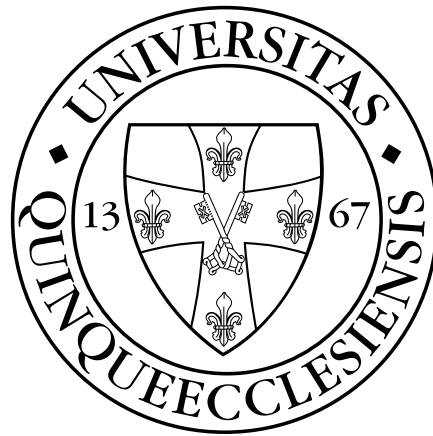


# Kognitív funkciók vizsgálata Parkinson-kórban

Ph.D. Értekezés

Lucza Tivadar



Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola  
Doktori Iskola vezető: Dr. Szekeres Júlia  
Témavezetők: Dr. Karádi Kázmér és Dr. Kovács Norbert

Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
2015

# NEUROKOGNITÍV ZAVAROK SZŰRÉSÉRE VALÓ SKÁLÁK MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA

## 1.1 Bevezetés

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 és szociális jólétét. Longitudinális vizsgálatok alapján felmerül annak a lehetősége is, hogy a kognitív érintettség és a demencia a betegség progressziójával párhuzamosan elkerülhetetlenül, szinte minden esetben megjelenik. Vizsgálatok szerint a demencia előfordulása Parkinson-kórban körülbelül 20-40%, valamint normál személyekhez viszonyítva megjelenésének a valószínűsége akár hatszor nagyobb is lehet.

Bár a neurokognitív zavarok detektálása nagy klinikai jelentőséggel bír, ennek véghezvitele nem mindig számít egyszerű feladatnak. A problémát egyfelől a definíciók heterogenitása jelenti. Korábban a nemzetközi Movement Disorders Society (MDS) kidolgozott kritériumrendszerében meghatározta a Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD) és enyhe kognitív zavar (PD-MCI) definícióját. Ezen felül a PD-MCI két szinten történő diagnosztizálásának lehetőségét is megállapították: a rövidített (Level I) és átfogó (Level II) vizsgálati algoritmust.

A 2013-ban kiadott Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének legújabb kiadásának (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) megjelenéséig a PD-MCI pszichiátriai szempontból történő diagnosztizálása nem volt lehetséges, a pontos definíciók hiányának köszönhetően. 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 DSM-5 kézikönyv lehetővé teszi az enyhe- és major NCD diagnosztizálását, amelyek esetében bizonyos fokú kognitív romlás figyelhető meg egy vagy több kognitív funkció működési szintjéhez képest. Ezen bizonyíték alátámasztásához szükséges a személy, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, vagy a klinikus aggodalma a kognitív funkció jelentős csökkenésével kapcsolatban, valamint a kognitív teljesítmény jelentős károsodásának kimutatása, lehetőleg sztenderdizált neuropszichológiai tesztek vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján.

Major NCD esetében a kognitív deficitek akadályozzák a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot, míg az enyhe NCD esetében a nem akadályozzák a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot, azonban nagyobb erőfeszítés, kompenzátoros stratégia vagy alkalmazkodás válhat szükségessé.

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.

Az enyhe- és major NCD diagnosztizálása Parkinson-kór esetében nagyon fontos, hiszen meglétük a mélyagyi stimulátor beültetésének esetében kizáró kritériumnak számítanak. Ezért aztán a neurokognitív zavarok pontos szűrése nagy jelentőséggel bír a klinikai gyakorlatban.

Jelenleg Magyarországon a Mini Mental State Examination (MMSE) teszt számít a legelterjedtebb neurokognitív szűrőtesztnek. 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. Annak ellenére, hogy az MMSE teszt széles körben alkalmazott, és több idegen nyelvű fordítással rendelkezik, önmagában nem bizonyult megbízható eszköznek a szubtalamikus stimulációra (STN DBS) való alkalmasság meghatározására sem. Az MMSE teszt esetében meghatározott legjobb vágópont 26 pont, melyhez 79.9% szenzitivitás, és 74.0% specificitás érték állapítható meg PDD diagnosztika tekintetében, ellenben az MCI pontos diagnosztizálására a teszt alkalmatlannak mutatkozott.

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 a normatív adatok hiánya miatt.

