

Az előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségeinek klinikai vizsgálata

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

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

1. Bevezetés

1.1. A Parkinson-kór

A Parkinson-kór az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés, prevalenciája a neurológia betegségei közül a leggyorsabb növekedést mutatja. Habár a betegség megjelenése a 6. évtizedben a leggyakoribb, a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori Parkinson-kóros esetek száma is emelkedik. A PK kialakulásának egyértelmű oka ismeretlen, genetikai prediszpozíció mellett környezeti faktorok szerepe is feltételezhető.

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

1.2. Az előrehaladott Parkinson-kór

Per os levodopa adagolás mellett vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozása észlelhető, ez hosszú távon motoros és nem-motoros komplikációk kialakulásához vezet. A késői levodopa komplikációkkal járó stádiumot hívjuk előrehaladott PK-nak. A motoros fluktuáció kialakulásának okai a receptor, sejt, synaptikus kapcsolatok szintjén zajló reorganizáció, az egyes agyterületek kapcsolati összeköttetések megváltozása. Ezek a folyamatok részben a hullámzó dopaminerg stimulációval, részben a zajló neurodegenerációval vannak összefüggésben. Emellett a betegség előrehaladásával jelentkező az autonóm idegrendszeri érintettségnek és az ebből adódó a kiszámíthatatlan gyomorürülésnek is fontos szerepe van.

A levodopa szérum koncentrációjának jelentős ingadozását és a motoros fluktuációk mértékét egy bizonyos betegség stádiumot elérve optimális per os gyógyszeres terápia mellett sem lehet megszüntetni. Ilyenkor a mély agyi stimuláció, a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés és az apomorfín-pen és pumpa alkalmazása segíthet. Az eszközös kezelések két fő terápiás célja a levodopa indukált diszkinézia (LID) - a motoros komplikációk közül az életminőséget leginkább negatívan befolyásoló tünet- mérséklése és az off időszakok hosszának csökkentése.

A motoros tünetek jelenlétének és súlyosságának jellemzésére használt megszokott módszer a neurológiai fizikális vizsgálat, ami eltérést mutató szöveges formában kerül rögzítésre, nem alkalmas egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra. A 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.

2. 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 illetve a diszkinézia felmérésére a Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) használatát javasolja. Az előrehaladott Parkinson kezelési lehetőségeinek klinikai vizsgálata során a fent említett két skála használatával az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. Levodopa/carbidopa intestinális gél (LCIG) kezelés hatékonyságának vizsgálata a diszkinézia tekintetében

A LCIG kezeléssel általánosan elfogadottnak tekintik, hogy javítja a motoros fluktuációkat, azáltal, hogy növeli a dyskinesia nélküli on periódus időtartamát és csökkenti az off periódusok hosszát. Az összes hosszú távú vizsgálat drámai javulást mutat az egészséggel kapcsolatos életminőségben, azonban a mindennapi életvitellel összefüggő eredmények változóak. Az ellentmondásoknak részben módszertani magyarázata van, cikkünk megjelenéséig a nemzetközi tanulmányokban kizárólag a UPDRS-2, a Hauser betegnapló és a UPDRS-4 skálát használták az életvitel változásának és a dyskinesia mértékének a felmérésére.

2. Subthalamicus DBS kezelés hatékonyságának vizsgálata a diszkinézia tekintetében

Korábban számos tanulmány vizsgálta PK-ban a DBS kezelés a motoros, nem-motoros tünetekre és az életminőségre (HRQoL) gyakorolt pozitív hatásait, kevesebb adat áll rendelkezésre a diszkinéziával kapcsolatban. 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, azonban a nagy nemzetközi tanulmányok a UPDRS skálák adatait használták ezidáig.

