Mozgászavarok klinikai vizsgálata

Egyetemi Doktori Értekezés

Makkos-Weisz Attila

Témavezető: Prof. Dr. Kovács Norbert

Dr. Pál Endre

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

2019

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK **2**

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE **3**

3. BEVEZETÉS **6**
3.1. PARKINSON-KÓR 6
3.2. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS SKÁLÁK 7
3.3. ESSZENCIÁLIS TREMOR 17
3.4. EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG 17
3.5. REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ 22

4. CÉLKITŰZÉSEK **31**

5. ALKALMAZHATÓAK-E AZ MDS-UPDRS ALAPÚ KOMPOZIT SKÁLÁK EREDMÉNYEI A KLINIKUMBAN? **32**
5.1. ANYAG ÉS MÓDSZER 32
5.2. EREDMÉNYEK 34
5.3. MEGBESZÉLÉS 38

6. AZ ÉLETMINŐSÉG ESSZENCIÁLIS TREMORBAN SKÁLA MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA **39**
6.1. ANYAG ÉS MÓDSZER 40
6.2. EREDMÉNYEK 44
6.3. ÖSSZEFOGLALÁS 50
6.4. KONKLÚZIÓ 51

7. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÁSA A PARKINSON-KÓR MOTOROS TÜNETEIRE ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE **52**
7.1. CÉLKITŰZÉS 52
7.2. MÓDSZEREK 53
7.3. EREDMÉNYEK 55
7.4. MEGBESZÉLÉS 59
7.5. KÖVETKEZTETÉSEK 59

8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA **60**

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS **61**

10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK **62**
10.1. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPZŐ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK 62
10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK 62
10.3. TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK 64
10.4. EGYÉB ELŐADÁSOK 65

11. IRODALOMJEGYZÉK **69**

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A	Amper
ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
AUC	Area under curve (görbe alatti terület)
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement (Klinikai Globális Összbenyomás-Javulásskála)
CGI-S	Clinical Global Impression–Severity (Klinikai Globális Összbenyomás-Súlyosságskála)
CID	Clinically Important Difference (Klinikailag jelentős mértékű különbség)
CRO	klinikus általi értékek (clinician report outcome)
DLPFC	Dorso lateralis prefrontalis cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadás
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. kiadásának átdolgozása
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 5. kiadás
EMG	elektromiográfia
EQ-5D	EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez
EQ-VAS	EQ-5D skálához tartozó vizuális analóg skála
ET	Esszenciális Tremor
FTMTRS	Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála)
GABA-A	Gamma-amino-vajsav A típus
h	óra
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale (Hamilton Szorongás Skála)
HYS	Hoehn-Yahr Scale, Hoehn-Yahr Stage (Hoehn-Yahr Skála vagy Hoehn-Yahr Stádium)
HRQoL	Health-Related Quality of Life (Egészséggel Összefüggő Életminőség)
HRSD	Hamilton Depresszion Rating Scale (Hamilton Depresszió Pontozó Skála)
Hz	Hertz
IQR	Interquartile range (Interkvartil tartomány)
KMO	Kayser-Meyer-Olkin érték
LARS	Lille Apathy Rating Scale (Lille Apátia Pontozó Skála)
LR-	Negative likelihood-ratio (Negatív Valószínűségi Hányados)
LR+	Positive likelihood-ratio (Pozitív Valószínűségi Hányados)
LED	Levodopa Equivalent Dosage (Levodopa ekvivalens dózis)
M_1	Primer motoros kéreg

MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
MC	Motor Complications (Motoros komplikációk vizsgálata, MDS-UPDRS IV. része)
ME	Motor Examination (Motoros tünetek vizsgálata, MDS-UPDRS III. része)
M-EDL	Motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel motoros tünetei, az MDS-UPDRS II. része)
mHYS	modified Hoehn-Yahr Stage (módosított Hoehn-Yahr Scale)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
mRNA	hírvivő ribonukleinsav
nM-EDL	Non-motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei, az MDS-UPDRS I. része)
NMDA	N-metil-D-aszparaginsav
NMS	Non-motor symptoms (Nem-Motoros Tünetek)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
OFF állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot
ON állapot	előrehaladott Parkinson-kórban a jó mozgásteljesítménnyel járó állapot
PAS	Parkinson's Anxiety Scale (Parkinson Szorongás Skála)
PDQ-8	Parkinson's Disease Questionnaire -8 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire–39 items version (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat)
PDQ-39 SI	Parkinson's Disease Questionnaire–39 items version Summary Index (Parkinson-kór Kérdőív –39 kérdéses változat Összesítő Index)
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale (Parkinson-kór Alvás Skála)
PDSS-2	Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)
PET	Positron emission tomography (Pozitron Emissziós Tomográfia)
PGI-I	Patient-rated Global Impression of Improvement (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála)
PGI-S	Patient-rated Global Impression of Severity (Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás- Súlyosság skála)
PK	Parkinson-kór
PRO	patient-reported outcome (beteg általi értékek)
QoL	Quality of Life (életminőség)
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála)

QUEST-SI	Quality of Life in Essential Tremor Summari Index (Életminőség Esszenciális Tremorban Skála Összesített pontszám)
REM	Rapid Eye Movement (gyors szemmozgás alvás fázis)
ROC	Receiver operating characteristic (hatásfokmérő karakterisztika eljárás)
RMT	Resting motor threshold (nyugalmi motoros küszöbérték)
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation (Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció)
SMA	Supplementer Motor Area (Szupplementer motoros terület)
SD	Standard deviation (Standard deviáció)
SEM	Standard error of measurement (standard mérési hiba)
SES	Schwab-England Scale (Schwab England Skála)
SF-36	The Short Form (36) Health Survey (Egészségügyi felmérés rövid formája)
SPECT	Single-photon emission computed tomography(Egy foton emissziós komputer tomográfia)
T	Tesla
TSH	thyreoid stimuláló hormon
TUG	Timed up and go test
V	Volt
VAS	Visual Analogue Scale (Vizuális Analóg Skála)
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami (talamusz Vim magja)
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála
5-HT-1A	5-hydroxytryptamine 1A receptor
5-HT-2	5-hydroxytryptamine 2 receptor

3. BEVEZETÉS

Mozgászavarok alatt a központi idegrendszer olyan betegségeit értjük, ahol a mozgások kivitelezése zavart szenved és/vagy akaratlan kóros mozgásformák jelennek meg, miközben a szenzoros- és a primer motoros pályák relatíve jól funkcionálnak. A leggyakoribb akaratlan mozgásformák a tremor, tikk, korea, disztónia és parkinsonismus. A tünetek megjelenéséért leggyakrabban a bazális ganglionok, azokon belül is a substantia nigra pars compacta és/vagy a cerebellum károsodása tehető felelőssé.

3.1. PARKINSON-KÓR

A betegség névadója, James Parkinson előtt a magyar származású Pápai-Pariz Ferenc már leírta a kór négy alapvető tünetét: a remegést, a meglassultságot, az izommerevséget, és a testtartási instabilitást (1). Első nemzetközi leírása 127 évvel később történt, James Parkinson 1817-es közleményében jelent meg és került be az orvosi köztudatba (2). Az Alzheimer-kór után a Parkinson-kór (PK) a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés (3). A betegség tünetei az idősebb korosztályra jellemzőbbek, de manapság egyre gyakoribbak a fiatalabb betegek is (4). A PK férfiakban kissé gyakoribb megjelenésű és a megbetegedés aránya az életkorral együtt nő (5).

A PK kialakulásának oka még nem ismert. Patológiailag a substantia nigra pars compacta dopaminerg sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részeiben az α-synuclein tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi. A substantia nigra pars compacta dopamin termelő sejtjeinek pusztulásán kívül a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek is károsodást szenvednek, ezen rendszerek hibája együttesen hozza létre a PK tünetegyüttesét (3).

Genetikai faktorok és a mitokondriális diszfunkció mellett környezeti tényezők is szerepet játszanak a PK kialakításában. További prediszponáló tényezők lehetnek még a növényvédő szerek, a fejsérülés, a légszennyezettség, és bizonyos toxinok, míg PK kialakulási esélyét csökkenthetik a nikotin, a koffein és a magas húgysavszint (3, 6).

3.1.1. Parkinson-kór tünetei

A PK-t mind motoros mind nem-motoros tünetek jellemzik. A tünetek sokfélék lehetnek és a betegség előrehaladtával újabb és újabb problémák jelenhetnek meg. A kór tüneteit a *3.1. táblázat* (7. oldal) részletezi.

3.1.1.1. Motoros tünetek

A PK diagnózisának alapját a motoros tünetek megjelenése adja (7). A betegek egy részénél a nyugalmi kézremegés dominál (tremor domináns forma), másoknál az izommerevség, és a meglassultság a domináns tünet (akinetikus-rigid forma). A tünetek aszimmetrikusak, az oldalkülönbség a betegség lefolyása alatt mindvégig megmarad (7).

3.1. táblázat: *A Parkinson-kór főbb tünetei*

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:	Nem motoros tünetek:

• bradikinézia (meglassultság)
• rigiditás (izomtónus-fokozódás)
• tremor(remegés)
 	
Előrehaladott fázisban jellemző tünetek:
• Testtartási instabilitás
• Motoros komplikációk
  o Gyógyszer hatástartam rövidülés
  o ON-OFF fluktuáció
  o Disztónia
	Korai fázisban is jellemző tünetek
	• Depresszív hangulat
	• Szorongás
	• Alvászavar
	• Napközbeni aluszékonyság
	• Fáradékonyság
	• Fájdalom
	• Koncentrációs nehezítettség
	
	Előrehaladott fázisban jellemző tünetek:
	• Vizelési problémák
	• Nyálfolyás
	• Fokozott verítékezés
	• Hallucinációk
	• Neurokognitív zavar

3.1.1.2. Nem-motoros tünetek

A dopamin nemcsak a mozgás kivitelezésben játszik szerepet, hanem a hangulat szabályozásában, a motivációban, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is, ezért a PK tünetei nagyon sokfélék lehetnek (8). Előrehaladott esetekben a betegek életminőségét tovább ronthatja kognitív hanyatlás, a vizelési problémák súlyosbodása, és a fokozott nyálfolyás.

3.2. PARKINSON-KÓR FELMÉRÉSÉRE ALKALMAS SKÁLÁK

A PK tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a fizikai vizsgálat, melynek eredménye azonban nem alkalmas egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra, ezért klinikai pontozó skálákat alkalmazunk, melyek megbízhatóbb és objektív módon értékelhetőek. A skálák egységesítik a vizsgálatok eredményeit különböző centrumok között és a tünetek súlyosságát pontszámokká alakítják. A pontozóskálák pontszámaiban bekövetkezett változások alapján a betegség lefolyása és a terápiára adott válasz is nyomon

követhetővé válik. A nem-motoros tünetek felmérésekhez segítséget szintén a különböző pontozóskálák nyújtanak.

A magyarországi mozgászavarokkal kapcsolatos kutatások kivitelezését a skálák magyar nyelven történő elérhetőségének a hiánya korlátozta. PK esetében az alábbi skáláknak érhető el magyar nyelvű validációja (9, 10):

- Mozgászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson Pontozó Skála (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) (11, 12)
- Egységesített Diszkinézia Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) (13, 14)
- Parkinson Alvás Skála 2. verzió (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2) (15, 16)
- Nem-Motoros Tünetek Skála (Non-motor Symptoms Scale, NMSS) (17, 18)
- Lille Apátia Skála (Lille Apathy Scale, LARS) (19, 20)
- Parkinson Szorongás Skála (Parkinson's Anxiety Scale, PAS) (21, 22)
- Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) (23)
- Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 7.2 és 7.3 verzió (24, 25)

A neurokognitív tesztek esetében meghatároztuk a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition) (26) kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar validált határértékeit Parkinson-kórban (24), és az iskolázottságtól függő határértékeit (25).

A következő részben azokat a skálákat szeretném bemutatni melyeket a klinikai vizsgálatok során alkalmaztam, illetve az eredményeim értékelése szempontjából is fontos az ismeretük.

3.2.1. Hoehn-Yahr Skála

A Hoehn-Yahr Skála (HYS) (27) a motoros tünetek súlyossága alapján 0-5 stádiumba sorolja a betegeket:

0. Tünetmentes.
1. Féloldali érintettség.
2. Kétoldali érintettség testtartási instabilitás nélkül.
3. Enyhe-közepes fokú érintettség; enyhe testtartási instabilitás észlelhető, teljesen önellátó, de segítséget igényel a hátra-rántási teszt (pull test) kompenzációja.
4. Súlyos fokú érintettség; segítség nélkül képes járni vagy állni.
5. Kerekesszékhez vagy ágyhoz kötött, de segítségre nem szorul.

Az eredeti skála mellett kidolgozták a módosított HYS-t (mHYS, modified Hoehn-Yahr Scale), ahol 1,5 és 2,5 értékekkel lehet átmeneti állapotot jellemezni. A betegeket további három súlyossági kategóriába sorolhatjuk: enyhe (HYS 1 és 2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4 és 5) (28).

3.2.2. Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála

Fahn és munkatársai fejlesztették ki az Egységesített Parkinson Pontozó Skálát (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (29), a PK súlyosságának mérésére. A skála a megalkotása óta a PK standard mérőeszközévé vált (30).

A UPDRS 4 részből áll:

- UPDRS I.: gondolkodás, magatartás és hangulat vizsgálata
- UPDRS II: a mindennapi életvitelt pontozza
- UPDRS III: a motoros tünetek súlyosságát méri fel
- UPDRS IV: a kezelés szövődményeit értékeli

A legnagyobb előnye, hogy a PK több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli: a motoros tünetek súlyosságát (UPDRS III) és az ebből fakadó korlátozottságot (UPDRS II), külön foglalkozik a nem-motoros tünetekkel (UPDRS I) és a gyógyszerelés mellékhatásaival (UPDRS IV) (31).

Az eredeti UPDRS számos fontos nem-motoros tünetet ignorál, úgy mint, a szorongást, a fáradékonyságot és a vegetatív problémákat.

A UPDRS alkalmazásának akadnak egyéb gyenge pontjai is, melyeket a Movement Disorders Society (MDS) Pontozó Skálákat Vizsgáló Bizottsága részletesen elemzett (30, 32). Hibát találtak a motoros tünetek (UPDRS III) és a nem-motoros tünetek (UPDRS IV)

felmérésében (33, 34), továbbá a régi skála hivatalosan csak angolul jelent meg, magyar nyelven 3 különböző fordításban érhető el (30).

3.2.3. MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála

A UPDRS újabb, továbbfejlesztett változata a Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) (12). A skála alkalmas a PK motoros és nem-motoros tüneteinek felmérésére (35). Az új skála az állapotfelmérésen túl nyomkövetésre is alkalmas, továbbá meg tudja ítélni a kezelések hatékonyságát. Megtartotta a UPDRS legnagyobb előnyét, hogy a kór több dimenzióját külön-külön értékeli.

Az MDS-UPDRS felépítése:

I. rész: A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (MDS-UPDRS Non-Motor Experiences of Daily Living, nM-EDL)

II. rész: A mindennapi életvitel motoros tünetei (MDS-UPDRS Motor Experiences of Daily Living, M-EDL)

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

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

Az MDS-UPDRS nem kompatibilis a korábbi UPDRS verzióval, mivel olyan tüneteket is vizsgál melyet a korábbi verzió nem. A Movement Disorders Society kidolgozott egy olyan képletet, aminek segítségével a UPDRS III. pontszámok hozzávetőlegesen átalakíthatóak MDS-UPDRS III. pontszámmá (36).

A "régi" UPDRS és az "új" MDS-UPDRS pontszámok klinikai összevetése több szempontból is nehézkes. A különbségek a megnövekedett kérdésszámmal és az eltérő pontozási rendszerrel magyarázhatóak (11, 36).

Az MDS-UPDRS különböző nyelvekre történő adaptációja esetében követni kell a Movement Disorders Society irányelveit, magyar nyelvi validációja 2013-ban készült el (11).

3.2.4. Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála

A gyógyszeres kezelés szövődményének felmérése céljából 2008-ban publikálták az Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) (13). A UDysRS megjelenéséig nem volt olyan átfogó skála, ami egyszerre mérte volna fel a diszkinézia általi károsodás mértékét, a térbeli megjelenést és a diszkinézia időtartamát.

A UDysRS négy részből tevődik össze:

- UDysRS I: a beteg tölti ki, ON diszkinézia okozta funkcionális károsodás mértékét vizsgálja; beszéd, öltözködés, étkezés, tisztálkodás, járás, és nyilvános helyzetek során megjelenő diszkinézia okozta problémákat méri fel.
- UDysRS II: OFF-disztónia tüneteire fókuszál; négy kérdésből áll, a disztóniával párosult fájdalom okozta károsodás mértékét is vizsgálja.
- UDysRS III: diszkinézia súlyosságát értékeli. Hétköznapi tevékenységek (beszélgetés, ivás, öltözködés, járás) alatt a különböző testtájakon (arc, nyak, jobb és bal felső végtagok, törzs, jobb és bal alsó végtagok) megjelenő tünetek súlyosságát pontozza.
- UDysRS IV: a diszkinézia általi korlátozottság mértékét írja le hétköznapi tevékenységek során.

A diszkinézia térbeli eloszlásának mértékéről a testtájakon külön-külön megfigyelések informálnak minket.

Meghatározott protokoll alapján készült videófelvétel a UDysRS 3. és 4. része újból értékelhető (12). Az UDysRS magyar nyelvi validációja 2013-ban fejeződött be (14).

3.2.5. Hauser-féle betegnapló

A PK motoros fluktuációjának időbeli felmérésére alkalmas (37, 38). A betegek 3 napon át fél óránként jellemzik a klinikai állapotukat az alábbiak szerint: ON állapot túlmozgás nélkül, ON enyhe és nem zavaró túlmozgással, ON súlyos túlmozgással; OFF állapot és alvás. ON és OFF időszakok hosszát a három nap átlaga adja.

3.2.6. Nem-motoros Tünetek Skála

A Non-Motor Symptoms Study Group által kifejlesztett Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) (17) hozzájárult a nem-motoros tünetek (NMS) megismeréséhez. A skála 30 nem-motoros tünet jelenlétét, gyakoriságát és súlyosságát vizsgálja. A kérdések 9 tünetcsoport köré összpontosulnak: kardiovaszkuláris, alvászavar és fáradékonyság, hangulatzavarok, érzékcsalódások, figyelem- és memóriazavar, emésztőszervi problémák, vizeléssel kapcsolatos problémák, szexuális élettel kapcsolatos problémák, egyéb problémák (pl. fájdalom) felmérése.

Minden kérdésnél 12 pont érhető el maximálisan. A pontértéket a tünet gyakoriságának és súlyosságának szorzata adja. Ha egy tünet nem fordul elő, akkor a kapott pontszám is 0 lesz.

Az NMSS skála pontosabban jellemzi az NMS tüneteket mint az MDS-UPDRS nM-EDL (39, 40).

3.2.7. Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió

A Parkinson-kór Alvás Skála 1. verzióját (PDSS) 2002-ben publikálták. Erre a skálára azért volt szükség, mert a Parkinson-kóros betegek több mint 70%-nál jelentkeznek alvásproblémák (41). 15 vizuális analóg skálát tartalmaz, mely segítségével az alvászavar 15 jellegzetes vonása mérhető.

2011-ben publikálták a skála második verzióját (PDSS-2) melyre azért volt szükség mert a Movement Disorders Society munkabizottságának véleménye alapján a PDSS számos hibát tartalmazott: gyakran előforduló alvási apnoe, REM-magatartászavar és nyugtalan lábak szindróma tüneteit például teljesen figyelmen kívül hagyta, miközben az alvászavar és a nappali aluszékonyság tüneteit összemosta (16, 42).

A PDSS-2 önkitöltős skála 15 kérdésből áll. Minden kérdés egy 5 pontos Likert módszerrel értékelendő 0 (soha) és 4 (nagyon gyakran) értékek között, ez alól az első kérdés kivétel csak ahol a pontozás fordított, 0 (nagyon gyakran) és 4 (soha). Az elérhető maximális pontszám 60, mely a kérdésekre adott válaszok összpontszámából tevődik össze. Minél magasabb az elért pontszám annál súlyosabb az alvászavar.

Magyar validáció alapján 11 pont felett beszélhetünk klinikailag jelentős fokú alvászavarról (15).

3.2.8. Epworth Aluszékonyság Skála

1991-ben publikálták a 8 kérdésből álló skálát, melyet a betegek maguk töltenek ki (43). Az eredeti skálát 1997-ben módosították, és azóta is használják a nappali aluszékonyság felmérésére.

A magyar nyelvű validáció esetében 8 vagy afeletti pontszám esetén klinikailag releváns mértékű nappali aluszékonyságról beszélünk (15, 44).

3.2.9. Schwab-England Skála

A skálát 1969-ben publikálták (Schwab-England Scale, SES), a betegek teljesítményét méri 0-100% között (45). A *3.2. táblázatban* a SES skála főbb értékei kerülnek bemutatásra.