A PDD-hez kapcsolható főbb kognitív területeket is méri, mint az orientáció, figyelem, mentális flexibilitás, epizodikus és szemantikus memória, verbális fluencia, afázia, valamint a téri-vizuális és konstrukciós képességek. A tesztet eredetileg az Alzheimer-demencia és a frontotemporális demencia megkülönböztetésére került kifejlesztésre. A teszten maximálisan elérhető pontszám 100 pont. A tesztnek több nyelvi, köztük magyar fordítása is létezik. Néhány országban a teszt PDD diagnosztizálására is bemérésre került. Limitált specificitás mutatóval rendelkezik (<80%) PDD diagnosztizálásában (a legjobb vágópont 80 pont, szenzitivitás = 74.0%, specificitás = 78.1%, pozitív prediktív érték = 67.42%, negatív prediktív érték = 83.42%). Az ACE tesztet körültekintően kell használnunk a PD-MCI diagnosztikájában, mivel a teszteredményt befolyásolja a verbális fluencia alskálán elért pontszám, valamint a vizsgált személy edukációs szintje is.

A Mattis Demencia Becslő Skála ( Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) szintén egy széles körben alkalmazott szűrőeszköznek számít demencia diagnosztizálásában. A teszt

alskálái a kogníció nagy spektrumát fedik le: figyelem, iniciáció és perszeveráció, konstrukció, konceptualizáció és memória. A teszt szenzitívnek mondható a mediotemporális és frontális patológiákra, és az európai DBS központokban gyakran használt szűrőtesztként kerül alkalmazásra. Maximálisan elérhető pontszám 144 pont; spanyol és francia mintán megállapított legjobb vágópont PDD esetében 130 és 123 pont. Az MDRS magyar nyelvű verziója szintén jó szenzitivitás-specifitással rendelkezik a PDD diagnosztizálásában (szenzitivitás = 89.8%, specificitás = 98.3) 125-ös vágópont alkalmazása esetében. Mivel a tesztfelvétel ideje hosszú, a tünetek súlyosságától függően körülbelül 30-45 percet vesz igénybe, ezért időigényessége miatt a MDRS alkalmazása nem minden esetben számít a legmegfelelőbb megoldásnak PDD diagnosztika esetében.

A Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) egy rövid, 10 perc alatt, akár a betegség 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. 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. MoCA magas inter-rater, teszt-reteszt megbízhatósággal rendelkezik, és jó diszkriminatív tulajdonságokkal bír, megbízhatónak mutatkozik PDD és PD-MCI szűrésében. Larner és mtsai vizsgálatukban kimutatták, hogy az MMSE teszthez képest mind az ACE-R és MOCA tesztek jobb szenzitivitás és specificitás mutatókkal rendelkeznek. A teszt ma már széles körben használt, és több idegen nyelvű fordítással és több alternatív tesztverzióval is rendelkezik, melyek használatával kiküszöbölhető a tanulási effektus.

## **1.2. Módszertan**

### *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. 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 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), a Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), a MMSE, az ACE, a MDRS, valamint a MOCA kognitív tesztcsoomag felvételét. A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát a Hoehn-Yahr skála (HYS), 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. Azok a betegek, akiknél kimutatható volt depresszió (a MADRS kérdőíven 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). A megbízhatóság növelése érdekében az egyes betegcsoportokba való besorolást egy, tapasztalt klinikus végezte.

