

# Kognitív funkciók vizsgálata Parkinson-kórban

PhD dolgozat

Lucza Tivadar

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

2015

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezető: Dr. Szekeres Júlia

Témavezetők: Dr. Karádi Kázmér és Dr. Kovács Norbert

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>TARTALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>2</b>
<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>3</b>
<b>BEVEZETÉS .....</b>	<b>4</b>
PARKINSON-KÓR JELLEGZETESSÉGEI.....	4
<i>Parkinson-kór diagnózisának felállítása .....</i>	<i>4</i>
<i>Parkinson-kór tünetei .....</i>	<i>6</i>
<i>Parkinson-kór kezelési lehetőségei .....</i>	<i>7</i>
NEUROKOGNITÍV ZAVAROK PARKINSON-KÓRBAN .....	14
<i>Parkinson-kórban észlelhető neurokognitív eltérések.....</i>	<i>14</i>
<i>Változó definíciók a neurokognitív zavarok diagnosztizálásában .....</i>	<i>16</i>
<i>A diagnosztikában alkalmazható szűrőtesztek .....</i>	<i>25</i>
<i>Neurokognitív zavarok kezelési lehetőségei.....</i>	<i>27</i>
<b>CÉLKITŰZÉS .....</b>	<b>30</b>
<b>NEUROKOGNITÍV ZAVAROK SZŰRÉSÉRE VALÓ SKÁLÁK MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA .....</b>	<b>31</b>
MÓDSZEREK.....	33
<i>Résztvevők.....</i>	<i>33</i>
<i>Betegvizsgálat.....</i>	<i>33</i>
<i>Adatok elemzése.....</i>	<i>34</i>
EREDMÉNYEK.....	35
MEGBESZÉLÉS .....	45
KONKLÚZIÓ.....	47
<b>LATERALITÁS HATÁSA A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA PARKINSON-KÓRBAN .....</b>	<b>48</b>
MÓDSZEREK.....	50
<i>Résztvevők.....</i>	<i>50</i>
<i>Betegvizsgálat.....</i>	<i>50</i>
<i>Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt (ROCF) .....</i>	<i>51</i>
<i>Adatok elemzése.....</i>	<i>52</i>
EREDMÉNYEK.....	52
<i>Teljes csoport analízis .....</i>	<i>54</i>
<i>A betegség-időtartam kognitív funkciókra gyakorolt hatása .....</i>	<i>54</i>
KONKLÚZIÓ.....	59
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>62</b>
<b>PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK.....</b>	<b>63</b>
A TÉZISEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ FOLYÓIRATCIKKEK .....	63
A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ PREZENTÁCIÓK .....	64
A TÉZISEKHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK .....	63
A TÉZISEKHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ PREZENTÁCIÓK .....	66
<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>68</b>

## ***RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE***

ACE:	Addenbrooke's Cognitive Examination; Addenbrooke Kognitív Vizsgálat
ADL:	Activities of Daily Living; Hétköznapi Életvitel
AI	Asymmetry index; Aszimmetria index
AUC	Area under curve; Görbe alatti terület
CI	Confidence interval; Konfidencia intervallum
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 <sup>th</sup> edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyv 5.
DSM-IV-TR	DSM 4 text revision, a DSM 4. részlegesen átdolgozott kiadása
FAB	Frontal Assessment Battery; Frontális Lebeny Skála;
HYS	Hoehn&Yahr Scale; Hoehn-Yahr Stádium
LARS	Lille Apathy Rating Scale; Lille Apátia Pontozó Skála;
LPD	Left dominant PD ; bal oldali indulású Parkinson-kór
LED	Levodopa equivalent dosage; levodopa ekvivalens dózis
LOR2	Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Loring-féle pontozási rendszer tükrében
L-score	UPDRS skála szerinti bal végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága;
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála
MCI	Mild cognitive impairment; Enyhe kognitív zavar
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale; Mattis Demencia Pontozó Skála
MDS	Movement Disorders Society; Mozgászavar Társaság
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Rating Scale Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson Pontozóskála;
MMSE	Mini Mental State Examination; Mini-Mental Státusz Vizsgálat
MOCA	Montreal Cognitive Assessment; Montreal Kognitív Felmérés;
NCD	Neurocognitive disorder; Neurokognitív zavar;
PDD	Parkinson's disease dementia; Demencia Parkinson-kórban
PD-MCI	Mild cognitive impairment in Parkinson's disease; Enyhe kognitív zavar Parkinson-kórban
PK	Parkinson-kór;
ROC	Receiver Operating Characteristic statisztikai eljárás;
ROC1	Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt másolási feladata
ROC2	Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Taylor féle pontozási rendszer tükrében
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Rey-Osterrieth Komplex Figura teszt
RPD	Right dominant PD; jobb oldali indulású Parkinson-kór
R-score	UPDRS szerinti jobb végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága;
SD	Standard deviation, standard deviáció
UPDRS	Unified Parkinson's Rating Scale; Egyesített Parkinson Pontozóskála;
VNY/OM	Verbális-nyelvi/Orientáció-memória hányados;

# ***BEVEZETÉS***

## ***Parkinson-kór jellegzetességei***

James Parkinsont 127 évvel megelőzve a magyar Pápai-Pariz Ferenc már 1690-ben leírta a Parkinson-kór négy alapvető tünetét, a remegést, az izommerevséget, a meglassultságot és a testtartási instabilitást [1]. Parkinson-kór (PK) az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés [2]. Annak ellenére, hogy a betegség leginkább az idősebb korosztályban fordul elő, egyre gyakrabban találkozhatunk a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori Parkinson-kór megjelenésével.

Genetikai predispozíció mellett környezeti faktorok, úgymint a növényvédő szerek élelmiszerláncba történő bejutásának szerepe feltételezhető a betegség kialakulásában [2]. Régebben úgy tartottuk, hogy a tünetek hátterében a substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek fokozott pusztulása áll, azonban újabb tanulmányok egyértelművé tették, hogy a bazális ganglionok dopaminerg rendszerének károsodása mellett a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek felborulása is jelentős fokban hozzájárulnak a PK szerteágazó tünettanához [2].

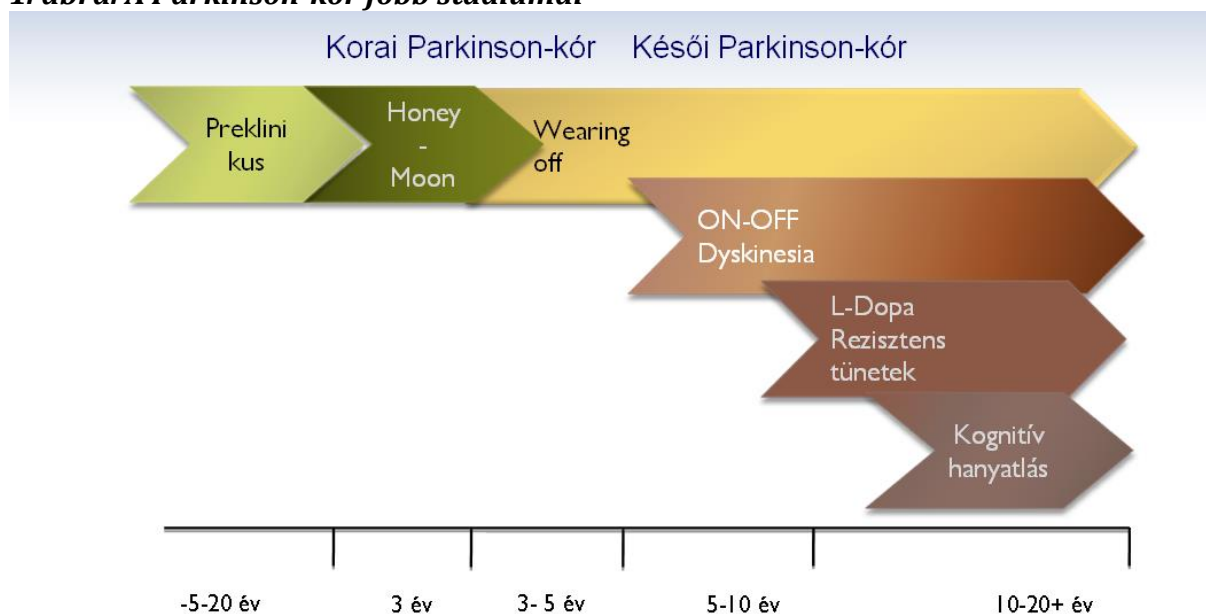
## ***Parkinson-kór diagnózisának felállítása***

Parkinsonismus egy olyan tünetegyüttes, melyre a rigor és bradikinézia jelenléte jellemző és amihez vagy társul vagy nem társul nyugalmi tremor [3]. A leggyakoribb parkinsonismust okozó megbetegedés a PK. Amikor a PK első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már a túlnyomó része (akár a 80%-a) elpusztult, és az általuk termelt dopamin szintje jelentősen lecsökkent. Ez a jelenség nem csak az agyunk bámulatos kompenzációs képességére utal, hanem feltételezi egy több éves-évtizedes preklinikus állapot jelenlétét is (1. ábra). Legújabb feltételezések szerint a kockázatkerülő életmód megjelenése, a szaglás képességének lecsökkenése, a székrekedés kialakulása, az alvás során megjelentő felkiáltások és nagyobb végtagmozgások (az úgynevezett REM magatartászavar) jelenléte, illetve a látás során a kontrasztérzékenység csökkenése predisponálhatnak a PK évekkel későbbi kialakulására [4].

A betegség diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert jelenleg nem ismert olyan laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálat, ami a Parkinson-kórra

jellegzetes és megbízható eredményt adna. Ezen vizsgálatok jelentősége inkább a Parkinson-kórhoz hasonló tünetekkel járó egyéb megbetegedések kizárásában rejlik [2].

### 1. ábra. A Parkinson-kór főbb stádiumai



### Parkinson-kór tüneteit utánzó kórképek

A Parkinson-kór diagnózisának felállítása neurológus szakorvosi feladat, mert számos olyan betegség ismeretes, melyek képesek parkinsonszerű tüneteket okozni.

- **Parkinson Plusz Szindrómák** alatt alapvetően neurodegeneratív parkinsonizmussal járó megbetegedések összességét értjük. Jelentőségük abban áll, hogy ezen kórképek gyors progressziót mutatnak, levodopa kezelésre csak mérsékelten vagy egyáltalán nem reagálnak, és a betegek életkilátásait jelentősen lecsökkentik.
- **Másodlagos parkinsonismus** alatt alapvetően nem neurodegeneratív betegségek csoportját értjük. Többek között koponyatrauma (pl. boksolás), hydrocephalus, encephalitis, bizonyos agyi területek vaszkuláris károsodása és antipszichotikus gyógyszerek alkalmazása okozhat parkinsonszerű állapotot [5, 6].

Kevésbé ismert tény, hogy nemcsak az antipszichotikus gyógyszerek képesek az úgynevezett gyógyszer-indukált parkinsonismus kiváltására, hanem a vér-agy gáton átjutni képes antiemetikumok (metoclopramide, prochlorperazine), régebbi antihisztaminok (chloropyramine-diphenhydramine), illetve a migrén profilaktikumok egy részének (flunarizine) alkalmazásakor is megjelenhetnek parkinsonszerű tünetek.

## **Parkinson-kór tünetei**

### Motoros tünetek

A motoros tünetek megjelenése, illetve az észlelése képezi a PK klinikai diagnózisának az alapját. A nyugalmi kézremegés csak a betegek kisebb részénél jelenik meg (tremor domináns PK). A betegek túlnyomó többségénél a meglassultság, az izommerevség és az izomgörcsök jelentik a legnagyobb problémát (rigid-akinetikus PK). A tünetek aszimmetrikus indulásúak; a betegség lefolyása alatt ez az oldalkülönbség végig fennmarad [7].

### Nem-motoros tünetek

Mivel a dopamin nemcsak a mozgás gyorsaságának szabályzásában, hanem többek között az öröm megélésében, a hangulat szabályozásában, a motivációban, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is szerepet játszik, ezért a Parkinson-kór tünetei igencsak szerteágazóak lehetnek (1. táblázat).

#### **1. táblázat. A Parkinson-kór főbb tünetei**

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek	Nem motoros tünetek
<ul style="list-style-type: none"><li>• Meglassultság (bradikinézia)</li><li>• Izommerevség (rigiditás)</li><li>• Remegés (tremor)</li></ul>	<p><u>Korai fázisban is jellemző tünetek</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Depresszív hangulat</li><li>• Örömtelenség érzet</li><li>• Apátia</li><li>• Frusztráltság, ingerlékenység</li><li>• Alvászavar</li><li>• Fáradékonyság</li><li>• Koncentrációs képesség csökkenése</li></ul> <p><u>Előrehaladott fázisban jellemző tünetek</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vizeelési problémák</li><li>• Erektilis diszfunkció</li><li>• Csökkent libidó</li><li>• Nyálfolyás</li><li>• Fokozott verítékezés</li><li>• Székrekedés</li><li>• Orthosztatikus hypotenzió, autonóm diszreguláció</li><li>• Testtartási instabilitás (gyakori megbotlások és elesések)</li><li>• Kognitív hanyatlás</li></ul>

*A Parkinson-kór főbb tünetei*

A depresszív hangulat, örömtelenség-érzet, apátia, frusztráltság, bűntudat csak néhány a Parkinson-kórra jellegzetes hangulati élet változásai közül [8]. Az alvászavar és a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue), illetve a koncentrációs képesség csökkenése a betegek munkaképességét jelentősen képes korlátozni. Előrehaladott esetekben a kognitív hanyatlás, a vizelési és székelési problémák megjelenése, az erektilis diszfunkció, a nemi vágy csökkenése, a fokozott nyálfolyás és verítékezés szintén nagymértékben ronthatja a betegek életminőségét.

### ***Parkinson-kór kezelési lehetőségei***

A Parkinson-kór kezelésének alapvető célja, hogy a beteg életminőségét a lehető legnagyobb mértékben javítsuk. A betegség korai fázisában megfelelő gyógyszeres kezelés segítségével akár több évig tartó szinte tünetmentes állapot is elérhető („mézeshetek” időszak). Célunk, hogy a beteg munkaképességét javítsuk és a lehető leghosszabb ideig megőrizzük, illetve ha már a munkaképességét elvesztette a beteg, úgy a teljes önellátást és az aktív életvitelt biztosítsuk számára. A kezelési lehetőségek megválasztásakor az utóbbi időben fontos szemléletváltást jelent, hogy nemcsak a betegség motoros tüneteinek, hanem a beteg életminőségét szintén jelentősen befolyásolni képes nem motoros tünetek javítására is odafigyelünk (1. táblázat).

### **Gyógyszeres kezelési lehetőségek**

Magyarországon a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott legtöbb gyógyszeres kezelés elérhető (2. táblázat).

## **2. táblázat A Parkinson-kór kezelésére használt, Magyarországon elérhető gyógyszerek**

<b>Antikolinerg gyógyszerek</b> Metixen <i>Jelenleg nem beszerezhető.</i> Biperiden Procyclidin
<b>MAO-B gátló gyógyszerek</b> Selegilin Rasagilin
<b>NMDA-receptor antagonisták</b> Amantadin
<b>Dopaminagonista gyógyszerek</b> Ropinirole Pramipexole Rotigotine
<b>COMT gátló gyógyszerek</b> Entecapone Tolcapone <i>Jelenleg csak egyedi importtal beszerezhető</i>
<b>Levodopa és dekarboxiláz gátló kombináció</b> Levodopa és benserazid. Levodopa és carbidopa <i>Jelenleg csak egyedi importtal beszerezhető.</i> Levodopa és carbidopa intestinalis gél <i>(Jelenleg csak egyedi támogatással alkalmazható)</i>
<b>Levodopa, dekarboxiláz gátló és COMT gátló kombináció</b> Levodopa, carbidopa, entecapone

*A Parkinson-kór kezelésére alkalmazható főbb gyógyszerek*

### *Monoaminoxidáz-B enzimgátlók (MAOBI)*

Háziorvosi gyakorlatban leggyakrabban felírt Parkinsonos gyógyszer a **selegilin**. Főleg az idős betegeknél jelentkező kis fokú remegés esetében találkozunk a háziorvos által elkezdett selegilin kezeléssel. A selegilin egy irreverzibilis MAO-B enzim-gátló gyógyszer, amely metabolitja az amfetamin és a metamfetamin. Nem meglepő tehát, hogy idősebbekben alvászavart, agitáltságot, hallucinációt idézhet elő. További előnytelen tulajdonsága, hogy a számos antidepresszáns kezeléssel interakcióba léphet szerotonin-szindrómát vagy sajtreakciót váltva ki. A **rasagilin** egy újabb generációs MAOBI, ami már a selegilinnél jelentősebb mértékben hat a motoros tünetekre, és a lebomlása során sem keletkezik amfetamin-származék. Klinikai vizsgálatok alapján



felmerül a lehetősége annak, hogy a rasagiline neuroprotektív hatású lenne, azaz képes lehet a betegség progressziójának a késleltetésére [9]. Azonban a feltételezés tisztázására további hosszú követésű vizsgálatok elvégzése szükséges [10].

### *Antikolinerg gyógyszerek*

Magyarországon elérhető biperidin és procyclidin legfontosabb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása. Általában csak minimális mértékben képesek a többi parkinsonos tünetet enyhíteni [11]. Alkalmazását számos kolinerg mellékhatás limitálja, úgy mint a kognitív teljesítményromlás, a vizelet- és székletrekedés, a látászavar, a szájszárazság kialakulása, a szemnyomás fokozódása, illetve az agitáltság vagy a zavartság megjelenése [11]. Több neuropatológiai vizsgálat igazolta, hogy a tartós antikolinerg használat kognitív teljesítményromláshoz, akár Alzheimer-típusú neuropatológiai jelenségek kialakulásához is vezethet [12].

### *NMDA-receptor antagonisták*

Az antivirális hatású amantadin mérsékelt fokban képes a Parkinson-kór motoros tüneteit enyhíteni [11]. Általában kombinációként alkalmazzák, főleg a levodopa késő mellékhatásainak megjelenését követően. Zavartságot, irritáltságot, alvászavart, szédülékenységet provokálhat. További indikációja az akinetikus állapot kezelése [13], ilyenkor parenterális formában 1-3 napig célszerű adagolni.

### *Levodopa*

A Parkinson-kór jelenleg is leghatékonyabb gyógyszere a levodopa, amely már az 1960-as évek óta rendelkezésünkre áll [13]. A levodopa a dopamin-termelés előanyaga, melyet egyaránt alkalmazhatunk a betegség korai és késői fázisában. Hatása dóziszfüggő. Hosszú távú használta mellett számos mellékhatás jelenhet meg. (3. táblázat).

A klinikai gyakorlatban kiemelt fontosságú, hogy az azonos hatóanyag és dózistartalmú levodopa készítmények nem feltétlenül egyenértékűek egymással, illetve az azonos gyógyszernévvel rendelkező, de eltérő formulájú készítmények farmakokinetikai tulajdonságai is jelentősen eltérnek egymástól.

### 3. táblázat. A levodopa kezelés főbb mellékhatásai

Rövid távú mellékhatások	Hosszútávon megjelenő mellékhatások
Perifériás dopaminerg tünetek: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hányinger</li><li>• Hányás</li><li>• Szimptomás orthostasis</li><li>• Hypotensio</li></ul> Centrális dopaminerg mellékhatások <ul style="list-style-type: none"><li>• Hallucináció</li><li>• Agitáltság</li><li>• Dopamin-diszregulációs szindróma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wearing off: hatástartam rövidülés: Amíg kezdetben 4-5 órán keresztül szinte tünetmentes állapot érhető el, addig később már csak rövidebb időn keresztül képes a tüneteket javítani.</li><li>• ON-OFF fluktuáció: a gyógyszerbevitel után átmeneti jó mozgásállapot érhető el, azonban a gyógyszer kiürülésével párhuzamosan a rossz mozgásteljesítmény tér vissza</li><li>• Diszkinézia: Akaratlan túlmozgás</li><li>• OFF disztónia: Fájdalmas kényszertartás</li></ul>

*A levodopa kezelés főbb rövid- és hosszú távú mellékhatásai*

#### *Dopaminagonista készítmények*

A késői levodopa mellékhatások megjelenésének késleltetése, illetve kezelése szempontjából kulcsfontosságú eszköz a dopaminagonista gyógyszerek alkalmazása. Kezdődő Parkinson-kór esetében monoterápiában, míg az előrehaladott esetekben levodopával kombinálva alkalmazhatók. A dopaminagonisták a Parkinson-kór tüneteit dózisfüggő módon javítják. Az egyik legnagyobb hátrányuk, hogy csak több hét alatt titrálhatók fel a megfelelő klinikai hatást elérő dózissig.

Jelenleg a Magyarországon elérhető három dopamin agonista gyógyszer (ropinirole, pramipexole és rotigotine) mindegyike rendelkezik retard, azaz napi egyszer használható formulációval. A retard készítményeket nem csak a kényelmes napi egyszeri alkalmazásuk miatt, hanem az egyenletes dopaminerg stimuláció miatt is preferáljuk. A hosszú hatású forma új lehetőségeket nyitott az éjszakai mozgásteljesítmény és az izomgörcsök kezelésében a 24 órás hatástartamuk segítségével [14, 15].

Dopamin-agonista gyógyszerekre hasonló mellékhatások jellemzők, mint a levodopa tartalmú készítményekre, azzal a különbséggel, hogy sokkal gyakrabban alakul ki a feltitrálási szakaszban hányinger és hányás. Ezen tünetek azonban átmeneti domperidon használat mellett elkerülhetők. A beteget tájékoztatni kell, hogy a feltitrálás során aluszékonyság alakulhat ki, ami negatívan befolyásolhatja a vezetési képességeket. Igen ritkán előfordulhat hirtelen elalvás bármilyen előjel vagy napközbeni álmoság nélkül.

Nagy dózisú dopamin agonista használat mellett ritka, de kezelhető mellékhatás lehet a patológiás játékszenvedély, a hypersexualitas, a vásárlási kényszer és a "punding" (azaz értelmetlen cselekvéssorozatok kényszeres végzése), melyeket összefoglaló néven impulzuskontroll zavarnak nevezünk [16].

### *Catechol-O-methyl transferase enzim gátlása (COMT-gátlás)*

A dopamin lebontás egyik kulcsenzime a COMT, melynek gátlásával a levodopa biohasznosulása javítható. Elsősorban a késői levodopa mellékhatások megjelenésekor (wearing off, fluktuáció) használhatók. Entecapone önálló és levodopával kombinált készítményként is elérhető, míg a tolcapone alkalmazását a ritkán megjelenő fulmináns májkárosodás megjelenése limitálja [13]. Megemlítenéd, hogy COMT-gátlók mellett a vizelet elszíneződik, ami „normális” jelenség és nem igényel további teendőt.

### *Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei*

A nehezen befolyásolható késői levodopa komplikációval járó betegségfázist hívjuk a PK előrehaladott stádiumának. A betegek mozgáskészsége ilyenkor naponta többször a gyógyszer szinttől függő módon váltakozik (fluktuáció): „ON” állapotban – a gyógyszer hatás alatt – a beteg jól mozog, de közben zavaró, különböző mértékű, akaratlan túlmozgások léphetnek fel. „OFF” állapotban pedig a betegség tünetei kerülnek előtérbe, és a beteg önállósága is korlátozottá válik (3. táblázat). Előrehaladott PK-ban a per os gyógyszerelés felszívódása és hatékonysága kiszámíthatatlanná válik, ami a beteg mozgásteljesítményét is megjósolhatatlanul változékonnyá teszi.

