgymint wearing off, ON-OFF fluktuáció, diszkinézia, „delayed ON” és „no ON” fenomén (IA evidencia). [52,56,76]

Az indikáció felállítását követően a műtéti alkalmasságot egy többtagú orvosi bizottság bírálja el a várható klinikai haszon és kockázat felmérése alapján, ehhez a megfigyelési időszak vizsgálati eredményeit, a kórtörténetet, a neurológiai tüneteket veszik figyelembe. Ezzel együtt történik műtét típusának megtervezése, a műtéti célpont és a beültetésre kerülő készülék típusának kiválasztása.

Az előkészületek elengedhetetlen lépése a teljes körű betegtájékoztatás. Részletesen megbeszéljük a beteggel, hogy reálisan milyen tünetekben mennyi javulás várható. A műtét tervezett kivitelezésével (éber állapotban) és szóba jövő szövődményekkel, azok valószínűségével kapcsolatban is teljes körű információt szolgáltatunk. A beteg a rendelkezésére bocsátott információk birtokában dönt arról, hogy szeretné-e a DBS beültetést.

Műtéti hatékonyság

Mivel a DBS kezeléstől a levodopa kezelésre is reagáló tünetek javulása várható, ezért a késői előrehaladott tünetek, úgymint a beszédzavar, nyálfolyás, testtartási instabilitás, gyakori elesés, a legtöbb esetben nem javulnak a mélyagyi stimulációs kezelés során. Ezen szabály alól az egyedülálló kivétel a tremor, mely gyógyszer-rezisztencia esetén is rendkívül jól reagálhat a stimulációra.

A stimulációtól várható reális eredmény a betegek számára, egy olyan optimális állapot elérése, ami a per os gyógyszerelés mellett a túlmozgás nélküli ON időszakokhoz hasonló [56]. Összességében elmondható, hogy átlagosan napi 5-6 órával hosszabbá válik az „ON” időtartam, mindamelllett Közel a felére rövidül a hiperkinézissel járó „ON” állapot. Az „OFF” állapot időtartama is közel 60%-kal csökken. [19, 52, 56] Az életminőség átlagosan 25%-kal javul, a Parkinson-kór Kérdőív (Parkinson’s Disease Questionnaire, PDQ-39) skálán mérve [56]. Fontos, hogy a szükséges napi gyógyszer mennyiség jelentősen csökkenthető, az úgynevezett levodopa egyenérték dózisban (levodopa equivalent dosage, LED) kifejezve akár átlagosan 50-60%-kal. [56]

A műtét optimális idejének megállapítása a DBS centrumok feladata, minden betegnél egyéni elbírálás szerint történik. Az általános elv szerint nem szabad túl korán elvégezni a műtétet, amikor még a gyógyszeres kezelés módosításával még fenn tudunk tartani egy jó életminőséget, valamint túl későn sem, amikor már súlyos terápia rezisztens tünetek

észlelhetők. Észlelhető egy tendencia a korábban elvégzett műtétek felé, vannak kutatások, amik arra utalnak, hogy jól szelektált esetekben, ahol korai stádiumban a fluktuáció befolyásolja az életminőséget (HRQoL) és a szocio-kulturális funkciókat, az STN DBS hatékonyabb lehet az optimális gyógyszeres kezelésnél [19, 26, 56]. Az EarlyStim egy olyan multicentrikus vizsgálat [86] volt, mely a korábbi fázisában alkalmazott a STN DBS kezelés eredményességét vizsgálta Parkinsonkórban, az eredmények arra utalnak, hogy a kétoldali STN DBS szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyul az „optimális” gyógyszeres kezelésnél az életminőségében (HRQoL) a PDQ-39 skála alapján [76].

A mélyagyi stimuláció kontraindikációi:

Mint minden orvosi beavatkozásnál, nem javasolt a DBS műtét elvégzése, amikor a szövődmények és mellékhatások előfordulási aránya jelentősen meghaladja a várható haszon mértékét. Parkinson-kórra specifikus kontraindikációt jelent, ha a betegség tartam rövidebb 5 évnél, illetve ha a levodopa tartalmú gyógyszerek nem javítják a tüneteket. 1996-ban a Biomed 2 programban az Európa Unió egy nemzetközileg elfogadott kivizsgálási, nyomon követési rendszert dolgozott ki („Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease”, CAPSIT-PD), melynek célja a neuromodulációs műtéti szövődmények minimalizálásra volt. A Mozgászavar Társaság (MDS) ajánlása (7.táblázat) is ezen kritériumokra épül, a protokoll betartásával a szövődmények előfordulási valószínűsége minimalizálható. [87]

7. táblázat: A mély agyi stimuláció beültetésének relatív és abszolút kontraindikációi:

Relatív kontraindikációk	Abszolút kontraindikációk
<ul style="list-style-type: none"> ● Koagulopátia ● 75 év feletti életkor ● Enyhe neurokognitív zavar ● Enyhe fokú depresszió ● Korábbi jelentősebb fokú koponyasérülés ● Szívritmus-szabályzó készülék ● Gyógyszeres kezelés által kiváltott pszichotikus tünetek ● A beteg és a közvetlen környezete nem képes a betegprogramozó készülék használatára ● Irreális (túlzó) elvárások a műtéttel szemben 	<ul style="list-style-type: none"> ● Major neurokognitív zavar ● Súlyos, gyógyszerrezisztens depresszió ● Életkilátást jelentősen csökkentő súlyos társbetegség ● Koponya MRI-n észlelhető, a műtétet zavaró agyállományi eltérés vagy atrófia ● nem gyógyszer- indukált pszichotikus tünetek ● Non-compliance ● Diatermiás kezelés szükségessége a mély agyi stimulátor beültetését követően (átmeneti kontraindikáció) – bizonyos készüléktípusoknál

Az MDS és a CAPSIT-PD [86] ajánlások alapján elfogadott kritériumrendszer.

Hasonlóan a szívritmus-szabályzókhöz, a műtét után a DBS esetében is szükség van néhány óvintézkedésre. A legjelentősebb környezeti hatások az elektromágneses terek, melyek képesek lehetnek a DBS működését befolyásolni. Mélyagyi stimulátor implantáció után a későbbi műtéti beavatkozások során elektromos szike használata nem ajánlott. Emellett a defibrilláció, sugárterápia, elektrosokk, diatermia, vesekőzúzás és a nem megfelelő körültekintéssel elvégzett MRI vizsgálat bizonyos esetekben akár maradandó károsodást is okozhat [16].

5.2. CÉLKITŰZÉS

2004 óta a PTE Neurológiai Klinikával közösen integrált protokoll szerint történik a betegellátás: A betegek kivizsgálását, az intraoperatív elektrofiziológiai monitorozást, a stimulátor primer tesztelését és programozását, a gyógyszeres kezelés módosítását és a teljes körű beteggondozást a Neurológiai Klinika munkatársai végzik. Klinikai kutatások folyamatosan zajlanak. Az aktuális vizsgálatunk célja a kétoldali szubtalamikus DBS kezelés diszkineziára gyakorolt hatását vizsgálni az Egyesített diszkinézia pontozó skála használatával (UDysRS).

5.3. MÓDSZEREK

Betegek

A fenti prospektív tanulmányunkba 76 DBS beültetésre váró Parkinson-kórban szenvedő beteget vontunk be, akik a Pécsi Tudományegyetemen kétoldali STN DBS beültetésen estek át 2013 és 2015 között. 1 héttel a műtét előtt és a postoperatív 12. hónapban vizsgáltuk őket. A betegeket ON állapotban értékeltük a szokásos antiparkinson gyógyszerelés mellett. A dopaminerg gyógyszerelés mennyiségét levodopa ekvivalens dózisban (LED) fejeztük ki. Minden beteg teljesítette az Egyesült Királyság Agybank Parkinson-kórra vonatkozó kritériumait [88], a major kognitív deficit kizáró kritérium volt. A Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottság által jóváhagyottak alapján (3617.316-24983/KK41/2009) minden beteg írásban is kifejezte a vizsgálatban való részvételi szándékát.

8. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek főbb demográfai és betegség-specifikus adatai

		Átlag / darabszám	SD / százalék
Kor (évek)		58.6	9.1
Betegségtartam (évek)		9.6	4.1
Levodopa kezelés (évek)		7.0	3.9
Sex	Férfi	52	73.2%
	Nő	19	26.8%
Iskolázottság (évek)		13.0	2.7
Kezesség	Jobb	70	98.6%
	Bal	1	1.4%
A betegség által induláskor jobban érintett oldal	Jobb	35	49.3%
	Bal	36	50.7%
Hoehn-Yahr Stádium	2	57	80.3%
	3	8	11.3%
	4	5	7.0%
	5	1	1.4%
Addenbrooke Kognitív Vizsgálat		86.7	7.3
MMSE		28.2	1.4
MOCA		24.3	3.4
Mattis Demencia Pontozó Skála		139.0	4.4

Rövidítések: SD= standard deviáció; MMSE = Mini-Mental Status Examination, MOCA = Montreal Cognitive Assessment

Felvett skálák

A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát a validált magyar nyelvű Movement Disorders Society Unified PD Rating Scale (MDS-UPDRS) használatával vizsgáltuk. A dyskinesia jelenlétének és súlyosságának értékelése a validált magyar nyelvű UDysRS és a betegnaplók alapján történt. A nem-motoros tünetek általános értékeléséhez a Nem Motoros Tünetek (NMSS) Skálát használtuk, emellett az éjszakai alvászavarok meglétének és súlyosságának felmérésére a validált magyar nyelvű PDSS-2-t [40], a nappali aluszékonyság becslésére pedig az Epworth Aluszékonyság Skálát (ESS) vettük fel. Emellett a depresszió meglétét külön elemeztük Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) alapján. A kognitív teljesítményt a Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) [44], a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) [42] és az Addenbrooke Kognitív

Vizsgálat (ACE) [42] skálákkal vizsgáltuk. használtuk. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 Magyarországon validált verziója és a EuroQol EQ-5D [45] segítségével mértük fel.

5.2. STATISZTIKA

A statisztikai analízis az IBM SPSS szoftvercsomag (23.0.2-es verzió, IBM Inc, Armonk, NY, USA) felhasználásával történt. Mivel a vizsgált paraméterek követték a normal eloszlást, így non-parametrikus tesztek alkalmaztunk és az eredményeket a standard deviációval (SD) együtt mutatjuk be. Páros t-próbát alkalmaztunk a kiindulási érték és az 1 éves nyomon követés közötti különbségek összehasonlításához. McNemar teszt segítségével vizsgáltuk a dichotom változóknál (pl. az alvás problémák hiánya vagy jelenléte, illetve a levodopa használata vagy nem használata). A statisztikai szignifikancia szintjének a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A bekövetkező változás nagysága a hatásmérték mutatóval (hatásnagyság, effect size) jellemeztük, illetve viszonyítottunk a minimális klinikailag jelentős mértékűhöz (MCID), ahol ez lehetséges volt. A hatásnagyságot a Cohen-féle d alapján határoztuk meg. Hagyományosan a Cohen-féle d értéke 0,2 felett kicsi, 0,5 felett közepes, 0,8 felett nagy hatásmértéket jelent.

5.3. EREDMÉNYEK

71 beteg teljesítette a protokollt, 52 férfi, 19 nő, az átlag életkor 58.6 ± 9.1 év volt, 47 rigid-akinetikus formakörbe tartozó és 24 kevert típusú Parkinson-kóros beteg vett részt a vizsgálatban (8. Táblázat). 5 beteg vont vissza a beleegyező nyilatkozatát, az ő adataikat nem dolgoztuk fel.

A vizsgálat kezdetén a betegek 100%-a tapasztalt diszkinéziát, DBS műtét utáni egy éves utánpótlás szerint 25 beteg esetében (64.8% $p < 0.001$, McNemar teszt) teljesen megszűnt a dyskinesia, 19 esetében pedig csak enyhe formában jelentkezett. Négy beteg esetében a vizsgálat kezdetekor csak enyhe diszkinézia volt jelen, itt a DBS implantáció indikációja a munkaképesség megtartása volt, a műtét után a diszkinézia mind a négy beteg esetében teljesen megszűnt. Az MDS-UPDRS összpontszám 76.5 ± 24.3 pontról 60.4 ± 21.4 pontra javult ($p < 0.001$). A UDysRS összesített pontszám 38.0 ± 17.8 -ról 10.8 ± 13.0 -ra

csökkent ($p < 0.001$), nagy hatásmértékkel. Emellett a UDysRS mind a négy részében szignifikáns pontszám csökkenést észleltünk STN DBS kezelés mellett, a hatásnagyság minden esetben nagy volt. Az anamnesztikus rész (1. és 2. rész) alapján az ON diszkinézia 11.7 ± 8.4 ponttal, az OFF diszkinézia 5.7 ± 5.0 ponttal csökkent. A diszkinézia objektív súlyossága a 3. rész alapján átlagosan 6.4 ± 5.8 ponttal csökkent, ez jelentősen meghaladta az MCID határértéket (2.32 pont). A 4. rész alapján a mozgáskorlátozottság pontszámai 3.5 ± 3.1 pont javulást mutattak nagy hatásmérték mutatóval.

A betegnaplók elemzése során a diszkinézia nélküli ON idő szignifikáns növekedését tapasztaltuk, emellett az OFF időtartam átlagosan 3.5 órával csökkent, a hatásnagyság itt csak közepes volt, de az MCID értéket (1–1.3 óra) így is meghaladták az eredmények [46]. Ez alapján a diszkinézia súlyossága és a diszkinéziából adódó mozgáskorlátozottság klinikailag releváns mértékben csökkent.

Annak ellenére, hogy az Parkinson gyógyszerek dózisa minden beteg esetében csökkent, az átlagos LED 1201.7 ± 568.7 mg-ról 561.8 ± 437.2 mg-ra ($p < 0.001$), az MDS-UPDRS minden doménje jelentős javulást mutatott. A motoros és nem motoros tünetek életvitelre gyakorolt hatása (1. és 2. rész) 2.9 ± 6.7 pontról 5.2 ± 8.0 pontra javult ($p < 0.001$), közepes és kicsi hatásmérték mutatót reprezentálva. A Motoros tünetek vizsgálata domén (3. rész) során kapott 7.6 ± 14.0 pont csökkenés ($p < 0.001$) kis hatásmérték mutatóval, de egyértelműen meghaladta a a MCID értéket (3.25 pont) [46]. A motoros komplikációk vizsgálata (4. rész) során kapott szignifikánsan jobb eredmények (4.0 ± 3.6 pont) viszont nagy hatásmérték mutatóval rendelkeznek, (Cohen-féle d : 1.14), vagyis ezen javulás nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentősnek minősíthető és megfelel a nemzetközi adatok alapján elvárt mértéknek.

Mindkét életminőség skála esetében szignifikáns életminőség javulást detektáltunk. PDQ-39 SI esetében az átlagos csökkenés 7.2 ± 12.1 pont volt, ami 4.5-szer nagyobb, mint a MCID küszöb (1.6 pont) [47]. Azonban a kapott eredmények mind a PDQ-39, mind az EQ-5D skálák esetében kis hatásmérték mutatóval rendelkeznek.

STN DBS kezelés mellett a NMSS összpontszám szignifikánsan javult, vagyis a nem motoros tünetek globálisan javultak. Az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) és a depresszió mértéke (MADRS alapján) szignifikánsan, javult. Mivel a PDSS-2 összpontszámában bekövetkezett javulás meghaladta az MCID értéket (3.44 pont), elmondható, hogy az STN DBS kezelés klinikailag jelentős mértékben képes az

alvásminőséget javítani. Emellett más a nem-motoros tüneteket (cardiovascularis, memória, vegetatív, egyéb problémák) csak tendenciózan javította. Habár a MADRS összpontszám szignifikáns csökkenése elérte a MCID küszöböt (1.9) [48], a NMSS hangulat doménje nem tükrözte ezt a változást.

9.táblázat: A műtét előtti és utáni adatok összehasonlítása

		Eredmények				Páros T próba					Hatás-nagyság, Cohen's d	
		Kiindulás		1 éves követés		átlag	SD	95% CI		p-érték		
		átlag/ darab	SD / százalék	átlag	SD			alsó	felső			
Gyógyszerelés	Levodopa LED (mg)	817.5	507.8	311.5	375.9	531.3	466.4	420.9	641.7	0.000	1.14	
	Dopamine agonista LED (mg)	291.0	231.8	224.8	200.0	79.3	218.1	27.7	130.9	0.003	0.31	
	Összes Parkinson gyógyszer LED (mg)	1201.7	568.7	561.8	437.2	674.1	505.2	554.5	793.7	0.000	1.27	
MDS-UPDRS	MDS UPDRS I. rész	14.9	5.8	12.8	7.6	2.9	6.7	1.4	4.5	0.000	0.32	
	MDS UPDRS II. rész	18.4	7.8	13.9	7.1	5.2	8.0	3.3	7.1	0.000	0.61	
	MDS UPDRS III. rész	36.1	15.6	30.3	10.3	7.6	14.0	4.3	10.9	0.000	0.44	
	MDS UPDRS IV. rész	7.2	3.6	3.4	3.1	4.0	3.6	3.1	4.8	0.000	1.14	
	MDS UPDRS Összpontszám	76.5	24.3	60.4	21.4	19.7	21.5	14.6	24.8	0.000	0.71	
UDysRS	UDysRS 1. rész	17.2	7.9	5.5	7.4	11.7	8.4	9.8	13.7	0.000	1.54	
	UDysRS 2. rész	8.0	4.4	2.3	3.2	5.7	5.0	4.5	6.9	0.000	1.50	
	UDysRS 3. rész	8.0	6.0	1.7	2.8	6.4	5.8	5.0	7.8	0.000	1.36	
	UDysRS 4. rész	4.8	3.3	1.3	2.4	3.5	3.1	2.7	4.2	0.000	1.22	
	UDysRS Anamnesztikus rész (1&2)	25.2	10.7	7.7	9.0	17.5	10.6	15.0	20.0	0.000	1.77	
	UDysRS Objektív rész (3&4)	12.9	9.0	3.1	5.1	9.9	8.5	7.9	11.9	0.000	1.34	
	UDysRS Összpontszám	38.0	17.8	10.8	13.0	27.4	16.5	23.4	31.3	0.000	1.76	
	Betegek száma diszkinézia nélkül	0.0	0.0%	25.0	35.2%						0.000	NA
	Betegek száma enyhe diszkinéziával	4.0	5.6%	19.0	26.7%						0.001	NA
Betegnapló	ON idő diszkinézia nélkül (órák)	6.9	5.2	9.9	5.6	-3.5	7.8	-6.3	-0.7	0.018	0.55	
	ON idő enyhe diszkinéziával (órák)	2.4	3.5	1.9	2.8	0.8	3.8	-0.6	2.2	0.249	0.17	
	ON idő súlyos diszkinéziával (órák)	0.7	2.0	0.1	0.4	0.8	2.4	-0.1	1.7	0.071	0.42	
	OFF idő (órák)	6.3	5.6	3.3	5.3	3.6	7.6	0.8	6.4	0.013	0.56	
HRQoL	EuroQoL Index érték	0.623	0.194	0.712	0.176	-0.098	0.216	-0.154	-0.042	0.001	0.49	
	PDQ 39 SI	27.6	12.8	21.4	14.7	7.2	12.1	4.0	10.4	0.000	0.45	

		Eredmények				Páros T próba				Hatás- nagyság, Cohen's d	
		Kiindulás		1 éves követés		átlag	SD	95% CI			p-érték
		átlag/ darab	SD / százalék	átlag	SD			alsó	felső		
Nem-motoros tünetek	PDSS 2	21.8	12.1	14.0	10.0	7.8	10.2	5.4	10.2	0.000	0.71
	Epworth Álmosád Skála	8.8	5.2	7.7	5.2	1.9	5.7	0.5	3.2	0.009	0.20
	MADRS Összpontszám	11.7	5.8	10.3	7.9	2.1	6.9	0.4	3.7	0.015	0.21
	NMSS Kardiovaszkuláris zavarok	3.0	3.7	2.2	3.2	1.0	3.9	0.1	2.0	0.031	0.22
	NMSS Alvás problémák	17.0	9.6	13.5	9.4	5.4	10.6	2.8	8.0	0.000	0.37
	NMSS Hangulat zavarok	11.5	10.2	11.3	13.6	1.0	13.0	-2.1	4.2	0.515	0.02
	NMSS Hallucináció	0.5	2.1	0.8	2.4	-0.1	2.7	-0.7	0.6	0.857	0.13
	NMSS Memória problémák	4.0	4.8	3.7	4.9	1.4	4.9	0.2	2.6	0.020	0.07
	NMSS Gasztrointesztinális zavarok	5.2	6.0	3.9	4.7	1.0	5.6	-0.3	2.4	0.128	0.25
	NMSS Vízelési zavar	10.3	8.6	7.7	8.0	4.0	10.1	1.5	6.4	0.002	0.32
	NMSS Szexuális diszfunkció	2.8	4.4	2.9	6.6	0.5	6.2	-1.0	2.0	0.472	0.03
	NMSS Egyéb	6.3	6.0	3.7	4.6	2.9	6.4	1.4	4.5	0.000	0.47
	NMSS Összpontszám	60.7	30.8	49.8	36.0	17.3	33.2	9.3	25.4	0.000	0.33

UDysRS esetében a 0 pont diszkinézia mentes állapotot jelent, enyhe diszkinézia esetén a pontszám 1-10 van.

Rövidítések: CI= Confidence interval/Konfidencia intervallum; SD= standard deviáció; LED = levodopa-equivalens dózis; MADRS= Montgomery-Asberg Depression Pontozó Skála; MDS-UPDRS= The Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; NMSS = Non-motor Symptoms Scale; PDQ-39 SI= Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index; UDysRS = unified Dyskinesia Rating Scale; PDSS 2: Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version

5.4. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk elsődleges célja az volt, hogy igazoljuk a bilaterális subthalamikus mélyagyi stimuláció kedvező hatását a diszkinézia tekintetében a UDysRS használatával. Szerzőcsoportunk tudomása szerint ez volt az első prospektív vizsgálat, ami a UDysRS és az MDS-UPDRS skálákat használta a változások longitudinális követésére DBS műtét után. Annak köszönhetően, hogy a UDysRS több szegmensből áll (pl. időbeli megjelenés, szubjektív mozgáskorlátozottság, objektív súlyosság), képet nyerhettünk a diszkinézia pontosabb megjelenéséről, és a mindennapi életvitelre gyakorolt aspektusairól és ezek DBS műtét utáni változásairól.