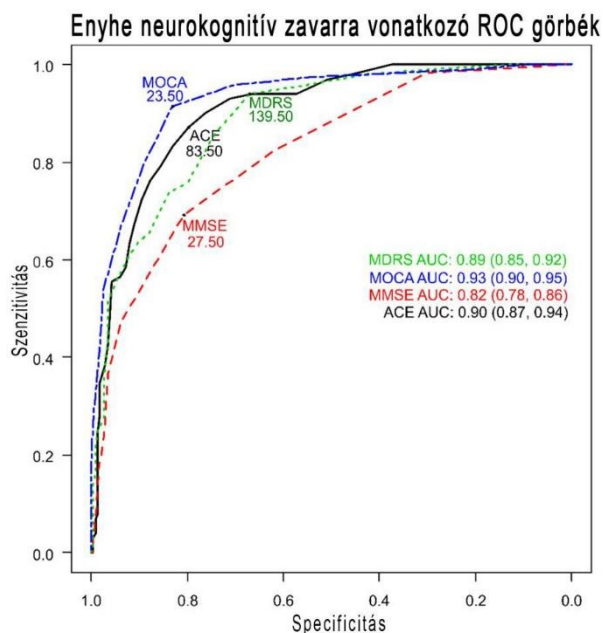
## *Adatok elemzése*

A statisztikai elemzéseket az R Project for Statistical Computing (Windows verzió 3.1.2) programmal végeztük. 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, specificitásának, szenzitivitásának, pozitív prediktív értékének, negatív prediktív értékének, pozitív valószínűségi hányadosának, negatív valószínűségi hányadosának megállapítása érdekében Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízist végeztünk. 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) koordináta-hoz legközelebb helyezkedett el.

### **1.3. Eredmények**

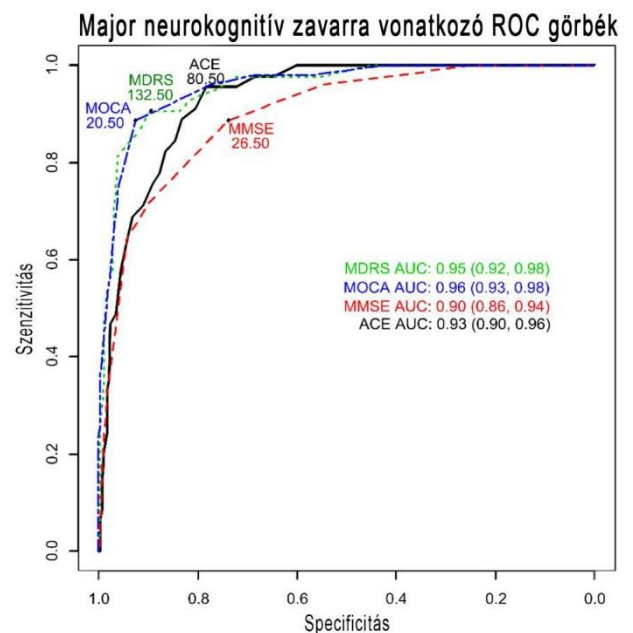
Százkét beteg esetében észleltünk valamely kizáró ok jelenlétét (klinikailag jelentős mértékű depresszió, MR eltérés, pajzsmirigy betegség), ezért őket a további vizsgálatokból kizártuk. A 370 bevonási és kizárási kritériumoknak megfelelő résztvevő közül 257 személy kognitív profilja tartozott a normál 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 1. táblázatban szemléltettük. 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. (1. 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 (2. táblázat, 1. 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 (specifititás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív értékek, valamint pozitív és negatív valószínűségi hányados) az 2. táblázatban mutatjuk be. A görbe alatti területekre vonatkozó értékeket a 1. ábra szemlélteti. 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 (specifititás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív értékek, valamint pozitív és negatív valószínűségi hányados) a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra, 95% CI értékkel. A görbe alatti területekre vonatkozó értékeket a 2. ábra mutatja be.



1. 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) kritérium-rendszerének tükrében. A görbe alatti területekre (AUC) vonatkozó értékek 95%-os konfidencia- intervallum érték mellett kerültek bemutatásra.



2. ábra. Major urokognitív 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 Körmeghatározó és Statisztikai Kézikönyvének (DSM-5) kritérium-rendszerének tükrében. A görbe alatti területekre (AUC) vonatkozó értékek 95%-os konfidencia- intervallum érték mellett kerültek bemutatásra.

1. 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)	5/157/67/2 4/4					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 Téri-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

A Parkinson-kórhoz köthető enyhe- és major neurokognitív zavar diagnosztizálását a Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó 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;

	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

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;



**2. 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
Specifitás	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 val. 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 val. 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;

**3. 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		
Szenzitivitás	0,921	0,860	0,962	0,869	0,784	0,927	0,692	0,600	0,774	0,566	0,462	0,665
Specifitás	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 effektivitás	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 val. 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 val. 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;

## 1.4. 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. Munkánk célja a leggyakrabban alkalmazott neuropszichológiai szűrőeszközök validálása enyhe és major NCD-re vonatkozó kritériumrendszerhez igazítva. 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.