3.2. táblázat: *Schwab-England Skála*

Érték	Meghatározás
100%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet normál tempóban, nehézség nélkül elvégez. Korlátozottság nincs.
90%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet önállóan elvégez, de némelyiket a szokásosnál lassabban (kétszer annyi idő alatt) vagy ügyetlenebbül. A beteg kezdi észlelni a funkciózavart.
80%	A legtöbb tevékenység során teljesen önellátó, mindent kb. kétszer olyan lassan csinál, mint korábban. A beteg tudatában van funkciózavarának, lassúságának.
70%	Teljesen nem önellátó, több tevékenység nehézséget okoz számára. Háromszor-négyszer annyi időt vesznek igénybe a feladatok, mint korábban. A nap nagy része a mindennapi tevékenységekkel telik.
60%	Kismértékű segítségre szorul, bizonyos feladatokat nem tud egyedül ellátni. A tevékenységek nagy részét még így is önállóan végzi, de rendkívül lassan vagy nagy erőfeszítések árán.
50%	Nagyobb mértékű segítségre szorul, minden tevékenység gondot okoz számára.
40%	Még több segítséget igényel. Csak néhány dolgot tud önállóan elvégezni, de minden tevékenységben aktívan részt tud venni.
30%	Igen nagy erőfeszítések árán időnként egy-két dolgot egyedül is elvégez, illetve elkezd, de igen nagyfokú segítséget igényel.
20%	Semmit nem tud egyedül megcsinálni, nagyfokban mozgáskorlátozott. Igen kis mértékű aktív közreműködésre képes.
10%	Teljes és állandó segítségre szorul.
0%	A vegetatív működések (nyelés, ürítési funkciók) is zavartak. Ágyhoz kötött.

3.2.10. Beck Depresszió Kérdőív (BDI)

1961-ben dolgozta ki a kérdőívet Aaron T. Beck (46). A depresszió főbb tüneteire összpontosít, úgymint a mélyebb hangulat, a reménytelenség, az alvászavar és az étvágy megváltozása.

A Beck skálának több verziója is létezik, ezek a kérdések számában és a ponthatárokban különböznek:

- BDI: az eredeti 1961-ből.
- BDI-IA: továbbfejlesztett, egyszerűsített válaszok (47).
- BDI-II: a DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition) (48) kritériumrendszerével összhangba fogalmazza meg a kérdéseket (49).
- Az eddigi 21 kérdés helyett egy 13 kérdésből álló rövidített kérdőív a negyedik változat.

3.2.11. Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skála

A Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (50, 51) a depresszió súlyosságát méri fel, a skála felvétele képzett szakembert igényel. 10 kérdésből áll, a kérdésekre adott pontok 0-6 közötti értékek lehetnek. Minél nagyobb az elért pontszám a depresszív állapot annál súlyosabb. A klinikailag releváns változást már 1,9 pontos javulástól elfogadjuk (52).

3.2.12. Hamilton Szorongás Skála

A Hamilton Szorongás Skálát (HAM-A) széles körben alkalmazzák a szorongásos tünetek felmérésére (53). A skála 14 tünetet vizsgál, melyek súlyosságát és meglétét 0-4 pont közötti értékekkel jellemzi egy egészségügyi szakember (54). Minél magasabb az elért pontszám, annál súlyosabb a szorongás mértéke.

3.2.13. Globális Összbenyomás Skálák

Négy típusú skála létezik melyek egy adott betegség vagy tünet súlyosságát és a kezelés hatására bekövetkező változás mértékét globálisan értékeli:

3.2.13.1. Klinikai Globális Összbenyomás– Súlyosság

A Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (Clinical Global Impression–Severity, CGI-S) skálát képzett szakember veszi fel, egy 7 pontos skálán jellemzi a betegség súlyosságát az összbenyomása alapján:

- 1: nem beteg
- 2: csekély mértékben, éppen csak beteg
- 3: enyhe mértékben beteg
- 4: közepes mértékben beteg
- 5: jelentős mértékben beteg
- 6: súlyos mértékben beteg
- 7: nagyon súlyos mértékben beteg

A CGI-S skála nemcsak mozgászavarok (55), hanem pszichiátriai betegségekben is használható (56, 57).

3.2.13.2. Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás

Klinikai Globális Összbenyomás – Javulás (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I) a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett változást jellemzi, szintén egy 7 pontos skálán:

- 1: igen jelentős mértékű javulás
- 2: jelentős mértékű javulás
- 3: minimális, de egyértelmű javulás
- 4: változatlan állapot
- 5: minimális, de egyértelmű romlás
- 6: jelentős mértékű romlás
- 7: igen jelentős mértékű romlás (58).

A CGI-I skálát is egy szakember veszi fel az összbenyomás alapján (55, 59).

3.2.13.3. Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Súlyosság

A Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás - Súlyosság (Patient-rated Global Impression – Severity, PGI-S) skálán a beteg saját maga értékeli a betegség súlyosságát egy 7 pontos skálán:

- 1: nem vagyok beteg
- 2: csekély mértékben, éppen csak beteg vagyok
- 3: enyhefokban vagyok beteg
- 4: közepes fokban vagyok beteg
- 5: jelentős fokban vagyok beteg
- 6: súlyosan beteg vagyok
- 7: nagyon súlyosan beteg vagyok (60).

3.2.13.4. Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás

A Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás (Patient-rated Global Impression - Improvement, PGI-I) skálával a beteg az előző vizsgálat óta az állapotában bekövetkezett változást tudja jellemezni a már megszokott 7 pontos rendszerben:

- 1: sokkal jobb
- 2: jobb
- 3: kicsit jobb
- 4: változatlan állapot
- 5: kicsit rosszabb
- 6: rosszabb
- 7: sokkal rosszabb

A PGI-I skála alkalmazható a Parkinson-kór specifikus tüneteire (pl.: alvászavar), vagy az egész állapotban bekövetkezett változás jellemzésére. A PGI-I skála a mozgászavarok (61), a fájdalom (62, 63) és a depresszió (64) mértékében következett változások felmérésére is használható.

3.3. ESSZENCIÁLIS TREMOR

Az esszenciális tremor (ET) az egyik leggyakoribb mozgászavar. Főbb tünetei a kar, kéz és ujjak remegése, de a tremor gyakran a fej, a hangszálak és más testrészeken is megjelenik. Parkinson-kórral szemben az esszenciális tremornál fellépő remegés főleg valamilyen mozgás alatt jelentkezik, mint például evés, ivás vagy öltözködés közben. Tünetei közé soroljuk még a kezek és a nyelv remegését, melyet a beteg nem tud megállítani és még az egyszerűbb feladatok elvégzése is nehézkes lesz ez által (pl.: tű befűzése, öltözködés). Mentális és fizikális stressz hatására a tremor fokozódik. Az ET nem csak motoros tünetekből áll, hanem affektív zavar, fatigue és neurokognitív zavar is párosul hozzá.

A tünetek jellemzően idősebb korban (50-60 év) jelennek meg, de néha fiatalabb (20-30 év) korosztálynál is előfordulnak. Megfigyelhető, hogy alkohol hatására a remegés jelentősen javul. A betegség néha öröklődést mutat, amit familiáris tremornak nevezünk. A talamusz Vim magjának a stimulálásával a tremor intenzitása csökkenthető, a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skálával (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale, FTMTRS) mérve átlagosan 70-90% közötti mértékkel (65-67).

3.4. EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG

Ahhoz, hogy megértsük mi is az egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) tisztáznunk kell az alapfogalmakat.

Életminőség: egy általános jólét ami szubjektíven értékeli egy személy céltudatos tevékenységét és fejlődését, illetve objektíven értékeli az anyagi, társadalmi, fizikai és érzelmi jólétet (68).

Egészséggel kapcsolatos életminőség esetében négy különböző definíció létezik:

1. Egy személy fizikai, szociális és szellemi területen mennyire érzi jól magát (69).
2. Az életminőség egy olyan tényező mely magába foglal minden olyan tényezőt mely befolyásolja az egyén életét. Ebből következően az HRQoL csak olyan tényezőket foglal magába melyek az egyén egészségének részét képzik (70).
3. A jólét olyan aspektusai melyek a betegség vagy a kezelés jelenlétéhez kapcsolódnak (71).
4. Különböző egészségi állapotokhoz rendelt érték (72).

A különböző definíciókból látszik, hogy nem olyan egyszerű az HRQoL-t definiálni.

Küchler (73) modellje alapján a HRQoL több dimenziója létezik (*3.3 táblázat*, 18. oldal).

3.3 táblázat: *Életminőség alapvető dimenziói (74)*

Dimenzió	Életminőségi szempontok
Testi	Betegségtünetek, mellékhatások, általános problémák, fájdalom.
Pszichés	Kognitív állapot, érzelmi állapot, kommunikációs készségek, motiváció.
Szocioökonómiai	Lakáskörülmények, munka, pénzügy, szabadidős tevékenységek.
Interperszonális	Kapcsolati hálózat megjelenése, kapcsolatkészség megítélése.
Spirituális	Morális értékek, vallásosság.

Az Egészségügyi Világszervezet több lépést is tett afelé, hogy az életminőséget komplexebb módon tudjuk meghatározni. A szervezet meghatározása szerin: *„Az életminőség az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszere, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magában foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet meghatározó tényezőihez fűződő viszonyát”* (World Health Organization, 1997) (75, 76).

A HRQoL felmérése alapvetően általános és betegségre-specifikus skálákat használhatunk.

3.4.1. SF-36

A világon a leggyakrabban az SF-36 (Egészségügyi felmérés rövid formája) életminőség kérdőívet használják a QoL (Quality of Life, életminőség) felmérésére. A kérdőív általános dimenziókat tartalmaz így különböző betegségekben alkalmazható. Ez az alkalmazhatóság lehetővé teszi, hogy az életminőség mutatóit összehasonlíthassuk.

Két nagy részből áll (testi és lelki egészségi állapot), az egyes részek 4-4 alrészből tevődnek össze mely összesen 36 kérdést eredményez.

Testi egészség Skála:

1. Testi funkció (10 kérdés): hétköznapi feladatokban, fizikai munkában mennyire korlátozza a betegség.
2. Testi szerepfunkció (4 kérdés): mindennapi életben való korlátozottság, például feladatok elvégzésében való akadályozottság.
3. Testi fájdalom (2 kérdés): fájdalmak mennyire korlátozzák a mindennapokban, milyen mértékű a fájdalom.
4. Általános egészség (5 kérdés): A testi egészség szubjektív megítélése.

Lelki egészség Skála:

1. Vitalitás (4 kérdés): energikusság és fáradékonyság érzet.
2. Szociális funkciók (2 kérdés): testi-lelki állapot kapcsolatát milyen mértékben és milyen gyakran befolyásolja.
3. Érzelmi funkció (3 kérdés): lelki problémákból adódó mindennapi tevékenységekben korlátozottság.
4. Pszichés jólétet leíró skála (5 kérdés): érzelmi állapotok (boldogság, szomorúság, idegesség) gyakoriságának leírása.

A skálán 0-100 között pontozunk (ez egy transzformált érték), a nagyobb szám jobb állapotot jelez.

3.4.2. EQ-5D

Az EQ-5D egy nem betegség-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőség skála (77-83).

Az EQ-5D két részből áll:

- első rész: egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét vizsgálja: az önellátást, a mozgékonyságot, a mindennapi tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet meglétét, és a szorongás vagy lehangoltság mértékét. A válaszok alapján a betegek életminőségét -0,520 és +1,000 közötti pontszámmal jellemezhetjük (EQ-5D index); a kisebb érték rosszabb, a nagyobb érték jobb állapotot jelöl. Hazai populációt tekintve 0,0705 pontnál nagyobb változás már klinikailag releváns mértékű (84).
- második rész: vizuális analóg skála, a betegek saját maguk jellemzik az egészségügyi állapotukat (EQ-VAS skála: 0-100% értékkel, ahol 100% jelenti a legjobb állapotot).

3.4.3. Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39/PDQ-8)

A Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39) egy specifikus skála mely az egészséggel kapcsolatos életminőséget méri fel (85). A PDQ-39 az életvitel nyolc területét vizsgálja és külön-külön értékeli 0-100 közötti pontszámmal. A kapott eredmény a PDQ-39 SI (Summary Index, Összesítő Index) mely a 8 területen elért átlagból tevődik össze. A skála esetében minél alacsonyabb az elért pontszám annál jobb a kitöltő egészséggel kapcsolatos életminősége.

A PDQ-39-nek 60 nyelven érhető el validált verziója melyek között a magyar is megtalálható (86). A klinikailag jelentős mértékű változást munkacsoportunk határozta meg (87).

A PDQ-8 a PDQ-39-nek egy rövidített változata, amely a nevéből adódóan 8 reprezentatív kérdésből áll. A PDQ-8 SI a kapott pontszámok átlagából tevődik össze (88).

3.4.4. QUEST

A QUEST (Quality of Life in Essential Tremor, Életminőség Esszenciális Tremorban Skála) 30 kérdésből áll, ami 5 különböző területet fed le: fizikai tünetek, pszichoszociális tünetek, kommunikáció, hobbik/szabadidő és munka/pénzügy. Minden egyes területet 0 (soha) és 4 (mindig) között értékelünk. Minden részeredményének pontszámát a maximális pontszámhoz képest százalékban fejezünk ki, a magasabb pontszám rosszabb állapotot jelez. Ezt követően egy összesített értéket (QUEST-SI) számolunk az öt rész átlagából.

A 30 rész mellett a QUEST tartalmaz még egy önkitöltős kérdőívet is, amit nem számolunk bele a QUEST-SI-be. A QUEST ezen részében a betegek saját maguk jellemzik az általános egészségügyi állapotukat, teljes HRQoL-t (minden értékelés 0-100-ig 5 pontonként növekszik, a nagyobb pontszám jobb állapotot tükröz). Az ET-ral kapcsolatos kérdések kitérnek a szexuális elégedettségre, a kezeléssel való megelégedésre és a szakmai státuszra. Tartalmaz egy tremor időbeliségére (tremorral töltött órák/nap) és a tremor súlyosságára (fejet, hangot és végtagokat érintő) vonatkozó önkitöltős részt, a pontszámok 0 (soha) és 4 (mindig) között adhatóak. Ez a bevezető rész egy önértékelést mutat a tremorral kapcsolatban, de nem tartozik bele a QUEST összesített pontszámába

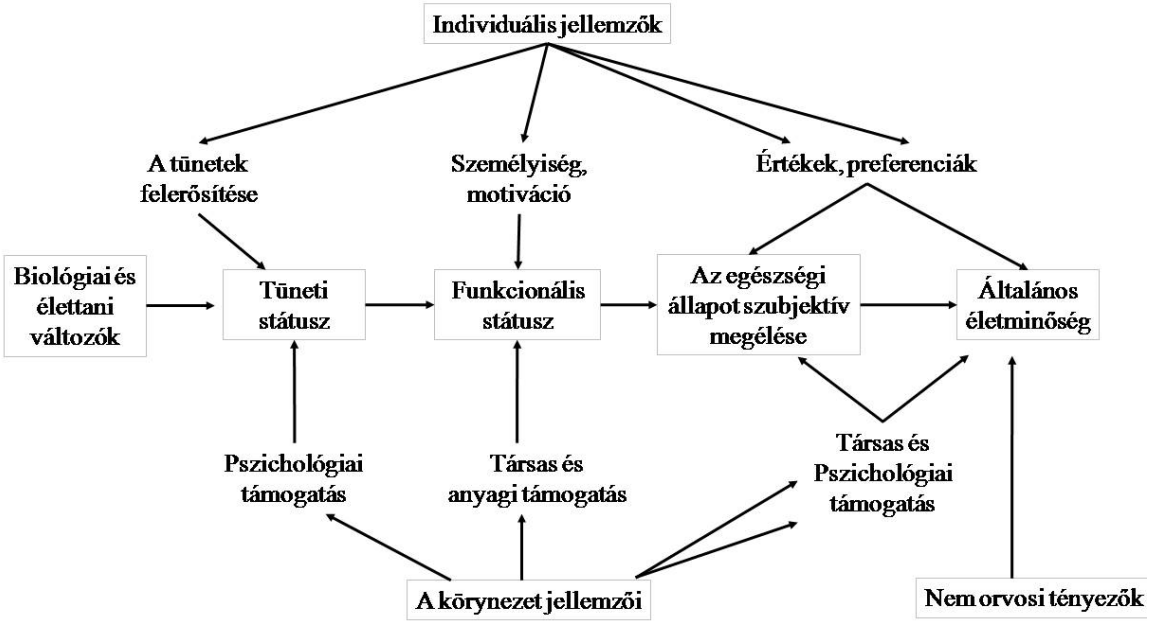
Van egy másik módszer az életminőség meghatározásához, ezt individuális modellnek nevezik. A lényege, hogy a betegek maguk határozzák meg a változásokat az életük bizonyos területein (74).

3.4.5. Életminőség dimenziói

Az életminőség áttekintése után nézzük meg, hogy az HRQoL-nek milyen szintjei vannak, milyen modellt használnak a felmérésére.

1995-ben Wilson és Cleary kidolgozott egy életminőség-modellt (3.1. ábra), mely el tudja különíteni az életminőség/egészségi állapot különböző szintjeit, leírja a környezeti, pszichológiai és biológia tényezőket, melyek feltételezhetően kapcsolatban állnak. A *3.4 táblázatban* az életminőség modell magyarázata került összefoglalásra.

3.1. ábra: Wilson és Cleary féle életminőség-modell (74, 89)



3.4 táblázat: *az életminőség modell magyarázata (74)*

Biológiai és élettani változások	a szint a szervek és szervrendszerek működésére vonatkoznak
Tüneti státusz	a kórosnak megélt kognitív, érzelmi és testi állapotok
Funkcionális státusz	az egyén teljesítményének vizsgálata, a tünetek meghatározzák egy beteg személyiségét, kapcsolatait és motivációját, a vizsgálat megmutatja, hogy a betegség milyen mértékű károsodáshoz vezet
Szubjektív egészségérzés	az egyik legjobban tudja előre jelezni a pszichiátriai és egészségügyi szolgáltatások igénybevételét
Általános életminőség	az élettel való elégedettség jelzéseként írható le

Látható, hogy az HRQoL-t nagyon sok tényező befolyásolja. A különböző definíciók és a betegek állapota is nehézséget okoz a kutatásában. A 6. és 7. fejezetben tárgyalt kutatásaink egyik célja volt, hogy az egyes betegségekben (Esszenciális tremor, Parkinson-kór) meghatározzuk a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét is.

3.5. REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) egy olyan eljárás, mely során ismétlődő mágneses impulzusokkal moduláljuk az idegrendszert koponyán kívülről. Ez egy fájdalommentes eljárás melyet pár évtizede írtak le, lényege, hogy non-invazív módon elektromágneses tér aktiválja a perifférián és az agyban a motoros pályákat. Az rTMS egyaránt alkalmazható diagnosztikai, kutatási és terápiás eszközként is. Napjainkban a központi idegrendszeri betegségek kezeléseként alkalmazzák, olyan esetekben, mint például a PK, depresszió és Gilles de la Tourette-szindróma, de alkalmas centrális fájdalom csillapítására, migrén kezelésére is. A motoros kéreg kétoldali rTMS kezelése hatékony lehet a PK motoros tüneteinek a kezelésére, míg a nagy frekvenciájú bal oldali dorso lateralis prefrontalis cortex (bal-DLPFC) rTMS kezelése a Parkinson-kórhoz társuló depressziót javíthatja (90).

3.5.1. Az rTMS működési elve

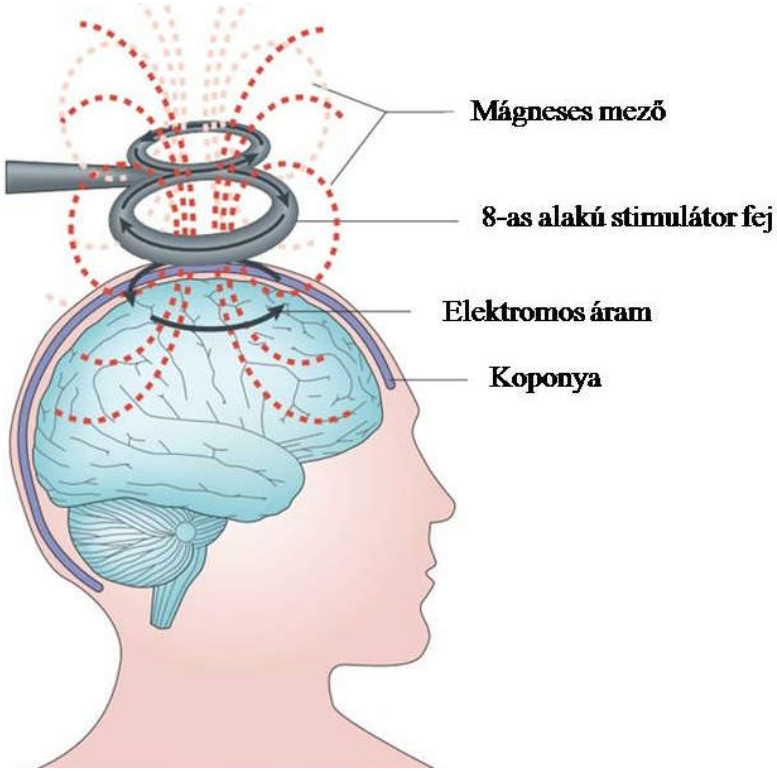
A gép működési elve, hogy áramot generálunk az úgynevezett vezető anyagban egy változó elektromágneses térrel. Ezt az elméletet Faraday írta le pár száz évvel ezelőtt, de csak néhány évtizede sikerült olyan berendezést gyártani ami képes akkora elektromágneses teret létrehozni ami már befolyásolni képes a biológiai funkciókat (91).