Per os gyógyszeres kezeléssel a motoros fluktuáció csökkentése/megszüntetése gyakran nehéz feladat. Minél egyenletesebbé tudjuk tenni a vérszintet, annál egyenletesebb lesz a betegek mozgása is a nap folyamán. Ennek egyik módja, hogy alacsonyabb egyszeri adagokat, de naponta többször alkalmazunk (pl. a nappali időszakban 4 óránként, azaz napi 5-6 alkalommal írunk elő levodopa készítményt). Előrehaladott fázisban gyakran alkalmazunk dopaminagonista, levodopa és a levodopa biohasznosulását növelő COMT-gátló kombinációt. Azonban a súlyos fluktuációt ezekkel a szerekkel és kombinációjukkal sem tudjuk megszüntetni. Ilyen esetekben a mély agyi stimuláció, a Duodopa és az apomorfin-pumpa alkalmazása segíthet.

### *Mély agyi stimuláció*

A 27 éves múltra visszatekintő mély agyi stimulációs (deep brain stimulation, DBS) kezelésben eddig világszerte több mint 100.000 beteg részesült [17]. A módszer 2001 óta társadalombiztosítási támogatással is elérhető Magyarországon a

gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór [18], primer disztónia [19], tremor, obszesszív-kompulzív betegség, illetve a rezektív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia [20] tüneti kezelésére.

Parkinson-kór esetében a mély agyi stimulációnak három fő indikációja létezik:

- Gyógyszeres kezeléssel nem csillapodó tremor [21]
- Késői levodopa mellékhatások megjelenése (fluktuáció, diszkinézia), mely a per os gyógyszeres kezelés optimalizálásával nem javítható [21]
- Korai fluktuációk megjelenésekor a munkaképesség és életminőség javítása fiatal (<60 év) betegek esetében [22]

Alapvetően a mély agyi stimuláció főleg olyan esetekben jön szóba, amikor a betegség tünete jól reagálnak a levodopa kezelésre, de a késői mellékhatások (wearing off, fluktuáció, diszkinézia) a beteg életvitelét negatívan befolyásolja. DBS kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó (ON) időszak hossza átlagosan 6 órával megnövelhető [23] és az esetek jelentős részében a szükséges gyógyszer mennyiség csökkenthető, ami a módszer hosszú távú költséghatékonyságának egyik alapját képezi [24, 25].

A DBS műtét időzítésének fontosságát felismerve újabb vizsgálatokkal igazolták, hogy a mély agyi stimuláció nemcsak a PK előrehaladott stádiumában hasznos, hanem a műtét korábban történő elvégzésével alkalmas lehet a fiatal betegek munkaképességének megőrzésére is [22]. A magyarországi tapasztalatok is megerősítik ezt az újabb szemléletet [26].

### *Levodopa/carbidopa intestinalis gél (Duodopa) kezelés*

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változékonnyá válik. Ennek a hátterében az egyenetlen gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer szint-ingadozás következményében megjelenő motoros komplikációk állhatnak [27]. A levodopa folyamatos intrajejunális alkalmazása egyenletes vérszintet és a késői levodopa mellékhatások csökkentését eredményezi [13, 21]. Magyarországon a Duodopa kezelés 2011 óta érhető el társadalombiztosítási támogatással. Mind a nemzetközi [28], mind a magyar eredmények [29] alapján a Duodopa kezelés mellett a jó mozgással töltött időtartam és az életminőség is jelentős mértékben javítható. Szemben a mély agyi stimulációval, a Duodopa kezelés idősebb életkorban és akár enyhe fokú kognitív érintettség esetén is alkalmazható [27].

## *Apomorfin pumpa*

A dopaminagonista hatású apomorfin folyamatos szubkután adagolása az "optimális" per os gyógyszerelés mellett is nem megfelelően kezelhető motoros komplikációk esetében alkalmazható [17]. A Magyarországon nem elérhető módszert főleg a mély agyi stimulációra nem alkalmas betegek esetében használják [13, 21].

## *Egyéb kezelési lehetőségek*

### *Fizioterápia*

A Parkinson-kór progressziójával párhuzamosan számos olyan tünet jelenik meg, melyek sem a gyógyszeres, sem az idegsebészeti kezelésre nem reagálnak. A beszédzavar, a lefagyás, illetve a testtartási instabilitás és a következményes esések jelentik az előrehaladott Parkinson-kór kezelésének egyik legnagyobb nehézségét.

A fizioterápia elsődleges célja a fizikai kapacitás megnövelése, a mozgáskoordináció fejlesztése, a járászavar és a testtartási instabilitás javítása. Emellett fontos feladat az olyan védekező stratégiák betanítása, melyekkel az esések száma, illetve szövődménye csökkenthető [30, 31]. Újabb vizsgálatok szerint az audiovizuális stimulusok alkalmazása javítható a járás alatti lefagyások előfordulása is [21, 32].

### *Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS)*

Az rTMS hatékonyságáról számos ellentmondó adat áll rendelkezésünkre. Ennek egyik oka a különböző tanulmányok által alkalmazott jelentősen eltérő stimulációs paraméterekben (pl. stimulációs hely, intenzitás és frekvencia tekintetében) keresendő. Másrészt az rTMS kezelés során nehéz kettősvak vizsgálatot végezni. Ennek ellenére egyre több adat utal arra, hogy az rTMS a Parkinson-kórhoz társuló depressziót javítja [33].

### *Őssejt kezelés*

Parkinson-kór egyik legmeghatározóbb neuropatológiai jellegzetessége a substantia nigra dopamin-termelő idegsejtjeinek progresszív neurodegenerációja. Kézenfekvő feltételezésnek tűnik, hogy az elpusztult idegsejtek őssejtekkel történő pótlása a betegség lefolyását kedvezően befolyásolná. Az eddigiekben négy főbb humán kísérletet végeztek:

- Medulláris őssejtek: megtapadtak, de klinikailag nem használtak
- Humán retinális őssejt: nem tapadtak meg megfelelően, és klinikailag nem is használtak

- Malac dopaminerg őssejtek: kilökődés, klinikailag nem használt
- Humán fetális mesencephalicus őssejtek: Egyértelmű klinikai javulás állt be, de később diszkinézia jelent meg. További gondot jelentett a nehezen kvantifikálható metodika, illetve az eljárással kapcsolatos etikai aggályok jelenléte is.

A fenti kísérletek pozitív és negatív tapasztalatait felhasználva tervezés alatt áll egy újabb nagyszabású vizsgálat, melyben kizárólag a nigrális típusú dopaminerg sejtekké differenciálódó őssejt-tenyészetet terveznek felhasználni.

### **Neurokognitív zavarok Parkinson-kórban**

A Parkinson-kór (PK) egy neurodegeneratív betegség, melyet a motoros tünetek mellett (bradikinézia, rigiditás, nyugalmi tremor) számos nem-motoros tünet is jellemez. Alvászavar, depresszió, szorongás, kóros mértékű fáradékonyság vagy autonóm problémák jelentik a leggyakoribb nem-motoros tüneteket, melyek nagymértékben befolyásolják a betegek életminőségét [34] és szociális jólétét [35]. Sőt, az újabb vizsgálatok eredményei alapján a nem-motoros tünetek életminőségre gyakorolt hatása bizonyos esetekben jelentősen meghaladhatja a motoros tünetekét [35].

### ***Parkinson-kórban észlelhető neurokognitív eltérések***

James Parkinson 1817-es tanulmányában a kórt olyan betegségként írta le, melyre csak a végstádiumban jellemző a kognitív képességek hanyatlása [36]. Azonban bizonyos kognitív területek már a betegség kezdeti fázisában is érintettek lehetnek, ugyanis kezdeti stádiumban akár a betegek egyharmadánál is megfigyelhető bizonyos kognitív funkciók károsodása [37, 38].

A kognitív teljesítményromlás tekintetében leggyakrabban a végrehajtó funkciók romlása figyelhető meg, melyek viselkedés-gátlási, figyelem-fenntartási és váltási nehézségekben nyilvánulnak meg [37, 38]. A kognitív teljesítmény romlása, a motiváció csökkenése, a mozgástervezési, az összehangolási és a végrehajtási nehézségek a prefrontális kéreg sérülésére utalhatnak, ám az ilyen tünetek Parkinson-kórban kevésbé kérgi károsodással, mint a prefrontális körök működészavarával magyarázhatóak [39]. A nigrostriális pályarendszer dopaminerg neuronjainak pusztulása mellett a kolinerg, a szerotininerg és a noradrenerg rendszer károsodása is kimutatható, ami magyarázatot adhat arra, hogy az affektív és motivációs problémák mellett a kognitív működés zavara is megjelenhet [39, 40]. A frontostriális pályarendszer sérülésének köszönhetően

jelentkező prefrontális károsodás egyik következménye a diszexekutív szindróma [41]. Diszexekutív zavar Parkinson-kórban gyakran már a betegség korai stádiumában jelentkezhet, és a kogníció olyan területeit is károsíthatja, mint a komplex figyelem, munkamemória, viselkedéstervezés, feladat-váltás folyamata [41]. Szintén gyakran találkozhatunk a verbális fluenciát, illetve a téri-vizuális memóriát érintő eltérésekkel, melyek megjelenése és súlyossága a Parkinson-kór aszimmetriájával is összefüggést mutathat [42].

A fiatal korban kialakuló PK esetében gyakrabban fordul elő depresszió, illetve a betegség tartam növekedésével párhuzamosan demencia. A betegség tartam, a rigid-akinetikus altípus, a motoros tünetek súlyossága, a korán megjelenő hallucinációk lehetséges rizikófaktoroknak tekinthetők a PK demencia megjelenésében [38]. Longitudinális vizsgálatok alapján felmerül annak a lehetősége is, hogy a kognitív érintettség és a demencia a betegség progressziójával párhuzamosan elkerülhetetlenül, szinte minden esetben megjelenik, amennyiben a beteg elég hosszú ideig él [43-45]. Vizsgálatok szerint a demencia előfordulása Parkinson-kórban körülbelül 20-40% [46], valamint normál személyekhez viszonyítva megjelenésének a valószínűsége akár hatszor nagyobb is lehet [47].

Parkinson-kórban fellépő kognitív funkciózavar vizsgálatát klinikai szempontból megnehezíti, hogy a „normális” és a kóros mértékű funkciózavar között nem éles az átmenet, a kognitív teljesítményromlást értékelő klinikai definíciók meglehetősen heterogének [48], illetve nem áll rendelkezésünkre olyan szűrőeszköz, mely közel száz százalékos specifitással és szenzitivitással rendelkezne.

A demencia és a „normál” kognitív teljesítmény közötti átmenetet az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) testesíti meg. Az MCI úgy is tekinthető, mint a normál öregedés és a demencia közötti kognitív állapot. Az újonnan diagnosztizált Parkinson-kóros betegek esetében az enyhe kognitív zavar (PD-MCI) kialakulásának valószínűsége kétszer nagyobb a normál idős személyekhez képest, valamint a betegség diagnosztizálását követő 3-5 évben a betegek 20-57%-ánál figyelhető meg enyhe kognitív zavar [49].

Klinikailag a PD-MCI a demenciánál enyhébb, de az exekutív zavarnál súlyosabb kognitív károsodásként jellemezhető [40]. A károsodott kognitív funkció tekintetében az enyhe kognitív zavar különböző altípusait különböztethetjük meg [50]:

- epizodikus memória diszfunkció (pl. szöfelidézés),

- exekutív diszfunkció (pl. munkamemória, verbális fluencia, kognitív kontrollt és tervezést igénylő feladatok megoldásának romlása), vagy
- több területet érintő diszfunkció (memória, végrehajtó funkciók és/vagy nyelvi készségek).

Habár az általános népszerűséget tekintve az amnesztikus enyhe kognitív zavar előfordulása a leggyakoribb, az újonnan diagnosztizált Parkinson-kóros betegek esetében a nem-amnesztikus variánsok megléte a jellemzőbb [40]. Az egyes altípusok megléte, és azok hatása a későbbi kognitív teljesítményromlásra, vagy demencia kialakulására még nem teljesen tisztázott. A kognitív hanyatlás folyamata a betegség időtartamának előrehaladtával stabil, ám annak mértékében nagy egyéni különbségek figyelhetők meg [49]. Neurokognitív vizsgálatok alapján az enyhe kognitív zavar demenciába való progrediálásának leggyakoribb előrejelzőjének a végrehajtó funkciók zavara, azon belül is a szemantikus fluencia romlása tekinthető [40].

A Parkinson-kórhoz társuló enyhe kognitív zavar diagnosztizálása nemcsak azért fontos, mivel ennek megléte bejósolhatja a későbbiekben kialakuló Parkinson-kórhoz társuló demencia megjelenését, hanem mert az enyhe kognitív zavar vagy Parkinson-kórhoz társuló demencia megléte a mélyagyi stimulátor beültetésének egyik kizáró tényezőjeként is szerepel [51].

### ***Változó definíciók a neurokognitív zavarok diagnosztizálásában***

Klinikai szempontból a neurokognitív zavar súlyosságának pontos meghatározását nehezíti a definíciók heterogenitása. A neurokognitív zavar diagnosztizálásának alapvető lépései a beteg mentális állapotának felmérése, a lehetséges okok, illetve a társuló tünetek tisztázása, valamint a tüneteket súlyosbító okok (motoros vagy szenzoros érintettség, metabolikus zavar, vitaminhiány) felderítése. A helyes diagnózis felállításához szükséges a beteg, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, esetleg a klinikus szubjektív véleménye a neurokognitív zavar meglétét illetően, valamint a kognitív teljesítmény károsodásának sztenderdizált neuropszichológiai tesztekkel (vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszközzel) történő objektív felmérése. A két diagnosztikai lépés szükségessége a diagnózis megerősítését szolgálja: például egy magasan iskolázott beteg esetében a neuropszichológiai teszteken elért pontszám még normális lehet kognitív romlás esetén is, amikor már a beteg és/vagy hozzátartozója a kiindulási állapothoz képest romlást panaszol. Ezzel szemben egy alacsony intellektusú beteg esetében a teszteken mutatott



gyengébb teljesítmény a kiindulási alacsony értéket mutathatja, és nem feltétlenül egy neurokognitív zavarhoz társuló romlást.

### A DSM-IV-TR diagnosztikai rendszere

Ahhoz, hogy egy betegséget vagy egy kóros állapotot diagnosztizálni tudjunk, szükségünk van egy klinikai definíciórendszerre. Az Amerikai Pszichiátriai Egyesület által kiadott és gondozott Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) egyik fő feladata, hogy segítséget nyújtson az orvosoknak abban, hogy milyen tünetek szerint lehet egy mentális betegséget felismerni. A DSM 4. verzióját 1994-ben adták ki, melyet 2000-ben részlegesen átdolgoztak (DSM-IV-TR, text revision) [52].

### *Demencia fogalma a DSM-IV-TR szerint*

A DSM-IV-TR szerint demencia az alábbi szempontok alapján diagnosztizálható:

- A. Többszörös kognitív deficit kifejlődése, amit az alábbi kettő jellemez:
  - (1) Memóriazavar (új dolgok megtanulásának vagy korábban megtanult információk visszahívásának csökkent képessége).
  - (2) Az alábbi lebenytünetek legalább egyike: afázia, apraxia, agnosia vagy a végrehajtási (exekutív) funkciók zavara.
- B. Az A1-ben és A2-ben jelzett kognitív deficitek mindegyike a szociális vagy foglalkozási működésben jelentős károsodást okoz, és az adaptív működés korábbi szintjének jelentős hanyatlásában nyilvánul meg.
- C. A lefolyást lépcsőzetes jelentkezés és folyamatos hanyatlás jellemzi.
- D. Az A1-ben és A2-ben jelzett kognitív deficitek nem magyarázhatók egyéb etiológiával (pl. cerebrovasculáris betegség, hypothyreoidismus, B12 vitaminhiány, folsavhiány, vagy pszichoaktív szer okozta állapotok).
- E. Nem kizárólag delírium alatt jelentkezik a kognitív zavar.
- F. Nem magyarázható jobban más I. tengelyen jelzett pszichiátriai kórképpel (pl. depresszióval).

A DSM-IV-TR szerint, amennyiben egy PK beteg esetében a demencia kritériumai teljesülnek, úgy a PK-hoz társuló demencia vélelmezhető. Azonban a Parkinson-kórhoz társuló neurokognitív zavarok nem minden esetben rontják számottevően a beteg mindennapi aktivitását, ezért a DSM-IV-TR demenciára vonatkozó definícióját nem merítik ki, és ezért a kognitív károsodás mértéke a Parkinson-kórhoz társuló demencia és a Parkinson-kórra jellegzetes normális kognitív állapot között helyezhető el.

### *Enyhe kognitív zavar (DSM-IV-TR)*

A DSM-IV-TR függelékében kísérleti jelleggel meghatározásra került az úgynevezett enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) kritériumrendszere is. A DSM-IV-TR szerinti enyhe kognitív zavar esetében a kognitív tevékenységek romlása a „normális” mértéket meghaladja, de még nem teljesíti a demencia kritériumát. Az MCI fogalmát főleg a klinikai kutatások számára dolgozták ki, ezért nem a fő diagnosztikai részben, hanem „csak” a függelékben kapott helyet.

- A. Legalább két héten keresztül fennálló, az alábbi kognitív funkciók közül legalább kettőben (vagy többen) bekövetkező károsodás, melyet vagy a beteg, vagy egy megbízható információ forrás jelez.
  - (1) Memóriakárosodás, melyet az új dolgok megtanulásának, vagy korábban megtanult információk visszahívásának csökkent képessége jellemez.
  - (2) Végrehajtó funkciók károsodása (pl. megtervezés, elgondolás, sorrendbe állítás).
  - (3) Figyelem, vagy az információ-feldolgozás sebességének károsodása.
  - (4) Percepto-motoros képességek károsodása.
  - (5) Nyelvi képességek károsodása.
- B. Fizikális vizsgálat vagy labor-, képalkotó vizsgálatok objektív eltérései, melyek a kognitív zavar etiológiájára utalhatnak.
- C. Neuropszichológiai tesztek vagy kóros mértékű vagy pedig a korábbi állapothoz képest rosszabb teljesítményt igazolnak.
- D. A kognitív deficit a szociális, vagy foglalkozás, vagy pedig az egyéb tevékenységek területén jelentős károsodást okoznak és korábbi képességek szintjének jelentős hanyatlásában nyilvánulnak meg.
- E. Demencia, delírium vagy egyéb amnesztikus zavar diagnózisa nem állítható fel és nem magyarázható jobban más pszichiátriai kórképpel (pl. depresszióval) sem.

A fenti definícióból látható, hogy az MCI több altípusa is megkülönböztethető az érintett kognitív funkciók alapján: amnesztikus (főleg a memória területét érintő), nem amnesztikus, illetve egy területet érintő, és több területet érintő enyhe kognitív zavar. Mivel az MCI esetén a betegek egy részénél évekkel később demencia jelenhet meg, ezért gyakran az MCI-t a demencia „előszobájának” tartják. Amíg az „amnesztikus” MCI esetében általában Alzheimer-kór demencia, addig a nem amnesztikus MCI esetében általában egyéb típusú demencia alakul ki a progresszióval párhuzamosan.

### Movement Disorders Society Task Force kritériumok

A Parkinson-kórhoz társuló demencia meghatározására sokféle diagnosztikai kritériumrendszer létezik. Talán ennek a változatosságnak köszönhető, hogy az epidemiológiai kutatások egymásnak ellentmondó eredményekről számoltak be a PK demenciával kapcsolatban [53]. Az egységesítés és a diagnosztikai pontosság fokozása érdekében a nemzetközi Movement Disorder Society (MDS) kidolgozott egy kritériumrendszert [54]. Az MDS a PK-hoz társuló demencia (Parkinson's disease dementia, PDD) [53] fogalma mellett meghatározta az enyhe kognitív zavar PK-ban (PD-MCI) kritériumait is [55].

### *Demencia Parkinson-kórban (PDD, MDS kritériumok)*

#### I. Alapvető kritériumok

1. Queen Square Agybank kritériumok szerint a PK klinikai diagnózisa felállítható [7]
2. Demencia szindróma, mely lappangó kezdetű és lassú progressziót mutat, a PK mellett alakul ki, és ami az anamnesztikus adatok, a fizikai vizsgálat, és a neuropszichológiai vizsgálat alapján diagnosztizálható.
  - Legalább egy kognitív tartomány károsodása kimutatható.
  - A korábbi premorbid állapothoz képest romlást jelent.
  - A deficit eléggé súlyos ahhoz, hogy a beteg mindennapi életvitelét rontja (szociális, foglalkozás vagy személyes tevékenységek) és függetlenek a motoros vagy az autonóm tünetek okozta korlátozottságtól.

#### II. Társult tünetek

1. Kognitív tünetek: Károsodás a figyelem, a végrehajtó funkciók, a vizuospaceális funkciók, a memória, vagy a nyelvi készségek tekintetében (egy vagy több terület is érintett lehet)
2. Magatartászavar (apátia, személyiségzavar, hangulatzavar, szorongás, hallucinációk, delúziók, kóros mértékű nappali aluszékonyság).

#### III. Tünetek, melyek a PDD diagnózist nem zárják ki, de a diagnózist valószínűtlenné teszik

1. Más, önmagában is kognitív érintettséget okozó betegség, ami azonban a klinikus megítélése alapján nem a demencia oka (pl. képalkotó vizsgálaton észlelt vaszkuláris encefalopátia).
2. A PK motoros tünetei és a kognitív zavar közötti időviszonyok nem ismertek.

#### IV. Tünetek, melyek más etiológiára utalnak vagy pedig a PDD diagnózisának felállítását lehetetlenítik el

1. A kognitív és magatartászavar kizárólagosan egyéb okkal összefüggésben jelenik meg (pl. szisztémás betegség, intoxikáció, DSM szerinti depresszió).
2. Valószínű vaszkuláris demencia kritériumok teljesülése esetén.

A **biztos PDD** szövettani, azaz post mortem, diagnózis.

**Valószínű PDD-ről** akkor beszélhetünk, ha mindkettő alapvető kritérium teljesül, legalább két kognitív terület érintett, miközben a III-as és a IV-es tünetek közül egyik sem észlelhető. Típusosan legalább egy magatartászavar kimutatható, azonban a magatartászavar tüneteinek hiánya önmagában nem zárja ki a valószínű PDD diagnózisát.

**Lehetséges PDD** esetében mindkettő alapvető kritériumnak teljesülni kell, de vagy atípusos kognitív tüneti károsodás észlelhető (pl. afázia vagy amnesztikus zavar dominálja a képet), vagy pedig egy III-as tünet észlelhető. Lehetséges PDD esetében sem szabad egyetlen IV-es tünetnek sem teljesülnie.

A diagnosztika két szinten történhet [54]. Az **első szintű (Level I)** diagnózishoz felállított kritériumok PDD esetében a következők lehetnek:

1. Diagnosztizált Parkinson-kór a Queen's Square Agybank kritériumai alapján [7]
2. A Parkinson-kór a demencia megléte előtt kialakult
3. Mini-Mentál Státusz Vizsgálaton elért kevesebb, mint 26-os pontérték
4. A kognitív deficitek súlyossága a mindennapi életvitelt is megnehezíti
5. Az alábbi tesztek közül legalább kettőn elért alacsony pontszám:
  - a. Mini-Mentál Státusz Vizsgálaton az ötszög rajzolás károsodott.
  - b. Mini-Mentál Státusz Vizsgálaton a „Világ” szó visszafelé betűzése, vagy a százból hetesével visszaszámolás károsodott.
  - c. Mini-Mentál Státusz Vizsgálaton a három szó felidézése nem megfelelő.
  - d. A betűfluencia vagy az órarajz károsodott.

A diagnózis **második szintjét (Level II)** a részletes, neuropszichológiai tesztbateriákkal történő kognitív állapotfelmérés jelenti, abban az esetben, ha az első szintű kritériumok alapján nem lehet egyértelműen eldönteni a demencia esetleges fennállását, vagy ha a PDD diagnózisa egyértelmű, de a kognitív profil klinikai vagy kutatási szempontból érdekes. Vizsgálatok alapján az MDS kritériumok által felállított

PDD diagnózisa a DSM-IV-TR demencia kritériumához képes sokkal szenzitívebb és specifikusabb is egyben [56].