Az eredményeink alapján a diszkinézia és az életvitelre gyakorolt hatása minden tekintetben javult az egy éves követés során. Az adatok kongruensek voltak, mind a UdysRS, mind a MDS-UPDRS Motoros komplikációk vizsgálata, mind a Hauser betegnapló esetében, de a MCID küszöböt csak a UDysRS 3.része érte el. Viszont a UDysRS mind a 4 részében kapott eredmények statisztikailag nagy hatásnagysággal rendelkeznek (Cohen-féle d értékek). Az adataink alapján a diszkinézia súlyossága 79%-kal csökkent, az objektív mozgáskorlátozottság 73%-kal csökkent. Ezzel párhuzamosan, az ON és OFF disztónia hatása a mindennapi életvitelre és aktivitása jelentősen csökkent (68% és 71%). Nem csak a UDysRS által mért dyskinesia súlyossága és életminőséget rontó hatása csökkent, de a diszkinéziát tapasztaló betegek száma is csökkent 100%-ról 64,8%-ra. Összesen 25 beteg tapasztalt jelentős diszkinéziát, további 19 betegnek csak enyhe diszkinéziás panaszai voltak, így egy év követés után a betegek 62 százalékának nem voltak, vagy csak enyhe mértékű túlmozgási voltak. Ezek az eredmények, azért kiemelendők, mert a UDysRS más skáláktól eltérően a disztónia és diszkinézia aspektusait az egyéb ON és OFF állapotban jelentkező tünettől függetlenül tudja vizsgálni, így a korábbi tanulmányok, amikben a UDysRS-t nem használták, csak a többi motoros tünettől együtt tudták becsülni a diszkinézia életvitelre gyakorolt hatásait.

Az alkalmazott mélyagyi stimuláció mellett a LED átlaga csökkent 1201.7 mg-ról 561.8 mg-ra (53.2% csökkenés), ezzel párhuzamosan a mindennapi életvitel motoros és nem-motoros tünetei (MDS-UPDRS) és a diszkinézia (UDysRS) súlyossága és életvitelre gyakorolt hatásai is javultak. Ellentétben a pallidális DBS kezeléssel, ami aktívan hat a diszkinéziára, a szubthalamikus DBS kezelésnek nincs aktív diszkinézia ellenes hatása, sőt a

túlmozgásokat válthat ki még OFF állapotban is. A vizsgálatunkban részt vevő betegek mindegyike esetében STN DBS implantáció történt, az észlelt diszkinézia javulást a LED csökkenésnek tulajdonítjuk.

A Parkinson-kór súlyosságát az MDS-UPDRS segítségével mértük. Másodlagos végpontként adataink alátámasztják, hogy nemcsak a motoros tünetek (MDS-UPDRS ME, 3. rész) és a motoros komplikációk (MDS-UPDRS MC, 4. rész), hanem a motoros és nem-motoros tünetek életvitelre gyakorolt hatása is javult. Közleményünk megjelenése előtt csak kevés tanulmány alkalmazta az MDS-UPDRS-t STN DBS kezelés hatásainak vizsgálatában, adataink összhangban vannak ezeknek a tanulmányoknak az eredményeivel [49, 50, 51, 52]. Chou és munkatársai egy 12 beteget bevonó vizsgálatban nem-szignifikáns javulást detektáltak az MDS-UPDRS 1. és 2. részében (1.3 és 3.6 pont), majd egy következő vizsgálatban ugyanaz a kutatócsoport 3.1 és 5.3 pont átlagos javulást észlelt ($p < 0.05$, $n = 27$ patients) [49]. Deli és munkatársai elsődlegesen az alvásminőséget vizsgálták DBS implantáció után, az MDS-UPDRS 1. és 2. részében 4.2 és 7.4 pont javulást írtak le egy év DBS kezelést követően ($p < 0.01$, $n = 25$) [50]. Jafari és munkatársai 4.26 pont ($n = 30$, $p < 0.001$) javulást észlelt az 1. részben és 8.5 pont javulást a második részben ($p < 0.001$) [51]. Genc és munkatársai egy 6 hónapos követés során az MDS-UPDRS 1. részben átlagos 5.1 pont javulást írtak le ($n = 43$) [52].

Mindezek mellett a kiegészítésként felvett NMSS, MDS-UPDRS és MADRS skálák lapján a nem-motoros tünetekben (depresszió, vizeleti zavar, kardio-vaszkuláris tünetek, alvás) is észleltünk javulást STN DBS implantációt követően. A MADRS és a NMSS hangulatzavar része közötti különbség arra utal, hogy a STN DBS kezelésnek nagyobb hatása van a depresszióra, mint a szorongásra.

5.5. KÖVETKEZTETÉSEK

A szubtalamikus DBS kezelés nemcsak a diszkinézia mértékét, hanem az életvitelre gyakorolt hatását is csökkenti, ezáltal az életminőséget is javítja. Ezeket a hatásokat a UDysRS, a MDS-UPDRS 3. része és a Hauser betegnapló használatával konzekvensen tudtuk mérni. A UDysRS megbízhatóan értékeli az ON és OFF diszkinézia hatását a mindennapi életvitelre, függetlenül a többi Parkinson tünettől. A PDSS eredményeit figyelembe véve felvethető, hogy a UDysRS az alvással összefüggő változásokat is detektálhatja. Javasoljuk a

UDysRS jövőbeli alkalmazását DBS és LCIG vizsgálatokban. További kutatások szükségesek, hogy definiáljuk pontosan milyen demográfiai és betegség-specifikus tényezők determinálják a STN-DBS kezelés diszkinézia ellenes hatását. A DBS kezelés a diszkinézia mellett javítja a Parkinson-kór legtöbb motoros és nem-motoros tünetét és az egészséggel összefüggő életminőséget is.

6. SZUBTHALAMIKUS MAG CÉLKOORDINÁTAINAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA 1 ÉS 3 TESLA MRI VIZSGÁLATTAL MÉLY AGYI STIMULÁCIÓS MŰTÉTEK TERVEZÉSE SORÁN

A fejezet alapjául szolgáló közlemény:

A subthalamicus mag célkoordinatainak összehasonlítása 1 es 3 tesla MR vizsgálattal mély agyi stimulációs műtétek tervezése során Juhász Annamária, Kovács Norbert, Perlaki Gábor, Büki András, Komoly Sámuel, Kövér Ferenc, Balás István Ideggyogy Sz. 2018 Nov 30;71(11-12):405-410. doi: 10.18071/isz.71.0405.

6.1. BEVEZETÉS

Mély agyi stimuláció történeti áttekintés

1950-es évek során az ablatív műtétek voltak a világon ez első sikeresnek mondható műtéti technikák a mozgászavarok kezelésében [89]. Már az 1960-as években egy svéd munkacsoport leírta, hogy a poszteroventrális pallidotomia (a globus pallidus belső szegmensének ablációja) a Parkinson-kór motoros tüneteire, beleértve az OFF-fázisú disztóniát is, kedvezően hat. [89, 91]. Ezek a törekvések hosszabb ideig észrevétlenül maradtak, mindez levodopa klinikai bevezetésének és a beavatkozások kérdéses kimenetelének volt köszönhető. Utóbbi a nem megfelelő célpontválasztás és a pontatlan célzási technika eredménye volt [90]. Az sikeres neuromodulációs eljárások kidolgozásához a fordulópontot a bazális ganglionok patofiziológiájának pontosabb megismerése [92], a modern in vivo agyi képalkotás és a sztereotaxiás technika elterjedése hozta meg. Kezdetben a kórosan túlműködő területek roncsolása (ablációja) terjedt el. Annak ellenére, hogy az ablatív eljárásokkal szignifikáns több évig tartó tüneti javulást értek el, a továbbra is közel 10-15%-os sikertelenségi arány és a kétoldali műtétknél fellépő magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paresztézia és ataxia) [93] végső soron jelentősen korlátozza alkalmazhatóságukat. A jelenlegi klinikai gyakorlatban féloldali thalamotomiát, pallidotomiát válogatott esetekben végeznek, abban az esetben ha a DBS kontraindikált

1987-ben Benabid a féloldali thalamothomiát az ellenoldali mély agyi stimulációval egészítette ki [94], ezt követően vált széles körben alkalmazottá a kétoldali mély agyi stimuláció. A hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a DBS kezelés már elsőként választandó idegsebészeti eljárássá vált [79].

Műtéti célpontok

Különböző célpontok stimulációja más- és más tüneteket képes befolyásolni. Rutinszerűen jelenleg három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére:

1. Szubtalamikus mag (STN, subthalamic nucleus): stimulációja Parkinson-kór esetében a legtöbb motoros tünetet enyhíti. A hipokinézis, a rigor, a tremor, a mozgásindítási nehezítettség, a mozgáskivitelezés hirtelen leállása (lefagyás, freezing) és a levodopa indukált diszkinézia esetében számíthatunk jelentős javulásra. A STN DBS kezelés hatásosságához az is hozzájárul, hogy általában csökkenthető a korábban szedett gyógyszerek mennyisége is. [18,24]
2. Pallidális stimuláció (globus pallidus internus, GPi): főleg a primer disztóniák kezelésében használt eljárás. A Parkinson-kórral ellentétben a kedvező hatása több hónappal a műtét után alakul ki. Parkinson-kórban a GPi mély agyi stimulációval a kamptokormia kezelésében értek elsikereket a korai szakaszban, a diszkinézia súlyosságát aktívan csökkentik, de a meglassultságra érdemben nem hat. [18]
3. A thalamikus stimuláció legfontosabb indikációja az esszenciális tremor vagy pedig egyéb tremor típusok tüneti kezelése, Parkinson-kórban a tremordomináns formakörben fordul elő az alkalmazása. [78] A thalamuson belül több magot is ingerelhetünk:
 - a. n. ventralis intermedius thalami – Vim stimuláció elsősorban a tremor csillapítására alkalmazható. Parkinson-kórban a tremoron kívül a többi motoros tünetre csak korlátozott mértékben fejt ki hatást. [94]
 - b. n. ventralis oralis anterior et posterior thalami – Voa és Vop komplexum stimulálása a disztóniára és tremorra is hat. [95]
 - c. n. anterior thalami stimuláció – a terápia rezisztens, rezektív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia esetében alkalmazható. [80]

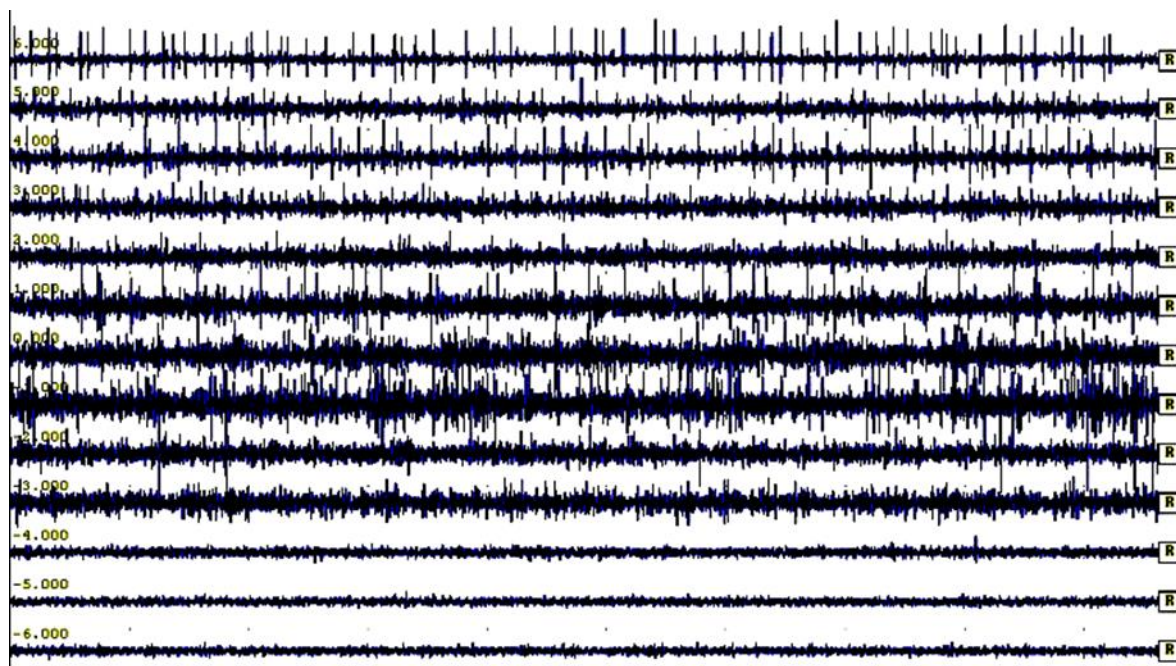
Amennyiben ez az elektróda szuboptimális elhelyezkedésű, úgy a környező struktúrákra is könnyedén ráterjedhet a stimuláció, ami mellékhatásokat is okozhat. Subtalamikus stimuláció esetén, a capsula internára terjedő stimuláció dysarthriát és tetániát válthat ki. [93] Szegmentális elektróda használata esetében a szuboptimális helyzetű elektróda esetében a stimuláció úgy irányítható, hogy a környező struktúrákat kevésbé érintse és így a mellékhatások minimalizálhatók, ezzel kis a műtéti pontatlanságok bizonyos fokban kiküszöbölhetőek.

A műtét

A mély agyi stimulátor beültetése hosszadalmas beavatkozás, mind az mozgászavar munkacsoport, mind a beteg részéről nagy pontosságot, erőfeszítést igényel, feltételezi a beteg, az idegsebész, a neurológus és ez egészségügyi szakdolgozókból álló álló team közötti szoros együttműködést. A műtét gyógyszermentes állapotban történik és esetenként akár 4-6 órát is igénybe vehet. Az elektróda behelyezése lokális anesztéziában, addig az összekötő kábel és az impulzusgenerátor implantációja narkózisban történik.

A műtét előtt közvetlenül sztereotaxiás keretet helyeznek fel a beteg fejére, ezt követően speciális MRI vizsgálat történik. A kapott képeket használva navigációs szoftver segítségével az idegsebész az STN esetében pár mm átmérőjű célterületet azonosítja és olyan elektróda behatolási útvonalat tervez, ami elkerüli az elokvens áréákat, az oldalkamrákat és a szulkuszokat. A beavatkozás mind két oldalon 14 mm átmérőjű furatlyukon keresztül történik, minimálisan invazívnak tekinthető. Mivel a radiológiai és a funkcionális target nem mindig esik egybe, a műtét során mikroelektródás regisztrációval (Intraoperatív elektrofiziológiai célpontkijelölés) pontosítjuk a célpont helyzetét (9. ábra), majd intraoperatív teszt-stimulációt is alkalmazunk, amely a morfológiailag és elektrofiziológiailag feltérképezett célterület elektromos ingerlését jelenti. Ennek során az éberén operált betegen kijelölt célterület próbaingerlésével, mint biológiai próbával győződünk meg az ingerlés terápiás hatásáról műtét közben.

Az optimálisan kiválasztott célpont ingerlése esetén a betegség tüneteinek javulását észlelhetjük, míg az ingerlés helyének szuboptimális helyzete során a célstruktúrák körüli anatómiai képletek ingerléséből származó mellékhatások tünetei lépnek fel. Ezeknek a tüneteknek az ismerete ugyanakkor segíti az operáló sebészt abban, hogy műtét közben az ingerlő elektródát milyen irányban kell elmozdítani a kívánt terápiás hatás eléréséhez.



9. ábra. Mikroelektrodás regisztráció (Prof. Dr. Kovács Norbert képanyagából): A műtéti célterület nagy pontossággal azonosítható. A 0-s magasság a tervezett célpont, a negatív magasság a célponttól proximális, míg a pozitív értékek disztális helyzetben van. Tipikus fehérállományi jelmenet: a -6 és a -4 magasságban. A -3 és a +1 magasságban a szubtalamikus magra jellegzetes aktivitás. +4 és a +6 közötti magasságban a szubsztancia nigrára jellegzetes elektromos tevékenység.

A mély agyi stimuláció műtétek során célzási hibák (targeting error) alakulhatnak ki, amihez több tényező is vezethet: 1. a célzókeret pontatlansága, 2. az agy műtét közbeni elmozdulása, 3. CT/MRI fúzió okozta hiba, és 4. a mágneses térben kialakuló geometriai disztorzió. A célzási hibák több milliméteres eltérést is jelenthetnek a kijelölt célponthoz képest, ami 1.2 ± 0.6 mm (1), 3.2 ± 1.4 mm (2) között is változhat.

A mély agyi célterületek kijelölésére az MRI vizsgálat kiválóan alkalmas, mivel a célstruktúrák morfológiailag jól láthatóvá tehetőek. MRI módszer hiányossága azonban a geometriai disztorzió, ami a képi tervezésben pontatlanságot eredményezhet. Mindemellett a mágneses erőtér növelése a disztorzió további fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet [83]. Ez a körülmény azt eredményezheti, hogy az MRI képen látott célstruktúra a valóságban nem pontosan az általunk kijelölt területen helyezkedik el. Ez a körülmény a morfológiai mély agyi célkijelölés pontatlanságát, következésképpen ingerlés okozta mellékhatást, esetleg terápiás hatástalanságot eredményezhet.

6.2. CÉLKITÚZÉS

Közleményünk célja az volt, hogy mély agyi stimulációs műtétek tervezése kapcsán ugyanazon betegen különböző mágneses térerőben (1 és 3T) készült MRI felvételeken összehasonlítsuk az általunk direkt morfológiai célkijelöléssel, valamint a tervező szoftver által automatikusan megadott célterületek (közleményünkben az STN) stereotaxiás célkoordinátáit. A koordináta adatok matematikai elemzésével vizsgálni kívántuk azt, hogy ugyanazon betegen a különböző erősségű mágneses terekben kimutatható-e eltérés a célkoordinátákban.

Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy a tervező navigációs szoftver által megadott, valamint a direkt morfológiai módszerrel kijelölt célpontok között van-e eltérés a célkoordinátákban. Vizsgálatunknak nem volt célja az, hogy az előzetesen morfológiailag kijelölt célterületekhez képest a műtét során nyert elektrofiziológia, és stimulációs információk miképpen befolyásolták a végleges célterület kijelölését, azaz a véglegesen beültetett mély agyi elektróda helyét.

6.3. MÓDSZEREK

A betegek kivizsgálását és a műtéti indikációk felállítását a Pécsi Neurológiai Klinika mozgászavarok kezelésére specializálódott munkacsoportja végezte el. Az MRI vizsgálatokat a Pécsi Diagnosztikai Központban, míg a célterületek kijelölését és a műtétet, a Pécsi Idegsebészeti Klinikán végeztük el. A vizsgálatokra 2009-ben került sor, amikor a Diagnosztikai Központban leszerelés előtt álló 1T, valamint a már újonnan telepített 3T MRI készülékek egy hónapon át párhuzamosan működtek. Az egy hónap alatt lehetőségünk nyílt arra, hogy a mély agyi stimulációs műtétek MR morfológiai megtervezését 1T és 3T erőterekben is elvégezzük ugyanazon a betegen.

A vizsgált időszakban hat gyógyszer-refrakter mozgászavarban (Parkinson-kórban) szenvedő beteg - (2 ffi, 4 nő, átlag életkor \pm standard deviáció (SD) $60 \pm 20,7$ év, átlagos betegség tartam $10,5$ év $\pm 4,3$ év) - műtéti kezelésére nyílt lehetőségünk. A vizsgálatokat a helyi Etikai Bizottság engedélyével végeztük el (ügyirat szám: 2009/3491).

Az 1T vizsgálatokat Siemens Magnetom Harmony, a 3T vizsgálatokat Siemens Magnetom Trio készülékekkel végeztük el. Az így nyert képanyagot CD lemezen a Medtronic

Stealth-Station, Treon Plus, Framelink 4 navigációs tervező rendszerbe töltöttük fel. Valamennyi betegnél elvégeztük mindkét mágneses erőterben (1T és 3T) az MRI vizsgálatokat. A T1 (MPRAGE) szekvenciával az anatómiai struktúrákat (AC, PC), míg a T2 szekvenciával (10. Táblázat) a szubthalamikus magokat tettük direkt láthatóvá. A műtétekhez CRW Radionics Burlington Ma. stereotaxiás célzókészüléket alkalmaztunk. A helyi érzéstelenítésben a koponyára rögzített stereotaxiás kerethez az MRI vizsgálatok alkalmával hozzacsatlakoztattuk a lokalizáló keretet (Radionics Lumina MR), amely magába foglalja az úgynevezett referencia (fiduciális) pontokat.

A navigációs tervező rendszerbe először az MRI lokalizáló keret referencia pontjainak helyét vittük be. A referencia pontok helyzete (összesen 9 ilyen pontot tartalmaz a lokalizáló keret) egy adott magasságban készült agyi MR síkhoz van hozzárendelve. A referencia pontok koordinátái alapján ismeri fel a szoftver azt, hogy az adott MRI sík a vizsgált agyi struktúra mely területéről készült. A referencia pontok bevitele manuálisan történik, ezért az adatokat bevívó személy a kijelölő kurzor gombjának lenyomásakor a referencia pontok helyzetének kijelölésében hibát (rodmarking accuracy) ejthet. A referencia pontok beolvasási hibáját akkor fogadtuk el, ha az 0,5 mm-nél kevesebb volt. A különböző erősségű mágneses terekben a referencia pontok helyzete is változhat a képi torzió következtében, ezért vizsgáltuk és rögzítettük a két különböző erősségű (1T és 3T) mágneses térben az MRI lokalizációs keret referencia pontjainak beolvasási pontosságát (rodmarking accuracy) is.

A következő lépésben a navigációs rendszerben 3D T1 súlyozott (MPRAGE) szekvenciákon kijelöltük manuálisan az AC, és PC anatómiai helyét. A kijelölt két commissura célkoordinátáit a tervező szoftverből leolvastuk (AC L, AC M, AC V, valamint PC L, PC M, PC V). Az AC és PC pontok helye ismeretében a tervező szoftver automatikusan kiszámította, és megadta az intercommissurális távolságot (ICD). Az intercommissurális távolság ismeretében a navigációs szoftver automatikusan (Aut) megadta az általunk kiválasztott mély agyi célstruktúra (STN) célkoordinátáit mindkét oldalon (Aut STN AP, Lat, Vert).

Ezután 3D T2 súlyozott szekvenciával a szubthalamikus magokban direkt vizualizálással (Man) is kijelöltük a magon belül a kívánt célterületeket mindkét oldalon (Man STN AP, Lat, Vert) a két különböző erősségű mágneses térben. A vizsgálni kívánt célterületnek, azaz az STN szenzo-motoros részének direkt vizualizáláson alapuló kijelölését valamennyi esetben ugyanazzal a módszerrel végeztük el. Ezek alapján az STN-en belül a célterület az axiális síkban antero-poszterior irányban a vörös mag (nucleus ruber) orális

(elülső) határánál, medio-laterálisan az STN mediális és laterális határát összekötő vonal középpontjában, míg a vertikális síkban ott került kijelölésre, ahol a mag legszélesebb.

6.4. STATISZTIKA

Az 1T és 3T MR-ben megállapított koordináták matematikai adatait statisztikai összehasonlító próbáknak vetettük alá. Mivel az AC, PC és a szubtalamikus mag AP, vertikális és laterális síkban számított koordinátái nem követték a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus Mann-Whitney próbával értékeltük a különbségeket.

6.5. EREDMÉNYEK

A statisztikai elemzés alapján, hogy az AC, PC koordinátákban, az AC-PC távolságban, ezen kívül a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal és jobb oldali STN koordinátákban ugyan kimutatható volt eltérés az 1T és a 3T vizsgálati eredmények összevetése során, azonban ezek az eltérések nem voltak szignifikánsak (Mann-Whitney próba, $p > 0,05$). Ugyanakkor az MR-lokalizáló keret referencia pontjainak kijelölésekor kapott leolvasási pontosság (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns ($P < 0,01$) különbséget találtunk az 1T és a 3T erősségű mágneses terekben. Ez az érték az erősebb mágneses térben nagyobb számadatot mutatott (3T accuracy átlag \pm SD: $0,8 \pm 0,3$ mm), mint a gyengébb mágneses térben (1T accuracy átlag \pm SD: $0,4 \pm 0,2$ mm).

