

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2695.

KELEMEN ANDREA JUDIT

Klinikai neurológiai kutatások
című program

Programvezető: Dr. Kovács Tibor, egyetemi docens

Témavezetők: Dr. Tamás Gertrúd, egyetemi adjunktus

A szubtalamikus stimuláció hatása a felső végtagi és axiális mozgásokra Parkinson-kórban

Doktori értekezés

Dr. Kelemen Andrea Judit

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tamás Gertrúd, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Kozsurek Márk, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Aschermann Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Alpár Alán, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Dobolyi Árpád, Ph.D., tudományos tanácsadó

Dr. Madarász Emília, az MTA Doktora, professor emerita

Budapest

2022

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés (irodalmi háttér)	9
1.1. Az értekezés témájának és szerkezetének áttekintése.....	9
1.2. A mély agyi stimuláció a Parkinson-kóros betegek kezelésében	10
1.2.1. A mély agyi stimuláció előnyei.....	10
1.2.2. A betegbeválasztás szempontjai	11
1.2.3. A műtét előtti kivizsgálás	14
1.2.4. A műtéti célpont kiválasztása.....	16
1.2.5. A műtét menete.....	16
1.2.6. A neurostimuláció alapjai.....	19
1.2.7. A neurostimulációs készülék	21
1.2.8. A primer programozás	22
1.2.9. Összefoglalás	23
1.3. A neurostimuláció hatásának neuroanatómiai alapjai.....	24
1.3.1. A klasszikus modell.....	24
1.3.2. A szomatotópia szerepe a bazális ganglionok működésében	25
1.3.2.1. Motoros kéregterületek.....	25
1.3.2.2. A striatum és a substantia nigra szomatotópiája.....	26
1.3.2.3. A nucleus subthalamicus (STN) szomatotópiája.....	28
1.3.2.4. Patofiziológiai vizsgálatok a striatum és az STN területén	30
1.3.2.5. A hiperdirekt pálya működése	30
1.3.2.6. Jellemző változások Parkinson-betegeknél	31
1.3.3. Az egyensúly és járás szabályozásának neuroanatómiai alapjai.....	32
1.3.3.1. A járás- és egyensúly szabályozásában résztvevő agytörzsi szerkezetek.....	32

1.3.3.2. A nucleus pedunculopontinus (PPN).....	32
1.3.3.4. A MEA és az LPT	35
1.3.4. A kolinerg rendszer károsodásának jelentősége.....	36
1.4. Az egyensúly és a járás vizsgálata	39
1.4.1. A kvantitatív módszerek jelentősége.....	39
1.4.2. Az egyensúly instrumentális/kvantitatív mérése.....	40
1.4.2.1. Alapfogalmak	40
1.4.2.2. Kinetikai módszerek.....	41
1.4.2.3. Kinematikai módszerek	41
1.4.2.4. Az APDM-rendszer	43
1.4.2.5. A kilengést (sway) leíró főbb paraméterek.....	43
1.4.2.6. Az ICTSIB Teszt	44
1.4.3. A járás kvantitatív vizsgálata	45
1.5. Az egyensúly szabályozás zavarai Parkinson-betegségben.....	47
1.5.1. Az egyensúly – és járászavarok jelentősége	47
1.5.2. Az érzékelőrendszerek zavarai Parkinson-betegeknél	48
1.5.3. A poszturális válaszok és ezek hangolása (scaling) Parkinson-kóros betegeknél	49
1.5.4. Az automatikus poszturális válasz (automatic postural response, APA).....	51
1.5.5. Az izomtónuszavar szerepe az egyensúly szabályozásában	52
1.5.6. Dinamikus egyensúly a járás során.....	52
1.5.7. A kognitív tényezők szerepe az egyensúly- és a járás szabályozásában.....	53
1.6. A szubtalamikus stimuláció hatása az egyensúly szabályozására	54
1.6.1. A szubtalamikus stimuláció hatása a balanszra és a járásra.....	54
1.6.2. A szubtalamikus stimuláció hatását befolyásoló tényezők	55
1.6.2.1. Az életkor szerepe	55

1.6.2.2. A levodopa hatása.....	57
1.6.2.3. Az aktív kontakt helyzetének a szerepe.....	59
1.6.2.4. A stimulációs paraméterek szerepe	60
1.6.2.5. A stimulációs target szerepe	60
1.6.2.6. További klinikai faktorok	61
2. Célkitűzések	67
2.1. Tudományos vizsgálataink áttekintése	67
2.2. Az egyes tanulmányok célkitűzései	68
2.2.1. Kinesia tanulmány.....	68
2.2.2. DBS-Balance vizsgálat.....	68
3. Módszerek	69
3.1. Kinesia tanulmány	69
3.1.1. A vizsgált csoportok kialakítása.....	69
3.1.2. Az aktív kontakt helyzetének meghatározása	69
3.1.3. A vizsgálat menete	72
3.1.4. A mérőeszköz és a mért paraméterek.....	73
3.1.5. Az alkalmazott statisztikai módszerek	73
3.2. DBS-Balance vizsgálat	74
3.2.1. A vizsgált csoportok kialakítása.....	74
3.2.2. Az aktív kontakt helyzetének meghatározása	75
3.2.3. A vizsgálat menete	76
3.2.4. A mérőeszköz és a mért paraméterek.....	78
3.2.5. Az elemzéshez használt kinematikai és klinikai adatok.....	78
3.2.6. Statisztikai módszertan.....	79
3.2.6.1. Az elemzéshez alkalmazott próbák	79
3.2.6.2. A Szupport Vektoros Regresszió (SVR) analízis	81

4. Eredmények.....	82
4.1. Kinesia tanulmány	82
4.1.1. Kinematikai paraméterek az egyes feladatokban.....	82
4.1.2. Sebesség és relatív sebesség.....	83
4.1.3. Amplitúdó	83
4.1.4. Ritmicitás	84
4.1.5. Dekrement a sebesség és amplitúdó esetében.....	85
4.2. DBS-Balance vizsgálat	86
4.2.1. A négy részfeladat során mért és a kombinált kilengés	86
4.2.2. A két alcsoport összehasonlítása	87
4.2.3. A predikciós analízis eredményei	91
4.2.3.1. Az életkor hatása a kombinált kilengésértékre	91
4.2.3.2. A klinikai paraméterek és az aktív kontakt helyzete	92
5.1. Kinesia tanulmány	94
5.2. DBS-Balance vizsgálat	96
5.2.1. Nyugalmi balansz az egyes feladatok során.....	96
5.2.2. A levodopaválasz jelentősége	96
5.2.3. A stimuláció hatékonyságát befolyásoló tényezők	97
5.2.4. A szenzoros konfliktushelyzet szerepe	97
5.2.5. Vizsgálatunk erősségei és korlátai	98
6. Következtetés	99
6.1. Kinesia tanulmány	99
6.2. DBS-Balance vizsgálat	100
7. Összefoglalás.....	101
8. Summary.....	102
Irodalomjegyzék.....	103

Saját publikációk jegyzéke	132
A disszertációhoz kapcsolódó publikációk.....	132
Más témához köthető eredeti közlemények.....	133
Köszönetnyilvánítás	134

Rövidítések jegyzéke

APA: anticipatory postural adjustment (automatikus poszturális válasz)

AUC: area under curve (görbe alatti terület)

BON: both-sided stimulation (kétoldali stimuláció)

CAPSIT-PD: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease

CDP: computerized dynamic posturography (komputerizált dinamikus poszturográfia)

CF: eyes closed, standing on the foam (csukott szemmel, egyensúlyozó párnán)

CG: eyes closed, standing on the ground (csukott szemmel, talajon állva)

CM: nucleus centromedianus thalami

CMA: cingular motor area (cinguláris motoros area)

CONTRA-ON: contralateral stimulation (ellenoldali stimuláció)

CPG: central pattern generator (központi mozgásmintázat generátor)

D: dopamin

DBS: deep brain stimulation (mély agyi stimuláció)

DTI: diffusion tensor imaging (diffúziós tenzor képalkotás)

GPe: globus pallidus externus

GPi: globus pallidus internus

ICTSIB: Instrumented Clinical Test of Sensory Organisation and Balance

IPG: implantable pulse generator (impulzusgenerátor)

IPSI-ON: ipsilateral stimulation (azonos oldali stimuláció)

IQR: interquartile range (interkvartilis távolság)

ITUG: Instrumented Timed Up-and-Go test

LON: left-sided stimulation (bal oldali/féltekei stimuláció)

LPT: lateral pontine tegmentum (laterális hídi tegmentum)

MEA: midbrain extrapyramidal area (középagyi extrapiramidális központ)

MED-OFF: medication OFF state (gyógyszerhatástól mentes)

MED-ON: medication ON state (gyógyszerhatás alatt)

MER: microelectrode recording (mikroelektrodás regisztráció)

M1: primary motor area (primer motoros kéreg)

MLR: mesencephalic locomotor region (mezencefalikus lokomotoros központ)

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

NIRS: near infrared spectroscopy (közeli infravörös spektroszkópia)

NMDA: N- methyl-D-aszpartic acid

OCD: obsessive compulsive disorder (kényszerbetegség)

OF: eyes opened, standing on the foam (nyitott szemmel, egyensúlyozó párnán)

OG: eyes opened, standing on the ground (nyitott szemmel, talajon állva)

NON: without stimulation (stimuláció nélkül)

PD: idiopathic Parkinson's disease (Parkinson-kór)

PIGD: postural instability and gait disorder (tartási instabilitás és járászavarok)

PM: premotor cortex (premotoros kéreg)

PPN: nucleus pedunculo pontinus (pedunculo pontin mag)

PSP: progressive supranuclear palsy (progresszív szupranukleáris bénulás)

RMS: root mean square (négyzetes középérték)

RON: right-sided stimulation (jobb oldali/féltekei stimuláció)

SMA: supplementary motor area (szupplementer motoros kéreg)

SNc: substantia nigra pars compacta

SNr: substantia nigra pars reticularis

SOT: Sensory Organisation Test

STIM: stimulation (neurostimuláció)

STN: nucleus subthalamicus (szubthalamikus mag)

STN-DBS: subthalamic stimulation (szubthalamikus stimuláció)

SVR: support vector regression (szupport vektoros regresszió)

Th VA, VL: nucleus ventralis anterior et nucleus ventralis lateralis thalami

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Vim: nucleus ventralis intermedius thalami

1. Bevezetés (irodalmi háttér)

1.1. Az értekezés témájának és szerkezetének áttekintése

A mélyagyi stimuláció a Parkinson-kór motoros tüneteinek kezelése céljából 1997 óta alkalmazott tüneti terápiás lehetőség. A szubthalamikus mag (nucleus subthalamicus, STN) az elektródák egyik leggyakoribb célpontja. A kétoldali szubthalamikus stimuláció mind a kardinális motoros tünetek, mind a nonmotoros tünetek illetve az életminőség javítása terén felülmúlja a kizárólagos gyógyszeres kezelés hatását az előrehaladott Parkinson-betegek, illetve a korai motoros fluktuációktól szenvedő betegek esetében.

Ugyanakkor az eddigi tanulmányok nem vizsgálták külön a disztális illetve proximális felső végtagi mozgásokat a stimuláció hatása szempontjából. Emellett a szubthalamikus stimuláció egyensúlyra tett hatása ellentmondásos a szakirodalom alapján. Nem tisztázott, hogy a klinikai gyakorlatban milyen tényezők jelezhetik előre, hogy melyik betegnél várható az egyensúlyzavar rosszabbodása a neurostimuláció bekapcsolásakor.

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Mozgászavar munkacsoportjában végzett kutatásaink témája így a Parkinson-betegség kezelésében alkalmazott szubthalamikus stimuláció hatása a proximális és disztális felső végtagi mozgásokra (Kinesia tanulmány), illetve a statikus egyensúlyra (DBS-Balance vizsgálat).

A doktori értekezés első felét adó szakirodalmi áttekintés több alfejezetre tagolódik. Először a szubthalamikus stimuláció szerepét foglalom össze a Parkinson-betegek kezelésében. Majd a kutatási témáinkra fókuszált neuroanatómiai- fiziológiai áttekintés következik. A továbbiakban az egyensúly (balansz) vizsgálati lehetőségeiről, aztán az egyensúly szabályozásának Parkinson-betegségekre jellemző zavarairól lesz szó. Végül a szubthalamikus stimuláció egyensúlyra gyakorolt hatásával kapcsolatos eddigi tudományos ismereteket részletezem.

Az értekezés második fele a PHD-munkám gyakorlati részét jelentő két tanulmány célkitűzésének ismertetéséből, módszertanuknak, eredményeinknek részletezéséből, valamint azok megbeszéléséből áll.

1.2. A mély agyi stimuláció a Parkinson-kóros betegek kezelésében

1.2.1. A mély agyi stimuláció előnyei

A mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) a Parkinson-kór (PD) mellett az esszenciális tremor, a disztónia és az epilepszia kezelésében vált hatékony és elfogadott kezeléssé. Előnye, hogy a megfelelően kiválasztott célpontban (target) szelektíven hat, a stimuláció paraméterei változtathatók, és a kezelés reverzibilis, nem jár szöveti roncsolással [1].

A Parkinson-kór motoros tüneteinek kezelésére 1997-től alkalmazzák a mély agyi stimulációt. A tremor kezelésére alkalmas Vim (nucleus ventralis intermedius thalami) illetve a GPi (globus pallidus internus) mellett 2002 óta terjedt el az STN (nucleus subthalamicus) alkalmazása stimulációs célpontként. Megfelelő betegbeválasztás, precíz perioperatív eljárás és optimális stimulációs paraméterek beállítása esetében a szubthalamikus stimuláció hatékony a kardinális motoros tünetek javítása, és közvetetten a levodopa kezeléssel járó motoros fluktuáció és diszkinéziák enyhítése terén [2]. Nagy esetszámú vizsgálatok [3] alapján mind a kardinális motoros tünetek, mind a nem-motoros tünetek csökkentése illetve az életminőség javítása terén felülmúlja a kizárólagos gyógyszeres kezelés hatását az előrehaladott Parkinson-betegek, illetve a korábbi stádiumban motoros fluktuációktól szenvedő betegek esetében.

1.2.2. A betegbeválasztás szempontjai

A fő beválasztási és kizárási kritériumokat az **1. Táblázat** mutatja. Az individuális döntéshozatal célja a kezeléstől indokolatlanul eleső betegek arányának csökkentése [4] mellett a sikertelen kezelés elkerülése [5].

Ötven olyan Parkinson-kóros páciens esetében [6], ahol a kezelés nem hozta meg a várt hatást, a betegek 74%-a esetében az axiális tünetek romlása okozta a kezeléssel való elégedettség elmaradását. A szuboptimális eredmény hátterében emellett az elektróda hibás helyzete, a hardver károsodása, a betegség természetes lefolyásból adódó tüneti súlyosbodás, illetve a nem megfelelő betegkiválasztás álltak.

1. Táblázat. A mély agyi stimulációra alkalmas betegek kiválasztása [1].

Beválasztási kritériumok	Kizárási kritériumok
Idiopátiás Parkinson-kór diagnózisa	Az operáció sebészi ellenjavallatát jelentő súlyos társbetegségek
Optimalizált gyógyszeres terápia ellenére fennálló motoros fluktuáció, diszkinéziák, és/vagy gyógyszerre nem javuló tremor	Kezeletlen vagy instabil pszichiátriai kórképek (beleértve a szorongásos betegségeket és a depressziót)
Kiváló levodopaválasz (kivéve a tremort, mely esetén ez nem feltétel)	Demencia
A műtét és a kezelés előnyének és kockázatainak megértése és elfogadása, reális elvárások a kezelés kapcsán	A preoperatív MR képeken ábrázolódó kiterjedt fehérállományi illetve egyéb szerkezeti károsodás, súlyos agyi atrófia

Az idiopátiás Parkinson-kór diagnózisa alapvető az indikáció felállításához, mivel a mély agyi stimuláció nem hatékony a Parkinson-szindrómák esetében [7]. A kezdetben idiopátiás Parkinson-kórral diagnosztizált betegeknél is kibontakozhat a kórlefordás során Parkinson-szindróma (multisztisztémás atrófia, progresszív szupranukleáris parézis vagy Lewy-testes demencia) képe [8].

A keresztmetszeti klinikai jellemzők mellett fontos a tünetek kialakulásának sorrendje, a progresszió sebessége is. A preoperatív kivizsgálás alapjait rögzítő CAPSIT-PD protokoll (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease, [9]) 4-5 év várakozást javasol a tünetek kezdetétől a műtétiig. Ugyanakkor az életminőséget károsító motoros komplikációk korai megjelenése a szokottnál korábbi műtéti beavatkozást indokolhat [10].

Fontos szempont, hogy az adott betegnél mennyire várható a leginkább zavaró tünetek és az életminőség javulás a stimuláció hatására. Az STN és a GPi stimulációja egyaránt a kardinális motoros tüneteket enyhíti a leghatékonyabban. Egyes tünetekre viszont kevésbé vagy egyáltalán nem hatékony a mély agyi stimuláció. Ezek közé tartozik a nyelészavar, az artikulációs és fonációs zavar, és az axiális tünetek, mint az egyensúlyzavar és a „lefagyás” (freezing). Főleg a megfelelő gyógyszerhatás esetén is fennálló egyensúly- és járáspanaszok nem reagálnak jól a mély agyi stimulációra [11].

A műtét előtti kivizsgálás során mérlegelni kell, hogy kimerültek-e a gyógyszeres kezelési lehetőségek. Részletesen elemezni kell a levodopa hatását az egyes tünetekre, mivel ez előre jelzi a stimuláció várható hatékonyságát [12]. A legtöbb klinikai munkacsoport a 70 év felett életkort relatív ellenjavallatnak tartja, a műtéti procedúrával járó terhelés, illetve a műtét utáni zavartság és más szövődmények gyakorisága miatt. Emellett a kognitív diszfunkció kockázata is gyakoribb az idősek körében, és a javulás mértéke is elmaradhat a várttól [13]. A nem-motoros tüneteknek kiegészítő szerepe van a döntéshozatalban (**2. Táblázat**).

2. Táblázat. A mély agyi stimuláció várható hatása a nem-motoros tünetekre

Tünet	DBS várható befolyása	Következmény
Kognitív diszfunkció, demencia	Előrehaladott neurodegenerációt jelez, a DBS kevésbé hatékony. A demencia nehezíti az együttműködést a kezelés során [14].	Az enyhe kognitív zavar relatív ellenjavallat. Műtét előtt részletes neuropszichológiai vizsgálat indokolt [15].
Hangulatzavar, pszichotikus tünetek	A tünetek súlyosbodhatnak [16], de javulhatnak [17] is a DBS mellett.	Csak stabil, eredményes gyógyszerelés esetén javasolható a DBS.
Autonóm tünetek	Javulhat az ortosztatikus hipotenzio [18], a hiperaktív hólyag [19], az obstipáció és a hiperhidrózis [20] is.	A tünetek megléte nem ellenjavallja a neurostimulációt, az indikációt egyedileg erősíthetik.
Alvászavarok	Szubjektív és polyszomnográfias alvásparaméterek is javulhatnak (inszomnia, alvásfragmentáció, nappali aluszékonyág) [20].	
Szenzoros tünetek	A STN-DBS csökkenti a szenzoros panaszokat (fájdalom, zsibbadás), antidisztóniás hatás és a fájdalomküszöb növekedése révén [21].	