A DBS kezelés hatékonyságában kulcsfontosságú szerepe van a műtéti tervezés és kivitelezésnek, 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 DBS műtét során során célzási hibák alakulhatnak ki, ezeket több tényező is okozhatja, például a műtéti tervezéshez készült MRI vizsgálat során létrejövő mágneses térben kialakuló geometriai disztorzió a képi információ további torzulásához vezethet. 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 stereotaxiás célkoordinátáit.

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

3. Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés hatása a diszkinéziára

3.1 Bevezetés – a Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés (LCIG)

A LCIG 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 konrtarindikálja, ilyen esetekben LCIG kezelés még végezhető.

Az 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, így megkerülve a kiszámíthatatlan gyomorürülés problémáját. 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 az off disztónia előfordulása és súlyossága is jelentősen javulhat.

3.2 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 életviltelt és a dyskinesziát előrehaladott Parkinson-kórban egy év kezelés után.

3.3 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, betegségtartam 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 PK kezelésére vonatkozó ajánlást követve a LCIG kezelés indikációja optimális per os gyógyszeres terápia mellett jelentkező súlyos motoros fluktuációk voltak.

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. A dyskinesia súlyosságát és hatását az életminőségre a Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) a magyar nyelven validált verziójával vizsgáltuk. Emellett használtuk a Hauser betegnaplót, hogy mérjük az átlagos on

időt, illetve dyskinesia időtartamát. A Patient's Global Impression– Severity scale (PGI-S) szubjektív képet ad a beteg részéről a betegség általános súlyosságáról.

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. A napközbeni aluszékonyságot az Epworth Álomosság skála segítségével határoztuk meg. Neuropszichológiai tesztekkel vizsgáltuk a depressziót (Montgomery Depression Scale) és a kognitív teljesítményt (MoCA, MMSE). Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a magyarul validált PDQ-39 and EQ-5D skálákkal határoztuk meg.

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.

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 nagysága a hatásmérték mutatóval (effect size) jellemeztük.

3.4 Eredmények

Követés során egy éve elteltével az átlagos levodopa dózis 1222.4 ± 667.0 mg/nap volt, három esetben 24 órás LCIG kezelés, 31 esetben 16 órás nappali kezelés történt. Hét esetben volt szükség kiegészítő kezelésre (vízoldékony levodopa három, 100-200 mg levodopa/carbidopa/ entacapon lefekvés előtt öt, 4-6mg ropinirol két, 1,05mg pramipexol egy, 4mg rotigotin egy esetben)

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 PGI-S alaján szignifikánsabban kevesebb beteg jelentettségű betegséget a követés során (11 vs. 20, $p=0.049$, McNemar teszt). A PDQ-39 skálán a pontszám 35.4-ről (median, IQR:26.9-50.3) 27.0-ra (median, IQR:21.3-31.4, $p=0.003$) javult (effect-size=0.52). 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 (0.67-0.69).

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-sizes: 0.56-0.60) szignifikáns javulást történt. Az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) szignifikánsanjavult (IQR: 14-29) points ($P=0.042$, effect-size=0.34) , míg a depresszió mértéke (MRDS alapján) és a nappali aluszékonyosság (Epworth Skála) csak tendenciózusan javult, utóbbi változások is változás meghaladták az MCID értéket, így elmondható, hogy az LCIG kezelés klinikailag jelentős mértékben képes az alvásminőséget javítani.

A nemzetközi vizsgálatok adataihoz hasonló mellékhatás profilt kaptunk. Túlnyomó részben az implantáció, vagy a stomával kapcsolatos szövődeményekkel találkoztunk, főleg az implantáció utáni első két hétben. Egy beteg sem lépett ki a vizsgálatból, mellékhatás miatt nem kellett kezelést felfüggeszteni.

3.5 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. Az MDS-UPDRS motoros tüneteket vizsgáló részében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget, ez magyarázható azzal, hogy a vizsgálatot mindig on állapotban végeztük. Habár a diszkinézis objektív súlyossága nem javult szignifikánsan (UDysRS-3, p -value of 0.063, effect-size of 0.47), a háttérben nem megfelelő statisztikai kapacitást sejtünk.