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). Vizsgálatuk hiányosságaként említhető a Parkinson-kóros betegek alacsony minta elemszáma (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. Korábbi munkánk során elvégeztük az MDRS teszt MDS Task Force kritériumok szerinti validációját. 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 (11.9 +/- 4.4 valamint 13.0 +/- 3.8 év).

Manapság az MMSE teszt számít a legszélesebb körökben alkalmazott szűrőtesztnek, önmagában viszont kevésbé bizonyult alkalmasnak Parkinson-kórban megjelenő NCD detektálására. Annak ellenére, hogy a MOCA és MMSE tesztek pontszámai egymásba

átkonvertálhatóak, a MoCA, a MDRS és az ACE tesztek jobbnak számítanak NCD detektálására Parkinson-kórban. 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. A kognitív károsodás határán álló Parkinson-kóros betegek esetében gyakorta a döntéshozatali képesség romlik, a MoCA teszt ennek felmérésére is alkalmasnak bizonyult. A nemzetközi Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group javaslata szerint a MoCA-teszt alkalmazható alapvető mérőeszközként a Parkinson-kór klinikai vizsgálatok során. 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. Ezzel szemben a MoCA-teszt alkalmazhatósága PD-MCI detektálására kérdéses maradt. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány szerint a MOCA-teszt alkalmasnak bizonyult a Movement Disorders Society Task Force által lefektetett diagnosztikai kritériumok szerinti PDD detektálására. 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%). A legalacsonyabb vágópont értéknél, amely esetében legalább 80%-os szenzitivitás volt kimutatható, az ehhez tartozó specificitás érték csupán 44% volt a MoCA-teszt esetében. 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. Longitudinális viszonylatban a MoCA teszt alkalmasnak bizonyult a kognitív hanyatlás előrejelzésére 2 éves időtartamban, 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. 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.

## 1.5. 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

### 2.1 Bevezetés

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). 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.

Számos vizsgálat, 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). Ezen felül, a kezesség és a tünetek megjelenésének oldaliséga befolyással van a betegség lefolyására is.

A Parkinson-kórban elkerülhetetlenül kialakuló nem-motoros tünetek közül a kognitív károsodás az, ami leginkább zavaró lehet a beteg életvitelére. 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. Megállapításaik szerint a **jobb oldali indulású betegek (RPD)** rosszabb teljesítményt mutattak a verbális kifejezésbeli, a megnevezési és a szókincs feladatokban, míg a **bal oldali indulású betegek (LPD)** a téri figyelmet, orientációt, mentális képalkotást, és a vizuális memóriát igénylő feladatokban mutattak rosszabb teljesítményt. Néhány esetben viszont a rajzolásban, ábra felismerésben, téri-vizuális és verbális memóriában, exekutív funkciókban mutatkozó különbségek ellentmondásosnak bizonyultak. Például, Cooper és mtsai nem találtak különbséget a kognitív teljesítmény és a betegség indulási oldalának összefüggésében.

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). Vizsgálatunk célja a jobb ill. bal oldalindulású Parkinson-kóros betegek téri-vizuális képességeinek összehasonlítása.

### 2.2 Módszerek

#### *Résztevők*

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. 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).

### *Betegvizsgálat*

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. A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát a módosított Hoehn-Yahr Skála (HYS), valamint az Egyesített Parkinson Pontozóskála UPDRS) segítségével mértük fel. A gyógyszeres kezelés mennyiségét a levodopa ekvivalens dózisban (LED) fejeztük ki.

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. 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.

### *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).

A lemásolt és felidézett rajzok a hagyományos **Taylor pontozási rendszer** szerint kerültek kiértékelésre. 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. Az ROCF tesztábra felidézésének sikerességét a **Loring pontozási rendszer** alapján is értékeltük. A módszer szerint a rajzokon ejtett 12 különböző térbeli hiba kerül értékelésre előre meghatározott pontozási útmutató alapján. A Loring pontozási rendszeren (LOR2) elért magas pontszám több térbeli hibára utal az ROFC 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.

### 2.3 Eredmények

A vizsgálatba bevont összesen 90 résztvevő közül **hetvenegy** személy felelt meg az általunk támasztott teljesítési kritériumoknak (35 LPD, és 36 RPD személy). A vizsgált személyekre vonatkozó klinikai adatok az 4. *táblázatban* kerülnek bemutatásra. 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 (4. *táblázat*). 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,  $p=0.002$ ; 4. *táblázat*). A térbeli hibák (LOR2) és az Aszimmetria Index közti korreláció közepes fokúnak, de erősen szignifikánsnak mutatkozott (korrelációs együttható= $-0.437$ ,  $p=0.001$ , 3. *ábra A része*).