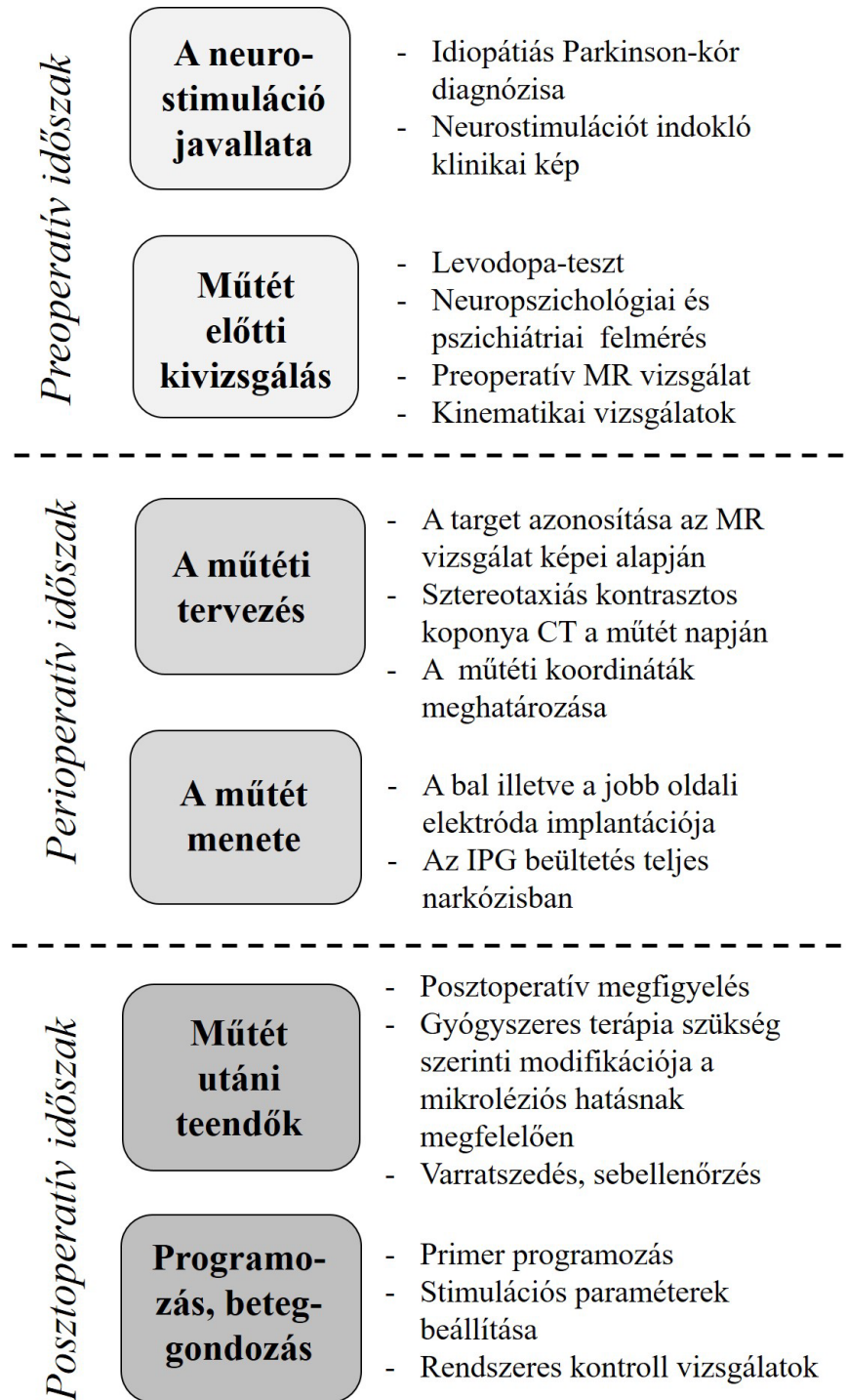
1.2.3. A műtét előtti kivizsgálás

A levodopa teszt során tizenkét órás gyógyszermegvonást követően a szokott reggeli levodopa dózis másfélszeresét kapja a beteg a gyógyszerhatás megítéléséhez. A teszt során a UPDRS-III. (Unified Parkinson's Disease Rating Scale III.) skálán mért legalább 30%-os javulást illetve a gyógyszerhatástól mentes (OFF) fázisban mért minimum 30 pontos UPDRS-III. értéket tekintik küszöbértéknek [22]. A levodopára nem javuló tünetek (például ON-fázisban jelentkező freezing, kognitív tünetek, artikulációs és nyelészavar) általában a stimulációra sem változnak kedvezően [13]. Kivételt jelent a gyógyszerrezisztens tremor, mely STN stimulációra általában jól reagál, ahogy a súlyos diszkinéziák és a motoros fluktuáció is [23].

A levodopa teszt alapján előrejelezhető a kardinális tünetek javulása. A szubthalamikus stimuláció mellett gyógyszeres OFF-fázisban a tünetek 45-65%-kal, gyógyszeres ON-fázisban 10-30%-kal javulnak a műtét előtti súlyosságukhoz képest, ugyanakkor gyógyszerhatás alatt az ON-diszkinéziák 67-83%-os csökkenése várható [1].

A műtét előtti kivizsgáláshoz emellett neuropszichológiai felmérés és pszichiátriai vizsgálat, a differenciáldiagnózishoz és a műtéti tervezéshez szükséges koponya MR vizsgálat, valamint a műtéti beavatkozással összefüggő általános rutin vizsgálatok tartoznak.

A perioperatív folyamatot az *1. Ábra* mutatja be.



1. Ábra: A mély agyi stimulációs kezelés folyamata Parkinson-kóros betegek esetében. Műtét előtti kivizsgálás, a műtéti tervezés és a műtét menete, valamint a műtét utáni teendők és a beteggondozás fázisai és feladatai. IPG: impulzusgenerátor.

1.2.4. A műtéti célpont kiválasztása

A stimulációs célpont (target) kiválasztásakor az STN mellett szól, hogy a dopaminerg gyógyszerek adagját jelentősen lehet csökkenteni (30-50%), és ez indirekt antidiszkinéziás hatást fejt ki. A betegek akár egytizede (legalább átmenetileg) gyógyszermentessé tehető [24]. A relatíve alacsonyabb stimulációs paraméterek miatt a pallidáris (GPi) stimulációhoz képest ritkábban kell cserélni az impulzusgenerátort. Ugyanakkor gyakoribb kontroll vizsgálatokat és komplex posztoperatív vezetést igényelhet a mellékhatást okozó struktúrák szoros közelsége miatt. Kényszerbetegség (OCD) tünetei az STN limbikus zónájának a stimulált mezőbe kerülése miatt relatív ellenjavallatot képeznek [25]. Depresszió esetén a szubtalamikus stimuláció ronthatja a tüneteket, míg a pallidáris stimuláció javíthatja [26], emellett a GPi nagyfrekvenciájú ingerlése direkt antidiszkinéziás hatású. A thalamus Vim magjának ingerlése a tremort mintegy 77%-kal csökkenti, a további kardinális motoros tünetek kezelésére ugyanakkor önmagában nem alkalmas [27]. A járás- illetve egyensúlyzavarok enyhítése kapcsán felmerülő stimulációs célpontokról a vonatkozó alfejezetben lesz szó.

1.2.5. A műtét menete

Az anatómiai célzás során meghatározzák a célpont pontos helyzetét és az elektróda oda vezető útját, a környező fontos szerkezetek elkerülésével. A célpontot először a preoperatív MR képeken azonosítják. A műtét napján sztereotaxiás kerettel CT/MR vizsgálatot végeznek; és a két vizsgálat képanyagát speciális program segítségével egyesítik az egyéni sztereotaxiás koordináták meghatározásához [28].

Parkinson-kóros betegek esetén a műtét célja az elektródákat az adott mag szenzomotoros régiójába, vagy a szenzomotoros pályák közelébe helyezni; mely az STN esetében a dorzolaterális területet jelenti. A műtét alatti mikroelektródás regisztráció (MER) megnöveli a célzás hatékonyságát [29-31]. Ennek során teflonbevonatú vezetőcsövecskén át a platínium-irridium mikroelektródát 15mm-rel a target fölé juttatják, majd lassú továbbvezetés mellett regisztrálják a kapott jeleket [1].

Az STN dorzális határát irreguláris, magas frekvenciájú és amplitúdójú, kóros „burst” aktivitás megjelenése jelzi [32]. A mag feltérképezését a felső végtagi ízületek passzív és aktív mozgásával végzett tesztelés segíti (a mag motoros központja a dorzolaterális zónájában van). A ventrális határt elhagyva visszaesik a háttértevékenység, majd az SNr területén jellegzetes reguláris tüzelési minta jelentkezik. Az STN-SNr távolsága (<1mm optimálisan) az elektród anterior-poszterior irányú helyzetének meghatározásában is segít. A mikroelektróda útja során a mellékhatások (például kapszuláris közelséget jelző izomkontrakció a száj körüli izomzat területén) provokálása céljából makrostimulációt végeznek [33], ezek megjelenése a kritikus szerkezetek közelségét jelezheti. A mikroelektróda eltávolítása után vezetik be a tényleges elektródot a meghatározott koordináták szerint. Az optimális helyzetet tesztstimulációval, a neurológiai tüneteket monitorizálva igazolják. A leggyakrabban alkalmazott elektród (lead) négy, egyenként 1,5mm hosszú, 1,27mm átmérőjű henger alakú kontaktot tartalmaz, melyek között, típustól függően, 0,5mm vagy 1,5mm távolság van.

Az elektród végleges helyzetét intraoperatív radiográfiás módszerekkel és/vagy posztoperatív CT/MR vizsgálattal ellenőrzik. Utóbbi a műtéttel összefüggő intrakraniális vérzés kizárására is alkalmas [34]. A posztoperatív CT és a preoperatív MR képek fúziójával minden kontakt lokalizálható [35].

A nucleus subthalamicus környezetében elhelyezkedő szerkezeteket a **2. Ábra**, stimulációjukból adódó mellékhatásokat a **3. Táblázat** mutatja.

3. Táblázat. A szubtalamikus maggal szomszédos szerkezetek ingerlésekor kialakuló lehetséges mellékhatások (a számozás a 2. Ábrán jelöltnek felel meg)

	Stimulált szerkezet	Következmény
1.	Tractus corticospinalis	Tónusos kontrakció <i>(tartós)</i>
1.	Tractus corticobulbaris	Artikulációs és hangképzési zavar <i>(tartós)</i>
2.	Lemniscus medialis	Fonákérvzés <i>(másodpercekig-tartós)</i>
3.	Nervus oculomotorius	Kettőslátás <i>(napokig-hetekig)</i>
4.	Hypothalamus	Kipirulás, verítékezés, hőhullám <i>(percekig-órákig)</i>
5.	SN pars reticularis	Depresszió, akinézia <i>(tartós)</i>
6.	Nucleus ruber	Járási ataxia és egyensúlyzavar <i>(tartós)</i>
7.	STN ventrális területe	Emocionális és hangulati zavar <i>(tartós)</i>

1.2.6. A neurostimuláció alapjai

Az extracellulárisan alkalmazott elektromos impulzus serkentő hatású a neuron minden részére, leginkább a vastag velőshüvelyes rostokra. A hatás az elektróddal parallel futó rostok esetén a legerősebb. A nagyfrekvenciájú stimuláció ugyanakkor, az azonos lokalizációjú ablatív műtétekkel megegyezően, gátló hatású. Idegéletani szempontból ennek hátterében a feszültségfüggő nátrium- és kalciumcsatornák blokádja, a GABAerg afferensek aktivációja, illetve az efferensek szinaptikus blokádja áll [36, 37]. Parkinson-betegekben ismert az STN megnövekedett oszcillatorikus aktivitása és a GPi hiperaktivitása, melyet a szubtalamikus stimuláció normalizál [38].

Újabb elméletek szerint az alacsony és a magas frekvenciájú stimuláció hatásai között inkább mennyiségi különbség van [36]. A rendszer oszcillációs elmélet szerint az egyes zártláncú neuronhálózatok, például a bazális ganglionok – thalamus – cortex rendszer körei egy adott, jellemző frekvencián oszcillálnak, mely többek között az adott kör hosszúságától, a szinapszisok számától függ. Az egyes körök egymással is interferálnak. A teória szerint a DBS adott frekvenciája erősíti az azonos frekvenciájú kör aktivitását. Az egyes tünetek más körökhöz kötöttek, így más frekvenciájú stimulációra reagálhatnak [39, 40]. A teória mellett szól, hogy (az egyes frekvenciatartományokon belüli) individuális különbségeket detektáltak a kéz bradikinézia vizsgálatakor a tünet javítása terén [41].

A DBS kisülése elektromos mezőt indukál (és ennek határain belül a membrán elektromos depolarizációjával akciós potenciált indít), melynek eloszlása és intenzitása a hatás fontos tényezője. A **4. Táblázatban** feltüntetett stimulációs paramétereknek és az elektród konfigurációjának beállításával befolyásolható az elektromos mező kiterjedése és alakja, valamint azoknak a neuronoknak a száma, melyekben akciós potenciál keletkezik.

Az aktív kontakt szolgál a negatív töltéseket leadó katódként. Anódként a klinikus unipoláris mód esetén a stimulátor metál vázát, bipoláris üzemmódban valamelyik másik kontaktot jelöli ki. A stimulált terület homogén szövetben unipoláris módban gömbalakú, míg bipoláris módban elnyújtott helyzetű, keskenyebb. A stimulált mező alakját azonban az individuális szöveti sajátosságok is befolyásolják. Részletes becslése speciális szoftver segítségével lehetséges [42]. Azonos amplitúdóval végzett unipoláris stimuláció hatása nagyobb a kardinális tünetekre, ugyanakkor a mellékhatások aránya is magasabb, mint bipoláris ingerlés esetén [43]. A terápiás ablak szegmentális stimulációval is szélesíthető: a speciálisan kialakított elektródokon a kontaktok tagolása szelektív irányú ingerlés lehetőségét is biztosítja, a körkörös stimulációval ellentétben [44].

A neuronok aktivációja a katód oldalán kialakuló negatív töltéstől függ. Egységnyi idő alatt kialakult elektródmennyiség mértékegysége az áramerősség (amper, DBS esetén milliamper). Az amplitúdó növelésével távolabbi neuronok is ingerületbe kerülnek. A negatív töltéseket a katód felől mozgó erő a feszültség (volt). A készülékek egy részénél az amplitúdó az áramerősség (constant-current, I), más típusoknál a

feszültség (constant-voltage, U) megadásával módosítható. Az áramerősség a feszültségen kívül az ellenállástól (impedancia, R) függ. A kapcsolatot az Ohm-törvény írja le: $I=U/R$. Az impulzusszélesség egy elektromos kisülés időbeli terjedelmét jelenti, ennek növelésével adott területen belül több neuronális elemet és hosszabb ideig ingerelhetünk. Az érték csökkentése segíthet egyes mellékhatások kiküszöbölésében.

4. Táblázat. Stimulációs paraméterek és jellemző értékeik Parkinson-betegségben

Paraméter neve	Mértékegysége	Jellemző beállítások Parkinson-kór esetén
Elektród konfiguráció	Negatív: anód; pozitív: katód	monopoláris/bipoláris
Amplitúdó	Volt (V)	0,1-4V
	Milliamper (mA)	0-4mA
Impulzusszélesség	Mikroszekundum	60-90
Frekvencia	Herz	120-180Hz
		60-90Hz: egyedi esetben

1.2.7. A neuostimulációs készülék

A DBS készülék a titánium impulzusgenerátorból, az elektród(ok)ból, az IPG-t és az elektródot a bőr alatt összekapcsoló, szilikontokú kábelből, valamint a klinikusi illetve a beteghez kerülő programozó eszközből áll. A DBS elektród négy platinum-irridium elektródot tartalmaz. Az STN stimulációjakor használt elektród esetén az ezek közötti távolság 0,5mm. Egy impulzusgenerátor tartozhat egy elektródhoz (single-channel) vagy irányíthatja mindkét oldali elektród működését (dual-channel) [45].

A klinikus hordozható vezeték nélküli programozókészüléke rádiófrekvenciás úton kapcsolható a neuostimulációs készülékhez. A betegprogramozó segítségével a betegek ki- és be tudják kapcsolni a stimulátort, ellenőrizhetik az elem töltöttségét, illetve a klinikus által előzetesen megadott határok között akár a stimulációs paramétereket is módosíthatják.

1.2.8. A primer programozás

A primer programozás a sebgyógyulás után, a műtét következtében kialakult mikroléziós hatás elmúltával, vagyis általában 3-4 héttel a beavatkozást követően zajlik. A beteg gyógyszerhatástól mentes állapotban érkezik a vizitre. A sebellenőrzést és neurológiai vizsgálatot követően kiválasztják az indestüneteket. Az STN stimuláció másodperceken belül hat a rigor és tremor (valamint az off-diszkinéziák) esetében, így ezek megfelelő indestünetek, míg a bradikinéziára tett hatás valamelyest lassabb (néhány perctől néhány óráig is tarthat) [46]. Időszakosan a testhelyzet-változtatást, járást is megvizsgálják. Dokumentálják a mellékhatások, például artikulációs zavar megjelenését is.

A tesztelés során az impedancia ellenőrzését követően az impulzus-szélességet és a frekvenciát állítják be, majd az adott elektród konfigurációját. Az amplitúdó fokozatos növelése mellett térképezik fel a terápiás ablakot. Ugyanezt a folyamatot ismétlik minden tesztelt kontakt esetén. Végül beállítják a leginkább optimális stimulációs paramétereket, és hozzáillesztik a gyógyszeres terápiát. Az eredmények pontos, grafikus dokumentálása fontos a gondozáshoz. A betegnek meg kell ismernie a betegprogramozó használatát és a készülék alapvető működését is.

A (havonta, majd háromhavonta zajló) kontroll vizsgálatok során az anamnézis felvételét és a neurológiai vizsgálatot követően az impedanciának, az elem töltöttségének és a stimulációs paramétereknek az ellenőrzése zajlik. Ha klinikai hatás szuboptimális (például a mikroléziós hatás további csökkenésével a tünetek fokozódhatnak), akkor a stimulációs paraméterek emelésével fokozzák a kezelés intenzitását. Elégtelen hatás vagy jó hatás mellett megjelenő mellékhatások esetén a konfiguráció változtatása segíthet. Amennyiben így sem érhető el a kívánt hatás, egyéb kontakt kiválasztása válhat szükségessé, illetve módosítani kell a gyógyszeres terápiát [47, 48].

1.2.9. Összefoglalás

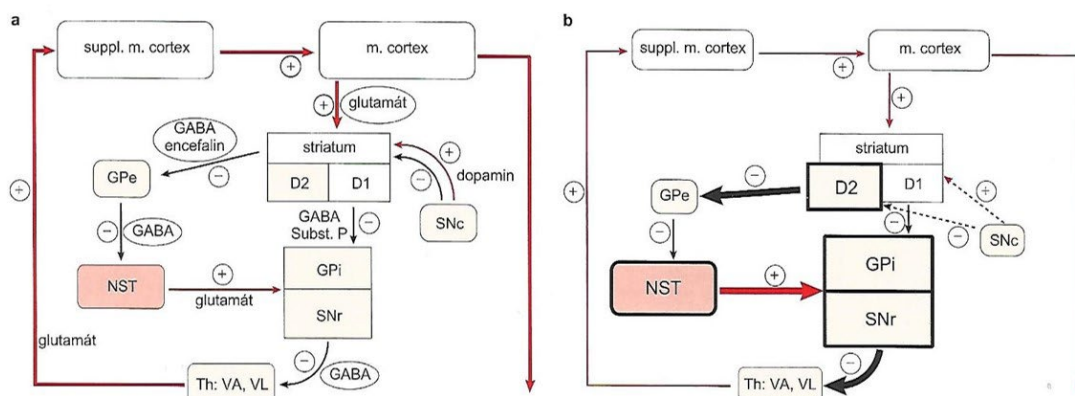
A tartósan neurostimulációval kezelt Parkinson-betegség új fenotípust határoz meg, hiszen a betegek kardinális motoros tünetei és a motoros fluktuáció jelentősen és tartósan javíthatók; ugyanakkor a tartási instabilitás, a freezing és a további járászavarok esetén ez a hatás nem egyértelmű. Tizenöt-húsz év betegségtartamot követően a Parkinson-betegek életminőségét korlátozó egyik legfontosabb tényező (a demencia és az autonóm tünetek mellett) a levodopára nem reagáló egyensúly- és járászavar a következményes elesésekkel [49].

1.3. A neurostimuláció hatásának neuroanatómiai alapjai

1.3.1. A klasszikus modell

A bazális ganglionok neurotranszmitter rendszerének klasszikus modellje (3. *Ábra*) szerint a motoros thalamus magok aktiválják a szupplementer motoros kéreg működését. Ezeket a magokat az indirekt kör működése gátolt állapotban tartja, mely gátlás feloldása a direkt körön keresztül zajlik. A fenti folyamatokat serkenti a substantia nigra pars compacta felől érkező nigrostriális dopaminerg pálya, mely a striatális D1-dopaminreceptorokon keresztül a direkt, a D2-dopaminreceptorokon keresztül az indirekt pályát aktiválja [1, 50].

A mozgásszervezés során az input (nucleus subthalamicus és striatum) és az output magok (globus pallidus internus és substantia nigra pars reticularis) között zajlik a soron következő motoros program kiválasztása, és a további programok gátlása a beérkező szenzomotoros információk alapján [51].



3. Ábra. A mozgásszabályozó körök élettani működése (a) és ennek kóros megváltozása Parkinson-kórban (b). A piros nyilak serkentést, a feketék gátlást jeleznek. SNr: substantia nigra pars reticularis; SNc: substantia nigra pars compacta; Th VA, VL: nucleus ventralis anterior et nucleus ventralis lateralis thalami; NST: nucleus subthalamicus (STN); GPe: globus pallidus externus; GPi: globus pallidus internus; szuppl. m. cortex: szupplementer motoros kéreg; m. cortex: primer motoros kéreg. (Forrás: Prof. Szirmai Imre - Neurológia [50]).