### *Enyhe kognitív zavar Parkinson-kórban (PD-MCI, MDS kritériumok)*

#### I. Alapvető kritériumok

1. Queen Square Agybank kritériumok szerint a PK klinikai diagnózisa felállítható [7].
2. A PK-ral összefüggésben lassú progressziót mutató kognitív zavar, melyet vagy a beteg vagy egy megbízható információval szolgáló személy jelez, vagy amit a klinikus észlel.
3. A kognitív károsodás kimutatható a formális neuropszichológiai vizsgálat során, vagy pedig egy globális kognitív teljesítményt felmérő skálán (III. szekcióban részletezett módon).
4. A kognitív problémák nem elég súlyosak, hogy a beteg önálló funkcióit korlátozza, azonban a komplex feladatok során némi nehézség előfordulhat.

#### II. Kizárási kritériumok

1. PDD diagnózisa felállítható az MDS kritériumok alapján [53].
2. Kognitív zavart okozó egyéb primer okok jelenléte (pl. koponya trauma, stroke, major depresszió, metabolikus eltérések, gyógyszer-mellékhatások).
3. PK-ral kapcsolatos komorbid állapotok (súlyos depresszió, szorongás, pszichotikus tünetek), melyek a klinikus megítélése alapján a kognitív vizsgálatot befolyásolják.

#### III. Specifikus irányelvek az 1. és 2. szintű vizsgálatához

1. Első szintű (Level 1) diagnózis (rövidített értékelés)
  - globális kognitív teljesítményt mérő, Parkinson-kóros betegcsoporton validált neuropszichológiai skálán mért csökkent teljesítmény, vagy
  - legalább 2 teszten mért csökkent teljesítmény abban az esetben, ha limitált számú teszthatéria áll rendelkezésre (pl. a batéria kevesebb, mint két tesztet tartalmaz az öt fő kognitív domain mérésére, vagy kevesebb, mint öt kognitív domaint mér).
2. Második szintű (Level 2) diagnózis (átfogó értékelés)
  - Neuropszichológiai tesztfelvétel, mely legalább két tesztet tartalmaz az öt kognitív funkcióra vonatkozóan (figyelem és munkamemória, végrehajtó funkciók, nyelv, memória, és téri-vizuális készségek)

- Legalább két neuropszichológiai teszten mért csökkent teljesítmény (ugyanazt az egy kognitív funkciót mérő két teszt esetében, vagy egy teszten mért csökkent teljesítmény két kognitív domain esetében).
- A neuropszichológiai teszteken mért csökkent teljesítmény lehet:
  - (1) 1-2 standard deviációnyi (SD) teljesítménybeli eltérés a szükséges normál értéktől, vagy
  - (2) jelentős visszaesés a sorozatos tesztfelvételek esetében, vagy
  - (3) jelentős visszaesés a becsült premorbid szinthez képest.

#### IV. Altípusra vonatkozó megfigyelések

1. Egyetlen kognitív területet érintő PD-MCI
2. Több kognitív területet érintő PD-MCI

A PD-MCI kritériumok alapján felértékelődik az adott populációra (országra) vonatkozó normatív adatbázis felállítása. Annak ellenére, hogy a megjelenése óta számos vizsgálat alkalmazta a PD-MCI kritériumokat, a kritériumrendszer formális validációja még folyamatban van [57]. Követéses vizsgálatok alapján a PD-MCI a PDD „előszobájának” tekinthető [58], és a korai fázisban észlelhető PD-MCI előrevetíti a PDD kialakulásának esélyét [59]. Azonban a PD-MCI kritériumokat számos kritika is érte. Többek között a premorbid szinthez viszonyított 1,5 SD-nyi eltérés vizsgálata pontosabbnak tűnik a PD-MCI diagnózisának a felállításában, mint a normatív adatokhoz való viszonyítás [60].

#### DSM-5 kritériumok

A 2013-ban bevezetett új DSM kézikönyvben (5. verzió, DSM-5) [61] számos új meghatározást találunk a kognitív zavarokat illetően. Bevezeti a neurokognitív zavar (Neurocognitive disorder, NCD) definícióját, mely magában foglal minden olyan betegséget, ahol az alapvető károsodás a kognitív funkciókat érinti. Fontos továbbá, hogy neurokognitív zavarok esetében a definíció szerinti károsodás nem a születés, vagy korai mentális fejlődés óta áll fent, hanem bizonyos fokú romlást mutat a korábbi kognitív működés szintjéhez képest.

Az NCD-n belül két súlyossági szint került bevezetésre: a major- és enyhe neurokognitív zavar, melyek a korábbi „demencia”, illetve enyhe kognitív zavar megnevezéseket váltják fel. Az új nomenklatúra egyik oka a demencia kifejezés stigmatizáló, negatív asszociációkkal társuló jelentésének megszüntetése. Ezzel szemben a neurokognitív zavarnak, mint kifejezésnek (még) nincs stigmatizáló hatása, illetve

szélesebb korkategóriát fed le, beleértendő a fiatalabb korosztályt is. Bizonyos esetekben, melyeknél standarddá vált, a demencia kifejezés továbbra is használható maradt, mint például PDD esetében is. A neurokognitív zavarok a kogníció hat területét fedik le, ide értve az összetett figyelmet, a végrehajtó funkciókat, a memóriát, a nyelvi képességeket, a perceptuális-motoros készségeket, és a szociális kogníciót.

DSM-5 szerint a Parkinson-kórhoz társuló neurokognitív zavart (NCD PD) két lépésben kell diagnosztizálni: az elsőben felállítjuk, hogy a betegnél enyhe vagy major neurokognitív zavar észlelhető, majd a második lépésben a Parkinson-kórhoz fűződő okozati viszonyt kell megállapítani.

### *Major neurokognitív zavar (DSM-5)*

A major neurokognitív zavarra a DSM-5 diagnosztikai kézikönyv alapján az alábbi kritériumok vonatkoznak:

- A. Bizonyíték áll fenn egy vagy több kognitív területen (összetett figyelem, végrehajtó funkció, tanulás és memória, nyelv, perceptuális motoros vagy szociális kogníció) a korábbi teljesítmény-színvonalhoz képest jelentős kognitív hanyatlással kapcsolatban az alábbiak alapján:
  - (1) A személy, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, vagy a klinikus aggodalma a kognitív funkció jelentős csökkenésével kapcsolatban, és
  - (2) A kognitív teljesítmény jelentős károsodása, lehetőleg sztenderdizált neuropszichológiai tesztek vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján.
- B. A kognitív deficitek akadályozzák a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot (legalább a mindennapi életvitel olyan komplex instrumentális tevékenységei során segítség szükséges, mint például a számlák kifizetése vagy a gyógyszerek kezelése).
- C. A kognitív deficitek nem kizárólag delíriummal kapcsolatban jelentkeznek.
- D. A kognitív deficitek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (pl. major depresszív zavarral).

### *Enyhe neurokognitív zavar (DSM-5)*

- A. Bizonyíték áll fenn egy vagy több kognitív területen a korábbi teljesítmény színvonalhoz képest mérsékelt fokú kognitív hanyatlással kapcsolatban az alábbiak szerint:

- (1) A személy vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó vagy a klinikus aggodalma a kognitív funkció jelentős csökkenésével kapcsolatban, és
- (2) A kognitív teljesítmény jelentős károsodása, lehetőleg sztenderdizált neuropszichológiai tesztek vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján.
- B. A kognitív deficitek nem akadályozzák a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot (a mindennapi életvitel olyan komplex instrumentális tevékenységei, mint a számlák kifizetése vagy a gyógyszerek kezelése megtartottak, azonban nagyobb erőfeszítés, kompenzátoros stratégia vagy alkalmazkodás válhat szükségessé).
- C. A kognitív deficitek nem kizárólag delíriummal kapcsolatban jelentkeznek.
- D. A kognitív deficitek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (pl. major depresszív zavar, szkizofrénia).

A diagnosztika lépéseit tekintve major neurokognitív zavar esetében fontos az önellátási képességek vizsgálata és objektív megítélése. Major NCD esetében ez úgy írható le, hogy a beteg helyett olyan tevékenységeket kell másnak elvégeznie, amit korábban önállóan képes volt elvégezni. Enyhe NCD esetében viszont az önellátás teljes körű, azonban a tevékenységek minősége változik, például néhány tevékenység elvégzése sokkal több időt vesz igénybe a beteg számára, vagy pedig a korábbi állapothoz képest sokkal több figyelmet kell szentelnie a kivitelezésre.

#### Parkinson-kórhoz való kapcsolódás igazolása

Nem elég, hogy a betegnél a major vagy enyhe NCD jelenlétét diagnosztizáljuk, szükséges annak a PK-hoz való kapcsolódását is igazolni.

**Valószínű NCD PD** jelenléte, ha az alábbiak közül mindkettő teljesül, míg **lehetséges az NCD PD** előfordulása, ha csak az egyik feltétel teljesül:

1. Nincs bizonyíték a kevert etiológiával kapcsolatban (nem áll fenn más neurodegeneratív vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy más neurológiai, mentális vagy szisztémás betegség vagy állapot, mely nagy valószínűséggel hozzájárulhatna a kognitív hanyatláshoz).
2. A Parkinson-kór kialakulása egyértelműen megelőzi a neurokognitív zavar indulását.



## ***A diagnosztikában alkalmazható szűrőtesztek***

A neurokognitív károsodások felismerésében és azok mértékének pontos meghatározásában nagy problémát jelent a megfelelő szűrőtesztek hiánya. Az ideális szűrőteszt nem túl hosszú, a tesztfelvétel gyorsan kivitelezhető, és magas szenzitivitás – specificitás mutatókkal rendelkezik a kognitív zavarok minden fajtájának pontos meghatározásához. A bemutatásra kerülő tesztek eddig csak az MDS kritériumrendszer szempontjából kerültek validálásra, az új DSM-5 neurokognitív zavarokra vonatkozó kritériumrendszeréhez való adaptálásuk még várat magára.

### **Mini-Mentál Státusz Vizsgálat**

Magyarországon a Mini-Mentál Státusz Vizsgálat (Mini Mental State Examination, MMSE) teszt számít a legelterjedtebbnek a kognitív készségek felmérését illetően [62]. A demencia kezelésére alkalmazott gyógyszerek rendelkezésére is az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a MMSE vizsgálaton elért eredményhez köti.

Habár a MMSE a kogníció olyan területeit is lefedi, mint az orientáció, a memória, a vizuális készségek, a figyelem és számolás, a nyelv, az írás/olvasás és a konstrukciós készségek, viszont a téri-vizuális és végrehajtó funkciózavarok detektálásához nem elég szenzitív [63]. Ezen túlmenően a teszt további hátrányának számít, hogy a kezdeti stádiumban lévő demencia érzékelésére is alkalmatlan [64]. Bár sok nyelvre lefordították és széles körben alkalmazzák, a PDD szűrésében mutatott gyenge tesztmutatói miatt önmagában alkalmatlan [62].

### **Montreal Kognitív Felmérés**

A Montreal Kognitív Felmérést (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) egy olyan szűrőeszköznek fejlesztették ki, ami nemcsak az Alzheimer-demencia, hanem az MCI felismerésére is alkalmas [65]. A tesztfelvétel hozzávetőlegesen 10 percet vesz igénybe, ami akár a betegágy mellett is kivitelezhető. A teszt a kognitív funkciók hét területét méri: téri/exekutív funkciók, megnevezés, memória, figyelem, nyelv, absztrakció és orientáció. Az MMSE-hez viszonyítva a MoCA sokkal érzékenyebben képes felmérni az esetleges exekutív, vagy vizuális-térbeli, és figyelmi zavarokat, melyek a kogníció leggyakrabban károsodott területeinek számítanak PK esetében. A MoCA teszt előnyei között említhető, hogy ma már széles körben használt, és több idegen nyelvű fordítással rendelkezik [66].

A MoCA magas inter-rater, teszt-reteszt megbízhatósággal rendelkezik, és jó diszkriminatív tulajdonságokkal bír PDD [67] és PD-MCI esetében [68, 69]. Ezen kívül

alkalmas a betegek neurokognitív teljesítmény-változásának nyomon követésére is. A követéses vizsgálatokat elősegítendő, több alternatív tesztverziót is kidolgoztak, melyek használatával kiküszöbölhető a tanulási effektus. A MoCA teszt klinikai vizsgálatokban is jól alkalmazható. A Parkinson Study Group például a MoCA teszt használatát ajánlja azon vizsgálatok esetében, melyeknél nem a kognitív teljesítményváltozás az elsődleges végpont [63].

Annak ellenére, hogy a MOCA és az MMSE értékek egymással átkonvertálhatók [70], gyakran találkozhatunk olyan beteganyaggal, amelyek esetében a MMSE még normál tartományban található, de a MOCA már neurokognitív zavart jelez. Ezen betegeknél már részletes neuropszichológiai, illetve képalkotó vizsgálatokkal enyhébb fokú neurokognitív és strukturális károsodások is kimutathatók [71]. A fenti kedvező adatok ellenére, az MDS Task Force által végzett vizsgálatok alapján a MoCA még mindig nem elég specifikus a PD-MCI detektálására [72].

Volosin és munkacsoportja a MoCA tesztet az Alzheimer típusú MCI detektálására validálták. Vizsgálatuk szerint a 24 pontos határ rendelkezik a legjobb diszkriminatív képességekkel a magyar populációra vonatkozóan [66].

### Addenbrooke Kognitív Vizsgálat

Magyarországon szintén gyakran alkalmazott szűrőteszt az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE). Annak ellenére, hogy az ACE-t eredetileg Alzheimer-demencia detektálásra fejlesztették ki, a PDD-hez kapcsolható főbb kognitív területeket is méri (orientáció, figyelem, mentális flexibilitás, epizodikus és szemantikus memória, verbális fluencia, afázia, valamint a téri-vizuális és konstrukciós képességek). Alkalmazható a korai demencia és annak néhány altípusának detektálására, viszont Parkinson-kór esetében limitált adat áll rendelkezésre az alkalmazhatóságával kapcsolatban. Az ACE tesztet körültekintően kell használnunk a PD-MCI diagnosztikájában, mivel a teszteredményt befolyásolja a verbális fluencia alsó szinten elért pontszám, valamint a vizsgált személy edukációs szintje is [62].

Az eredeti ACE kevésbé szenzitív részeinek átdolgozásával készült el az ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised). Az ACE-R a PD-MCI detektálására elfogadható diagnosztikai pontossággal bír (<89 határpont, szenzitivitás: 69%, specificitás: 84%) [73]. Az ACE legújabb verzióját (ACE-III) 2012-ben fejlesztették ki. Az ACE-III jelen PhD tézis szerzője által elkészített magyar nyelvi validált verziója a <https://lodestone.neura.edu.au/frontier/ace-iii/> oldalról tölthető le és díjmentesen

használható a klinikai gyakorlatban. Az ACE-III PDD és PD-MCI-ben történő validálása folyamatban van.

Az ACE-III kérdésein alapuló rövidített szűrőtesztet 2014-ben fejlesztették ki Mini-ACE (M-ACE) néven, melynek magyar nyelvi validálását szintén elvégeztük. Amennyiben a PD-MCI és PDD-re vonatkozó klinikai validációs vizsgálataink is eredményesen zárulnak, úgy az M-ACE komoly vetélytársa lehet a MOCA és a MMSE szűrővizsgálatoknak.

### *Mattis Demencia Pontozó Skála*

A Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) széles körben használt neurokognitív szűrőtesztként ismert. A teszt alsólag a kogníció nagy spektrumát fedik le: figyelem, iniciáció és perszeveráció, konstrukció, konceptualizáció és memória. A teszt szenzitívnek mondható a mediotemporális és frontális patológiákra [74], és az európai DBS központokban gyakran használt szűrőtesztként kerül alkalmazásra [25, 35, 75]. Az elérhető maximális pontszám 144 pont. A szűrőteszt hátránya viszont az, hogy a korábban említett szűrőeszközökhöz képest a tesztfelvétel ideje jóval hosszabb, a tünetek súlyosságától függően körülbelül 30-45 percet vesz igénybe. Ezen időigényessége miatt a MDRS alkalmazása nem minden esetben számít a legmegfelelőbb megoldásnak PDD diagnosztika esetében.

A legtöbb validált vizsgálat szerint a PD-MCI 138-140 közötti határértékekkel azonosítható [76-78], míg a PDD 123-132 ponttal [62, 77, 78]. A magyar PK populáción meghatározott vágóértékek is ebbe tartományba esnek [62].

### ***Neurokognitív zavarok kezelési lehetőségei***

A Parkinson-kórhoz társuló demencia vagy enyhe neurokognitív zavar időben történő felismerésének és kezelésének elsődleges szempontja, hogy megőrizzük a beteg normális, önálló életvitelre való képességét, vagyis a normál mindennapi funkcionalitást. Fontos, hogy megfelelő biztonságérzetet biztosítsunk a beteg számára mindennapi feladatainak ellátásában, mint például az autózás, a biztonságos közlekedés, a háztartási munkák elvégzése. Az enyhe neurokognitív zavar korai diagnosztizálása nem csak annak demenciává való konvergálásának valószínűségét jelzi előre, de a családtagok, gondozók számára is lehetőséget ad felkészülni az esetlegesen megjelenő problémák kezelésére [79]. Lehetőség nyílik továbbá a megfelelő kezelés kiválasztására, melynek köszönhetően az esetleges betegotthonba való költöztetés szükségessége időben kitolható.

### Gyógyszeres kezelés

Az MCI időbeli felismerése azért is fontos, mert átalakulhat demenciába. Az MCI kezelésére törzskönyvezett gyógyszer jelenleg nem áll a rendelkezésünkre. A mediterrán étrend, a rendszeres szociális és mentális feladatok, illetve tevékenységek elvégzése, a rendszeres fizikai aktivitás csökkentheti a minor NCD major NCD-be való átalakulását [80-83]. A nem specifikus gyógyszeres kezelés a motoros és nem motoros tünetek kezelése köré összpontosul, mint az alvászavar, gasztrointesztinális problémák, és depresszió, mivel ezen tünetek megléte gyakorolja a legnagyobb hatást a beteg életminőségére [84]. A depresszió és a szorongás tüneti kezelése jótékony lehet a figyelmi funkciókra, ami végső soron a beteg életvitelére is kedvező hatással lehet [84].

A már kialakult PDD esetében a fent említett aspecifikus kezelések mellett hatásosak lehetnek a kolinészteráz-gátló, illetve az NMDA-antagonista memantin [85] készítmények alkalmazása. A Cochrane adatbázis alapján a kolinészteráz-gátlók hatékonyak a PDD kezelésében [86]. A kolinészteráz-gátlók a kolinerg rendszerben fellépő károsodás ellensúlyozásával képesek lassítani a kognitív teljesítményromlást, valamint javítják enyhe-közepes stádiumban az információ-feldolgozás képességét. A kognitív teljesítmény javítása révén a kolinészteráz-gátlók az életvitelre is kedvező hatást gyakorolhatnak. A kolinészteráz-gátlók közül a rivastigmin nemcsak a neurokognitív zavar tüneteinek a kezelésére alkalmas, hanem az apátia javítására is. Ezen apátia javító hatás nemcsak PDD-ben kimutatható, hanem a nem depressziós, nem demens betegekben esetében is észlelhető [87]. Feltételezhető, hogy a kolinészteráz-gátló kezelésben részesülők esetében a progresszió lassabb, mint a placebo kezelésben részesülő betegeknél. A kolinészteráz-gátlók javítják a járulékos tünetek, úgymint agitáció, elkóborlás és a szociálisan nem megfelelő viselkedés, előfordulását is. A Magyarországon elérhető rivastigmin és donepezil hasonló mellékhatás-profillal rendelkezik: leggyakrabban hányinger, hányás, hasmenés, szédülékenység jelentkezhet, mely lassú feltitrálás esetén kevésbé jelentkezik. Mivel bradikardiát okozhatnak, a collapszus, az elesés és a következményes combnyaktörés elkerüléséhez, az óvatos feltitrálás és a hozzátartozók felvilágosítása is szükséges. Vizsgálatok szerint a tapasz formátumú rivastigmin kevesebb mellékhatással rendelkezik és jobban tolerálható, mint a tablettás kiszerezésű.

Amíg enyhe-közepes demencia esetében a kolinészteráz-gátlók, addig a súlyos fokú demencia esetében nemzetközileg csak a memantin és a nagy dózisú rivastigmin (13,3 mg) rendelkezik törzskönyvi indikációval.

### Nem gyógyszeres kezelés

A kezelés hatékonyabbá tételének érdekében érdemes a gyógyszeres kezelés mellett a strukturált kognitív rehabilitációs tréningprogramok lehetőségeit is igénybe venni [79]. A Parkinson-kóros betegek figyelemére, absztrakt gondolkodásra, tér- vizuális funkciókra fókuszáló kognitív tréning pozitív hatással rendelkezik a kogníció azon aspektusaira is, amelyek a frontális működéstől függenek [84]. Az eredmények tükrében elmondható, hogy a személyre szabott, vagy az adott neurodegeneratív megbetegedés jellegzetes tüneteire igazított kognitív tréning nagyban hozzájárulhat a betegek életminőségének javításához [88]. A kognitív tréning bizonyos fokú pozitív hatást mutathat a memória funkciókra, melyek az életvitelre és az életminőségre is kedvező hatással bírhatnak [89-91].

# **CÉLKITŰZÉS**

Munkám alapvető céljai a következők voltak:

1. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt neurokognitív szűrőtesztek (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat, Mattis Demencia Becslő Skála, Montreal Kognitív Felmérés, Mini Mental Státusz Vizsgálat) magyar nyelvi és klinikai validációjának elvégzése nagyszámú Parkinson-kóros betegmintán.
2. A fent említett neurokognitív szűrőtesztek klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata az újonnan kiadott Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) által lefektetett, enyhe- és major neurokognitív zavarra vonatkozó definícióinak tükrében.
3. A Parkinson-kórhoz köthető aszimmetrikus tünetindulás (lateralitás) kognitív funkciókra gyakorolt hatásának vizsgálata a Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt reprodukciós és felidézési feladatainak segítségével.

# ***NEUROKOGNITÍV ZAVAROK SZŰRÉSÉRE VALÓ SKÁLÁK MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA***

Bár a neurokognitív zavarok detektálása nagy klinikai jelentőséggel bír, ennek véghezvitele nem mindig számít egyszerű feladatnak [92]. A problémát egyfelől a definíciók heterogenitása jelenti. Korábban a nemzetközi Movement Disorders Society (MDS) kidolgozott kritériumrendszerében meghatározta a Parkinson-kórhoz társuló dementia (PDD) [92] és enyhe kognitív zavar (PD-MCI) definícióját [55, 57, 93]. Ezen felül a PD-MCI két szinten történő diagnosztizálásának lehetőségét is megállapították: a rövidített (Level I) és átfogó (Level II) vizsgálati algoritmust [55, 57, 93]. Ezzel szemben, a 2013-ban kiadott Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének legújabb kiadásában (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) [61] egy eltérő fogalmi koncepcióval találkozhatunk. A DSM-5 megkülönbözteti a Parkinson-kórhoz társuló enyhe- és major neurokognitív zavar fogalmát (NCD), amelyek tulajdonképpen a korábban ismeretes PD-MCI és PDD meghatározásoknak megfeleltethetőek. A kézikönyv korábbi verziójához képest (DSM-IV-TR), ez a megkülönböztetés fontos lépés, mivel korábban „csak” a Parkinson-kórhoz társuló demencia fogalma került meghatározásra, és emiatt a kognitív funkcióromlás enyhébb formájának meghatározása és diagnosztizálása a DSM-IV-TR kézikönyv alapján nem volt lehetséges. Az újonnan megállapított enyhe NCD zavar kategória sok segítséget nyújthat mind a kutatásban, mind a klinikai gyakorlatban (pl. betegek mély agyi stimulátor kezelésén való alkalmasságának megítéléséhez).