A gép, a stimuláció során a vele összeköttetésben lévő tekercsnek adja át a töltésmennyiséget, mely 2000 V feszültség és 10000 A áramerősséget generálva létrehoz egy olyan elektromágneses teret, ami a koponyacsonton áthatolva az idegrendszerben képes áramot indukálni.

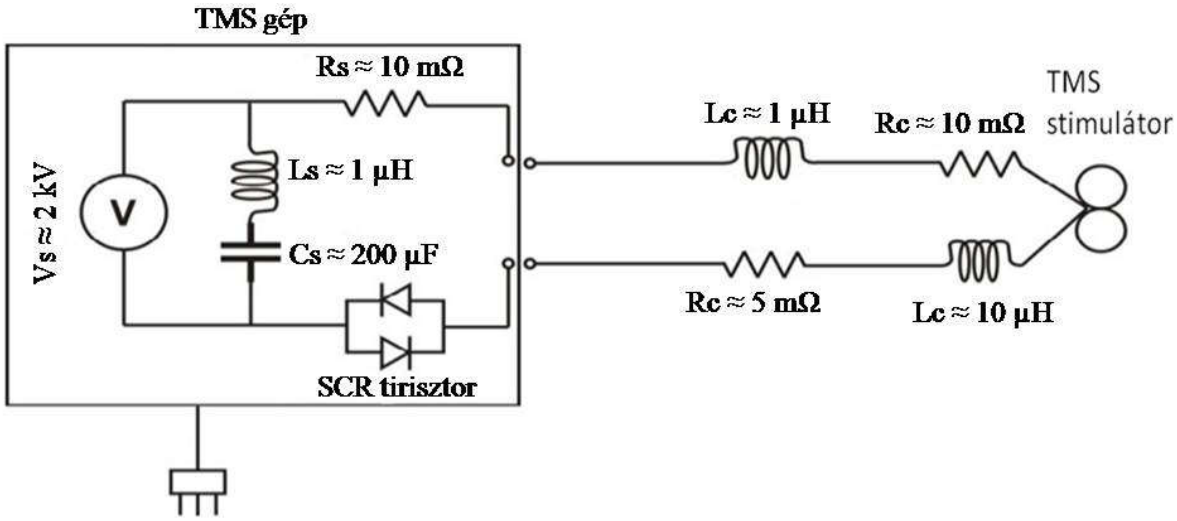
Kétféle tekercset alkalmaznak a klinikai gyakorlatban: az egyik egy 8-as alakú mely az elektromágneses sugárzást kúp szerűen képezi, így az ingerlés fókuszált lesz, ezzel szemben a másik, kör alakú fej esetében a mágneses tér kevésbé fókuszált, így nagyobb területet is le tudunk fedni az ingerléssel (92).

A 3.2. ábra szemlélteti a készülék működését, a 3.3. ábra pedig a gép felépítését.

3.2 ábra: *a TMS működése (93)*



3.3. ábra: *Az rTMS készülék felépítése*



<u>Rövidítések:</u> Vs: a TMS gép feszültsége; Rs: a TMS gép ellenállása; Ls: a TMS gép indukciója; Cs: a TMS gépkondenzátora; SCR: egyenirányító; Lc: a TMS kábel indukciója; Rc: a TMS kábel kondenzációja (94)

A módszer körül még mindig viták folynak, mely részben érthető is. A legfőbb probléma a módszer variábilitása és a nem standardizált alkalmazás. Számos technikai eltérés eredményezheti azt, hogy hasonló kísérleti elrendezés mellett eltérő eredményt kaphatunk. Az első hiba adódhat rögtön a megfelelő stimulátor fej kiválasztásánál. Ha kiválasztottuk a

megfelelő fejet, akkor azt ugyanolyan távolságban és ugyanazon a helyen kell tartani (manuálisan, kézzel, vagy tartó állvánnyal) minden esetben, ebből adódik, hogy a kivitelezése nehézkes. A kezeléseket alacsony (0,5 és 1 Hz) és magas (5, 10 és 20 Hz) frekvenciával végzik. Már itt szembeötlik, hogy míg alacsony frekvencia esetében két opció választható, a magas frekvencia tekintetében 3 választható beállítás van. A kezelés erősségében is eltérések mutatkoznak. A kezelés kezdetén mindenkinél egyénileg fel kell mérni az úgynevezett nyugalmi motoros küszöböt (nyugalmi motoros küszöb, RMT, ami az a legkisebb mágneses térerőség ami a motoros kéreg ingerlésekor az érintett izomcsoportban mozgást vált ki, vagy elektromiográfia során az izmokból motoros potenciál vezethető el), ez alapján határozzuk meg az adott betegre alkalmazandó kezelés erősségét. A vizsgálatokban 80-120% közötti RMT értékkel történik az ingerlés. Az ismétlések számában is eltérések mutatkoznak: lehet csak egyszeri stimulációt alkalmazni, vagy több (10-20) sorozatingerlést is. A kezelések időtartama még egy olyan tényező, ami befolyásolhatja az eredményességet, 7 és 10 nap között változik.

Ezek alapján érthető, hogy miért is képezi vita tárgyát a jelen módszer. Az ingerelt területet nézve motoros tünetek esetében M1 primer motoros kéregre és szupplementer motoros területre (SMA) irányulnak a kezelések, ezek lehetnek egyoldaliak vagy bilaterálisak. A beállítások számos variábilitást engednek a kezelést végző személynek és ezáltal az eredményesség is nagy mértékben változhat.

Ezen probléma kiküszöbölésére fejlesztették ki az úgynevezett Nexstim készüléket, mely esetében nem csak a stimulátor fejet rögzíthetjük egy állandó pozícióban, hanem a beteg minden egyes alkalommal ugyan oda kaphatja az ingereket. Ez az újítás nagyban hozzájárul ahhoz, hogy a jövőben elkerülhessük a manuális beállítások okozta problémákat. Nexstim készülék esetében a betegről első kezelés előtt MRI (mágneses rezonancia vizsgálat) felvételt készítenek (csak a fejről) így a kezelést végzőnek lehetősége adódik arra, hogy a kezelés beállításánál az MRI képen követhesse figyelemmel, hogy az adott impulzus hol érte az agyat. RMT meghatározásánál segítséget nyújtanak a betegen elhelyezett EMG (elektromiográfia) érzékelők, amiknek a jeleit a kezelő szintén figyelemmel kísérheti minden impulzus esetében. A visszajelzések segítenek abban, hogy a következő kezeléskor pontosan ugyan azt a területet ingereljük. A készülék előnyei közé tartozik még, hogy a stimuláláskor leadott jelek nagyon fókuszáltak így lehetséges csak a kiválasztott pont ingerlése, ezáltal használata könnyebb és eredményesebb lehet, mint a manuális rTMS esetében.

3.5.2. Az rTMS hatásmechanizmusa

A gép hatását többféle szempontból is megvizsgálták. Ebben a fejezetben a kutatásokat és az eredményeket szeretném bemutatni.

3.5.2.1. Agykéreg ingerlékenységének befolyásolása

Egy kísérlet melyben különböző frekvenciákat (alacsony és magas) alkalmaztak arra mutatott rá, hogy mind alacsony (1 Hz), mind magas (10Hz) frekvenciát alkalmazva megfigyelhető változás. Azt találták, hogy a motoros küszöb megemelkedik 1 Hz vagy alacsonyabb frekvenciájú rTMS kezelés hatására és a facilitáció csökken. Az ingerlés befejezését követő vizsgálatok megállapították, hogy a gátlás az ingerlés végeztével is megmarad változó ideig. Így kijelenthetjük, hogy 1 Hz-es ingerlés intrakortikális gátlást, míg 10 Hz esetében intrakortikális facilitáció jön létre. Állatkísérletekkel kimutatták, hogy az rTMS hasonló hatást fejt ki, mint a GABA-A (gamma-amino-vajsav A típus) antagonista, ezen okokból kifolyólag a kutatók gátlást kiváltó hatást feltételeznek az rTMS hátterében (92).

3.5.2.2. Neurotranszmitter változások

A kísérletek során a dopaminerg és a szertoninerg rendszert vizsgálták elsőként ugyan is ezekben észleltek változásokat Parkinson-kórban és depresszióban. Ezen rendszereken felül a biogén aminok vizsgálatára is hangsúlyt fektettek.

Egyszeri sorozatingerlés hatására koncentráció-változást mutattak ki a biogén aminok esetében. Dopmain szint csökkenést mutattak ki a frontális kéregben, míg a striátumban és a hippokampuszban a szint emelkedett. Szerotonin esetében csak a hippokampuszban volt kimutatható növekedés (95). Mikrodialízist alkalmazva 20 Hz-es sorozatingerlés után a neurotranszmitterek felszabadulásról és visszavételéről is információt kaphatunk. Szintén frontális lebeny sorozatingerlés után kimutatták, hogy monoaminok és aminosavak szabadultak fel a hippokampuszban és a hipothalamuszban. A vazopresszin leadás csökkent, az aszpartát, a taurine és a szerin kiáramlása megnőtt a hipothalamusz paraventrikuláris magvaiban. Dopamin esetében csak a hippokampuszban volt kimutatható növekedés(96).

3.5.2.3. Receptor vizsgálatok

A receptor szám vizsgálatához (csökkenés vagy növekedés) kötésvizsgálatot végeztek. 5 HT-1A (szerotonin) autoreceptor-szám növekedést mutattak ki a limbikus rendszerben, ezzel ellentétben a szerotoninerg rendszerben az NMDA (N-metil-D-aszparaginsav) receptorok száma csökkenést mutatott. 10 napon át tartó rTMS kezelés eltérő változásokat hozott az 5-HT-2 és a ß-receptorok számában. A kéregben a ß-receptorok száma nőtt,

striátumban csökkent, az 5-HT-2 receptorok számában a kéregben csökkenés volt kimutatható. Magas frekvenciájú rTMS kezelés csökkentette a szerotonin felszabadulását gátló receptorok számát (97).

3.5.2.4. Immunhisztokémiai és mRNS meghatározás

Immunhisztokémiai és mRNS (messenger RNS, hírvivő RNS) meghatározási módszereket is bevetettek a sejtek vizsgálatához. A c-fos fehérje transzkripcióját figyelték. Ezen fehérje expresszálódása egy külső hatásra a sejt korai aktiválódását jelzi. Az immunhisztokémiai módszer a parietalis kéreg egyes területein mutatott ki fokozott sejtaktivitást (98).

3.5.2.5. Hormonális változások

Magas frekvenciás kezelést követően TSH (thyreoid stimuláló hormon) és cortisol szint csökkenés volt kimutatható (59, 99). Az ingerlést követően kialakult antidepresszáns hatás összefüggésbe hozható a kezelést követően kialakult alacsony corticosteroid szinttel.

3.5.2.6. Apoptosis

Neurodegeneratív betegségek esetében fontos az apoptosis (programozott sejthalál) elkerülése vagy annak mértékének lecsökkentése. Hippokampális monoklonális sejttenyészettel végzett kísérlet során kimutatták, hogy azokban az esetekben, amikor a sejteket rTMS kezelés érte, a sejthalált okozó toxinok kevésbé voltak hatékonyak összehasonlítva a kontroll csoporttal, így az rTMS neuroprotektív hatása is feltételezhető (100).

3.5.2.7. Sejtaktivitásban és a keringésben bekövetkezett változások

SPECT (Single-photon emission computed tomography; egy foton emissziós komputer tomográfia) és PET (Positron emission tomography; pozitron emissziós tomográfia) vizsgálatokat végeztek az rTMS hatásmechanizmusának vizsgálatában. Magas, 10 Hz-es kezelés esetén a mélyebb limbikus területek véráramlása csökkent, ellentétben a kéreggel ahol növekedés volt megfigyelhető (101). Alacsony, 1 Hz-es és magas, 20 Hz-es ingerléseket hasonlítottak össze, eredményként azt figyelték meg, hogy magas frekvenciánál a véráramlás fokozódott mind két oldali hippokampuszban és mind két oldali prefrontális részen míg 1 Hz esetében a vérátáramlás csökkent a jobb preforntális részen. Érdekes megfigyelése volt a kísérletnek, hogy azok akik először magas frekvenciás ingerlést kaptak és javultak, nekik az alacsony ingerlést követően romlott az állapotuk. Akik alacsony ingerlést kaptak először és javulást mutattak azok esetében a 20 Hz-es frekvencia után jelentkezett a romlás. Érdekessége még az áramlásfigyelő kísérleteknek, hogy az ingerlés befejeztével a jobb oldali nem ingerelt

területek nagyobb aktivitást mutattak szemben az ingerelt bal oldali területekkel. A jobb oldali prefrontális terület 5 perces, motoros küszöb alatti ingerlése csökkentette az arteri cerebri media ármlási sebességét, míg a bal oldali arteria cerebri media áramlási sebességét növelte (102, 103).

Összességében a vizsgálatok kimutatták, hogy a változások nem csak az ingerület által lefedett területet, hanem attól távolabb is megfigyelhetőek, emelkedik az extracelluláris szerotonin szint, a cortiko striatális pálya ingerületbe hozása a striatális dopamin szintet befolyásolja. Ezen felül magas frekvencián történő rTMS fokozza a sejtaktivitást, míg az alacsony frekvenciás kezelés csökkenti. A prefrontális kéreg vagy a motoros kéreg ingerlése regionális vérkeringés változást és sejtaktivitás változást hoz létre mind két agyfélben. A krónikus ingerlés hatása hosszabb távon kimutatható mint az egyszeres ingerlésé (92).

3.5.3. rTMS kezelés hatása a Parkinson-kórban jelentkező depresszióra

A mágneses terápia depresszióra tett hatását vizsgálták különböző frekvenciákon. A bal majd a jobb agyfélteke 10 Hz-es, 5 napon át tartó kezelése során csökkent a szorongás és javult a hangulat. A jobb oldali frontális lebeny 1 Hz frekvenciával 10 napon át tartó ingerlése javulást hozott a kezeltek több mint 50%-nál (92).

Pál Endre és munkatársai 2010-ben végeztek egy kísérletet melyben az európai és az amerikai egészségügyi hatóságok által jóváhagyott eljárást alkalmazták Parkinson-kórban jelentkező depresszióra. 22 beteg vett részt a kísérletben, mindegyik beteg megfelelt a major depresszió és a PK klinikai kritériumainak (Egyesült Királyság Agybank diagnosztikai kritérium és Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision). A betegek felmérését egy olyan ember végezte, aki nem vett részt sem a kezelésben sem a kiértékelésben.

A betegeket randomizálással két csoportba osztották, ál- és valódi stimulációs csoportba, életkor, nem, betegségtartam és a depresszió mértéke alapján.

A kezelés során a bal DLPFC-t ingerelték a nyugalmi motoros küszöb 90%-val. A kezelés 10 napig tartott. 5 Hz frekvencián egy kezelés alatt 600 impulzust kapott a beteg. Aktív stimulációs csoport esetében a stimulator fej párhuzamos volt a koponyával, míg az ál-stimulációs csoportnál merőleges, így nem érte a fejet impulzus. 3 felmérés készült a kezelés során, egy **kiindulási állapot**, egy **rövidtávú teszt** a 10. nap után és egy **hosszú távú hatás**t mérő teszt 1 hónappal a kezelés után. A tesztekkel nem csak a depresszió mértékét mérték fel, hanem a neurokognitív és a motoros tünetekre kifejtett hatását is vizsgálták.

Eredményeik azt igazolták, hogy a bal DLPFC feletti magas frekvenciájú (5 Hz) rTMS kezelés jótékony hatása kimutatható, korábbi tanulmányokkal párhuzamba hozható. Az

eredmények nem csak a depresszió javulását mutatták, hanem a neurokognitív teljesítményben is kimutatható volt. Motoros tünetek tekintetében nem volt érdembeli javulás.

A kísérlet hozzájárult, hogy a bal oldali DLPFC rTMS kezelése "B" szintű evidenciát kapjon Parkinson-kórban jelentkező depresszió kezelésében (104). A *3.5 táblázat* a főbb kutatási protokollokat és az eredményeket összegzi.

3.5 táblázat: rTMS hatása PK-ban jelentkező depresszióra

	Betegszám	Protokoll	Fő eredmények
1 (Cardoso et al, 2008) (105)	21 PK beteg	bal DLPFC rTMS, 15 sec, 50 ismétlés, 5 Hz 120%, 3 kezelés hetente, 4 héten át	motoros tünetek tekintetében nincs javulás, HRSD és BDI növekedést mutatott
2 (Pál et al, 2010) (104)	22 PK beteg	bal DLPFC rTMS, 10 sec., 12 ismétlés, 20 sec. szünettel 90%, 5 Hz	szignifikáns javulás 30 nappal a kezelés után is
3 (Boggio et al, 2005) (106)	25 PK beteg	bal DLPFC, 15 Hz, 110%, 10 ismétlés	végrehajtó funkciók javultak
4 (Fregni et al, 2006) (107)	26 PK beteg	bal DLPFC, 15 Hz, 110%, 10 ismétlés	DLPFC és anterior gyrus cinguli véráram növekedés

*Rövidítések: **PK**: Parkinson-kór; **DLPFC**: dorsolaterális prefrontális kéreg; **rTMS**: repetitív transzkraniális mágneses stimuláció; **BDI:** Beck Depresszió Pontozó Skála; **HRSD**: Hamilton Depresszió Pontozó Skála*

3.5.4. rTMS Parkinson-kór motoros tüneteire

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációt nem csak depresszió kezelésére, hanem motoros tünetek befolyásolására is alkalmazzák. A *3.6 táblázatban* (29. oldal) a PK motoros tüneteket célzó kutatások eredményei láthatóak. Mint, ahogyan a módszer bemutatásánál leírtam, nagy a variábilitás, ebből adódik a különböző kutatások eltérő eredménye a motoros tünetek tekintetében. Annyit érdemes megemlíteni a módszerről, hogy általában az M1 terület és az SMA az ingerlés helye. A motoros tünetek tekintetében a módszer nem mutat akkora javulást, mint a nem-motoros tünetek esetében, de minimális változás kimutatható.

3.6 táblázat: *rTMS hatása PK motoros tüneteire*

	Betegszám	Protokoll	Fő eredmények
1 (Hamada et al, 2008; Hamada et al, 2009) (108, 109)	98 PK beteg	SMA rTMS: 10 sec. 20 ismétlés, 5 Hz, 50 sec szünetek, 110%, 8 alkalom	12 hét után is kimutatható eredmény a UPDRS III-ban
2 (Siebner et al, 1999) (110)	12 PK beteg	rTMS 5 Hz, egyoldali M1, 90%	mozgási idők csökkentek
3 (Sommer et al, 2002) (111)	11 PK beteg	M1 1 oldalon, 1 Hz, 120%, 900 impulzus	javult a UPDRS III
4 (Rothkegel et al, 2009) (112)	22 PK beteg	M1 1 oldalon, 0,5 Hz, 80%, 600 impulzus	nem volt kimutatható változás
5 (Siebner et al, 2000; Filipovic et al, 2010) (113, 114)	10 PK beteg	M1 1 oldali, 5 Hz, 90%, 2250 impulzus	javult a UPDRS III
6 (Khedr et al, 2003) (115)	36 PK beteg	M1 bilaterális, 5 Hz, 120%, 2000 impulzus	javult a UPDRS III
7 (Boylanet al, 2001) (116)	10 PK beteg	SMA bilaterális, 10 Hz, 110%, 2000 impulzus	reakció időben javulás

*Rövidítések: **PK**: Parkinson-kór; **rTMS**: repetitív transzkraniális mágneses stimuláció; **SMA**: szupplementer motoros terület; **M1**: primer motoros terület; **UPDRS III**: Egyesített Parkinson Pontozó Skála Motoros Tüneteit Vizsgáló rész*

Mály Judit és munkatársai 2017-ben publikáltak egy kutatást melyben 66 embert vizsgáltak és kezeltek rTMS-el. A kutatásban azt vizsgálták, hogy az alacsony vagy a magas frekvenciás rTMS hogyan befolyásolja a motoros és a végrehajtó funkciót PK esetében. Kezelési frekvenciát tekintve alacsony (1 Hz) és magas (5 Hz) frekvenciát is alkalmaztak, illetve ezek keverékét, 5 + 1 Hz. Teszteknek Hoehn-Yahr I-III-t, UPDRS-t, Minimal Mental Rating Scale-t (MoCA) és Trail Making teszt-et választottak. Két féle rTMS készüléket választottak a kezeléshez, egy Magstim 220 és egy Magventure Pro-t.