Megvizsgáltuk továbbá az 1T és 3T térerőben végzett koordináta adatok közötti különbségeket is. Az AC-PC távolság esetében ez (mm átlag \pm SD): $4,4 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$, az AC koordinátákban: $1,8 \text{ mm} \pm 1,7 \text{ mm}$, a PC koordinátákban: $1,6 \pm 1,0 \text{ mm}$, a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut) STN koordinátákban bal oldalon: $1,5 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$, jobb oldalon: $1,9 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$, valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal oldali koordinátákban: $1,5 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$, jobb oldali koordinátákban: $1,9 \text{ mm} \pm 1,6 \text{ mm}$ volt a különbség.

10. táblázat. Az eredmények összefoglalása.

	Tesla				STATISZTIKA
	1		3		
	Átlag	Standard deviáció	Átlag	Standard Deviáció	
pontosság	0,4	0,2	0,8	0,3	P<0,01
AC_L	1,8	0,8	1,4	0,8	NSZ
AC_AP	8,5	2,7	6,9	2,7	NSZ
AC_V	-6,9	7,2	-5,7	8,5	NSZ
PC_L	2,3	2,0	1,8	2,2	NSZ
PC_AP	-18,2	1,9	-19,7	2,2	NSZ
PC_V	-10,8	8,3	-10,9	8,5	NSZ
AC_PC	27,2	1,3	26,9	1,1	NSZ
Aut_Left_STN_Lat	-9,9	1,7	-10,3	1,8	NSZ
Aut_Left_STN_AP	-8,6	2,3	-9,8	2,4	NSZ
Aut_Left_STN_Vert	-13,3	8,3	-13,4	8,5	NSZ
Aut_Right_STN_Lat	14,1	1,7	13,5	1,8	NSZ
Aut_Right_STN_AP	-8,0	2,5	-9,6	2,7	NSZ
Aut_Right_STN_Vert	-13,4	7,4	-13,4	7,6	NSZ
Man_Left_STN_Lat	-10,0	1,7	-11,6	2,5	NSZ
Man_Left_STN_AP	-7,8	2,0	-8,8	1,9	NSZ
Man_Left_STN_Vert	-13,3	8,2	-13,3	8,3	NSZ
Man_Right_STN_Lat	14,0	1,7	13,7	1,6	NSZ
Man_Right_STN_AP	-7,8	1,9	-8,4	2,2	NSZ
Man_Right_STN_Vert	-13,7	6,8	-13,7	7,2	NSZ

11. táblázat. Az eredmények összefoglalása

	Átlag	Standard deviáció
AC_PC_HOSSZ_diff	-0,4	0,7
AC_diff	1,8	1,7
PC_diff	1,6	1,0
AUT_R_STN_DIFF	1,9	1,1
AUT_L_STN_DIFF	1,5	1,1
MAN_L_STN_DIFF	1,5	1,0
MAN_R_STN_DIFF	1,9	1,6

Az eredmények arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben végzett célpont kijelölések koordináta adataiban 1,5-1,9 mm eltérés is kimutatható volt úgy a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), mint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) esetében.

6.6. MEGBESZÉLÉS

A mély agyi elektródák beültetéséhez korábban úgynevezett indirekt célkijelölési módszereket alkalmaztak. Ilyen volt a ventriculográfiára [96], stereotaxiás atlaszok [97] adataira alapuló célpont meghatározás. Mindkét módszer hiányossága volt az, hogy az agy belső anatómiai struktúráihoz (AC, PC pontok, ICD) viszonyítva adták meg a kívánt célpontok helyét, ami egy átlagos emberi agy anatómiai mérete alapján jelentős eltérést mutathatott. Az MRI képalkotás bevezetése óta úgynevezett direkt targeting módszerrel lehetővé vált a célstruktúrák láthatóvá tétele, amivel az adott beteg individuális anatómiájának megfelelően jelölhető ki a kívánt célpont [98]. Az MRI módszer hiányossága azonban a mágneses tér okozta geometriai disztorzió, amit részben a műtét során a beteg koponyájára szerelt paramagnetikus stereotaxiás célzókeret, másrészt a különféle mágneses szekvencia típusok idéznek elő [99]. Ismert tény az is, hogy minél erősebb a mágneses térerő, annál jobb minőségű képet nyerhetünk az adott célstruktúráról. Ugyanakkor a mágneses térerő fokozása a geometriai disztorzió fokozódását is eredményezi [100]. A CT vizsgálat során ugyan nem jön létre képi disztorzió, azonban a CT-n nem lehet direkt láthatóvá tenni a mély agyi stimuláció célterületeit, azaz csak indirekt célkijelölésre alkalmas. A disztorzió elkerülésére

vezették be a CT/MRI fúziót a geometriai disztorziós pontatlanság kiküszöbölésére, azonban kimutatták azt is, hogy a fúzió önmagában is geometriai tévedést okozhat [100]. A képalkotás fenti hiányosságainak köszönhető, hogy a mély agyi stimulációs célkijelölés a klinikai gyakorlatban többnyire multimodálisan (MRI képalkotással direkt targeting, intraoperatív mikroelektrodás információ, és intraoperatív elektromos ingerlés) történik [101]. A képalkotás az utóbbi néhány évben robbanásszerű fejlődésnek indult, aminek köszönhetően már nem csak a célstruktúrák anatómiai határai váltak még jobban láthatóvá, hanem a célstruktúrák körüli pályarendszerek is [98].

A szubthalamikus mag direkt láthatóvá tételére a T2 súlyozott MRI szekvencia bizonyíthatóan alkalmas [98]. Kutatásunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy ugyanolyan stereotaxiás célzókeret, MRI lokalizáló keret alkalmazása során ugyanazon betegeket 1T, majd 3T mágneses térben is vizsgálva, majd a szubthalamikus magokat T2 súlyozott szekvenciákkal direkt módon láthatóvá téve, és ugyanazon navigációs rendszerrel célpontként kijelölve kimutatható-e különbség a célkoordinátákban a kétféle erősségű mágneses térben. Az irodalomban eddig erre vonatkozó adatokat nem találtunk.

Novotny és munkatársai [53], az 1T és 1.5T MR-ben végzett stereotaxiás tervezések során hasonlították össze a mágneses tér okozta disztorzió mértékét. Megállapították, hogy az 1T-ben az axiális síkban 0,6 mm, a coronális síkban 0,9 mm-t nem haladta meg a torzió okozta célkoordináta eltérés. Ugyan ezekben a síkokban 1,5 T-ben vizsgálva a torzió mértéke már 1,0 mm, és 1,3 mm volt. Az image szekvencia típusa mindkét erőterben befolyásolta a disztorzió mértékét. A szubthalamikus mag vizsgálata során a T2 súlyozott spin-echo szekvencia a coronális síkban okozta a legnagyobb disztorziót. Ez az 1T esetében 2,6 mm, a 1,5 T esetében már 3,0 mm volt. Mások a mágneses térben a torzió okozta célpontkijelölési pontatlanságot 3T MR-ben vizsgálták. Megállapították, hogy a disztorzió okozta célpontkijelölési pontatlanság 0.132 mm-nél nem volt nagyobb, ami arra utal, hogy ennek jelentősége elhanyagolható a DBS műtét tervezése során [83].

A mágneses erőterek növelése a disztorzió fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet [83]. Mindemellett a geometriai torzió a perifériásabban elhelyezkedő anatómiai struktúrákban jelentősebb (>1 mm), mint a centrális, középvonalhoz közelebbi struktúrák esetében (<1 mm) [54]. Tanulmányunkban az MR-lokalizáló keret referencia pontjainak (amelyek a koponya körül perifériásabban helyezkednek el az STN centrális elhelyezkedéséhez képest) leolvasási pontosságának összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk a különböző erősségű mágneses terekben. A nagyobb szám a kisebb

pontosságra utal. Ez a leolvasási pontosság az erősebb mágneses térben (1T-ben 0.4 mm, 3T-ben 0.8 mm) kisebbnek bizonyult.

6.7. KÖVETKEZTETÉS

Megállapították, hogy Parkinson-kóros betegek DBS műtéti tervezése során az MRI-vel történő direkt STN célpontkijelölés az esetek 80%-ában az elektróda végleges helyével egybeesett. Ugyanakkor az intraoperatív elektrofiziológiai információ (mikroelektródás regisztráció és intraoperatív stimuláció) az esetek kb. 20%-ában módosította a végleges célpontkijelölést az eredetileg MRI-vel megállapított célponthoz képest [101]. Jelen eredményeink arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben (1T és 3T) végzett direkt morfológiai (Man), valamint az indirekt (Aut) célpont kijelölések koordináta adataiban 1,5-1,9 mm eltérés is kimutatható volt, azonban ez az eltérés nem volt szignifikáns. Mivel a műtétek során az elektródák végleges elhelyezése nem kizárólag morfológiai tervezéssel történik, és az intraoperatív mikroelektródás, valamint az elektrostimulációs információk jelentősen módosítják azt, ezért e két utóbbi modalitás alkalmas lehet a mágneses tér disztorziója okozta néhány milliméteres eltérés kompenzálására.

7. KONKLÚZIÓ

A klinikai kutatásaink eredményei összegezve az alábbiak:

A szerzők tudomása szerint cikkünk az első közlemény, mely nagy beteganyagon a UDysRS-t használja az LCIG kezelés dyskinesióra gyakorolt hatásának vizsgálatára (PubMed keresés kulcsszavak: UDysRS and LCIG, UDysRS and Duodopa, UDysRS and enteral levodopa).

Eredményeink alátámasztják, hogy az LCIG kezelés hatékonyan javítja előrehaladott Parkinson-kórban az életminőséget mind a motoros és a nem motoros tünetek, mind a dyskinesia tekintetében.

Egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció jelentős mértékben javítja a dyskinesiót. A szerzők tudomása szerint tanulmányunk az első prospektív study, mely nagy beteganyagon a UDysRS és a MDS-UPDRS skálákkal vizsgálta a DBS kezelés hosszú távú hatásait.

Mivel a UDysRS különböző részei a diszkinézia különböző aspektusait elemezik (pl. idő, szubjektív mozgáskorlátozottság, objektív súlyosság, tényleges mozgáskorlátozottság) tapasztalataink szerint elemezhetővé vált, hogy a DBS terápia melyik komponensre milyen hatással van.

Eredményeink alapján az UDysRS megbízhatóan detektálja a dyskinesia javulását Parkinson-kórban mind LCIG kezelés mind kétoldali subthalamicus DBS implantációt követően, emellett a UDysRs megbízhatóan mutatja az alvással összefüggő változásokat is DBS kezelés után.

A szubtalamikus mag célkoordinátáinak összehasonlítása során nyert eredményeink arra utalnak, hogy DBS műtéti tervezés során a két vizsgált mágneses erőterben (1T és 3T) végzett direkt morfológiai (Man), valamint az indirekt (Aut) célpont kijelölések koordináta adataiban a kimutatható eltérés nem volt szignifikáns.

8. *PUBLIKÁCIÓK*

A dolgozat alapjául szolgáló cikkek összesített impakt faktora: 6,396

Kumulatív impakt faktor: 60.808

Független idézők: 67

Hirsch Index: 6

7.1 Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények:

1. How efficient is subthalamic deep brain stimulation in reducing dyskinesia in Parkinson's disease? Juhász A, Deli G, Aschermann Zs, Janszky J, Harmat M, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T. Büki A, Kovacs N, European Neurology, Ms. No.: 201611008, Section: Original Paper (2017) Q3 IF:1.562

2. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study Juhász A, Aschermann Zs, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, HarmatM, Tényi D, Karádi K, Komoly S, Takáts A, Tóth A, Nagy H, Klivényi P, Dibó Gy, Dézsi L, Zádori D, Annus Á, Vécsei L, Varannai L, Kovács N PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis>. Q1, IF:4.721

3. A subthalamicus mag célkoordinátainak összehasonlítása 1 es 3 Tesla MR vizsgálattal mély agyi stimulációs műtetek tervezése során Juhász A, Kovács N, Perlaki G, Büki A, Komoly S, Köver F, Balás I IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE (2018) Nov 30;71(11-12):405-410. doi: 10.18071/isz.71.0405. Q4, IF:0.113

7.2 Értekezés témájához kapcsolódó tudományos előadások és poszterek:

1. How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease? Juhász A, Deli G, Aschermann Zs, Janszky J, Harmat M, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T. Büki A, Kovacs N – poszter prezentáció - 49th International Danube Symposium, Budapest 2017.04.21-22.

2. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study Juhász A, Aschermann Zs, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, HarmatM, Tényi D, Karádi K, Komoly S, Takáts A, Tóth A, Nagy H, Klivényi P, Dibó Gy, Dézsi L, Zádori D, Annus Á, Vécsei L, Varannai L, Kovács N – előadás - 49th International Danube Symposium, Budapest 2017.04.21-22.
3. A levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés hatékonysága: a magyar Duodopa regiszter egy éves eredményei Juhász A, Aschermann Zs, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, HarmatM, Tényi D, Karádi K, Komoly S, Takáts A, Tóth A, Nagy H, Klivényi P, Dibó Gy, Dézsi L, Zádori D, Annus Á, Vécsei L, Varannai L, Kovács N– előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2017 évi konferenciájára Visegrád, 2017.05. 26- 27.
4. Milyen hatékony a mély agyi stimulációs kezelés a diszkinézia kezelésére? Juhász A, Deli G, Aschermann Zs, Janszky J, Harmat M, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T. Büki A, Kovacs N - előadás- Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2017 évi konferenciájára Visegrád, 2017.05.26- 27.
5. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study Juhász A, Aschermann Zs, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, HarmatM, Tényi D, Karádi K, Komoly S, Takáts A, Tóth A, Nagy H, Klivényi P, Dibó Gy, Dézsi L, Zádori D, Annus Á, Vécsei L, Varannai L, Kovács N – poster prezentáció - 3rd Congress of European Academy of Neurology Amsterdam, 2017.06. 24-27.

7.3 Egyéb közlemények:

1. Association of myasthenia gravis with polymorphisms in the gene of histamine N-methyltransferase Kellermayer B; Polgar N; Pal J; Banati M ; Maasz A; Kisfali P; Hosszu Z; Juhasz A; Jensen HB; Tordai A et al. HUMAN IMMUNOLOGY 74 : 12 pp. 1701-1704. , 4 p. (2013) IF: 2,282
2. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in advanced Parkinson's disease Kovacs N; Juhasz A; Aschermann Z; Janszky J; Kovacs M; Harmat M; Karadi K; Makkos A; Takats A; Toth A et al. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 381 : Supplement pp. 123-124. Paper: 354 , 2 p. (2017) IF:2.448

3. Are the MDS-UPDRS-based composite scores clinically applicable? Kovacs N; Juhász A; Makkos A; Kovacs M; Harmat M; Aschermann Z; Janszky J; J.EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 25 pp. 247-247. , 1 p. (2018) IF: 4.387
4. Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Parkinson's Disease Lucza T; Ascherman Z; Kovacs M; Makkos A; Harmat M; Juhász A; Janszky J; Komoly S; Kovacs N; Dorn K et al. BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2018 Paper: 5932028 , 9 p. (2018) IF: 1.908
5. Applications of the European Parkinson's Disease Association sponsored Parkinson's disease composite scale (PDCS). Balestrino R; Hurtado-Gonzalez C A; Stocchi Fabrizio; Radicati F G; Chaudhuri K R; Rodriguez-Blazquez C; Martinez-Martin P; PDCS European Study Group (Kollaborációs szervezet); Adarmes A D (Kollaborációs közreműködő); Méndez-Del-Barrio C (Kollaborációs közreműködő), Juhász A, et al. NPJ PARKINSONS DISEASE 5 Paper: 26 , 7 p. (2019) IF: 6.75
6. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale Martinez-Martin P; Radicati FG; Rodriguez Blazquez C; Wetmore J; Kovacs N, PTE/ÁOK/Neurológiai Klinika (Juhász A); PTE/KCS/MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport ; Chaudhuri KR; Stocchi F, Kollaborációs szervezet: PDCS European Study Group, Kollaborációs közreműködő: Vuletic V; et al. (41) EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (1351-5101 1468-1331): 26 10 pp 1281-1288 (2019) IF: 4.516
7. Long-term successful treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like polyneuropathy induced by levodopa-carbidopa intestinal gel with intravenous immunoglobulin, Pintér D; Deli G; Juhász A; Pál E; Janszky J; Kovács N; EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 26 : 12 pp. e96-e97. (2019) IF: 4,516
8. Screening for problematic internet use may help identify impulse control disorders in Parkinson's disease Kovács M; Makkos A; Pintér D; Juhász A; Darnai G; Karádi K; Janszky J; Kovács N, BEHAVIOURAL NEUROLOGY (2019) Paper: 4925015 , 8 p. (2019) IF: 2.093
9. 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 Kovács N; Balás I; Pintér D; Juhász A; Harmat M; Vörös V; Janszky J; JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 405 : S p. 30 Paper: UNSP 103929 (2019) IF: 3.115

- 10.** Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei az optimális terápia kiválasztásának szempontjai Kovács N; Aschermann Zs; Juhász A; Harmat M; Pintér D; Janszky J IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 72 : 1-2 pp. 5-11. , 7 p. (2019) IF 0.337
- 11.** Trimetazidine and parkinsonism: a prospective study Pintér D; Kovács M; Harmat M; Juhász A; Janszky J; Kovács N; PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 62 pp. 117-121. , 5 p. (2019) IF: 3.926
- 12.** The Impact of Trimetazidine on Disease Severity and Quality of Life in Parkinson's Disease Pintér D; Juhász A; Harmat M; Janszky J; Kovács N; SCIENTIFIC REPORTS 10 : 1 Paper: 10050 , 6 p. (2020) IF: 4.38
- 13.** Relationship between impulse control disorders and preexisting type 2 diabetes mellitus in drug naïve parkinson's disease patients Kovács M; Pintér D; Makkos A; Juhász A; Darnai G; Janszky J; Wittmann I; Kovács N. PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 79 : Suppl 1 pp. e19-e20. (2020) IF: 4.891
- 14.** Trimetazidine treatment in Parkinson's disease: is it a real problem or just a flame? Pintér D; Kovács M; Juhász A; Harmat M; Janszky, J; Kovács N PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 79 p. e75 (2020) IF: 4.891
- 15.** The impact of trimetazidine on disease severity and quality of life in Parkinson's disease Pintér D; Juhász A; Harmat M; Janszky J; Kovács N SCIENTIFIC REPORTS 10 : 1 Paper: 10050 , 6 p. (2020) IF: 4.38
- 16.** Which scale best detects treatment response of tremor in parkinsonism? Pintér D; Forjaz M J; Martinez-Martin P; Rodriguez-Blazquez C; Ayala A; Juhász A; Harmat M; Janszky J; Kovács N JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE 10 : 1 pp. 275-282. , 8 p. (2020) IF: 5.568
- 17.** DBS-műtéttel kezelt Parkinson-kóros betegek kézügyesség-javulásának objektív mérése Szántó I; Sándor B; Katona K; Nagy M; Juhász A; Balás I IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 73 : 7-8 pp. 255-259. , 5 p. (2020) IF: 0,427

7.4 Egyéb saját tudományos előadások, absztraktok, poszterek:

- 1.** Disztónia kezelése mély agyi stimulációval Juhász A; Aschermann Z; Balás I; Kovács N -előadás- Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015.09.11-12.

2. Mélyagyi stimuláció Fragilis-X, Tremor, Ataxia szindrómában Juhász A; Deli G; Balás I; Aschermann Z; Hadzsiev K; Komoly S; Dóczi T; Büki A; Kovács N -előadás- Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2016. évi konferenciája, Budapest, 2016.06.03-04.
3. Mély agyi stimuláció hatékonysága esszenciális tremor kezelésében, Juhász A; Balás I; Makkos A; Pintér D; Kovács M; Aschermann Zs; Kovács N -előadás- Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, Visegrád, 2018.06.01-02.
4. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve anxiety in Parkinson's disease: a randomized, double-blind and controlled trial Juhász A; Makkos A; Kovács M; Harmat M; Pintér D; Kovács N – poszter prezentáció - XXIV. World Congress of Neurology, Dubai, Arab Emirates, 2019.10.27-31.
5. Kufor-Rakeb Syndrome due to a new ATP13A2 mutation, Case report – absztrakt - Juhász A; Harmat M; Pintér D; Kovács M; Kovács N EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 27: Suppl1 p. 896 (2020)
6. ATP13A2 mutációhoz köthető fiatalkori parkinsonizmus – Kufor-Rakeb szindróma esetismertetés Juhász A; Pintér Dávid, Harmat M; Kovács M; Aschermann Z; Karádi K; Hadzsiev K; Melegh B; Kovács N – előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28-29.
7. A receptor affinitás szerepe: kedvező hatások a hangulat, kognitív tünetek, neuropathiás fájdalom tekintetében, Juhász A - előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28-29.
8. Problémaorientált gyakorlatias esetbemutatás: Mit lehetett volna jobban csinálni? Juhász A; Aschermann Z; Harmat M; Pintér D; Kovács N – előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság, Gárdonyi Parkinson Továbbképző Napok, Gárdony, 2021.09.03-04.
9. Régi történet új köntösben: tapasztalatok a subcutan apomorfín kezeléssel Parkinson kórban Juhász A; Aschermann Z; Harmat M; Pintér D; Kovács M; Karádi K; Kovács N, - előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2022. évi konferenciája, Visegrád, 2022.05.27-28.
10. GuideXT a klinikai gyakorlatban - Juhász A; Aschermann Zs; Izsó L; Balás I; Nagy M; Berta B; Kovács N; Pintér D - előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2022. évi konferenciája, Visegrád, 2022.05.27-28.
11. Subcutan apomorfín kezelés Parkinson kórban Juhász A, Aschermann Z, Harmat M, Pintér D, Kovács M, Karádi K, Kovács N - előadás - Magyar Tudományos Parkinson Társaság, Gárdonyi Parkinson Továbbképző Napok, Gárdony, 2022.09.02-03.

9. *KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS*

Szeretném köszönetemet kifejezni mindkét témavezetőmnek. Prof. Dr. Kovács Norbert hozzáértése és szakmai tudása nélkül ez a dolgozat nem valósulhatott volna meg. Hálás vagyok a a elmúlt évek közös munkájáért, tőle kaptam a mozgászavarok klinikai vizsgálatához szükséges szakmai szemléletet. Dr. Balás István egyetemi docenst köszönet illeti a sok segítségért, illetve a mélyagyi stimulációs műtétek során végzett egyedülálló és kivételes munkájáért.

Szeretnék köszönetet mondani a támogatásért a Neurológiai Klinika jelenlegi és korábbi igazgatóinak, egyben a Doktori Iskola jelenlegi és korábbi vezetőinek Prof. Dr. Janszky József egyetemi tanárnak és Prof. Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanárnak.