A megfelelő diagnózis felállítása esetében a legnagyobb problémát a megfelelő szűrőtesztek hiánya jelenti. Az ideális szűrőteszt gyors, egyszerűen kivitelezhető, és megfelelő szenzitivitás-specifitás mutatókkal rendelkezik a neurokognitív zavarok minden fajtájára vonatkozóan [62].

Az enyhe- és major NCD diagnosztizálása Parkinson-kór esetében nagyon fontos, hiszen meglétük a mélyagyi stimulátor beültetésének esetében kizáró kritériumnak számítanak [25].

Jelenleg Magyarországon a Mini Mental State Examination (MMSE) teszt számít a legelterjedtebb neurokognitív szűrőtesztnek [94, 95]. Annak ellenére, hogy az orientáció, memória, vizuális képességek, figyelem, számolás, nyelv, írás, olvasás, és konstrukciós készségek vizsgálatára alkalmas, a frontális és exekutív funkcióromlás detektálásában nem elég szenzitív. Ezen kívül a korai stádiumban lévő demencia

detektálására, és annak típusainak elkülönítésére is korlátozottan alkalmazható [64, 96]. Annak ellenére, hogy az MMSE teszt széles körben alkalmazott, és több idegen nyelvű fordítással rendelkezik [97], önmagában nem bizonyult megbízható eszköznek a szubtalamikus stimulációra (STN DBS) való alkalmasság meghatározására sem [62, 63]. Egy korábbi vizsgálatunk szerint az MMSE teszt esetében meghatározott legjobb vágópont 26 pont, melyhez 79.9% szenzitivitás, és 74.0% specificitás érték állapítható meg PDD diagnosztika tekintetében [62], ellenben az MCI pontos diagnosztizálására a teszt alkalmatlannak mutatkozott [72].

Ennek ismeretében a klinikai gyakorlatban igény mutatkozik más, sokkal érzékenyebb és specifikusabb kognitív szűrőtesztek alkalmazására. Az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE) képes a korai stádiumban lévő demencia detektálására, és annak altípusainak megkülönböztetésére, Parkinson-kóros betegek esetében használhatósága mégis korlátozott [62]. Annak ellenére, hogy ACE-t eredetileg az Alzheimer-kór szűrésére és diagnosztikájára fejlesztették ki, a PDD-t érintő legfőbb kognitív területeket is értékeli. A teszten maximálisan elérhető pontszám 100 pont. A tesztnek több nyelvi, köztük magyar fordítása is létezik [98]. A teszten mutatott teljesítményre nagy befolyással bír a fluencia alskálán elért pontszám, valamint a vizsgált személy edukációs szintje is [73, 99].

A Mattis Demencia Becslő Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) szintén egy széles körben alkalmazott szűrőeszköznek számít demencia diagnosztizálásában [74, 100]. Az MDRS-t számos európai DBS centrumban alkalmazzák szűrőtesztként [101]. A maximálisan elérhető pontszám 144 pont; spanyol és francia mintán megállapított legjobb vágópont PDD esetében 130 és 123 pont [101, 102]. Az MDRS magyar nyelvű verziója szintén jó szenzitivitás-specificitás mutatókkal rendelkezik a PDD diagnosztizálásában (szenzitivitás = 89.8%, specificitás = 98.3) 125-ös vágópont alkalmazása esetében [62].

A Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) egy rövid, 10 perc alatt, akár a betegágy mellett is kivitelezhető szűrőteszt, melyet az Alzheimer-kórban megjelenő enyhe kognitív zavar és demencia detektálására fejlesztettek ki. A kognitív funkciók hét területét méri: a téri-vizuális/exekutív funkciókat, megnevezést, memóriát, figyelmet, nyelvet, absztrakciót, és orientációt [65]. A MoCA a PDD [69, 103] és a PD-MCI szűrésében [104, 105] is megbízhatónak mutatkozik. Larner és mtsai vizsgálatukban kimutatták, hogy az MMSE teszthez képest mind az ACE-R és MOCA tesztek jobb szenzitivitás és specificitás mutatókkal rendelkeznek [106].



Tudomásunk szerint eddig a fent említett szűrőtesztek egyike sem került validálásra a DSM-5 szerint felállított új kritériumrendszernek megfelelően. Ezért munkánk célja a MDRS, az ACE, az MMSE és a MOCA tesztek diagnosztikai pontosságának meghatározása nagyszámú magyar mintán a Parkinson-kórban megjelenő major és enyhe neurokognitív zavar tekintetében.

## **Módszerek**

### ***Résztvevők***

A vizsgálatban négyszázhetvenkét, a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján Parkinson-kór miatt gondozott beteg vett részt. Mindegyik beteg esetében teljesültek az idiopátiás Parkinson-kór klinikai diagnosztikai kritériumai [7]. A résztvevők írásos beleegyezésüket adták a jelen vizsgálatba a Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézeti Kutatás-Etikai Bizottságának jóváhagyásának megfelelően.

A vizsgálatban való részvétel esetében kizáró kritériumként szerepelt az ismert cerebrovaszkuláris megbetegedés, az alkohol dependencia, vagy más olyan betegség, amely a kognitív teljesítményre hatással lehet. A vizsgálatba bevont személyek esetében egy rutin MRI vizsgálat is készült (a neuropszichológiai vizsgálattól számított  $\pm 2$  hónapon belül). Azon betegek esetében, ahol az MR vizsgálat kontraindikált volt, koponya CT vizsgálat készült az egyéb neurokognitív teljesítményt befolyásoló tényezők kizárása végett. A vizsgálatból szintén kizárásra kerültek azok a személyek, akiknél a képalkotó-vizsgálat a neurokognitív teljesítményt befolyásolni képes eltérést igazolt, vagy pedig akiknél pajzsmirigy-hormonszint rendellenesség volt megfigyelhető.

### ***Betegvizsgálat***

A vizsgálat magába foglalta a magyar nyelvű Lille Apátia Pontozó Skála (Lille Apathy Rating Scale, LARS) [107], a Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [108], a MMSE [62, 95], az ACE [109, 110], a MDRS [100], valamint a MOCA [66] kognitív tesztcsomag felvételét. A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát a Hoehn-Yahr skála (HYS) [111], valamint a magyar nyelvre validált, a Movement Disorders Society által kidolgozott Egyesített Parkinson Pontozóskála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) segítségével mértük fel [112, 113].

Azok a betegek, akiknél kimutatható volt depresszió (a MADRS kérdőívén elért 18-nál magasabb pontszám és/vagy a DSM-5 depresszióra való kritériumainak

teljesülése) a vizsgálatból szintén kizárásra kerültek, hogy csökkentsük az affektív szindrómák kognitív teljesítményre gyakorolt hatását. Ezt követően a nem-depressziós betegek az enyhe és major neurokognitív zavarra vonatkozó kritériumok teljesítése szempontjából három csoportba kerültek beosztásra: major neurokognitív zavarral diagnosztizált személyek (major NCD csoport), enyhe neurokognitív zavarral diagnosztizált személyek (enyhe NCD csoport) és a neurokognitív zavarral nem rendelkező betegek csoportja (normál PD csoport) [61]. A megbízhatóság növelése érdekében a neuropszichológiai skálákat két személy (Lucza Tivadar és Karádi Kázmér) vette fel.

### **Adatok elemzése**

A statisztikai elemzéseket az R Project for Statistical Computing (Windows verzió 3.1.2) programmal végeztük [114]. Mivel az adatok többsége nem követte a normál eloszlást, ezért non-parametrikus (Kruskal-Wallis teszt) eljárást alkalmaztunk. Mivel a HYS értékei ordinális skálát mutatnak, Chi-négyzet próbát alkalmaztunk a skála statisztikai elemzésénél. A szignifikancia szintjét 0,05-ben határoztuk meg.

A neurokognitív tesztek diagnosztikai pontosságának megállapítása érdekében Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízist végeztünk [115]. A következő definíciók kerültek alkalmazásra:

- **Szenzitivitás:** annak a valószínűsége, hogy a teszt pozitív eredményt mutat, amennyiben a betegség valóban fennáll (valós pozitív arány).  
*Szenzitivitás = Valós pozitív / (Valós pozitív + Álnegatív)*
- **Specifitás:** annak a valószínűsége, hogy a teszt negatív eredményt mutat, amennyiben a betegség nem áll fenn (valós negatív arány).  
*Specifitás = Valós negatív / (Valós negatív + Álpozitív)*
- **Pozitív valószínűségi hányados:** a betegség megléte esetében mutatkozó pozitív eredmény valószínűségének és a betegség hiánya esetében mutatott pozitív eredmény valószínűségének az aránya.  
*Pozitív valószínűségi hányados = Valós pozitív / Álpozitív arány, vagy*  
*Pozitív valószínűségi hányados = szenzitivitás / (1 - specifitás).*
- **Negatív valószínűségi hányados:** a betegség megléte esetében mutatkozó negatív eredmény valószínűségének és a betegség hiánya esetében mutatkozó negatív teszteredmény valószínűségének az aránya.

*Negatív valószínűségi hányados = Álnegatív arány / Valós negatív arány, vagy*

*Negatív valószínűségi hányados = (1-szenzitivitás) / specificitás*

- **Pozitív prediktív érték:** annak valószínűsége, hogy a betegség valóban fennáll, ha a teszt pozitív eredményt mutat.

*Pozitív prediktív érték = Valós pozitív / (Valós pozitív + Álpozitív)*

- **Negatív prediktív érték:** annak valószínűsége, hogy a betegség valóban nincs jelen, ha a teszt negatív eredményt mutat.

*Negatív prediktív érték = Valós negatív / (Valós negatív + Álnegatív)*

- **Diagnosztikus effektivitás:** a valós pozitív és a valós negatív eredmények összege, és a teljes populáció aránya.

*Diagnosztikus effektivitás = (Valós pozitív + Valós negatív) / Teljes populáció*

Mivel az ideális vágópont meghatározásánál fontos, hogy megfelelően jelezze a betegség meglétét (magas szenzitivitás), és minél kevesebb legyen hamis pozitív eredmény (magas specificitás), ezért ezen két értéket szem előtt tartva vágópontként a görbe azon pontját határoztuk meg, amely a (0,1) koordinátához legközelebb helyezkedett el.

## **Eredmények**

Százkét beteg esetében észleltünk valamely kizáró ok jelenlétét (klinikailag jelentős mértékű depresszió, MR eltérés, pajzsmirigy betegség), ezért őket a további vizsgálatokból kizártuk. A 370 bevonási és kizárási kritériumoknak megfelelő résztvevő közül 257 személy kognitív profilja tartozott a normál tartományba, 60 esetben figyeltünk meg enyhe, és 53 esetben major neurokognitív zavart a DSM-5 diagnosztikai kritériumrendszer alapján.

A normál, az enyhe NCD, és a major NCD csoportok közötti demográfiai és klinikai adatok összehasonlítását az 4. táblázatban szemléltettük. Bizonyos demográfiai, illetve Parkinson-kórhoz kapcsolható klinikai adatok tekintetében jelentős különbségeket észleltünk a csoportok között. Az enyhe és a major NCD-s csoport átlagéletkorban, betegség időtartamban eltért a normál PD csoporthoz képest, valamint klinikailag is súlyosabb tüneteket mutattak (az MDS-UPDRS és HYS skálák alapján). Ez nem meglepő, mivel a betegség időtartama szoros összefüggésben áll a neurokognitív zavarok kialakulásával, ezek megléte pedig kapcsolatba hozható a testtartási, és poszturális instabilitással, ami a HYS és MDS-UPDRS 3. részének (Motoros Vizsgálat) magas pontszámaiban is megmutatkozik [116].

Várakozásainknak megfelelően az általunk használt szűrőtesztek (MDRS, MOCA, MMSE, és ACE) szignifikáns különbséget mutattak a normál, az enyhe NCD és a major NCD csoport között. (4. táblázat).

Az ROC analízis alapján megállapítható, hogy az alkalmazott szűrőtesztek közül a MOCA és ACE tesztek rendelkeznek a legjobb diagnosztikai pontossággal az enyhe NCD differenciálásában Parkinson-kórban, a megállapított vágópontok: 23,5 illetve 83,5 (5. táblázat, 2. ábra). A tesztek diagnosztikus effektivitása 0,859 (95% konfidencia intervallum - CI: 0,818-0,894, MOCA) és 0,820 (95% CI: 0,774-0,859, ACE), ami azt jelenti, hogy a valós pozitív és valós negatív esetek 85,9%-ban, valamint 82,0%-ban kerültek meghatározásra. A további diagnosztikai pontosságot meghatározó változók értékeit (specifitás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív értékek, valamint pozitív és negatív valószínűségi hányados) az 5. táblázatban mutatjuk be. A görbe alatti területekre vonatkozó értékeket a 2. ábra szemlélteti.

**4. táblázat. A vizsgálatba bevont Parkinson-kóros betegek demográfiai és betegség-specifikus adataira, valamint a neurokognitív teljesítményükre vonatkozó adatok**

	Normális kognitív teljesítmény (n=257)					Enyhe neurokognitív zavar PD (n=60)					Major neurokognitív zavar PD (n=53)					p-érték
	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	
Kor (év)	65	59	70	63,73	10,13	71	65	76	70,35	7,33	74	70	79	74,28	7,03	0,000
Betegség kezdet (év)	57	49	65	56,00	11,69	64	54	68	61,97	10,27	67	56	75	65,25	12,47	0,000
Edukáció (év)	12	11	16	13,04	3,08	12	11	15	12,28	3,00	12	11	15	12,00	2,97	0,124
Nem (férfi/nő)	201F/56N					47F/13N					42F/11N					0,986
Betegség-időtartam (év)	6	2	11	7,58	6,74	7	3	12	8,38	6,68	7	3	15	9,08	7,56	0,328
LED (mg)	400	14	885	559,30	544,13	330	14	765	506,80	614,24	334	14	780	490,94	558,59	0,642
MDS-UPDRS Part 1	12	9	17	12,63	5,96	13	10	18	14,13	6,88	13	11	20	13,44	6,64	0,077
MDS-UPDRS Part 2	13	7	19	13,93	8,65	13	9	19	13,35	7,83	16	9	22	15,92	7,83	0,137
MDS-UPDRS Part 3	37	28	46	38,22	14,73	40	34	51	42,07	14,56	50	41	58	48,72	13,55	0,000
MDS-UPDRS Part 4	4	2	6	4,77	3,50	4	2	6	4,12	3,06	4	2	6	4,57	3,21	0,423
HYS (1/2/3/4/5)	5/157/67/24/4					0/30/20/9/1					0/15/24/11/3					0,001
MADRS	8	5	13	9,48	5,79	10	5	15	10,08	5,97	10	6	15	10,68	5,48	0,092
LARS	-25	-30	-21	-24,01	7,61	-22	-28	-17	-21,91	7,02	-19	-26	-11	-17,79	10,97	0,000
ACE Orientáció	10	10	10	9,93	0,48	10	10	10	9,81	0,50	10	9	10	9,16	1,30	0,000
ACE Figyelem	8	8	8	7,92	0,40	8	7	8	7,68	0,59	7	6	8	6,78	1,47	0,000
ACE Memória	29	26	32	28,41	4,97	23	19	26	22,26	5,73	19	14	24	18,86	6,44	0,000
ACE Verbális Fluencia	10	9	12	10,01	2,48	8	6	9	7,53	2,22	6	4	7	6,05	2,41	0,000
ACE nyelv	28	27	28	27,53	0,97	27	27	28	27,06	0,94	26	26	28	25,89	2,60	0,000
ACE Térí-Vizuális	5	4	5	4,23	1,00	4	3	4	3,38	1,21	2	2	3	2,59	1,19	0,000
ACE Összpontszám	89	85	93	88,02	7,58	79	73	82	77,72	6,79	70	63	76	69,35	8,88	0,000

	Normális kognitív teljesítmény (n=257)					Enyhe neurokognitív zavar PD (n=60)					Major neurokognitív zavar PD (n=53)					p-érték
	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	Medián	25. percentil	75. percentil	Átlag	SD	
MMSE Orientáció	10	10	10	9,89	0,75	10	10	10	9,85	0,45	10	8	10	9,08	1,25	0,000
MMSE Figyelem	8	8	8	7,90	0,46	8	8	8	7,66	0,82	7	5	8	6,51	1,67	0,000
MMSE Memória	2	1	3	2,07	0,91	2	1	2	1,49	0,84	1	0	2	1,02	0,95	0,000
MMSE Nyelv	8	8	8	7,71	0,64	8	7	8	7,53	0,82	7	7	8	7,04	1,14	0,000
MMSE Téri-vizuális	1	1	1	0,93	0,25	1	1	1	0,81	0,39	0	0	1	0,49	0,50	0,000
MMSE Összpontszám	29	28	30	28,51	1,98	28	26	29	27,34	1,71	25	22	27	24,13	3,09	0,000
MOCA Téri-Vizuális	4	4	5	4,13	0,86	3	3	4	3,14	1,09	2	2	3	2,49	1,10	0,000
MOCA Megnevezés	3	3	3	2,99	0,12	3	3	3	2,90	0,36	3	3	3	2,79	0,41	0,000
MOCA Figyelem	6	5	6	5,45	0,84	5	4	6	4,75	1,04	3	3	4	3,49	1,42	0,000
MOCA Nyelv	2	2	3	2,35	0,72	2	1	2	1,63	0,91	1	1	2	1,34	0,81	0,000
MOCA Absztrakció	2	2	2	1,90	0,31	2	2	2	1,66	0,66	2	1	2	1,57	0,67	0,000
MOCA Késleltetett felid.	3	1	4	2,44	1,48	1	0	2	1,14	1,20	0	0	1	0,49	0,93	0,000
MOCA Orientáció	6	6	6	5,97	0,17	6	6	6	5,92	0,28	5	5	6	5,17	1,01	0,000
MOCA Összpontszám	26	24	27	25,70	2,28	22	20	23	21,71	2,18	18	17	20	18,08	3,02	0,000
Mattis Figyelem	36	36	37	36,09	1,02	35	35	36	35,36	1,01	35	34	36	34,25	2,25	0,000
Mattis Iniciáció	37	34	37	35,23	2,72	34	31	37	33,36	3,23	29	26	31	28,39	4,16	0,000
Mattis Konstrukció	6	6	6	5,98	0,23	6	6	6	5,94	0,32	6	6	6	5,58	1,42	0,030
Mattis_Konceptualizáció	39	39	39	38,74	1,42	39	38	39	38,45	1,08	38	37	39	37,97	1,18	0,000
Mattis Memória	24	23	25	23,52	1,84	22	20	24	21,38	3,96	19	17	21	18,56	3,80	0,000
Mattis Összpontszám	141	138	143	139,56	4,72	136	131	138	134,94	4,62	125	123	128	124,75	7,03	0,000

A Parkinson-kórhoz köthető enyhe- és major neurokognitív zavar diagnosztizálását a Mentális Rendellenességek Körmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének 5. kiadása alapján végeztük. A p-értékek a Kruskal-Wallis statisztikai próba szerint kerültek megállapításra, kivéve a Hoehn-Yahr Skála és a nem esetében, ahol Chi-négyzet próba került alkalmazásra. Rövidítések: ACE: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; F=férfiak; LARS= Lille Apátia Kérdőív; MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála; MDRS: Mattis Demencia Becslő Skála; MDS-UPDRS: Movement Disorders Society's Egyesített Parkinson Pontozóskála; MMSE: Mini Mental Státusz vizsgálat; MoCA = Montreal Kognitív Felmérés; N=nők;

**5. táblázat A vizsgált skálák enyhe neurokognitív zavarra vonatkozó diagnosztikai értékei**

	Diagnosztikus Pontosság											
	MOCA			ACE			MMSE			MDRS		
	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95%CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI
Legjobb vágópont	23,5			83,5			27,5			139,5		
Szenzitivitás	0,915	0,848	0,958	0,871	0,790	0,930	0,602	0,540	0,714	0,939	0,873	0,977
Specificitás	0,831	0,777	0,877	0,797	0,741	0,847	0,706	0,652	0,723	0,670	0,605	0,730
Pozitív prediktív érték	0,733	0,653	0,803	0,647	0,561	0,727	0,623	0,534	0,707	0,550	0,472	0,627
Negatív prediktív érték	0,950	0,911	0,976	0,936	0,892	0,965	0,650	0,598	0,793	0,962	0,920	0,986
Diagnosztikus effektivitás	0,859	0,818	0,894	0,820	0,774	0,859	0,671	0,624	0,712	0,751	0,700	0,797
Pozitív valószínűségi hányados	5,417	4,047	7,250	4,302	3,305	5,599	2,575	1,804	3,125	2,843	2,349	3,440
Negatív valószínűségi hányados	0,103	0,057	0,187	0,161	0,097	0,269	0,312	0,259	0,484	0,091	0,041	0,198

A Parkinson-kórhoz társuló enyhe neurokognitív zavar diagnosztikája a Mentális rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének 5. kiadása szerinti kritériumrendszer alapján történt. Rövidítések: ACE: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; CI= konfidencia intervallum; MDRS: Mattis Demencia Becslő Skála; MMSE: Mini Mental Státusz Vizsgálat; MOCA = Montreal Kognitív Felmérés;

**6. táblázat A vizsgált skálák major neurokognitív zavarra vonatkozó diagnosztikai értékei**

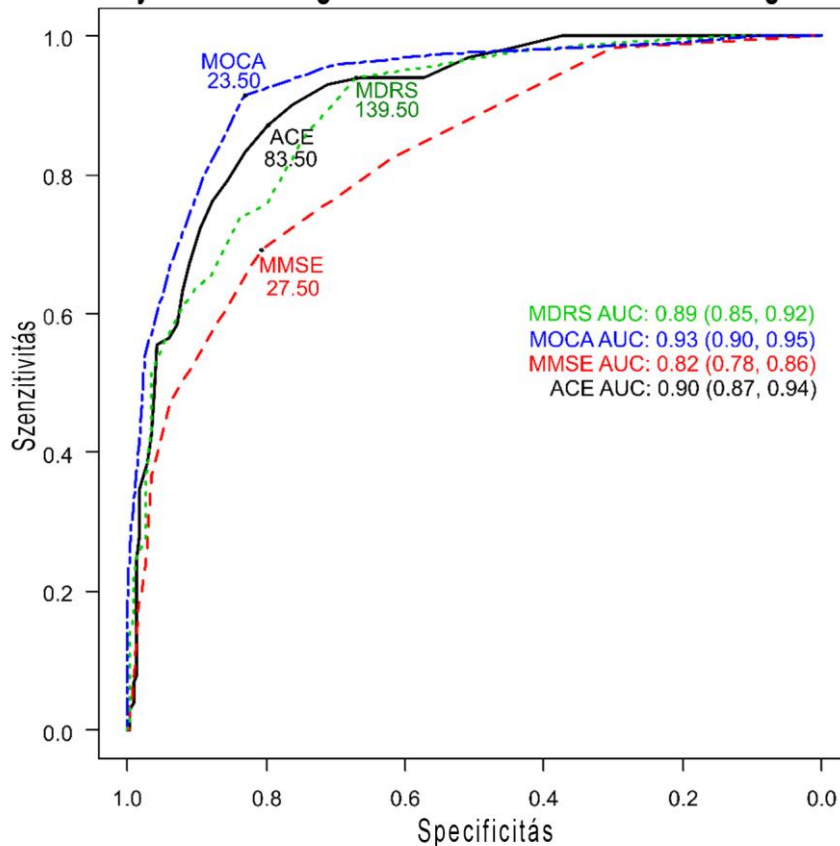
	Diagnosztikus Pontosság											
	MOCA			ACE			MMSE			MDRS		
	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Statisztikai Becslés	Alsó 95% CI	Felső 95% CI
Legjobb vágópont	20,5			80,5			26,5			132,5		
Szenzitivitas	0,921	0,860	0,962	0,869	0,784	0,927	0,692	0,600	0,774	0,566	0,462	0,665
Specificitás	0,801	0,738	0,859	0,790	0,737	0,841	0,806	0,752	0,853	0,943	0,905	0,970
Pozitív prediktív érték	0,750	0,674	0,816	0,640	0,550	0,714	0,623	0,534	0,707	0,812	0,699	0,896
Negatív prediktív érték	0,953	0,917	0,980	0,921	0,874	0,945	0,850	0,798	0,893	0,835	0,784	0,878
Diagnosztikus effektivitas	0,863	0,823	0,897	0,814	0,764	0,879	0,770	0,724	0,812	0,830	0,785	0,869
Pozitív valószínűségi hányados	5,457	4,081	7,297	4,284	3,292	5,575	3,575	2,704	4,725	10,008	5,742	17,442
Negatív valószínűségi hányados	0,095	0,052	0,172	0,162	0,097	0,269	0,382	0,289	0,504	0,460	0,367	0,578

A Parkinson-kórhoz társuló major neurokognitív zavar diagnosztikája a Mentális rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének 5. kiadása szerinti kritériumrendszer alapján történt.