Az 1 Hz-es kezelést a Magstim 220-al végezték, bilaterális DLPFC és agytörzs célponttal. 50 stimulust kapott mind két oldali DLPFC a gép maximum teljesítményének a 25%-val (0,57 T), az agytörzs 100 stimulust kapott 40%-os erősséggel (1 T). Összesen 12 ismétlés volt és 7 napig tartott a kezelés. Magventure Pro-val 5 Hz-es stimulációt végeztek,

kétoldali DLPFC 400 stimulust kapott 30%-kal (0,6 T), az agytörzs 100 stimulust kapott 40%-kal (0,8 T). 5 + 1 Hz stimuláció esetében 5 Hz-es kezelést kapott mind két oldali DLPFC és 1 Hz-es stimulációt az agytörzs.

A kezelés előtt, után 1 és 6 hónappal vettek fel teszteket melyből mind rövid, mind a hosszabb távú hatásra lehet következtetni. 1 Hz esetében a Hoehn-Yahr, a UPDRS összpontszám és a UPDRS III. tesztekben javulás mutatkozott 1 hónap után mely javulás 6 hónap után is kimutatható volt. 5 Hz esetében HYS esetében nem volt kimutatható változás, a UPDRS összpontszám és a UPDRS III. viszont minimális javulást mutatott 1 hónap után. 6 hónap elteltével azonban nem volt kimutatható változás. 5 + 1 Hz esetében ugyan azok lettek az eredmények mint 5 Hz-nél, 6 hónap után nem volt kimutatható változás sem a UPDRS összpontszámban, a UPDRS III.-ban, sem a Hoehn-Yahr Skálában.

A kutatásban így azt találták, hogy az 1 Hz-es stimuláció PK motoros tüneteire és a végrehajtó funkcióra sokkal hatékonyabb mint az 5 Hz vagy a kevert 5 + 1 Hz (117).

4. CÉLKITŰZÉSEK

A mozgászavarok klinikai vizsgálata során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Az MDS-UPDRS skála esetében egyre elterjedtebb az egyes részek összevonásából alkotott eredmény. Azt szerettük volna megvizsgálni, hogy az MDS-UPDRS alapú kompozit skálák a klinikumban mennyire használhatóak és meghatározni a MCID értékeket ezekhez a skálákhoz. (5. fejezet)
2. Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skálát(QUEST) még nem validálták magyar nyelven. A betegség diagnózisának megkönnyítése érdekében célunk volt a skála magyar nyelvi validációja. (6. fejezet)
3. Egy kettősvak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat megtervezésével célul tűztem ki, hogy a kétoldali primer motoros kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimulációjának a Parkinson-kórhoz társuló motoros és nem-motoros tünetekre és az egészséggel kapcsolatos életminőségre gyakorolt hatásait megvizsgáljuk. (7. fejezet)

Mivel a vizsgált betegpopulációk és az alkalmazott módszerek egymástól jelentősen eltérnek, azért az egyes kutatásokat külön fejezetben mutatom be.

5. ALKALMAZHATÓAK-E AZ MDS-UPDRS ALAPÚ KOMPOZIT SKÁLÁK EREDMÉNYEI A KLINIKUMBAN?

Mióta a Nemezetközi Parkinson és Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) (118) publikálásra került, számos tanulmány használta a klinikumban mint elsődleges vagy másodlagos vizsgáló módszert.

Az MDS-UPDRS skála 4 különböző részből áll:

- MDS-UPDRS I. és II. rész: nem-motoros és motoros tünetek a mindennapi élet során
- MDS-UPDRS III. rész: motoros tünetek vizsgálata
- MDS-UPDRS IV. rész: motoros komplikációk

A skálát úgy alkották meg, hogy az egyes részeket külön-külön értékelje a klinikus, minden egyes rész független eredményt ad. A különböző skálák eredményeit nem lehet összevonva értékelni.

A ClinicalTrials.gov adatbázisa alapján 77 tanulmány használta a MDS-UPDRS skálát kiértékeléshez, melyekből 17 esetben legalább egy kompozit eredményt alkalmaztak (pl.: I.+II. rész, n=1; II.+III. rész, n=3; I.+II.+III. rész, n=4; és összérték, n=10) a kiértékelés során. További 23 tanulmány esetében feltehetően kompozit skálákat alkalmaztak, de pontosan nem derült ki, hogy mely részek eredményeit vonták össze. Ezekből a tanulmányokból kiindulva látszik, hogy szükség van a MDS-UPDRS kompozit skálák klinikai alkalmazhatósági vizsgálatára.

Előző tanulmányunkban demonstráltuk, hogy a MDS-UPDRS I.+II. részéből alkotott kompozit skálák klinikailag hasznos eredményt adnak (119), azonban további kompozit skálák alkalmazhatóságáról még nincs tudomásunk.

Jelen tanulmányban megvizsgáljuk az alkalmazhatóságát a további kompozit skáláknak és meghatározzuk a minimális klinikailag jelentős különbség (MCID) határértékét a klasszikus teszt teóriát követve (120).

5.1. ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálati módszer ugyan az volt mint amit a MDS-UPDRS I.+II. rész esetében alkalmaztunk (119).

5.1.1. Betegek

501 beteg vett részt a kutatásban, mindegyikük megfelelt a UK Brain Bank Parkinson-kór kritériumrendszerének. A betegek tájékoztatást kaptak a vizsgálatról, amit a Regionális és

Intézményi Etikai Bizottság (3617.3616-24987/KK41) engedélyezett. 1312 vizsgálatot végeztünk. Minden esetben felvettük a demográfiai, a gyógyszerelési és a beteggel kapcsolatos adatokat a magyar nyelven validált MDS-UPDRS-el (11).

5.1.2. Mérőskálák

Későbbi vizsgálatok alkalmával a Klinikai Globális Összbenyomás- Javulás skála (Clinical Global Impression-Improvement; CGI-I) és a Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála (Patient-rated Global Impression of Improvement; PGI-I) (121) is felvételre került, melyekkel az előző vizsgálat óta bekövetkezett változásokat mértük. A beteg általi értékek (patient report outcome; PRO) megbízhatóságának érdekében különböző neurokognitív teszteket végeztünk (23) az első vizsgálatkor, hogy kizárhassuk az enyhe és közepes neurokognitív betegeket (Montreal Kognitív Felmérés határértékei <23,5 és <20,5) (24, 25). A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn-Yahr skála (Hoehn-Yahr Stage, HYS)(122) alapján kategorizáltuk mint enyhe (HYS 1 és 2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4 és5) (19). A kompozit skálák számolásához az egyes részeket összegeztük (MDS-UPDRS II.+III.; MDS-UPDRS I.+II.+III.; MDS-UPDRS összérték).

5.1.3. Statisztikai analízis

A MDS-UPDRS IB és II. része a PK-ral kapcsolatos problémákat méri fel a PRO segítségével, az IA, III. és IV. rész pedig a CRO segítségével (clinician-reported outcome, klinikus általi értékelés, CRO) (123-125). A kompozit skálák létrehozásánál kombinálni kell a PRO és a CRO méréseket. Mind az alkalmazhatóság, mind az MCID érték meghatározásához szükség van egy független standard "horgonyra" ami egyidejűleg önmagában is értelmezhető, klinikailag releváns és korreláltatható azzal a mérőeszközzel amit értékelni akarunk (120, 126). Elsőként azt kellett eldöntenünk, hogy a PGI-I vagy a CGI-I használható-e jobban független "horgonyként" a további vizsgálatokban. A lehetséges "horgonyok" (PGI-I, CGI-I) és a kompozit skálák között Spearman-féle korrelációs koefficienst számoltunk. Ha a korrelációs koefficiens > 0,3 akkor a "horgony" és a vizsgált kompozit skála alkalmas az MCID (120) érték meghatározásához. A mérések után a PGI-I skálát választottuk "horgonynak".

A vizsgált skálák klinikai alkalmazhatóságát ordináris regressziós modellel vizsgáltuk. Úgy gondoljuk, hogy a kompozit skála akkor klinikailag elfogadható, ha az ordináris regressziós modell a PGI-I (független érték) és a vizsgált kompozit skála között statisztikai szignifikancia van.

Az MCID érték meghatározásának menetét korábban már publikáltuk (127). Az MDS-UPDRS alapú kompozit skálákban bekövetkezett változás mértékét hasonlítottuk a PGI-I 4-es

(nincs változás) értékhez majd a PGI-I 3 (minimális javulás) és a PGI-I 5-ös (minimális romlás) értékekhez. Először az általános adatokra vonatkozóan határoztunk meg MCID küszöbértéket majd ezt követően minden egyes betegség stádiumra. A legoptimálisabb küszöbérték meghatározásához ROC (receiver-operating characteristic, hatásmérték mutató) analízist alkalmaztunk (127). Ahhoz, hogy megítélhessük a PGI-I használhatóságát (120, 128) Cohen-féle d értéket számoltunk (129). Ha a Cohen-féle d értéke megközelítőleg 0,2, akkor az MCID értékünk meghatározása sikeres (120, 129).

5.2. EREDMÉNYEK

Major neurokognitív betegség jelenléte miatt 49 beteget kellett kizárni a vizsgálatból így 452 beteg 1113 tesztjéből végeztük el a kiértékelést. A betegek demográfiai, gyógyszerelési és betegség-specifikus adatai az *5.1 táblázatban* (35. oldal) láthatóak.

Mivel egy szignifikáns ordináris regresszió modellt hoztunk létre az értékelni kívánt kompozit skálák és a PGI-I között (Nagelkerke pseudo-R^2: 0,316, 0,411 és 0,343 a MDS-UPDRS II. + III., MDS-UPDRS I.+II.+III. és a MDS-UPDRS összértékre nézve; $p<0,05$), úgy véltük, hogy klinikailag alkalmazhatóak az eredmények. Az átlag változása a kompozit skálák és a PGI-I 4-es (nincs változás) része között elhanyagolható, a Cohen-féle d érték 0,02 és 0,05 között változik. Az MCID érték meghatározásához ROC analízist és Cohen-féle d értéket számoltunk. Az *5.2 táblázatban* (36. oldal) az MDS-UPDRS és a PGI-I közötti változások, az *5.3 táblázatban* (37. oldal) pedig a betegség súlyosságára vonatkozó MCID határértékek láthatóak.

5.1 táblázat: *A betegpopuláció kiindulási demográfiai és betegség-specifikus adatai (n=452).*

		Átlag vagy érték	SD vagy %
Életkor (év)		64.6	9.7
Nem	Férfi	246	54.4%
	Nő	206	45.6%
Iskolázottság (év)		12.6	3.1
Betegségtartam (év)		7.4	6.3
Fluktuáció időtartama (év)		4.8	3.6
Betegség súlyossága	Enyhe (HYS 1 és 2)	211	46.7%
	Közepes (HYS 3)	155	34.3%
	Súlyos (HYS 4 és 5)	86	19.0%
MDS UPDRS nM-EDL (I. rész)		14.8	6.7
MDS UPDRS M-EDL (II. rész)		16.2	8.6
MDS UPDRS ME (III. rész)		36.5	15.8
MDS UPDRS MC (IV. rész)		5.4	3.9
MDS-UPDRS II.+III.		52.9	19.1
MDS UPDRS összérték		72.9	25.1
Levodopa dózis (LED mg)		514.2	490.6
Dopamin agonistadózis (LED mg)		186.6	232.0
Gyógyszerelési dózis (LED mg)		750.4	615.0
PDQ 39 SI		26.1	15.7
EQ-5D index		0.640	0.206
EQ VAS		64.1	18.5
Schwab-England Skála		74.2	19.1

Rövidítések: *HYS: Hoehn-Yahr Állapot; LED: Levodopa ekvivalens dózis; MDS-UPDRS: Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála; MDS-UPDRS MC: Motoros Komplikációk (4. rész); MDS-UPDRS ME: Motoros Tünetek Vizsgálata (3. rész); MDS-UPDRS M-EDL: Mindennapi élettel kapcsolatos motoros tevékenység (2. rész); MDS-UPDRS nM-EDL: Mindennapi élettel kapcsolatos nem-motoros tünetek (1. rész); PDQ-39 SI: Parkinson-kór Kérdőív –39 kérdéses változat Összesítő Index; EQ-5D: EuroQol eszköz az egészséggel kapcsolatos életminőség méréséhez; EQ VAS: Az EQ-5D skálához tartozó vizuális analóg skála.*

5.2 táblázat: *Átlag változások az MDS-UPDRS értékek és a PGI-I értékek között*

MDS-UPDRS	PGI-I		Párosított tesztek	Változás (követések vs. kiindulási állapot)				Cohen's d	ROC analízis				
				átlag	SD	95% CI			Optimális határérték	Érzékenység	Specifitás	LR+	LR-
II.+III. rész	3	Kicsit jobb	237	-4.9	8.3	-8.1	-2.3	0.19	-4.5	0.525	0.627	1.625	0.715
	4	Ugyan olyan	414	0.4	7.9	-0.7	1.5	0.02	NA				
	5	Kicsit rosszabb	208	4.2	9.2	2.2	6.4	0.22	4.5	0.507	0.621	1.227	0.798
I.+II.+III. rész	3	Kicsit jobb	237	-6.7	17.5	-9.4	-3.9	0.23	-6.5	0.590	0.545	1.385	0.785
	4	Ugyan olyan	414	-1.2	13.2	-4.8	-1.6	0.04	NA				
	5	Kicsit rosszabb	208	5.2	16.4	0.7	6.7	0.19	5.5	0.502	0.671	1.379	0.884
összérték	3	Kicsit jobb	237	-7.1	18.7	-10.0	-4.2	0.25	-7.5	0.528	0.642	1.499	0.726
	4	Ugyan olyan	414	-1.7	15.2	-3.4	0.2	0.05	NA				
	5	Kicsit rosszabb	208	6.3	17.8	3.2	8.7	0.22	6.5	0.502	0.698	1.463	0.799

Az újbóli vizsgálatok száma nem változtatta meg észrevehetően az értékeket.

Rövidítések: CI: Konfidencia intervallum; LR+: Pozitív Valószínűségi Hányados; LR-: Negatív Valószínűségi Hányados; MDS-UPDRS: Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála; PGI-I: Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála; ROC: hatásfokmérő karakterisztika analízis (receiver operating characteristic analysis).

5.3 táblázat: *A minimális klinikailag fontos különbség küszöbértékek a betegség súlyásságára nézve*

MDS-UPDRS	PGI-I		Betegség súlyossága (Hoehn-Yahr Stage)			
			enyhe (HYS 1 és 2)	közepes (HYS 3)	súlyos (HYS 4 és 5)	összes (HYS 1-5)
II.+III. rész	3	Kicsit jobb	-4.3	-4.7	-5.2	-4.9
	4	Ugyan olyan	0.3	0.4	0.6	0.4
	5	Kicsit rosszabb	3.9	4.1	4.7	4.2
I.+II.+III. rész	3	Kicsit jobb	-5.9	-6.4	-7.2	-6.7
	4	Ugyan olyan	-0.8	-1.2	-1.3	-1.2
	5	Kicsit rosszabb	3.7	4.1	4.9	4.2
összérték	3	Kicsit jobb	-6.1	-6.9	-7.9	-7.1
	4	Ugyan olyan	-1.1	-1.6	-1.9	-1.7
	5	Kicsit rosszabb	5.3	6.5	7.1	6.3

Rövidítések: *HYS: Hoehn-Yahr Stádium; MDS-UPDRS: Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála; PGI-I: Beteg-által Értékelt Globális Összbenyomás – Javulás skála.*

5.3. MEGBESZÉLÉS

Habár az MDS-UPDRS megalkotói nem javasolják a kompozit skálák létrehozását, sok tanulmányban mégis használják őket. A skála klinimetrikai tulajdonságából adódik, hogy az egyes részeket külön-külön értékeljük, azonban a kísérletekben és a gyakorlatban egyre fontosabb, hogy kompozit skálákat is létrehozzunk. A kompozit skálák létrehozása lehetővé teszi a PK pontosabb diagnosztizálását, azonban gyengíthetik a teszt specifitását.

Számos tanulmány használja az MDS-UPDRS I.+II. rész kombinációját mert ezek a tesztek egyidejűleg mérni tudják a PK súlyosságát (motoros vizsgálat) és a PK-ral kapcsolatos problémákat (mindennapi élet motoros tünetei). A MDS-UPDRS II.+III. részére nézve -4,9 és +4,2 pont határértékeket kaptunk javulás és rosszabbodás tekintetében. A szerzők úgy tudják, hogy az MDS-UPDRS II.+III. részéhez az MCID értéket még nem határozták meg ezelőtt. Számos kísérlet történt a UPDRS 2+3 MCID értékének meghatározására, de ez még az MDS-UPDRS előtt történt. A UPDRS 2+3 MCID értékeit Hauser és munkatársai határozták meg, -8 és -8,1 pont korai; -7,1 és -8,8 pont előrehaladott PK-ra (121). A mi határértékeink alacsonyabbak, ami azzal magyarázható, hogy mi a módosított UPDRS (MDS-UPDRS) skálára határoztuk meg az értékeket és az új skála felépítése eltér a régitől.

A MDS-UPDRS I.+II.+III. részéből alkotott kompozit skála alapja, hogy mind a motoros és nem-motoros komplikációk súlyosságát egyidejűleg mértük a motoros tünetek súlyosságával. Számításunkat alapul véve a MCID határértéke az MDS-UPDRS I.+II.+III. kompozit skálára nézve -6,7 és +5,2 pont klinikailag releváns javulás és rosszabbodás tekintetében. Shulman és munkatársai a UPDRS 1+2+3 kompozit skálára számított MCID értéke 4,1 és 4,5 pont volt (130). Hauser és munkatársai azt figyelték meg, hogy korai PK esetében javulás tekintetében -3,5 pont a határérték (131). Ezen adatokat alapul véve azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a mi MCID értékünk a MDS-UPDRS I.+II.+III. kompozit skálára nézve a korábban meghatározott tartományba esik.

A célunk az volt ezzel a tanulmánnyal, hogy megvizsgáljuk alkalmazhatóak-e az MDS-UPDRS alapú kompozit skálákból kapott pontszámok a klinikai értékeléseknél és, hogy meghatározzuk a minimális klinikailag jelentős küszöbértéket a skálákra nézve. Célunk volt megvizsgálni, hogy korreláltathatóak-e a "horgonyok" (PGI-I, CGI-I) és a PRO, CRO értékek. Elmondhatjuk, hogy használhatóak a különböző kompozit skálák viszont az MCID határérték a független MDS-UPDRS részekre nézve jobb diszkriminatív tulajdonsággal rendelkezik, mint a kompozit skálákra nézve.

6. AZ ÉLETMINŐSÉG ESSZENCIÁLIS TREMORBAN SKÁLA MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA

Az esszenciális tremor (ET) az egyik leggyakoribb mozgászavar a lakosság körében (132). A leggyakoribb tünet ET-ban a remegés, azonban újabb tanulmányok kimutatták, hogy a nem-motoros tünetek (pl.: alvás problémák, depresszió, szorongás) is jelen vannak (133-135). A klinikai diagnózis a neurológiai tüneteken alapszik; ami az ET-t az alábbi csoportokba osztja: lehetséges, valószínű és definitív (136). A tünetek spektruma széles, a betegség tartománya az enyhétől a súlyosig terjed, ami hatással van az egészséggel kapcsolatos életminőségre (HRQoL) is (137). Az értékeléshez elengedhetetlen olyan eszközök használata, amik az ET betegek jólétét tükrözik a motoros és nem-motoros tünetek tekintetében. Ahhoz, hogy megbízhatóan jellemezni tudjuk a HRQoL-t ET-ban egy úgynevezett életminőség esszenciális tremorban kérdőívet (QUEST) kell alkalmaznunk mint betegség-specifikus mérőeszközt (138) és magyar nyelvre standardizálnunk kell. A QUEST skálák validációját független csoportok demonstrálták (139). A kérdőívet eddig spanyol (139), német (140) és török (141) nyelvre fordították le.

A gyógyszeres kezelésekre adott válasz eltérő a motoros és nem-motoros tünetek esetében (137). Gyógyszer rezisztens ET esetében idegsebészeti beavatkozásra lehet szükség, ami magába foglalja az ablatív műtétet és a mély agyi stimulációt (142, 143). Ahhoz, hogy megítéljük ezen beavatkozások hatékonyságát, nem csak az ET motoros tüneteiben bekövetkezett változásokat, hanem az HRQoL-ben létrejött változásokat is értékelnünk kell. Ezért nagyon fontos, hogy lefordítsuk és validáljuk az ET-specifikus HRQoL kérdőívet a klinikai kezelés alatt álló betegek anyanyelvére.

A QUEST kérdőívet 200 ET betegen validálták az USA-ban. A pszichometriai tulajdonságát a skálának egy többközpontú spanyol tanulmány (n=118) (139) és egy egyközpontú német tanulmány (n=138) is megerősíti (140). Azonban ezen vizsgálatokban jelentős fokú hiányos adatot találtak (139). A QUEST-et számos klinikai esetben használták mint eredmény (144) a hiányosságok ellenére, továbbá a határértéket az enyhe/közepes és közepes/súlyos HRQoL részhez még nem határozták meg.

A jelen tanulmány tárgya, hogy egy független validációt végezzen a QUEST-re követve a Klasszikus Teszt Teóriát (145) és meghatározza a határértéket a közepes és súlyos betegséghez.