Köszönettel tartozom pontos és lelkiismeretes munkájukért a publikációk elkészülése alatt klinikánkon dolgozó Parkinson nővéreknek, Balázs Évának és Takács Katalinnak.

Hálásan köszönöm a neuropszichológiai és neurokognitív tesztek kivitelezésében, és értékelésében nyújtott segítséget Prof. Dr. Karádi Kázmér egyetemi tanárnak és Kovács Márton klinikai szakpszichológusnak, illetve a mélyagyi stimulációs műtétek során az intraoperatív mikroelektrodás regisztrációban való segítséget Dr. Deli Gabriella egyetemi adjunktusnak.

Továbbá köszönet illeti a Neurológia Klinika és az Idegsebészeti Klinika minden dolgozóját, akik a munkámban segítségemre voltak.

10. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. (2014) *Mov Disord* 29, 1583-1590.
- [2] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18) 30295-3
- [3] Hidasi E (2010) A Parkinson-kór modern szemlélete. *Lege artis medicinae* 20, 825-829
- [4] Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1222-9. doi: 10.1002/mds.25458. Epub 2013 Apr 22
- [5] Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, González-Maciel A. Combustion and friction-derived nanoparticles and industrial-sourced nanoparticles: The culprit of Alzheimer and Parkinson's diseases. *Environ Res.* 2019 Sep;176:108574. doi: 10.1016/j.envres.2019.108574. Epub 2019 Jul 5.
- [6] Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G (2014) Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 454-462.
- [7] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19, 1020-1028.
- [8] Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N (2007) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22, 41-47.

- [9] Hauser RA, Russ H, Haeger DA, Bruguiera-Fontenille M, Muller T, Wenning GK (2006) Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 29, 322-330.
- [10] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH (2007) The metric properties of a novel PDQ-39 symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 22, 1901-1911.
- [11] Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N (1995) 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* 24, 505-509.
- [12] Deli G, Balas I, Komoly S, Doczi T, Janszky J, Illes Z, Aschermann Z, Tasnadi E, Nagy F, Pfund Z, Bone B, Bosnyak E, Kuliffay Z, Szijjarto G, Kovacs N (2012) Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatinak összefoglalása [Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases]. *Ideggyogy Sz* 65, 249-260. Berg D,
- [13] Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N (2008) Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. *Qual Life Res* 17, 1173-1181.
- [14] Bokor M, Szentesi A (2010) A Stalevo-adagolás hatása a wearing off tüneteket mutató Parkinson-kóros betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz* 63, 247-251.
- [15] Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G (2013) Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. *Ideggyogy Sz* 66, 365-371.
- [16] Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, Krack P, Batir A, Le Bas JF, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 May;160(5 Pt 1):511-21. doi: 10.1016/s0035-3787(04)70980-7.
- [17] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schupbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH (2013) Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20, 5-15..

- [18] Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE (2010) Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25, 578-586.
- [19] Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, Deuschl G, Kupsch A (2005) Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 252, 218-223.
- [20] Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Balázs É, Nagy F, Kovács N (2010) A kétoldali szubtalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 63, 314-319.
- [21] Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, Hall C, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J (2015) 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* 5, 165-174.
- [22] Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA, Espay AJ (2015) Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 30, 500-509.
- [23] Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W, investigators Gs, coordinators (2015) Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 231-235.
- [24] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L (2011) Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 664-670.
- [25] Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, Cucurella G, Giralt E, Delgado T, Garcia C, Seoane A, Campo R (2010) Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced

- Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 218-221.
- [26] Palhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, Dizdar N, Linder J, Hauge T, Jansson R, Bergmann L, Kjellander S, Marshall TS (2016) Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat Disord* 29, 17-23.
- [27] Buongiorno M, Antonelli F, Camara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, Calopa M, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Valldeoriola F, Tolosa E, Kulisevsky J, Marti MJ (2015) Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 871-876.
- [28] Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ (2014) Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol Sci* 35, 861-866.
- [29] Chang FC, Kwan V, van der Poorten D, Mahant N, Wolfe N, Ha AD, Griffith JM, Tsui D, Kim SD, Fung VS (2016) Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 25, 41-45.
- [30] Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol* 21, 312-318.
- [31] Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, Espay KJ, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L (2016) Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 29, 104-108.
- [32] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129-2170.
- [33] Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez L, Carballo M, Mir P (2014) Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol* 261, 561-569.

- [34] Bajenaru O, Ene A, Popescu BO, Szasz JA, Sabau M, Muresan DF, Perju-Dumbrava L, Popescu CD, Constantinescu A, Buraga I, Simu M (2016) The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 407-414.
- [35] Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Bosnyák E, Kovács N. Korábban és hatékonyabban: A mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE - CLINICAL NEUROSCIENCE* 2015; 68, 384-390
- [36] Aschemann Z, Dibó G, Klivényi P, Kovács N, Kovács T, Takáts A, Tamás G, Varannai L (2016) Recommendations for treatment options in advanced Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 69, 367-372.
- [37] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Hidasi E, Kovács N (2014) Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyogy Sz* 67, 129–134.
- [38] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horváth R, Takács K, Balázs É, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Takáts A, Tóth A, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Hidasi E, Nagy F, Herceg M, Imre P, Kovács N (2015) Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja [Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale]. *Ideggyogy Sz* 68, 183-188.
- [39] Bosnyák E, Herceg M, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Kesmarki I, Komoly S, Karádi K, Doczi T, Nagy F, Kovacs N (2014) Are branded and generic extended-release ropinirole formulations equally efficacious? A rater-blinded, switch-over, multicenter study. *Parkinson's Disease* 2014, 2014:158353.
- [40] Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Janszky J, Faludi B, Karádi K, Késmárki I, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Klivényi P, Dibó G, Vécsei L, Takáts A, Tóth A, Imre P, Nagy F, Herceg M, Kamondi A, Hidasi E, Komoly S (2016) Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep and Biological Rhythms* 14, 63-73.

- [41] Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, Kovacs N (2015) Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015, 983606.
- [42] Kaszas B, Kovacs N, Balas I, Kallai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karadi K (2012) Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 553-556.
- [43] Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, Cicolin A, Lopiano L (2013) Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 127, e28-32.
- [44] Lucza T, Karadi K, Komoly S, Janszky J, Kallai J, Makkos A, Kovacs M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, Kovacs N (2015) Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban [Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]. *Orv Hetil* 156, 915-926.
- [45] Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, Karádi K, Kovács N (2016) Impact of sex on the non-motor symptoms and the health-related quality of life in parkinson's disease. *PARKINSONS DISEASE* 2016, 7951840.
- [46] Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balazs E, Takacs K, Karadi K, Kovacs N (2015) Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 1421-1426.
- [47] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R (2001) Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age Ageing* 30, 299-302.
- [48] Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Karádi K, Komoly S, Faludi B, Kovács N. Test-retest validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *JOURNAL OF PARKINSON'S DISEASE* 2014; 4, 687-691
- [49] Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH (2004) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 100, 553-556.
- [50] Deli G, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovacs M, Komoly S, Balas I, Doczi T, Kovacs N (2015) Bilateral Subthalamic Stimulation can Improve Sleep Quality in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.*

- [51] Jafari N, Pahwa R, Nazzaro JM, Arnold PM, Lyons KE (2016) MDS-UPDRS to assess non-motor symptoms after STN DBS for Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 126, 25-29.
- [52] Gene G, Abboud H, Oravivattanakul S, Alsallom F, Thompson NR, Cooper S, Gostkowski M, Machado A, Fernandez HH (2016) Socioeconomic Status May Impact Functional Outcome of Deep Brain Stimulation Surgery in Parkinson's Disease. *Neuromodulation* 19, 25-30.
- [53] Novotny J Jr, Vymazal J, Novotny J, Tlachacova D, Schmitt M, Chuda P, Urgosik D, Liscak R. Does new magnetic resonance imaging technology provide better geometrical accuracy during stereotactic imaging? *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:8-13.
- [54] Nakazawa H, Komori M, Shibamoto Y, Takikawa Y, Mori Y, Tsugawa T. Geometric accuracy in three-dimensional coordinates of Leksell stereotactic skull frame with wide-bore 1.5-T MRI compared with conventional 1.5-T MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014 Oct;58(5):595-600.
- [55] A. Field, *Discovering Statistics Using SPSS*, second ed., SAGE, London, UK, 2005, pp. 531-532.
- [56] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):429-42. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70049-2
- [57] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from subSaharan Africa. *Brain* 2014;137(Pt 10):2731–2742. 17.
- [58] Cenci MA, Lundblad M. Post- versus presynaptic plasticity in LDOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 2006;99(2):381–392. 18.
- [59] Cerri S, Siani F, Blandini F. Investigational drugs in phase I and phase II for levodopa-induced dyskinesias. *Expert Opin Inv Drugs* 2017;26(7):777–791. 19.
- [60] Nadjar A, Gerfen CR, Bezard E. Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a feature inherent to the treatment or the disease? *Prog Neurobiol* 2009;87(1):1–9.
- [61] Chaudhuri KR, Jenner P, Antonini A. Should there be less emphasis on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2019;34(6):816–819.

- [62] Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000;23 (2):75–81.
- [63] Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, et al. Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assessing patient health-related quality of life. *Qual Life Res* 2000;9(1):87–100.
- [64] Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. L-DOPA-induced dyskinesias, motor fluctuations and health-related quality of life: the COPARK survey. *Eur J Neurol* 2017;24(12):1532–1538.
- [65] Goubault E, Nguyen HP, Bogard S, et al. Remnants of cardinal symptoms of Parkinson's disease, not dyskinesia, are problematic for dyskinetic patients performing activities of daily living. *Front Neurol* 2019;10:256.
- [66] Pahwa R, Isaacson SH, Torres-Russotto D, Nahab FB, Lynch PM, Kotschet KE. Role of the Personal KinetiGraph in the routine clinical assessment of Parkinson's disease: recommendations from an expert panel. *Expert Rev Neurother* 2018;18(8):669–680
- [67] Preclinical Biomarkers of Parkinson Disease. Yuncheng Wu, MD, PhD; Weidong Le, MD, PhD; Joseph Jankovic, MD, *Arch Neurol*. 2011;68(1):22-30. doi:10.1001/archneurol.2010.321
- [68] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Balázs É, Takács K, Karádi K, Komoly S, Kovács N. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychobiology*. 2016;73(3):169-77. doi: 10.1159/000445296. Epub 2016 Apr 20.
- [69] Christopher G Goetz, John G Nutt, Glenn T Stebbins, The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile, *Movement Disorders*, 2008 Dec 15;23(16):2398-403. doi: 10.1002/mds.22341.
- [70] Carmen Rodriguez-Blazquez, Anette Schrag, Alexandra Rizo, K Ray Chaudhuri, Pablo Martinez-Martin, Daniel Weintraub. Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2020 Dec 21;8(2):231-239. doi: 10.1002/mdc3.13122. eCollection 2021 Feb.
- [71] Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, József Janszky, Sámuel Komoly The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on

- health-related quality of life in Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz.* 2014 Jul 30;67(7-8):245-50.
- [72] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonnel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research.* 2011 Dec;20(10):1727-36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x. Epub 2011 Apr 9.
- [73] Ghislandi S, Apolone G, Garattini L, Ghislandi I. Is EQ-5D a valid measure of HRQoL in patients with movement disorders? A comparison with SF-36 and FIM questionnaires. *European Journal of Health Economy.* 2002;3(2):125-30. doi: 10.1007/s10198-002-0105-x.
- [74] Johanna M van Dongen, Ângela Jornada Ben, Aureliano P Finch, Milou M M Rossenaar, Karolien E M Biesheuvel-Leliefeld, Adrie T Apeldoorn, Raymond W J G Ostelo, Maurits W van Tulder, Harm W J van Marwijk, Judith E Bosmans. Assessing the Impact of EQ-5D Country-specific Value Sets on Cost-utility Outcomes. *Medical Care .* 2021 Jan;59(1):82-90. doi: 10.1097/MLR.0000000000001417.
- [75] Alonso Alvarado-Bolaños, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Rodrigo Llorens-Arenas, Humberto Calderón-Fajardo, Roxanna Millán-Cepeda, Roberto Leal-Ortega, Ingrid Estrada-Bellmann, Carlos Zuñiga-Ramírez. Convergent validation of EQ-5D-5L in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Science* 2015 Nov 15;358(1-2):53-7. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.010. Epub 2015 Aug 7.
- [76] Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018 Apr;128(4):1199-1213. doi: 10.3171/2016.11.JNS16715. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28665252
- [77] K.J. Rothman, No adjustments are needed for multiple comparisons, *Epidemiology* 1 (1990) 43e46.
- [78] Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, Hallett M, Haubenberger D, Elble R, Deuschl G; MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord.* 2019 Jul;34(7):950-958. doi: 10.1002/mds.27700. Epub 2019 May 2.

- [79] Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord*. 2019 Dec;34(12):1795-1810. doi: 10.1002/mds.27860. Epub 2019 Oct 3
- [80] Kaufmann E, Bartolomei F, Boon P, Chabardes S, Colon AJ, Eross L, Fabó D, Gonçalves-Ferreira A, Imbach LL, Van Paesschen W, Peltola J, Rego R, Theys T, Voges B. European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drug-resistant epilepsy (a Delphi consensus). *Seizure*. 2020 Oct;81:201-209. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.015. Epub 2020 Aug 22.
- [81] Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*. 2016 Oct;23(10):1489-99. doi: 10.1111/ene.13103. Epub 2016 Aug 11.
- [82] Spindola B, Leite MA, Orsini M, Fonoff E, Landeiro JA, Pessoa BL. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain stimulation era? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Jul;158:33-39. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.018. Epub 2017 Apr 23.
- [83] Balachandran R, Welch EB, Dawant BM, Fitzpatrick JM. Effect of MR distortion on targeting for deep-brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Jul;57(7):1729-35.
- [84] Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg*. 2019 Aug 1;131(2):333-342. doi: 10.3171/2019.4.JNS181761.
- [85] Balachandran R, Welch EB, Dawant BM, Fitzpatrick JM. Effect of MR distortion on targeting for deep-brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Jul;57(7):1729
- [86] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinski MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jan;19(1):56-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.07.004. Epub 2012 Jul 28.
- [87] Pal GD, Persinger V, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Verhagen Metman L. The Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD): Tolerability of Preoperative Neuropsychological Testing for

- Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2015 Jul 14;2(4):379-383.
- [88] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
- [89] Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery.* 1997;41:1169–1183.
- [90] Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Mov Disord.* 1998;13:582–588.
- [91] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1992;76:53–61.
- [92] Obeso JA, Rodriguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Adv Neurol.* 1997;74:3–18.
- [93] Kumar R, Lozano AM, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:73–82. (Sup)
- [94] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology* 50(1-6): 344–346
- [95] Robert L. Owen, Sanjeet S. Grewal, Jessica M. Thompson, Anhar Hassan, Kendall H. Lee, Bryan T. Klassen, Effectiveness of Thalamic Ventralis Oralis Anterior and Posterior Nuclei Deep Brain Stimulation for Posttraumatic Dystonia, *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, Volume 6, Issue 2, 2022, Pages 137-142
- [96] Menuel C, Garnero L, Bardinet E, Poupon F, Phalippou D, Dormont D. Characterization and correction of distortions in stereotactic magnetic resonance imaging for bilateral subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2005 Aug;103(2):256-66.
- [97] Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R: Atlas for Stereotaxy of the Human Brain 2 Stuttgart, Thieme, 1977
- [98] Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):96-105.

- [99] Bjartmarz H, Rehncrona S, Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007; 85(5):235-42.
- [100] Thani NB, Bala A, Swann GB, Lind CR. Accuracy of postoperative computed tomography and magnetic resonance image fusion for assessing deep brain stimulation electrodes. *Neurosurgery* 69:207–214, 2011
- [101] Lozano CS, Ranjan M, Boutet A, Xu DS, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM. Imaging alone versus microelectrode recording-guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2018 Aug 3:1-6. doi: 10.3171/2018.2.JNS172186.



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

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

Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study

Annamária Juhász^a, Zsuzsanna Aschermann^a, Péter Ács^a, József Janszky^{a, b}, Márton Kovács^a, Attila Makkos^a, Márk Harmat^a, Dalma Tényi^a, Kázmér Karádi^c, Sámuel Komoly^a, Annamária Takáts^d, Adrián Tóth^d, Helga Nagy^d, Péter Klivényi^e, György Dibó^e, Livia Dézsi^e, Dénes Zádori^e, Ádám Annus^e, László Vécsei^{e, f}, Lajos Varannai^g, Norbert Kovács^{a, b, *}

^a Department of Neurology, University of Pécs, Pécs, Hungary^b MTA-PTE Clinical Neuroimaging MR Research Group, Pécs, Hungary^c Institute of Behavioral Sciences, University of Pécs, Pécs, Hungary^d Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest, Hungary^e Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary^f MTA-SZTE Neuroscience Research Group, Szeged, Hungary^g Borsod-Abaúj-Zemplén County Hospital, Miskolc, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 October 2016

Received in revised form

9 January 2017

Accepted 1 February 2017

Keywords:

Parkinson's disease

Enteral infusion

Duodopa

Disability

Dyskinesia

ABSTRACT

Background: Levodopa/carbidopa intestinal gel therapy (LCIG) can efficiently improve several motor and non-motor symptoms of advanced Parkinson's disease (PD). The recently developed Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) improved the original UPDRS making it a more robust tool to evaluate therapeutic changes. However, previous studies have not used the MDS-UPDRS and the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) to assess the efficacy of LCIG.

Objectives: Our aim was to determine if the MDS-UPDRS and UDysRS could detect improvement in the experiences of daily living following 1-year LCIG treatment.

Methods: In this prospective, multicenter, open-label study, 34 consecutive patients undergoing LCIG treatment were enrolled. Patients were examined twice: prior to LCIG initiation and 12 months later. Impact of PD-related symptoms and dyskinesia was assessed by the MDS-UPDRS and UDysRS.

Results: Non-motor Experiences of Daily Living part of MDS-UPDRS improved from 20 (median, interquartile-range, IQR: 14–23) to 16 points (median, IQR: 12–20, $p = 0.044$) and the Motor Experiences of Daily Living ameliorated from 24 (median, IQR: 20–29) to 18 points (median, IQR: 13–25, $p = 0.025$). Health-related quality of life, measured by PDQ-39, also improved from 35.4 (median, IQR: 26.9–50.3) to 27.0 (median, IQR: 21.3–31.4) points ($p = 0.003$). The total score of UDysRS decreased from 47 (median, IQR: 36–54) to 34 (median, IQR: 21–45) points ($p = 0.003$).

Conclusions: As far as the authors are aware of, our paper is the first to evaluate the impact of LCIG on dyskinesia by the means of UDysRS. Changes in MDS-UPDRS and UDysRS confirm that LCIG treatment can efficiently improve experiences of daily living in advanced PD.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: AE, Adverse event; DDS, Dopamine dysregulation syndrome; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HRQoL, Health-related Quality of Life; HYS, Hoehn-Yahr Stage; ICD, impulse control disorders; IQR, interquartile range; LCIG, levodopa/carbidopa intestinal gel; LED, levodopa-equivalent dosage; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MC, Motor Complications (Part IV of MDS-UPDRS); MDS-UPDRS, The Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ME, Motor Examination (Part III of MDS-UPDRS); M-EDL, Motor Experiences of Daily Living (Part II of MDS-UPDRS); MoCA, Montreal Cognitive Assessment; nM-EDL, Non-motor Experiences of Daily Living (Part I of MDS-UPDRS); NMSS, Non-motor Symptoms Scale; PD, Parkinson's disease; PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version; PEG-J, percutaneous endoscopic gastrostomy tube with jejunal extension; PGI-S, Patient's Global Impression -Severity; SD, standard deviation; UDysRS, Unified Dyskinesia Rating Scale.

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

E-mail address: kovacsnorbert06@gmail.com (N. Kovács).<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.001>

1353-8020/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: A. Juhász, et al., Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study, Parkinsonism and Related Disorders (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.001>

1. Introduction

Although in the early stages of Parkinson's disease (PD) most motor and non-motor symptoms can be well controlled by dopaminergic therapy (honey-moon phase), motor complications eventually develop in conjunction with disease progression. Despite optimal pharmacological treatment, the control of motor and non-motor fluctuations is often challenging. In this advanced stage of PD, only functional neuromodulation and pump therapies can provide dramatic and long-lasting improvement in both PD-related symptoms and the health-related quality of life (HRQoL).

Levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy provides continuous enteral infusion of water-soluble formulation of levodopa into the site of absorption via percutaneous endoscopic gastrostomy tube with jejunal extension (PEG-J). Since the approval of LCIG treatment in the European Union in 2004, extensive amounts of information regarding its efficacy and safety have been collected. However, so far there is only a recent controlled study [1], and the long-term information is still sparse and incomplete [2–4].

Although all available long-term studies clearly demonstrated dramatic improvement in HRQoL, they provided conflicting data on the efficacy of LCIG on the experiences of daily living. Whereas some studies demonstrated that the motor aspects of daily living (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part 2 score, UPDRS-2) improved compared to baseline [4–7], others did not reveal any changes [8,9] at all, or did not analyze and report this information separately [2,10,11]. Meanwhile, some studies demonstrated worsening in UPDRS-2 compared to baseline [12]. We can partly explain these incongruent findings by some methodological issues. All of the previously mentioned studies utilized the UPDRS and consequently the UPDRS-2 to assess changes in the motor experiences of daily living. Recently the Movement Disorders Society Task Force identified several weaknesses of UPDRS on its ability to capture PD-related symptoms and their consequences; and subsequently published a revised and more reliable version called Movement Disorders Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [13]. The MDS-UPDRS [13] is a clinimetrically validated scale to assess non-motor aspects of experiences of daily living (Part I, nM-EDL), motor aspects of experiences of daily living (Part II, M-EDL), motor examination (part III, ME) and motor complications (Part IV, MC). Although the MDS-UPDRS was published in 2008, none of the larger studies has utilized it to assess the efficacy of LCIG so far.

Additionally, all major LCIG studies demonstrated a dramatic improvement in fluctuations and dyskinesia by the increase in ON time without dyskinesia and the decrease in OFF time [7,8,11,14,15]. However, they assessed only patient diaries and the motor complication part of UPDRS (UPDRS-4) to detect these changes. Because these instruments are only capable of detecting the temporal characteristics of dyskinesia, they cannot provide information concerning the disability and the direct impact of dyskinesia on daily living. Recently the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) was developed to reliably measure all aspects of dyskinesia [16]. UDysRS has four parts evaluating the presence and impact of ON- and OFF-dyskinesia on patients' experiences of daily living (UDysRS-1 and UDysRS-2, respectively), and the intensity and disability of dyskinesia (UDysRS-3 and UDysRS-4, respectively). Therefore, the UDysRS is suitable for simultaneously detecting the severity of dyskinesia ('Objective' parts, UDysRS-3 and UDysRS-4) and their influence on daily living ('Historical' parts, UDysRS-1 and UDysRS-2). Moreover, a recent study demonstrated that UDysRS has better sensitivity to detect changes in dyskinesia and

consequently in therapy response compared to other rating scales [17]. Despite its advantages over UPDRS-4, none of the LCIG-related studies applied the UDysRS for detecting changes in dyskinesia.