Rövidítések: ACE: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; CI= konfidencia intervallum; MDRS: Mattis Demencia Becslő Skála; MMSE: Mini Mental Státusz Vizsgálat; MOCA = Montreal Kognitív Felmérés;



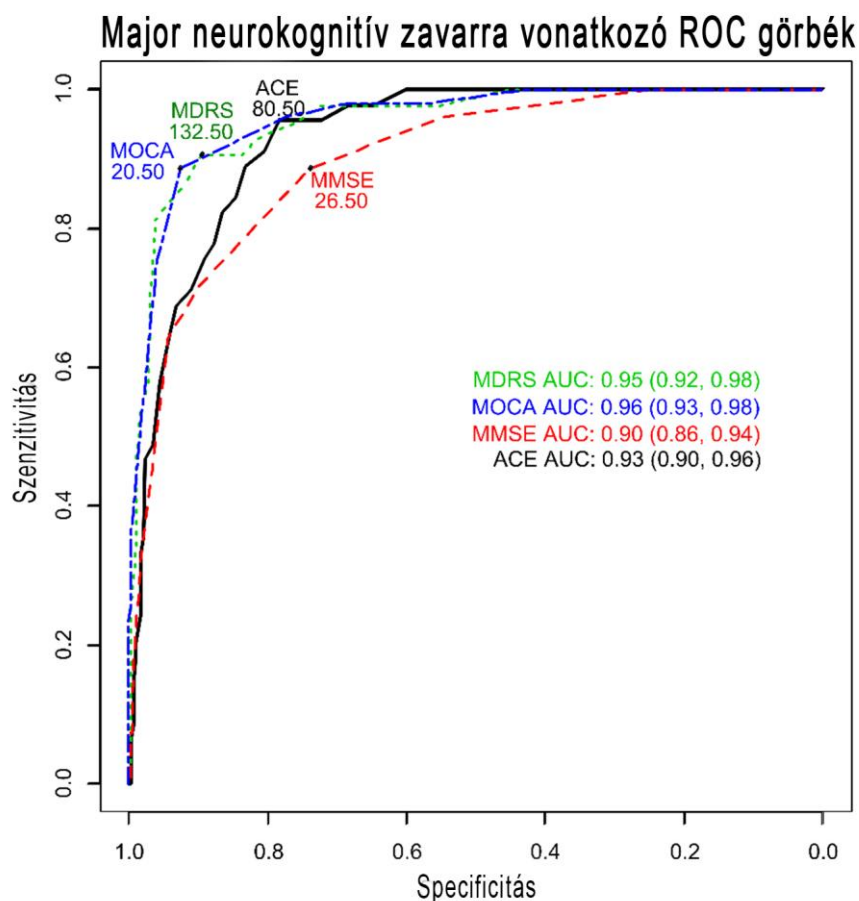
## Enyhe neurokognitív zavarra vonatkozó ROC görbék



### **2. ábra. Enyhe neurokognitív zavarra vonatkozó ROC görbék.**

Az Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat (ACE), Mattis Demencia Becslő Skála (MDRS), Mini-Mentál Státusz Vizsgálat (MMSE) és a Montreal Kognitív Felmérés (MOCA) tesztek Receiver Operating Characteristic (ROC) analízise Parkinson-kórban jelentkező enyhe neurokognitív zavar szűrésében, a Mentális Rendellenességek Körmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének (DSM-5) kritériumrendszerének tükrében. A görbe alatti területekre (AUC) vonatkozó értékek 95%-os konfidencia-intervallum érték mellett kerültek bemutatásra.

Major NCD megállapításában a MOCA és MDRS tesztek esetében mutatkozott a legmagasabb diagnosztikus effektivitás 20,5, illetve 132,5 pontos vágópontok esetében (6. táblázat, 3. ábra). A két teszt diagnosztikus effektivitása 0,863 (95% CI: 0,823-0,897, MOCA) és 0,830 (95% CI: 0,785-0,869, MDRS), ami azt jelenti, hogy az igaz pozitív és igaz negatív esetek 86,3%-ban, valamint 83,0%-ban kerültek meghatározásra. A további, diagnosztikai pontosságot meghatározó változóra vonatkozó érték (specifitás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív értékek, valamint pozitív és negatív valószínűségi hányados) a 6. táblázatban kerülnek bemutatásra, 95% CI értékkel. A görbe alatti területekre vonatkozó értékeket a 3. ábra mutatja be.



### 3. ábra. Major neurokognitív zavarra vonatkozó ROC görbék

Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat (ACE), Mattis Demencia Becslő Skála (MDRS), Mini-Mentál Státusz Vizsgálat (MMSE) és a Montreal Kognitív Felmérés (MOCA) tesztek Receiver Operating Characteristic (ROC) analízise Parkinson-kórban jelentkező major neurokognitív zavar szűrésében, a Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének (DSM-5) kritériumrendszerének tükrében. A görbe alatti területekre (AUC) vonatkozó értékek 95%-os konfidenciaintervallum érték mellett kerültek bemutatásra.

Mivel az iskolázottság nagymértékben képes befolyásolni a neurokognitív teszteken elért eredményt, ezért a következő lépésben az iskolázottsági szintekre vonatkoztatva is meghatároztuk az általunk vizsgált tesztek határérték mutatóit.

**7. táblázat. Fontosabb neuropszichológiai tesztek normálértékei a DSM-5 neurokognitív zavar Parkinson-kórban kritériumrendszerének megfelelően az iskolázottság szintjének a függvényében.**

Iskolázottság/ Szempont		Neurokognitív státusz																				
		Normális kognitív teljesítmény Parkinson-kórban							Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban							Major neurokognitív zavar Parkinson-kórban						
		Átlag	Standard Deviació	Medián	5 percentil	25 percentil	75 percentil	95 percentil	Átlag	Standard Deviació	Medián	5 percentil	25 percentil	75 percentil	95 percentil	Átlag	Standard Deviació	Medián	5 percentil	25 percentil	75 percentil	95 percentil
0-8 év	Életkor (év)	66,66	8,47	67,00	46,00	65,00	73,00	79,00	72,25	9,31	73,00	51,00	69,00	78,50	84,00	74,00	6,94	73,00	64,00	69,00	80,00	85,00
	ACE	81,4	10,0	83,0	60,0	77,0	88,5	91,0	74,7	6,1	74,0	63,0	73,0	77,0	83,0	68,2	8,2	68,0	54,0	64,0	74,0	80,0
	MMSE	27,2	4,1	28,0	20,0	27,0	29,0	30,0	27,0	2,2	27,0	23,0	25,5	29,0	30,0	24,3	2,6	24,0	19,0	23,0	27,0	28,0
	MOCA	24,1	3,0	24,5	19,0	21,0	26,0	28,0	20,6	1,5	21,0	18,0	19,5	21,0	23,0	18,0	2,7	18,0	14,0	17,0	19,0	22,0
	MDRS	136,4	8,4	139,5	125,0	133,0	142,0	143,0	135,6	3,1	136,0	131,0	133,0	138,0	139,0	125,0	7,9	125,0	109,0	123,0	129,0	136,0
9-12 év	Életkor (év)	61,45	8,95	63,00	45,00	58,00	67,00	75,00	68,69	5,61	66,50	60,00	65,00	72,00	79,00	74,27	7,92	75,00	62,00	66,00	79,00	87,00
	ACE	87,1	6,8	88,0	76,0	84,0	92,0	96,0	76,5	5,5	77,5	69,0	72,5	80,0	85,0	68,2	8,0	68,0	55,0	62,0	71,0	83,0
	MMSE	28,6	1,3	29,0	27,0	28,0	30,0	30,0	27,0	1,7	27,0	24,0	26,0	28,0	29,0	24,4	3,2	25,0	17,0	22,0	27,0	29,0
	MOCA	25,8	2,3	26,0	22,0	24,0	28,0	29,0	22,0	2,6	22,0	18,0	20,0	23,0	26,0	17,3	3,2	18,0	12,0	14,0	20,0	23,0
	MDRS	139,9	3,9	141,0	132,0	138,0	142,0	144,0	134,4	5,0	136,0	125,0	131,0	138,0	140,0	121,5	6,1	121,0	109,0	117,0	127,0	129,0
≥13 év	Életkor (év)	64,16	11,59	66,00	38,00	58,00	72,00	77,00	70,12	8,04	71,00	56,00	64,00	76,00	82,00	74,88	7,55	76,00	62,00	69,50	81,00	84,00
	ACE	90,4	5,6	91,0	82,0	87,0	95,0	98,0	80,4	7,6	81,5	68,0	77,0	86,0	90,0	70,7	9,2	74,0	56,0	63,0	78,0	79,0
	MMSE	28,9	1,3	29,0	27,0	28,0	30,0	30,0	27,5	1,4	28,0	25,0	27,0	29,0	29,0	24,4	4,2	25,0	15,0	23,5	27,0	29,0
	MOCA	25,8	1,9	26,0	23,0	25,0	27,0	29,0	21,8	1,8	22,0	19,0	21,0	23,0	24,0	18,3	3,2	19,0	12,0	17,0	20,0	22,0
	MDRS	140,5	3,5	142,0	133,0	139,0	143,0	144,0	135,4	4,3	135,5	130,0	131,0	139,0	141,0	128,2	7,1	128,0	120,0	122,0	131,0	140,0

Rövidítések: ACE= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; MDRS= Mattis Demenciabecslő Skála; MMSE= Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; MOCA= Montreal Kognitív Felmérés

**8. táblázat. Fontosabb neuropszichológiai tesztek az iskolázottság szintjétől függő határértékei a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar szűréséhez Parkinson-kórban.**

		Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban			Major neurokognitív zavar Parkinson-kórban		
		Határpont	Szenzitivitás	Specificitás	Határpont	Szenzitivitás	Specificitás
0-8 év	ACE	82,5	0,989	0,542	78,5	0,913	0,792
	MMSE	26,5	0,333	0,958	26,5	0,696	0,958
	MOCA	23,5	0,979	0,667	20,5	0,957	0,875
	MDRS	138,5	0,982	0,542	128,5	0,870	0,833
9-12 év	ACE	83,5	0,913	0,813	80,5	0,909	0,888
	MMSE	27,5	0,565	0,863	27,5	0,818	0,863
	MOCA	24,5	0,870	0,713	21,5	0,909	0,950
	MDRS	139,5	0,957	0,713	130,5	0,954	0,988
≥ 13 év	ACE	84,5	0,714	0,893	81,5	0,833	0,961
	MMSE	28,5	0,714	0,738	27,5	0,753	0,864
	MOCA	24,5	0,952	0,903	21,5	0,833	0,971
	MDRS	139,5	0,905	0,738	131,5	0,843	0,990

Rövidítések: ACE= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; MDRS= Mattis Demenciabecslő Skála; MMSE= Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; MOCA= Montreal Kognitív Felmérés

## **Megbeszélés**

A Parkinson-kórban megjelenő neurokognitív zavarok felismerése nagy jelentőséggel bír a korai diagnózis felállítása és megfelelő kezelés időben történő elkezdése miatt. Ahhoz, hogy a normál és károsodott kognitív működést megfelelően elkülöníthessük, elengedhetetlen a pontos, könnyen alkalmazható, megbízható, validált, magas diagnosztikai pontossággal bíró szűrőtesztek alkalmazása. Manapság az MMSE teszt számít a legszélesebb körökben alkalmazott szűrőtesztnek, önmagában viszont kevésbé bizonyult alkalmasnak Parkinson-kórban megjelenő NCD detektálására [63]. Annak ellenére, hogy a MOCA és MMSE tesztek pontszámai egymásba átkonvertálhatóak [70], a MoCA, a MDRS és az ACE tesztek jobbnak számítanak NCD detektálására Parkinson-kórban [62, 69, 72, 78]. Azon Parkinson-kóros betegek esetében, akik normál MMSE, de alacsony MOCA pontszámmal rendelkeztek, már egyfajta dopaminerg denerváció megfigyelhető a nucleus caudatusban, valamint enyhe kognitív változások, leginkább exekutív funkciózavar tekintetében [71]. A kognitív károsodás határán álló Parkinson-kóros betegek esetében gyakorta a döntéshozatali képesség romlik, a MoCA teszt ennek felmérésére is alkalmasnak bizonyult [117].

A nemzetközi Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group javaslata szerint a MoCA-teszt alkalmazható alapvető mérőeszközként a Parkinson-kór klinikai vizsgálata során [63]. A teszt esetében a leggyakrabban megállapított vágópont demencia szűrésében 26 pont, ami Parkinson-kóros betegek esetében túl magasnak bizonyult, a legtöbb vizsgálat eredménye szerint ugyanis a 20-24 vágópontok használata javasolt [118].

Ezzel szemben a MoCA-teszt alkalmazhatósága PD-MCI detektálására kérdéses maradt. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány szerint [119] a MOCA-teszt alkalmasnak bizonyult a Movement Disorders Society Task Force által lefektetett diagnosztikai kritériumok szerinti PDD detektálására [92]. Más tanulmányok viszont arra mutattak rá, amennyiben a kognitív hanyatlást a korábbi premorbid szinthez képest határozzuk meg (átfogó, Level II diagnózis), mind a MoCA, mind az MMSE tesztek gyenge diagnosztikai pontosságot mutattak PD-MCI meghatározásában (65.3%) [71]. A legalacsonyabb vágópont értéknél, amely esetében legalább 80%-os szenzitivitás volt kimutatható, az ehhez tartozó specificitás érték csupán 44% volt a MoCA-teszt esetében [72]. Ezért a szerzők következtetése szerint a MoCA-teszt az MMSE teszttel szemben

alkalmas szűrőeszközként szolgálhat az exekutív diszfunkciók detektálására, ám PD-MCI meghatározására limitált diagnosztikai pontossággal bír, így egyedüli szűrőtesztként történő alkalmazása PD-MCI esetleges diagnosztizálásához nem javasolt.

A MoCA-teszt az MMSE teszthez viszonyítva sokkal érzékenyebb lehet a folyamatos kognitív romlás detektálására Parkinson-kórban. Egy korábbi, 95 fős vizsgálat szerint a teszt esetében alkalmazott  $\leq 26$  pontszám esetében 93.1% szenzitivitás érték volt megfigyelhető PD-MCI diagnosztizálásakor [68]. Longitudinális viszonylatban a MoCA teszt alkalmasnak bizonyult a kognitív hanyatlás előrejelzésére 2 éves időtartamban [68], a kiindulási  $\leq 26$  pontérték alkalmazása mellett (HR 3.47, 95% CI: 2.38-5.07;  $p < 0.01$ ). Ezt az eredményt egy hasonló vizsgálat szintén alátámasztotta [120]. 155 Parkinson-kóros beteg longitudinális vizsgálata 18 hónapos utánkövetéssel a MOCA pontszámok szignifikáns csökkenését mutatta, ellentétben az MMSE értékekkel, ahol nem történt változás a pontszámok tekintetében. A résztvevők 21.3%-ának normál kognitív működése MCI-be progrediált, míg 4.5%-ban megfigyelhető volt az MCI demenciává való továbbfejlődése.

Tudomásunk szerint a jelen vizsgálatunk az első olyan, mely célul tűzte ki a leggyakrabban alkalmazott neuropszichológiai szűrőeszközök validálását a DSM-5 által újonnan megfogalmazott enyhe és major NCD-re vonatkozó kritériumrendszerhez igazítva. Eredményeink szerint, a MOCA teszt magas diagnosztikai pontossággal rendelkezik enyhe NCD diagnosztizálásában, figyelembe véve a DSM-5 kritériumrendszert. Az általunk javasolt vágópontok szerint ( $< 139.5$  MDRS,  $< 83.5$  ACE,  $< 23.5$  MOCA tesztek esetében) meghatározható az enyhe NCD megléte Parkinson-kórban (DSM-5). Korábbi kutatások hasonló vágópontokról számoltak be MDRS teszt esetében. Villeneuve és mtsai 138-as vágópontot állapítottak meg MDRS tesztnél, hozzá tartozó magas szenzitivitás (72%) és specificitás (86%) mutatókkal, így a teszt 80%-os pontossággal képes detektálni a PD-MCI meglétét (MDS Task Force kritériumok szerint) [78]. Vizsgálatuk hiányosságaként említhető a Parkinson-kóros betegek alacsony mintaelemszáma (40 fő). Pirogovsky és mtsai szintén az MDRS teszttel végzett vizsgálatukban 30 PD-MCI-vel diagnosztizált (Level II MDS kritériumok szerint), és 68 normál kognitív működést mutató Parkinson-kóros beteg esetében javasolt  $\leq 139$  vágópont nagyobb kiegyensúlyozottságot eredményezett a szenzitivitás (77%) és specificitás (65%) mutatók között [76].

Korábbi munkánk során elvégeztük az MDRS teszt MDS Task Force kritériumok szerinti validációját [62]. Eredményeink szerint a 129-es vágópontszám használata

bizonyult megfelelőnek a PDD sikeres megállapításához. Ezzel ellentétben, a jelenlegi eredményeink szerint 132.5 vágópont került megállapításra a major NCD meghatározásához Parkinson-kórban. Ez a különbség a nagyobb minta elemszámnak (370 a korábbi 73-hoz képest), valamint az alkalmazott diagnosztikai kritériumok közötti eltérésnek (major NCD DSM-5 szerinti kritériumok, a korábban alkalmazott MDS Task Force által meghatározott PDD kritériumokkal szemben) és a jelenlegi minta magasabb iskolázottságának köszönhető.

Mivel az iskolázottság mértéke jelentősen befolyásolhatja a neurokognitív teszteken elért pontszámot, munkánk során az egyes iskolázottsági kategóriákra is meghatároztuk a legpontosabb határértékeket. Az iskolázottsági mértékhez adaptált határértékek használata a klinikai gyakorlatban pontosabb szűrést tehet lehetővé, mint a teljes populációra vonatkozó határértékek alkalmazása.

### **Konklúzió**

Megállapításunk szerint a DSM-5 által definiált diagnosztikai kritériumok enyhe és major NCD vonatkozásában klinikailag jól használhatónak tekinthetők. Bár a leggyakrabban használt szűrőtesztek, úgymint a MOCA, MDRS vagy ACE, alkalmazása megbízható eredményt ad, a kognitív hanyatlás kockázatával rendelkező populáció vizsgálatában (Level I diagnózis), bizonyos esetekben továbbra is elengedhetetlen a részletesebb neuropszichológiai vizsgálatok kivitelezése (Level II).

# ***LATERALITÁS HATÁSA A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA PARKINSON-KÓRBAN***

A Parkinson-kórban jelentkező aszimmetria egy jól ismert, ám nem teljesen megmagyarázható jelenség. A motoros tünetek, mint a bradykinézia és rigiditás, kezdetben általában csak az egyik oldalon jelennek meg (Hoehn-Yahr 1. stádium) [111]. A betegség előrehaladtával a motoros tünetek az ellentétes oldalon is megjelennek, és bilaterálissá válnak. Ennek ellenére az aszimmetria a betegség egész lefolyása alatt végig megmarad, mivel a motoros tünetek súlyossága a kiindulási oldalon a betegség teljes lefolyása alatt súlyosabb marad.

Bár az aszimmetria tünettana nem teljesen ismert, elmondható, hogy ez a klinikai jelenség az, amely megkülönbözteti a Parkinson-kórt a parkinsonizmus egyéb formáitól. Djaldetti és mtsai szerint a lateralitás okát a genetikai, környezeti, strukturális és neurokémiai determinánsok együttes hatásában kell keresnünk [121]. Neuropatológiai és morfometriai vizsgálatok is rávilágítottak arra, hogy a Parkinson-kórral összefüggő neurodegenerációban szintén megfigyelhető az aszimmetria [122].

Számos vizsgálat [123], valamint egy nemrégiben megjelent meta-analízis bizonyította a kezesség és a tünetileg domináns oldal közötti összefüggést Parkinson-kórban. Az eredmények szerint a motoros tünetek megjelenésének valószínűsége a domináns kéz oldalára tehető (2,13 esélyhányadossal) [124]. Ezen felül, a kezesség és a tünetek megjelenésének oldalisága befolyással van a betegség lefolyására is. A betegség korai kialakulása, a bal kezesség, valamint a tünetek bal oldali indulása kapcsolatba hozhatóak a lassú betegség lefolyással, valamint a betegség túlélésének időtartamával [125]. Ugyanakkor ezen megállapítások alapjául szolgáló patofiziológiai és neurobiológiai megállapítások további pontosításra szorulnak [125], mivel a jelenség a hemiszférikus lateralizáltsággal is kapcsolatba hozható [126].

A Parkinson-kórban elkerülhetetlenül kialakuló nem-motoros tünetek közül a kognitív károsodás az, ami leginkább zavaró lehet a beteg életvitelére [44, 127]. Számos kutatás irányult az aszimmetria és a Parkinson-kórban megfigyelhető kognitív profilok közötti kapcsolat vizsgálatára, ám az eredmények inkonzisztensek. Verreyt és mtsai összefoglaló munkájukban áttekintették a kognitív károsodás és a betegség indulási oldalának összefüggéseit Parkinson-kórban [128-130]. Megállapításaik szerint a **jobb oldali indulású betegek (RPD)** rosszabb teljesítményt mutattak a verbális kifejezésbeli, a megnevezési és a szókincs feladatokban [128], míg a **bal oldali indulású**



**beteg** (LPD) a téri figyelmet, orientációt, mentális képalkotást [131], és a vizuális memóriát [132] igénylő feladatokban mutattak rosszabb teljesítményt. Néhány esetben viszont a rajzolásban, ábra felismerésben, téri-vizuális és verbális memóriában, exekutív funkciókban mutatkozó különbségek ellentmondásosnak bizonyultak [128, 133]. Például, Cooper és mtsai nem találtak különbséget a kognitív teljesítmény és a betegség indulási oldalának összefüggésében [129].

Az irodalomban fellelhető hasonló ellentmondások [128] több metodológiai eltérésnek és tényezőnek is köszönhetőek, mint az eltérő betegség-időtartam és eltérő gyógyszerelés. Poletti vizsgálatában nem talált szignifikáns különbséget neuropszichológiai funkciók tekintetében RPD és LPD betegek között gyógyszer nélküli állapotban [134, 135]. Emellett Erro és mtsai szerint a betegség lateralitásának nincs befolyása a frissen diagnosztizált Parkinson-kóros betegek téri-vizuális és verbális képességeire gyógyszermentes állapotban, szerinte ezen különbségek csak a betegség progressziójával párhuzamosan alakulnak ki [135, 136]. A betegség időtartama, a Parkinson-kórral összefüggő hangulati problémák [137], az eltérő mintaelemszám [128], a szűrőtesztek alkalmazási módja, valamint azok kiválasztása és használata közti különbségek mind magyarázatul szolgálhatnak a kognitív funkcióromlás és lateralitás kapcsolatát megcélzó vizsgálatok eredményei közt mutatható ellentmondásosságra.