A bazális ganglionok működésére a párhuzamos feldolgozás [52] és az integráció [53] együttese jellemző. Az utóbbira a hasonló funkciót betöltő kérgi központokból érkező információk jelentenek példát, ezeken vélhetően a releváns információk összesítése zajlik. A párhuzamos feldolgozás több dimenzióban jelenik meg. Funkcionális szegregációt jelent, hogy a kortikostriatális rostok közül a szenzomotoros információk a posztkommisszurális putamenbe, az asszociatív rostok a kaudatum és putamen felé, míg a limbikus rendszer felől érkező pályák a ventrális striatumba haladnak. A szegregáció másik megjelenési formáját a szomatotópia jelenti [54].

A bazális ganglionok fő input állomásait jelentő STN és striatum kiterjedt kortikális területek felől kapnak excitátoros impulzusokat. Az STN is serkentő hatással van targetjeire, melyek a GPi, GPe, SNr, SNc és a nucleus pedunculopontinus (PPN) [55]. Parkinson-betegségben a dopaminhiány a GPi és az STN kórosan fokozott aktivitáshoz, így a talamokortikális és az agytörzsbe haladó pályák gátlásához vezet. Ez a túlzott aktivitás már a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható [56]. A szubtalamikus stimuláció során a tartós nagyfrekvenciájú ingerlés deszinkronizálja a célmag kórosan szinkronizált tüzelési mintázatát [57].

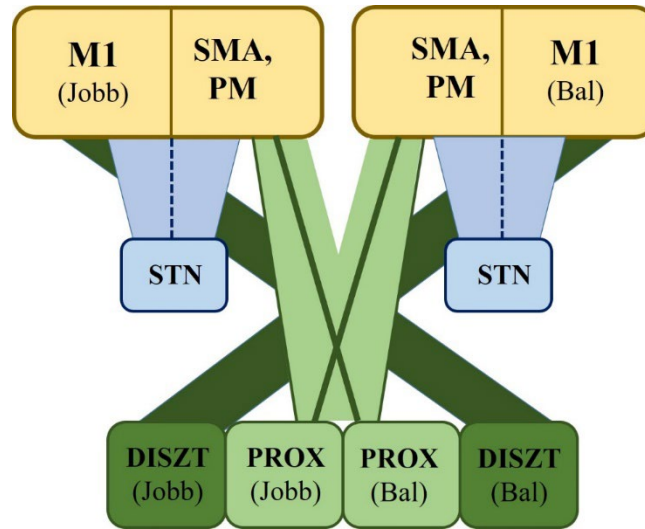
1.3.2. A szomatotópia szerepe a bazális ganglionok működésében

1.3.2.1. Motoros kéregterületek

A motoros kéregterületek közé a primer motoros kéreg (M1), a szupplementer motoros kéreg (SMA és pre-SMA), a premotoros kéreg (PM) és a cinguláris kéreg (CMA) tartoznak [58]. A PM-et és a CMA-t további alrégiókra bontják, melyek közül a leginkább rosztrálisak (pre-SMA, rosztrális PM, CMA) a frontális asszociációs kéregterületek felől kapnak információt, és a kimenő rostjaikat a kaudálisabb motoros területek felé (SMA, kaudális PM és CMA) továbbítják [59].

Tokuno és munkatársai [60] intrakortikális mikrostimuláció segítségével azonosították az egyes kérgi régiókat majmok esetében. A felső végtag reprezentációja eszerint lópatkó alakú, a proximális részért felelős régió körülveszi a disztálisat. Az ujjak területe a sulcus centralis elülső partján, a könyöké ettől mediálisabban helyezkedik el; míg a váll területéért felelős neuronok a gyrus praecentralis felszínén találhatók.

A kortikoszubtalamikus pálya döntően ipszilaterális lefutású. A proximális izomzat bilaterális (kontralaterális dominanciájú) innervációban részesül a motoros kéregterületek, főleg a dorzális premotoros és a szupplemter motoros kéreg felől [61-63]. Ugyanakkor a disztális izomzat főként a kontralaterális primer motoros kéreg felől kap beidegzést [63]. A fentieket a **4. Ábra** mutatja sematikusán.



4. Ábra. A szubtalamikus stimuláció ipszilaterális hatása a kortikoszubtalamikus pályán keresztül. A szubtalamikus stimuláció antidrom hatása a szubtalamikus mag felől az ipszilaterálisan futó kortikoszubtalamikus pályán (kék sáv) érvényesül. A szupplemter (SMA) és a premotoros kéreg (PM) felől induló kortikospinális rostozat (világoszöld sáv) markáns kontralaterális innerváció mellett az azonos oldali proximális izomzat (PROX) felé is vetül. A primer motoros kéreg (M1) felől a piramis-pálya a kontralaterális, főleg disztális izomzat (DISZT) felé halad (sötétzöld sáv).

1.3.2.2. A striatum és a substantia nigra szomatotópiája

A striatumra kettős (mediolaterális és dorzoventrális) tagoltság jellemző. Egyrészt laterálisan az M1, mediálisan az SMA érzékes zónája különíthető el. Az M1-vezérelt terület az agonista izomzatot kódolja, míg az SMA-zóna a testtartási előkészületeket segíti inkább, és az ehhez szükséges izmok működését szabályozza. Másrészt a zónákon belül dorzálisan a hátsó végtag, középen a kiterjedten reprezentált mellső végtag,

ventrálisan pedig az orofaciális régió helyezkedik el. A mellső végtagi zóna tovább tagolható a proximális területet szabályozó mediodorzális, és a végtag disztális részét irányító ventrolaterális régióra [60].

A mediolaterális centrális zónában konvergálnak az egyes motoros kéregterületek felől érkező információk. Az itt elhelyezkedő neuronok az M1 és az SMA ingerlésére is aktiválódnak. A megfelelő kontralaterális végtagi terület mozgásánál ugyanez a terület aktiválódik. Míg az M1 reprezentációs terület időben szorosan kapcsolódik a mozgáshoz, az SMA régió némi késéssel aktiválódik, és ennek a kérgi területnek az ingerlése nem provokál mozgást [55]. A felső végtag reprezentációjának konvergenciája a komplex motoros feladatok integrációját segíti. A rostrális CMA felől érkező pályák a mozgások magasabb rendű kognitív aspektusait, például hiba felismerését teszik lehetővé, míg a kaudális CMA rostok a mozgáskivitelezést segítik [54].

A putamen motoros régiója a thalamus motoros, illetve centromedián és parafaszczikuláris magjai felől szintén topográfias elosztású inputban részesül. Ezek a magok a kéreggel is reciprok kapcsolatban állnak [64].

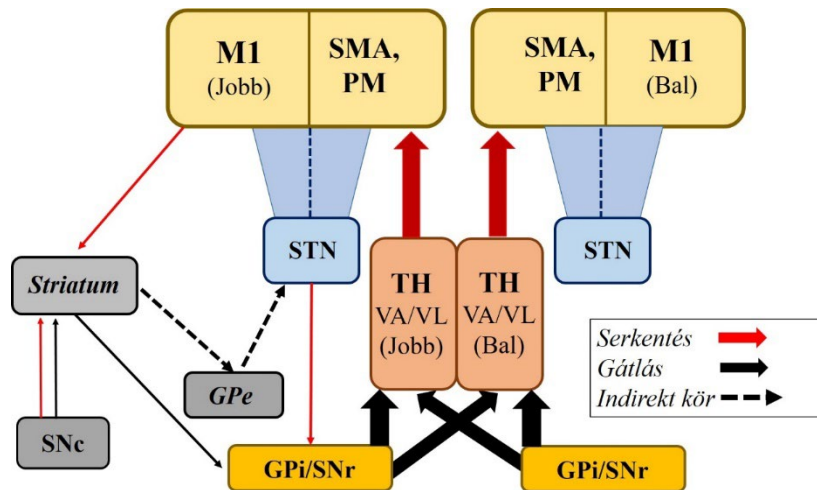
A ventrális striatum multiszinaptikusan vetül minden testrész motoros reprezentációs kérgi területe felé, melyet retrográd vírustranszporttal végzett vizsgálatok támasztanak alá [65]. Ez a ventrális rész, illetve a dorzális striatumban is fellelhető ún. „patch” kompartment a limbikus kéreg felől kap innervációt; és kolinerg kapcsolatban áll a bazális előagggyal, illetve dopaminerg kapcsolatban a középpagggyal. Ezek a régiók nonspecifikus, illetve specifikus visszajelző funkciót szolgálhatnak [65].

A substantia nigra esetén az SNr-ben jelen van a testtétkép (a motoros striatum az SNr dorzális harmadába vetül), míg az SNc esetén topográfia nem jellemző, a mag feladatának a számított és a valós jutalom összevetését tulajdonítják [55].

Összességében az output magokban parallel információ továbbítás zajik a striatopallidáris illetve pallidotalamikus körök esetén, míg konvergencia figyelhető meg a kognitív feladat megoldásban fontos striatonigrális-nigrotalamikus körök esetén [54].

Az output magok széles ipszilaterális kapcsolatrendszerük mellett, az ellenoldali thalamus felé is küldenek rostokat. Az állatkísérletek eredményét alátámasztja, hogy humán Parkinson-betegeken végzett féloldali DBS-műtétet követően az UPDRS-III.

pontszám az azonos oldalon is javult, főleg a proximális mozgások esetében (bár kisebb mértékben, mint az ellenoldali végtagái) [66, 67], tehát a stimuláció ortodrom irányú hatása is hozzájárult az azonos oldali végtagi mozgások javulásához (5. Ábra).



5. Ábra. A szubtalamikus stimuláció ipszilaterális hatása a pallidotalamikus rostozaton keresztül. Az output magok (GPi/SNr) széles ipszilaterális kapcsolatrendszerük mellett az ellenoldali thalamus (Th VA/VL) felé is küldenek rostokat. Ez a bilaterális vetülés hozzájárul a szubtalamikus stimuláció ipszilaterális hatásához az ortodrom irányú hatásmechanizmus révén. A jobb félteke esetén a direkt és indirekt utat vázlatosan ábrázoltam (SNc és SNr: substantia nigra pars compacta et reticularis, GPi és GPe: globus pallidus internus et externus, STN: nucleus subthalamicus, M1: primer motoros kéreg, SMA: szupplementer motoros kéreg, PM: premotoros kéreg). A hiperdirekt pályát kék sáv jelöli a kéreg és az STN között. A serkentő szinapszisokat piros, a gátló kapcsolatokat fekete nyíl jelzi.

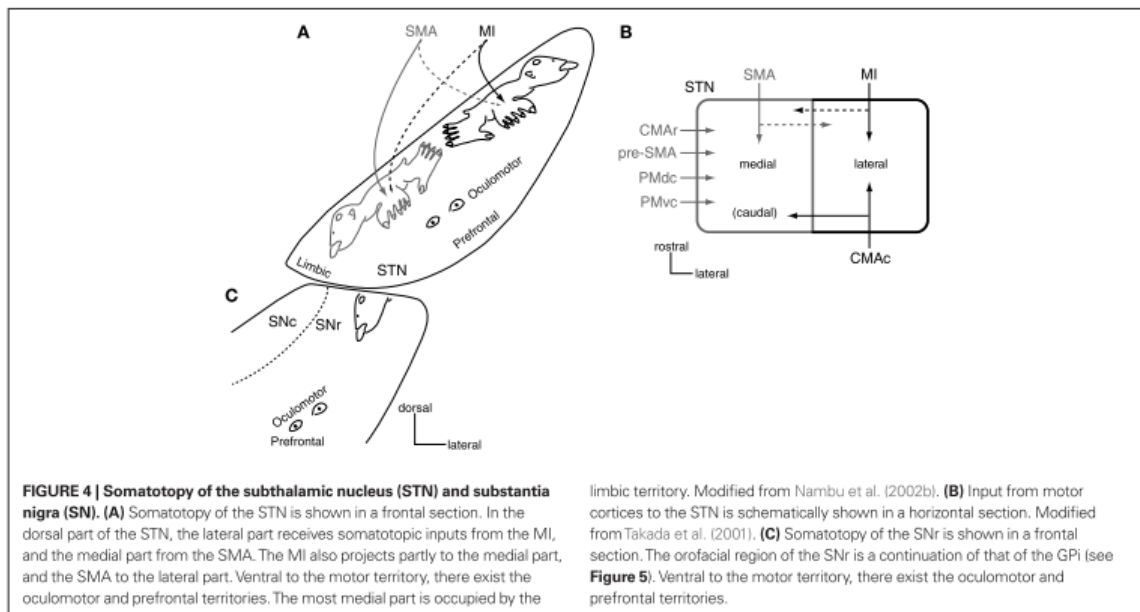
1.3.2.3. A nucleus subthalamicus (STN) szomatotópiája

A szubtalamikus mag monoszynaptikus glutamérg innervációban részesül szinte valamennyi motoros kéregterület felől, melyek közül a frontális kéreg adja a legtöbb rostot [68]. Az ipszilaterális innerváción túl feltehetően kontralaterális beidegzést is kap. Ez további magyarázata a féloldali STN-DBS kétoldali hatásának [54].

Az STN szomatotópiája a striatuméhoz hasonló. Majomkísérletben [65], jelölt rabies vírus retrográd transzport vizsgálata alapján, az STN-ben a motoros működésért

felelős dorzális régió közvetlen rostokat kap szenzomotoros kéreg felől, számtalan paralel kör formájában. A szubthalamikus magban dorzomediálisan a hátsó végtagi, ventromediálisan az orofaciális, közöttük a mellső végtagi régió helyezkedik el. Laterálisan az M1, mediálisan az SMA input zónája helyezkedik el, melyek reprezentációja egymás tükörképe (6. *Ábra*). A két terület között valamelyes átfedés van (az M1 is küld rostokat az SMA reprezentációs területre és viszont). Ezenkívül a PM, pre-SMA, rostrális CMA is az SMA-területre vetül, míg a kaudális CMA az M1-területre vetül. Az STN-t elhagyó pályákra hasonló szomatotópia jellemző. A motoros régióhoz képest ventrálisan az okulomotoros és prefrontális területek találhatóak [65]. Az M1 és az SMA kérgi stimulációja során [69], illetve az egyes testrészek aktív illetve passzív mozgása során mért kortikális aktivitás [70] hasonló topográfiát igazolt.

Összességében az STN esetében a konvergencia jelentősebb, mint az inkább paralel információ-továbbítás elvét követő striatumban; ami jelzi, hogy a hiperdirekt pálya (később részletezett) működéséhez szélesebb kéregterületekről érkező információk egyesítése szükséges [55].



6. *Ábra*: A nucleus subthalamicus szomatotópiája. A) A frontális síkból látható az STN topográfiája. A leginkább mediális régió a limbikus zóna. B) A motoros kéreg felől érkező input horizontális metszetben C) Az SNr szomatotópiája. (Forrás: Nambu: *Somatotopic organisation of the primate basal ganglia*, 4. *Ábra* [55]).

1.3.2.4. Patofiziológiai vizsgálatok a striatum és az STN területén

A striatum idegsejtjeit a kifejezett receptoraik illetve kapcsolataik alapján sorolják a direkt illetve indirekt körhöz. Ezeken a neuronokon kívül a striatum interneuronokat is tartalmaz. A kolinerg interneuronok hasonló kérgi innervációban részesülnek, mint a környező idegsejtek, azonban, azokkal ellentétben, jutalomfüggő aktivitásúak [71]. A GABA-erg interneuronok a feed-forward gátlásban vesznek részt, és feladatfüggő aktivitásúak a környező neuronokhoz hasonlóan [72]. A striatumot patch és matrix kompartmentre is különítik, μ -ópiát receptor tartalmuk alapján, ennek a szerepe azonban nem világos a szomatotópiás működésben [73]. Kérgi ingerlés esetén a pallidum neuronjai három fázisban aktiválódnak. Először egy korai, majd egy késő excitátoros fázis jelentkezik, a kettő között pedig gátolt fázis zajlik [69].

Polyakova és munkatársai a szubtalamikus mag M1 és SMA felől innervált proximális és disztális felső végtagi zónába stimuláló elektródákat ültettek. Az STN neuronokat a tüzelési frekvencia, passzív mozgás és a kérgi stimulációra adott válasz alapján azonosították. A GPi ingerlés ezekben az STN neuronokban típusos választ idézett elő, mely kezdeti gátlásból, ezt követő excitátoros aktivitásból, majd tartós gátolt állapotból állt. A korai kérgi választ ionotróp glutamát receptorok közvetítették. A késői válasz blokkolható volt, ha muscimolt injektáltak a putamenbe vagy gabazint a GPe területére. Az STN-en belüli spontán tüzelési rátát csökkentette glutamát receptor antagonistá adagolása, és növelte lokális gabazin adagolása ide vagy muscimol adagolása a GPe-ba. Így feltételezhető, hogy a késői (excitátoros) válasz az indirekt út részjelensége, vagyis a GPe diszinhibíciójából adódik. Emellett tónusos kortikális glutamaterg input és tónusos gabaerg input hat a GPe felől az STN-re [74].

1.3.2.5. A hiperdirekt pálya működése

A fenti működések a mozgásszervezés folyamatának részjelenségei. A mozgásminták kiválasztása feltehetően úgy történik, hogy akaratlagos mozgás indításakor először a hiperdirekt (kortikoszubtalamikus) pálya lép működésbe [51]. A kortikoszubtalamikus rostok a piramispálya kollaterálisáiból származnak. Az STN-re gyakorolt kiterjedt serkentő hatás a GPi aktivációján keresztül a thalamus és a motoros

kéreg széles körű inhibíciójához vezet. A következmény a kompetitív motoros programok gátlása.

A kortikostriális rostok kevésbé szerteágazók, a piramispálya lefutásától különböznek, kontextusfüggőek és jutalomérzékenyek. A kiválasztott motoros programot a direkt pálya révén aktiválják: a GPi-ben gátlódik az adott programot blokkoló neuroncsoport, mely a talamikus gátlás megszűnéséhez, és ezzel a motoros program elindulásához vezet.

A harmadik fázisban az indirekt pálya aktivációja révén minden motoros program gátlás alá kerül, és ezzel a mozgás lezárul [51].

1.3.2.6. Jellemző változások Parkinson-betegeknél

Parkinson-kórban a testtérkép szerveződése megváltozik: megnövekszik a több ízület mozgását közvetítő neuronok száma (normál esetben főmülsőkben az STN idegsejtjeinek 91%-a csak egy ízület mozgására aktiválódik), illetve a kar és láb stimulációjára egyaránt reagáló neuronok jelennek meg, a receptív mezők kiszélesednek. A fentiek a térbeli fokális szelektivitást elvesztését jelentik [54].

A szubtalamikus neuronok abnormális aktivitását és működési mintázatát több mozgászavar esetében, így Parkinson-kór esetében is kimutatták [75]. Az STN aktivitása fokozódik, és a tüzelési mintázat irregulárisabbá válik a dopamin-depléciónak illetve a striato-pallido-szubtalamikus útvonal sérülése miatt [76].

Chu és munkatársai Parkinson-szindrómás egerekben a kortikoszubtalamikus szinaptikus transzmisszió nagyfokú csökkenését írták le. A folyamat triggerének a megnövekedett striatopallidaris transzmissziót tartották, mely az STN diszinhibíciójához és NMDA receptorainak megnövekedett működéséhez vezetett. Az NMDA-receptorok lokális blokkolása javította a motoros funkciókat [77].

Borgognon és munkatársai a kortikoszubtalamikus pálya eredetét és denzitását vizsgálták. Egészséges majmokban a PM felől érkező input jelentősebb volt, mint az MI felől érkező. Parkinson-szindrómás majmok esetén a denzitás a tünetek súlyosságával párhuzamosan megnövekedett, mind a PM, mind az MI felől jövő rostok esetében [78]. Parkinson-szindrómás majmokban is csökkent volt az STN kortikális innervációja a vezikuláris glutamát transzporter szintje alapján is [79].

1.3.3. Az egyensúly és járás szabályozásának neuroanatómiai alapjai

1.3.3.1. A járás- és egyensúly szabályozásában résztvevő agytörzsi szerkezetek

A dopaminerg rendszer károsodásához társuló kolinerg neuronvesztés jelentős heterogenitást mutat a nemdemens Parkinson-betegekben [80]. Mind a Meynert-féle mag felől az agykéreg felé projiciál, mind a nucleus pedunculo pontinus (PPN) felől érkező kolinerg pályarendszer érintett, ugyanakkor a károsodások mértéke és következményei eltérők [81].

Emlősállatokban a járás során a végtagok szervezett és ritmikus mozgásáért a kortex, a bazális ganglionok és az agytörzs részvételével működő központi mozgásmintázat generátor (central pattern generator, CPG) felelős.