The Hungarian DUODOPA Registry (LCIG01), established originally by the University of Pécs independently from the industry, now includes all the Hungarian Movement Disorder Centers performing LCIG treatment (Departments of Neurology at the University of Pécs, Pécs; the Semmelweis University, Budapest; the University of Szeged, Szeged, and the Borsod-Abaúj-Zemplén County Hospital, Miskolc). The aim of this multicenter registry is to evaluate the efficacy and safety profile of LCIG treatment in Hungary simultaneously serving both clinical and research purposes. This registry was approved by the National Ethics Board and the National Institute of Pharmacy (OGYI/47439-6/2013).

Based on the Hungarian DUODOPA Registry, we intended to evaluate how the LCIG can improve dyskinesia and the experiences of daily living in advanced PD following 1-year treatment by the means of MDS-UPDRS and UDysRS.

2. Materials and methods

2.1. Patients

In this prospective, open-label and multicenter study, 34 consecutive patients receiving LCIG treatment and participating in the Hungarian DUODOPA Registry were enrolled. All patients fulfilled the UK Brain Bank criteria for PD. Each subject gave written informed consent in accordance with the ethics approval. Following the Hungarian guidelines for advanced PD, the indication for the LCIG treatment was the severe motor fluctuations despite of optimal oral antiparkinsonian therapy in all cases [18]. Since in Hungary only deep brain stimulation and LCIG are available, we could offer only these two options. The selection of the recommended advanced therapy was based on the results of the preoperative evaluation, the patients' preference and the financial availability. The option of deep brain stimulation was either medically contraindicated ($n = 30$) or refused by the patients ($n = 4$).

2.2. Rating scales utilized in the study

Patients were examined twice: prior to the LCIG treatment initiation (baseline) and 12 months later (follow-up). Severity of PD symptoms was globally assessed by the Hungarian validated version of the MDS-UPDRS [19]. Included in the MC part, MDS-UPDRS has two items evaluating the time spent with dyskinesia (excluding OFF-state dystonia, item 4.1) and time spent in OFF state (item 4.3). Each item can have a value between 0 (none) to 4 (>75% of a waking day). As a part of the MDS-UPDRS, the Hoehn-Yahr Scale was also taken to detect the overall severity of PD.

To assess the severity and impact of dyskinesia, the Hungarian validated version [20] of Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) [16] was also taken. Besides, patient diaries were also obtained to calculate the average ON time without dyskinesia, ON time with slight dyskinesia, ON time with severe dyskinesia, OFF time and time spent with daytime sleep based on three consecutive days. Subsequently, 'good time' was also determined as the sum of ON time without dyskinesia and ON time with slight dyskinesia as described elsewhere [21].

We also applied the Patient's Global Impression—Severity scale (PGI-S) to evaluate the overall illness severity on a 7-item Likert-type scale: 1: normal, not at all ill; 2: borderline ill; 3: mildly ill;

4: moderately ill; 5: markedly ill; 6: severely ill; or 7: extremely ill. Subsequently, the portion of patients reporting severe disease state (i.e., a PGI-S score > 4) was calculated.

To assess non-motor symptoms globally, the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) was also included. This scale is obtained by trained professionals and capable of simultaneously capturing the severity and frequency of nine non-motor domains typical for PD (sleep, cardiovascular, cognitive, mood, hallucinatory, gastrointestinal, urinary and sexual symptoms, and miscellaneous problems).

Presence and severity of sleep disturbances were specifically measured by the Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). The threshold indicating clinically relevant sleep problems is 11 points for the Hungarian validated version of PDSS-2 [22]. Meantime, daytime sleepiness was assessed by the Epworth Sleepiness Scale with the cutoff value of 8 points [22].

As part of the neuropsychological domain, depression (Hungarian validated version of Montgomery Depression Scale) and cognitive performance (Hungarian validated versions of Montreal Cognitive Assessment, MoCA [23] and Mini-Mental Status Examination, MMSE [24]) were also examined. HRQoL was measured simultaneously by the Hungarian validated version of PDQ-39 and EQ-5D [21]. Patients were evaluated in ON state while receiving their usual antiparkinsonian and other medications.

Treatment responsiveness was also ascertained by the threshold of minimal clinically important difference (MCID) threshold values. MCID is the smallest change of scores that are clinically meaningful to patients and clinicians. Therefore, any therapeutic changes not exceeding the MCID threshold value may be judged as clinically irrelevant. Based on the established values, improvements higher than 2 points on MADRS [25], 3.44 points on PDSS-2 [26] or 3.25 points on the MDS-UPDRS ME part [27] were considered clinically meaningful.

2.3. Statistical analysis

For statistical analyses the IBM SPSS software package (version 23.0.1, IBM Inc., Armonk, NY, USA) was utilized. Since data from the obtained scales were ordinal and did not follow the normal distribution, non-parametric tests were performed. We calculated medians with interquartile range (IQR: 25th-75th percentile) for the description of the data. Wilcoxon signed rank test was applied for the comparison of baseline and follow-up values. For dichotomous variables, (e.g., presence or absence of sleep-problems, usage of levodopa, etc.) a McNemar test, and for categorical variables Chi-square tests were used. Following the recommendations of Rothman [28], in our open-label study we did not perform post-hoc corrections. To allow better interpretation of the data, we calculated effect-sizes using the following formula suitable for nonparametric groups:

$$\text{Effect size} = \frac{Z}{\sqrt{N}}$$

where Z is the Z statistic produced by the Wilcoxon tests and N is the size of the study. These effect-size values can be compared to proposed thresholds of 0.1, 0.3 and 0.5 for small, medium and large magnitudes of change, respectively [29]. Statistical significance level was set at 5%.

3. Results

3.1. Demographic and PD-related clinical data

The study population consisted of 34 PD patients (19 males,

mean age: 67 ± 6 years, disease duration: 12 ± 5 years). Nineteen patients had rigid-akinetic and 15 had mixed-type of PD. The disease-specific characteristics of the enrolled patients and their baseline medication are summarized in Table 1.

At follow-up, the average levodopa dosage was 1222.4 ± 667.0 mg. Out of the 34 patients, 3 received 24-h LCIG treatment, while the rest was on 16-h daytime treatment only. Whereas 27 patients were on LCIG monotherapy, 3 patients received water-soluble levodopa formulation in the morning in order to be capable of assembling and initiating the Duodopa[®] system. The indication for low dosage dopamine-agonist treatment (4–6 mg ropinirole in 2 cases, 1.05 mg pramipexole in 1 case and 4 mg rotigotine in 1 case) was the better control of non-motor symptoms, especially mood- and sleep-related problems. Besides, 5 patients received typically 100–200 mg levodopa/carbidopa/entacapone tablets at bedtime for optimal nighttime control.

3.2. Severity of PD

With the prominent exception of the ME, most parts of the MDS-UPDRS (nM-EDL, M-EDL and MC) demonstrated significant improvement representing large effect-sizes (0.51–0.77). Changes in the ME part were neither clinically meaningful in magnitude nor statistically significant (Table 2). Although the HYS showed some improvement, it did not reach the level of statistical significance ($p = 0.095$). Based on PGI-S, significantly less patients reported severe disease state (a PGI-S score > 4) at follow-up compared to the baseline (11 vs. 20, $p = 0.049$, McNemar test).

Although the severity of dyskinesia demonstrated only tendentious changes (UDysRS Part 3, from 10 to 8 points, medians, $p = 0.063$), it had a medium effect-size (0.47). The disability associated with dyskinesia (Part 4) and the impact of both ON and OFF dyskinesia on daily living (Parts 1&2, respectively) improved significantly to a large extent (effect-size: 0.67–0.69, Table 2). The analysis of the patient diaries revealed that the median OFF time significantly decreased from 5.0 (IQR: 4.0–9.0) to 0.5 h (IQR: 0.0–1.8, $p = 0.001$) while the 'good time' (the sum of ON without dyskinesia and ON with slight, non-disturbing dyskinesia) increased from 8.0 (IQR: 6.0–10.5) to 14.8 h (IQR: 13.0–15.5, $p = 0.001$, effect-size = 0.87, Table 2).

3.3. HRQoL

HRQoL also improved from 35.4 (IQR: 26.9–50.3) to 27.0 (IQR: 21.3–31.4) points ($p = 0.003$, effect-size = 0.75) measured by the PDQ-39 Summary Index. Meanwhile, the EQ-5D index value increased from 0.518 (IQR: 0.393–0.604) to 0.629 (IQR: 0.543–0.691, $p = 0.043$, effect-size = 0.52), also advocating a better HRQoL status.

3.4. Non-motor symptoms

Although only the cardiovascular and mood sections showed significant changes at follow-up (effect-sizes: 0.56–0.60), the total score of NMSS also significantly improved ($p = 0.027$, effect-size: 0.56, Table 2). At baseline, 15 patients reported sleep problems (i.e., a total score of PDSS-2 ≥ 11 points), but 1 year after the LCIG initiation only 7 did ($p = 0.021$, McNemar test). Simultaneously, the total score of PDSS-2 decreased from 25 (IQR: 19–34) to 20 (IQR: 14–29) points ($P = 0.042$, effect-size = 0.34). Since the magnitude of this improvement exceeded the MCID threshold, the observed change in sleep quality was clinically meaningful.

Before LCIG, 19 patients reported daytime sleepiness (i.e., total score of ESS ≥ 8 points), which decreased to 12 patients at follow-up ($p = 0.289$, McNemar test). Meanwhile, neither the ESS nor the

Table 1
Descriptive data of the study population at baseline.

	Mean or count	SD or percentage	Median	Percentile 25	Percentile 75
Age (years)	67	6	69	63	72
Disease duration (years)	12	5	12	9	15
Levodopa treatment (years)	10	6	9	6	12
Duration of fluctuations (years)	4	3	4	2	6
Education (years)	14	3	15	11	16
Sex					
	Male	19	55.9%		
	Female	15	44.1%		
Disease subtype					
	Rigid-akinetic	19	55.9%		
	Mixed	15	44.1%		
Handedness					
	Right	31	91.2%		
	Left	3	8.8%		
Hoehn-Yahr Scale					
	2	9	26.5%		
	3	18	52.9%		
	4	6	17.6%		
	5	1	2.9%		
Levodopa usage	34	100.0%			
Dopamine agonist usage	21	61.8%			
Monoamine-oxidase inhibitor usage	7	20.6%			
Catechol-O-methyl transferase inhibitor usage	26	76.5%			
Anticholinergic drugs usage	0	0.0%			
Levodopa LED (mg)	1000.2	577.6	940.0	700.0	1155.0
Dopamine agonist LED (mg)	256.3	264.3	240.0	0.0	400.0
Total medication LED (mg)	1376.5	604.5	1155.0	910.0	1515.0

Abbreviations: LED = levodopa-equivalent dosage; SD = standard deviation.

MoCA score showed any changes. Based on the MADRS, severity of depression improved from 19 (IQR: 14–23) to 15 (IQR: 12–19) points ($p = 0.047$, effect-size: 0.51), which can also be considered as clinically meaningful by comparing to the respective MCID value.

3.5. Side-effects

The observed LCIG therapy-related side-effects are summarized in Table 3. The majority of adverse events were either implantation- or PEG-J-related and occurred within the first 2 weeks after PEG-J tube implantation. None of the enrolled patients discontinued the treatment.

4. Discussion

The aim of the present study was to measure the effects of LCIG treatment on the patients' experiences of daily living. As far as the authors are aware, this is the first prospective multicenter study utilizing the recent MDS-UPDRS and UDysRS scales to assess longitudinal changes in the disability caused by the non-motor and motor symptoms of PD. Previous LCIG-related studies analyzed only patient diaries and UPDRS-4 to measure changes in dyskinesia, which could give mainly time- and severity-related data, but did not provide information on the topical distribution of dyskinesia and their impact on daily functioning [16,17]. Since the UDysRS has distinct sections, we could independently analyze how the LCIG treatment improved the severity and disability of dyskinesia and their impact on the experiences of daily living [16].

A 1-year LCIG treatment considerably ameliorated both motor- and non-motor symptoms of advanced PD. Based on the analysis of MDS-UPDRS nM-EDL and M-EDL parts, we clearly demonstrated that LCIG improved the impact of PD-related symptoms on the experiences of daily living with large magnitude (effect-size). Seemingly, it may be surprising that the MDS-UPDRS ME did not change significantly from baseline. Since both baseline and follow-up MDS-UPDRS ME examinations were assessed in the ON state at optimal pharmacological therapy, the patients had comparable motor symptoms and consequently similar motor examination

scores at these occasions.

As far as the authors are aware of, our paper is the first to evaluate the impact of LCIG on dyskinesia by the means of UDysRS (PubMed search, keywords UDysRS and LCIG, UDysRS and Duodopa, UDysRS and enteral levodopa, accessed on August 31, 2016). The disability associated with dyskinesia (UDysRS-4) and the impact of ON and OFF dyskinesia upon daily living (UDysRS-1 and UDysRS-2, respectively) markedly ameliorated. Although the objective severity of dyskinesia did not improve significantly (UDysRS-3), a p -value of 0.063 and an effect-size of 0.47 may suggest a statistical under-power behind this phenomenon. Meanwhile, the time spent with ON dyskinesia and OFF states (MDS-UPDRS items 4.1 and 4.3) also significantly decreased. Consequently, the 'good time' significantly and meaningfully increased. Probably all of these prominent changes contributed to the improvement in the HRQoL of our patients. Of note, the magnitude of improvement in both PDQ-39 and EQ-5D was in the range of the previously published studies [4,7].

Because many non-motor-symptoms are unrelated to dopamine, it may be a surprising finding that the mood, cardiovascular and sleep problems were also better controlled during LCIG treatment. We can assume that the stable levodopa blood concentration level and the OFF period reduction can yield improvement in various non-motor symptoms by the reduction of non-motor fluctuations. While in some patients the severity of mood problems are completely unrelated to the motor performance, in other subset of patients the severity of depression and/or anxiety worsen to a great extent during OFF periods and becomes mild or negligible during ON periods. In these cases LCIG can improve mood problems by eliminating or reducing the OFF periods. Similarly, LCIG can also improve orthostatic hypotension by eliminating high peak levodopa blood concentration levels). Improvement in sleep quality was also reported by other groups [30].

Similarly to a randomized trial on LCIG, most adverse events (AEs) occurred within the first two weeks after PEG-J tube implantation [1]. Moreover, the majority of these early side-effects were related to the surgical procedure (including pain or local injection site complications) and mild to moderate in severity

Table 2

Comparison of clinical symptoms and their impact on experiences of daily living and health-related quality of life.

		Baseline					1-year follow-up					Statistics		
		Mean or count	SD	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mean or count	SD	Median	Percentile 25	Percentile 75	p-value	Effect size	
MDS-UPDRS	MDS-UPDRS nM-EDL	19.7	6.9	20	14	23	16.7	6.9	16	12	20	0.044	0.51	
	MDS-UPDRS M-EDL	23.9	6.2	24	20	29	19.4	9.0	18	13	25	0.025	0.57	
	MDS-UPDRS ME	42.5	16.0	45	29	57	45.3	16.4	42	35	53	0.354	0.24	
	MDS-UPDRS MC	10.4	4.0	11	8	14	7.5	4.0	7	5	10	0.002	0.77	
	item 4.1 Dyskinesia time	2.8	1.1	3	1	3	2.1	1.2	2	1	2	0.045*	0.32	
	item 4.3 OFF time	1.9	0.9	2	1	3	1.2	0.8	1	1	2	0.002*	0.77	
UDysRS	MDS-UPDRS Total score	96.4	20.6	98	84	111	89.2	27.5	83	68	108	0.049	0.46	
	UDysRS Part1 ON dyskinesia	20.5	8.6	23	17	26	14.5	9.3	14	10	22	0.008	0.67	
	UDysRS Part2 OFF dyskinesia	9.5	4.7	11	6	14	6.3	4.2	6	4	9	0.008	0.67	
	UDysRS Part3 Impairment	9.9	5.2	10	8	12	6.9	5.2	8	0	12	0.063	0.47	
	UDysRS Part4 Disability	6.0	3.1	6	4	9	3.8	3.0	4	0	6	0.007	0.69	
HRQoL	UDysRS Total Score	45.9	16.7	47	36	54	32.1	17.3	34	21	45	0.003	0.76	
	Schwab-England Scale	60.0	17.3	60	50	80	67.4	17.3	70	60	80	0.524	0.16	
	EQ-5D index value	0.483	0.243	0.518	0.393	0.604	0.561	0.270	0.629	0.543	0.691	0.043	0.52	
	EQ-5D Visual Analogue Scale	51.0	18.4	50	40	60	60.8	14.4	60	50	70	0.011	0.64	
	PDQ-39 Mobility	55.7	27.5	56.3	33.8	77.5	45.0	25.6	40.0	25.0	67.5	0.027	0.56	
	PDQ-39 Activities of Daily Living	47.1	21.3	50.0	29.2	64.6	35.1	24.4	29.2	16.7	41.7	0.003	0.76	
	PDQ-39 Emotional well being	42.2	22.6	41.7	22.9	60.4	34.2	20.7	25.0	20.8	45.8	0.038	0.53	
	PDQ-39 Stigma	42.6	29.3	40.7	12.5	62.5	24.2	23.2	18.8	6.2	31.2	0.000	0.94	
	PDQ-39 Social support	14.8	15.4	8.3	8.3	25.0	10.6	12.4	8.3	0.0	16.7	0.434	0.20	
	PDQ-39 Cognition	30.1	18.4	25.0	18.8	43.8	23.1	13.9	18.8	12.5	37.5	0.054	0.49	
	PDQ-39 Communication	28.1	20.5	16.7	16.7	37.5	22.5	21.0	16.7	8.3	33.3	0.022	0.58	
	PDQ-39 Bodily discomfort	47.4	20.9	41.7	29.2	70.9	42.2	23.3	41.7	25.0	58.3	0.163	0.35	
	PDQ-39 Summary index	38.5	14.9	35.4	26.9	50.3	29.6	13.6	27.0	21.3	31.4	0.003	0.75	
	NMS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	18.2	7.2	19	14	23	15.4	6.2	15	12	19	0.047	0.51
		PDSS-2	27.2	10.5	25	19	34	23.2	12.0	20	14	29	0.042	0.34
Epworth Sleepiness Scale		9.1	4.8	8	6	14	8.1	4.6	7	4	11	0.225	0.31	
Lille Apathy Rating Scale		-19.0	10.0	-19	-29	-13	-20.4	7.4	-22	-26	-14	0.807	0.06	
NMSS Cardiovascular dysfunction subscore		5.4	3.2	5	4	8	3.8	5.3	2	0	4	0.018	0.60	
NMSS Sleep problems subscore		19.8	7.5	19	16	24	17.3	9.5	16	12	23	0.117	0.40	
NMSS Mood problems subscore		24.4	17.4	24	10	34	18.3	11.6	16	12	26	0.029	0.56	
NMSS Hallucinations subscore		3.3	5.7	1	0	3	2.1	3.7	0	0	2	0.453	0.19	
NMSS Memory problems subscore		7.3	6.2	6	2	12	6.1	6.5	4	0	10	0.056	0.49	
NMSS Gastrointestinal dysfunction subscore		8.4	7.1	6	4	13	6.5	7.8	4	0	14	0.151	0.36	
NMSS Urinary dysfunction subscore		10.9	6.6	11	8	15	10.7	7.8	8	4	16	0.885	0.04	
NMSS Sexual dysfunction subscore		2.8	4.8	0	0	4	1.5	4.8	0	0	0	0.092	0.43	
NMSS Miscellaneous subscore		6.6	5.7	6	2	10	5.7	6.6	2	0	10	0.446	0.19	
NMSS Total score		88.9	40.3	88	60	106	72.0	32.2	69	49	99	0.027	0.56	
Patient diary		ON time without dyskinesia (hours)	4.9	2.8	4.0	3.5	6.0	10.0	4.6	10.8	8.3	13.8	0.011	0.65
	ON time with slight dyskinesia (Hours)	3.6	2.5	3.0	2.0	5.0	4.0	4.4	3.4	0.5	5.3	0.624	0.12	
	ON time with severe dyskinesia (hours)	1.8	1.7	2.0	0.0	2.5	0.4	1.6	0.0	0.0	0.0	0.034	0.54	
	OFF time (hours)	6.3	3.6	5.0	4.0	9.0	1.0	1.3	0.5	0.0	1.8	0.001	0.87	
	Good time (hours)	8.5	3.2	8.0	6.0	10.5	14.0	2.8	14.8	13.0	15.5	0.001	0.87	
	Daytime Sleep Time (Hours)	0.7	1.1	0.0	0.0	1.0	0.9	1.0	1.0	0.0	1.5	0.147	0.37	
	Nighttime Sleep Time (Hours)	6.6	1.5	6.5	6.0	7.0	7.7	1.7	7.5	6.8	8.8	0.043	0.51	
Neurocognitive	Mini-Mental Status Examination	26.7	2.3	27	26	28	26.4	2.0	27	25	27	0.566	0.15	
	Montreal Cognitive Assessment	21.4	3.6	22	19	24	21.9	3.4	22	20	25	0.160	0.36	

Uncorrected p-values are shown. Wilcoxon's test was applied with the exception of values marked with *, where Chi-square test was used.

Abbreviations: HRQoL = Health-related Quality of Life; MC = Motor Complications (Part IV of MDS-UPDRS); MDS-UPDRS = The Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ME = Motor Examination (Part III of MDS-UPDRS); M-EDL = Motor Experiences of Daily Living (Part II of MDS-UPDRS); nM-EDL = Non-motor Experiences of Daily Living (Part I of MDS-UPDRS); NMSS = Non-motor Symptoms Scale; PD = Parkinson's disease; PDSS-2 = Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version; SD = standard deviation; UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale.

(Table 3). The overall number of patients having at least one AE was approximately 88%, which is comparable to other studies having at least 1-year follow-up (77% [2], 92% [3] and 47% [4]). Despite of this high rate of AEs, the occurrence of severe AEs was much lower (20.6%) similarly to other studies (23%–32%) [2–4]. Although similar studies had a discontinuation rate of 4.2%–38.8% [1–4,8], none of our patients were withdrawn from either the study or the treatment due to AEs. In the first year, 4 patients required PEJ tube

replacement (Table 3). Despite regular B12 vitamin blood level monitoring, we observed newly developed polyneuropathy in 2 patients (5.9%). Because we did not perform electroneurography, we are unable to exclude the possibility of having subclinical neuropathy at the time of LCIG treatment initiation. Although one may think that LCIG can prevent impulse control disorders (ICD), punting and dopamine dysregulation syndrome (DDS), we observed one elderly male patient with the history of punting and

Table 3
Adverse effects associated with levodopa/carbidopa intestinal gel therapy.