6.1. ANYAG ÉS MÓDSZER

6.1.1. Betegek

Tanulmányunkban 133 beteget vizsgáltunk, akik megfeleltek a határozott vagy a valószínű ET kritérium rendszerének. Minden beteg írásos beleegyezését adta a vizsgálathoz melyet a Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottsága (5624/2015) engedélyezett. Minden beteget mozgászavarokra specializálódott neurológus vizsgált.

6.1.2. Értékelő skálák

Az ET-ral kapcsolatos problémák súlyosságát globálisan a Beteg Globális Benyomás Skála (PGI-patinet's global impression scale) használatával jellemeztük, ami az alábbiak szerint értékeli az ET-t: nincs ET-ral kapcsolatos betegség (0), határeset/enyhe ET-ral kapcsolatos betegség (1), közepes (2), egyértelmű (3) és súlyos ET-ral kapcsolatos betegség mely akadályozza a betegeket néhány a mindennapi életben végzendő tevékenységben (4).

A tremor súlyosságát a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Értékelő Skálával (FTMRS) vizsgáltuk (146). Ez a skála három részből áll:

- "A"- leírja a tremor mértékét az arcon, a beszédben, a nyelven, a fejen, a törzsön és a végtagokon melyet 0-4 között pontozunk, ennek a résznek az értéke 0-84 között változhat
- "B"- a tremor korlátozó hatását 5 különböző feladattal vizsgálja melyek közé tartozik a kézírás, kis és nagy spirál rajzolása, egyenes vonal húzása és vízöntés, ezekre 36 pont adható maximum
- "C" rész leírja a tremor hatását a mindennapi életben végzendő tevékenységekre nézve, mint a beszéd, evés, ivás, higiénia, öltözködés, írás és munka. Ebben a részben 26 pont adható maximálisan.

Az FTMRS összpontszáma az egyes részekben megszerzett pontok összegéből tevődik össze, a magasabb pontszám súlyosabb tremort jelez.

Ahhoz, hogy értékelni tudjuk a depressziót és a szorongást, a Montgomery-Asberg Depresszi Pontozó Skálát (MADRS) (50, 147) és a Hamilton Szorongás Skálát (HAS) használtuk. A neurokognitív állapot felméréséhez a Montreal Kognitív Teszt (MoCA) magyar nyelvű validációját alkalmaztuk (24, 25).

ET-specifikus HRQoL-t a magyar nyelven validált QUEST-el értékeltük (138). A tesztet előbb lefordítottuk magyar nyelvre majd visszafordítással ellenőriztük. A fordítás után az eredeti angol nyelvű és a visszafordított angol nyelvű szöveg megegyezett (148).

Ahhoz, hogy az általános HRQoL-t értékelni tudjuk a mozgászavaros betegeknél (18), az EuroQol Instrumentet (EQ-5D) használtuk (149). Az EQ-5D-t már korábban validáltuk és használtuk a különböző terápiás lehetőségeknél ET-ban (139, 140). Az EQ-5D két fő részből áll: egy 5 kérdésből álló kérdőív és egy vizuális analóg skála (VAS). Az első rész 5 különböző lehetőséget biztosít a HRQoL felméréséhez: mozgás, öngondoskodás, szokásos tevékenységek, fájdalom/diszkomfort érzet és szorongás/depresszió (149). Az 5 részes kérdéssorra adott válaszok alapján egy index értéket számítottunk, melynek tartománya -0,52 és +1 közötti érték. A kisebb érték rosszabb állapotot, a nagyobb érték pedig jobb állapotot jelez (149). A VAS-ra adott válaszok 0 és 100 közötti értékek lehetnek, a magasabb pontszám itt is a jobb állapotot tükrözi (149).

6.1.3. Leíró adatelemzés

A 0 érték tünetmentességet jelent. Minden egyes elem előfordulása azon betegek hányadán alapszik, akiknek az értéke > 0. Normál eloszlást követő változók esetén (pl.: életkor, betegségtartam) átlagot és ± szórást (SD, standard deviation, standard szórás) számoltunk.

Az adatok minőségét a kiszámítható adatok arányával definiáltuk. Az elfogadható kritérium a hiányzó adatokra nézve (150) < 10%. A plafon és a padló hatás elfogadhatóságát (151) < 15% alatt, a ferdeség tartományát (152) -1 és +1 között határoztuk meg.

6.1.4. Faktor analízis

Mielőtt a skálát faktor analízissel vizsgáltuk volna Kayser-Meyer-Olkin (KMO) értéket számítottunk. A KMO > 0,60 minimum követelmény, ha a KMO-k > 0,90 akkor az érték kiválóan használható faktoranalízishez. Csak azokat az értékeket fogadtuk el melyek sajátértéke > 1 és Scree tesztet el tudtunk végezni a faktorelemzéshez.

6.1.5. Megbízhatóság

A klinikumban a megbízhatóság egy átfogó követelménye a mérésnek. Egy mérésnek akkor magas a megbízhatósága, ha hasonló eredményeket produkál egyenletes feltételek mellett (145). A mi tanulmányunkban a belső összetételt négy különböző módon

értékeltük (148):

- Cronbach-féle α (minimum követelmény > 0,70) (153)
- Korrigált tétel-teljes korrekció (minimum követelmény > 0,30 minden egyes esetben)
- Homogenitási koefficiens (minimum követelmény > 0,30)
- Teszt-újratesztelés (osztályon belüli korrelációs koefficiens, melynek értéke > 0,6) (10). A QUEST újratesztelését a betegek egy alcsoportján végeztük (n=32) egy nappal a kiindulási vizsgálat után.

6.1.6. Validitás

Attól függ, hogy egy mérés mennyire jól megalapozott és mennyire pontosan írja le a valóságot (145). Jelen tanulmányban a szerkezeti validitást 3 különböző módszerrel mértük:

- Konvergens validitás: azt mutatja meg, hogy egy mérés mennyire korrelál egy másik előre jelezhető méréssel (145). A QUEST-SI és részpontszámait összehasonlítottuk a PGI, EQ-5D, FTMRS, MADRS és HAS skálák pontszámaival. A korrelációhoz Spearman-féle korrelációs koefficienst számoltunk. A korrelációs koefficiens értékei jelzik a gyenge (0-0,299), a közepes (0,3000-0,599) és erős (0,600-1,000) kapcsolatokat (39).
- Belső validitás: korreláció az alskálák között mely nem lehet se túl alacsony (r_S< 0,300) se túl magas (r_S> 0,700).
- Diszkriminatív validitás: azt mutatja meg, hogy az elválaszthatatlan fogalmak, vagy mérések valójában nem kapcsolódnak-e egymáshoz (145).

6.1.7. Pontosság

A QUEST pontosságát standard hiba méréssel (SEM) becsültük meg, ahol a SEM értékének kevesebbnek kell lennie, mint a szórás (SD).

6.1.8. Hatásfokmérő karakterisztika (ROC: Receiver operating characteristic) görbe

Ahhoz, hogy meg tudjunk határozni egy határértéket a QUEST-SI-hez, ami megbízhatóan különbséget tesz a klinikailag irreleváns és releváns tünetek között, ROC analízist alkalmaztunk. A betegeket a PGI értékük alapján csoportokba osztottuk (soha nem volt ET-ral kapcsolatos probléma vs. jelen van ET-ral kapcsolatos probléma). Ez a kategorizálás adja az állapot változót míg a QUEST-SI a teszt változót. A legjobb határértéket a ROC görbe 0,1 értékéhez legközelebb álló pont adja. A görbe alatti

területből számítottuk a legjobb határértéket, a specifitásra, a szenzitivitásra, a pozitív és negatív valószínűségi arányra nézve. Ezt követően meghatározunk egy küszöbértéket, mely megkülönbözteti az enyhe és mérsékelt ET-ral kapcsolatos problémákat (súlyos tremorral kapcsolatos problémák vs. közepes és enyhe tremorral kapcsolatos problémák).

6.1.9. Statisztikai analízis

Az összes statisztikai analízist az IBM SPSS szoftverrel végeztük (21.0.1-es verzió, IBM Inc., Chicago, USA). A szignifikancia szintet 5%-ra állítottuk. Mivel az SPSS program nem tudta kiszámítani a pozitív és negatív valószínűségi arányt, ennek kiszámításához az IBM oldalán elérhető programot használtuk (http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21483380).

6.2. EREDMÉNYEK

6.2.1. Demográfiai és ET-ral kapcsolatos klinikai adatok

133 ET beteget vizsgáltunk meg, a klinikai jellemzőiket a *6.1 táblázat* mutatja.

6.1. táblázat: *A vizsgált betegek klinikai karakterisztikája (n=133)*

		Átlag vagy érték	Standard eltérés vagy %
Életkor (év)		57.4	17.4
Életkor amikor a betegség kialakult		44.0	21.4
Kor amikor a betegség kialakult	< 20	27	20.3%
	20-39	32	24.1%
	40-59	34	25.6%
	> 60	40	30.1%
Betegségtartam (év)		11.8	11.3
Betegségtartam	< 5	58	46.0%
	6-10	16	12.7%
	11-15	24	19.0%
	16-20	5	4.0%
	21-25	8	6.3%
	> 25	15	11.9%
Iskolázottság (év)		12.0	3.2
Pozitív családtörténet		87	65.4%
Gyógyszerhasználat		79	59.4%
Idegsebészeti műtét javasolt		17	12.8%
Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála		11.8	8.0
Hamilton Szorongás Skála		13.4	9.3
Beteg által értékelt Globális Összbenyomás	nincs	31	23.3%
	enyhe	27	20.3%
	közepes	38	28.6%
	magas	22	16.50%
	nagyon magas	15	11.3%
EQ-5D VAS		61.2	22.9
EQ-5D index		0.823	0.182
FTMTRS "A"		13.3	9.2
FTMTRS "B"		15.3	8.9
FTMTRS "C"		7.2	5.1
FTMTRS összpontszám		35.8	21.7

*Rövidítések: **EQ-5D**: EuroQol Instrument; **FTMTRS**: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozó Skála; **VAS**: Vizuális Analóg Skála.*

6.2.2. Leíró mérések

A PGI skálát alapul véve 31 beteg (23,3%) nem jelzett semmilyen ET-ral kapcsolatos gondot; 27 beteg (20,3%) jelzett enyhe, 38 (28.6%) közepes, 22 (16,5%) egyértelmű és 15 (11,3%) súlyos ET-ral kapcsolatos problémát.

6 betegnek lett a QUEST-SI 0 (4,5%). A QUEST egyes részeinek dominanciája eltérő volt: a 13-as résznek (tremor miatti depresszió) volt a legkisebb a dominanciája (21,8%), a 7-es modulnak (a tremor zavaró étkezés közben) volt a legnagyobb a dominanciája (87,2%). A tremor önkitöltős teszt eredményei a *6.2 táblázatban* találhatóak.

6.2. táblázat: *Önkitöltős teszt a tremor súlosságáról*

	Egyedi értékek						
	0	1	2	3	4	Átlag	Standard eltérés
Fej	68	27	19	10	9	.8	1.1
Hang	85	28	8	6	6	.4	.7
Jobb felső végtag	16	31	36	33	17	1.9	1.2
Bal felső végteg	19	30	35	33	16	1.9	1.2
Jobb alsó végtag	83	23	11	10	6	.5	.9
Bal alsó végtag	83	26	9	9	6	.5	.8

Az adatok minősége tökéletes az összes QUEST részre nézve (*6.3 táblázat,* 46. oldal*)*.

6.3 táblázat: *A QUEST elfogadhatósága, megbízhatósága és pontossága.*

	Fizikai	Pszichoszociális	Kommunikáció	Hobbi/Szabadidő	Munka/pénzügy	QUEST-SI
Adat minősége (%)	100	100	100	100	100	100
Ferdeség (skewness)	0.257	0.817	0.925	0.672	0.971	0.783
Padlóhatás (%)	11.3	9.8	41.4	46.6	45.1	4.5
Plafonhatás (%)	1.5	1.5	0.8	8.3	0.0	0.0
Cronbach-féle α	0.868	0.915	0.798	0.885	0.882	0.897
Teljes korreláció	0.302-0.678	0.439-0.699	0.468-0.564	0.614-0.784	0.365-0.782	NA
Homogenitás	0.420	0.340	0.556	0.598	0.374	NA
Átlag	39.6	30.5	21.1	32.2	13.2	27.4
Standard eltérés	29.9	26.1	26.7	39.8	19.7	24.2
Pontosság (a mérés standard hibája)	2.7	2.3	2.4	3.6	1.7	2.2
Osztályon belüli korrelációs koefficiens	0.798	0.787	0.623	0.514	0.598	0.798

6.4 táblázat: *A QUEST konvergens és belső érvényessége.*

		Fizikai	Pszichoszociális	Kommunikáció	Hobbi/Szabadidő	Munka/Pénzügy	QUEST-SI
Külső skálák	PGI	.467**	.552**	.379**	.487**	.429**	.647**
	EQ-5D VAS	-.332**	-.484**	-.308**	-.393**	-.320**	-.432**
	ED-5D index	-.547**	-.495**	-.424**	-.533**	-.419**	-.595**
	MADRS pontszám	.395**	.639**	.434**	.557**	.493**	.589**
	HARS pontszám	.414**	.407**	.286**	.431**	.343**	.545**
	FTMTRS “A”	.660**	.403**	.354**	.382**	.347**	.542**
	FTMTRS “B”	.665**	.377**	.245**	.339**	.261**	.501**
	FTMTRS “C”	.727**	.518**	.338**	.477**	.412**	.639**
	FTMTRS összpontszám	.721**	.454**	.331**	.415**	.358**	.588**
Belső validitás	Fizikai		.612**	.512**	.695**	.570**	.669**
	Pszichoszociális	.612**		.562**	.689**	.677**	.690**
	Komunikáció	.512**	.562**		.584**	.583**	.635**
	Hobbi/Szabadidő	.695**	.689**	.584**		.659**	.681**
	Munka/Pénzügy	.570**	.677**	.583**	.659**		.664**
	QUEST-SI	.669**	.690**	.635**	.681**	.664**	
	Egészségi állapot	-.445**	-.512**	-.428**	-.433**	-.354**	-.530**
	Életminőség	-.407**	-.506**	-.323**	-.452**	-.344**	-.485**
	Tremorral töltött idő (óra)	.589**	.481**	.296**	.439**	.387**	.542**
	Tremor fejen	.263**	.407**	.424**	.316**	.225*	.384**
	Tremor hangszál	.390**	.364**	.466**	.325**	.358**	.433**
	Tremor jobb felső végtag	.691**	.528**	.396**	.438**	.356**	.616**
	Tremor bal felső végteg	.654**	.563**	.341**	.433**	.386**	.597**
	Tremor jobb alsó végtag	.406**	.317**	.404**	.392**	.369**	.429**
	Tremor bal alsó végtag	.358**	.362**	.430**	.370**	.312**	.426**

*A táblázatban szereplő Spearman-féle korrelációs koefficiensek. *p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001.*

6.5 táblázat: *QUEST diszkriminatív validitása.*

		Fizikai		Pszichoszociális		Kommunikáció		Hobbi/szabadidő		Munka/pénzügy		QUEST-SI	
		Átlag	Standard	Átlag	Standard	Átlag	Standard	Átlag	Standard	Átlag	Standard	Átlag	Standard
Betegséggel töltött idő (év)	<20	0.539	0.277	0.321	0.245	0.279	0.258	0.405	0.383	0.229	0.239	0.356	0.224
	20-39	0.347	0.313	0.306	0.285	0.229	0.293	0.256	0.356	0.124	0.223	0.252	0.254
	40-59	0.382	0.301	0.345	0.288	0.279	0.311	0.368	0.430	0.153	0.208	0.305	0.282
	>=60	0.364	0.289	0.264	0.231	0.098	0.164	0.282	0.408	0.065	0.101	0.215	0.193
	p-érték (Kruskal-Wallis)	0.085		0.666		0.010		0.488		0.045		0.119	
Betegségtartam (év)	<5	0.289	0.282	0.233	0.234	0.111	0.214	0.254	0.394	0.061	0.108	0.190	0.211
	6-10	0.427	0.236	0.350	0.255	0.179	0.209	0.244	0.356	0.112	0.207	0.263	0.207
	11-15	0.370	0.287	0.331	0.277	0.303	0.258	0.311	0.402	0.155	0.190	0.294	0.246
	16-20	0.461	0.398	0.417	0.283	0.283	0.342	0.350	0.418	0.242	0.235	0.351	0.315
	21-25	0.733	0.261	0.465	0.404	0.531	0.391	0.615	0.434	0.359	0.345	0.541	0.329
	>25	0.603	0.193	0.378	0.217	0.301	0.273	0.468	0.356	0.260	0.248	0.402	0.168
	p-érték	0.000		0.091		0.000		0.142		0.002		0.001	
Családtörténet	negatív	0.370	0.307	0.247	0.234	0.105	0.191	0.250	0.384	0.087	0.171	0.212	0.206
	pozitív	0.411	0.297	0.337	0.272	0.267	0.285	0.360	0.403	0.156	0.207	0.307	0.255
	p-érték	0.413		0.088		0.000		0.173		0.037		0.045	
Mély agyi stimuláció szükséges	Nem	0.382	0.296	0.294	0.264	0.196	0.266	0.302	0.397	0.119	0.185	0.259	0.244
	Igen	0.519	0.313	0.404	0.229	0.340	0.246	0.487	0.379	0.240	0.265	0.398	0.194
	p-érték	0.131		0.079		0.019		0.057		0.078		0.019	
Depresszió	Nem	0.348	0.293	0.229	0.218	0.174	0.247	0.225	0.349	0.094	0.160	0.214	0.215
	Igen	0.559	0.277	0.603	0.214	0.347	0.314	0.712	0.354	0.285	0.263	0.501	0.228
	p-érték	0.002		0.000		0.006		0.000		0.000		0.000	
Szorongás	Nem	0.296	0.274	0.211	0.206	0.140	0.213	0.190	0.333	0.080	0.154	0.184	0.200
	Igen	0.570	0.268	0.481	0.273	0.335	0.316	0.575	0.399	0.233	0.238	0.440	0.238
	p-érték	0.000		0.000		0.000		0.000		0.000		0.000	
PGI	1 = nincs/normál	0.134	0.153	0.071	0.073	0.063	0.127	0.026	0.104	0.016	0.037	0.062	0.081
	2= határeset/enyhe	0.218	0.266	0.141	0.148	0.054	0.101	0.137	0.290	0.015	0.045	0.113	0.137
	3=közepes	0.484	0.267	0.360	0.259	0.266	0.300	0.433	0.412	0.144	0.191	0.338	0.232
	4 =feltűnő	0.561	0.295	0.520	0.272	0.383	0.305	0.628	0.387	0.322	0.226	0.483	0.245
	7 = súlyos	0.611	0.326	0.167	0.245	0.505	0.389	0.568	0.458	0.215	0.159	0.658	0.235
	p-érték	0.000		0.000		0.002		0.000		0.000		0.000	

Rövidítések: ***PGI:*** *Beteg Globális Benyomás Skála*

6.2.3. Faktor analízis

A KMO érték kellően magas (0,914) ahhoz, hogy elvégezhessük a faktor analízist. A Scree-teszt egy 5-faktoros megoldást biztosít magyarázva a variancia 68,9%-át a variációknak. Főkomponens analízist extrakciós módszert használtunk Virmax forgással, eredményként azonosítottuk szinte ugyan azt a faktorstruktúrát mint amit eredetileg.

6.2.4. Megbízhatóság analízis

A Cronbach-féle α értéke a QUEST részeire nézve 0,798 és 0,915 értékek között változik. Minden egyes része a kérdőívnek eléri a 0,30 küszöbértéket (*6.3. táblázat*, 46. oldal). Az egyes részek homogenitási indexe elfogadható mind az egyes részek pontszámára mind a QUEST-SI-re nézve.

6.2.5. Validitás és pontosság

6.4 táblázat (47. oldal) mutatja a QUEST konvergens validitását. A QUEST-SI magas (> 0,600) Spearman-féle korrelációs koefficienst mutat mind a FTMTRS "C" és a PGI azon részével mely a tremor korlátozottságát írja le. Mérsékelt korreláció volt kimutatható a többi skála között (FTMTRS többi része, EQ-5D, MADRS és HAS). A QUEST egyes részeinek belső validitása elfogadható (r_S értékek 0,300-0,700 közötti tartományba esnek). A diszkriminatív tulajdonságokat tekintve minden részpontszám és az összpontszám szignifikánsan különbözik a depressziós és nem depressziós, a szorongásos és nem szorongásos csoportban (*6.4 táblázat*, 47. oldal). Számos rész és a QUEST-SI különbözik melyet az alábbi tényezők befolyásolnak: a betegségtartam, a családi kórtörténet és az idegsebészeti műtét szükségessége. Ahogy vártuk, a QUEST-nek kiváló a PGI értéken alapuló (*6.5. táblázat,* 48. oldal) diszkriminatív validitása.

A pontosság mind az egyes részek mind a QUEST-SI esetében elfogadható (6.4táblázat).