Az LCIG kezelés mellett nemcsak a motoros, hanem néhány nem-motoros tünetben

is javulást észleltünk, ez meglepő lehet, mivel úgy gondoljuk ezek a tünetek dopamintól függhetnek. 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. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok utaltak, hanem a betegnaplón detektálható éjszakai alvástartam növekedése is. A tüneti javulás mellett az életminőség is jelentős fokban javult, amit kongruens az életminőség javulásával. Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke és a mellékhatások előfordulás a nemzetközi tanulmányok adataihoz hasonlítható.

3.6 Következtetések

Eredményeink alátámasztják, hogy az LCIG kezelés hatékonyan javítja előrehaladott Parkinson-kórban az életminőséget mind a motoros és a nem motoros tünetek tekintetében, ezeket a változásokat a UDysRS és a MDS-UPDRS skálák objektíven tükrözik, ezért javasoljuk használatukat további klinikai vizsgálatokban.

4. A bilaterális szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonysága a diszkinézia kezelésében

4.1 Bevezetés

A mély agyi stimulációs (deep brain stimulation, DBS) kezelést közel 30 éve használják világszerte, globálisan több mint 140.000 beteg részesült a beavatkozásban, 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.

Az STN-DBS alkalmazásával PK-ban a zavaró mértékű diszkinézia nélküli on időszak hossza esetek számottevő részében jelentősen (akár 6 órával) megnövelhető. 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.

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 műtétre nem alkalmas fokális epilepszia tüneti kezelésére. 2001 óta több mint 350 beteg esetében történt 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. Összességében elmondható, hogy átlagosan napi 5-6 órával hosszabbá válik az on időtartam, mindamelllett Közel a felére rövidül a hiperkinéziával járó on állapot. Az off állapot időtartama is közel 60%-kal csökken. Az életminőség átlagosan 25%-kal javul a Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39) skálán mérve.

4.2 Célkitűzés

2004 óta a PTE Neurológiai Klinikával közösen integrált protokoll szerint történik a betegellátás: A betegek kivizsgálását, az intraoperatív elektrofiziológiai monitorizálást, a stimulátor 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 subthalamikus DBS kezelés dyskinesiaira gyakorolt hatását vizsgálni az Egyesített Dyskinesia pontozó skála használatával (UDysRS).

4.3 Módszerek

Betegek

A jelen prospektív tanulmányunkba 76 DBS beültetésre váró Parkinson-kórban szenvedő beteget válogattunk 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)

fejztük ki Minden beteg teljesítette az Egyesült Királyság Agybank Parkinson-kórra vonatkozó kritériumait, 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.

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, a nappali aluszékonyosság becslésére pedig az Epworth Aluszékonyosság 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), a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS)) és az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (ACE) skálákkal vizsgáltuk. használtuk. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 Magyarországon validált verziój és a EuroQol EQ-5D segítségével mértük fel.

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 változóknak (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 (effect size) jellemeztük, illetve viszonyítottunk a minimális klinikailag jelentős mértékűhöz (MCID), ahol ez lehetséges volt.

4.4 Eredmények

71 beteg esetében teljesítettük a protokollt (52 férfi, átlag életkor 58.6 ± 9.1 év, 47 rigid-akinetikus formakörbe tartozó és 24 kevert típusú Parkinson-kóros beteg). 5 beteg

vonta vissza a beleegyező nyilatkozatát, az ő adataikat nem dolgoztuk fel.

Az MDS-UPDRS összpontszám 76.5 ± 24.3 pontról 60.4 ± 21.4 pontra javult ($p < 0.001$). DBS műtét utáni egy éves utánkövetés szerint 25 beteg esetében megszűnt a dyskinesia, 19 esetében pedig csak enyhe formában jelentkezett. A UDysRS összesített pontszám 38.0 ± 17.8 -ról 10.8 ± 13.0 -ra csökkent ($p < 0.001$). Emellett a UDysRS mind a négy részében szignifikáns pontszám csökkenést észleltünk STN DBS kezelés mellett, a hatásnagyság minden esetben nagy volt.