A Rey-Osterrieth Komplex Figura teszt (ROCF) egy standard és széles körben alkalmazott eszköz a téri-vizuális konstrukciós képesség és memória-funkciók vizsgálatára számos neurológiai és pszichiátriai kórkép esetében (pl. skizofrénia, obszesszív-kompulzív zavar, depresszió, Alzheimer-kór, epilepszia és alvászavarok [138-142]).

Az ROCF teszt epilepszia kutatásokban féltekei különbségre irányuló alkalmazása is ellentmondásos eredményeket szült. McConley és mtsai temporális lebeny epilepsziás (TLE) betegekkel végzett vizsgálatában [143, 144] az ROCF teszt nem bizonyult elég szenzitívnek a hippocampus diszfunkció oldaliságának meghatározásához. Ezért elmondható, hogy a vizuális memória kizárólagos ROCF teszttel történő vizsgálata hippocampális szklerózis esetében nem világíthat rá a téri-vizuális készségek aszimmetrikus diszfunkciójára [139, 145]. Azonban az ROCF tesztre vonatkozó másfajta értékelési módok segíthetnek jobb és bal TLE betegek közti különbségtevésben [139]. Frank és mtsai az ROCF teszt felidézési fázisában rajzolt téri komponensek vizsgálatakor rámutattak, hogy a jobb TLE betegek több térbeli hibát ejtenek, mint a bal TLE betegek. Az eredményeik alapján elmondható, hogy az említett vizuális memória teszt téri

komponenseinek külön történő értékelése hasznosnak bizonyulhat a hippocampális szklerózis lateralitásának meghatározásában, és így az aszimmetrikus hippocampális funkciók azonosításában.

Az említett TLE vizsgálatok alapján azt feltételeztük, hogy a Parkinson-kór lateralizációja és a téri-vizuális memória közti kapcsolatra irányuló vizsgálatok között azért található sok ellentmondást, mert a vizsgálatok jelentős része figyelmen kívül hagyta a betegségtartamot, és a vizuális téri memória külön történő kiértékelését.

## **Módszerek**

### ***Résztvevők***

A vizsgálatban **kilencven** idiopátiás, jobbkezes, a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján kezelt Parkinson-kóros beteg vett részt. Minden beteg esetében teljesültek a Parkinson-kórra vonatkozó diagnosztikai kritériumok [7]. A résztvevők írásos beleegyező nyilatkozatot töltöttek ki a vizsgálatot megelőzően, melyet a Pécsi Tudományegyetem Területi Etikai Bizottsága hagyott jóvá. Cerebrovaszkuláris betegségeket, alkohol- vagy gyógyszer abúzust, vagy más kognitív teljesítményt rontó társbetegség jelenlétét kizáró kritériumként kezeltünk. A résztvevők a neuropszichológiai vizsgálat előtt rutin MRI vizsgálaton estek át (a vizsgálatot megelőző 1 nap - 3 hónap időintervallumban). Szintén kizárásra kerültek azok a személyek, akiknél az MRI vizsgálat strukturális abnormalitást mutatott.

### ***Betegvizsgálat***

A motoros fluktuáció esetleges hatását elkerülendő, a klinikai és neuropszichológiai vizsgálatokat a gyógyszerhatás ON fázisában, vagy diszkinézia nélküli ON fázisban (abban az esetben, ha a betegeknél megfigyelhető volt fluktuáció) végeztük.

A betegek depresszió- és demencia szűrését a magyar nyelvű Mattis Demencia Becslő Skála (MDRS), Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (ACE), valamint a Frontális Lebeny Teszt (FAB) segítségével végeztük [62]. A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát a módosított Hoehn-Yahr Skála (HYS) [111], valamint az Egyesített Parkinson Pontozóskála (UPDRS) segítségével mértük fel [146]. A gyógyszeres kezelés mennyiségét a levodopa ekvivalens dózisban (LED) fejeztük ki [147].

A jobb oldali tünetek súlyosságát (R-pontszám) az UPDRS Motoros Vizsgálat jobb végtagokra vonatkozó pontszámainak összegéből határoztuk meg. Ehhez hasonlóan, a

bal oldali tünetek súlyosságát (L-pontszám) ugyanazon skála bal végtagokra vonatkozó pontszámainak összegéből határoztuk meg. A jobb vagy bal indulási oldal meghatározásánál három szempontot vettünk figyelembe: (1) a beteg beszámolóját, és (2) a leletekből származó, betegség indulására vonatkozó információkat, és (3) 2 vagy több ponttal magasabb érték az említett skálán az egyik oldal javára.

A motoros tünetek aszimmetriáját az Aszimmetria Indexszel (AI) jellemeztük, kiszámítása a következő képlet szerint történt [148]:

$$AI = \frac{R_{\text{pontszám}} - L_{\text{pontszám}}}{\frac{(R_{\text{pontszám}} + L_{\text{pontszám}})}{2}}$$

ahol az R-pontszám és L-pontszám az adott oldalnak megfelelő, UPDRS Motoros Vizsgálat skálán mért pontérték szerinti tünetek súlyosságát reprezentálja. Ennélfogva, a negatív AI értékek a bal oldalon jelentkező tünetek súlyosságát (bal-domináns PD, LPD); míg a pozitív AI értékek a jobb oldalon jelentkező tünetek súlyosságát (jobb-domináns PD, RPD) jelzi. A magas AI abszolút érték magasabb aszimmetriára utal a két oldal között.

Az affektív szindrómák kognitív teljesítményre gyakorolt negatív hatását kiküszöbölendő, a depresszív tüneteket mutató betegek szintén kizárásra kerültek a vizsgálatból (a Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skálán elért >18 pontszám [108], és/vagy a DSM-IV-TR major depresszióra vonatkozó kritériumai teljesültek). Demencia, vagy kognitív hanyatlás megléte szintén kizáró kritériumnak számított a vizsgálatból (az MDRS teszten mért <125 pontszám, és/vagy a DSM-IV-TR demenciára vonatkozó kritériumai teljesültek).

### ***Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt (ROCF)***

Az ROCF teszt magába foglal egy másolási, valamint egy felidézési feladatot [140]. A másolási feladatban a vizsgált személynek egy komplex figurát kell lerajzolnia szabad kézzel, időlimit nélkül, amilyen pontosan csak tudja. Az ábra megjegyzésére vonatkozóan nem adtunk utasítást. Harminc perccel később arra kértük a vizsgált személyeket, hogy emlékezetből idézzék fel a korábban lemásolt ábrát (felidézési fázis).

### ***Taylor pontozási rendszer – az ROCF vizuális memória komponensének pontozása***

A lemásolt és felidézett rajzok a hagyományos Taylor pontozási rendszer szerint kerültek kiértékelésre [149, 150]. Eszerint a komplex ábra 18 különböző blokkra bontható. Amennyiben a vizsgált személy az adott blokkot helyesen, és a helyes területre

rajzolta, 2 pontot adtunk. A helyesen elhelyezett, de torz, vagy a rosszul elhelyezett, de helyesen megrajzolt blokkokra 1 pontot, míg a torz, és rosszul elhelyezett blokkokra fél pontot adtunk. Hiányzó, vagy felismerhetetlen blokkok esetén nem járt pont. A Taylor pontozási rendszer szerint elért magas pontszám jó teljesítményre utal a késleltetett felidézés esetében, ami jó vizuális memória működést feltételez. A ROC1 érték a másolási feladat pontszámára, míg a ROC2 a felidézési feladat pontszámára utal.

### Loring pontozási rendszer – az ROCF teszt téri memória komponensének pontozása

Az ROCF tesztábra felidézésének sikerességét a Loring pontozási rendszer alapján is értékeltük [139, 151]. A módszer szerint a rajzokon ejtett 12 különböző térbeli hiba kerül értékelésre előre meghatározott pontozási útmutató alapján. Súlyos térbeli hibának számít a részletek térbeli elforgatása, az ábra részleteinek rossz elhelyezése vagy kihagyása, torzítások, és helytelen méretezések. Minden elkövetett hiba esetében 1 pontot adunk. Következésképpen, a Loring pontozási rendszeren (LOR2) elért magas pontszám több térbeli hibára utal az ROCF feladat felidézési fázisában.

### **Adatok elemzése**

Az adatok statisztikai elemzését az SPSS szoftvercsomag (IBM Inc, MN, 21-es verzió) használatával végeztük. Kategorikus változók esetében (pl. HYS pontérték, nem) Chi-négyzet, és Fisher-féle próbát alkalmaztunk. Az adatok normál eloszlásának vizsgálatát Shapiro-Wilk próbával végeztük. Mivel az adatok többsége nem követte a normál eloszlást, elemzésként Mann-Whitney és Spearman-féle korrelációt használtunk. Az alkalmazott szignifikancia szintjét 0,05-nek határoztuk meg.

Elemzésünk első felében a teljes betegcsoportot vizsgáltuk. A betegség-időtartam befolyásának meghatározására alcsoport analízist végeztünk azoknál a betegeknél, akiknél maximálisan 5 éves betegség-időtartam volt megfigyelhető.

### **Eredmények**

A vizsgálatba bevont összesen 90 résztvevő közül **hetvenegy** személy felelt meg az általunk támasztott teljesítési kritériumoknak (35 LPD, és 36 RPD személy). A vizsgálatból való kizárás okai a következők voltak: depresszió (n=21), kognitív zavar (n=11), valamint az MRI vizsgálaton mutatott olyan abnormalitás, ami befolyásolhatta volna az ROCF teszten mutatott teljesítményt (n=5). A vizsgált személyekre vonatkozó klinikai adatok az *9. táblázatban* kerülnek bemutatásra.

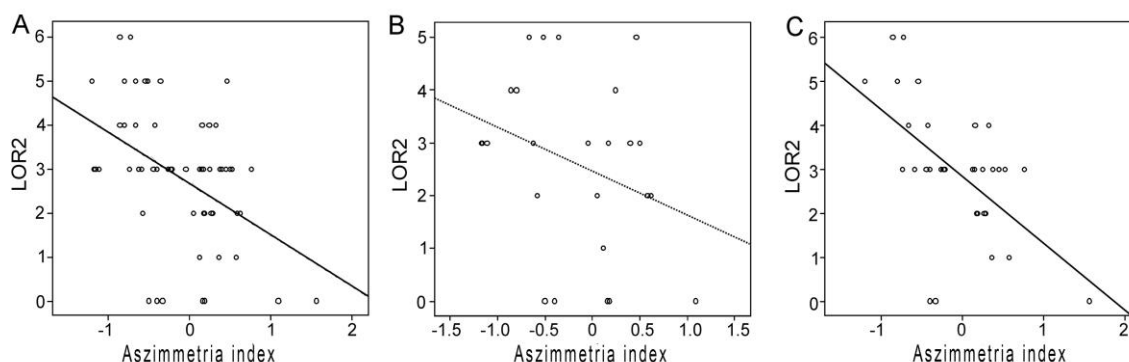
**9. táblázat. Parkinson-kóros betegek demográfiai és neuropszichológiai adatainak összehasonlítása a betegségkezdet oldaliságának tükrében.**

	Indulási oldal						Statistikai próba	
	Jobb (n=36)			Bal (n=35)			Mann-Whitney	Fisher-féle próba
	Medián	Percentile 25	Percentile 75	Medián	Percentile 25	Percentile 75		
Kor -év	63,5	56,5	70,5	63,0	56,0	68,0	0,411	
Nem (férfi/nő)	23F/13N			26F/9N				0,443
Edukáció - év	13,0	11,5	15,5	13,0	12,0	15,0	0,710	
Betegség-időtartam - év	8,0	4,5	10,5	7,0	4,0	13,0	0,968	
R-pontszám	15,0	9,0	18,0	11,0	6,0	13,0	0,001	
L-pontszám	10,0	7,0	13,0	18,0	14,0	22,0	0,000	
Aszimmetria Index	0,286	0,167	0,519	-0,545	-0,800	-0,400	0,000	
LED -mg	825,0	457,5	1200,0	780,0	320,0	1095,0	0,687	
UPDRS I	10,0	7,5	15,0	13,0	7,0	17,0	0,423	
UPDRS II	15,5	10,0	21,0	16,0	8,0	23,0	0,940	
UPDRS III	32,5	24,0	38,0	33,0	26,0	50,0	0,252	
UPDRS IV	5,0	2,0	7,0	4,0	1,0	7,0	0,231	
HYS (2/3 stádium)	25/11			21/14				0,462
MADRS	5,0	3,5	8,0	4,0	2,0	8,0	0,510	
MMSE Összpontszám	28,0	27,0	29,0	28,0	27,0	29,0	0,347	
ACE Összpontszám	85,0	81,0	88,5	87,0	82,0	91,0	0,289	
ACE Orientáció	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	0,578	
ACE Figyelem	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	0,079	
ACE Memória	28,0	24,0	30,0	28,0	24,0	30,0	0,882	
ACE Fluencia	10,0	8,0	12,0	10,0	8,0	12,0	0,346	
ACE Verbális	28,0	28,0	28,0	28,0	27,0	28,0	0,091	
ACE Téri-vizuális	4,0	4,0	4,0	4,0	3,0	4,0	0,663	
Mattis Összpontszám	139,0	136,0	142,5	140,0	135,0	142,0	0,733	
Mattis Figyelem	36,5	35,0	37,0	36,0	36,0	37,0	0,867	
Mattis Iniciáció	37,0	33,5	37,0	37,0	32,0	37,0	0,879	
Mattis Konstrukció	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	1,000	
Mattis Konceptualizáció	39,0	39,0	39,0	39,0	38,0	39,0	0,243	
Mattis Memória	24,0	22,0	25,0	23,0	21,0	25,0	0,082	
VNY/OM	3,0	2,1	3,0	3,0	2,0	3,0	0,871	
FAB	15,0	14,0	16,0	15,0	14,0	16,0	0,829	
ROC1	33,0	30,0	35,0	34,0	30,0	36,0	0,095	
ROC2	14,0	12,0	19,0	14,0	8,0	17,0	0,588	
LOR2	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0	4,0	0,002	

Rövidítések: ACE = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; FAB = Frontális Lebeny Skála; HYS = Hoehn-Yahr Stádium; LED = Levodopa ekvivalens dózis; LOR2 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Loring-féle pontozási rendszer tükrében; L-score = UPDRS skála szerinti bal végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála; MDRS = Mattis Demencia Becslő Skála; MMSE = Mini-Mental Státusz Vizsgálat; ROC1 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt másolási feladata; ROC2 = a Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Taylor-féle pontozási rendszer tükrében; R-score = UPDRS skála szerinti jobb végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; UPDRS = Egyesített Parkinson Pontozóskála; VNY/OM = Verbális-nyelvi/Orientáció-memória hányados;

## Teljes csoport analízis

Az alapvető demográfiai (kor, edukáció, nem), valamint a Parkinson-kórhoz kapcsolódó legfontosabb faktorok (betegség-időtartam, UPDRS, HYS értékek) tekintetében nem mutatkozott különbség a jobb- és bal indulású csoportok között (9. táblázat). Ugyancsak hasonlóan bizonyultak a MADRS és MDRS teszteken mért depresszióra és kognitív működésre vonatkozó adatok. Az ROCF teszt Taylor-féle pontozási útmutatója alapján végzett standard analízis nem mutatott különbséget az RPD és LPD csoportok között a vizuális memória tekintetében. A Loring-féle pontozási rendszer vizsgálata azt mutatta, hogy az LPD csoportba tartozó személyek szignifikánsan több térbeli hibát ejtettek, mint az RPD csoportba tartozó személyek (3 és 2 pont medián értékek,  $p=0.002$ ; 9. táblázat). A térbeli hibák (LOR2) és az Aszimmetria Index közti korreláció közepes fokúnak, de erősen szignifikánsnak mutatkozott (korrelációs együttható= $-0.437$ ,  $p=0.001$ , 4. ábra A része).



**4. ábra A Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatában mutatkozó térbeli hibák (Loring-féle pontozási rendszer, LOR2), és a motoros tünetekben mutatkozó aszimmetria (Egysített Parkinson Pontozóskála Motoros Vizsgálat skála) közötti Spearman-féle korrelációs vizsgálat. (Az Aszimmetria Indexre vonatkozó definíciót lásd a szövegben).**

A. Összes beteg ( $n=71$ , korrelációs együttható =  $-0.437$ ,  $p=0.001$ ). B. Rövid betegség-időtartamot mutató betegek (maximálisan 5 év) ( $n=30$ , korrelációs együttható= $-0.306$ ,  $p=0.137$ , nem szignifikáns). C. Hosszú betegség-időtartamot mutató betegek ( $>5$  év,  $n=41$ , korrelációs együttható= $-0.624$ ,  $p<0.001$ )

## A betegség-időtartam kognitív funkciókra gyakorolt hatása

Ezt követően kielemeztük a betegség-időtartam kognitív funkciókra gyakorolt hatását. Elsőként a rövid betegség-időtartamot mutató betegek (maximálisan 5 év) vizsgálatát végeztük el (15 LPD és 15 RPD beteg). Az előzőekhez hasonlóan, a demográfiai és klinikai adatok tekintetében (kor, nem, betegség-időtartam, UPDRS, HYS pontszámok, LED) nem mutatkozott különbség a bal- és jobb oldalindulású csoportok

között. Eredményeink szerint a rövid betegség-időtartamot mutató csoportban nem volt kimutatható a betegség oldaliságának vizuális memóriára gyakorolt hatása (ROC1, ROC2 és LOR2 esetében). Korrelációs vizsgálat nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a LOR2 és AI értékek között sem (korrelációs együttható=-0.306,  $p=0.137$ ). (4. ábra B része és a 10. táblázat).

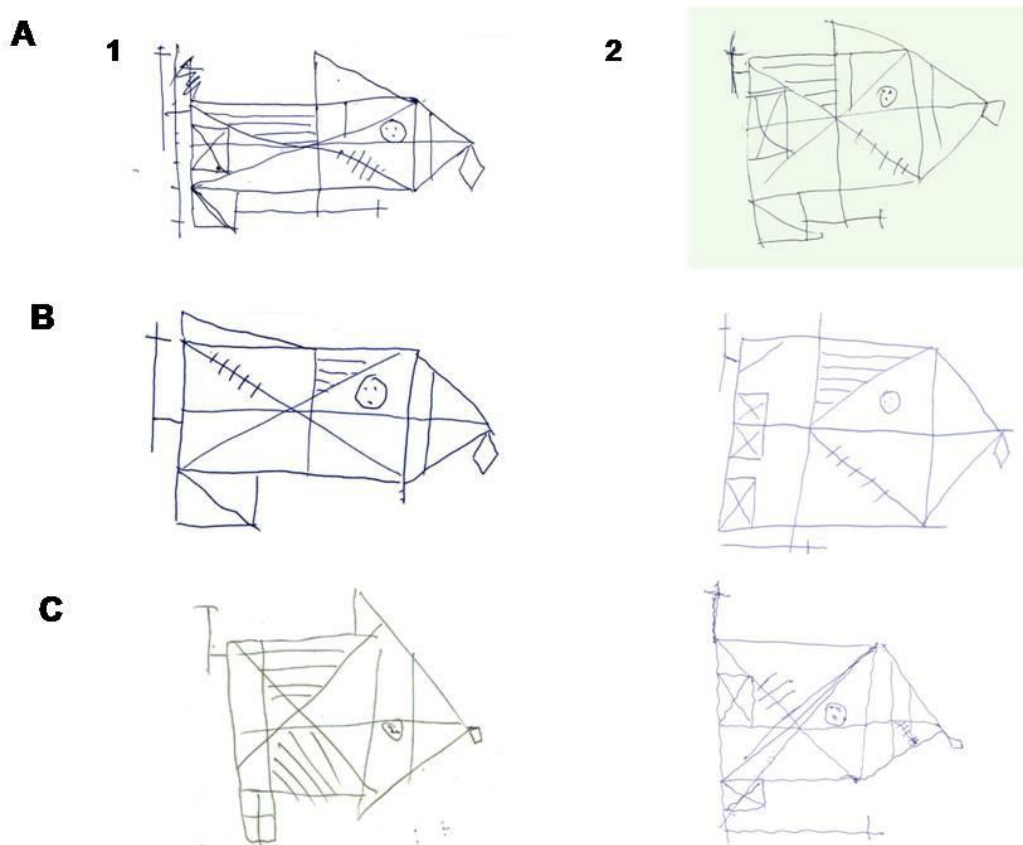
**10. táblázat. 5 évnél rövidebb betegségstartammal rendelkező Parkinson-kóros betegek demográfiai és neuropszichológiai adatainak összehasonlítása a betegségkezdet oldalosságának tükrében.**

	A betegség kialakulásának oldalossága						Statisztikai vizsgálat	
	Jobb (n=15)			Bal (n=15)				
	Medián	Percentilis 25	Percentilis 75	Medián	Percentilis 25	Percentilis 75	Mann-Whitney	Fisher's test
Kor -év	67,0	55,0	71,0	65,0	53,0	72,0	0,789	
Nem (férfi/nő)	11F/4N			11F/4N				1,000
Edukáció - év	12,0	11,0	14,0	13,0	13,0	16,0	0,142	
Betegség-időtartam - év	4,0	1,0	5,0	4,0	2,0	4,0	0,717	
R-pontszám	15,0	12,5	19,5	10,0	6,0	12,0	0,009	
L-pontszám	10,0	8,5	11,0	21,0	15,0	22,0	0,004	
Aszimmetria Index	0,320	0,163	0,540	-0,625	-0,857	-0,500	0,000	
LED -mg	515,0	200,0	950,0	800,0	250,0	1050,0	0,803	
UPDRS I	9,0	8,0	16,0	10,0	5,0	17,0	0,708	
UPDRS II	12,0	7,0	21,0	12,0	5,0	18,0	0,868	
UPDRS III	31,0	23,0	34,0	33,0	29,0	40,0	0,339	
UPDRS IV	3,0	2,0	5,0	2,0	0,0	4,0	0,205	
HYS (2/3 stádium)	12/3			11/4				0,333
MADRS	5,0	3,0	8,0	3,0	1,0	7,0	0,219	
MMSE Összpontszám	28,0	27,0	28,0	28,0	27,0	29,0	0,529	
ACE Összpontszám	86,0	81,0	88,0	87,0	84,0	91,0	0,270	
ACE Orientáció	10,0	9,0	10,0	10,0	10,0	10,0	0,133	
ACE Figyelem	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	0,301	
ACE Memória	28,0	24,0	30,0	28,0	25,0	31,0	0,930	
ACE Fluencia	10,0	9,0	12,0	11,0	8,0	12,0	0,627	
ACE Verbális	28,0	28,0	28,0	28,0	27,0	28,0	0,168	
ACE Térí-vizuális	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	0,979	
Mattis Összpontszám	139,0	136,0	143,0	141,0	135,0	142,0	0,867	
Mattis Figyelem	37,0	36,0	37,0	37,0	36,0	37,0	0,710	
Mattis Iniciáció	37,0	33,0	37,0	37,0	33,0	37,0	0,906	
Mattis Konstrukció	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	1,000	
Mattis Konceptualizáció	39,0	39,0	39,0	39,0	38,0	39,0	0,185	
Mattis Memória	24,0	23,0	25,0	23,0	22,0	25,0	0,491	
VNY/OM	3,0	2,7	3,0	3,0	2,0	3,0	0,791	
FAB	14,0	13,0	16,0	16,0	15,0	17,0	0,098	
ROC1	34,0	28,0	36,0	34,0	33,0	36,0	0,512	
ROC2	12,0	11,0	17,0	16,0	12,0	19,5	0,503	
LOR2	2,0	0,0	3,0	3,0	2,0	4,0	0,106	

*Rövidítések: ACE = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; FAB = Frontális Lebény Skála; HYS = Hoehn-Yahr Stádium; LED = Levodopa ekvivalens dózis; LOR2 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Loring-féle pontozási rendszer tükrében; L-score = UPDRS skála szerinti bal végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála; MDRS = Mattis Demencia Becslő Skála; MMSE = Mini-Mental Státusz Vizsgálat; ROC1 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt másolási feladata; ROC2 = a Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Taylor-féle pontozási rendszer tükrében; R-score = UPDRS skála szerinti jobb végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; UPDRS = Egyesített Parkinson Pontozóskála; VNY/OM = Verbális-nyelvi/Orientáció-memória hányados;*



Ezután került összehasonlításra a hosszú betegség-időtartamot mutató betegcsoport (>5 év). A demográfiai és klinikai adatok összehasonlítása (kor, nem, betegség-időtartam, UPDRS, HYS értékek, LED) ebben az esetben sem mutatott különbséget a bal és jobb indulású betegcsoport között. Az ROCF teszt standard analízise a Taylor-féle pontozási rendszer figyelembe vételével nem mutatott különbséget az RPD és LPD csoportok között a vizuális memória tekintetében. A Loring-féle pontozási rendszer alapján viszont kimutatható, hogy az LPD csoportba tartozó betegek az RPD csoporthoz viszonyítva szignifikánsan több térbeli hibát vétettek (3 és 2 pont medián érték,  $p=0.002$ ). A térbeli hibák (LOR2) és az Aszimmetria Index között enyhe, de erősen szignifikáns korreláció mutatkozott (korrelációs együttható  $=-0.624$ ,  $p<0.001$ , 4. ábra C része, , 5. ábra).