AE category	Preferred term	Overall complications		Early postoperative complications (≤2weeks)		Late complications (>2weeks)	
		Number of patients	Percentage	Number of patients	Percentage	Number of patients	Percentage
	Patients with at least one AE	30	88.2%	28	82.4%	14	40.2%
	Patients with at least one serious AE	7	20.6%	5	14.7%	6	17.6%
Drug-related	LCIG discontinuation	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Weight decreased	5	14.7%	0	0.0%	5	14.7%
	Hallucination/confusion	4	11.8%	1	2.9%	4	11.8%
	Symptomatic orthostatic hypotension	3	8.8%	1	2.9%	3	8.8%
	Polyneuropathy	2	5.9%	0	0.0%	2	5.9%
	Impulse control disorder	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Dopamine dysregulation syndrome	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
Surgery-related	Abdominal pain	24	70.6%	24	70.6%	4	11.8%
	Injection site infection (local)	5	14.7%	4	11.8%	1	2.9%
	Postoperative wound infection	3	8.8%	3	8.8%	0	0.0%
	Peritonitis	2	5.9%	2	5.9%	0	0.0%
Stoma-related	Stoma infection (unrelated to surgery)	3	8.8%	0	0.0%	3	8.8%
	Granuloma	8	23.5%	0	0.0%	8	23.5%
Device-related	Buried bumper syndrome	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intestinal tube occlusion	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Intestinal tube dislocation	3	8.8%	0	0.0%	3	8.8%
	Intestinal tube kinking	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%
	Intestinal tube replacements	4	11.8%	0	0.0%	4	11.8%
	Intestinal perforation	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Pump breakage/malfunction	1	2.9%	0	0.0%	1	2.9%

Side-effects are categorized based on their temporal relation to PEG-J tube implantation either as early (within 2 weeks after implantation) or late (>2 weeks after implantation). Since some patients experienced both early and late complications, the overall number of patients with complications does not necessarily equal with the sum of patients with early and late complications.

Abbreviation: AE = adverse event.

another young male with the history of DDS, whose behavioral problems recurred on LCIG therapy and required psychiatric and psychological treatment. In a recent Australian 1-year single center study, Chang et al. described that four out of their 15 patients (27%) developed ICD (pathological gambling or punning) or DDS despite negative screening at treatment initiation. Two out of these four patients had such prior known alterations before starting the pump treatment, but in the cases of other two individuals these problems developed newly [10].

5. Conclusions

LCIG not only can decrease fluctuations but can also improve the motor and non-motor experiences of daily living. This improvement can be consistently demonstrated by the UDysRS and the MDS-UPDRS. Furthermore, several non-motor symptoms and the HRQoL can also be ameliorated by LCIG therapy. Since our results suggest the MDS-UPDRS and UDysRS can reliably detect the PD-related changes following LCIG, we recommend that these recent scales should be utilized in future LCIG studies.

Financial disclosures

AJ reported no financial disclosure.

ZA received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Abbvie, UCB and Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Regarding this study the author did not receive any corporate funding. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

PA reported no financial disclosure.

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

MK reported no financial disclosure.

AM reported no financial disclosure.

MH reported no financial disclosure.

DT reported no financial disclosure.

KK reported no financial disclosure.

SK received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Biogen, TEVA, Astellas, Pfizer, Novartis. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

A Takáts has served as an advisor for Abbvie, consultant for UCB Pharma, TEVA, and received honoraria from UCB, Medtronic, Abbvie and TEVA for serving as speaker.

A Tóth reported no financial disclosure.

HN received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiary of Abbvie. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

PK received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of UCB and Abbvie. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

GD received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of TEVA, UCB, Abbvie, KRKA, Sandoz and financial support for participating Hungarian and International Congresses from TEVA, KRKA and Abbvie. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

LD received <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiary of Abbvie. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

DZ received <1000 EUR honoraria for lectures, travel expenses and registration fees for conferences, educational grants from Hungarian subsidiaries of Abbvie, TEVA, Medtronic and UCB. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

AA reported no financial disclosure.

L Vécsei <1000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Biogen, TEVA, Richter, Pfizer, Novartis. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

L Varannai reported no financial disclosure.

NK received <1000 EUR consultation fees from Hungarian

subsidiaries of Medtronic, UCB, Krka, Sandoz, Valeant and Abbvie. Regarding this study the author did not receive any corporate funding.

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.

AJ 1, 2, 3

ZA 1B, 2C, 3B

PA 1B, 2C, 3B

JJ 1A, 2C, 3B

MK 1C, 2B, 3B

AM 1C, 2B, 3B

MH 1C, 2B, 3B

DT 1C, 2B, 3B

KK 1C, 2B, 3B

SK 1C, 2B, 3B

A Takáts 1C, 2B, 3B

A Tóth 1C, 2B, 3B

HN 1C, 2B, 3B

PK 1C, 2B, 3B

GD 1C, 2B, 3B

DL 1C, 2B, 3B

DZ 1C, 2B, 3B

AA 1C, 2B, 3B

L Vécsei 1C, 2B, 3B

L Varannai 1C, 2B, 3B

NK 1, 2, 3

Acknowledgements

Our study was supported by the OTKA PD103964, and the Hungarian Brain Research Program - Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/10 government-based funds. NK was supported by the New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities (ÚNKP-16-4-III), Hungary. DZ was supported by the Janos Bolyai Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences. The present scientific contribution is dedicated to the 650th anniversary of the foundation of the University of Pécs, Hungary.

References

- [1] C.W. Olanow, K. Kieburtz, P. Odin, A.J. Espay, D.G. Standaert, H.H. Fernandez, A. Vanaganas, A.A. Othman, K.L. Widnell, W.Z. Robieson, Y. Pritchett, K. Chatamra, J. Benesh, R.A. Lenz, A. Antonini, L.H.S. Group, 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.* 13 (2014) 141–149.
- [2] J.T. Slevin, H.H. Fernandez, C. Zadikoff, C. Hall, S. Eaton, J. Dubow, K. Chatamra, J. Benesh, 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. Park. Dis.* 5 (2015) 165–174.
- [3] H.H. Fernandez, D.G. Standaert, R.A. Hauser, A.E. Lang, V.S. Fung, F. Klostermann, M.F. Lew, P. Odin, M. Steiger, E.Z. Yakupov, S. Chouinard, O. Suchowersky, J. Dubow, C.M. Hall, K. Chatamra, W.Z. Robieson, J.A. Benesh, A.J. Espay, Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results, *Mov. Disord.* 30 (2015) 500–509.
- [4] A. Antonini, A. Yegin, C. Preda, L. Bergmann, W. Poewe, Investigators Gs, co-ordinators. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes, *Park. Relat. Disord.* 21 (2015) 231–235.
- [5] A. Merola, M. Zibetti, S. Angrisano, L. Rizzi, M. Lanotte, L. Lopiano, Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 26 (2011) 664–670.
- [6] V. Puente, O. De Fabregues, C. Oliveras, G. Ribera, C. Pont-Sunyer, R. Vivanco, G. Cucurella, E. Giral, T. Delgado, C. Garcia, A. Seoane, R. Campo, Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life, *Park. Relat. Disord.* 16 (2010) 218–221.
- [7] S.E. Palhagen, O. Sydow, A. Johansson, D. Nyholm, B. Holmberg, H. Widner, N. Dizdar, J. Linder, T. Hauge, R. Jansson, L. Bergmann, S. Kjellander, T.S. Marshall, Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: an open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs, *Park. Relat. Disord.* 29 (2016) 17–23.
- [8] M. Buongiorno, F. Antonelli, A. Camara, V. Puente, O. de Fabregues-Nebot, J. Hernandez-Vara, M. Calopa, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, F. Valldeoriola, E. Tolosa, J. Kulisevsky, M.J. Marti, Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: the Barcelona registry, *Park. Relat. Disord.* 21 (2015) 871–876.
- [9] B.A. Pickut, C. van der Linden, S. Dethy, H. Van De Maele, D.Z. de Beyl, Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience, *Neurol. Sci.* 35 (2014) 861–866.
- [10] F.C. Chang, V. Kwan, D. van der Poorten, N. Mahant, N. Wolfe, A.D. Ha, J.M. Griffith, D. Tsui, S.D. Kim, V.S. Fung, Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease, *J. Clin. Neurosci.* 25 (2016) 41–45.
- [11] M. Zibetti, A. Merola, C.A. Artusi, L. Rizzi, S. Angrisano, D. Reggio, C. De Angelis, M. Rizzone, L. Lopiano, Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience, *Eur. J. Neurol.* 21 (2014) 312–318.
- [12] A. Merola, A.J. Espay, A. Romagnolo, A. Bernardini, L. Rizzi, M. Rosso, K.J. Espay, M. Zibetti, M. Lanotte, L. Lopiano, Advanced therapies in Parkinson's disease: long-term retrospective study, *Park. Relat. Disord.* 29 (2016) 104–108.
- [13] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M.B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A.E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P.A. LeWitt, D. Nyenhuis, C.W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J.A. Teresi, J.J. van Hilten, N. LaPelle, 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.
- [14] O. Bajenaru, A. Ene, B.O. Popescu, J.A. Szasz, M. Sabau, D.F. Muresan, L. Perjudumbrava, C.D. Popescu, A. Constantinescu, I. Buraga, M. Simu, The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience, *J. Neural Transm. (Vienna)* 123 (2016) 407–414.
- [15] M.T. Caceres-Redondo, F. Carrillo, M.J. Lama, I. Huertas-Fernandez, L. Vargas-Gonzalez, M. Carballo, P. Mir, Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease, *J. Neurol.* 261 (2014) 561–569.
- [16] C.G. Goetz, J.G. Nutt, G.T. Stebbins, The unified dyskinesia rating scale: presentation and clinimetric profile, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2398–2403.
- [17] C.G. Goetz, G.T. Stebbins, K.A. Chung, R.A. Hauser, J.M. Miyasaki, A.P. Nicholas, W. Poewe, K. Seppi, O. Rascol, M.A. Stacy, J.G. Nutt, C.M. Tanner, A. Urkowitz, J.A. Jaglin, S. Ge, Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov. Disord.* 28 (2013) 341–346.
- [18] Z. Aschermann, G. Dibó, P. Klivényi, N. Kovács, T. Kovács, A. Takáts, G. Tamás, L. Varannai, Recommendations for treatment options in advanced Parkinson's disease, *Ideggyogy Sz.* 69 (2016) 367–372.
- [19] K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács, E. Bosnyák, G. Deli, E. Pál, I. Késmárki, R. Horváth, K. Takács, S. Komoly, M. Bokor, E. Rigó, J. Lajtos, P. Klivényi, G. Dibó, L. Vécsei, A. Takáts, A. Tóth, P. Imre, F. Nagy, M. Herceg, E. Hidasi, N. Kovács, Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyogy Sz.* 67 (2014) 129–134.
- [20] K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács, E. Bosnyák, G. Deli, E. Pál, I. Késmárki, R. Horváth, K. Takács, É. Balázs, S. Komoly, M. Bokor, E. Rigó, J. Lajtos, A. Takáts, A. Tóth, P. Klivényi, G. Dibó, L. Vécsei, E. Hidasi, F. Nagy, M. Herceg, P. Imre, N. Kovács, Az egységesített dyskinesia pontozóskála magyar nyelvi validációja [validation of the Hungarian unified dyskinesia rating scale], *Ideggyogy Sz.* 68 (2015) 183–188.
- [21] E. Bosnyák, M. Herceg, E. Pál, Z. Aschermann, J. Janszky, I. Kesmarki, S. Komoly, K. Karadi, T. Doczi, F. Nagy, N. Kovacs, Are branded and generic extended-release ropinirole formulations equally efficacious? A rater-blinded, switch-over, multicenter study, *Parkinson's Dis.* 2014 (2014) 158353.
- [22] N. Kovács, K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács, E. Bosnyák, G. Deli, E. Pál, J. Janszky, B. Faludi, K. Karádi, I. Késmárki, M. Bokor, E. Rigó, J. Lajtos, P. Klivényi, G. Dibó, L. Vécsei, A. Takáts, A. Tóth, P. Imre, F. Nagy, M. Herceg, A. Kamondi, E. Hidasi, S. Komoly, Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2), *Sleep Biol. Rhythms* 14 (2016) 63–73.
- [23] T. Lucza, K. Karadi, J. Kallai, R. Weintraut, J. Janszky, A. Makkos, S. Komoly, N. Kovacs, Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease, *Behav. Neurol.* 2015 (2015) 983606.
- [24] B. Kaszas, N. Kovacs, I. Balas, J. Kallai, Z. Aschermann, Z. Kerekes, S. Komoly, F. Nagy, J. Janszky, T. Lucza, K. Karadi, 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.
- [25] G. Duru, B. Fantino, The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important

- difference approach, *Curr. Med. Res. Opin.* 24 (2008) 1329–1335.
- [26] K. Horvath, Z. Aschermann, P. Acs, G. Deli, J. Janszky, S. Komoly, K. Karadi, M. Kovacs, A. Makkos, B. Faludi, N. Kovacs, Minimal clinically important difference on Parkinson's disease sleep scale 2nd version, *Park. Dis.* 2015 (2015) 970534.
- [27] K. Horvath, Z. Aschermann, P. Acs, G. Deli, J. Janszky, S. Komoly, E. Balazs, K. Takacs, K. Karadi, N. Kovacs, Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS, *Park. Relat. Disord.* 21 (2015) 1421–1426.
- [28] K.J. Rothman, No adjustments are needed for multiple comparisons, *Epidemiology* 1 (1990) 43–46.
- [29] A. Field, *Discovering Statistics Using SPSS*, second ed., SAGE, London, UK, 2005, pp. 531–532.
- [30] M. Zibetti, M. Rizzone, A. Merola, S. Angrisano, L. Rizzi, E. Montanaro, A. Cicolin, L. Lopiano, Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease, *Acta Neurol. Scand.* 127 (2013) e28–32.

How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease?

Annamária Juhász^{a,b} Gabriella Deli^b Zsuzsanna Aschermann^b
József Janszky^{b,d} Márk Harmat^{a,b} Attila Makkos^a Márton Kovács^a
Sámuel Komoly^b István Balás^c Tamás Dóczi^{c,d} András Büki^{c,d}
Norbert Kovács^{b,d}

^aDoctoral School of Clinical Neuroscience, ^bDepartment of Neurology, and ^cDepartment of Neurosurgery, University of Pécs, and ^dMTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs, Hungary

Keywords

Dyskinesia · Non-motor symptoms · Subthalamic deep brain stimulation · Effect size · Health-related quality of life

Abstract

Background: Dyskinesia is among the most troublesome symptoms of advanced Parkinson's disease (PD). The recently developed Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) can simultaneously measure several subjective and objective aspects of dyskinesia, irrespective of the other motor symptoms of PD. Despite the advantages of deep brain stimulation (DBS), previous studies on DBS have not used the UDysRS yet. **Methods:** In this prospective study, 71 consecutive patients undergoing DBS implantation were enrolled. Patients were examined twice: 1 week prior to the DBS implantation (baseline) and 12 months postoperatively. The severity of PD-related symptoms was assessed by the Movement Disorders Society Unified PD Rating Scale (MDS-UPDRS). The presence and severity of dyskinesia were specifically measured by the UDysRS and patient diaries. **Results:** At baseline, all 71 patients had dyskinesia, but 1 year after DBS implantation, 25 patients were dyskinesia-free,

and an additional 19 had only mild dyskinesia. The total score on the UDysRS decreased from 38.0 ± 17.8 to 10.8 ± 13.0 ($p < 0.001$). Besides this, all parts of the UDysRS showed significant improvement after STN DBS treatment, and the magnitude of these changes had a large effect size. The total score of MDS-UPDRS improved from 76.5 ± 24.3 to 60.4 ± 21.4 points ($p < 0.001$). **Conclusions:** Based on our results, UDysRS can reliably detect improvements in dyskinesia after DBS implantation.

© 2017 S. Karger AG, Basel

Introduction

Although the symptomatic treatment in the early stages of Parkinson's disease (PD) is usually satisfactory, in the advanced stage, it may become challenging due to both motor- and non-motor complications (MC). In spite of optimal oral pharmacotherapy, some patients in the advanced stage of PD can experience disabling MC, including ON-OFF fluctuations, peak-of-dose or biphasic dyskinesia, dystonia, delayed ON, and no-ON phenomena. Moreover, the non-motor symptoms can have a

pattern of fluctuation similar to the motor symptoms [1]. In such cases, deep brain stimulation (DBS) or pump treatments can be the treatment of choice.

DBS of the subthalamic nucleus is a well-established therapy for PD with complications despite optimal oral therapy. Although numerous studies demonstrated its beneficial effects on various non-motor and motor symptoms and health-related quality of life (HRQoL) [2–4], considerably less data are available on the efficacy of DBS on dyskinesia in PD. In the absence of a multidimensional tool specifically assessing both the impact of dyskinesia on the experiences of daily living and the severity of symptoms, most DBS studies used only patient diaries and the MC part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) or the Movement Disorder Society-sponsored revision of the UPDRS (MDS-UPDRS) to evaluate the changes in dyskinesia. This approach was certainly unable to capture many dimensions and consequences of dyskinesia.

To overcome the ambiguities and shortcomings of the available dyskinesia measuring instruments, the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) was developed recently [5]. The UDysRS can simultaneously evaluate both subjective and objective consequences of dyskinesia. The first 2 parts of the scale assess the impact of ON dyskinesia (part 1) and OFF dystonia (part 2) on the experiences of daily living. With the exception of the 2 questions on the time spent with ON dyskinesia and OFF dystonia, parts 1 and 2 are formed as questionnaires to be filled out by the patients and therefore serve as a form of patient-reported outcome. These sections have to be evaluated separately and are called Historical parts. The last 2 sections (parts 3 and 4) form the “objective” description of dyskinesia. Based on 4 simple tasks (talking, drinking, dressing, and walking), the intensity (severity) of dyskinesia (part 3) and disability due to dyskinesia (part 4) are measured. Whereas part 4 quantifies the objective consequences of dyskinesia on these everyday activities, part 3 incorporates information on the topographic distribution by separately assessing the intensity of dyskinesia on face, neck, trunk, and all 4 extremities. Therefore, UDysRS is a unique tool assessing many objective and subjective features of dyskinesia, including anatomical distribution, phenomenology, time, severity, and disability.

After the publication of the UDysRS, several studies provided further data on the clinimetric profile of the scale. A recent study compared the responsiveness of the most frequently used dyskinesia-rating scales (UDysRS, Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Rating Scale, 26-item Parkinson's Disease Dyskinesia scale, pa-

tient diaries, modified Abnormal Involuntary Movements Scale, Rush Dyskinesia Rating Scale, dyskinesia items from the MDS-UPDRS, and Clinical Global Impression) in a double-blind, placebo-controlled trial of amantadine [6]. Based on the analysis of Goetz et al. [6], the UDysRS had superior capability of detecting treatment effects compared to the other dyskinesia instruments. In addition, another publication confirmed the temporal stability characteristics for objective components of the UDysRS [7]. Moreover, several official language versions of UDysRS were established based on an international validation protocol [8, 9].

Although the Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales also recommended the usage of UDysRS by its excellent clinimetric properties, and reliable and valid assessment capabilities [10], no study has evaluated the effects of STN DBS on dyskinesia by the UDysRS. The objective of this study was to analyze how the bilateral subthalamic DBS therapy can change the dyskinesia time, severity, and disability in advanced PD.

Materials and Methods

Patients

A total of 76 consecutive patients undergoing bilateral STN DBS at the University of Pécs were included between 2013 and 2015. All subjects fulfilled the UK Brain Bank criteria for PD and gave written informed consent in accordance with the ethical approval of the Regional Ethical Board (3617.316-24983/KK41/2009). The indication for surgery was drug-resistant MC. The presence of either minor or major neurocognitive disorder (NCD) was judged by thorough neuropsychiatric evaluation, described in detail elsewhere [11]. Briefly, the presence of NCD was suspected in subjects achieving either ≤ 125 points on the Hungarian validated version of the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) [12] and/or ≤ 22 points on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [13]. Subsequently, the diagnosis was established based on the results of thorough test batteries and the fulfillment of the criteria for NCD according to the DSM-5 [11]. Because minor or major NCD was an absolute contraindication for surgery, based on the Institutional Protocol, such patients were not included in this study. The procedure of the surgery was described in details elsewhere [14]. Briefly, we implanted Medtronic 3389 electrodes (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) bilaterally into the STN under local anesthesia. MRI-based morphological targeting accompanied by microelectrode recording (Medtronic Leadpoint 4) and intraoperative stimulation were utilized to achieve optimal position [14].

Baseline and follow-up examinations were performed 1–7 days prior the DBS implantation and 12 months later, respectively. On both occasions, the patients were in the ON state while receiving their usual antiparkinsonian and other medications. Besides demographic data, the antiparkinsonian medications were also recorded and, subsequently, levodopa-equivalent dosage (LED) calculations were performed.

Assessments of Dyskinesia

To evaluate the changes in dyskinesia specifically, we obtained the Hungarian validated version of UDysRS [8] (primary endpoint) and a patient diary [15]. Each domain of UDysRS was analyzed separately, and the total score was subsequently examined. The presence of dyskinesia was defined as having a score >0 on the total score of UDysRS and consequently not having dyskinesia was defined as having a score of zero on the total score of UDysRS. Although the thresholds for mild, moderate, and severe dyskinesia have not been established yet, a recent study revealed that an 11.1-point median change on UDysRS part 3 was the minimal clinical change for patient-reported remission of dyskinesia from a practically defined OFF state [16]. Therefore, in our study, we defined “mild dyskinesia” as having <11 points on the total score of UDysRS.

The magnitudes of ON time without dyskinesia, ON time with slight dyskinesia, ON time with severe dyskinesia, and OFF time were calculated by averaging the cumulative lengths of the respective states on 3 consecutive days [15].

Severity of PD

For the global evaluation of PD-related symptoms, the Hungarian-validated version of the MDS-UPDRS [17] was used as a secondary endpoint. The recently developed MDS-UPDRS consists of 4 sections: parts 1 and 2, evaluating the non-motor and motor experiences of daily living, measures the disability caused by the illness. Part 3 serves as an objective motor examination (ME) instrument assessing the severity of motor symptoms, and part 4 measures the MC related to the medication. The original Hoehn-Yahr Scale, included in part 3, was also considered [17].

Assessments of Various Non-Motor Symptoms

For the global measurement, the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) was considered. The NMSS is obtained by trained professionals and capable of simultaneously capturing the severity and frequency of 30 non-motor symptoms grouped into 9 non-motor domains typical for PD.

The Hungarian validated version of the Parkinson's disease Sleep Scale, 2nd version (PDSS-2), was used to evaluate the presence and severity of nighttime sleep problems [18]. The threshold indicating sleep problems is 11 points for the Hungarian version of PDSS-2 [19]. Meantime, daytime sleepiness was assessed by the Epworth Sleepiness Scale with the cutoff value of 8 points.

Depression was specifically assessed using the Montgomery Depression Scale (MADRS); the neurocognitive performance was measured by the Hungarian validated versions of the MoCA [11], the MDRS [12], and the Adenbrooke Cognitive Examination [12].

HRQoL was obtained by the Hungarian validated version of the 39-item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) and the index value of the EuroQol EQ-5D Instrument [20].