Az agytörzsi szerkezetek közül a szubtalamikus régió, az agytörzsi formatio reticularis, illetve a mezenkefalikus lokomotoros központ kémiai vagy elektromos stimulációja alkalmas poszturális izomtónus változás, illetve helyváltoztató aktivitás kiváltására [82].

Decerebrált majmokban és macskákban a szubtalamikus mag ingerlése a talajjal érintkező lábak lokomotoros aktivitásához vezet [83]. Szabadon mozgó patkányokban helyváltoztatás során, mozgásindításkor és a mozgás befejezésekor szintén igazolható az STN aktivációja [84].

1.3.3.2. A nucleus pedunculo pontinus (PPN)

A PPN a pontomezenkefalikus átmenetben, a dorzolaterális tegmentumban helyezkedik el, a felső kisagykar közvetlen szomszédságában. A pars compacta főleg kolinerg neuronokat, a pars dissipata főleg glutamérg idegsejteket tartalmaz. A thalamus kolinerg beidegzésének jelentős részét biztosítja, főleg az intralamináris magok felé vetül. A thalamusban az acetilkolinészteráz aktivitás csökkenése a PPN funkciózavarát vagy sejtjeinek pusztulását jelzi [81].

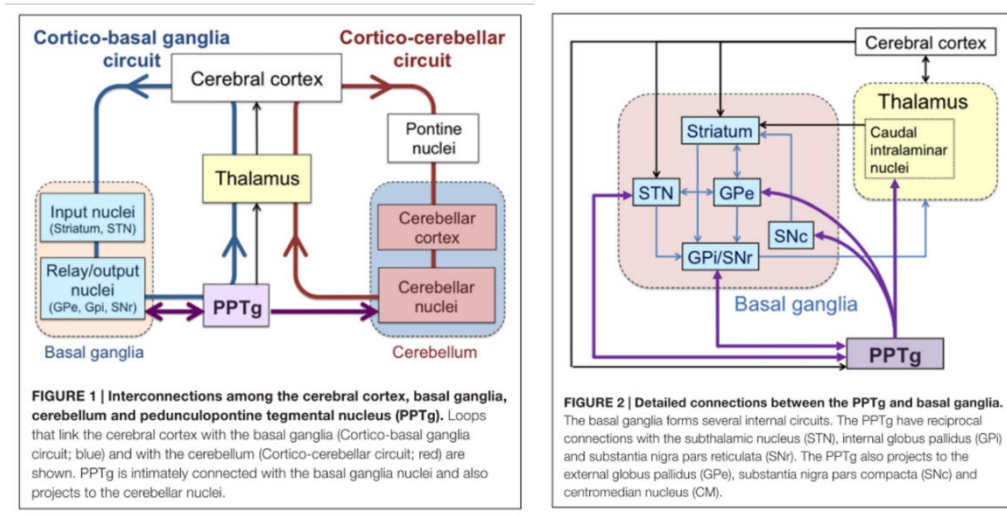
A PPN a felszálló aktiváló retikuláris rendszer részeként a figyelem, memória és alvás-ébrenlét váltások REM-alvás szervezésében is részt vesz, az adrenerg pályákkal kompetitív módon befolyásolva a talamokortikális aktivitást [85].

A PPN részt vesz a jutalom és hibalehetőség összevetésén alapuló döntéshozásban, a bazális ganglionok és a cerebellum összekapcsolása révén. Ez a két pályarendszer anatómiailag és funkcionálisan is alapvetően elkülönül. Majmokban ugyanakkor két összeköttetést is felleltek e rendszerek között: egyrészt a nucleus dentatus és a striatum a thalamus közvetítésével, másrészt az STN és cerebelláris cortex a hídi magokon (véltetően a PPN-en) keresztül kapcsolódik [86, 87].

A mag a bazális ganglionok, a cerebellum és a motoros kéreg működését integrálva, az agytörzsi formatio reticularis felé vetül. A szupraspinális kontrollt a retikulospinális és vesztibulospinális pályák közvetítik a gerincvelői motoneuronokhoz [88]. A PPN emellett exogén szenzoros ingereket is továbbít a motoros folyamatszerzés felé [89]. A fentieknek a járás- és egyensúly szabályozásában is fontos szerepe lehet [90].

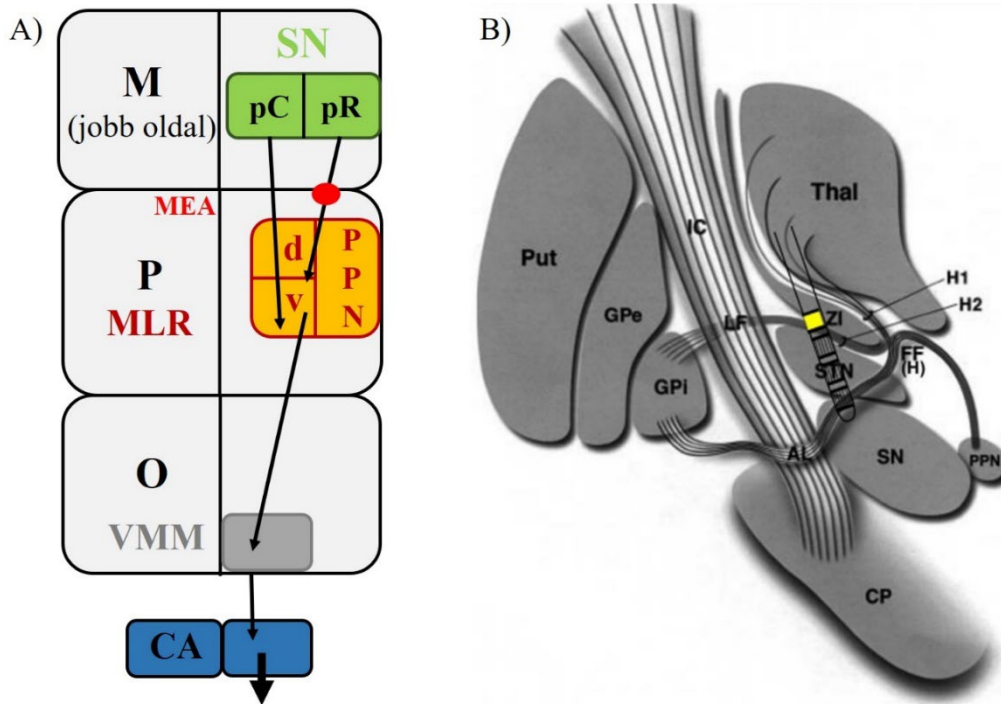
A neokortex területei közül a PPN a primer, a premotoros és a szupplementer motoros kéreghez, illetve a horizontális konjugált szemmozgásokért felelős (Broadman 8) areába vetül. Funkcionális képalkotó módszerekkel (SPECT, PET, NIRS) végzett humán vizsgálatok alapján a fenti kéregterületek a járás és az egyensúly fenntartása során is aktiválódnak az MLR-val egyetemben. A járásmintázat kialakításában valószínűleg a poszterior parietalis kéreg szerepe is jelentős [91, 92].

A PPN a bazális ganglionokkal többszörös kapcsolatban áll (**7. Ábra**). Ezek közé egyrészt az SNr illetve a középagyi extrapiramidális központ (midbrain extrapyramidal area, MEA) felől érkező gababerg rostok tartoznak. Másrészt kolinerg és glutamáterg pályák haladnak a PPN-től az output magok felé. A fentiekén kívül a PPN az STN-nel is összeköttetésben van (glutamáterg afferensek az STN felől és kolinerg, glutamáterg efferensek az STN felé illetve az SNc dopaminerg neuronjaihoz). A PPN elektrikus stimulációja a striatumban dopaminfelszabaduláshoz vezet [93].



7. Ábra: A nucleus pedunculopontinus és a bazális ganglionok kapcsolatrendszere (Mori és mtsai). 1. Kép: A kéreg, a bazális ganglionok, a cerebellum és a nucleus pedunculopontinus kapcsolatrendszere. Kék színnel jelölve a kéreg és a bazális ganglionok, piros színnel a kéreg és a kisagy közötti összeköttetések. A PPN közvetlen kapcsolatban áll a bazális ganglionokkal, és a kisagyi magvak felé is vetül. 2. Kép: A PPN és a bazális ganglionok részletes összeköttetései. A bazális ganglionok belső kapcsolatrendszerében a PPN reciprok kapcsolatban áll az STN-nel, a GPi-vel és az SNr-rel. Emellett a PPN a GPe, SNc és a thalamus CM magja felé is projiciál.

A GPi motoros rostjai két kötegben haladnak, majd a szubtalamikus régió mediális részén, a Forel-féle H2-es mezőben egyesülve alakul ki a motoros thalamus felé felszálló pályává. A pallidopedunculopontin rostozat együtt halad a pallidotalamikus pályával, majd a Forel H mezőt elérve deszcendál a célmag felé (**8. Ábra, B**). Ez a lefutás a szubtalamikus stimuláció okozta járászavar egyik magyarázata lehet [94].



8. Ábra. Az agytörzsi lokomotoros központ és a pallidopedunkulopontin pálya.

A) A motoros működések szervezésében résztvevő agytörzsi központok (Sherman és mtsai nyomán [95]). M: középgy, P: híd, O: nyúltvelő, VMM: ventromediális nyúltvelő CA: gerincvelő elülső szarv, SN: substantia nigra, pC: pars compacta, pR: pars reticularis, MEA: középgygi extrapiramidális központ, PPN: nucleus pedunculopontinus, MLR: mezencefalikus lokomotoros központ, d-y: dorzális- ventrális terület a laterális hídi tegmentumonban. B) A pallidopedunkulopontin pálya. (Fleury és mtsai [94]). Put: putamen, Gpe-Gpi: globus pallidus externus – internus, IC: capsula interna, Thal: thalamus, ZI: zona incerta, STN: nucleus subthalamicus, FF: Forel-féle mező, SN: substantia nigra, PPN: nucleus pedunculopontinus, AL: ansa lenticularis, LF: fasciculus lenticularis, CP: pedunculus cerebri.

1.3.3.4. A MEA és az LPT

A mezencefalikus lokomotoros központ (mesencephalic locomotor region, MLR) az eredeti meghatározás szerint a nucleus pedunculopontinust és a nucleus cuneiformist tartalmazza. Ugyanakkor emberben nem igazolt, hogy a PPN markánsan projiciálna a nyúltvelő és a gerincvelő mozgatóneuronjai felé [95].

Sherman és munkatársai vizsgálata alapján a tényleges lokomotoros központnak a PPN-től közvetlenül mediálisan elhelyezkedő laterális hídi tegmentum (LPT) felel meg **(8. Ábra, A)**. Az LPT kiterjedten vetül a ventromedulláris nyúltvelő és a gerincvelő mellső szarva felé, így közvetítve a mozgásszabályozó körök működését az alfa-motoneuronok felé [95]. Decerebrált macskák esetén ebbe a régióba orexint injektálva lokomotoros aktivitás váltható ki [96]. Ezek az orexinreceptort tartalmazó retikulospinális glutamaterg neuronok képezhetik az MLR anatómiai alapját. Az orexinerg idegvégződések a hypothalamus felől érkeznek. Kétoldali kémiai stimulációjuk a dorzális régió esetén lépéseket, a ventrális régió esetén testtartásváltozást váltott ki; míg sejstspecifikus roncsolásuk immobilizációt illetve kataplexiát okozott.

Az LPT neuronjainak aktivációjához szükséges, hogy a pallidum és a striatum felől érkező pályák feloldják az SNr tónusos gátló működését. Feltehető, hogy így aktiválódnak a tervezett mozgást előkészítő tónusváltozások, és a résztvevő izmok. Ugyancsak az MLR régió felel a cranialis izomzat működtetéséért [95].

1.3.4. A kolinerg rendszer károsodásának jelentősége

MPTP segítségével Parkinson-szindrómássá tett majmokban végzett kétoldali PPN-lézió dopaminrezisztens járás- és egyensúlyzavarhoz vezet [97].

Humán PET-vizsgálat során Shinotoh és mtsai idiopátiás Parkinson-kóros betegek és progresszív szupranukleáris bénulással (PSP) élő betegek esetén mérték az acetilkolinészteráz-aktivitást. A PSP betegekben 38%-os, szignifikáns aktivitáscsökkenést igazoltak a thalamusban (míg a Parkinson-kóros betegeknél csak 13%-os, nonszignifikáns csökkenést detektáltak); a kérgi kolinészteráz-aktivitás viszont megtartott volt az idiopátiás csoporthoz képest [98]. Szintén PSP-beteg csoportban a kolinerg blokádnak (szkopolamin) alkalmazása a járászavar fokozódásához vezetett, miközben az egészséges csoportban csak jelentősen magasabb dózison jelentkezett járászavar (ugyanakkor memóriazavar mindkét csoportban már a kisebb dózison is kialakult) [99]. Fentiek alátámasztják az agytörzsi kolinerg rendszer károsodásának jelentőségét Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák esetében.

Bohnen és mtsai vizsgálatában a járási sebesség és a kolinerg károsodás súlyosságának kapcsolatát igazolták. A PD-betegek azon alcsoportja, akiknél kolinerg deafferentáció képalkotó vizsgálattal nem volt igazolható, járási sebesség tekintetében az egészséges kontrollcsoporthoz hasonlóan teljesített [100].

A kognitív funkciók és a járás- és egyensúlyzavar kapcsolatát több tanulmány vizsgálta. A gyakran eleső PD-betegek a figyelmi és exekutív teszteken rosszabbul teljesítettek, illetve a súlyosabb tartási instabilitás rosszabb kognitív teszteredményekkel társult Yarnall és munkatársai vizsgálatában [101]. Feltehető, hogy az exekutív funkciózavar érinti a szenzoros információk integrációját és a motoros válasz tervezését egyaránt, így hozzájárul a járás- és egyensúlyzavarok kialakulásához [102].

A járászavarok között speciális helyzetű freezing súlyossága főleg a neokortikális kolinerg deafferentációval mutatott kapcsolatot egy humán PET-vizsgálat során. A freezing gyakorisága a béta-amiloid depozíció mértékével korrelált. Abban az alcsoportban, akik között a freezing gyakori volt, a betegek 90%-a rendelkezett extranigrális patológiával [103]. A lefagyások hátterében feltételezik a szubkortikális struktúrák és a kéreg közötti kapcsolatok megszakadását [104]. Fling és munkatársai a diffúziós tenzor képalkotás (DTI) módszerét alkalmazva igazolták a PPN és a kéreg közötti konnektivitás csökkenését ebben a betegcsoportban [105].

A tartási instabilitás és elesések hátterében a két kolinerg rendszer közül PPN-thalamus rendszer degenerációja játszhat szerepet. Gyakran eleső Parkinson-kóros betegek esetén a thalamus területén alacsonyabb acetilkolinészteráz-aktivitást mértek [81]. PET-vizsgálat során 124 Parkinson-beteg és 25 kontroll személy statikus egyensúlyát elemezve a szenzoros konfliktushelyzetet mérő feladatok esetén a Parkinson-beteg csoportban a nagyobb kilengésérték a thalamus súlyosabb kolinerg deafferentációjával járt együtt. Ugyanez az összefüggés a kontroll csoportban nem volt jelen, illetve nem volt kapcsolat a kortikális kolinerg deafferentáció és a kilengésértékek között [106]. A kolinerg károsodás és a sérült szenzoros integráció kapcsolatának anatómiai alapját a PPN felől a thalamus szenzoros és cerebellaris relay magjaihoz futó rostok jelenthetik [107]. Az alapvető dopaminerg károsodás szerepét ugyanakkor mutatja, hogy a kontroll csoportban nem találtak kapcsolatot a kolinerg innerváció és a kilengésértékek között [108].

Feltehetően a dopamin adására nem reagáló járásproblémák megjelenése az addig dopaminerg deficithez kötött betegség mutizisztémássá válását jelzi. A nigrostriális degeneráció kezdetén a bazális előgyi struktúrák bevonódnak az addig automatikus mozgások szervezésébe, és fokozott figyelem árán kompenzálják a dopaminerg deficit okozta hiányosságot, így a járási sebesség megtartott tud maradni. A neokortikális kolinerg deficit kialakulásával a kompenzáció is károsodik, lassú óvatos járás, majd (akár nonlineáris súlyossággal) további járászavarok alakulnak ki [100, 102].

A kolinerg és dopaminerg rendszerek kapcsolatát mutatja Karachi és mtsai vizsgálata, ahol az idősebb majmok MPTP-kezelése a PPN kolinerg sejteinek károsodásához is vezetett. A szerző egyik magyarázata az életkorral járó fokozódó mikroglia aktivitás okozta érzékenység a toxikus behatásra. Másrészt felveti, hogy a dopaminerg neuronok pusztulás miatt a substantia nigra és a PPN reciprok kapcsolatai sérültek, és a target vagy a dopaminerg input elvesztése vezetett degenerációhoz [109]. Emellett a PPN a dopaminerg mechanizmusoktól függetlenül is károsodhat a betegség korai fázisában a ponsban megjelenő alfa-szinuklein hatására [110].

1.4. Az egyensúly és a járás vizsgálata

1.4.1. A kvantitatív módszerek jelentősége

Az állás és a járás fizikális neurológiai vizsgálata kiegészíthető elesési napló vezetésével illetve a mozgások videóanalízisével. Egyes fizikális adatok (például az egy perc alatt megtett lépések) számszerűsíthetők is.

Parkinson-betegek esetén az UPDRS-PIGD pontszámot alkalmazzák leggyakrabban az egyensúly és járás kérdőíves vizsgálatára, mely azonban ezeknek a működéseknek számos aspektusát nem méri (például a stabilitás határait állás közben, a lefagyást, illetve annak megjelenését a járás különböző fázisaiban és helyzetekben, illetve a kognitív kompenzáció mértékét) [111].

Az UPDRS-III. skála 30. elemét is képező pull teszt pozitív illetve negatív prediktív értékét az elesési kockázat szempontjából 0.75-0.96 illetve 0.67-0.84 értékűnek becslik [112]. Ugyanakkor önmagában nem alkalmas az elesésre hajlamos betegek azonosítására [113]. Az ON-fázisban mutatott magasabb prediktív értéke miatt „push-and-release” teszt használatát javasolják [114].

Összességében jelenleg nem áll rendelkezésre olyan skála, amelyik a járás és az egyensúly minden aspektusát vizsgálja, illetve a járást és a járás alatti egyensúlyt külön is jellemzi [115]. A fentiekre tekintettel egyre nő a kvantitatív módszerek szerepe [116]. Az objektív, reprodukálható paraméterek a preklinikai stádiumban is kórjelzők lehetnek, illetve a differenciáldiagnózist is segíthetik. A számszerű paraméterek alkalmasak a progresszió követésére és a terápiás hatás monitorozására, a vezeték nélküli eszközök az otthoni monitorizálást is lehetővé teszik. A hátrányaik közé a különleges eszközigény mellett a szélesedő eszközpark, valamint a kimeneti változók eltérő megválasztása miatt a tanulmányok heterogenitása tartoznak.

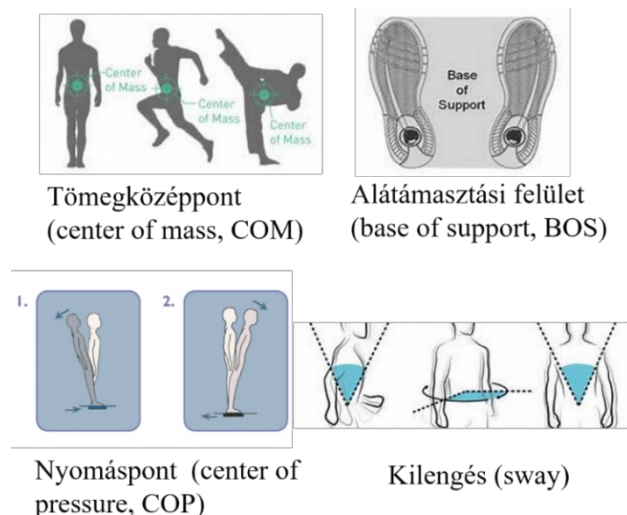
1.4.2. Az egyensúly instrumentális/kvantitatív mérése

1.4.2.1. Alapfogalmak

A kétlábon járás képessége révén a karok felszabadultak egyéb tevékenységek számára, mely evolúciós előnnyel bírt. Másrészt jelentős kihívást jelent az egyensúly (balansz) szabályozása, mely a testtartást fenntartását hivatott biztosítani elesés vagy számottevő megingás nélkül akár nyugalmi helyzetben akár különböző akaratlagos mozgások vagy a környezetünkből érkező kibillentő hatások (perturbáció) ellenére [117].