6.2.6. ROC analízis

A határérték, ami a legjobban elkülöníti az ET-ral kapcsolatos korlátozottság meglétét az ET-ral kapcsolatos korlátozottság hiányától 11,25 pont. Ennek a határértéknek az érzékenysége 77,4%, specifitása 83,3%, pozitív valószínűségi aránya 4,645 és negatív valószínűségi aránya 0,271. A görbe alatti terület 0,829 ami a ROC analízis eredményezte statisztikai szignifikancia szint ($p < 0,001$).

A határérték, ami a legjobban elkülöníti a közepes ET-ral kapcsolatos korlátozottságok meglétét a súlyostól 20,35 pont. Ennek a határértéknek az érzékenysége 83,3%, a specifitása 59,1%, a pozitív valószínűségi aránya 2,039, a negatív valószínűségi aránya 0,282. A görbe alatti terület 0,731 ami a ROC analízis eredményezte statisztikai szignifikancia szint ($p < 0,001$).

6.3. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen tanulmány célja az volt, hogy fejlesszük a QUEST kultúrák közötti adaptációját és értékeljük az alapvető klinimetrikus tulajdonságait a skálának a Klasszikus Teszt Teória szerint.

Egy egységesített fordítás és visszafordítás után kezdeményeztünk egy kórházi validációs tanulmányt egy nagy diverzitást mutató betegpopuláción, ahol a betegség mértéke az enyhétől a súlyosig terjedt.

Vizsgálatunk erőssége a korábbi validációs vizsgálatokhoz képest kiváló (100%) adatminőségű. Előző tanulmányokban és az ezt követő független validációs vizsgálatokban a betegek nagy részénél (40% felett) voltak hiányzó adatok (139, 140). Ennek következtében a mi tanulmányunkban a teljesen kitöltött tesztek aránya a minimum elfogadható küszöbérték 95%-a alatt volt. Az eredeti, Egyesült Államokbeli tanulmányban csak a betegek 44%-a töltötte ki teljesen a kérdőívet (138).

A leíró tulajdonságokra vonatkozóan, a vizsgált adatok minősége kiváló volt, a meredekség elégséges a kérdőív egyes részeire nézve. A plafon hatás (ceiling effect) elhanyagolható volt a QUEST minden egyes részére nézve. Ez a hatás akkor érhető el, ha a független változó már nem befolyásolja a függő változót. A padló hatás (floor effect) a kommunikáció, a hobbi/szabadidő és a munka/pénzügy esetében viszonylag nagy, a fizikai, pszichoszociális rész és a QUEST-SI esetében pedig elfogadható volt. Akkor beszélünk padló hatásról, amikor az adatgyűjtő eszköznek van egy alsó határa a potenciális válaszokra és a válaszadók nagy része e határérték közelében van. Habár a magas padlóhatás vagy plafonhatás megléte gyenge elfogadhatóságot vagy hibás érvényességű tartalmat jelezhet, és néha negatívan befolyásolja a mérés megbízhatóságát és az érzékenységét, mi más tényezőt is feltételezünk a háttérben. Sok beteg (n=31, 23,3%-a a vizsgált populációnak) nem fejezte be tanulmányait, 76 beteg (57,1%) pedig nyugdíjas volt a vizsgálat ideje alatt, ami a közepesen magas padló hatást (41,4-46,6%) magyarázhatja és nem tulajdonítható magának a skálának. Ezeket a felvetéseket tovább támogatja az a tény, hogy az QUEST összesítő index (QUEST-SI) csak elhanyagolható padlóhatással rendelkezik (4,5%).

A kellően nagy KMO értéket alapul véve, az elvégzett faktoranalízis majdnem azonos faktorstruktúrát igazolt, mint amit az eredeti QUEST tanulmányban leírtak.

A konvergens validitás a QUEST és más skálák között kielégítőek voltak. A Spearman-féle korrelációs koefficiens magas korrelációt jelez a PGI, FTMTRS, MADRS és HAS skálák között. Hasonlóan a spanyol validációhoz (139), elfogadható korrelációt találtunk a QUEST és az EQ-5D index értékek között, ami az általános egészséggel kapcsolatos életminőség mutatója.

A QUEST megfelelően diszkriminálja az életminőséget a szorongás, a depresszió, a betegségtartam, a családi kórtörténet, a műtét szükségessége és a PGI alapján (*6.5. táblázat*, 48. oldal).

A QUEST egyes részei egymáshoz viszonyítva közepes/magas szintűek voltak a belső standard határértékei között (r_S= 0,3-0,7, *6.4. táblázat*, 47. oldal). A mérés standard hibája magas precizitást mutat a skála minden egyes részére.

A szerzők úgy tudják, hogy nincs más olyan publikált tanulmány a QUEST-SI határértékét tekintve, ami megkülönböztetné a klinikailag jelentős mértékű tremorral-kapcsolatos korlátozottság meglétét. Az eredmények alapján, a QUEST-SI > 11,25 ami klinikailag releváns, ahol a QUEST-SI > 20,35 ott súlyos ET-ral kapcsolatos korlátozottságra utal.

6.4. KONKLÚZIÓ

Mind a klinikumban és a kutatásban a betegek visszajelzéseit és az önkitöltős teszteket széles körben használják az értékelésekhez, nyomon követésekhez és klinikai döntések meghozatalában. A klinikai skálák validációja fontos, hogy biztosítsa a mérés pontosságát az alkalmazási környezetben. A legfontosabb mutatói egy skála minőségének a megbízhatóság, az érvényesség és a validitás. Mivel az ismételhetőség nagy tudományos igény, a betegek által jelzett eredmények független értékelése elengedhetetlen a kapott eredmények megerősítéséhez vagy elutasításához melyeket a skála megalkotói hoztak létre. A mi eredményeink demonstrálják, hogy a magyar validációjú QUEST-nek kielégítőek az alapvető klinikai tulajdonságai és megerősítik az eredeti tanulmány eredményeit.

A HRQoL enyhe/mérsékelt és közepes/súlyos ET-vel kapcsolatos hatásainak elválasztására szolgáló küszöbértékeinket szintén fel lehet használni további vizsgálatokban és az ET betegek kategorizálására.

7. A REPETITÍV TRANSZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ HATÁSA A PARKINSON-KÓR MOTOROS TÜNETEIRE ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL-KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGRE

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációnak (rTMS) Parkinson-kór motoros tüneteire gyakorolt hatásáról a szakirodalomban ellentmondásos adatokat találunk. Az ellentmondások hátterében módszertani okok, alacsony mintaszám, a stimulált területek és a stimulációs paraméterek változatossága feltételezhető (154). Egy szakértői bizottság célul tűzte ki, hogy az rTMS hatékonyságának eredményességét egy evidencia-alapú rendszerben egységesíti (90). A publikált adatok elemzése a munkacsoport irányelvei szerint:

- "A" szintű evidencia a bal dorso lateralis prefrontalis cortex (bal DLPFC) magas frekvenciájú (> 5 Hz) ingerlése esetében, unipoláris major depresszió kezelésben
- "B" szintű evidencia a bal DLPFC magas frekvenciájú ingerlése esetében, valószínűleg hatékony a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésben
- "C" szintű evidencia a kétoldali motoros kéreg (M_1) magas frekvenciájú ingerlése esetében lehetséges, hogy hatékony a Parkinson-kór (motoros) tüneteinek kezelésében (90).

Más munkacsoportok meta-analízise szerint a magas frekvenciájú M_1 rTMS kezelés hatékony lehet a Parkinson-kór azon tüneteire melyeket UPDRS skálával mérhetünk, míg az alacsony frekvenciájú (≤ 1 Hz) M_1 rTMS kezelés hasonló jótékony hatását nem sikerült bizonyítani (155).

7.1. CÉLKITŰZÉS

Mivel Parkinson-kór tüneteire gyakorolt hatása a kétoldali magas frekvenciájú motoros kéreg feletti rTMS kezelésnek nem tisztázott, egy kettősvak, placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálatot terveztünk. Nemcsak a motoros tünetekben és a depresszióban bekövetkező változás mértékét vizsgáltuk, hanem az egészséggel-kapcsolatos életminőségben (HRQoL) jelentkező változásokat is.

7.2. MÓDSZEREK

7.2.1. Betegek

A vizsgálatba 46 Parkinson-kóros beteget (24 férfi/ 22 nő, életkor: 67,4 ± 9,6 év) vontunk be, a betegek megfeleltek az Egyesült Királyság Agybank Kritériumrendszernek (7), illetve DSM-IV-TR alapján a major depresszió kritériumainak (48) és korábban rTMS kezelésen nem vettek részt. A bevont betegek enyhe és közepes fokú depresszióját olyan vizsgáló állapította meg, aki nem vett részt a betegek kezelésében, és a depresszív tünetek pontozásában, így jöhetett létre a kettős vak elrendezés. A Pécsi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottságának jóváhagyásának megfelelően minden résztvevő írásos hozzájárulását adta a vizsgálatban való részvételéhez. Az alábbi okok a beteg kizárását jelentette a kezelésből:

- a vizsgálatot megelőző két hónapban antidepresszáns gyógyszerelés (nem volt kizáró ok az antidepresszív hatású dopamin agonista gyógyszerelés),
- a vizsgálatot megelőző két hónapban az antiparkinson gyógyszerelésben változtatás,
- beültetett kardiális pacemaker,
- beültetett mély agyi stimulátor,
- epilepsziás roham az anamnézisben,
- súlyos társbetegség jelenléte (pl. szívelégtelenség), ami a vizsgálat kivitelezésével interferálhat,
- demencia jelenléte, melyet a MoCA (24) és a DSM-IV-TR kritériumai alapján szűrtünk (26).

7.2.2. Vizsgálati elrendezés

A betegeket random módon egy aktív (n=23) és egy álstimulációs (n=23) csoportba osztottuk.

A stimulációta jobb és bal kézizmok primer motoros kérgi reprezentációja felett egy Magstim Rapid 2 (Magstim Inc, Whitland, UK) készülékkel végeztük Pascual-Leone és Hallett útmutatása alapján (156), egy 70 mm átmérőjű kör alakú fejjel. A stimuláló fej aktív stimuláció esetében a koponyával párhuzamosan, placebo esetében merőlegesen helyezkedett el a fejtől 1-2 cm távolságra. A stimuláció erősségét a nyugalmi motoros küszöb (RMT) 90%-ra állítottuk be (motoros ingerküszöb alatti stimuláció). 300 impulzust adtunk 5 Hz-es frekvenciával a jobb majd a bal M_1 területre fókuszálva. A stimuláció időtartama 10 másodperc volt melyet 20 másodperc szünet követett, ezt a ciklust összesen 12-szer

ismételtük. A betegek 10 egymást követő napon keresztül részesültek a fenti kezelésben. Álstimuláció esetében a kezelés menete pontosan megegyezett az aktív csoportéval (intenzitás erőssége, időtartam, impulzus mennyisége), egy különbség volt, a stimulátor fejet úgy tartottuk (merőlegesen a koponyára), hogy az ne válthasson ki agyi stimulációt. A kettős vak elrendezést tovább erősítette, hogy a kezelést végző személy nem vett részt a betegek állapotfelmérésében.

A betegek állapotfelmérését két Parkinson nővér végezte, akik nem vettek részt a kezelésében és nem tudták, hogy melyik beteg milyen stimulációt kapott. A kezelés során háromszor végeztük el az állapotfelmérést, hogy a rövid és a hosszú távú hatást is vizsgálni tudjuk: 1 nappal az rTMS kezelés előtt (**kiindulási állapot**, -1 nap), 1 nappal az rTMS kezelés után (**rövid távú hatás**, 11. nap) és 30 nappal a kezelés után (**hosszú távú hatás**, 41. nap). Az eredmények összehasonlíthatóságának növelése érdekében az adott beteget ugyanaz a vizsgáló értékelte mind a három felmérés során.

Az állapotfelmérés során az alábbi neuropszichológiai teszteket vettük fel:

- Mini Mentál Státusz Vizsgálat (MMSE) (157, 158)
- Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) (159, 160)
- Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőív (BDI-II) (49)
- Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) (50, 51)
- Stroop teszt (51, 161)
- Trail-Making teszt (162)

A Parkinson-kór tüneteinek felméréséhez pedig az alábbi skálákat alkalmaztuk:

- MDS-UPDRS magyar nyelvű validált változatát (11, 12)
- Hoehn-Yahr Skála (HYS) (27)
- Schwab-England Skála (SES) (163)
- timed up and go teszt (TUG) (164)

A nem-motoros tünetek esetében az NMSS és az MDS-UPDRS nM-EDL skálákat (17), alvászavar és a nappali aluszékonyság megítélésére a magyar nyelven validált PDSS-2 (15, 16) és ESS (43, 44) skálákat használtuk.

A kezelést akkor tekintettük hatékonynak, ha a bekövetkezett változás meghaladta a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget. A MDS-UPDRS skála Motoros Vizsgálat részében a 3,25 pontot (127), a MADRS skálán az 1,9 pontot (52), a BDI-II skálán az 5 pontot (165, 166), a PDSS-2 skálán a 3,44 pontot (167) és a PDQ-39 SI esetében az 1,6 pontot (168) meghaladó javulást tekintettük klinikailag relevánsnak.

7.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftver 22.0.1-es verziójával végeztük (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztika szignifikancia szintjét 0,05-ben határoztuk meg. A legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem-parametrikus módszereket választottunk. Friedmann tesztet használtunk a csoportokon belüli változások (alapérték vs. rövid és hosszú távú hatás) értékeléséhez, Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a csoportok közötti különbségek (aktív stimuláció vs. álstimuláció) elemzéséhez. A többszörös összehasonlítás esélyét elkerülendő, egy vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA vizsgálatot is elvégeztünk, az első faktor két egymástól független szinttel rendelkezett (valódi vs. álstimuláció), a második faktor egy háromszintű, ismételt elrendezés volt (kiindulás vs. rövid- vs. hosszú távú hatás). Egyes statisztikai vizsgálatok szerint a fals pozitív eredmények aránya nem nő meg jelentősen ha megsértjük a normál-eloszlás kritériumát, így a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA használható a normál eloszlást nem követő adatok esetében is (169-171).

7.3. EREDMÉNYEK

A 46 betegből 44-en fejezték be a vizsgálatot. Az rTMS kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatást vagy szövődményt nem tapasztaltunk.

Szignifikáns különbség nem volt kimutatható az aktív és a placebo csoportok kiindulási paramétereiben (*7.1. táblázat*).

7.1. táblázat: *A random módon aktív és álkezelés kezelésre besorolt Parkinson-kóros betegek kiindulási adatai.*

	Álkezelés (n=21)		Aktív kezelés (n=23)	
	Medián / esetszám	Interkvartil tartomány	Medián / esetszám	Interkvartil tartomány
Életkor (év)	66	62-70	67	60-73
Parkinson-kór típusa (T/R/K)	16/2/3		16/4/3	
Nem (nő/férfi)	10/11		10/13	
Betegségtartam (év)	5	3-9	6	3-10
Dopamin agonista használat	17 (81%)		17 (71%)	
Levodopa (LED, mg/nap)	520	300-800	600	300-870
Depressziós epizód súlyossága				
- enyhe	12 (57%)		13 (56%)	
- közepes	9 (43%)		10 (44%)	
- súlyos	0 (0%)		0 (0%)	

*Rövidítések: **T:** tremor domináns; **R**: rigid-akinetikus; **K:** kevert; **DA**: dopamin agonista; **LED**: levodopa-ekvivalens dózis*

A vizsgálat maszkolását eredményesnek tekinthetjük ugyanis a protokoll befejezését követően az aktív csoportból 21 (91,4%), míg a placebo csoportból 20 (95,2%) beteg gondolta úgy, hogy valódi stimulációt kapott (p=0,605, χ^2-próba). A "vak" vizsgálók szerint az aktív

csoportból 9 (39,1%), míg a placebo csoportból 10 (47,6%) beteg részesült álstimulációban (p=0,570, χ^2-próba).

7.3.1. Depresszió

A depresszió mind a BDI-II, mind a MADRS skála esetében szignifikáns javulást mutatott (*7.2 táblázat*, 57. oldal). A MADRS összpontszám a kiindulási 17 pontról (medián, IQR: 12-20) 7 pontra csökkent (IQR: 5-12, $p < 0,001$, Friedman-teszt) az aktív csoportban, míg az álstimulációs csoportban a 15 pontról (IQR: 12-27) 13 pontra (IQR: 10-18) csökkent. 30 nappal a stimuláció után az aktív csoportnál a MADRS pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (7 vs. 13 pont, p=0,003, Mann-Whitney teszt). A kétoldali aktív M_1 rTMS kezelés hatására a depresszióban közepes fokú (Cohen-féle d: 0,724) javulás jelentkezett, amit a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA teszt is megerősített (*7.2 táblázat*, 57. oldal).

7.2 táblázat: *Az aktív és álstimuláció csoportban bekövetkezett változások összehasonlítása.*

	Kiindulás							Rövid távú hatás							Hosszú távú hatás						
	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték	Álstimuláció			Valódi stimuláció			p-érték
	Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány			Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány			Medián	Interkvartil tartomány		Medián	Interkvartil tartomány		
MDS-UPDRS Összpontszám	53	30	68	52	31	75	0,823	***52***	***34***	***62***	***39***	***28***	***53***	***0,014***	***51***	***33***	***66***	***37***	***26***	***51***	***0,013***
MDS-UPDRS nM-EDL	9	2	14	9	3	16	0,389	8	2	12	5	2	9	0,062	7	2	13	4	2	10	0,091
MDS-UPDRS M-EDL	10	7	17	10	8	14	0,962	10	7	18	8	7	12	0,370	11	10	15	9	7	12	0,268
MDS-UPDRS ME	29	15	41	26	16	46	0,805	***28***	***15***	***34***	***23***	***17***	***37***	***0,048***	***27***	***15***	***35***	***20***	***14***	***31***	***0,019***
MDS-UPDRS MC	3	2	5	2	1	5	0,483	3	2	6	2	0	3	0,054	***4***	***2***	***6***	***2***	***0***	***2***	***0,014***
BDI-II	11	10	15	12	5	18	0,732	***12***	***8***	***16***	***5***	***3***	***10***	***0,004***	***12***	***10***	***15***	***6***	***2***	***10***	***0,001***
MADRS	15	12	17	17	12	20	0,487	***12***	***8***	***17***	***6***	***4***	***13***	***0,010***	***13***	***10***	***18***	***7***	***5***	***12***	***0,003***
ESS	8	4	11	6	4	13	0,962	6	4	9	5	2	10	0,532	8	3	11	7	4	11	0,922
PDSS-2	13	11	21	12	6	30	0,869	12	7	21	7	3	16	0,199	9	5	21	10	7	13	0,972
NMSS Összpontszám	64	38	88	68	51	84	0,768	***50***	***33***	***82***	***24***	***22***	***33***	***0,023***	***59***	***39***	***81***	***35***	***22***	***48***	***0,024***
PDQ-39 SI	23,5	15,4	27,7	25,4	18,5	35,4	0,511	***24,6***	***12,2***	***33,4***	***19,1***	***5,5***	***19,7***	***0,045***	***24,2***	***12,9***	***29,9***	***16,9***	***4,5***	***20,0***	***0,014***
MMSE*	29	27	30	29	28	30	0,290	29	28	30	30	27	30	0,218	29	27	30	29	28	30	0,224
MoCA*	21	19	25	26	21	28	0,176	25	23	27	25	22	26	0,943	25	22	29	26	25	27	0,943
Stroop-teszt: hibák száma	2	0	4	2	0	5	0,514	1	0	3	2	0	3	0,430	2	0	2	0	0	2	0,757
Stroop teszt: kivitelezési idő	31,1	22,6	45,1	26,7	24,3	40,3	0,078	35,4	26,0	46,7	25,1	18,2	33,6	0,880	26,8	23,9	32,0	25,9	20,0	31,6	0,990
Trail A	41,5	33,0	77,0	65,5	48,0	108,0	0,129	135,5	74,0	213,0	173,0	134,5	316,0	0,080	44,0	32,0	62,0	64,5	50,0	93,5	0,121
Trail B	103,5	80,0	233,0	155,0	112,5	360,5	0,114	40,0	33,0	84,0	61,0	54,0	76,0	0,235	94,0	84,0	229,0	152,5	105,5	238,5	0,320
TUG	11,0	9,2	17,6	11,7	10,0	14,0	0,267	13,3	10,0	18,2	11,0	9,9	14,0	0,185	13,6	10,4	19,0	11,5	8,7	15,0	0,099

Kiindulási érték: 1 nappal az rTMS kezelés előtt. Rövid távú hatás: 1 nappal az rTMS kezelés befejezése után. Hosszú távú hatás: 30 nappal a kezelés után. Statisztikailag szignifikáns különbségek vastag betűvel láthatóak. A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a csillaggal jelzett vizsgálatokat, ahol a magasabb értékek jelölik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget. Rövidítések: ***BDI-II****: Beck Depresszió Kérdőív 2. verzió;* ***ESS:*** *Epworth Aluszékonyság Skála;* ***MADRS:*** *Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála;* ***MDS-UPDRS****: Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála;* ***MDS-UPDRS MC****: Motoros Komplikációk Vizsgálata (IV. része az MDS-UPDRS skálának);* ***MDS-UPDRS ME****: Motoros Tünetek Vizsgálata (III. része az MDS-UPDRS skálának);* ***MDS-UPDRS M-EDL****: Mindennapi életvitel motoros tünetei;* ***MDS-UPDRS nM-EDL****: Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (I. része az MDS-UPDRS skálának);* ***MMSE****: Mini-Mentál Státusz Vizsgálat;* ***MoCA****: Montreal Kognitív Értékelés;* ***NMSS****: Nem-motoros Tünetek Skála;* ***PDSS-2*** *:Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió;* ***PDQ-39 SI****: 39 kérdésből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív Összesítő Indexe;* ***TUG****: Timed Up and Go teszt*

A BDI-II összpontszáma az aktív csoportban a kiindulási 12 pontról (medián, IQR: 5-18) 6 pontra csökkent (IQR: 2-10, p<0,001, Friedman-teszt), míg az álstimulációs csoportban 11 pontról (IQR: 10-15) 12 pontra (IQR: 10-15) növekedett. 30 nappal a stimulációt követően az aktív csoport esetében a BDI-II pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (6 vs. 12 pont, p=0,001, Mann-Whitney teszt). A kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására a depresszióban bekövetkezett változás mértéke közepes fokú (Cohen-féle d: 0,303), amit a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA is igazolt (*7.2. táblázat*, 57. oldal).