Statistical Analyses

All statistical analyses were carried out using the IBM SPSS software package version 23.0.2 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Because our data followed the normal distribution, parametric tests were applied. For description of the data, means with SD were calculated. Subsequently, a paired *t* test was applied for the comparison of baseline and follow-up values. All changes in outcomes were compared to the effect size and the minimal clinically impor-

Table 1. Demographic and disease-specific data of the study population

	Mean or count	SD or percentage
Age, years	58.6	9.1
Disease duration, years	9.6	4.1
Levodopa treatment, years	7.0	3.9
Gender, %		
Male	52	73.2
Female	19	26.8
Education, years	13.0	2.7
Handedness, %		
Right	70	98.6
Left	1	1.4
Asymmetry (side with more severe motor symptoms), %		
Right	35	49.3
Left	36	50.7
Hoehn-Yahr stage, %		
2	57	80.3
3	8	11.3
4	5	7.0
5	1	1.4
Addenbrooke cognitive examination examination	86.7	7.3
Mini-Mental Status Examination	28.2	1.4
Montreal cognitive assessment	24.3	3.4
Mattis Dementia Rating Scale	139.0	4.4

tant difference (MCID) thresholds, if available. MCID is the smallest change in an outcome that a clinician or a patient will likely identify as meaningful and important. Because any changes below the MCID threshold cannot be considered clinically relevant to patients and clinicians, the MCID threshold serves as a point of reference for clinical interpretation. At the time of data analysis, the MCID thresholds for MDS-UPDRS part 3, UDysRS part 3, OFF time, PDQ-39, MADRS, and PDSS-2 were established. The effect size, which is the objective measure of importance, was estimated by Cohen's *d*. By convention, a Cohen's *d* of 0.2 is considered small, 0.5 moderate, and 0.8 large [21]. For comparison of dichotomous variables (e.g., having or not having dyskinesia), the McNemar test was performed. Statistical significance level was set at 5%.

Results

Baseline Characteristics

In this study, 71 consecutive PD patients finished the protocol (52 males, age: 58.6 ± 9.1 years, 47 rigid-akinetic and 24 mixed-type PD). Their main demographic data are demonstrated in Table 1. Data of the 5 patients who withdrew their consent were not included in the final analysis.

Severity of Dyskinesia

At baseline, 100% of the patients had dyskinesia, whereas at 12 months after STN DBS implantation, only 46 (64.8%) had some degree of dyskinesia ($p < 0.001$, McNemar test). Besides the 25 dyskinesia-free patients, an additional 19 had a UDysRS total score < 11 points, representing mild dyskinesia. At baseline, only 4 patients had mild dyskinesia (in their cases, the indication of DBS was to preserve their working status) [22]; however, all of them became dyskinesia-free after the STN DBS therapy.

All parts of the UDysRS showed significant improvement after STN DBS treatment, and the magnitude of these changes had large effect sizes in all instances (Table 2). We observed 11.7 ± 8.4 and 5.7 ± 5.0 point decrements in the ON dyskinesia and OFF dystonia scores based on the historical parts of the scale. The mean paired reduction in Impairment score (part 3) was 6.4 ± 5.8 points, which clearly exceeded the established clinically important change threshold (2.32 points) [16]. Moreover, the disability score (part 4) showed a 3.5 ± 3.1 point improvement with large effect size.

The analysis of the patient diary revealed that ON time without dyskinesia increased, and the OFF time decreased with approximately 3.5 h. These changes not only had a moderate effect size, but also exceeded the MCID threshold (1–1.3 h) [23]. Therefore, the severity of dyskinesia, the disability, and the impairment due to dyskinesia improved to a clinically relevant extent (Table 2).

Severity of PD

Despite the marked reduction in antiparkinsonian medication from $1,201.7 \pm 568.7$ to 561.8 ± 437.2 mg ($p < 0.001$), all domains of the MDS-UPDRS improved (Table 2). The mean paired improvement values for the non-motor and motor experiences of daily living (parts 1 and 2) were 2.9 ± 6.7 and 5.2 ± 8.0 points ($p < 0.001$), representing small and moderate effect sizes, respectively. Although the magnitude of improvement on ME (part 3, 7.6 ± 14.0 points, $p < 0.001$) clearly exceeded the threshold of MCID (3.25 points for improvement) [24], it represented a small effect size. The average improvement on the MC part of MDS-UPDRS was 4.0 ± 3.6 points, denoting a large effect size (Cohen's d : 1.14; Table 2).

Other Scales

Both HRQoL instruments documented clinically and statistically significant improvement. The mean paired decrease in PDQ-39 SI was 7.2 ± 12.1 , which is 4.5-fold

higher than its MCID threshold (1.6 points) [25]. However, the effect size was small for both the PDQ-39 and the EQ-5D scales.

In addition, we demonstrated statistically significant improvement on the NMSS total score. Nighttime sleep quality improved significantly on both the respective subscores of NMSS and PDSS-2. The decrease in PDSS-2 total score exceeded the MCID threshold (3.44 points) [26]. Although we demonstrated significant improvement in depression measured by MADRS with higher magnitude than its MCID threshold (1.9 points) [27], the mood domain of NMSS did not improve accordingly. Besides sleep, the domains of cardiovascular-, memory-, urinary-, and miscellaneous problems improved on the NMSS.

Discussion

The aim of this study was to identify the beneficiary effects of bilateral subthalamic DBS on dyskinesia by the usage of the recently developed UDysRS. As far as the authors are aware, this is the first prospective study using the UDysRS and MDS-UPDRS scales to assess the longitudinal changes after DBS surgery. Because the UDysRS has distinctive sections on different aspects of dyskinesia (e.g., time, subjective disability, objective severity, and disability), we could analyze which components of dyskinesia responded to DBS therapy.

All assessed aspects of dyskinesia improved after STN DBS, including time, severity, disability, and impact of experiences on daily living, thus fulfilling our expectations. These findings were congruently supported by the outcomes of the UDysRS, the MC part of MDS-UPDRS, and patient diaries. Although the MCID thresholds have been established only for part 3 of the UDysRS [16], the magnitude of improvement on all sections of the UDysRS had a large effect size, estimated by the Cohen's d values. Based on our data, the intensity of dyskinesia diminished by 79%, the objective disability by 73%. Meanwhile, the impact of ON dyskinesia and OFF dystonia on the activities of daily living was ameliorated by 68 and 71%, respectively. Not only the severity and disability of dyskinesia measured by the UDysRS scores decreased, but the number of patients experiencing dyskinesia decreased from 100 to 64.8%. Besides the 25 dyskinesia-free patients, an additional 19 had mild dyskinesia; therefore, 62% of the patients had no or mild dyskinesia 12 months after DBS implantation. These results are of utmost importance because, unlike other scales, UDysRS measures the impact of ON dyskinesia and OFF dystonia on the everyday ex-

Table 2. Comparison of preoperative and postoperative medication, motor, and non-motor symptoms of PD and the health-related quality of life

	Results				Paired differences for <i>t</i> test					Effect size Cohen's <i>d</i>
	baseline		1-year follow-up		mean	SD	95% CI		<i>p</i> value	
	mean or count	SD or percentage	mean	SD			lower	upper		
Medication, mg										
Levodopa LED	817.5	507.8	311.5	375.9	531.3	466.4	420.9	641.7	0.000	1.14
Dopamine agonist LED	291.0	231.8	224.8	200.0	79.3	218.1	27.7	130.9	0.003	0.31
Antiparkinsonian medication LED	1,201.7	568.7	561.8	437.2	674.1	505.2	554.5	793.7	0.000	1.27
MDS-UPDRS										
Part 1	14.9	5.8	12.8	7.6	2.9	6.7	1.4	4.5	0.000	0.32
Part 2	18.4	7.8	13.9	7.1	5.2	8.0	3.3	7.1	0.000	0.61
Part 3	36.1	15.6	30.3	10.3	7.6	14.0	4.3	10.9	0.000	0.44
Part 4	7.2	3.6	3.4	3.1	4.0	3.6	3.1	4.8	0.000	1.14
Total score	76.5	24.3	60.4	21.4	19.7	21.5	14.6	24.8	0.000	0.71
UDysRS										
Part 1	17.2	7.9	5.5	7.4	11.7	8.4	9.8	13.7	0.000	1.54
Part 2	8.0	4.4	2.3	3.2	5.7	5.0	4.5	6.9	0.000	1.50
Part 3	8.0	6.0	1.7	2.8	6.4	5.8	5.0	7.8	0.000	1.36
Part 4	4.8	3.3	1.3	2.4	3.5	3.1	2.7	4.2	0.000	1.22
UDysRS "Historic" parts (1 and 2)	25.2	10.7	7.7	9.0	17.5	10.6	15.0	20.0	0.000	1.77
UDysRS "objective" parts (3 and 4)	12.9	9.0	3.1	5.1	9.9	8.5	7.9	11.9	0.000	1.34
UDysRS total score	38.0	17.8	10.8	13.0	27.4	16.5	23.4	31.3	0.000	1.76
Number of patients with no dyskinesia	0.0	0.0%	25.0	35.2%					0.000	NA
Number of patients with mild dyskinesia	4.0	5.6%	19.0	26.7%					0.001	NA
Patient diary, h										
ON time without dyskinesia	6.9	5.2	9.9	5.6	-3.5	7.8	-6.3	-0.7	0.018	0.55
ON time with slight dyskinesia	2.4	3.5	1.9	2.8	0.8	3.8	-0.6	2.2	0.249	0.17
ON time with severe dyskinesia	0.7	2.0	0.1	0.4	0.8	2.4	-0.1	1.7	0.071	0.42
OFF time	6.3	5.6	3.3	5.3	3.6	7.6	0.8	6.4	0.013	0.56
HRQoL										
EuroQoL instrument index value	0.623	0.194	0.712	0.176	-0.098	0.216	-0.154	-0.042	0.001	0.49
PDQ 39 SI	27.6	12.8	21.4	14.7	7.2	12.1	4.0	10.4	0.000	0.45
Non-motor symptoms										
PD Sleep Scale 2nd version	21.8	12.1	14.0	10.0	7.8	10.2	5.4	10.2	0.000	0.71
Epworth Sleepiness Scale	8.8	5.2	7.7	5.2	1.9	5.7	0.5	3.2	0.009	0.20
MADRS total	11.7	5.8	10.3	7.9	2.1	6.9	0.4	3.7	0.015	0.21
NMSS (part 1, cardiovascular problems)	3.0	3.7	2.2	3.2	1.0	3.9	0.1	2.0	0.031	0.22
NMSS (part 2, sleep problems)	17.0	9.6	13.5	9.4	5.4	10.6	2.8	8.0	0.000	0.37
NMSS (part 3, mood problems)	11.5	10.2	11.3	13.6	1.0	13.0	-2.1	4.2	0.515	0.02
NMSS (part 4, hallucinations)	0.5	2.1	0.8	2.4	-0.1	2.7	-0.7	0.6	0.857	0.13
NMSS (part 5, memory problems)	4.0	4.8	3.7	4.9	1.4	4.9	0.2	2.6	0.020	0.07
NMSS (part 6, gastrointestinal problems)	5.2	6.0	3.9	4.7	1.0	5.6	-0.3	2.4	0.128	0.25
NMSS (part 7, urinary problems)	10.3	8.6	7.7	8.0	4.0	10.1	1.5	6.4	0.002	0.32
NMSS (part 8, sexual problems)	2.8	4.4	2.9	6.6	0.5	6.2	-1.0	2.0	0.472	0.03
NMSS (part 9, miscellaneous problems)	6.3	6.0	3.7	4.6	2.9	6.4	1.4	4.5	0.000	0.47
NMSS total score	60.7	30.8	49.8	36.0	17.3	33.2	9.3	25.4	0.000	0.33

No dyskinesia was defined as having 0 point on UDysRS and mild dyskinesia was defined as having 1–10 points on the total score of UDysRS. PD, Parkinson's disease; LED, levodopa-equivalent dosage; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDS-UPDRS, The Movement Disorder Society-Sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; NMSS, Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-39 SI, Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index; UDysRS, Unified Dyskinesia Rating Scale.

periences separately from the ON and OFF symptoms of PD. Therefore, previous studies estimated the influence of dyskinesia together with some PD-related symptoms, but with the lack of UDysRS, they were unable to analyze the effects of dyskinesia distinctly.

As a secondary endpoint, the overall severity of PD was measured by the MDS-UPDRS. Our data demonstrated that not only the ME and MC parts of the scale, but also the non-motor and motor experiences of daily living parts improved. Previously, only a few studies used the MDS-UPDRS to reveal the changes associated with STN DBS. We identified 5 studies using the keywords “MDS-UPDRS” and “DBS” or “deep brain stimulation” on July 30, 2016 [28–32]. Although in 12 patients, Chou and coworkers demonstrated statistically nonsignificant improvement in parts 1 and 2 (1.3 and 3.6 points, respectively) [29], in another study, this group revealed 3.1- and 5.3-point improvement ($p < 0.05$, $n = 27$ patients) [28]. Aiming to evaluate sleep-quality, Deli et al. [30] showed 4.2- and 7.4-point improvement 1 year after DBS implantation ($p < 0.01$, $n = 25$). Jafari et al. [31] reported 4.26 points ($n = 30$, $p < 0.001$) on part 1 and 8.5 points on part 2 ($p < 0.001$). In another study, Genc et al. [32] demonstrated an average of a 5.1-point improvement on part 1 at the postoperative 6-month follow-up ($n = 43$). Therefore, our improvements on the respective MDS-UPDRS parts fell into the range of the previously published results.

In our study, all patients underwent STN DBS implantation exclusively. While pallidal DBS can actively improve dyskinesia, STN DBS does not have active anti-dyskinetic effect. Moreover, the sole stimulation of STN can elicit hyperkinesia even in the medication OFF state. The anti-dyskinetic effect we measured is probably contributed to the decrease of antiparkinson medication. Although the antiparkinson medication measured in LED was reduced from 1,201.7 to 561.8 mg (53.2% decrement), the motor and non-motor experiences of daily living (MDS-UPDRS) and the dyskinesia (UDysRS) became better due to the STN DBS therapy.

In addition, most non-motor symptoms (including depression, urinary control, cardiovascular effects, and sleep) improved by STN DBS, according to the subscales of NMSS, MDS-UPDRS, and MADRS. The apparent discrepancy between the MADRS and the mood domain of NMSS is probably caused by the smaller impact of STN DBS on anxiety compared to depression.

Conclusions

Subthalamic DBS not only can decrease the severity of dyskinesia but also decrease the impact of dyskinesia on the experiences of daily living. This improvement can be consistently demonstrated by the UDysRS, the MDS-UPDRS MC, and patient diaries. Besides dyskinesia, most domains of non-motor and motor symptoms of PD and the HRQoL can be improved by DBS therapy.

The UDysRS has numerous advantages over other dyskinesia scales or items in that it more comprehensively assesses the different aspects of dyskinesia separately from other motor symptoms of PD. Because our results suggest that the UDysRS can reliably detect sleep-related changes after DBS, we recommend that the UDysRS be used in future DBS studies. However, further studies are warranted to analyze what demographic and disease-specific factors determine the magnitude of anti-dyskinetic effect of STN DBS therapy.

Author Contributions

G.D. and N.K.: research project, statistical analysis, manuscript. Z.A., S.K., I.B., and T.D.: research project: organization; statistical analysis: review and critique; manuscript: review and critique. J.J.: research project: conception; statistical analysis: review and critique; manuscript: review and critique. B.F., A.M., and M.K.: research project: execution; statistical analysis: review and critique; manuscript: review and critique.

Acknowledgments

Our study was supported by the Bolyai Scholarship of Hungarian Academy of Sciences, OTKA PD103964, and the Hungarian Brain Research Program (KTIA_13_NAP-A-II/10) government-based funds. N.K. was supported by the New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities (ÚNKP-16-4-III), Hungary. The present scientific contribution is also dedicated to the 650th anniversary of the foundation of the University of Pécs, Hungary.

Disclosure Statement

G.D.: reported no financial disclosure. Z.A.: received <1,000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Novartis, GlaxoSmithKline, UCB and Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding. J.J.: received <1,000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of UCB, GlaxoSmithKline, Valenat and Eisai. Regarding this pilot study, the author did not receive any corporate fund-

ing. B.F.: reported no financial disclosure. S.K.: <1,000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Biogen, TEVA, Astellas, Pfizer, Novartis. Regarding this pilot study, the author did not receive any corporate funding. I.B.: received <1,000 EUR consultation fees from Hungarian subsidiaries of Medtronic. Regarding this study, the author did not receive any corporate funding. T.D.:

ported no financial disclosure. N.K.: received <1,000 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. M.K.: reported no financial disclosure. A.M.: reported no financial disclosure.

References

- 1 Fauser M, Lohle M, Ebersbach G, et al: Intra-individual variability of nonmotor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5:737–741.
- 2 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
- 3 Deuschl G, Agid Y: Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12:1025–1034.
- 4 Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al: Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012;79:55–65.
- 5 Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT: The unified dyskinesia rating scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23:2398–2403.
- 6 Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, et al: Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord* 2013;28:341–346.
- 7 Goetz CG, Stebbins GT, Theeuwes A, et al: Temporal stability of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2011;26:2556–2559.
- 8 Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al: Az egységesített dyskinesia pontozóskála magyar nyelvi validációja [validation of the hungarian unified dyskinesia rating scale]. *Ideggyogy Sz* 2015;68:183–188.
- 9 Skorvanek M, Minar M, Grofik M, et al: Validation of the official slovak version of the unified dyskinesia rating scale (UDysRS). *Parkinsons Dis* 2015;2015:674796.
- 10 Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, et al: Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25:1131–1142.
- 11 Lucza T, Karadi K, Komoly S, et al: Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei parkinson-kórbán [diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]. *Orv Hetil* 2015;156:915–926.
- 12 Kaszas B, Kovacs N, Balas I, et al: Sensitivity and specificity of addenbrooke's cognitive examination, Mattis dementia rating scale, frontal assessment battery and mini mental state examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:553–556.
- 13 Lucza T, Karadi K, Kallai J, et al: Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2015;2015:983606.
- 14 Kovacs N, Balas I, Janszky J, et al: Mélygyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései [special aspects of patient care after implantation of deep-brain-stimulator]. *Ideggyogy Sz* 2008;61:4–15.
- 15 Bosnyak E, Hecceg M, Pal E, et al: Are branded and generic extended-release ropinirole formulations equally efficacious? A rater-blinded, switch-over, multicenter study. *Parkinsons Dis* 2014;2014:158353.
- 16 Mestre TA, Beaulieu-Boire I, Aquino CC, et al: What is a clinically important change in the unified dyskinesia rating scale in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1349–1354.
- 17 Horváth K, Aschermann Z, Ács P, et al: [Validation of the hungarian mds-updrs: Why do we need a new parkinson scale?]. *Ideggyogy Sz* 2014;67:129–134.
- 18 Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, et al: Independent validation of Parkinson's disease sleep scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms* 2016;14:63–73.
- 19 Kovács N, Pál E, Janszky J, et al: Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 2013;333:e139.
- 20 Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, et al: Impact of sex on the non-motor symptoms and the health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2016;2016:7951840.
- 21 Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, ed 2. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- 22 Deli G, Balás I, Dóczy T, et al: Deep brain stimulation can preserve working status in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015;2015:936865.
- 23 Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, et al: Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014;2014:467131.
- 24 Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al: Minimal clinically important difference on the motor examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1421–1426.
- 25 Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R: Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age Ageing* 2001;30:299–302.
- 26 Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al: Minimal clinically important difference on Parkinson's disease sleep scale 2nd version. *Parkinsons Dis* 2015;2015:970534.
- 27 Duru G, Fantino B: The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Current medical research and opinion* 2008;24:1329–1335.
- 28 Chou KL, Taylor JL, Patil PG: The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:966–969.
- 29 Soileau MJ, Persad C, Taylor J, Patil PG, Chou KL: Caregiver burden in patients with Parkinson disease undergoing deep brain stimulation: an exploratory analysis. *J Parkinsons Dis* 2014;4:517–521.
- 30 Deli G, Aschermann Z, Acs P, et al: Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5:361–368.
- 31 Jafari N, Pahwa R, Nazzaro JM, Arnold PM, Lyons KE: MDS-UPDRS to assess non-motor symptoms after STN DBS for Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2016;126:25–29.
- 32 Genc G, Abboud H, Oravivattanakul S, et al: Socioeconomic status may impact functional outcome of deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease. *Neuromodulation* 2016;19:25–30.

A SUBTHALAMICUS MAG CÉLKOORDINÁTÁINAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA 1 ÉS 3 TESLA MR-VIZSGÁLATTAL MÉLY AGYI STIMULÁCIÓS MŰTÉTEK TERVEZÉSE SORÁN

JUHÁSZ Annamária¹, KOVÁCS Norbert¹, PERLAKI Gábor², BÜKI András³, KOMOLY Sámuel¹, KÖVÉR Ferenc⁴, BALÁS István³

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Magyar Tudományos Akadémia – Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

⁴Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0405> | www.elitmed.hu

COMPARISON OF SUBTHALAMIC NUCLEUS PLANNING COORDINATES IN 1TESLA AND 3TESLA MRI FOR DEEP BRAIN STIMULATION TARGETING

Juhász A, MD; Kovács N, Med Sci; Perlaki G, PhD; Büki A, Med Sci; Komoly S, Med Sci; Kövér F, PhD; Balás I, PhD, Habil

Ideggogy Sz 2018;71(11–12):405–410.

Célkitűzés – A mély agyi stimuláció a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható mozgászavarok műtéti kezelésének rutinszerűen alkalmazott módszere. A műtétet a klinikai gyakorlatban elsősorban Parkinson-kór, essentialis tremorok, és dystoniák kezelésére alkalmazzuk. A célterületek többsége MR morfológiai vizsgálatokkal jól láthatóvá tehető. A mágneses erőtérrel növelésével azonban a képi információ torzulása következik be, ami oda vezethet, hogy az MR-képen látott anatómiai struktúrák a valóságban nem ugyanott helyezkednek el. Arra kerestük a választ, hogy az 1 T, és 3 T mágneses erőtérben kijelölt célkoordinátákban, valamint az MR lokalizációs keret referenciapontjainak koordinátaiban (rodmarking accuracy) kimutatható-e eltérés.

Anyag és módszer – Hat, Parkinson-kórban szenvedő beteg mély agyi stimulációs műtéti tervezése kapcsán a subthalamikus magokat jelöltük ki célpontként. A két különböző mágneses térben nyert koordinátaadatokat statisztikai módszerekkel hasonlítottuk össze.

Eredmények – Az 1 T és a 3 T erőtérben végzett cél-koordináta összehasonlító eredményeink matematikailag ugyan mutattak eltérést, azonban ez nem volt szignifikáns (Mann-Whitney-próba, $p > 0,05$). Ugyanakkor az MR-lokalizáló keret referenciapont koordinátáinak (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns ($p < 0,01$) különbséget találtunk. Ez az érték az erősebb mágneses térben nagyobb számadatot mutatott (3T accuracy átlag \pm SD: $0,8 \pm 0,3$ mm), mint a gyengébb mágneses térben (1T accuracy átlag \pm SD: $0,4 \pm 0,2$ mm).

Következtetés – Előzetes eredményeink nem igazoltak matematikailag szignifikáns eltérést a célkoordinátákban az 1 T és 3 T erősségű mágneses terek összehasonlítása során.