Statikus értelemben az egyensúly feltétele, hogy a tömegközéppont (center of mass) az alátámasztási felület (base of support) felé vetüljön. Az alátámasztási felület a talpnak a talajjal érintkező felületét és a köztük található területet jelenti (**9. Ábra**). Az alátámasztás nagyságától függ, hogy mennyi kilengés viselhető el az elesés veszélye nélkül. A kétlábon járás sajátosságai miatt a tömegközéppont a testhelyzettől függően a has területén, a nyomáspont általában a két láb közötti területen van [118].

A dinamikus modell szerint a mozgások során a különböző testrészek kilengése a tömegközéppont elmozdulásában összegződik. Az egyensúly fenntartásához nemcsak ennek konkrét helyzete, hanem az elmozdulás iránya és sebessége is lényeges [119].



9. Ábra: A balansz kvantitatív vizsgálatához szükséges alapfogalmak.

(Képek forrása: www.apdm.com)

1.4.2.2. Kinetikai módszerek

A kinetikai (dinamikai) módszerek a mozgás során ható erőket és azok hatásait vizsgálják. Ezek hatását gyakran a talajon a nyomáspont változásain mérik [120]. Az aranystandardnak számító poszturográfia során a betegek egy platformon (forceplate) állnak, amely tartalmazza az erőhatások nyomás- és mozgásbeli változásait érzékelő transzducereket. A statikus poszturográfia során ez a platform változatlan helyzetben van, míg a komputerizált dinamikus poszturográfia (CDP) során a platform maga is mozgatható. Egyrészt ez a mozgás valós időben közvetíti a beteg mozgásait a számítógép felé; másrészt a platform a vizsgálat részeként is mozgatható: eltolható horizontális irányban, vagy rotálható. Kiegészítő műszer segítségével érzékszervi konfliktushoz vezető vizuális információk nehezíthetik a feladatot. Az adatokat speciális szoftver fogadja és alakíthatja át az elemzéshez szükséges értékekké [121]. A poszturográfia kombinálható elektromiográfiával vagy elektronisztagnográfiával is.

A tesztprotokollok közül a legismertebb a szenzoros integrációs teszt (Sensory Organisation Test, SOT) A hat részfeladat során mért kilengésértékek az egyes érzékelőrendszerek (látási, vesztibuláris és propioceptív) működésére engednek következtetni, ezek: 1. Nyitott szem, stabil platform, stabil képernyő; 2. Csukott szem, stabil platform, stabil képernyő, 3. Nyitott szem, stabil platform, kilengéshez adaptált vizuális információk; 4. Nyitott szem, kilengéssel mozgó platform, adekvát vizuális információ, 5. Csukott szem, kilengéssel mozgó platform, stabil képernyő, 6. Nyitott szem, kilengéssel mozgó platform, kilengéshez adaptált vizuális információk [122].

1.4.2.3. Kinematikai módszerek

A kinematikai módszerek során a test és a testtájak kilengését (sway) mérik a különböző testtájakra rögzíthető, gyakran vezeték nélküli érzékelőkkel. A mérés technikát egyszerűsíti, hogy ugyanaz az érzékelő képes accelerométer, giroszkóp és magnetométer szerepét is betölteni [120]. Az egyes testrészek helyzete, sebessége és gyorsulása is mérhető, és további spaciotemporális változók számítására is lehetőség van az adatok alapján [123, 124].

Godinho összefoglaló közleményében [125] Parkinson-beteg csoportban végzett 168 mérést áttekintését követően az **5. Táblázatban** feltüntetett, és a **10. Ábrán** bemutatott rendszerek valamelyikének használatát javasolta.

5. Táblázat: Kvantitatív egyensúlymérésre alkalmasnak talált mérőrendszerek Godinho összefoglaló közleménye alapján [125]

Hordozható	Mobility Lab (APDM), Physilog, StepWatch3, TriTrac RT3, McRoberts DynaPort, Axivity AX3
Nem-hordozható	Nintendo Wii Balance Board, GAITRite Gait analysis system
Hibrid eszközök	Kinesia

1. Példák hordozható eszközökre



StepWatch3

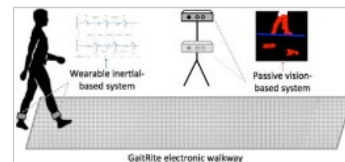


TriTrac RT3

2. Nem-hordozható eszközök



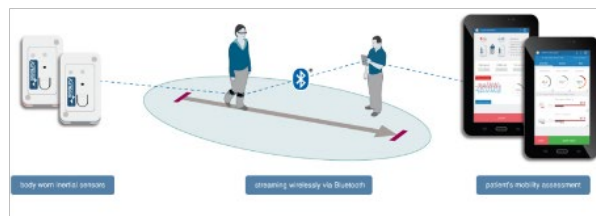
Nintendo Wii Balance Board



GaitRITE

3. Hibrid rendszer

Kinesia



10. Ábra: Példák az egyensúly és a járás kvantitatív mérésére alkalmas (hordozható, nem-hordozható és hibrid) eszközökre. (Forrás: www.cymatech.com, www.gneurotech.com, Gonzalez I et al. [126])

1.4.2.4. Az APDM-rendszer

A 2. fejezetben ismertetett DBS-Balance vizsgálatunkban az APDM – Mobility Lab rendszert alkalmaztuk [127], ezért az alábbiakban ezt ismertetem példaként.

A végtagokra és/vagy a törzs egyes pontjaira helyezhető vezeték nélküli érzékelők (Opal monitorok) giroszkópot és háromdimenziós akcelerométert tartalmaznak. Adataik kinyerésére és töltésre a dokkoló egység szolgál. A mérési adatok egy részét valós időben is kijelzi ez a vezeték nélküli leolvasó eszköz. A rendszerhez még az összekötő kábelek tartoznak. A rendszer kisebb bőrönd méretű táskában hordozható. A nyersadatokat elemző szoftver (Mobility Lab) alakítja át az adott feladatra jellemző kimeneti változókká (például lépéshossz, kombinált kilengés), melyeket nyomtatható leletként, pdf formátumban közöl. A nyersadatok is kinyerhetők a rendszerből. Az APDM rendszer validált Parkinson-kóros betegcsoportban. A kilengés értékek az UPDRS-PIGD pontszámmal korreláltak a validációs vizsgálatok során [127].

1.4.2.5. A kilengést (sway) leíró főbb paraméterek

A törzs lumbális régiójában mért kilengés leírására alkalmas paraméterek (**6. Táblázat**) közül a kezeletlen Parkinson-betegek és az egészségesek között a legjobb diszkriminatív értékkel a kizökkenés (JERK) rendelkezett, mely a balansz megingásának kisebb kompenzációit jelzi alapvetően megtartott poszturális kontroll mellett. Ezen kívül a négyzetes középérték (RMS) és a frekvenciaszórás voltak alkalmasak a két csoport elkülönítésére [128]. Már a betegség korai szakaszában (a még kezeletlen betegek körében) is mérhető a kilengési amplitúdó és kilengési terület növekedése [129]. A feltüntetett paraméterek az UPDRS III. PIGD alskálával szignifikáns pozitív korrelációban állnak [129].

A betegség progressziójának követése során, az egy év után az UPDRS III. skálán mért csekély progresszió mellett főleg a mediolaterális kilengés fokozódott jelentősen [130]. A kilengési terület (sway area) a testtartás finom hangolásának sérülését, és az ebből fakadó poszturális kontroll elégtelen voltát jelzi [131].

A kilengési terület, sebesség és frekvencia nagyobb a gyakran eleső idősökben, mint az egészséges fiatalok, vagy azon kortársak esetén, akikre az elesés nem jellemző [124].

6. Táblázat. A kilengés leírására alkalmas paraméterek

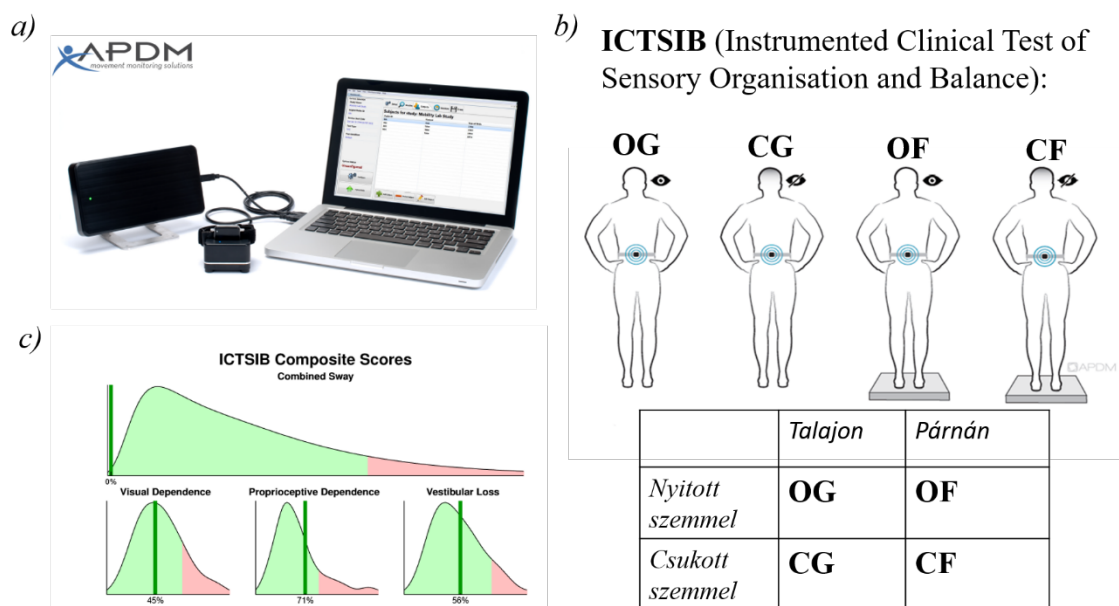
(Forrás: APDM User Guide, APDM Inc. alapján)

Paramétercsoport	Paraméter	Jelentése
Kizökkenés	JERK (m^2/s^5)	A gyorsulás idő szerinti deriváltja
Időbeli paraméterek	RMS (m/s^2) Root mean square	A mért akcelerációértékek négyzetes közepe
	MV (m/s) Mean velocity	A vizsgált testrész átlagos mozgási sebessége a mérés során
	Sway area (m^2/s^4 vagy m^2/s^5)	A jeladó által bejárt terület a talaj síkjára vetítve, a gyorsulásértékek alapján (Időegységre is megadható.)
Frekvencia paraméterek	CF (Hz) Centroidal frequency	A frekvenciaértékek súlyozott átlaga

1.4.2.6. Az ICTSIB Teszt

Az ICTSIB (Instrumented Clinical Test of Sensory Organisation and Balance) teszt [132] négy, egyenként 30 másodpercig tartó feladatból áll (**11. Ábra**), ezek: állás szilárd talajon, nyitott szemmel, a mellkas előtt összekulcsolt kezekkel (eyes opened, ground: OG), állás szilárd talajon, csukott szemmel (eyes closed, ground: CG), állás egyensúlyozó párnán, nyitott szemmel (eyes opened, foam: OF), állás egyensúlyozó párnán, csukott szemmel (eyes closed, foam: CF).

Az ICTSIB-teszt a SOT validált kinematikai alternatívájaként szolgál. Előnye kisebb műszerigény, illetve az intervallum skála segítségével mérő SOT-teszttel ellentétben a nagyobb érzékenység az enyhébb eltérésekre, és érzékenyebb az elérésére hajlamosabb betegcsoport differenciálásában is [132].



11. Ábra. A szenozoros integráció és egyensúly műszeres mérésére alkalmas ICTSIB teszt az APDM-Mobility Lab rendszer segítségével. a) A mérőrendszer részei (érzékelő, dokkoló állomás, vevő egység, számítógép). b) Az ICTSIB-teszt részfeladatai (kép forrása: www.apdm.com) c) Jobbra lent: a program saját normál populációs adatbázisából ábrázolt eloszlási görbe, és az adott beteg elhelyezkedése ezen a görbén a négy feladat során mért kilengésértékekből számított kombinált kilengésérték alapján.

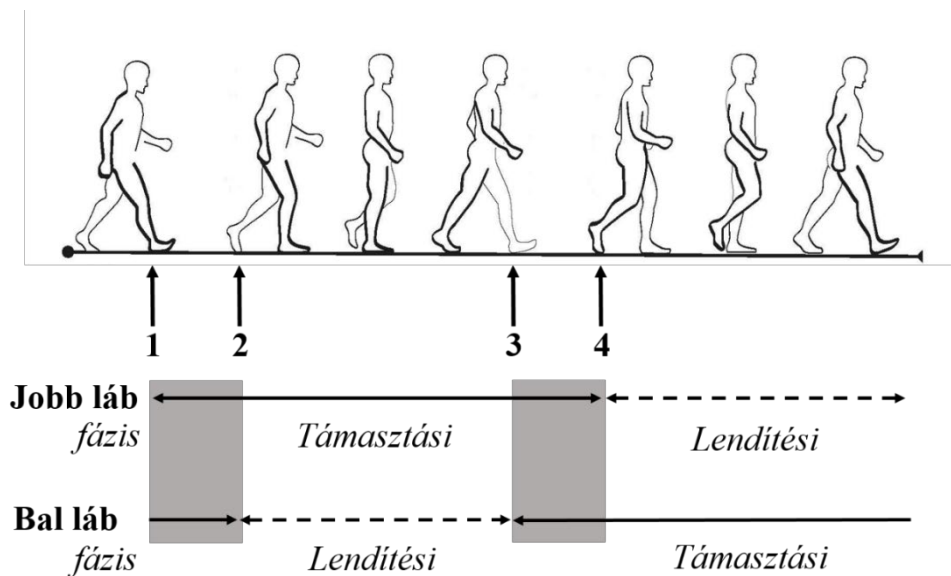
1.4.3. A járás kvantitatív vizsgálata

A járás összetett, ritmikus, ciklikus mozgás [118], melynek alapjai a gerincvelő szintjén szabályozottak, de a célirány és a sebesség választásához és a külső hatásokra adott reakciókhoz, illetve komplex feladatok elvégzéséhez a szupraspinális központok irányítása szükséges [117]. A járászavarokat Nutt-Masden [133] szerint osztályozzák.

Mérési szempontból a járás egysége a járásciklus, amely lendítési (swing) és támasztási (stance) fázisból áll mindkét láb szempontjából (**12. Ábra**). Kettős alátámasztás (double support) az időszak (a járásciklus idejének százalékában mérve), amikor mindkét láb a földet éri. A járásciklus többi részében az egyik alsó végtag a

lendítési, a másik a támasztási fázis valamely szakaszában tart. Futás során a két láb egyszerre lehet lendítési fázisban is, ami járás alatt nem fordul elő normál esetben.

A dinamikus egyensúly szempontjából a járás (lépés) indításakor a tömegközéppont a stabilitás határáig előrelendül, így egy megfelelően hosszú kilépés válik szükségessé az elesés megelőzésére. Emellett a tömegközéppont oldalirányú eltolódása is megfigyelhető az adott lépésnél a támasztó láb szerepét betöltő végtag oldalára. Ez a folyamat segíti a lendülő láb kilépését [118].



12. Ábra: A járásciklus és fázisai. 1. jobb sarok földet érése, 2. bal láb öregujj elemelkedése, 3. bal sarok földet érése, 4. jobb láb öregujj elemelkedése. A jobb és a bal láb esetén a támasztási fázis folytonos, a lendítési fázis szaggatott vonallal jelölve. Szürke téglalap: kettős alátámasztás (double support) időszaka. (Di Biase nyomán [120])

A járás mérésére alkalmas Instrumented-Timed-Up-And-Go (ITUG) teszt négy doménből áll (ülésből felállás, 7 méter járás, fordulás, állásból leülés), melyek közül a leginkább megbízhatók a járás időbeli paraméterei [134]. A járásparaméterek hosszabb megtett távon mért variabilitása az elesésveszély egyik legmegbízhatóbb prediktora Parkinson-betegek és idősek esetén is [135, 136].

1.5. Az egyensúly szabályozás zavarai Parkinson-betegségben

1.5.1. Az egyensúly – és járászavarok jelentősége

A Parkinson-betegek 18-65%-ánál jelentkeznek rendszeresen elesések, melyek szegényebb életminőséggel és sérülésveszéllyel járnak [137, 138]. A betegséggel összefüggésben kialakuló fogyatékoságérzés szempontjából kritikus pont a Hoehn-Jahr II-es stádiumából a III. stádiumba való átlépés, mert a járás- és egyensúlyzavar megjelenése a mindennapi tevékenységek jelentős részét akadályozza, és a függetlenség elvesztésének egyik legjelentősebb mérföldkövét jelenti [139].

Az egyensúly megtartása a mindennapokban azt a multiszisztémás mechanizmusokon alapuló képességet jelenti, hogy ülés, állás vagy testhelyzetváltoztatás közben testünket megtartsuk függőleges helyzetében. A tömegközéppont nyugodt állás esetén is folyamatos mozgásban van, kilengései a komplex szenzomotoros szabályozó körök működését jelzik [128]. Akaratlagos mozgás, külső zavaró hatások (perturbációk) vagy az alátámasztás megváltozása, billenése az egyensúlyszabályozás számára további feladatot jelentenek. Funkcionális szempontból négy fő helyzetben szükséges az egyensúly szabályozása: nyugodt állás során, kibillentésre adott (reaktív) tartásigazítás, (előzetes) tartási előkészületek akaratlagos mozgás előkészítésénél, dinamikus egyensúly a járás során [119].

A kilengés az öregedéssel fokozódik, illetve több neurológiai betegség esetén kórosan megnövekszik (SM, perifériás neuropátiák, sztrók) [119], értéke még kezeletlen Parkinson-beteg csoportban a betegség súlyosságával korrelál [140].

A Parkinson-betegek egyensúlyzavarában az alábbi rendszerek hibája játszik szerepet [141, 142]:

- szenzoros rendszerek működése
- szenzoros integrációs folyamatok
- motoros „adjustment” folyamatok
- izomtónuszavar és biomechanikai faktorok

1.5.2. Az érzékelőrendszerek zavarai Parkinson-betegeknél

A vizuális, vesztibuláris és propioceptív (szomatoszenzoros) információk összevetése a szenzoros környezet komplex értékelését teszi lehetővé. Egészséges személyeknél 70%-ban a szomatoszenzoros, 20%-ban a vesztibuláris és 10%-ban a vizuális információk befolyásolják az egyensúlyt. A fenti súlyozás helyzetfüggő, csukott szemmel, párnás talajon a vesztibuláris rendszer szinte 100%-ban átveszi az információszolgáltatást [143].

A szenzoros inputon alapuló szabályozás zárláncú visszacsatoló rendszernek felel meg, ahol a vágyott iránytól illetve helyzettől való eltérést (melyről a szenzoros rendszerek adnak hírt) valamely ízület körüli elmozdulás (joint torque) korrigál [142].

A Parkinson-betegek egyensúlyára megnövekedett vizuális dependencia jellemző, a vizuális körök túlzott aktivitása a többi rendszer sérülését kompenzálhatja [144]. Például az ujjak ritmikus mozgását és a törzs hajlítását igénylő összetett feladat során Parkinson-betegek teljesítményét javította, ha vizuális kontroll mellett végezheték a feladatot. Normál csoportban ilyen különbség nem volt megfigyelhető [145]. A vizuális kompenzáció sérülése miatt a Parkinson-betegek körében egyébként gyakori látási zavarok (visus csökkenése, a kontrasztérzékenység, a színlátás és a mozgásérzékelés gyengülése, a pupillareakciók és a szemmozgások károsodása, valamint a vizuális információtovábbítás lassulása) kiemelt jelentőségűek [146].

A vesztibuláris diszfunkció mértéke és szerepe kevésbé egyértelmű. Ugyanakkor klinikailag poszturális instabilitást mutató betegeknél a galvánikus vesztibuláris stimulációra adott poszturális válasz nagyobb sebességű volt, mint akár egészséges, akár tartási instabilitást nem mutató PD-betegek esetében [147].

A propioceptív rendszer károsodása mind a végtagok, mind a törzs esetén igazolt. A poszturális rendszer esetében még pontos végtagi mozgások esetén is kimutatható a tömegközéppont csökkent eltolódását eredményező szabályozási hiba, leginkább vizuális kontroll hiányában [148]. Emellett lateralizáció is megfigyelhető, mely független a betegség oldaliságától illetve előrehaladottságától [149]. A betegek a medence és a csípő elmozdulását a lábakhoz és a vállhoz képest később, és kisebb diszkriminatív értékkel érzékelik, aminek az elesések esetén is jelentősége van [150].