Mivel mind a MADRS, mind a BDI-II esetében a kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására a depresszióban bekövetkezett változás (javulás) meghaladta az MCID értékeket, így nemcsak statisztikailag szignifikánsnak, hanem klinikailag relevánsnak is mondható a javulás mértéke.

7.3.2. Egyéb nem-motoros tünetek

Az alvászavarban (PDSS-2 és ESS) nem sikerült javulást kimutatnunk annak ellenére, hogy a NMSS skála összpontszámában a kétoldali M_1rTMS kezelés szignifikáns javulást mutatott. A nem-motoros tünetek tekintetében az MDS-UPDRS első részében (nM-EDL) sem észleltünk statisztikailag jelentős mértékű változást (*7.2. táblázat*, 57. oldal).

7.3.3. Parkinson-kór motoros tünetei

A kétoldali M_1 rTMS kezelés az MDS-UPDRS összpontszáma és a Motoros tünetek vizsgálata (3. rész) tekintetében szignifikáns javulást mutatott. A ME pontszám az aktív csoportban 26 pontról (medián, IQR: 16-46) 20 pontra csökkent (IQR: 14-31, p=0,011, Friedman-teszt), az álstimulációs csoportban 29 pontról (IQR: 15-41) 27 pontra (IQR: 15-35) javult. 30 nappal a stimulációt követően az aktív csoportnál a ME pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (20 vs. 27 pont, p=0,019, Mann-Whitney teszt), amit a vegyes elrendezésű kétutas faktoriális ANOVA is igazolt (*7.2. táblázat*, 57. oldal). Az MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálatában bekövetkezett javulás mértéke klinikailag relevánsnak mondható, mert meghaladta az általunk meghatározott MCID értéket (3,25 pont).

7.3.4. Egészséggel-kapcsolatos életminőség

A PDQ-39 Összesítő Indexe a kétoldali M_1 rTMS kezelés hatására szignifikáns javulást mutatott. A PDQ-39 SI pontszám az aktív csoportban 25,4 pontról (medián, IQR: 18,5-35,4) 16,9 pontra csökkent (IQR: 4,5-20,0, p<0,001, Friedman-teszt), az álstimulációs csoportban 23,5 pontról (IQR: 15,4-27,7) 24,2 pontra (IQR: 12,9-29,9) rosszabbodott. 30 nappal a stimulációt követően az aktív csoportnál a PDQ-39 SI pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt (16,9 vs. 24,2 pont, p=0,014, Mann-Whitney teszt), amit az ANOVA teszt is

igazolt (*7.2. táblázat*, 57. oldal). Mivel meghaladta az MCID értéket (1,6 pontot) (168) a PDQ-39 Összesítő Indexben bekövetkezett javulás, így klinikailag relevánsnak és szignifikánsnak tekinthető.

7.4. MEGBESZÉLÉS

Számos vizsgálat igazolta az rTMS kezelés jótékony hatását Parkinson-kórban, azonban a jelenlegi klinikai irányelvek a használatára vonatkozóan nem foglalnak állást (172, 173).

Az eddigi hiányosságokat figyelembe véve egy olyan randomizált, kettős-vak és placebo (álstimuláció) kontrollált vizsgálatot terveztünk, melyben a kétoldali primer motoros kéreg feletti rTMS kezelés hatékonyságát mértük fel a Parkinson-kórhoz társuló motoros és nem-motoros tünetek, illetve az életminőség tekintetében.

Ahogy elvárható volt a kétoldali M_1 rTMS javító hatását sikerült kimutatunk a depresszió és a motoros tüneteket tekintetében, mely 30 nappal a kezelés befejezését követően is fennállt. Emellett ismereteink szerint elsőként sikerült igazolnunk egy randomizált és kontrollált vizsgálattal, hogy az M_1 rTMS kezelés az egészséggel-kapcsolatos életminőséget jelentősen javítja. Az eredményeket nem csak statisztikailag hanem klinikai szempontból is relevánsnak tekinthetjük ugyan is mind a motoros tünetekben (MDS-UPDRS ME), a depresszióban (MADRS, BDI-II) és az életminőségben (PDQ-39) olyan fokú javulás mutatkozott a kezelés hatására mely meghaladta a vonatkozó MCID értékeket.

A depresszión kívül egyéb nem-motoros tünetekben (pl.: a neurokognitív teljesítményben: MMSE, MoCA, Stroop-teszt és Trail-making teszt; alvászavarban: PDSS-2; és nappali aluszékonyságban: ESS) nem sikerült érdemi hatást igazolnunk.

7.5. KÖVETKEZTETÉSEK

Tanulmányunkkal elsőként igazoltuk, hogy a 10 napos bal oldali magas frekvenciájú (5 Hz) bilaterális primer motoros kéreg rTMS kezelés javítja Parkinson-kórban az egészséggel kapcsolatos életminőséget, a kórhoz társuló enyhe és közepes fokú depresszió tüneteit és a motoros tüneteket is kedvezően befolyásolja. Az rTMS kezelés hatására bekövetkező javulás 30 nappal a kezelés után is kimutatható.

8. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A kutatásaim eredményei az alábbiak:

- Mind az MCID érték meghatározásunk, mind az MDS-UPDRS alapú kompozit skálák vizsgálata sikeres volt. Elmondhatjuk, hogy az MDS-UPDRS alapjául szolgáló skálák összevonásából klinikailag releváns eredményeket kaphatunk mely elősegítheti a PK pontosabb diagnózisát.
- A QUEST validációs eredményeink azt mutatják, hogy a kérdőív alapvető klinikai tulajdonságai kielégítőek és megerősítik az eredeti tanulmány eredményeit. A HRQoL enyhe/mérsékelt és közepes/súlyos ET-vel kapcsolatos hatásainak elválasztására szolgáló küszöbértékeinket szintén fel lehet használni további vizsgálatokban és az ET betegek kategorizálására.
- Randomizált, kontrollált vizsgálat keretében elsőként igazoltuk, hogy a kétoldali nagy frekvenciájú primer motoros kéreg repetitív transzkraniális mágneses stimuláció szignifikánsan javítja a Parkinson-kór motoros tüneteit és a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm mindazok segítségét, akik közreműködtek abban, hogy kutatásaim eredményesek legyenek, elsősorban Prof. Dr. Kovács Norbert és Dr. Pál Endre témavezetőimnek. Köszönöm, hogy egyengették utamat és szakértelmükkel hozzájárultak az eredményes kutatásomhoz és disszertációm elkészítéséhez.

Külön köszönet Balázs Éva és Takács Katalin Parkinson-nővéreknek a fáradságos munkájukért, a betegek tesztelésében nyújtott sok segítségért.

Köszönöm családomnak, édesanyámnak, édesapámnak és feleségemnek, hogy támogattak a tanulmányaim alatt.

A kutatások megvalósulását támogatta:

NTP-NFTÖ-16-0021

EFOP-3.6.1-16-2016-00004

EFOP-3.6.2-16-2017-00008

10. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

10.1. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPZŐ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Makkos A, Kovacs M, Aschermann Z, Harmat M, Janszky J, Karadi K, Kovacs N. Are the MDS-UPDRS-based composite scores clinically applicable? MOVEMENT DISORDERS 33:(5) pp. 835-839. (2018)

Makkos A, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Balázs É, Takács K, Karádi K, Komoly S, Kovács N. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. NEUROPSYCHOBIOLOGY 2016; 73, 169-177.

Kovács Márton, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Norbert. Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST); IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 70:(5-6) pp. 193-202. (2017)

10.2. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

1. Makkos, Attila; Kovács, Márton; Pintér, Dávid; Janszky, József; Kovács, Norbert
   Minimal clinically important difference for the historic parts of the Unified Dyskinesia Rating Scale
   PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS (2019)
   Folyóiratcikk (Szakcikk)
2. Kovács, Márton; Makkos, Attila; Pintér, Dávid; Juhász, Annamária; Darnai Gergely; Karádi, Kázmér; Janszky, József; Kovács, Norbert
   Screening for problematic Internet use may help identify impulse control disorders in Parkinson's disease
   BEHAVIOURAL NEUROLOGY (2019)
   Folyóiratcikk (Szakcikk)
3. Lucza, Tivadar; Ascherman, Zsuzsanna; Kovacs, Marton; Makkos, Attila; Harmat, Mark; Juhasz, Annamaria; Janszky , Jozsef; Komoly, Samuel; Kovacs, Norbert; Dorn, Krisztina, Kazmer, Karadi
   Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrook's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrook's Cognitive Examination in Parkinson's Disease
   BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2018 p. 5932028 Paper: 5932028, 9p (2018)
   Folyóiratcikk (Szakcikk)
4. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Norbert.
   Changes in quality of life in Parkinson's disease: How large must they be to be relevant?
   NEUROEPIDEMIOLOGY 48:(1-2) pp. 1-8. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
5. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Norbert.
   Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of MDS-UPDRS.
   MOVEMENT DISORDERS 32:(5) pp. 789-793. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

6. Juhász A, Deli G, Aschermann Z, Janszky J, Harmat M, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczi T, Büki A, Kovacs N
   How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease?
   EUROPEAN NEUROLOGY 77:(5-6) pp. 281-287. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
7. Juhász Annamária, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Janszky József, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Tényi Dalma, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Nagy Helga, Klivényi Péter, Dibó György, Dézsi Lívia, Zádori Dénes, Annus Ádám, Vécsei László, Varannai Lajos, Kovács Norbert
   Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study.
   PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 37:(4) pp. 79-86. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
8. Kovács M, Makkos A, Weintraut R, Karádi K, Janszky J, Kovács N
   Prevalence Of Anxiety Among Hungarian Subjects With Parkinson's Disease.
   BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2017: Paper 1470149. 7 p. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
9. Kovacs N, Juhasz A, Aschermann Z, Acs P, Janszky J, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Tenyi D, Katadi K, Komoly S, Takats A, Toth A, Nagy H, Klivenyi P, Dibo G, Dezsi L, Zadori D, Annus A, Vecsei L, Varannai L.
   Levodopa/Carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study
   MOVEMENT DISORDERS 32:(2) Paper 1430. 1 p. (2017)
   Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
10. N Kovacs, R Weintraut, A Makkos, M Kovács, J Janszky, K Karádi.
    Lille apathy rating scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease
    EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23:(Suppl 1) p. 504. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
11. M Kovács, G Deli, Z Aschermann, P Ács, E Bosnyák, J Janszky, A Makkos, S Komoly, N Kovacs.
    More frequent presence of non-motor symptoms among Hungarian Parkinson's disease patients.
    EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23:(Suppl 1) p. 681. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
12. N Kovacs, G Deli, M Kovács, A Makkos, I Balás.
    Bilateral subthalamic deep brain stimulation can help preserve working capabilities in Parkinson's disease.
    CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY 127:(9) p. e193. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
13. Kovács Márton, Makkos Attila, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Komoly Sámuel, Weintraut Rita, Karádi Kázmér, Kovács Norbert
    Impact of sex on the non-motor symptoms and the health-related quality of life in parkinson's disease.
    PARKINSONS DISEASE 2016: Paper 7951840. 12 p. (2016)
    Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
14. Kovács N, Makkos A, Kovács M, Janszky J.
    Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST).
    MOVEMENT DISORDERS 31:(Suppl. 2) p. S517. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
15. Kovács Norbert, Deli Gebriella, Aschermann Zsuzsanna, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Márton.
    Impact of gender on impulse control disorders and other non-motor symptoms among Parkinson's disease patients.
    PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 22:(Suppl. 2.) p. e8. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
16. Kovács Norbert, Deli Gebriella, Aschermann Zsuzsanna, Makkos Attila, Kovács Márton, Janszky József, Pál Endre.
    High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the quality of life and depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study
    PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 22:(Suppl. 2.) pp. e23-e24. (2016)
    Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos

17. Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, Kovács N.
Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease.
JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE 6:(1) pp. 257-265. (2016)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
18. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert.
Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease.
JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE 5:(2) pp. 361-368. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
19. Deli Gabriella, Balás István, Dóczi Tamás, Janszky József, Karádi Kázmér, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Makkos Attila, Kovács Márton, Bosnyák Edit, Kovács Norbert, Komoly Sámuel.
Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status In Parkinson's Disease.
PARKINSONS DISEASE 2015: Paper 936865. 8 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
20. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Deli Gabriella, Janszky József, Komoly Sámuel, Karádi Kázmér, Kovács Márton, Makkos Attila, Faludi Béla, Kovács Norbert.
Minimal clinically important difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2).
PARKINSONS DISEASE 2015: Paper 970534. 8 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
21. Kovacs N, Balas I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Makkos A, Deli G.
Deep brain stimulation can preserve working abilities in Parkinson's disease.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 22:(Suppl. 1) p. 437. (2015)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
22. Kovács N, Balas I, Doczi T, Janszky J, Karadi K, Aschermann Z, Nagy F, Makkos A, Komoly S, Deli G.
Can bilateral subthalamic deep brain stimulation reserve working abilities in Parkinson's disease?
JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 357: p. e54. (2015)
Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos
23. Lucza T, Karádi K, Kállai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, Komoly S, Kovács N.
Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease.
BEHAVIOURAL NEUROLOGY 2015: Paper 983606. 10 p. (2015)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
24. Lucza Tivadar, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Janszky József, Kállai János, Makkos Attila, Kovács Márton, Weintraut Rita, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert.
Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban.
ORVOSI HETILAP 156:(23) pp. 915-926. (2015)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

10.3. TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. Makkos Attila, Juhász Annamária, Balás István, Pintér Dávid, Kovács Márton, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert
A minimális klinikailag jelentős különbség alkalmazhatósága Parkinsonkórban
Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01- 2018.06.02, Visegrád (2018)

2. A Makkos, M Kovács, J Janszky, N Kovacs
Independent validation of the quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST)
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 23:(Suppl 1) p. 834. (2016)
20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Berlin, Németország: 2016.06.19 -2016.06.23

3. Kovács Norbert, Makkos Attila, Aschermann Zsuzsanna, Pál Endre, Janszky József, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel
   High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease
   JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 357:(Supplement 1) p. e54. (2015)
   XXII.World Congress of Neurology (WCN 2015). Santiago de Chile, Chile: 2015.10.31 -2015.11.05.

4. Makkos A, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Balázs É, Takács K, Komoly S, Kovács N.
   High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the quality of life and depression in Parkinson`s disease: A randomizes, double-blind, placebo- controlled study.
   9th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Budapest, Hungary, March 26-28, 2015 (2015)

5. Makkos A, Pal E, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Kovacs N.
   High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the quality of life and depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.
   MOVEMENT DISORDERS 30:(Suppl. 1) p. S103. 1 p. (2015)

6. Makkos A, Pal E, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Kovacs N.
   High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve quality of life and depression in Parkinson's disease
   EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 22:(Suppl. 1) p. 516. (2015)
   19th International Congress of Parkinson's Disease and MovementDisorders San Diego (CA), 2015.06.14 -2015.06.18.

7. Makkos Attila, Pál Endre, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Balázs Éva, Takács Katalin, Komoly Sámuel, Kovács Norbert.
   Magas-frekvenciájú transzkraniális mágneses stimuláció javítja a Parkinson-kóros betegek életminőségét: egy randomizált, dupla-vak és placébó kontrolláltvizsgálat.
   Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Házi Tudományos Diákköri Konferencia (2015)

8. Makkos Attila, Pál Endre, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
   A motoros cortex repetitív transzkraniális mágneses ingerlése Parkinson-kórban.
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015. szeptember 11-12 (2015)

9. Makkos Attila, Pál Endre, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Balázs Éva, Takács Katalin, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
   Magas-frekvenciájú transzkraniális mágneses stimuláció javítja a Parkinson-kóros betegek életminőségét: egy randomizált, dupla-vak és placébó kontrollált vizsgálat
   Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és Szentágothai János Kutatóközpont PhD és TDK konferencia, Pécs (2014)

10.4. EGYÉB ELŐADÁSOK

1. Juhász Annamária, Balás István, Makkos Attila, Pintér Dávid, Kovács Márton, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert
   Mély agyi stimuláció hatékonysága esszenciális tremor kezelésében
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

2. Karádi Kázmér, Lucza Tivadar, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Juhász Annamária, Janszky József, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
   Addenbrooke Kognitív Vizsgálat - I, - III, Mini-Addenbrooke Kognitív Vizsgálat specificitásának és érzékenységének összehasonlítása Parkinson- kórban, az iskolázottság függvényében
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

3. Kovács Márton, Juhász Annamária, Makkos Attila, Pintér Dávid, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Darnai Gergely, Karádi Kázmér, Kovács Norbert
   A Parkinson Szorongás Skála magyar változatának validációja
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

4. Kovács Márton, Juhász Annamária, Makkos Attila, Pintér Dávid, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Darnai Gergely, Karádi Kázmér, Kovács Norbert
   Impulzus-kontroll zavarok diagnosztikai nehézségei Parkinson-kórban
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

5. Kovács Norbert, Pintér Dávid, Makkos Attila, Kovács Márton, Juhász Annamária, Aschermann Zsuzsanna
   A DATSCAN vizsgálat klinikai jelentősége
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

6. Pintér Dávid, Makkos Attila, Kovács Márton, Juhász Annamária, Aschermann Zsuzsanna, Balás István, Kovács Norbert
   A diabetes mellitus hatása Parkinson-kór nem-motoros tünettanára de novo betegeknél
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2018. évi konferenciája, 2018.06.01-2018.06.02, Visegrád (2018)

7. Annamária Juhász, Gabriella Deli, Zsuzsanna Aschermann, József Janszky, Márk Harma, Attila Makkos, Márton Kovács, Sámuel Komoly, István Balás, Tamás Dóczi, András Büki, Norbert Kovács
   How effient is subthalamic deep brain stimulation in reducing dyskinesia in Parkinson's disease?
   49th International Danube Symposium, Budapest, 21-22 April, 2017 (2017)

8. Juhász Annamária, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Janszky József, Kovács Márton, Makkos Attila, Harmat Márk, Tényi Dalma, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel; Takáts Annamária, Tóth Adrián, Nagy Helga, Klivényi Péter, Dibó György, Dézsi Lívia, Zádori Dénes, Annus Ádám, Vécsei László, Varannai Lajos,Kovács Norbert
   A Levodopa/Carbidopa Intesztinális Gél Kezelés Hatékonysága: A Magyar Duodopa Regiszter Egy Éves Eredményei
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenicája, 2017 május 26-27 (2017)

9. Juhász Annamária, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Harmat Márk, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Büki András, Kovács Norbert
   Milyen hatékony a mély agyi stimulációs kezelés a diszkinézia kezelésére?
   Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenicája, 2017 május 26-27 (2017)

10. N Kovács, A Juhasz, A Zsuzsanna, J Janszky, M Kovacs, M Harmat, K Karadi, A Makkos, A Takats, A Toth, H Nagy, P Klivenyi, G Dibo, L Dezsi, D Zadori, A Annus, L Vecsei, L Varannai, S Komoly
    LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL CAN IMPROVE BOTH MOTOR AND NON-MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE
    XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017 FP48 FREE PAPERS Room H Date: Tuesday, September 19, 2017 From: 16:45 To: 18:15 (2017)

11. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert
    Kétoldali szubthalamikus mélyagyi stimuláció hatása az alvásminőségre Parkinson kórban
    MAGYAR NEUROLÓGIAI TÁRSASÁG 11. konferenciája, Eger, 2016. október 20-22 (2016)

12. N Kovacs, G Deli, M Kovács, A Makkos, I Balás
    Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation can help preserve working Capabikities in Parkinson's Disease
    II. International Conference on Deep Brain Stimulation, Düssuldorf, Germany, 15–16 March 2016 (2016)

13. Kovács Márton, Makkos Attila, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
    A női nem hatása a Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteire
    Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2016. évi konferenciája, (2016)

14. Kovács Norbert, Juhász Annamária, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Janszky József, Makkos Attila, Kovács Márton, Balás István, Dóczi Tamás, Büki András, Komoly Sámuel
    A kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kórban
    Magyar Idegsebészeti Társaság és Magyar Neuroonkológiai Társaság 2016.évi Kongresszusa Miskolc-Lillafüred, 2016. november 17-19. (2016)

15. Makkos Attila, Kovács Márton, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
    QUEST: Életminõség esszenciális tremorban kérdõív magyarországi validációja
    Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2016. évi konferenciája (2016)

16. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert
    Kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció jelentősen javítja az alvásminőséget Parkinson- kórban
    Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015. szeptember 11-12 (2015)

17. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert
    Kétoldali szubthalamikus mélyagyi stimuláció jelentősen javítja az alvásminőséget Parkinson korban.
    Budapest, A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság X. kongresszusa. (2015)

18. N Kovács, I Balás, S Komoly, T Dóczi, J Janszky, Z Aschermann, A Makkos, E Bosnyák, G Deli
    Deep brain stimulation can preserve working abilities in Parkinson's disease
    MOVEMENT DISORDERS 30:(Suppl. 1) p. S226. (2015)
    Nineteenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego (CA), Amerikai Egyesült Államok: 2015.06.14 -2015.06.18.