**5. ábra. Az ROC tesztben mutatott példarajzok.**

A. ROC figura másolása jobb- (A.1) és bal (A.2) indulású PK betegeknél. B. ROC teszt felidézési feladatában elkövetett tipikus térbeli hibák két jobb indulású (RPD) beteg esetében (pl. rossz térbeli elhelyezések, a jobb felső háromszög alakzat rossz elhelyezése). C. ROC teszt felidézési feladatában elkövetett tipikus térbeli hibák két bal indulású (LPD) beteg esetében (vízszintes vonalak repetíciója rossz irányban, rossz elhelyezések, gyémánt alakzat „száron lóg”, kisebb egységek egy nagyobb elembe való beépítése, kereszt ábra rossz elhelyezése).

**11. táblázat. 5 évnél hosszabb betegségstartammal rendelkező Parkinson-kóros betegek demográfiai és neuropszichológiai adatainak összehasonlítása a betegségkezdet oldalosságának tükrében.**

	A betegség kialakulásának oldalisége						Statisztikai vizsgálat	
	Jobb			Bal			Medián	Percentilis 25
	Medián	Percentilis 25	Medián	Percentilis 25	Medián	Percentilis 25		
Kor -év	63,0	57,0	70,0	64,0	58,0	68,0	,714	
Nem (férfi/nő)	12M/9F			15M/5F				,228
Edukáció - év	13,0	12,0	16,0	12,0	11,0	14,0	,221	
Betegség-időtartam -	10,0	9,0	13,0	12,0	7,5	14,0	,743	
R-pontszám	15,0	9,0	18,0	11,5	6,0	13,0	,065	
L-pontszám	9,0	6,0	13,0	15,5	13,0	21,0	,001	
Aszimmetria Index	0,3	0,2	0,5	-0,4	-0,7	-0,3	,000	
LED -mg	900,0	700,0	1200,0	774,0	435,0	1380,0	,473	
UPDRS I	11,0	6,0	14,0	13,5	9,0	17,5	,146	
UPDRS II	17,0	12,0	21,0	20,5	9,0	23,5	,531	
UPDRS III	36,0	24,0	38,0	33,5	26,0	50,5	,574	
UPDRS IV	6,0	4,0	8,0	5,0	2,0	10,0	,675	
HYS (2/3 stádium)	11/10			10/10				,879
MADRS	5,0	4,0	8,0	5,0	3,0	9,5	,854	
MMSE Összpontszám	28,0	28,0	29,0	28,0	27,0	28,5	,169	
ACE Összpontszám	85,0	83,0	89,0	88,0	79,5	91,0	,705	
ACE Orientáció	10,0	10,0	10,0	10,0	9,5	10,0	,626	
ACE Figyelem	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	,162	
ACE Memória	28,0	25,0	30,0	28,0	22,0	30,0	,910	
ACE Fluencia	9,0	8,0	11,5	10,0	8,0	12,0	,459	
ACE Verbális	28,0	27,5	28,0	27,0	27,0	28,0	,093	
ACE Térí-vizuális	4,0	3,5	4,5	4,0	3,0	5,0	,603	
Mattis Összpontszám	139,0	136,0	142,0	140,0	133,5	142,0	,753	
Mattis Figyelem	36,0	35,0	37,0	36,0	35,5	37,0	,989	
Mattis Iniciáció	37,0	34,0	37,0	37,0	31,5	37,0	,766	
Mattis Konstrukció	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	1,000	
Mattis Konceptualizáció	39,0	38,0	39,0	39,0	38,0	39,0	,622	
Mattis Memória	25,0	22,0	25,0	23,0	21,0	24,0	,081	
VNY/OM	3,0	2,0	3,0	3,0	2,0	3,0	,988	
FAB	15,0	14,0	16,0	14,5	13,0	15,0	,191	
ROC1	33,0	30,0	34,0	34,5	28,5	35,5	,124	
ROC2	15,0	13,0	19,0	14,0	8,0	17,0	,195	
LOR2	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0	4,5	,002	

*Rövidítések: ACE = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; FAB = Frontális Lebeny Skála; HYS = Hoehn-Yahr Stádium; LED = Levodopa ekvivalens dózis; LOR2 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Loring-féle pontozási rendszer tükrében; L-score = UPDRS skála szerinti bal végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; MADRS = Montgomery-Asberg Depresszió Becslő Skála; MDRS = Mattis Demencia Becslő Skála; MMSE = Mini-Mental Státusz Vizsgálat; ROC1 = Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt másolási feladata; ROC2 = a Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatán elért pontszám a Taylor-féle pontozási rendszer tükrében; R-score = UPDRS skála szerinti jobb végtagra vonatkozó motoros tünetek súlyossága; UPDRS = Egyesített Parkinson Pontozóskála; VNY/OM = Verbális-nyelvi/Orientáció-memória hányados;*

## **Konklúzió**

A Parkinson-kórban megjelenő aszimmetria egy behatóan tanulmányozott, ám még nem teljesen megértett jelenség. Számos tanulmány esetében, amely a betegségkezdet oldalisága és a kognitív funkcióromlás közti kapcsolatot próbálta feltérképezni, inkonzisztens eredményeket találunk. Mivel temporális lebeny epilepszia (TLE) esetében a vizuális memóriára irányuló neuropszichológiai tesztek is ellentmondó eredményeket hoztak, feltételezhetjük, hogy a felmerülő problémák egy része módszertani jellegű.

A leggyakrabban használt Rey-Osterrieth Komplex Figura teszt alkalmas mind a vizuo-térbeli konstrukciós, mind a vizuális memória képesség felmérésére [152-154]. Bár az ROFC teszt gyakorta használatos a klinikai gyakorlatban a hippocampális formációhoz köthető funkciók vizsgálatára, hasznossága viszont kérdéses maradt. Számos vizsgálat beszámolt az ROFC teszt alkalmazhatatlanságáról a neuropatológiás oldal meghatározásában [143, 145, 155-157]. Ezzel szemben a legújabb vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy nem maga az ROFC tesz, hanem az alkalmazott Taylor-féle pontozási rendszer az, amely érzéketlen a féltekei lateralizáltságra [139, 145]. A Loring, Lee and Meador által megalkotott új pontozási rendszer célja az volt, hogy megkülönböztethessék azokat a felidézési hibákat, amelyek gyakorta előfordulnak jobb TLE-s betegek esetében, viszont bal TLE-s betegek esetében nem fordulnak elő [151]. Frank és mtsai a Loring-féle pontozási rendszer validálásakor megállapították, hogy a jobb TLE-s betegek több térbeli hibát ejtenek, mint a bal TLE-s betegek [139].

Feltételezésünk szerint a Parkinson-kórban megjelenő lateralitás és a vizuális memória közti kapcsolatra vonatkozó vizsgálatok eredményeiben mutatkozó ellentmondások főként módszertani különbözőségeknek tudhatók be. A Taylor-féle pontozási rendszer szerint ponttal értékelendő a megrajzolt figurális elemek pontossága (talán célravezetőbb lenne a "figurális memória" kifejezés használata a vizuális memória helyett) és azok pontos elhelyezése a komplex ábrán ("téri memória" komponens). Ezzel szemben a Loring-féle pontozási rendszer leginkább a téri memóriát célozza meg, ám olyan hibák elkövetése, mint a rossz elhelyezés, részletek hiánya, torzítások, vagy helytelen méretezések azt jelzik, hogy a figurális memória is hatással lehet ezen terület működésére.

Munkánk során összehasonlítottuk a Taylor- és Loring-féle pontozási rendszert Parkinson-kóros betegek esetében. A különböző, kognícióra hatást gyakorló faktorok kiküszöbölése érdekében vizsgálatunkban csak jobb kezes Parkinson-kóros betegek

vehettek részt, akiknél nem volt jelen depresszió és demencia. Verreyt és mtsai [128] ajánlása alapján a betegek motoros tünetei szerinti jobb és bal indulású csoportokba osztásánál nem csak az Aszimmetria Indexet vettük figyelembe, hanem a kórelőzményben szereplő, első motoros tünetek megjelenésénél jelentkező aszimmetriára vonatkozó adatokat, valamint az UPDRS skála pontszámaiban megmutató, jobb és bal oldal közötti különbséget is (2 pontos különbség az egyik oldal javára az UPDRS skálán). A vizsgálatban részt vett összes Parkinson-kóros betegnél a fent említett három indikátor konzisztens eredményeket mutatott a csoportokba való osztás során.

Más, korábbi eredményekhez hasonlóan [128] eredményeink nem mutattak különbséget a Taylor-féle pontozási rendszer szerint mért ROFC blokkok sikeres felidezésében az LPD és RPD csoportok között. Ezzel ellentétben, a Loring-féle pontozási rendszer szerint a bal oldalindulású Parkinson-kóros betegek szignifikánsan több térbeli hibát ejtettek az ROFC teszt késleltetett felidézési feladatában, mint az RPD betegek, és a térbeli hibák száma szignifikáns korrelációt mutatott az Aszimmetria Indexel (4. ábra).

Mivel korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az újonnan diagnosztizált és gyógyszeres kezelés alatt nem álló Parkinson-kóros betegek esetében nem figyelhető meg különbség a jobb és bal oldalindulás és a téri-vizuális képességek között [135, 136], ezért vizsgálatunkban alcsoport-analízist végeztünk a maximálisan 5 éves betegség-időtartamot mutató betegcsoporton. A maximálisan 5 éves betegség-időtartam meghatározására azért volt szükség, mert ez idő után a betegség egy előrehaladottabb fázisba vált, melynek jellemzője a motoros fluktuáció [158], továbbá, mert 5 éves betegség-időtartam elteltével pontosabb diagnózis adható a betegség meglétéről [7]. Emellett, a betegvizsgálat tapasztalt, mozgásos rendellenességekre specializálódott szakorvosok által történt, a betegek egyikénél sem volt jelen Parkinson-kórhoz hasonló atipikus tünet, melyeknek meglétét figyelembe kellett venni a rövid betegség-időtartamot mutató csoport esetében. Meglepő módon a maximálisan 5 éves betegség-időtartamot mutató betegek esetében a tünetek megjelenésének oldalisága nincs hatással az ROFC teszt felidézési feladatában ejtett téri-vizuális hibákkal (LOR2 értékek).

Mivel a Loring-féle pontozási rendszer érzékeny a jobb hippocampális formációban jelentkező diszfunkciók detektálására, ezért feltételezhető az LPD csoport esetében jobb temporális lebeny patológia. Mivel ez a különbség 5 évnél kevesebb betegség-időtartammal rendelkező betegek esetében nem kimutatható,

feltételezhetjük, hogy a téri-vizuális memória működéséért felelős agyi struktúrák károsodása a betegség későbbi szakaszában jelentkezik.

Számos vizsgálati eredmény beszámolt a téri-vizuális munkamemória és figyelem károsodásáról Parkinson-kór esetében [159-161]. Braak állítása szerint a betegség előrehaladtával a mesolimbikus struktúrák károsodása figyelhető meg (4-6 stádium) [162], és emellett hippocampális atrófia is kialakulhat [163]. Ezek a változások korrelációt mutatnak a verbális és vizuális memória károsodásával Parkinson-kórban [164]. Mivel a Loring-féle pontozó rendszer ROFC teszt esetében érzékenynek mutatkozott a jobb hippocampális formáció diszfunkcióira, feltételezhető, hogy az LPD betegek esetében számottevőbb a jobb hippocampális formáció diszfunkciója, mint az RPD beteg esetében. Jövőbeli munkánk célja lehet a jobb hippocampus atrófiájának és diszfunkciójának vizuális memóriára gyakorolt hatása közötti kapcsolat meghatározása Parkinson-kórban.

Érdekes tény, hogy vizsgálatunk során nem tapasztaltunk különbséget az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat és Mattis Demencia Becslő Skála téri-vizuális alszálláiban az RPD és LPD csoportok között. Ez talán annak köszönhető, hogy az ACE és MDRS tesztek téri-vizuális alszállái nem a feladatok során elkövetett hibák számára fókuszálnak, mivel ezen tesztek kifejlesztésének fő célja a demenciát érintő főbb kognitív változások detektálása.

Vizsgálatunk fő következtetése szerint a Parkinson-kórban megjelenő tünetek lateralitása és aszimmetriája hatással van a betegek téri-vizuális képességeire, és ennek súlyossága szoros összefüggést mutat az aszimmetria mértékével, és a betegség meglétének időtartamával. Azonban elővigyázatosnak kell lennünk az alkalmazott tesztbateriák kiválasztásánál, és az egyéb klinikai faktorok figyelembe vételénél (pl. kezesség és betegség-időtartam) annak érdekében, hogy megbízható és következetes eredmények szülessenek.

## ***KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS***

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőimnek, dr. Karádi Kázmérnak és dr. Kovács Norbertnek, akik szakmai tapasztalatukkal, emberségükkel, folyamatos támogatásukkal nagyban hozzájárultak értekezésem és publikációim elkészítéséhez. Köszönöm folyamatos segítségüket, valamint a klinikai gyakorlatban való részvétel lehetőségét, amely nagyban hozzájárult szakmai fejlődésemhez, és a neuropszichológia iránti elköteleződésemhez. Hálás vagyok a közös munkáért és iránymutatásért, amit az elmúlt évek során tőlük kaptam. Köszönettel tartozom prof. dr. Kállai Jánosnak, aki szakmai tapasztalatával, tanácsaival segítette munkámat. Köszönetemet szeretném kifejezni Weintraut Ritának bátorításáért, támogatásáért, amely az elmúlt időszakban munkámat végig kísérte. Köszönöm Darnai Gergelynek, hogy barátként és kollégaként segített az évek során. Külön köszönöm Takács Katalin és Balázs Éva ápolónőknek a betegvizsgálatok során nyújtott segítségüket. Köszönettel tartozom a Neurológiai Klinika és Magatartástudományi Intézet minden kedves munkatársának, akiktől az elmúlt évek során oly sok segítséget kaptam. Végül, de nem utolsó sorban köszönet családomnak és barátaimnak állandó támogatásukért és türelmükért, ami nagyban segített céloom elérésében.

# ***PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK***

## **A tézisek alapjául szolgáló folyóiratcikkek**

1. Tivadar Lucza\*, Kázmér Karádi\*, János Kállai, József Janszky, Sámuel Komoly, Norbert Kovács (2015) Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease. *Behavioral Neurology*, p. 983606.  
IF: 1,642
2. Lucza Tivadar, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Janszky József, Kállai János, Makkos Attila, Kovács Márton, Weintraut Rita, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert (2015) Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. Összefoglaló közlemény. *Orvosi Hetilap*, 156:(23) pp. 915-926.  
IF: 0 (2015-ben impakt faktorra rendelkezik)
3. Kázmér Karádi, Tivadar Lucza, Zsuzsanna Aschermann, Sámuel Komoly, Gabriella Deli, Edit Bosnyák, Péter Ács, Réka Horváth, József Janszky, Norbert Kovács (2015) Visuospatial impairment in Parkinson's disease: The role of laterality. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 20 (1), 112-127.  
IF: 1,312

Összesített impakt faktor: 2,954

Független idézetek száma: 0

## **A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk**

1. Lucza Tivadar, Feldmann Ádám (2013) A memória és zavarai (procedurális). Neurológiai TÁMOP -4.1.2.A/11-0094 (könyvfejezet, oktatási segédanyag)
2. Tivadar Lucza, Ádám Feldmann (2013) Memory and its disorders (procedural). Neurológiai TÁMOP -4.1.2.A/11-0094 (könyvfejezet, oktatási segédanyag, angol nyelvű)
3. Tivadar Lucza, Ádám Feldmann (2013) Das Gedächtnis und seine Störungen (prozedurale). Neurológiai TÁMOP -4.1.2.A/11-0094 (könyvfejezet, oktatási segédanyag, német nyelvű)
4. Kázmér Karádi, József Janszky, Csilla Gyimesi, Zsolt Horváth, Tivadar Lucza, Tamás Dóczi, János Kállai, Hajnalka Ábrahám (2012) Correlation between calbindin expression in granule cells of the resected hippocampal dentate gyrus

and verbal memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 25:(1) pp. 110-119.

IF: 1,844; Független idézettség: 4

5. Beáta Kaszás, Norbert Kovács, Balás, I., János Kállai, Zsuzsanna Aschermann, Zsuzsanna Kerekes, Sámuel Komoly, Ferenc Nagy, József Janszky, Tivadar Lucza, Kázmér Karádi **(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 & Related Disorders*, 18(5), pp 553-556.

IF: 3,274, Független idézettség: 5

6. Anna Altbäcker, Enikő Plózer, Gergely Darnai, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Szilvia Anett Nagy, Tivadar Lucza, Attila Schwarcz, Tamás Kőszegi, Norbert Kovács, Sámuel Komoly, József Janszky & Zsófia Clemens **(2014)** Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults. *Nutritional Neuroscience*, 17 (6), pp 284-288.

IF: 2,114; Független idézettség: 2

7. Enikő Plózer, Anna Altbäcker, Gergely Darnai, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Szilvia Anett Nagy, Attila Schwarcz, Tamás Kőszegi, Gábor László Woth, Tivadar Lucza, Norbert Kovács, Sámuel Komoly, Zsófia Clemens & József Janszky **(2014)** Intracranial volume inversely correlates with serum 25(OH)D level in healthy young women. *Nutritional Neuroscience*, 18 (1), pp 37-40.

IF: 2,114; Független idézettség: 1

8. Darnai Gergely, Plózer Enikő, Altbäcker Anna, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Kőszegi Tamás, Nagy Szilvia, Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Janszky József, Clemens Zsófia **(2015)** The relationship between serum cholesterol and verbal memory may be influenced by body mass index (BMI) in young healthy women *Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience* (megjelenés alatt)

Összesített impakt faktor: 9,346

Független idézetek száma: 12

### **A tézisekhez kapcsolódó prezentációk**

1. Karádi Kázmér, Kaszás Beáta, Balás István, Aschermann Zsuzsanna, Hermann Zs, Komoly Sámuel, Nagy Ferenc, Kállai János, Kerekes Zsuzsanna, Lucza Tivadar, Janszky József, Kovács Norbert **(2012)** *Parkinson-kórban kialakuló dementia diagnosztikájában alkalmazott szűrőtesztek specifikusságának és*



*érzékenységek összehasonlító vizsgálata.* Magyar Tudományos Parkinson Társaság konferenciája. Budapest, 2012. június 1–2. (előadás)

2. Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Deli Gabriella, Bosnyák Edit, Ács Péter, Horváth Réka, Karádi Kázmér **(2014)** *Montreal Kognitív Felmérés teszt (MOCA) érzékenységek és specificitásának vizsgálata Parkinson-kórban fellépő demencia szűrésében.* Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája (május 23-24., Budapest) (előadás)
3. Karádi Kázmér, Lucza Tivadar, Aschermann Zsuzsanna, Deli Gabriella, Bosnyák Edit, Ács Péter, Horváth Réka, Kovács Norbert **(2014)** *Vizuo-térbeli memória romlása Parkinson-kórban: A lateralitás szerepe.* Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, 2014. május 23-24., Budapest (előadás)
4. Norbert Kovács, Tivadar Lucza, Zsuzsanna Aschermann, Sámuel Komoly, Gabriella Deli, Péter Ács, Edit Bosnyák, József Janszky, Réka Horváth, Kázmér Karádi **(2014)** *Visuospatial impairment in Parkinson' disease: The role of laterality and disease-duration.* MDS 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2014. június 8-12, Stockholm, Svédország. (poszter prezentáció)
5. Tivadar Lucza, Norbert Kovács, Rita Weintraut, Zsuzsanna Aschermann, Réka Horváth, Gabriella Deli, Péter Ács, János Kállai, Sámuel Komoly, Kázmér Karádi **(2014)** *Comparison of Beck Depression Inventory and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in patients with Parkinson's Disease.* The 10th International Congress of Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders, Nice, France. (poszter prezentáció)
6. Rita Weintraut, Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Gabriella Deli, Tivadar Lucza, János Kállai, Sámuel Komoly, Kázmér Karádi **(2014)** *The Cognitive Profile in Parkinson's Disease. The Association Between Motor Subtypes and Cognitive Performace.* The 10th International Congress of Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders, Nice, France. (poszter prezentáció)
7. Norbert Kovács, Tivadar Lucza, Zsuzsanna Aschermann, Sámuel Komoly, József Janszky, Katalin Horváth, Kázmér Karádi **(2014)** *Sensitivity and Specificity of Montreal Cognitive Assessment for Diagnosing Mild Neurocognitive Impairment*

*in Parkinson's Disease. The 10th International Congress of Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders, Nice, France.*  
(poszter prezentáció)

8. Norbert Kovács, Gabriella Deli, Tivadar Lucza, Edit Bosnyák, Sámuel Komoly, József Janszky, Zsuzsanna Aschermann, Réka Horváth, Péter Ács, Kázmér Karádi **(2014)** *Relationship between side of onset and number of spatial errors measured by Rey-Osterrieth complex figure test in Parkinson's disease.* Joint Congress of European Neurology, Isztambul, Törökország (poszter)
9. Kállai János, Kincses Péter, Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Weintraut Rita, Aschermann Zsuzsanna, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér **(2015)** *Testséma és téri tájékozódási zavarok Parkinson betegségben szenvedő személyeknél.* Lélek-net a léleknek: Az ember a változó technikai közegek világában: A Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése. Eger, 2015. május 28-30. (előadás)
10. Weintraut Rita, Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Deli Gabriella, Horváth Réka, Lucza Tivadar, Kállai János, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér **(2015)** *Kognitív profil Parkinson-kórban, a motoros tünetek és a kognitív teljesítmény közötti kapcsolat.* Lélek-net a léleknek: Az ember a változó technikai közegek világában: A Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése. Eger, 2015. május 28-30. (előadás)
11. Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Weintraut Rita, Aschermann Zsuzsanna, Horváth Réka, Deli Gabriella, Ács Péter, Kállai János, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér **(2015)** *A Beck Depresszió Kérdőív és a Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála összehasonlítása Parkinson-kóros betegek körében.* Lélek-net a léleknek: Az ember a változó technikai közegek világában: A Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése. Eger, 2015. május. 28-30. (előadás)

### **A tézisekhez nem kapcsolódó prezentációk**

1. Lucza Tivadar, Karádi Kázmér **(2011)** *Mentális forgatási stratégiák nemi különbségének vizsgálata egyetemista populáción.* XI. Magatartástudományi Napok (2011. június 28-29, Gödöllő) (poszter prezentáció)

2. Lucza Tivadar **(2011)** *Szín és agresszió: kiválthat-e agresszív viselkedést a sötét színű játékosmez?* IV. Tehetséggondozás a pszichológiában konferencia (2011. október 13., Pécs) (előadás)
3. Lucza Tivadar, Darnai Gergely, Plózer Enikő, Altbäcker Anna, Karádi Kázmér **(2012)** *Mentális forgatási képesség és agytérfogat összefüggésének nemi összehasonlító vizsgálata.* XII. Magatartástudományi Napok (2012. június 14-15. Szeged) (poszter prezentáció)
4. Lucza Tivadar, Darnai Gergely, Plózer Enikő, Altbäcker Anna, Janszky József, Orsi Gergely, Perlaki Gábor, Karádi Kázmér **(2013)** *Agyi morfológia és mentális forgatási stratégiák kapcsolata.* XIII. Magatartástudományi Napok (2013. június 20-21., Debrecen) (poszter prezentáció)
5. Tivadar Lucza, Gergely Darnai, Enikő Plózer, Anna Altbäcker, József Janszky, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, Kázmér Karádi **(2014)** *Relationship between brain morphometry and mental rotation strategies.* Conference of Experimental Psychologists (2014. március 30 - április 2., Giessen, Németország) (poszter prezentáció)
6. Kerekes Zsuzsanna, Péter Lilla, Szántó Ildikó, Lucza Tivadar **(2015)** *A fogászati félelem, szorongásmutatók és a prevenció munkája összefüggései kisiskolásoknál.* Lélek-net a léleknek: az ember a változó technikai közegek világában: a Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése. Eger, 2015. május. 28-30. (poszter prezentáció)

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] *Bereczki D (2010)* The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 290-293.
- [2] *Hidasi E (2010)* A Parkinson-kór modern szemlélete [The up-to-date approach of parkinson's disease]. *Lege artis medicinae* 20, 825-829.
- [3] *Quinn N (1995)* Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *Bmj* 310, 447-452.
- [4] *Akhtar RS, Stern MB (2012)* New concepts in the early and preclinical detection of Parkinson's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 12, 1429-1438.
- [5] *Horvath K, Aschermann Z, Komoly S, Kovacs A, Kovacs N (2014)* Tardív szindrómák kezelési lehetőségei [Treatment of tardive syndromes.]. *Psychiatr Hung* 29, 214-224.
- [6] *Szirmai I (2011)* Vascularis vagy "lower body parkinsonizmus". Egy diagnózis tündöklése és bukása [Vascular or "lower body parkinsonism". Rise and fall of one diagnosis]. *Ideggyogy Sz* 64, 385-393.
- [7] *Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK (2003)* Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 18, 467-486.
- [8] *Rihmer Z, Gonda X, Döme P (2014)* Depression in Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 67, 229-236.
- [9] *Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW (2011)* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 10, 415-423.
- [10] *Montgomery EB, Jr. (2010)* The delayed-start study in Parkinson disease: can't satisfy everyone: Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? *Neurology* 75, 1943; author reply 1944-1945.
- [11] *Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2006)* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 13, 1170-1185.
- [12] *Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH (2003)* Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 54, 235-238.
- [13] *Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2006)* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of

the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 13, 1186-1202.