1.5.3. A poszturális válaszok és ezek hangolása (scaling) Parkinson-kóros betegeknél

Hirtelen perturbációk esetén emberben főleg az alsó végtagokban jelennek meg a függőleges helyzet megtartásához szükséges izomkontrakciók, azonban az izomzat testszerte részt vesz az elesés megakadályozásában. Ez az izomválasz automatikus, de mind idejében, mind összetettségében meghaladja a monoszinaptikus reflexekét, sőt, korábbi tapasztalatok, az adott feladat és a környezet is befolyásolják, a lehető legpontosabb adaptációt lehetővé téve. Ezek vizsgálatát a poszturográfias és kinematikai módszerek mellett elektrofiziológiai módszerek teszik lehetővé [141].

A külső kibillentő hatásokra adott változatos poszturális stratégiák közül a legfontosabbak: 1. A boka-stratégia disztál felől induló mozgás, mely a test elfordulását eredményezi a boka körül. A kibillentés irányától függően a legfontosabb szerepet a musculus tibialis anterior illetve a musculus gastrocnemius játssza. Ez a megoldás akkor megfelelő, ha a személy szilárd talajon áll, és a perturbáció kismértékű. 2. A csípő-stratégia a csípőízület körüli gyors mozgást jelent a karok részvételével. Kísérheti támaszkodás/kapaszkodás. Gyakran használják idős személyek, vagy ingatag alapelületen állók. 3. A kilépés-stratégia lényege a gyors kilépés a tömegközéppont kibillenése irányába. Szintén gyakran kíséri karmozgás. Jelentős kibillentő hatás esetén ez a módszer a megfelelő. Az első két stratégia rövid, a kilépési stratégia hosszabb latenciájú, és részben akaratlagos válasz [151].

Parkinson-kóros betegekre jellemző, hogy bár a boka-stratégia latenciája normális, de a beteg késleltetve éri el a maximális erőt. Ez főleg OFF fázisban jellemző. A bradikinetikus poszturális válasz miatt a tömegközéppont későn vagy egyáltalán nem tér vissza az eredeti helyzetbe, ami eleséshez vezethet [152]. A kilépési stratégia esetén mind a latencia megnövekedett, mind az amplitúdója csökkent volta jellemző az egészségesekéhez képest. A túl rövid lépés újabb korrigáló lépéseket tehet szükségessé. A kilépést több anticipátoros tartásigazítás előzi meg. A pull és a push-and-release tesztek főleg ennek a stratégiának a vizsgálatára alkalmasak [153].

Például a lábfej hirtelen dorsalflexiójával (toe-up tilt) járó kibillentések, vagyis az előre felé dőlés egy disztál felől proximál felé haladó aktivációhoz vezet, amely az alábbiakból áll: 1. rövid és 2. közepes latenciájú musculus gastrocnemius válasz 3. hosszú

latenciájú musculus tibialis anterior és musculus vastus medialis válasz. Az első kettő fokozza a destabilizációt, míg a harmadik az antagonista izomzat összehúzódása révén a tömegközéppont eltolásával kompenzálja őket a függőleges helyzet fenntartása érdekében [154].

Az abnormális motoros mintázat, például az izomaktiváció késése, nem megfelelő amplitúdója, vagy a szükséges aktivációs sorrend felborulása ineffektív korrekcióhoz vezet. A Parkinson-betegek esetében az közepes latenciájú válasz amplitúdója és a hosszú latenciájú válasz latenciája megnövekszik, a hosszú latenciájú válasz finomhangolása sérült [138, 155]. Statikus helyzetben a nyomáspont alapvetően előretolódik, míg dinamikus helyzetben (az alátámasztási felület eltolásakor vagy döntésekor) tovább tolódik a döntés/eltolás irányába. Ez azt jelzi, hogy az aktiválódási szekvencia megfordult, és a csípő körüli izmok működése megelőzi a boka körüli izmokat. Így a testhelyzet nem rendezhető megfelelően [156]. A betegség súlyosságával növekszik az közepes latenciájú válasz amplitúdója, ami tovább destabilizálja a testhelyzetet [157]. Az egyensúly megtartását a flexibilitás csökkentésével törzsizomzat kokontrakciója is nehezíti [158].

A stabilitás határát egy adott irányba a tömegközéppontnak az a maximális elmozdulása jelenti, amely még elesés vagy kilépés nélkül kompenzálható. Az objektív tényezők mellett ezt a személy megítélése is befolyásolja a saját egyensúlybeli képességeiről. Parkinson-betegekre jellemző, hogy a stabilitás határát alulbecsülik, főleg előrefelé mozdulásnál, ami ineffektív mozdulatokhoz vezethet [159]. Emellett a Parkinson-betegek nagyobb sebességgel is esnek, mint az egészséges emberek. Ennek az oka, hogy későn érzélik a stabilitás valós határának elérését, és alakítanak ki reaktív poszturális válaszok kialakulnak [152].

A fentiekén túl a Parkinson-betegeknél az is nehézségbe ütközik, hogy változó kibillentő hatások és körülmények esetén stratégiát váltsanak, illetve a válasz mértékét a perturbáció mértékéhez igazítsák. Ezekben a folyamatokban fiziológiásan a bazális ganglionok alapvető szerepet játszanak [144].

1.5.4. Az automatikus poszturális válasz (*automatic postural response, APA*)

Az automatikus poszturális válasz feladata, hogy előkészítse a szenzoros és motoros rendszereket egy várt perturbáció fogadására vagy egy tervezett mozgásfeladat végrehajtására. Az előző alfejezetben taglalt reaktív poszturális választ az adott inger előrelátott jellemzői és a korábbi tapasztalatok is befolyásolják. Például ismétlődő és random tulajdonságú kibillentésnél a korai motoros válasz eltérő, a kezdeti agonista válasz amplitúdója csökkent, ha a vizsgálati alany az előző tapasztalatai alapján a kapottnál kisebb kibillentésre számít [160].

Várt perturbáció esetén az APA csökkent hatékonyságú a Parkinson-betegeknél. Ennek oka, hogy a korai agonista válasz amplitúdója ugyan a kibillentéssel arányosan növekvő, de összességében elégtelen mértékű. Emellett a késői agonista válasz túlzott, amely kokontrakcióhoz vezet. A fentiek miatt a nyomáspont túlzottan eltolódik a perturbáció következtében [152, 155]. Szenzoros integrációs tesztek során nehézséget jelentett a Parkinson-betegek számára a poszturális beállítódás megváltoztatása az egyes szenzoros kondíciók gyors megváltozásakor [161].

A tervezett mozgások testtartási előkészülete szintén sérült a Parkinson-betegeknél. Például a járásindítás előtti kilépést normál esetben megelőzi a tömegközéppont eltolása egyrészt a másik láb irányába, másrészt előre. Parkinson-betegekben ez az aktivitás csökkent, ami a lépés késését eredményezi. Ez a mechanizmus a freezing kialakulásában is fontos, mely a mozgásanalízis szempontjából többszörös (de nem hatékony) APA-manővereket jelent. Mindez szabad szemmel a térdek remegésének látszhat, típusosan 3Hz frekvenciával [162].

A mozgástervezés során az előzetes tartásbeállítás és az akaratlagos mozgás terve egymástól elkülönülten szerveződik, és csak később, a kivitelezés során kapcsolódnak össze [163]. Parkinson-betegekben ez az összekapcsolás is problémát jelenthet [164].

1.5.5. Az izomtónuszavar szerepe az egyensúly szabályozásában

A rigor a nyak, törzs és a medence körüli izomzat abnormális mozgásához vezet járás közben és fordulásnál [165]. A nyakizomzat kulcsszerepet játszik az egyensúly, és a mozgás koordinációjában, a környezet figyelésében; esetében a rigor mértéke korrelál az egyensúlyzavarral, fordulás paramétereivel és a járásteljesítménnyel [166].

A Parkinson-betegekre jellemző kóros testtartás (szűk alap, flektált felsőtest, a vállak behúzása, a csípő és a térd hajlítása) önmagában tartási instabilitáshoz vezethet. Ennek a testtartásnak a hátterében a rigor mellett a vertikális hibás érzékelése is állhat, mely a proprioceptív károsodás részjelensége lehet. Egészségesek vizsgálati alanyokat hasonló helyzet felvételére kérve „toe-up” rotációs feladatban az közepes latenciájú válasz időben eltolta, a hosszú latenciájú válasz a normálnál kisebb mértékű volt, akárcsak Parkinson-betegek esetében [167].

A fentiek mellett a betegek harmadában jelenlévő biomechanikai eltérések (camptocormia, anterocollis, Pisa-szindróma, scoliosis) tovább nehezíthetik az egyensúly szabályozását [168].

1.5.6. Dinamikus egyensúly a járás során

A járás lényegéből fakadóan tömegközéppont minden lépés kezdetén oldalirányba és előre felé (vagy hátramenetben hátrafelé) tolódva túllépi a stabilitás határát. Az elesést a lépés akadályozza meg. Ha ez túl rövid, újabb és újabb kompenzáló kilépésekre van szükség, ami feszításhoz vagy propulzióhoz/retropulzióhoz vezethet [169].

Parkinson-betegekben a járási sebesség csökkent, a lépések rövidek, a kettős alátámasztás (double support) aránya megnövekedett, míg a kadencia változatlan vagy növekszik. A fordulás lassú, és több lépésben végzi a beteg. A törzs rotációs mozgása beszűkül, a karok csökkent együttmozgása a betegség korai tünetei közé tartozik. Utóbbi hiánya önmagában károsítja a dinamikus egyensúlyt [170]. Az elesések veszélyére a törzs mozgásainak beszűkülése is felhívhatja a figyelmet egy, az ülésből felállást optokinetikai módszerrel mérő tanulmány alapján [171].

A járásparáméterek variabilitása idősekben és Parkinson-betegekben is megnövekedett. Ennek egyik magyarázata, hogy a variabilitás az egyensúlyzavar okozta perturbációk rendezésére tett igyekezet jele [135]. A variabilitás fokozódása a fenyegető esések egyik legjobb előrejelzője. Értékét más változókkal (például a járás sebességével) ellentétben nem befolyásolja az eleséstől való félelem (fear of falling) [151]. A lépéshossz- és sebesség fokozott variabilitását mások az CPG elsődleges működészavarával magyarázzák [172].

1.5.7. A kognitív tényezők szerepe az egyensúly- és a járás szabályozásában

Ahhoz, hogy a testtartás pontosan igazodjon a változó környezethez és az egyén szándékaihoz, illetve segítse a komplex feladatok végzését, a legmagasabb szintű kortikális szabályozás szükséges. Az osztott figyelemmel végzett feladatok során a kilengés fokozódása, a járás meglassulása és a variabilitásának fokozódása valamint a poszturális válaszok késése is kimutatható [173]. Parkinson-betegek esetén ez a dual-tasking a kontroll személyeknél jelentősebben növeli meg a kilengést [174].

Az eleséstől való félelem (fear of falling) a Parkinson-betegekben gyakori jelenség, amely az aktivitás visszaszorulásához és az életminőség romlásához vezet [175]. Egészséges embereknél az eleséstől való félelem a Parkinson-betegeknél leírtakhoz hasonló egyensúly- járásbeli változásokhoz vezet, így az APA csökkenéséhez, kibillenésnél a csípő stratégia preferálásához, lassú és óvatos járáshoz, valamint a kettős alátámasztás arányának növekedéséhez [176, 177]. A járási sebesség lassulása egészséges fiatal embereknél is megfigyelhető olyan járáshelyzetben, ami az egyensúly elvesztésével fenyeget (például csúszós talajon) [178].

Összességében feltételezhető, hogy a bazális ganglionok funkciózavara miatt sérült szabályozó rendszer az egészségesekhez képest több kompenzációt igényel egyrészt a szenzoros rendszerek, másrészt a kognitív funkciók oldaláról. Nem megfelelő szenzoros információk érkezése illetve kognitív terhelés esetén vártnál súlyosabb tartási instabilitás jelentkezik [179].

1.6. A szubtalamikus stimuláció hatása az egyensúly szabályozására

1.6.1. A szubtalamikus stimuláció hatása a balanszra és a járásra

A szubtalamikus stimuláció összetetten hat a mozgások tervezésére, előkészítésére és kivitelezésére egyaránt [180]. A kardinális motoros tünetekre gyakorolt kiváló hatásával ellentétben azonban az egyensúlyt nem mindig javítja olyan egyértelműen és markánsan az eddig vizsgálatok alapján [181, 182].

Feltehető, hogy a neurostimuláció közvetetten javítja az egyensúlyt és a járást a rigor és a bradikinézia enyhítése révén [183], ugyanakkor nincs közvetlen hatása a poszturális reakciók időzítésére [184, 185]. Más tanulmányok szerint [186] ugyanakkor javítja az APA amplitúdóját, mind a leendő támasztó, illetve lendítő láb közötti súlyelosztás, mind az előrelendítést lehetővé tevő propulzív változások esetén.

A neurostimuláció feltehetően javítja a szenzoros integrációt, és a kilengések sebességét, de nem befolyásolja a reakció időt, ahogy a levodopa sem [187]. Ezt a hatást az az STN és a GPi felől az MLR irányába leszálló pályák közvetíthetik [188, 189].

Prospektív tanulmányok szerint a kezdetben tapasztalt javulás ellenére a későbbiekben a szubtalamikus stimulációval kezelt Parkinson-betegek egyensúlyzavara súlyosbodik, mely valószínűleg a betegség természetes lefolyásából következik. Az átmeneti javulás hátterében a mikroléziós hatás is felmerül [182, 188, 190, 191]. A betegség állatmodelljei esetén a rendszeres mozgásfeladatok mérséklék a dopaminerg neuronok pusztulását [192], illetve a nondopaminerg kompenzáló mechanizmusokat is hatékonyabbá tehetik [193]. Így a mély agyi stimuláció következtében megmaradó mobilitás önmagában lassíthatja a progressziót.

A járás esetén az eredmények egységesebbek. Ezek alapján a szubtalamikus stimuláció javítja a sebességgel és térbeliséggel kapcsolatos paramétereket (lépéshossz, lépési sebesség, karmozgások amplitúdója), főleg a bradi- és hipokinézia csökkentése és a törzs mobilitásának és a karok együttmozgásának növelése révén, de nem befolyásolja kellőképpen a járás variabilitását [183, 184], és a kadenciát sem [183, 194-197].

A mozgáskép és a nyomáspont helyzete az élettanihoz közelebbivé válik azáltal, hogy a törzs és az alsó végtagok vertikális mozgásai kifejezettebbé válnak, csökken a csípőmozdulatok mértéke [198]. A fenti változások hasonlóak a levodopával összefüggőkhöz, és a levodopa és a szubtalamikus stimuláció hatása összegződik a járásparaméterek esetében [199].

Összességében a legtöbb vizsgálat során szemikvantitatív módszert alkalmaztak a szubtalamikus stimulációval kezelt Parkinson-betegek egyensúlyának mérésére. A kvantitatív eszközzel dolgozó vizsgálatok esetén nehézséget jelent az eredmények összehasonlítása és értelmezése, az alkalmazott mérőeszközök és a kulcsváltozók különbözősége miatt. Több vizsgálat során az alacsony esetszám nem tette lehetővé az érdemi statisztikai elemzéseket. Ugyan vizsgálták a klinikai és a radiológiai paraméterek kapcsolatát az egyensúllyal, de a kettőt egyszerre eddig egyetlen tanulmány sem mérte és elemezte. A témában publikált jelentős tanulmányokat a **8. Táblázatban** foglaltuk össze, mely a fejezet végén található.

1.6.2. A szubtalamikus stimuláció hatását befolyásoló tényezők

1.6.2.1. Az életkor szerepe

Az életkorral az egyensúly komplex szabályozórendszerének minden eleme érintetté válhat. Horak összefoglaló közleményében részletezte az alábbi elváltozásokat [200].

A szenzoros alrendszer érintettsége alapbetegség nélkül gyakori. Ide tartozik a vizuális kontrasztérzékenység csökkenése, beszűkült szemmozgások és a vesztibuláris funkciózavar.

A motoros alrendszer részéről jellemző csípő és a kilépési stratégiák aránytalan mértékű használata a boka stratégia helyett, a hajlott testtartás okozta egyensúlytartási nehézség, a poszturális reflexek késése és a biomechanikai károsodások, mint az artrózis vagy a musculus tibialis anterior gyengesége.

A szervező funkciók közül a szenzoros integráció, a testérzékelés (body mapping) és a komplex szenzomotoros folyamatok is károsodhatnak. Megfelelő kognitív státusz

kompenzálhatja ezeket, azonban már enyhe kognitív deficit, exekutív funkciózavar, osztott figyelemmel végzett feladat is jelentős elesési kockázatot jelent [102].

A kinematikai vizsgálatok az életkorral növekvő kilengést detektáltak, már a klinikailag észlelhető egyensúlyzavar megjelenése előtt [119], mely főleg szenzoros konfliktushelyzetben jelentős (különösen instabil vagy változó felület esetén) [201-204].

Az elváltozások hátterében kórélettani szempontból az idősök körében gyakori betegségek, például polineuropátia, radikulopátia, biomechanikai károsodások, korábbi sztrók vagy vaszkuláris enkefalopátia illetve neurodegeneratív betegségek állhatnak. Egyes szerzők szerint az „életkorral járó” egyensúlyzavar a fenti kórképek pre- vagy szubklinikai megnyilvánulása [200].

Parkinson-kóros betegek esetében a korszpecifikusnak tartott változások az életkortól függetlenül is megjelennek, például a flektált testtartás fiatal betegekre éppúgy jellemző. Az életkor előrehaladása különösen azoknál a Parkinson-betegeknél súlyosbítja a kardinális motoros tüneteket és a tartási instabilitást, akiknél a nondopaminerg rendszerek érintettsége is kifejezettebb [205]. Több tanulmány talált összefüggést a kognitív károsodás és az esési gyakoriság között PD-betegek körében [137, 206].

Egy hazai vizsgálat során a betegek feladata az volt, hogy a törzsük körül a karjukkal görgessenek egy labdát. Ez a mozgásfeladat a legjelentősebb egyensúlyzavart az idős PD-betegek esetén provokálta, a fiatal PD vagy az idős, egészséges személyeket tartalmazó alcsoportokkal összehasonlítva. A komplex feladatok provokálta, addig rejtett egyensúlyzavar a mindennapi tevékenységekkel összefüggő sérülésveszélyt jelez [207].

Összességében az öregedéssel járó változások szerepe jelentős lehet a szubtalamikus stimulációban részesülő PD-betegek esetén. Magyarázhatja a stimulációnak az egyensúly szempontjából elégtelen vagy paradox hatását is az idősebb betegek esetén. A gondozó klinikus részéről multidiszciplináris megközelítés, a korrall járó változások kompenzációja (például optikai eszközökkel) elengedhetetlen lehet a lehető legjobb balansz funkciók biztosításához.

1.6.2.2. A levodopa hatása

A levodopa egyensúlyra tett hatása nem egyértelmű a szakirodalom alapján (7. *Táblázat*). Publikálták kedvező hatását az egyensúly szempontjából [111], a neurostimuláció hatását el nem érő kedvező hatását a musculus tibialis anterior működésére. Ugyanakkor a musculus gastrocnemius választ sem mértékben, sem időben nem optimalizálta [188]. A levodopa hatása a reaktív és anticipátoros poszturális manőverekre, illetve a stabilitás határainak megítélésére is ellentmondásos [119, 159]. Egy tanulmány szerint a neurostimuláció kedvezően hatott a kilengésre, azonban a hozzáadott levodopa interferált ezzel [208].

Schlenstedt és mtsai műtét előtt és után vizsgálták 192 PD-beteg testtartását, a levodopa teszt, illetve a szubtalamikus stimuláció hatását, videóanalízis segítségével. A camptocormiát és a Pisa-szindrómát mindkét kezelés csökkentette, sőt a teljes testre jellemző camptocormia szög esetén a két kezelés additív hatású volt. Mindkét kezelés hatékonyabb volt a súlyosabb esetek esetén. Az életkor és a levodopaválasz érdemi befolyását predikciós analízis során nem sikerült igazolni [209].

Feltehetően a levodopa ugyan képes javítani az egyensúly szabályozáshoz szükséges néhány komponenst azáltal, hogy a kardinális motoros tüneteket javítja, ugyanakkor nincs hatása a komplex szenzomotoros integráció nondopaminerg alrendszerére [191]. Jellemző, hogy szenzoros konfliktushelyzetekben a neurostimuláció jobban teljesít, mint az ebből a szempontból hatástalan levodopa [187].

A magasabb dózisú levodopa kezelés ugyanakkor előrehaladottabb betegséget jelent (így az egyensúlyzavar is ennek a jele), másrészt a levodopa kezelés mellékhatásai (diszkinéziák, ortosztatikus hipotónia) is fokozhatják az egyensúlyzavart [137, 210]. Ugyanakkor azokban a vizsgálatokban is megfigyelték a levodopa kedvezőtlen hatását, ahol nagyon alacsony volt a diszkinéziák aránya, illetve a kilengés nem korrelált a diszkinézia súlyosságával, így valószínű a szer direkt hatása is [131].