19. Kovács Márton, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Makkos Attila, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Kovács Norbert
    Nem-motoros tünetek előfordulása magyarországi Parkinson-kóros betegeknél
    Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015. szeptember 11-12 (2015)

20. Kovács Norbert, Kovács Márton, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Makkos Attila, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Faludi Béla
    Nem-Motoros tünetek előfordulása Parknson-kóros betegeknél
    Budapest, A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság X. kongresszusa. (2015)

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Makkos-Weisz Attila adatai (2019.01.27)				
Közlemény típusok	**Száma**		**Hivatkozások[1]**	
Teljes tudományos közlemények[2]	Összes	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	18	---	---	---
nemzetközi szakfolyóiratban	---	16	58	119
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	1	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	1	2	20
II. Könyvek	0	---	---	---
a) Könyv, szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
b) Könyv, szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	[3]---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)	18	---	60	139
További tudományos művek[4]	---	24	0	0

2018. szeptember 30-ai publikációs lista alapján

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM EGYETEMI KÖNYVTÁR ÉS TUDÁSKÖZPONT

Az Ön által feltöltött lista számításának eredménye:

Számított impakt faktor: **49.887**

Kiegészített állomány letöltése

A nemzetközi publikációk száma folyóirat minőségi kategóriák (SCImago) szerint csoportosítva

	Q1	Q2	Q3	Q4	Összesen
Összes	7	7	1	1	16
2014-2018	7	7	1	1	16
2014-2018+	7	7	1	1	16

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(4):290-3.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
3. Hidasi E. A Parkinson-kór modern szemlélete. Lege artis medicinae. 2010;20(12):825-9.
4. Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen JS, Kaariainen H, Marttila R, Majamaa K. Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(8):938-42.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-90.
6. Ritz B, Lee PC, Hansen J, Lassen CF, Ketzel M, Sorensen M, et al. Traffic-Related Air Pollution and Parkinson's Disease in Denmark: A Case-Control Study. Environ Health Perspect. 2016;124(3):351-6.
7. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Mov Disord. 2003;18(5):467-86.
8. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol. 2009;8(5):464-74.
9. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Is the MDS-UPDRS a good screening tool for detecting sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease? Parkinson's disease. 2014;2014:806169.
10. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Karadi K, et al. Test-Retest Validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). J Parkinsons Dis. 2014;4(4):687-91.
11. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? Ideggyogy Sz. 2014;67(3-4):129–34.
12. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23(15):2129-70.
13. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. Mov Disord. 2008;23(16):2398-403.
14. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Bosnyak E, Deli G, Pal E, et al. Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja. Ideggyogy Sz. 2015;68(5-6):183-8.
15. Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, et al. Independent validation of Parkinson’s disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). Sleep Biol Rhythms. 2016;14(1):63-73.
16. Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. Mov Disord. 2011;26(4):644-52.
17. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. Mov Disord. 2007;22(13):1901-11.
18. Kovacs M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, et al. Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. Parkinson's disease. 2016;2016:7951840.
19. Weintraut R, Karádi K, Lucza T, Kovács M, Makkos A, Janszky J, et al. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE. 2016;6(1):257-65.
20. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(5):579-84.

21. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. Mov Disord. 2014;29(8):1035-43.
22. Kovács M, Makkos A, Weintraut R, Karádi K, Janszky J, Kovács N. Prevalence of Anxiety among Hungarian Subjects with Parkinson's Disease. Behavioural Neurology. 2017;2017:7.
23. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(5):553-6.
24. Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. Behav Neurol. 2015;2015:983606.
25. Lucza T, Karadi K, Komoly S, Janszky J, Kallai J, Makkos A, et al. Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. Orv Hetil. 2015;156(23):915-26.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
27. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17(5):427-42.
28. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord. 2004;19(9):1020-8.
29. Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153–63 and 293–304.
30. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003;18(7):738-50.
31. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. Arch Neurol. 2010;67(1):64-70.
32. Goetz C. Re: UPDRS: Status and recommendations. Mov Disord. 2004;19(5):605.
33. Munhoz RP, Li JY, Kurtinecz M, Piboolnurak P, Constantino A, Fahn S, et al. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. Neurology. 2004;62(1):125-7.
34. Kim HJ, Park SY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY, Seo SY, et al. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. J Neurol Sci. 2009;287(1-2):200-4.
35. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. Mov Disord. 2007;22(1):41-7.
36. Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. Mov Disord. 2012;27(10):1239-42.
37. Hauser RA, Russ H, Haeger DA, Bruguiere-Fontenille M, Muller T, Wenning GK. Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2006;29(6):322-30.
38. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. Clin Neuropharmacol. 2000;23(2):75-81.
39. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. Eur J Neurol. 2013.
40. Buck PO, Trautman H, Clark J. Scales for assessing nonmotor symptom severity changes in Parkinson's disease patients with symptom fluctuations. Int J Neurosci. 2010;120(8):523-30.

41. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2002;73(6):629-35.
42. Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2010;25(16):2704-16.
43. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
44. Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, et al. Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. J Neurol Sci. 2013;333(Suppl 1):e139.
45. Schwab J, England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham F, Donaldson M, editors. Third Symposium on Parkinson's Disease. Edinburgh, Scotland: E & S Livingston; 1969. p. 152-7.
46. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71.
47. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford Press; 1979.
48. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
49. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. J Pers Assess. 1996;67(3):588-97.
50. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.
51. Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Szekely A, Sasvari M, Faludi G. A depresszió neurokognitív összetevőinek és nemi különbségeinek vizsgálata. Neuropsychopharmacol Hung. 2008;10(4):191-9.
52. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. Curr Med Res Opin. 2008;24(5):1329-35.
53. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-5.
54. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. Depress Anxiety. 2008;25(12):1006-13.
55. Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? Mov Disord. 2013;28(3):341-6.
56. Pinna F, Deriu L, Diana E, Perra V, Randaccio RP, Sanna L, et al. Clinical Global Impression-severity score as a reliable measure for routine evaluation of remission in schizophrenia and schizoaffective disorders. Ann Gen Psychiatry. 2015;14:6.
57. Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA, Sheehan JJ, Alphs L. Relationship between the clinical global impression of severity for schizoaffective disorder scale and established mood scales for mania and depression. J Affect Disord. 2013;150(1):17-22.
58. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.
59. Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA. A direct comparison of effect sizes from the clinical global impression-improvement scale to effect sizes from other rating scales in controlled trials of adult social anxiety disorder. Hum Psychopharmacol. 2009;24(1):35-40.
60. Targum SD, Hassman H, Pinho M, Fava M. Development of a clinical global impression scale for fatigue. J Psychiatr Res. 2012;46(3):370-4.
61. Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, Blin O. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. Curr Med Res Opin. 2013;29(1):23-31.

62. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2010;37(12):2578-86.
63. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Med. 2015;16(7):1373-85.
64. Demyttenaere K, Desaiah D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient-assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain associated with major depressive disorder. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11(1):8-15.
65. Bryant JA, De Salles A, Cabatan C, Frysinger R, Behnke E, Bronstein J. The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. Surg Neurol. 2003;59(6):479-84; discussion 84-5.
66. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1999;66(3):289-96.
67. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med. 2000;342(7):461-8.
68. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. Research in developmental disabilities. 1995;16(1):51-74.
69. R. D. Hays BBR. Measurement and modeling of health-related quality of life. Epidemiology and demography in public health San Diego: Academic Press. 2010: 195–205.
70. GW T. Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis. 1987;40(6):593-600.
71. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. Social science & medicine. 1995;41(10):1383-94.
72. Gold MR PD, Torrance GW, Fryback D, Hadorn DC, Kamlet M, et al. Identifying and valuing outcomes. Cost-effectiveness in health and medicine Oxford: Oxford University Press. 1996.
73. Küchler T, Bullinger, M. Onkologie. In: Ravens-Sieberer, U., Cieza, A. (Hrsg.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin Konzepte, Methoden, Anwendung. 2000:154-8.
74. Ábrahám Hajnalka ÁP, Albu Mónika, Bajnóczky István, Balás István, Benkő András, Birkás Béla, Bors László, Botz Bálint, Csathó Árpád, Cséplő Péter, Csernus Valér, Dorn Krisztina, Ezer Erzsébet, Farkas József, Fekete Sándor, Feldmann Ádám, Füzesi Zsuzsanna, Gaszner Balázs, Gyimesi Csilla, Hartung István, Hegedűs Gábor, Helyes Zsuzsanna, Herold Róbert, Hortobágyi Tibor, Horváth Judit, Horváth Zsolt, Hudák István, Illés Enikő, Jandó Gábor, Jegesy Andrea, Kállai János, Karádi Kázmér, Kerekes Zsuzsanna, Koller Ákos, Komoly Sámuel, Kovács Bernadett, Kovács Norbert, Kozma Zsolt, Kövér Ferenc, Kricskovics Antal, Lenzsér Gábor, Lucza Tivadar, Mezősi Emese, Mike Andrea, Montskó Péter, Nagy Alexandra, Nagy Ferenc, Pál Endre, Péley Iván, Pethő Gábor, Pethőné Lubics Andrea, Pfund Zoltán, Pintér Erika, Porpáczy Zoltán, Pozsgai Gábor, Reglődi Dóra, Rékási Zoltán, Schwarcz Attila, Sebők Ágnes, Simon Gábor, Simon Mária, Sipos Katalin, Szapáry László, Szekeres Júlia, Szolcsányi Tibor, Tamás Andrea, Tényi Tamás, Tiringer István, Tóth Márton, Tóth Péter, Trauninger Anita, Vámos Zoltán, Varga József, Vörös Viktor. Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon. Pécsi Tudományegyetem; Dialóg Campus Kiadó-Nordex Kft. 2016.
75. L. K. Az életminőség vizsgálata. In: Vekerdy–Nagy Zs.: Rehabilitációs orvoslás. Budapest, Medicina. 2010.
76. Organization WH. WHOQOL; Measuring quality of life. WHO, Geneva. 1997.
77. Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. Qual Life Res. 2008;17(9):1173-81.

78. Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(6):521-8.
79. Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. Qual Life Res. 2010;19(4):565-9.
80. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2000;69(1):67-73.
81. Klivenyi P, Vecsei L. A Stalevo-kezelés magyarországi tapasztalatai és hatása a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségére. Ideggyogy Sz. 2008;61(1-2):42-8.
82. Bokor M, Szentesi A. A Stalevo-adagolás hatása a wearing off tüneteket mutató Parkinson-kóros betegek életminőségére. Ideggyogy Sz. 2010;63(7-8):247-51.
83. Deli G, Balas I, Komoly S, Doczi T, Janszky J, Illes Z, et al. Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatinak összefoglalása [Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases]. Ideggyogy Sz. 2012;65(7-8):249-60.
84. Pentek M, Szekanecz Z, Czirjak L, Poor G, Rojkovich B, Polgar A, et al. A betegségprogresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre és költségekre rheumatoid arthritisben Magyarországon. Orv Hetil. 2008;149(16):733-41.
85. Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Age Ageing. 1995;24(6):505-9.
86. Fazekas G, Kulmann L. Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja [Hungarian adaption of the PDQ-39 in Parkinson's disease]. Ideggyogy Sz. 2001;54(1-2):42-4.
87. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, et al. Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? Neuroepidemiology. 2017;48(1-2):1-8.
88. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson’s disease questionnaire. Psychol Health. 1997;12:805-14.
89. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. Jama. 1995;273(1):59-65.
90. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-206.
91. Freeston ATBI. Transcranial magnetic stimulation. Scholarpedia. 2007;2(10):2936.
92. Mály J. Transzkraniális mágneses stimuláció (TMS) a diagnosztikában, az agy fiziológiai kutatásában és a neuropsychiátriai betegségek kezelésében. 2004.
93. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? Nature Reviews Neuroscience. 2007;8:559.
94. Mály J. Transcraniális mágneses stimuláció (TMS) a diagnosztikában, az agyfiziológiai kutatásában és a neuropsychiátriai betegségek kezelésében. 2004.
95. Ben-shachar D, Gazawi H, Riboyad-levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters b -adrenergic and 5-HT 2 receptor characteristics in rat brain. 1999:78-83.
96. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin , biogenic amines and amino acids in the rat brain. 2000;12:3713-20.
97. Gur E, Lerer B, Dremencov E, Ca MEN. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. 2000;11(13):2925-9.
98. Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. 2000.
99. Nyhuis PW, Evers S, Bo CAI. The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing : an event-related potential study. 2001;12(13):2915-8.

100. Engelmann M, Keck ME, Post A, Mu MB. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats : evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. 1999;11(April).
101. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients . 2002;115:1 -14.
102. Rollnik JD, Du A, Weissenborn K, Dengler R. Decrease of middle cerebral artery blood flow velocity after low- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. 2002;113:951-5.
103. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella JD, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite Effects of High and Low Frequency rTMS on Regional Brain Activity in Depressed Patients. 2000;5(00).
104. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Movement Disorders. 2010;25(14):2311-7.
105. Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(2):173-83.
106. Boggio PS, Fregni F, Bermpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. Movement Disorders. 2005;20(9):1178-84.
107. Fregni F, Ono CR, Santos CM, Bermpohl F, Buchpiguel C, Barbosa ER, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. Neurology. 2006;66(11):1629-37.
108. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Effectiveness of rTms on Parkinson's Disease Study Group J. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(11):1524-31.
109. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Effectiveness of rTms on Parkinson's Disease Study Group J. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. J Neurol Sci. 2009;287(1-2):143-6.
110. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. Neuroreport. 1999;10(3):589-94.
111. Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. Clinical Neurophysiology. 2002;113(6):944-50.
112. Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W. Training Effects Outweigh Effects of Single-Session Conventional rTMS and Theta Burst Stimulation in PD Patients. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2009;23(4):373-81.
113. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences. 2000;178(2):91-4.
114. Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences. 2010;291(1-2):1-4.
115. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. Eur J Neurol. 2003;10(5):567-72.
116. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. Clinical Neurophysiology. 2001;112(2):259-64.

117. Mály J, Dinya E, Geisz N. Follow up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease. Brain Res Bull. 2017;135:98-104.
118. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Movement Disorders. 2008;23(15):2129-70.
119. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, et al. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. Mov Disord. 2017;32(5):789-93.
120. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2008;61(2):102-9.
121. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinson's disease. 2014;2014:467131.
122. G. Goetz Chairperson C, Poewe Writing Committee W, Rascol Writing Committee O, Sampaio Writing Committee C, T. Stebbins Writing Committee G, Counsell Expert Consultant C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease2004. 1020-8 p.
123. Rodriguez-Blazquez C, Rojo-Abuin JM, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. The MDS-UPDRS Part II (motor experiences of daily living) resulted useful for assessment of disability in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 2013;19(10):889-93.
124. Lang AE, Eberly S, Goetz CG, Stebbins G, Oakes D, Marek K, et al. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. Mov Disord. 2013;28(14):1980-6.
125. Buck PO, Trautman H, Clark J. Scales for Assessing Nonmotor Symptom Severity Changes in Parkinson's Disease Patients With Symptom Fluctuations. International Journal of Neuroscience. 2010;120(8):523-30.
126. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Controlled clinical trials. 1989;10(4):407-15.
127. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(12):1421-6.
128. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. PharmacoEconomics. 1999;15(2):141-55.
129. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd ed. Hillsdale, NJ. 1988;Earlbaum.
130. M Shulman L, Gruber-Baldini A, Anderson K, S Fishman P, Reich S, J Weiner W. The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale2010. 64-70 p.
131. Hauser R, Auinger P. Determination of Minimal Clinically Important Change in Early and Advanced Parkinson's Disease2011. 813-8 p.
132. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord. 2010;25(5):534-41.
133. Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. Parkinsonism Relat Disord. 2016;22 Suppl 1:S115-8.
134. Barut BO, Tascilar N, Varo A. Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. J Clin Sleep Med. 2015;11(6):655-62.

135. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. Acta Neurol Scand. 2012;125(5):332-7.
136. Elble RJ. What is essential tremor? Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13(6):353.
137. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol. 2011;10(2):148-61.
138. Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord. 2005;11(6):367-73.
139. Martinez-Martin P, Jimenez-Jimenez FJ, Carroza Garcia E, Alonso-Navarro H, Rubio L, Calleja P, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values. Journal of clinical epidemiology. 2010;63(7):767-73.
140. Hopfner F, Nebel A, Lyons KE, Troster AI, Kuhlenbaumer G, Deuschl G, et al. Validation of the QUEST for German-speaking countries. Int J Neurosci. 2016;126(2):127-34.
141. Guler S, Turan FN. Turkish Version Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (Quest): Validity and Reliability Study. Ideggyogy Sz. 2015;68(9-10):310-7.
142. Kovacs N, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi TP, Czopf J, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. Mov Disord. 2006;21(3):318-24.
143. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. [Deep brain stimulation: a new perspective in the treatment of movement disorders] Lege artis medicinae. 2009;19(2):119-26.
144. Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, Shinawi L, Kissel AM, Jankovic J. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Neurol Sci. 2009;285(1-2):195-7.
145. Nunnally J, Bernstein I. Psychometric theory. New York: McGraw-Hill; 1994.
146. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. p. 225-34.
147. Kaszas B, Kovacs N, Balas I, Kallai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(5):553-6.
148. Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, et al. Independent validation of Parkinson’s disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). Sleep Biol Rhythms. 2016;14(1):63-73.
149. Szende A, Nemeth R. A magyar lakosság egészségi állapothoz kapcsolódó életminősége.[Health-related quality of life of the Hungarian population]. Orv Hetil. 2003;144(34):1667-74.
150. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. Health Technol Assess. 2004;8(9):iii, 1-48.
151. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? Qual Life Res. 1995;4(4):293-307.
152. Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. Qual Life Res. 1993;2(6):441-9.
153. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. Qual Life Res. 2002;11(3):193-205.
154. Arias-Carrion O, Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Cardenas-Morales L, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat Parkinson's disease? CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011;10(6):693-702.
155. Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. Mov Disord. 2009;24(3):357-63.

156. Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. Neuroreport. 1994;5(18):2517-20.
157. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.
158. Linka E, Bartko G, Agardi T, Kemeny K. Dementia and depression in elderly medical inpatients. Int Psychogeriatr. 2000;12(1):67-75.
159. Volosin M, Janacsek K, Nemeth D. A Montreal Kognitiv Felmérés (MoCA) magyar nyelvű adaptálása egészséges, enyhe kognitív zavarban és demenciában szenvedő idős személyek körében. Psychiatr Hung. 2013;28(4):370-92.
160. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-9.
161. Csigo K, Harsanyi A, Demeter G, Rajkai C, Nemeth A, Racsmany M. Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: a neuropsychological study. J Affect Disord. 2010;126(1-2):198-205.
162. Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Patients with schizophreniform disorder use verbal descriptions for the representation of visual categories. Psychol Med. 2004;34(2):247-53.
163. McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L. Schwab & England: standardization of administration. Mov Disord. 2000;15(2):335-6.
164. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):142-8.
165. Button KS, Kounali D, Thomas L, Wiles NJ, Peters TJ, Welton NJ, et al. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory - II according to the patient's perspective. Psychol Med. 2015;45(15):3269-79.
166. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. Psychiatry Res. 2005;135(3):229-35.
167. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal Clinically Important Difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version. Parkinson's disease. 2015;2015:970534.
168. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. Age Ageing. 2001;30(4):299-302.
169. Glass GV, Peckham P, Sanders J. Consequences of failure to meet assumptions underlying fixed effects analyses of variance and covariance. Rev Educ Res. 1972;42:237-88.
170. Harwell MR, Rubinstein E, Hayes W, Olds C. Summarizing Monte Carlo results in methodological research: the one- and two-factor fixed effects ANOVA cases. J Educ Stat. 1992;17:315-39.
171. Lix LM, JC K, Keselman H. Consequences of assumption violations revisited: A quantitative review of alternatives to the one-way analysis of variance F test. Rev Educ Res. 1996;66:579-619.
172. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20(1):5-15.
173. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26 Suppl 3:S42-80.