- [14] *Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR (2011)* Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 26, 90-99.
- [15] *Dusek P, Buskova J, Ruzicka E, Majerova V, Srp A, Jech R, Roth J, Sonka K (2010)* Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 33, 186-190.
- [16] *Poletti M, Bonuccelli U (2012)* Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status. *J Neurol* 259, 2269-2277.
- [17] *Aschermann Z, Kovacs N, Komoly S (2013)* Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: Lehetőségek 2013-ban [Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson disease: possibilities in 2013]. *Ideggyogy Sz* 66, 209-210.
- [18] *Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczy T, Komoly S (2009)* Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. [Deep brain stimulation: a new perspective in the treatment of movement disorders] *Lege artis medicinae* 19, 119-126.
- [19] *Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczy T, Janszky J, Illés Z, Aschermann Z, Tasnádi E, Nagy F, Pfund Z, Bóné B, Bosnyák E, Kuliffay Z, Szijjártó G, Kovács N (2012)* DISZTÓNIA KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL: 40 ESET TAPASZTALATAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA. *Ideggyogy Sz* 65, 249-260.
- [20] *Janszky J, Balás I, Kovács N (2011)* Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. *Ideggyogy Sz* 64, 317-320.
- [21] *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.
- [22] *Deuschl G, Schade-Brittinger C, Agid Y (2013)* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368, 2038.
- [23] *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.
- [24] *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.

- [25] *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.
- [26] *Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Bosnyák E, Kovács N (2014)* KORÁBBAN ÉS HATÉKONYABBAN: A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE A MUNKAKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉBEN [Earlier and more efficiently: The role of deep brain stimulation for Parkinson's disease preserving the working capabilities]. *Ideggyogy Sz* 67, közlésre elfogadva.
- [27] *Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G (2013)* Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában [Treatment possibilities in advanced Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 66, 365-371.
- [28] *Klivenyi P, Vecsei L (2014)* Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok [Clinical studies with levodopa/carbidopa intestinal gel]. *Ideggyogy Sz* 67, 5-8.
- [29] *Kovács N, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Janszky J, Komoly S (2014)* Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre [The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 67, 245-250.
- [30] *Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR (2009)* Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 24, 1-14.
- [31] *Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M (2007)* Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 22, 451-460; quiz 600.
- [32] *Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N (2013)* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD002817.
- [33] *Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balázs E, Kovács N (2010)* The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 25, 2311-2317.
- [34] *Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V (2012)* Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 25, 208-214.
- [35] *Kovács N (2014)* Parkinson-kór a gyakorló orvosok szemszögéből. *Lege artis medicinae* 24, 406-414.
- [36] *Parkinson J (2002)* An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, 223-236; discussion 222.
- [37] *Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, Nombela C, Winder-Rhodes S, Evans JR, Rowe JB, Mollenhauer B, Kruse N, Hudson G, Chinnery PF, O'Brien JT, Robbins TW, Wesnes K, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ (2014)* Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology* 82, 308-316.
- [38] *Pfeiffer HC, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L (2014)*

- Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 129, 307-318.
- [39] *Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH (2014)* The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 634-650.
- [40] *Poletti M, Emre M, Bonuccelli U (2011)* Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17, 579-586.
- [41] *Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T (2010)* Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 68, 855-864.
- [42] *Karadi K, Lucza T, Aschermann Z, Komoly S, Deli G, Bosnyak E, Acs P, Horvath R, Janszky J, Kovacs N (2015)* Visuospatial impairment in Parkinson's disease: the role of laterality. *Laterality* 20, 112-127.
- [43] *Sanyal J, Banerjee TK, Rao VR (2014)* Dementia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease from India: a 7-year prospective study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29, 630-636.
- [44] *Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM (2011)* Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1033-1037.
- [45] *Balzer-Geldsetzer M, Costa AS, Kronenburger M, Schulz JB, Roske S, Spottke A, Wullner U, Klockgether T, Storch A, Schneider C, Riedel O, Wittchen HU, Seifried C, Hilker R, Schmidt N, Witt K, Deuschl G, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Liepelt-Scarfone I, Graber-Sultan S, Berg D, Gasser T, Kalbe E, Bodden M, Oertel WH, Dodel R (2011)* Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology* 37, 168-176.
- [46] *Marder K (2010)* Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 Suppl 1, S110-116.
- [47] *Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P (2003)* Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60, 387-392.
- [48] *Martinez-Horta S, Kulisevsky J (2011)* Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *J Neural Transm* 118, 1185-1190.
- [49] *Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K (2006)* Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 21, 1343-1349.
- [50] *Palavra NC, Naismith SL, Lewis SJ (2013)* Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurol Res Int* 2013, 576091.
- [51] *Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczy TP, Komoly S (2009)* Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege artis medicinae* 19, 119-126.
- [52] *American Psychiatric Association (2000)* Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- [53] *Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA,*

- Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 22, 1689-1707; quiz 1837.*
- [54] *Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M (2007) Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. Mov Disord 22, 2314-2324.*
- [55] *Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M (2012) Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord 27, 349-356.*
- [56] *Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, Serrano-Duenas M, Carod Artal FJ, Rojo Abuin JM, Aarsland D (2011) Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. Parkinsonism Relat Disord 17, 621-624.*
- [57] *Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, Schmand BA, Troster AI, Burn DJ, Litvan I (2014) Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. J Parkinsons Dis 4, 131-137.*
- [58] *Hobson P, Meara J (2015) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. Int J Geriatr Psychiatry.*
- [59] *Domellof ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E (2015) Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. Acta Neurol Scand.*
- [60] *Szeto JY, Mowszowski L, Gilat M, Walton CC, Naismith SL, Lewis SJ (2015) Assessing the utility of the Movement Disorder Society Task Force Level 1 diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 21, 31-35.*
- [61] *American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.*
- [62] *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.*
- [63] *Chou KL, Amick MM, Brandt J, Camicioli R, Frei K, Gitelman D, Goldman J, Growdon J, Hurtig HI, Levin B, Litvan I, Marsh L, Simuni T, Troster AI, Uc EY (2010) A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. Mov Disord 25, 2501-2507.*
- [64] *Feher EP, Mahurin RK, Doody RS, Cooke N, Sims J, Pirozzolo FJ (1992) Establishing the limits of the Mini-Mental State Examination of 'subtests'. Arch Neurol 49, 87-92.*
- [65] *Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a*



- brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53, 695-699.
- [66] *Volosin M, Janacsek K, Nemeth D (2013)* A Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) magyar nyelvű adaptálása egészséges, enyhe kognitív zavarban és demenciában szenvedő idős személyek körében [Hungarian version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for screening mild cognitive impairment]. *Psychiatr Hung* 28, 370-392.
- [67] *Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B (2008)* The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 1043-1046.
- [68] *Kandiah N, Zhang A, Cenina AR, Au WL, Nadkarni N, Tan LC (2014)* Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 1145-1148.
- [69] *Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ (2010)* The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 75, 1717-1725.
- [70] *van Steenoven I, Aarsland D, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Rick J, Chahine LM, Dahodwala N, Trojanowski JQ, Roalf DR, Moberg PJ, Weintraub D (2014)* Conversion between mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and dementia rating scale-2 scores in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 1809-1815.
- [71] *Chou KL, Lenhart A, Koeppe RA, Bohnen NI (2014)* Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 1076-1080.
- [72] *Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, Tang-Wai DF, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Kennedy N, Marshall FJ, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast BT, Gerstenecker AT, Weintraub S, Duff-Canning S (2013)* Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 28, 626-633.
- [73] *McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH (2012)* Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27, 1173-1177.
- [74] *Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, McDonald C, Brown SJ, Sillanpaa M, Shults C (1999)* Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12, 180-188.
- [75] *Kovács N, Nagy F, Janszky J, Komoly S, Dóczi T, Balás I (2011)* Mély agyi stimuláció szerepe a mozgászavarok kezelésében. *MAGYAR ORVOS* 19, 32-34.
- [76] *Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, Song DD, Liu L, Filoteo JV (2014)* The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 627-631.
- [77] *Matteau E, Dupre N, Langlois M, Provencher P, Simard M (2012)* Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 25, 100-106.
- [78] *Villeneuve S, Rodrigues-Brazete J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF*

- (2011)** Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 210-217.
- [79] *Kincses P, Kovács N, Karádi K, Kállai J (2015)* A Parkinson-kór biopszichoszociális ellátásának kritikus kérdései. *Orv Hetil* 156, 472-478.
- [80] *Schlusser Covell GE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, Woodruff BK, Geda YE, Caselli RJ, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM (2015)* Physical activity level and future risk of mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic. *Neurologist* 19, 89-91.
- [81] *Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, Gu Y, Stern Y (2011)* Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry* 19, 471-481.
- [82] *Grande G, Vanacore N, Maggiore L, Cucumo V, Ghiretti R, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Clerici F (2014)* Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: a cohort study. *J Alzheimers Dis* 39, 833-839.
- [83] *Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C (2002)* Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 708-712.
- [84] *Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW (2010)* Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 9, 1200-1213.
- [85] *Larsson V, Engedal K, Aarsland D, Wattmo C, Minthon L, Londos E (2011)* Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32, 227-234.
- [86] *Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R (2012)* Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD006504.
- [87] *Devos D, Moreau C, Maltete D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, Defer G, Ouk T, Azulay JP, Krystkowiak P, Witjas T, Delliaux M, Destee A, Duhamel A, Bordet R, Defebvre L, Dujardin K (2014)* Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 668-674.
- [88] *Langenbahn DM, Ashman T, Cantor J, Trott C (2013)* An evidence-based review of cognitive rehabilitation in medical conditions affecting cognitive function. *Arch Phys Med Rehabil* 94, 271-286.
- [89] *Cerasa A, Quattrone A (2015)* The effectiveness of cognitive treatment in patients with Parkinson's disease: A new phase for the neuropsychological rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 165.
- [90] *Reuter I, Mehnert S, Sammer G, Oechsner M, Engelhardt M (2012)* Efficacy of a multimodal cognitive rehabilitation including psychomotor and endurance training in Parkinson's disease. *J Aging Res* 2012, 235765.
- [91] *Kalbe E, Kessler J (2015)* Task force WANTED: Many reasons to promote research on cognitive rehabilitation to prevent, delay, and treat cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*

21, 166-167.

- [92] *Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008)* Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 64 Suppl 2, S81-92.
- [93] *Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Troster AI, Weintraub D (2011)* MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 26, 1814-1824.
- [94] *Folstein MF, Robins LN, Helzer JE (1983)* The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 40, 812.
- [95] *Egerhazi A (2008)* [The early diagnosis and differential diagnosis of Alzheimer's disease with clinical methods]. *Orv Hetil* 149, 2433-2440.
- [96] *Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992)* The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40, 922-935.
- [97] *Magloczky E, Janka Z (1988)* Assessment of dementia in social welfare homes: Applicability of the Mini-Mental State test. *Szoc Gond* 1, 76-87.
- [98] *Reyes MA, Lloret SP, Gerscovich ER, Martin ME, Leiguarda R, Merello M (2009)* Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 16, 142-147.
- [99] *Komadina NC, Terpening Z, Huang Y, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJ (2011)* Utility and limitations of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 349-357.
- [100] *Mattis S (1976)* Mental Status examination for organic mental syndrome in the elderly patient In *Geriatric psychiatry*, Bellack L, Karusu TB, eds. Grune & Stratton, New York, pp. 77-121.
- [101] *Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martinez-Corral M (2008)* Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 1546-1550.
- [102] *Di Virgilio G, Leroy A, Cunin P, Mahieux F, Bachoud-Levi A, Fenelon G (2007)* The Mini Mental Parkinson brief cognitive test: comparison with the Mattis dementia rating scale in 289 patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, S90.
- [103] *Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D (2009)* Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 73, 1738-1745.
- [104] *Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, Nasreddine ZS (2014)* Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 62, 679-684.
- [105] *Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, Moberg PJ, Wilkinson JR, Hurtig HI, Stern MB, Weintraub D (2009)* Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am*

Geriatr Soc 57, 304-308.

- [106] *Larner AJ (2013)* Comparing diagnostic accuracy of cognitive screening instruments: a weighted comparison approach. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 3, 60-65.
- [107] *Zahodne LB, Young S, Kirsch-Darrow L, Nisenzon A, Fernandez HH, Okun MS, Bowers D (2009)* Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson disease. *Mov Disord* 24, 677-683.
- [108] *Montgomery SA, Asberg M (1979)* A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382-389.
- [109] *Stacho L, Dudás R, Ivady R, Kothencz G, Janka Z (2003)* Addenbrooke's Cognitive Examination: Developing the Hungarian version. *Psychiatr Hung* 18, 226-240.
- [110] *Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR (2000)* A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 55, 1613-1620.
- [111] *Hoehn MM, Yahr MD (1967)* Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427-442.
- [112] *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.
- [113] *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.
- [114] *R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Accessed January 5, 2015.*
- [115] *Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Muller M (2011)* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12, 77.
- [116] *Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romanets SR, Latreille V, Panisset M, Montplaisir J, Postuma RB (2014)* Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 83, 1253-1260.
- [117] *Karlawish J, Cary M, Moelter ST, Siderowf A, Sullo E, Xie S, Weintraub D (2013)* Cognitive impairment and PD patients' capacity to consent to research. *Neurology* 81, 801-807.
- [118] *Chen L, Yu C, Fu X, Liu W, Hua P, Zhang N, Kuo S (2013)* Using the Montreal Cognitive Assessment Scale to screen for dementia in Chinese patients with Parkinson's Disease. *Shanghai Arch Psychiatry* 25, 296-305.
- [119] *Ohta K, Takahashi K, Gotoh J, Yamaguchi K, Seki M, Nihei Y, Iwasawa S, Suzuki N*

- (2014)** Screening for impaired cognitive domains in a large Parkinson's disease population and its application to the diagnostic procedure for Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4, 147-159.
- [120] *Hu MT, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, Talbot K, Ebmeier KP, Mackay CE, Ben-Shlomo Y (2014)* Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord* 29, 351-359.
- [121] *Djaldetti R, Ziv I, Melamed E (2006)* The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 796-802.
- [122] *Kalmar Z, Kovacs N, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J (2011)* Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 66, 220-226.
- [123] *Barrett MJ, Wylie SA, Harrison MB, Wooten GF (2011)* Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1122-1124.
- [124] *van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM (2012)* Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 27, 206-210.
- [125] *Munhoz RP, Espay AJ, Morgante F, Li JY, Teive HA, Dunn E, Gallin E, Litvan I (2013)* Long-duration Parkinson's disease: role of lateralization of motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 77-80.
- [126] *Herve PY, Zago L, Petit L, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2013)* Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends Cogn Sci* 17, 69-80.
- [127] *Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008)* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23, 837-844.
- [128] *Verreyt N, Nys GM, Santens P, Vingerhoets G (2011)* Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. *Neuropsychol Rev* 21, 405-424.
- [129] *Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, Rodriguez RL, Bowers D, Fernandez HH (2009)* Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord* 15, 315-317.
- [130] *Blonder LX, Gur RE, Gur RC (1989)* The effects of right and left hemiparkinsonism on prosody. *Brain Lang* 36, 193-207.
- [131] *Blonder LX, Gur RE, Gur RC, Saykin AJ, Hurtig HI (1989)* Neuropsychological functioning in hemiparkinsonism. *Brain Cogn* 9, 244-257.
- [132] *Amick MM, Grace J, Chou KL (2006)* Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance. *J Int Neuropsychol Soc* 12, 736-740.
- [133] *Foster PS, Drago V, Crucian GP, Skidmore F, Rhodes RD, Shenal BV, Skoblar B, Heilman KM (2010)* Verbal and visuospatial memory in lateral onset Parkinson disease: time is of the essence. *Cogn Behav Neurol* 23, 19-25.
- [134] *Poletti M, Bonuccelli U (2013)* Acute and chronic cognitive effects of levodopa

and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3, 101-113.

- [135] *Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Giuntini M, Mazzucchi S, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U (2013)* The relationship between motor symptom lateralization and cognitive performance in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 35, 124-131.
- [136] *Erro R, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K, Giordano F, Moccia M, Barone P, Pellecchia MT (2013)* Side of onset does not influence cognition in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 256-259.
- [137] *Foster PS, Drago V, Mendez K, Witt JC, Crucian GP, Heilman KM (2013)* Mood disturbances and cognitive functioning in Parkinson's disease: the effects of disease duration and side of onset of motor symptoms. *J Clin Exp Neuropsychol* 35, 71-82.
- [138] *Luzzi S, Pesallaccia M, Fabi K, Muti M, Viticchi G, Provinciali L, Piccirilli M (2011)* Non-verbal memory measured by Rey-Osterrieth Complex Figure B: normative data. *Neurol Sci* 32, 1081-1089.
- [139] *Frank J, Landeira-Fernandez J (2008)* Comparison between two scoring systems of the Rey-Osterrieth Complex Figure in left and right temporal lobe epileptic patients. *Arch Clin Neuropsychol* 23, 839-845.
- [140] *Ogino T, Watanabe K, Nakano K, Kado Y, Morooka T, Takeuchi A, Oka M, Sanada S, Ohtuska Y (2009)* Predicting executive function task scores with the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Brain Dev* 31, 52-57.
- [141] *Clemens Z, Fabo D, Halasz P (2006)* Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett* 403, 52-56.
- [142] *Hirni DI, Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI (2013)* Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 51, 930-937.
- [143] *McConley R, Martin R, Palmer CA, Kuzniecky R, Knowlton R, Faught E (2008)* Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 13, 174-177.
- [144] *McConley R, Martin R, Banos J, Blanton P, Faught E (2006)* Global/local scoring modifications for the Rey-Osterrieth Complex Figure: relation to unilateral temporal lobe epilepsy patients. *J Int Neuropsychol Soc* 12, 383-390.
- [145] *Wisniewski I, Wendling AS, Manning L, Steinhoff BJ (2012)* Visuo-spatial memory tests in right temporal lobe epilepsy foci: clinical validity. *Epilepsy Behav* 23, 254-260.
- [146] *Fahn S, Elton R, UPDRS program members (1987)* Unified Parkinson's Disease Rating Scale In *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, eds. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, pp. 153-163 and 293-304.
- [147] *Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010)* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov*

Disord 25, 2649-2653.

- [148] *Foster ER, Black KJ, Antenor-Dorsey JA, Perlmutter JS, Hershey T (2008)* Motor asymmetry and substantia nigra volume are related to spatial delayed response performance in Parkinson disease. *Brain Cogn* 67, 1-10.
- [149] *Duley JF, Wilkins JW, Hamby SL, Hopkins DG, Burwell RD, Barry NS (1993)* Explicit scoring criteria for the Rey-Osterrieth and Taylor complex figures. *Clinical Neuropsychologist* 7, 29-38.
- [150] *Hodges JR (1994)* Cognitive assessment for clinicians, Oxford University Press, Oxford.
- [151] *Loring DW, Lee GP, Meador KJ (1988)* Revising the Rey-Osterrieth: rating right hemisphere recall. *Arch Clin Neuropsychol* 3, 239-247.
- [152] *Loring DW, Martin RC, Meador KJ, Lee GP (1990)* Psychometric construction of the Rey-Osterrieth Complex Figure: methodological considerations and interrater reliability. *Arch Clin Neuropsychol* 5, 1-14.
- [153] *Lezak M (2004)* Neuropsychological assesment, Oxford University Press, New York, USA.
- [154] *Pelati O, Castiglioni S, Isella V, Zuffi M, de Rino F, Mossali I, Franceschi M (2011)* When Rey-Osterrieth's Complex Figure Becomes a Church: Prevalence and Correlates of Graphic Confabulations in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1, 372-380.
- [155] *Schouten D, Hendriksen JG, Aldenkamp AP (2009)* Performance of children with epilepsy on the Rey-Osterrieth complex figure test: is there an effect of localization or lateralization? *Epilepsy Res* 83, 184-189.
- [156] *Karadi K, Janszky J, Gyimesi C, Horvath Z, Lucza T, Doczi T, Kallai J, Abraham H (2012)* Correlation between calbindin expression in granule cells of the resected hippocampal dentate gyrus and verbal memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 25, 110-119.
- [157] *Lancman G, Vazquez-Casals GA, Perrine K, Feoli E, Myers L (2012)* Predictive value of Spanish neuropsychological testing for laterality in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 23, 142-145.
- [158] *Kovács N (2011)* A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése [Evidence-based treatment of Parkinson's disease]. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 18, 11-17.
- [159] *Bradley VA, Welch JL, Dick DJ (1989)* Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52, 1228-1235.
- [160] *Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B (1998)* Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia* 36, 1-9.
- [161] *Botha H, Carr J (2012)* Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 742-747.
- [162] *Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA (2005)* Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64, 1404-1410.
- [163] *Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ,*

*Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ (2012) Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83, 188-194.*

- [164] *Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP, Thompson PM, Somme JH, Apostolova LG (2013) Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84, 23-28.*