A járás esetén a levodopa kedvező hatása egyértelműbb: növeli a járás sebességét és csökkenti annak variabilitását [135, 211, 212], a lépésindítást és az ehhez szükséges tartásbeállítást segíti [213].

7. Táblázat. A levodopa és az STN-stimuláció hatása az egyensúly- és járásparaméterekre.

Funkció	Kóros jellemző	Levodopa	STN-DBS
Állás nyugalmi helyzetben	Kóros (flektált) testtartás	Camptocormia/PISA-szindróma enyhítése [209]	A törzs, a csípő és a térd hajlított helyzetének javítása [198] Camptocormia/PISA-szindróma enyhítése [209]
	Megnövekedett kilengés	RMS, kilengési terület nő [131]. Levodopa-okozta diszkinézia növelheti [210].	Csökkenti (RMS, kilengési terület) [131]
	Károsodott szenzoros integráció	Nincs kedvező hatása a szenzoros integrációra [214].	Szenzoros konfliktushelyzetben alkalmazott stratégiák minőségi javulásával jár [188].
	Fokozott vizuális dependencia		
	A testhelyzet és a stabilitás határainak értékelése károsodott	A levodopa növeli a stabilitás szubjektív határait, és a sebességet, amivel az alany eléri azt [159]	
Reaktív tartásigazítás	Késői és csökkent válasz	Ellentmondásos eredmények [188, 215].	Rosszabbodása a stimuláció-indukálta egyensúlyzavar fő oka lehet [191, 216]. A reakció idő nem javul [187].
	A válasz mértékének becslése károsodott		

Funkció	Kóros jellemző	Levodopa	STN-DBS
Tartási előkészületek		A közepes latenciájú válasz amplitúdója kissé csökkent (javult) [215]. APA amplitúdója növekszik [162].	APA középső, késői része javul [188] APA amplitúdója csökken [213]. Más források szerint nincs érdemi hatás [184, 185].
Dinamikus egyensúly járás közben	COM előre és oldalra tolt	Spaciotemporális paramétereket javítja [217].	Spaciotemporális paramétereket javítja [217].
	Kóros járási paraméterek	A járás variabilitását csökkenti [135, 214]	A járás variabilitását csökkenti [199].
	Fokozott variabilitás		

1.6.2.3. Az aktív kontakt helyzetének a szerepe

Az aktív kontakt magon belüli helyzetét vizsgáló tanulmányok a dorzolaterális pozíciót találták ideálisnak a végtagi mozgások és a járás tekintetében [180, 183, 218, 219].

Stimuláció-indukálta járászavarhoz vezet, ha az elektróda a target helyett az STN-től anterior-mediális-dorsális helyzetbe kerül. Ekkor a zona incerta és a Forel-mező H2-es régió stimulációja feltehetően az MLR-rel való kapcsolatok funkcionális megszakadásához vezet [94]. A következmény a műtét után jelentkező levodopa-rezisztens freezing (noha ez a régió a kardinális tünetek javítása szempontjából egyébként kedvező lenne) [220, 221].

Johnssen és mtsai tíz Parkinson-kóros betegnél végeztek kvantitatív járásvizsgálatot, az aktív kontakt individuális, a perioperatív MR képekre alapozott lokalizációját követően. Eredményeik alátámasztják, hogy a dorzális pozíció kedvezőbb volt a lépési sebesség és lépéshossz tekintetében [222]. Más tanulmány viszont nem talált különbséget a dorzális és ventrális pozíció között [223].

Az egyértelmű összefüggések hiánya abból fakadhat, hogy az egyensúly- és a járás szabályozása összetettebb, mint a végtagi mozgásoké, az STN több régióját és

kiterjedt pályarendszerét igényli; így nem kapcsolható hozzá körülírt terület, mint az appendikuláris mozgások esetében. A stimulációs mező több, a szabályozásban résztvevő szubrégiót és rostot érint, ezeken keresztül eltérő módon hathat az egyensúlyra [184]. A stimulációs hatás vizsgálatát tovább nehezíti, hogy stimulációs mező (volume of activated tissue, VAT) becslése még individuális lokalizációs módszerek esetén is nehézkes. Az aktivált szövet mennyisége túl nagy, és a detektáló módszerek felbontó képessége túl alacsony lehet a magon belüli szomatotópia jelentőségének igazolásához [184].

1.6.2.4. A stimulációs paraméterek szerepe

Ha jelentős különbség van a kétoldali stimuláció feszültségében, az akadályozhatja a kétoldali végtagi mozgások összehangolását. A bilaterális stimuláció kedvezőbb a járás és az egyensúly szempontjából, mint a féloldali [224]. Egy tanulmányban a nagyobb amplitúdóval lépő alsó végtaggal kontralaterális stimuláció feszültségének csökkentése a freezing javulásához vezetett [225].

1.6.2.5. A stimulációs target szerepe

A hagyományos targetek közül a szubtalamikus stimuláció mellett a levodopa dózisa jelentősebben csökkenthető [185], így ez közvetetten, míg a GPi-stimuláció közvetlenül antidiszkinetikus hatású. Kis létszámú vizsgálat alapján felmerült, hogy, a GPi ingerlése, az STN-nel ellentétben a járás ritmicitását is javítja [183]. Szintén kedvező hatása volt a tartási előkészületekre (a nyomáspont átlendítésére a támasztó oldalra, a járásindítás ütemezésére és a vállak túllendülésének megakadályozására [226]). Metaanalízis alapján a gyógyszerrel kombinált GPi stimuláció hosszútávú hatása stabilabb lehet, mint a gyógyszerrel kombinált STN-stimulációjé, ugyanakkor a magasabb gyógyszerigény több mellékhatás lehetőségét hordozza a GPi stimuláció esetén [183, 191].

Az egyensúly- és járászavart esetleg enyhítő célpontlehetőségek kapcsán eddig kis esetszámú, ellentmonó tanulmányokat közöltek. Az SNr stimuláció az MLR-re hat, mely a reticulospinális pályán keresztül összehangolja a járásban résztvevő izomzat működését és csökkenti a járás aszimmetriáját. Az MLR a SNr felől GABAerg innervációban részesül, így a Parkinson-betegségben ismert túlaktivitása az output

magoknak, az MLR gátlásához vezethet [227]. Az MLR stimulációja macskák esetén növeli a kadenciát [228]. Parkinson-betegek esetében magasabb kadencia az MLR-neuronok magasabb tüzelési rátájával jár együtt [229].

Scholten és munkatársai vizsgálatában az SNr stimulációja javította a járás aszimmetriáját, és a mediálisabb lokalizáció itt jelentősebb javulással járt, ugyanakkor az STN ingerlése ugyanazon betegek esetében mind a tér- mind az időbeli paramétereket javította [189]. További vizsgálatok is megerősítik, hogy az SNr stimuláció az axiális tüneteket javíthatja, ugyanakkor a disztális tünetek, illetve egyéb járásparáméterekre tett hatásban alulmarad az STN stimulációhoz képest [197]. Kombinált alacsony frekvenciájú SNr és magas frekvenciájú STN-simuláció a freezing kezelésében a csak STN stimulációnál hatékonyabbnak tűnt egy kis esetszámú vizsgálat alapján [230].

A Vim nagyfrekvenciájú ingerlése hatékony a tremor kezelésében, a Parkinson-betegség egyéb tüneteire azonban csekély a hatása. A Vim-DBS nem hat a járás kvantitatív paramétereire [231]. Az egyensúly paraméterek közül valószínűleg kedvezően hat a szenzoros integrációra, csökkenti a kilengési terület nagyságát [232]. Utóbbit magyarázhatja, hogy a Vim relay mag a cerebellum és a bazális ganglionok között [233]. Összességében az axiális tünetek enyhítése nem képezi a Vim-stimuláció javallatát [183].

Az első PPN stimulációt 2007-ben végezték, melynek során 6 betegnél kétoldali STN és PPN elektródákat ültettek be [234]. Az alacsony frekvenciájú stimuláció esetén a spaciotremporális járásparáméterek részleges javulását észlelték, az UPDRS III. érték átmeneti romlása mellett. A további tanulmányok még kedvezőtlenebb eredményeket hoztak [235]. Moro és mtsai vizsgálatában ugyanakkor változatlan mért paraméterek mellett a betegek kevesebb elesésről számoltak be [236].

1.6.2.6. További klinikai faktorok

Az egyensúlyzavar súlyosságával az életkor [179, 237], a hosszabb betegség tartam, a magasabb UPDRS III. érték [201], a szellemi hanyatlás [102], a magasabb levodopa dózis illetve dopamin-agonisták alkalmazása [137], a diszkinéziák jelenléte [207], illetve a térd fesztítő izomzat gyengesége [238] korreláltak. Védő szerepet az egyensúly javítását célzó speciális gyakorlatok jelentettek [239].

8. Táblázat. Szemelvény a mély agyi stimuláció egyensúlyra gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányokból*(Ko: kontroll, COP: nyomáspont, COM: tömegközéppont)*

Közlemény	Minta	Módszer (vizsgálati elrendezés)	Módszer (mérőeszköz és feladat)	Klinikai korrelációk elemzése	Elektród- lokalizáció elemzése	Eredmények
St George és mtsai [188]	STN – 14 (GPI – 14) PD - 9	Preoperatív és 6 hónapos posztoperatív értékek	Szemikvantitatív (PIGD és Balance and Gait skálák)	„Activites of Daily Living” skála	Nem	- A preoperatív Med-OFF értékhez képest posztoperatív rosszabbodás - Levodopa és DBS kedvező, additív hatású
St George és mtsai [188]	STN -13 (GPI - 11) PD – 9 Kontroll – 17	Preoperatív és 6 hónapos posztoperatív értékek	Poszturográfia EMG Alátámasztási felület előre- és hátrátolása vizuális kontroll mellett	UPDRS-III. Hoehn-Yahr skála	Nem	- STN-csoport: a posztoperatív egyensúly értékek a műtét előttihez képest rosszabbak - A bekapcsolt állapot kedvezőbb, mint a kikapcsolt - A levodopa hozzáadása nem javította tovább az értékeket

Közlemény	Minta	Módszer (vizsgálati elrendezés)	Módszer (mérőeszköz és feladat)	Klinikai korrelációk elemzése	Elektród- lokalizáció elemzése	Eredmények
Nantel és mtsai [240]	STN – 28 PD – 101 Kontroll	Keresztmetszeti	Poszturográfia Álló helyzetben, nyugalomban	UPDRS-III.	Nem	A levodopa növelte, a DBS pedig javította az értékeket
Johnsen és mtsai [184]	STN – 21 Kontroll – 12	Keresztmetszeti vizsgálat minimum 12 hónappal a műtét után	COM helyzete, járási paraméterek és ízületi kinematika (Infravörös kamera) Járás	UPDRS-III.	Pre-and perioperatív MR (1,5 Tesla)	- A DBS javította a mozgások amplitúdóját, de az időzítést nem - A dorzális elektródahelyzet kedvező a ventrálishoz képest
Ahrweiller és mtsai [241]	STN – 56	Funkcionális képalkotás 3 hónappal műtét előttés után			PET	A tartási instabilitással bíró alcsoportban DBD-indukálta változás az MLR és a cerebellum területén

Közlemény	Minta	Módszer (vizsgálati elrendezés)	Módszer (mérőeszköz és feladat)	Klinikai korrelációk elemzése	Elektród- lokalizáció elemzése	Eredmények
Chastan és mtsai [197]	SN/STN – 7 Ko - 7	Keresztmetszeti.	Poszturográfia EMG (COP sebesség, járási paraméterek, izomaktivitás, fékezés)	UPDRS-III.	MR: az SN- ben stimulálható alcsoport felderítésére	A fékezést az STN és SN stimuláció is javította, míg a levodopa nem
De la Casa Fages és mtsai [208]	STN:16 Kontroll: 13	Keresztmetszeti.	Poszturográfia (COP áthelyeződése) Tíz hétköznapi aktivitást mímelő szituáció	Életkor, betegségtartam, stimuláció tartama	Nem	STN-DBS javította a kóros COP áthelyeződést A levodopa nem fokozta ezt a hatást
Krack és mtsai [182]	STN: 49	Prospektív: műtét után 1,3,5 évvel		UPDRS- alskálák	Nem.	A poszturális instabilitás és a freezing rosszabbodtak

Közlemény	Minta	Módszer (vizsgálati elrendezés)	Módszer (mérőeszköz és feladat)	Klinikai korrelációk elemzése	Elektród- lokalizáció elemzése	Eredmények
Rocchi és mtsai [185]	STN-5 GPI-9 PD-9 Ko-10	Keresztmetszeti	Poszturográfia	UPDRS-III. Diszkinézia	Nem	A DBS javította a balanszt, míg a levodopa fokozta a kóros eltéréseket
Shivitz és mtsai [187]	STN-28 Ko-28	Műtét előtt és műtét után 6-12 hónappal	Poszturográfia Szenzoros organizációs teszt (SOT)	UPDRS PIGD	Nem	DBS javította a reakciók sebességét, de az időzítést nem. DBS + levodopa javulás volt a műtét előttihez képest
Szlufik és mtsai [190]	STN-20 PD-20	Prospektív	Poszturográfia	DBS-kezelés időtartama UPDRS-III. Dual Task – TUG Tandem járás	Nem.	Az első 9 hónapban a statikus és dinamikus balansz paraméterek javulása majd lassú romlása

Közlemény	Minta	Módszer (vizsgálati elrendezés)	Módszer (mérőeszköz és feladat)	Klinikai korrelációk elemzése	Elektród- lokalizáció elemzése	Eredmények
Schlenstedt és mtsai [209]	STN- 192	Hosszmetszeti	Video levodopa teszt Camptocormia, PISA-szögek	Nem	Nem	- A DBS és levodopa is javította a testtartást - A PISA-szög esetén a DBS-nek additív hatása volt a levodopához képest

2. Célkitűzések

2.1. Tudományos vizsgálataink áttekintése

A szubthalamikus stimuláció hatását vizsgáltuk a Parkinson-betegség kinematikai eszközökkel mérhető mozgásrendszeri tüneteire.

A kutatásaink két téma köré csoportosultak:

1. Az egy- és kétoldali szubthalamikus stimuláció hatása a proximális és disztális felső végtagi mozgásokra (Kinesia tanulmány).
2. Az egy- és kétoldali szubthalamikus stimuláció hatása az egyensúly szabályozására – Statikus egyensúly és szenzoros integráció (DBS-Balance vizsgálat).

A vizsgálatokba a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Mozcászavar Ambulanciáján gondozott kétoldali szubthalamikus stimulációval kezelt Parkinson-kóros betegeket (illetve három, a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozott páciens) és egészséges kontroll személyeket vontunk be. A beteg és a kontroll csoport nem ugyanazokból a személyekből állt a két kutatás esetében.

A két vizsgálat végzéséhez szükséges etikai engedélyt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (referenciaszám: 271/2013), a résztvevők tájékoztatást követően aláírták a beleegyező nyilatkozatot.

2.2. Az egyes tanulmányok célkitűzései

2.2.1. Kinesia tanulmány

A végtagi proximális izomzat főleg bilaterális, a disztális izomzat inkább kontralaterális innervációban részesül a kortikális – bazális ganglion rendszer felől [63]. Nem tisztázott, hogy az egy-illetve kétoldali szubtalamikus stimuláció hatása megegyezik-e a proximális és disztális izomzat esetén.

A Kinesia tanulmány célkitűzései az alábbiak voltak:

- Összehasonlítani a kétoldali- és az egyoldali stimuláció hatását a proximális és disztális felső végtagi mozgások esetén háromdimenziós kinematikai rendszer segítségével [242],
- Megvizsgálni, hogyan hat a neurostimuláció az egyes kinematikai paraméterekre, és képes-e azok Parkinson-betegséggel összefüggő eltéréseit rendezni.

2.2.2. DBS-Balance vizsgálat

A Parkinson-betegek esetén az egyensúlyszabályozás zavara összetett, több tényező kölcsönhatása alakítja ki. A szubtalamikus stimuláció hatásával kapcsolatos korábbi vizsgálatok ellentmondó eredményeket hoztak.

Vizsgáltunk célkitűzései az alábbiak voltak:

- Azonosítani azon (a betegséggel összefüggő és az aktív kontakt helyzetét leíró) faktorokat és kombinációikat, amelyek előrejelzik, hogy egy adott betegnél hogyan hat a stimulátor bekapcsolása a statikus egyensúlyra
- Kinematikai eszköz segítségével megmérni a vizuális információk mellett a propriocepció szerepét a szenzoros integrációban, nyugalmi állás valamint szenzoros konfliktushelyzet során

3. Módszerek

3.1. Kinesia tanulmány

3.1.1. A vizsgált csoportok kialakítása

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Mozcászavar Szakrendelésén gondozott, kétoldali szubtlamikus stimulációval kezelt Parkinson-betegek közül 28 főt (10 nőt és 18 férfit) vontunk be. Átlagéletkoruk $59,7 \pm 8,6$ év (átlag \pm szórás) volt. Kor szerint illesztett kontroll csoportot alakítottunk ki 28 egészséges személy (18 nő és 10 férfi) bevonásával. (Átlagéletkor: $54,6 \pm 15,0$; t-próba: $p=0,128$).

A Parkinson-betegség kórisméje terén a UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kritériumait követtük [8]. A műtét előtti kivizsgálás a CAPSIT-protokoll szerint zajlott [9]. A preoperatív levodopa tesztet 12 órás gyógyszermegvonás után, az adott beteg szokott reggeli adagjához képest 50%-kal magasabb levodopa-ekvivalens dózisu szolubilis levodopával végeztük. A betegek közül 6 beteg a tremor-domináns, 13 fő az akinetikus-rigid altípus, 9 fő pedig a kevert klinikai altípusba tartozott. A betegcsoport klinikai paramétereit a **9. Táblázatban** tüntettük fel.

3.1.2. Az aktív kontakt helyzetének meghatározása

A preoperatív koponya MR vizsgálat kontrasztanyagot T1 szekvencián, 1mm-es szeletvastagsággal illetve T2 szekvencián 2mm-es szeletvastagsággal készült 3T Phillips Achieva MR Scanner készülékkel, mintegy 6 hónappal a beavatkozás előtt. A target egyéni megtervezéséhez a műtét napján szeterotaxiás (Leksell G) keretben kontrasztos koponya CT vizsgálatot végeztünk.

A tervezéshez a Medtronic FrameLink 5 szoftvert alkalmaztuk. Az STN-en belül az egyéni anatómiai célpontot sztereotaxiás protokoll szerint definiáltuk: 3mm-re laterálisan a nucleus ruber elülső és laterális határvonalának metszéspontjától, abban a síkban, ahol a nucleus ruber a legszélesebben látszik. Az elektród bevezetésének útját az anatómiai szerkezeteket egyedileg figyelembe véve határoztuk meg.

A műtétet 12 órás dopaminmegvonásban végeztük. Az elektrofiziológiai feltérképezéshez öt mikorelektrodát használtunk, a klinikai tünetekre tett hatást makrostimuláció segítségével követtük. Az elektródák helyzetét fluoroszkópiás képalkotással is ellenőriztük. Együlésben zajlott a két DBS lead (type 3389, Medtronic, Minneapolis) és az impulzusgenerátor beültetése, az elektródák beültetése helyi érzéstelenítésben, míg az IPG implantációja teljes narkózisban.

A hat héttel a műtét után készült kontrasztanyagossal CT-vizsgálat képanyagát a preoperatív MR képekkel egyesítettük a Medtronic FrameLink 5 szoftver segítségével. A CT képek ablakolását követően az elektródák kontaktjainak helyzete az MR-képekre vetítve meghatározható volt. A háromdimenziós Euklédész-i vektorok 0 pontjának az első kontakt legdisztálisabb pontját határoztuk meg, és az adott proximális kontakt centrumát a vektor végpontjának. A kontaktokat 0,75mm, 2,75mm, 4,75mm, 6,75mm távolságban mértük a null ponttól, és a viszonyukat az STN-hez vizuálisan erősítettük meg a T2-szekvencián készült képeken.

A primer programozás és beteggondozás során a leginkább optimális motoros választ biztosító paramétereket állítottuk be, a mellékhatások, hiperkinézia elkerülése mellett. A jelen tanulmányba bevont betegek stimulációs paraméterei legalább egy hónapja változatlanok voltak.