A betegnaplók elemzése során a diszkinézia nélküli on idő szignifikáns növekedését tapasztaltuk, emellett az off időtartam átlagosan 3,5 órával csökkent. Ez alapján a diszkinézia súlyossága és a diszkinéziából adódó mozgáskorlátozottság klinikailag releváns mértékben csökkent.

Annak ellenére, hogy az antiparkinson gyógyszerelés minden beteg esetében csökkent, az átlagos levodopa equivalentis dózis 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 ($p < 0.001$) egyértelműen meghaladta a MCID értéket, kis hatásmérték mutatóval. A motoros komplikációk vizsgálata (4. rész) során kapott szignifikánsan jobb eredmények viszont nagy hatásmérték mutatóval rendelkeznek, vagyis ezen javulás nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is jelentősnek minősíthető és megfelel a nemzetközi adatok által 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 tendenciózusan javította. Habár a MADRS összpontszám szignifikáns csökkenése elérte a

MCID küszöböt (1.9), a NMSS hangulat doménje nem tükrözte ezt a változást.

4.5 Megbeszélés

Az eredményeink kongruensek voltak mind a UDysRS, mind a MDS-UPDRS Motorsos Komplikációk Vizsgálata, mind a betegnapló tekintetében. De a MCID (Minimal Clinically Important Difference) küszöböt csak a UDysRS 3.része érte el. Viszont a UDysRS mind a 4 részében kapott eredmények statisztikailag nagy hatásnagysággal rendelkeznek. (Cohen's d values.)

Nem csak a UDysRS által mért dyskinesia súlyossága és életminőséget rontó hatása csökkent, de a dyskinesia tapasztaló betegek száma is csökkent (összesen 25 beteg 100% -> 64,8%), további 19 betegnek csak enyhe dyskinesia panaszai voltak. 1 év utánkövetés után a betegek 62 százalékának nem voltak, vagy csak enyhe mértékű túlmozgási voltak. Ellentétben a pallidális DBS kezeléssel, amia aktívan hat a dyskinesia ellen, a STN DBS kezelésnek nincs aktív dyskinesia ellenes hatása. Sőt a túlmozgásokat válthat ki még off állapotban is. A mégis észlelt dyskinesia csökkenést a LED csökkenésnek tulajdonítjuk. A MADRS és a NMSS hangulatzavar része közötti különbség arra utal, hogy a STN DBS kezelésnek nagyobb hatása van a depresszióra mind a szorongásra.

Másodlagos végpontként adataink alátámasztják, hogy nemcsak a motoros tünetek és a motoros komplikációk és a nem-motoros és motoros tünetek életvitelre gyakorol hatása is javult. Adataink összecengnek a korábbi MDS UPDRS-t használó kevés STN tanulmány eredményeivel.

4.6 Következtetések

A UDysRS önmagában értékeli az on és off dyskinesia hatását a mindennapi életvitelre, függetlenül a többi PD tünettől. A subthalamicus DBS kezelés nemcsak a dyskinesia mértékét csökkenti, hanem ezáltal az életminőséget is javítja. 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 dyskinesia ellenes hatását.

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

6.1 Bevezetés

A DBS 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. Amennyiben ez az elektróda szuboptimális elhelyezkedésű, úgy a környező struktúrákra is könnyedén ráterjedhet a stimuláció, ami mellékhatásokat is okozhat. Subthalamicus stimuláció esetén, a capsula internára terjedő stimuláció dysarthriát és tetániát válthat ki.

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.

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 erőterek növelése a disztorzió további fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet. 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 Célkitűzés

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) sztereotaxiás célkoordinátáit.