Kulcsszavak: mély agyi stimuláció, subthalamikus mag, célkoordináták, 1 Tesla, 3 Tesla, összehasonlítás

Background – Deep brain stimulation (DBS) involves placing electrodes within specific deep brain nuclei. For movement disorders the most common indications are tremors, Parkinsons disease and dystonias. Surgeons mostly employ MR imaging for preoperative target selection. MR field geometrical distortion may contribute to target-selection error in the MR scan which can contribute to error in electrode placement.

Methods – In this paper we compared the STN target planning coordinates in six parkinsonian DBS patients. Each patient underwent target planning in 1T and 3T MRI. We statistically compared and analysed the target-, and the fiducial coordinates in two different magnetic fields.

Results – The target coordinates showed no significant differences (Mann-Whitney test, $p > 0.05$), however we found significant difference in fiducial coordinates ($p < 0.01$), in 3T MRI it was more pronounced (mean \pm SD: 0.8 ± 0.3 mm) comparing to 1T (mean \pm SD: 0.4 ± 0.2 mm).

Conclusion – Preliminary results showed no significant differences in planning of target coordinates comparing 1T to 3T magnetic fields.

Keywords: deep brain stimulation, subthalamus nucleus, planning coordinates, 1 Tesla, 3 Tesla, comparison

Amély agyi stimuláció a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható mozgászavarok kezelésének bizonyítottan hatékony módszere. A leggyakrabban alkalmazott mély agyi célpontok: 1. a subthalamicus mag, aminek elektromos ingerlése elsősorban a Parkinson-kór tüneteinek csillapítására, 2. a thalamus motoros magva (nucleus ventralis intermedius), elsősorban a tremorok, 3. a globus pallidus belső szegmense, aminek ingerlése a dystoniás tünetek enyhítésére a legalkalmasabb. A mély agyi célpontok kijelölésére az alábbi módszereket alkalmazzuk:

1. Képkalkotó, MR-vizsgálaton alapuló morfológiai célpontkijelölés, amivel direkt módon láthatóvá tudjuk tenni az adott anatómiai célstruktúrát. 2. Intraoperatív elektrofiziológiai célpontkijelölés. Ez a módszer az adott célterületbe sztereotaxiás célzókészülékkel bejuttatott mikroelektrodákkal nyert információ, ami a célterületben észlelhető kóros idegsejt-aktivitás kimutatására szolgál. 3. Intraoperatív stimuláció, ami a morfológiailag és elektrofiziológiailag feltérképezett célterület elektromos ingerlését jelenti. Ennek során az éberesen operált betegen kijelölt célterület próbaingerlésével mint biológiai próbával győződünk meg az ingerlés terápiás hatásáról műtét közben. Az optimálisan kiválasztott célpont ingerlése esetén a betegség tüneteinek javulását észlelhetjük, míg az ingerlés helyének szuboptimális helyzete során a célstruktúrák körüli anatómiai képletek ingerléséből származó mellékhatások tüneteinek lépnek fel. Ezeknek az ingerlés okozta mellékhatási tüneteknek az ismerete ugyanakkor segíti az operáló sebészt, hogy műtét közben az ingerlő elektródát milyen irányban kell elmozdítania a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

A mély agyi stimuláció műtét során célzási hiba (targeting error) alakulhat ki, amihez több tényező is vezethet: 1. a célzókeret pontatlansága, 2. az agy műtét közbeni elmozdulása, 3. CT/MRI fúzió okozta hiba, és 4. a mágneses térben kialakuló geometriai disztorzió. A célzási hiba több milliméteres eltérést is jelenthet a kijelölt célpontokhoz képest, ami $1,2 \pm 0,6 \text{ mm}^1$, $3,2 \pm 1,4 \text{ mm}^2$ között is változhat.

A mély agyi célterületek kijelölésére az MR-vizsgálat kiválóan alkalmas, mivel a célstruktúrák morfológiailag jól láthatóvá tehetőek. Az MR-módszer hiányossága azonban a geometriai disztorzió, ami a

RÖVIDÍTÉSEK

AC AP: commissura anterior anteroposterior
AC L: commissura anterior lateralis
AC V: commissura anterior verticalis
AC: commissura anterior
AP: anteroposterior
Aut STN: szoftver által automatikusan kiszámolt célkoordináták a subthalamicus magban
ICD: intercommissuralis távolság
L: laterális
Man STN: manuálisan, direkt vizualizálással kijelölt subthalamicus magkoordináták: AP, L, V
PC AP: commissura posterior anteroposterior
PC L: commissura posterior lateralis
PC V: commissura posterior verticalis
PC: commissura posterior
STN: subthalamicus mag
V: vertikális

képi tervezésben pontatlanságot eredményezhet. Mindemellett a mágneses erőterek növelése a disztorzió további fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet³. Ez azt eredményezheti, hogy az MR-képen látott célstruktúra a valóságban nem pontosan az általunk kijelölt területen helyezkedik el. Ez a körülmény a morfológiai mély agyi célkijelölés pontatlanságát, következésképpen ingerlés okozta mellékhatást, esetleg terápiás hatástalanságot eredményezhet.

Közleményünk célja az volt, hogy mély agyi stimulációs műtétek tervezése kapcsán ugyanazon betegen különböző mágneses térerőben (1 és 3 T) készült MR-felvételeken összehasonlítsuk az általunk direkt morfológiai célkijelöléssel, valamint a tervező szoftver által automatikusan megadott célterületek (közleményünkben az STN) sztereotaxiás célkoordinátáit. A koordinátaadatok matematikai elemzésével vizsgálni kívántuk azt, hogy ugyanazon betegen a különböző erősségű mágneses terekben kimutatható-e eltérés a célkoordinátákban. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy a tervező navigációs szoftver által megadott, valamint a direkt morfológiai módszerrel kijelölt célpontok között van-e eltérés a célkoordinátákban. Vizsgálatunknak nem volt célja megállapítani, hogy az előzetesen morfológiailag kijelölt célterületekhez képest a műtét

során nyert elektrofiziológiai és stimulációs információk miképpen befolyásolták a végleges célterület kijelölését, azaz a véglegesen beültetett mély agyi elektróda helyét.

Módszerek

A betegek kivizsgálását, és a műtéti indikáció felállítását a Pécsi Neurológiai Klinika mozgászavarok kezelésére specializálódott munkacsoportja végezte. Az MR-vizsgálatokat a Pécsi Diagnosztikai Központban, míg a célterület-kijelölést és a műtéteket a Pécsi Idegsebészeti Klinikán végeztük el. A vizsgálatokra 2009-ben került sor, amikor a Diagnosztikai Központban leszerelés előtt álló 1 T, valamint a már újonnan telepített 3 T MR-készülékek egy hónapon át párhuzamosan működtek. Az egy hónap alatt lehetőség nyílt arra, hogy a mély agyi stimulációs műtétek MRI morfológiai tervezését 1 T és 3 T erőterekben is elvégezzük ugyanazon a betegen.

A vizsgált időszakban hat gyógyszerrefrakter mozgászavarban (Parkinson-kórban) szenvedő beteg – (két férfi, négy nő, átlagéletkor \pm standard deviáció (SD) $60 \pm 20,7$ év, átlagos betegségtartam $10,5 \pm 4,3$ év) – műtéti kezelésére nyílt lehetőségünk. A vizsgálatokat a helyi Etikai Bizottság engedélyével végeztük (ügyiratszám: 2009/3491).

Az 1 T vizsgálatokat Siemens Magnetom Harmony, a 3 T vizsgálatokat Siemens Magnetom Trio készülékekkel végeztük. Az így nyert képanyagot CD lemezen a Medtronic Stealth-Station, Treon Plus, Framelink 4 navigációs tervező rendszerbe töltöttük fel. Valamennyi betegnél elvégeztük mindkét mágneses erőterben (1 T és 3 T) az MR-vizsgálatokat. A T1- (MPRAGE) szekvenciával az anatómiai struktúrákat (AC, PC), míg a T2-szekvenciával (**1. táblázat**) a subthalamicus magokat tettük direkt láthatóvá. Ezután a T1- és T2-szekvenciákat a navigációs rendszer segítségével fuzionáltuk. A műtétekhez CRW Radionics Burlington Ma. sztereotaxiás célzókészüléket alkalmaztunk. A helyi érzéstelenítésben a koponyára rögzített sztereotaxiás kerethez az MR-vizsgálatok alkalmával csat-

1. táblázat. T2 MRI szekvenciák adatai 1T és 3 T vizsgálatokkal

T2	1 Tesla	3 Tesla
slice thickness	2 mm	2 mm
gap	0	0
repetition time	6910 ms	6130 ms
echo time	101 ms	75 ms
flip angle	150	120
FOV	280	280

lakoztattuk a lokalizáló keretet (Radionics Lumina MR), ami magába foglalja az úgynevezett referencia- (fiduciális) pontokat.

A navigációs tervező rendszerbe először az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak helyét vittük be. A referenciapontok helyzete (összesen kilenc ilyen pontot tartalmaz a lokalizáló keret) egy adott magasságban készült agyi MR-síkhhoz van rendelve. A referenciapontok koordinátái alapján ismeri fel a szoftver azt, hogy az adott MR-sík a vizsgált agyi struktúra mely területéről készült. A különböző erősségű mágneses terekben a referenciapontok helyzete is változhat a képi torzió következtében, ezért vizsgáltuk és rögzítettük a két különböző erősségű (1 T és 3 T) mágneses térben az MR-lokalizációs keret referenciapontjainak leolvasási pontosságát (rodmarking accuracy) is.

A következő lépésben a navigációs rendszerben 3D T1-súlyozott (MPRAGE) szekvenciákon manuálisan kijelöltük az AC és a PC anatómiai helyét. A kijelölt két commissura célkoordinátáit a tervező szoftverből leolvastuk (AC L, AC AP, AC V, valamint PC L, PC AP, PC V). Az AC és PC pontok helye ismeretében a tervező szoftver automatikusan kiszámította, és megadta az intercommissuralis távolságot (ICD). Az intercommissuralis távolság ismeretében a navigációs szoftver automatikusan (Aut) megadta az általunk kiválasztott mély agyi célstruktúra (STN) célkoordinátáit mindkét oldalon (Aut STN AP, L, V).

Ezután 3D T2-súlyozott szekvenciával a subthalamicus magokban direkt vizualizálással (Man) is kijelöltük a magon belül a kívánt célterületeket mindkét oldalon (Man STN AP, L, V) a két különböző erősségű mágneses térben. A vizsgálni kívánt célterületnek, azaz az STN szenzomotoros porciójának direkt vizualizáláson alapuló kijelölését valamennyi esetben ugyanazzal a módszerrel végeztük. Ezek alapján az STN-en belül a célterület az axiális síkban anteroposterior irányban a vörös mag (nucleus ruber) orális (elülső) határánál, mediolaterálsan az STN medialis és laterális határát összekötő vonal középpontjában, míg a vertikális síkban ott került kijelölésre, ahol a mag legszélesebb.

STATISZTIKA

Az 1 T és 3 T MRI-ben megállapított koordináták matematikai adatait statisztikai összehasonlító próbáknak vetettük alá. Mivel az AC, PC és a subthalamicus mag AP, vertikális és laterális síkban számított koordinátái nem követték a normáeloszlást, ezért nem parametrikus Mann–Whitney-próbával értékeltük a különbségeket.

2. táblázat. Az 1 T és a 3 T erőterekben végzett célkoordináta összehasonlító eredményei

	Tesla 1 Átlag	3 Standard deviáció	Átlag	Standard deviáció	Statisztika
accuracy	0,4	0,2	0,8	0,3	p < 0,01
AC_L	1,8	0,8	1,4	0,8	NSZ
AC_AP	8,5	2,7	6,9	2,7	NSZ
AC_V	-6,9	7,2	-5,7	8,5	NSZ
PC_L	2,3	2,0	1,8	2,2	NSZ
PC_AP	-18,2	1,9	-19,7	2,2	NSZ
PC_V	-10,8	8,3	-10,9	8,5	NSZ
AC_PC	27,2	1,3	26,9	1,1	NSZ
Aut_Left_STN_Lat	-9,9	1,7	-10,3	1,8	NSZ
Aut_Left_STN_AP	-8,6	2,3	-9,8	2,4	NSZ
Aut_Left_STN_Vert	-13,3	8,3	-13,4	8,5	NSZ
Aut_Right_STN_Lat	14,1	1,7	13,5	1,8	NSZ
Aut_Right_STN_AP	-8,0	2,5	-9,6	2,7	NSZ
Aut_Right_STN_Vert	-13,4	7,4	-13,4	7,6	NSZ
Man_Left_STN_Lat	-10,0	1,7	-11,6	2,5	NSZ
Man_Left_STN_AP	-7,8	2,0	-8,8	1,9	NSZ
Man_Left_STN_Vert	-13,3	8,2	-13,3	8,3	NSZ
Man_Right_STN_Lat	14,0	1,7	13,7	1,6	NSZ
Man_Right_STN_AP	-7,8	1,9	-8,4	2,2	NSZ
Man_Right_STN_Vert	-13,7	6,8	-13,7	7,2	NSZ

Eredmények

A statisztikai elemzés alapján az AC, PC koordinátákban, az AC-PC távolságban, ezenkívül a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal és jobb oldali STN koordinátákban ugyan kimutatható volt eltérés az 1 T és a 3 T vizsgálati eredmények összevetése során, azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak (Mann-Whitney-próba, p > 0,05). Ugyanakkor az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak kijelölésekor kapott leolvasási pontosság (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns (p < 0,01) különbséget találtunk az 1 T és a 3 T erősségű mágneses terekben. Ez az érték az erősebb mágneses térben nagyobb számadatot mutatott (3 T accuracy átlag ± SD: 0,8 ± 0,3 mm), mint a gyengébb mágneses térben (1 T accuracy átlag ± SD: 0,4 ± 0,2 mm).

Az eredményeket a **2. táblázatban** foglaltuk össze.

Megvizsgáltuk továbbá az 1 T és 3 T térerőben végzett koordinátaadatok közötti különbségeket is. Az AC-PC távolság esetében ez (mm, átlag ± SD):

0,4 mm ± 0,7 mm, az AC koordinátákban: 1,8 mm ± 1,7 mm, a PC koordinátákban: 1,6 ± 1,0 mm, a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut) STN koordinátákban bal oldalon: 1,5 mm, ± 1,1 mm, jobb oldalon: 1,9 mm, ± 1,1 mm, valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal oldali koordinátákban: 1,5 mm, ± 1,1 mm, jobb oldali koordinátákban: 1,9 mm ± 1,6 mm volt.

Az adatokat a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

3. táblázat. 1 T és 3 T térerőben végzett koordinátaadatok

	Átlag	Standard deviáció
AC_PC_HOSSZ_diff	-0,4	0,7
AC_diff	1,8	1,7
PC_diff	1,6	1,0
AUT_R_STN_DIFF	1,9	1,1
AUT_L_STN_DIFF	1,5	1,1
MAN_L_STN_DIFF	1,5	1,0
MAN_R_STN_DIFF	1,9	1,6

Az eredmények arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben végzett célpont kijelölések koordinátaadataiban 1,5–1,9 mm eltérés is kimutatható volt, úgy a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), mint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) esetében.

Megbeszélés

A mély agyi elektródák beültetéséhez korábban úgynevezett indirekt célkijelölési módszereket alkalmaztak. Ilyen volt a ventrikulográfiára⁴ és a sztereotaxiás atlaszok⁵ adataira alapuló célpont meghatározás. Mindkét módszer hiányossága volt, hogy az agy belső anatómiai struktúráihoz (AC, PC pontok, ICD) viszonyítva adták meg a kívánt célpontok helyét, ami egy átlagos emberi agy anatómiai mérete alapján jelentős eltérést mutathatott. Az MRI képalkotás bevezetése óta úgynevezett direkt targeting módszerrel lehetővé vált a célstruktúrák láthatóvá tétele, amivel az adott beteg individuális anatómiájának megfelelően jelölhető ki a kívánt célpont⁶. Az MR-módszer hiányossága azonban a mágneses tér okozta geometriai disztorzió, amit részben a műtét során a beteg koponyájára szerelt paramagnetikus sztereotaxiás célzókeret, másrészt a különféle mágneses szekvencia típusok idéznek elő^{1,2}. Ismert az is, hogy minél erősebb a mágneses térerő, annál jobb minőségű képet nyerhetünk az adott célstruktúráról. Ugyanakkor a mágneses térerő fokozása a geometriai disztorzió fokozódását is eredményezi⁷. A CT-vizsgálat során ugyan nem jön létre képi disztorzió, azonban a CT-n nem lehet direkt láthatóvá tenni a mély agyi stimuláció célterületeit, azaz csak indirekt célkijelölésre alkalmas. A CT/MRI fúziót a geometriai disztorziós pontatlanság kiküszöbölésére vezették be, azonban kimutatták azt is, hogy a fúzió önmagában is geometriai tévedést okozhat⁷. A képalkotás fenti hiányosságainak köszönhető, hogy a mély agyi stimulációs célkijelölés a klinikai gyakorlatban többnyire multimodálisan (MR-képalkotással direkt targeting, intraoperatív mikroelektródás információ, és intraoperatív elektromos ingerlés) történik⁸. A képalkotás az utóbbi néhány évben robbanásszerű fejlődésnek indult, aminek köszönhetően már nemcsak a célstruktúrák anatómiai határai váltak jobban láthatóvá, hanem a célstruktúrák körüli pályarendszerek is, azonban jelen közleményünknek nem célja a modern képalkotás technikáinak taglalása⁶.

A subthalamicus mag direkt láthatóvá tételére a T2-súlyozott MR-szekvencia bizonyíthatóan alkalmas⁶. Kutatásunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy ugyanolyan sztereotaxiás célzókeret,

MRI lokalizáló keret alkalmazása során ugyanazon betegeket 1 T, majd 3 T mágneses térben is vizsgálva, majd a subthalamicus magokat T2-súlyozott szekvenciákkal direkt módon láthatóvá téve, és ugyanazon navigációs rendszerrel célpontként kijelölve kimutatható-e különbség a célkoordinátákban a kétféle erősségű mágneses térben. Az irodalomban eddig erre vonatkozó adatokat nem találtunk.

Novotny és munkatársai⁹, az 1 T és 1,5 T MRI-ben végzett sztereotaxiás tervezések során hasonlították össze a mágneses tér okozta disztorzió mértékét. Megállapították, hogy az 1 T-ben az axiális síkban a 0,6 mm-t, a coronalis síkban 0,9 mm-t nem haladta meg a torzió okozta célkoordináta-eltérés. Ugyanezekben a síkokban 1,5 T-ben vizsgálva a torzió mértéke már 1,0 mm, és 1,3 mm volt. Az image szekvencia típusa mindkét erőterben befolyásolta a disztorzió mértékét. A subthalamicus mag vizsgálata során a T2-súlyozott spinecho-szekvencia a coronalis síkban okozta a legnagyobb disztorziót. Ez az 1 T esetében 2,6 mm, a 1,5 T esetében már 3,0 mm volt. Mások a mágneses térben a torzió okozta célpontkijelölési pontatlanságot 3 T MR-ben vizsgálták. Megállapították, hogy a disztorzió okozta célpontkijelölési pontatlanság 0,132 mm-nél nem volt nagyobb, ami arra utal, hogy ennek jelentősége elhanyagolható a DBS műtét tervezése során³.

A mágneses erőterek növelése a disztorzió fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet³. Mindemellett a geometriai torzió a perifériásabb anatómiai struktúrákban jelentősebb (> 1 mm), mint a centrális, középvonalhoz közelebbi struktúrák esetében (<1 mm)¹⁰. Tanulmányunkban az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak (amelyek a koponya körül perifériásabb helyezkednek el az STN centrális elhelyezkedéséhez képest) leolvasási pontosságának (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk a különböző erősségű mágneses terekben. A nagyobb szám a kisebb pontosságra utal. Ez a leolvasási pontosság az erősebb mágneses térben (1 T-ben 0,4 mm, 3 T-ben 0,8 mm) kisebbnek bizonyult. Ugyan az accuracy átlagának összehasonlítása során szignifikáns ($p < 0,01$) különbséget találtunk a különböző erősségű mágneses terekben, azonban az AC-t és PC-t jellemző paraméterekben, illetve a célkoordinátákban a különbség már nem volt szignifikáns. Ennek ismeretében vélhető, hogy az accuracy-ban tapasztalt különbség klinikailag irreleváns.

Megállapították, hogy Parkinson-kóros betegek DBS műtéti tervezése során az MRI-vel történő direkt STN célpontkijelölés az esetek 80%-ában az elektróda végleges helyével egybeesett. Ugyanakkor az intraoperatív elektrofiziológiai információ (mikroelektródás regisztráció és intraoperatív sti-

muláció) az esetek körülbelül 20%-ában módosította a végleges célpontkijelölést az eredetileg MRI-vel megállapított célponthoz képes⁸. Jelen eredményeink arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben (1 T és 3 T) végzett direkt morfológiai (Man), valamint az indirekt (Aut) célpontkijelölések koordinátaadataiban 1,5–1,9 mm eltérés is kimutatható volt, azonban ez az eltérés nem volt szignifikáns. A műtétek során az elektródák végleges elhelyezése nem kizárólag morfológiai tervezéssel történik, és az intraoperatív mikroelektródás, valamint az elektrostimulációs információk jelentő-

sen módosítják azt, ezért e két utóbbi modalitás alkalmas lehet a mágneses tér disztorziója okozta néhány milliméteres eltérés kompenzálására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők munkáját a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), az NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, NKFIH SNN125143, az Emberi Erőforrások Minisztériumának Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja támogatta, a Pécsi Tudományegyetem 5. tématerületi programja keretében (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

IRODALOM

1. Bjartmarz H, Rehncrona S. Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;85(5):235-42. <https://doi.org/10.1159/000103262>
2. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, Rosenow JM, Ramakrishnan V, Henderson JM. Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2005;103(3):404-13. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0404>
3. Balachandran R, Welch EB, Dawant BM, Fitzpatrick JM. Effect of MR distortion on targeting for deep-brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57(7):1729-35. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2043675>
4. Menuel C, Garnero L, Bardinet E, Poupon F, Phalippou D, Dormont D. Characterization and correction of distortions in stereotactic magnetic resonance imaging for bilateral subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2005;103(2):256-66. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0256>
5. Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1977.
6. Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2016;124(1):96-105. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS142066>
7. Thani NB, Bala A, Swann GB, Lind CR. Accuracy of post-operative computed tomography and magnetic resonance image fusion for assessing deep brain stimulation electrodes. *Neurosurgery* 2011;69:207-14. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318218c7ae>
8. Lozano CS, Ranjan M, Boutet A, Xu DS, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM. Imaging alone versus microelectrode recording-guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2018;3:1-6. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.3171/2018.2.JNS172186>
9. Novotny J Jr, Vymazal J, Novotny J, Tlachacova D, Schmitt M, Chuda P, et al. Does new magnetic resonance imaging technology provide better geometrical accuracy during stereotactic imaging? *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):8-13. https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0008
10. Nakazawa H, Komori M, Shibamoto Y, Takikawa Y, Mori Y, Tsugawa T. Geometric accuracy in three-dimensional coordinates of Leksell stereotactic skull frame with wide-bore 1.5-T MRI compared with conventional 1.5-T MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(5):595-600. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12225>