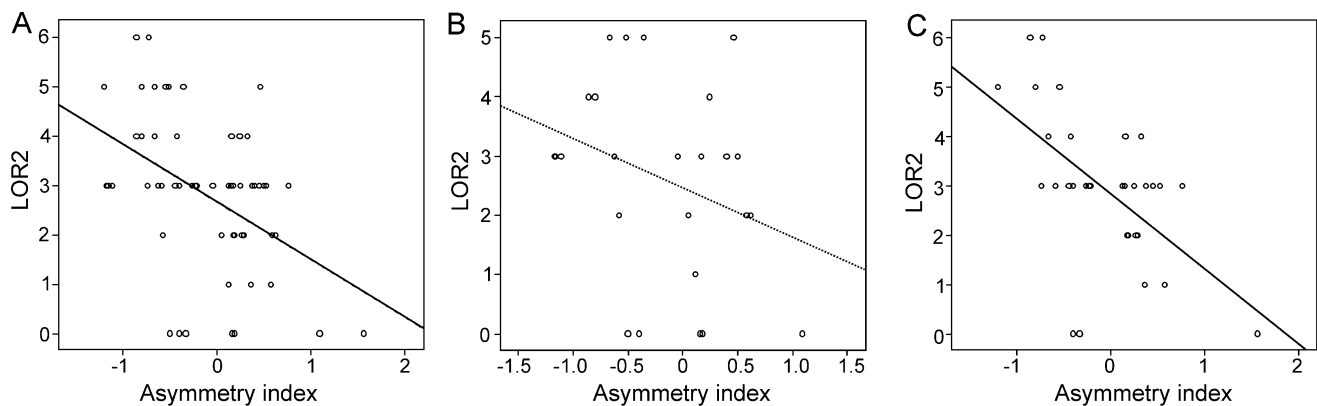
Ezt követően kielemeztük a betegség-időtartam kognitív funkciókra gyakorolt hatását. Elsőként a rövid betegség-időtartamot mutató betegek (maximálisan 5 év) vizsgálatát végeztük el (15 LPD és 15 RPD beteg). Az előzőekhez hasonlóan, a demográfiai és klinikai adatok tekintetében (kor, nem, betegség-időtartam, 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= $-0.306$ ,  $p=0.137$ ). (3. *ábra B része*).

Ezután került összehasonlításra a hosszú betegség-időtartamot mutató betegcsoport (>5 év). 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 közepes, de erősen szignifikáns korreláció mutatkozott (korrelációs együttható = $-0.624$ ,  $p<0.001$ , 3. *ábra C része*).

**4. táblázat. Parkinson-kóros betegek demográfiai és neuropszichológiai adatainak összehasonlítása a betegségkezdet oldalitásának 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 = Egysített Parkinson Pontozóskála; VNY/OM = Verbális-nyelvi/Orientáció-memória hányados;



**2. ábra** A Rey-Osterrieth Komplex Figura Teszt felidézési feladatában mutatkozó térbeli hibák (Loring-féle pontozási rendszer, LOR2), és a motoros tünetekben mutatkozó aszimmetria (Egyesített 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= $-0.624$ ,  $p<0.001$ )

## 2.4 Megbeszélés

A Parkinson-kórban megjelenő aszimmetria egy behatóan tanulmányozott, ám még nem teljesen megértett jelenség. Számos tanulmány esetében, amely a betegségkezdet oldalassága és a kognitív funkcióromlás közti kapcsolatot próbálta feltérképezni, inkonzisztens eredményeket találunk. Feltételezésünk szerint a Parkinson-kórban megjelenő lateralitás és a vizuális memória közti kapcsolatra vonatkozó vizsgálatok eredményeiben mutatkozó ellentmondások főként módszertani különbségeknek 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.

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 (2. ábra).



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.

## 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 faktorról 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*

Összesített impakt faktor: 9,346 Független idézetek száma: 12

## 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 elköteleződésemmel. 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 asszisztenseknek 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 célom elérésében.