A koordináta adatok matematikai elemzésével vizsgálni kívántuk azt, hogy ugyanazon betegben 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.

6.3 Módszerek

A vizsgált időszakban hat előrehaladott 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 kezelése előtti vizsgálatra volt lehetőségünk. A vizsgálatokat a helyi Etikai Bizottság engedélyével végeztük el (ügyirat szám: 2009/3491).

A betegek kivizsgálását és a műtéti indikációk felállítását a Pécsi Neurológiai Klinikán végeztük el. Az MRI vizsgálatokat a Pécsi Diagnosztikai Központban, míg a célterületek kijelölését és a műtétet, a Pécsi Idegsebészeti Klinikán végezték el. A vizsgálatokra 2009-ben került sor, amikor a Diagnosztikai Központban leszerelés előtt álló 1T (Siemens Magnetom Harmony), valamint a már újonnan telepített 3T (Siemens Magnetom Trio) MRI készülékek egy hónapon át párhuzamosan működtek.

A vizsgálatok alatt 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 a szubthalamikus magokat tettük direkt láthatóvá. A műtétekhez CRW Radionics Burlington Ma. stereotaxiás célzókészüléket, Radionics Lumina MR stereotaxiás keretet alkalmaztunk.

Vizsgáltuk és rögzítettük a két különböző erősségű (1T és 3T) mágneses térben az MRI lokalizációs keret referencia pontjainak leolvasási pontosságát (rodmarking accuracy). A navigációs rendszerben 3D T1 súlyozott (MPRAGE) szekvenciákon kijelöltük manuálisan az AC, és PC anatómiai helyét. Az AC és PC pontok helye ismeretében a tervező szoftver automatikusan kiszámította, és megadta az intercomissurális távolságot (ICD). Az intercomissurális 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

direkt vizualizáláson alapuló kijelölését valamennyi esetben ugyanazzal a módszerrel végeztük el.

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.

6.4 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): $4,4$ mm $\pm 0,7$ mm, az AC koordinátákban: $1,8$ mm $\pm 1,7$ mm, a PC koordinátákban: $1,6 \pm 1,0$ mm, a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut) STN koordinátákban bal oldalon: $1,5$ mm, $\pm 1,1$ mm, jobb oldalon: $1,9$ mm, $\pm 1,1$ mm, valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal oldali koordinátákban: $1,5$ mm, $\pm 1,1$ mm, jobb oldali koordinátákban: $1,9$ mm $\pm 1,6$ mm volt a különbség.

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.

6.5 Megbeszélés

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 disztorzio fokozódását is eredményezi. A disztorzio elkerülésére vezették be a CT/MRI fúziót a geometriai disztorzio pontatlanság kiküszöbölésére, azonban kimutatták azt is, hogy a fúzió

önmagában is geometriai tévedést okozhat. A képalkotás fenti hiányosságainak köszönhető, hogy a mély agyi stimulációs célkijelölés a klinikai gyakorlatban többnyire multimodálisan (MRI képalkotással direkt targeting, intraoperatív mikroelektródás információ, és intraoperatív elektromos ingerlés) történik.

A szubthalamikus mag direkt láthatóvá tételére a T2 súlyozott MRI szekvencia bizonyíthatóan alkalmas. 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 mtsai, 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.

A geometriai torzió a perifériásabban elhelyezkedő anatómiai struktúrákban jelentősebb (>1 mm), mint a centrális, középvonalhoz közelebbi struktúrák esetében (<1 mm). 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.

Megállapították, hogy Parkinson-kóros betegek DBS műtét tervezése során az MRI-vel történő direkt STN célkijelölés 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 képes.

6.6 Következtetések

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.

6. Publikációk

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

Kumulatív impakt faktor: 60.808

Független idézők (MTMT): 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 Értékezés 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 – poszter 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; Juhász 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; Juhász 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); Adarnes 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.

8 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 közös munkáért, az elmúlt évek során 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.