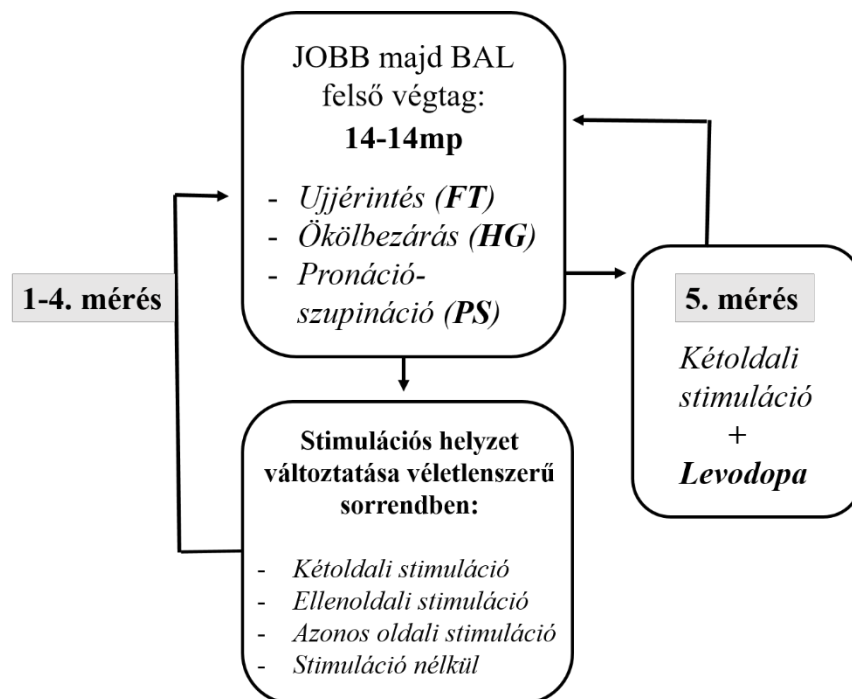
9. Táblázat. A Parkinson-beteg csoport fő klinikai és stimulációs paramétereit

(X: bal, Y: poszterior, Z: kaudális irány; L: bal oldali, J: jobb oldali; MCP = mid commissural point).

Betegségtartam (év, átlag ± szórás)		13,2±5,1		
A műtét óta eltelt idő (év, átlag ± szórás)		2,1±1,3		
Levodopa ekvivalens dózis (mg/nap)	A műtét előtt	821±318		
	A mérés idején	294±174		
Műtét előtti kivizsgálás	UPDRS III. pontszám	47±17		
	UPDRS IV. pontszám	8±4		
	Hoehn-Yahr stádium	3,2±0,7		
DBS Stimulációs paraméterek (Bal/Jobb)	Konfiguráció	Monopoláris: 22/23 kontakt Bipoláris: 6/5 kontakt		
	Impulzusszélesség (us)	60us: 16/16 kontakt 90us: 12/12 kontakt		
	Amplitúdó (V)	2,8±0,7/ 2,8±0,8		
	Frekvencia (Hz)	130±7/ 130±7		
Levodopa teszt dózis (mg)		113±62		
Az aktív kontakt helyzete (Bal/Jobb)	Direkt vizualizáció során	Dorzolaterális STN-en belül: 25/24	Az STN dorzolaterális határán: 2/3	Az STN határától dorzálisan: 1/1
	Távolság az MCP ponttól (mm; átlag ± szórás)	X: -11,6±1,5/ 12,6±1,4	Y: -1,8±1,8/ -1,5±1,6	Z: -3,5±1,8/ -3,9±1,9

3.1.3. A vizsgálat menete

A beteg és a kontrollcsoport tagjai 14 másodperces szakaszokban a hüvelyk- és a mutatóujj összeérintését (finger tapping, FT), a kéz ökölbe zárását (hand grasping, HG) és a kar forgatását (pronation-supination, PS) végezték el, az instrukció szerint olyan gyorsan, ahogy csak képesek voltak rá. A két felső végtagot külön vizsgáltuk. A betegcsoportot 12 órás dopaminmegvonást követően teszteltük. Ők öt stimulációs helyzetben végezték el a feladatsort: először kétoldali neurostimuláció mellett (BOTH-ON), a stimuláció kikapcsolt állapotában (BOTH-OFF), a tesztelt végtaghoz képest ellenoldali stimuláció (CONTRA-ON) és azonos oldali stimuláció (IPSI-ON) mellett. Az első négy mérést kiegyenlített randomizált sorrendben végeztük. Az ötödik mérési helyzet minden beteg esetén a kétoldali stimuláció és gyógyszerhatás mellett végzett (BOTH-ON-MED-ON) mérés volt (**13. Ábra**). Minden stimulációs változtatást követően 60 percet vártunk a következő vizsgálattal.



13. Ábra. A mérés menete a Kinesia-Tanulmány végzése során a betegcsoportban.

3.1.4. A mérőeszköz és a mért paraméterek

A méréseket Kinesia (Great Lakes NeuroTechnologies Inc., Cleveland, OH) mozgásérzékelő rendszerrel végeztük, mely háromdimenziós giroszkópot és akcelerométert tartalmaz. Az eszköz a mutatóujjra erősítve gyűjti a felső végtagi mozgások jeleit, melyeket kinematikai paraméterekké alakít a szoftver [243]. Az elemzéshez az alábbi változókat használtuk: (szög)sebesség (root mean square angular velocity), amplitúdó (root mean square excursion angle) és ritmicitás (coefficient of variation) [244]. Az utóbbi esetében a magasabb érték gyengébb ritmicitást jelez. A sebesség és amplitúdó csökkenését (dekrement) a második 7 másodperc és az első 7 másodperc között mért hányados fejezi ki.

Minden paraméter esetén feladatonként kiszámoltuk a kontroll személyek jobb kezén mért átlagértéket, majd az egyes betegek értékeit ezekhez az átlagértékekhez viszonyított hányadosként (tizedestört formájában) adtuk meg.

3.1.5. Az alkalmazott statisztikai módszerek

Az elemzéshez használt változók (relatív sebesség, relatív amplitúdó, relatív ritmicitás, sebességcsökkenés és amplitúdócsökkenés a három feladatban és az öt stimulációs kondícióban) normál eloszlást mutattak a Kolmogorov-Smirnov teszt szerint. Az értékek összehasonlítására (az egyes feladatok esetében a stimulációs kondíciók között) a ANOVA-tesztet alkalmaztuk ismételt vizsgálatokra. A csoporton belüli (with-in) faktorok az alábbiak voltak: stimulációs kondíció (BOTH-ON, BOTH-OFF, CONTRA-ON, IPSI-ON, BOTH-ON-MED-ON) és KÉZ (súlyosabban érintett, kevésbé érintett oldal). Post-hoc elemzésre a Tukey Honest Significant Difference tesztet alkalmaztuk. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. Az elemzéshez Statistica szoftvert alkalmaztunk (StatSoft Inc).

3.2. DBS-Balance vizsgálat

3.2.1. A vizsgált csoportok kialakítása

A vizsgálatba 24 beteget és 24 életkor szerint illesztett kontroll személyt vontunk be. A beválasztás feltételei az alábbiak voltak: legalább 6 hónap eltelt a műtét óta, legalább 3 hónapja stabil szubtalamikus stimulációs paraméterek és klinikai állapot. Kizárási kritériumot jelentett a mozgást súlyosan akadályozó ortopédiai vagy reumatológiai betegség, illetve szemüveggel nem korrigálható látászavar. A betegcsoport klinikai paramétereit a **10. Táblázatban** tüntettük fel.

10. Táblázat. A 24 fős betegcsoport klinikai és stimulációs paramétereit

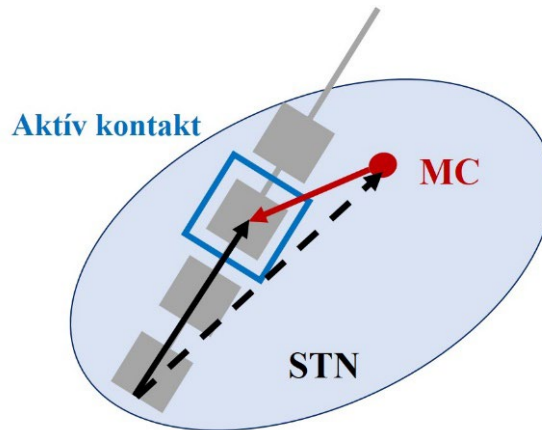
Változó		Értékek; medián és interkvartilis tartomány (IQR)
Betegségtartam		13 (11-18) év
A műtét óta eltelt idő		26 (14,5-43) hónap
Levodopa ekvivalens dózis	Műtét előtt	915 (617-1175) mg
	A mérés idején	266 (200-450) mg
UPDRS III. pontszám a műtét előtt	MED-OFF	28 (23-50) pont
	MED-ON	6 (1,5-12,5) pont
MDS-UPDRS III. pontszám a mérés idején	MED-OFF, NON	33 (22,5-45) pont
	MED-OFF, BON	13 (7-17) pont
Hoehn-Yahr stádium	A műtét előtt	3 (2,5-3)
	Egy évvel a műtét után	1 (1-1,5)

Változó		Értékek; medián és interkvartilis tartomány (IQR)
Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) single index score	A műtét előtt	25 (15-34)
	Egy évvel a műtét után	20 (12-25)
JOBBS STN stimuláció	Amplitúdó	2,4 (2,0-2,8) V
	Frekvencia	130 (130-138) Hz
	Impulzusszélesség	60 (60-60) μ sec
BAL STN stimuláció	Amplitúdó	2.6 (2.1-2.9) V
	Frekvencia	130 (130-138) Hz
	Impulzusszélesség	60 (60-60) μ sec

A beteg és a kontroll csoport életkora nem különbözött (64.5/60-69 illetve 58/52.5-68 (medián/interkvartilis távolság), $p=0,193$). A Parkinson-beteg csoportban 5 nő és 19 férfi, a kontroll csoportban 13 nő és 11 férfi szerepelt.

3.2.2. Az aktív kontakt helyzetének meghatározása

A műtéti indikáció, a műtét előtti kivizsgálás, a képalkotás és a műtét folyamata megegyezik a 3.1.2. alfejezetben leírtakkal. Az aktív kontakt helyzetének meghatározásához koregisztráltuk a műtét után legalább 3 hónappal készült CT vizsgálat képeit és a műtét előtti T1-felvételeket. (FLIRT toolbox, lineáris regisztráció, 6 degrees of freedom, correlation ratio; nonlinearis regisztráció - FMRIB Software Library ver. 5.0.9. FNIRT toolbox). Az aktív kontakt koordinátáit euklidészi vektori számítással határoztuk meg (**14. Ábra**). Referenciapontként a dorzolaterális STN-ben a motoros centrum matematikai középpontját használtuk [245]. Kiszámoltuk az aktív kontakt és a motor center milliméterben vett távolságát a tér három síkjában.



14. Ábra. Az aktív kontakt motoros központtól való eltéréseinek meghatározása.

STN: nucleus subthalamicus, MC: motoros központ, piros nyíl: az aktív kontakt távolsága a motoros centrumtól.

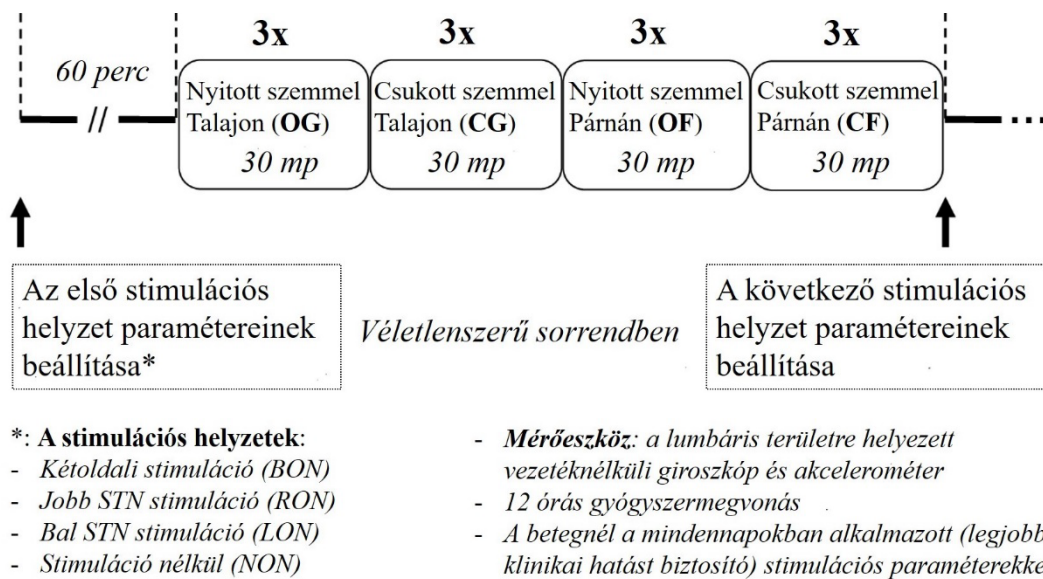
3.2.3. A vizsgálat menete

A mérési protokollt a **15. Ábrán** szemléltetjük. A páciensek és a kontroll személyek az ICTSIB tesztet teljesítették (Instrumental Clinical Test of Sensory Integration and Balance), amely négy, egyenként 30 másodpercig tartó feladatból áll, ezek: állás szilárd talajon, nyitott szemmel, a mellkas előtt összekulcsolt kezekkel (eyes opened, ground: OG), állás szilárd talajon, csukott szemmel (eyes closed, ground: CG), állás egyensúlyozó párnán, nyitott szemmel (eyes opened, foam: OF), állás egyensúlyozó párnán, csukott szemmel (eyes closed, foam: CF).

A fenti méréseket a neurostimuláció négy különböző állapotában ismételtük, melyek kiegyenlített randomizált sorrendben követték egymást: stimuláció nélkül (NON), kétoldali stimuláció mellett (BON) illetve féloldali jobb (RON) és bal (LON) oldali stimuláció mellett. A betegek minden stimulációs állapotban 3 alkalommal ismételték az ICTSIB-tesztet. A további elemzésekhez minden esetben a 3 mérés számtani közepét használtuk.

Az aktív kontaktot és a stimulációs paramétereket nem változtattuk meg a megszokott terápiás beállításhoz képest. A neurostimulációs állapot megváltoztatása (vagyis a programozás) után egy órát vártunk minden esetben. A méréseket minimum 12 órás gyógyszermegvonásban végeztük.

A kontroll személyek egy alkalommal teljesítették az ICTSIB-tesztet, melynek során minden feladatot háromszor végeztek el.



15. Ábra. A mérés menete a DBS-Balance Tanulmány során a Parkinson-betegek csoportjában. Az egyensúlyt négy feladat során (nyitott szemmel – talajon (OG), csukott szemmel – talajon (CG), nyitott szemmel – párnán (OF), csukott szemmel – párnán (CF)) mértük, négy stimulációs helyzetben (kétoldali stimuláció mellett (BON), a jobb, illetve a bal STN féloldali stimulációja esetén (RON, LON), és a stimuláció kikapcsolt állapotában (NON) mértük.

3.2.4. A mérőeszköz és a mért paraméterek

Az egyensúly mérésére lumbálisan elhelyezett, háromdimenziós giroszkópot és akcelerométert tartalmazó Opal monitorokat (APDM Inc) használtunk. Az adatokat a Mobility Lab Software segítségével elemeztük. A méréshez használt teljes rendszer validált, a mért sway értékek az UPDRS-PIGD alskálájával korrelálnak [127].

3.2.5. Az elemzéshez használt kinematikai és klinikai adatok

Az elemzések során az egyensúlyt jellemző kimeneti változó a háromszori ismétlés során mért kilengési terület számtani középértéke volt. A kilengési terület (m^2/s^4 ; 95% elliptoid sway area) az érzékelőeszköz által bejárt pontokra illesztett ellipszist jelenti, 95%-os konfidencia intervallummal. Ez a mutató mind a mediolaterális, mind az anteroposterior irányokban érzékeny az egyensúlyzavarra [246]. A paraméter poszturográfiához validált, test-retest megbízhatósága mind Parkinson, mind egészséges csoportban magas, illetve az érték korrelál a tartási instabilitással és az UPDRS-PIGD alskála értékével [129].

A kilengési területet (a dolgozat további részében: kilengés) a négy különböző feladathelyzetben (ld. fentebb: OG, CG, OF, CF) rögzítettük. Emellett a négy feladatban mért átlagukkal (a továbbiakban: kombinált kilengés), a Mobility Lab programnak megfelelően. Az egyes feladatokban mért kilengést és a kombinált kilengést mind a négy stimulációs helyzetben (ld. fentebb: NON, LON, RON, BON) rögzítettük.

A mérés során BON és NON állapotban rögzítettük az MDS-UPDRS III. skálát. Emellett a betegekről az alábbi adatokat gyűjtöttük: a betegség altípusa, betegség tartam, a műtét óta eltelt idő, a betegség kezdetétől a mérésig eltelt idő, preoperatív UPDRS III. pontszám MED OFF, illetve ON állapotban illetve posztoperatív UPDRS III. pontszámok (kétoldali stimuláció mellett MED OFF illetve MED ON állapotokban), valamint levodopa-ekvivalens dózis (LED) a műtét előtt és a mérés idején. Kiszámoltuk a preoperatív levodopaválaszt (%; ON/OFF állapotban mért UPDRS III. pontszám x 100),

és a stimulációs választ is (%; a mérés során BON/NON állapotban mért mds UPDRS III. pontszám x 100).

Az elemzés során a betegcsoporton belül a “Javulók” alcsoportjába kerültek azok, akiknél a kombinált kilengésérték csökkent a kétoldali stimuláció hatására (BON/NON kombinált kilengés hányados ≤ 1); illetve a “Rosszabbodók” alcsoportjába, akinél a kombinált kilengésérték nagyobb volt a kétoldali stimuláció mellett. (BON/NON kombinált kilengés hányados > 1).

3.2.6. Statisztikai módszertan

3.2.6.1. Az elemzéshez alkalmazott próbák

A statisztikai elemzésekhez a Tibco Statistica szoftvert alkalmaztuk. Az elvégzett tesztek a **11. Táblázat** szemlélteti. A Kolmogorov-Smirnov teszt eredményétől függően döntöttünk normal eloszlás esetén a parametrikus, egyebekben a nonparametrikus próbák mellett. A szignifikancia szint $p=0,05$ volt a Bonferroni-korrekción nem igénylő próbák esetében.

11. Táblázat. Az adatok elemzése során használt statisztikai próbák

Változók	Sztatisztikai teszt	Kiegészítő teszt
Összes változó eloszlásának vizsgálata	Kolmogorov-Smirnov teszt	Döntés parametrikus vagy nonparametrikus próba mellett
Kilengés és kombinált kilengés értékek a kontroll és betegcsoport esetén	Egy- illetve kétmintás t-próba	Bonferroni korrekció
Kilengés értékek az egyes feladatokban, illetve stimulációs helyzetekben a Parkinson-beteg csoporton belül, illetve külön a kontroll csoportban	ANOVA ismételt vizsgálatokra Az egyedeken belüli (within) faktorok: - a feladat a beteg, illetve a kontroll csoport esetében - a stimulációs helyzet a betegcsoport esetén	Neumann-Keuls teszt
A kombinált kilengés BON/NON hányadosa és a klinikai paraméterek összehasonlítása a PD alcsoportokon belül	Mann-Whitney U-teszt	
Az egyes feladatokban mért kilengés BON/NON hányadosa külön vizsgálva az egyes PDalcsoportokban	Wilcoxon-próba	Bonferroni-korrekció
A két PD-alcsoport között: - Az egyes feladatokban mért kilengés BON/NON hányadosa - Klinikai faktorok - Elektród lokalizáció	Mann-Whitney U-teszt	Bonferroni-korrekció

Változók	Sztatisztikai teszt	Kiegészítő teszt
Az életkor és a kombinált kilengés kapcsolata BON, illetve NON állapotban és a kontroll csoportban	Pearson-féle korreláció	
Kombinált klinikai adatok alapján kombinált kilengés érték megbecsülhetősége	Cluster analízis Szupport Vektoros Regresszió (SVR)	

3.2.6.2. A Szupport Vektoros Regresszió (SVR) analízis

A kimeneti változó és a bemeneti faktorok nonlineáris kapcsolata miatt a Szupport Vektoros Regressziót választottuk az egyensúlyzavart leginkább előrejelző változók kombinációjának azonosítására.

A paraméterpárok növekmény diagnosztikai értékének számszerűsítésére kétlépcsős eljárást végeztünk. Először klaszterelemzést végeztünk a változók minden lehetséges kombinációjának (mindig egy pár) csoportosításával, hogy azonosítsuk azokat a párokat, amelyeknél a görbe alatti terület (AUC) > 0,5 volt. A kumulatív összegeket 2 paraméter között úgy becsültük meg, hogy az összegzés előtt minden paramétert az átlagértékre normalizáltunk. Ezt követően meghatároztuk az összetett pontszámot (kompozitértéket) az első lépésen túljutó kombinációk hibájának becslésére.

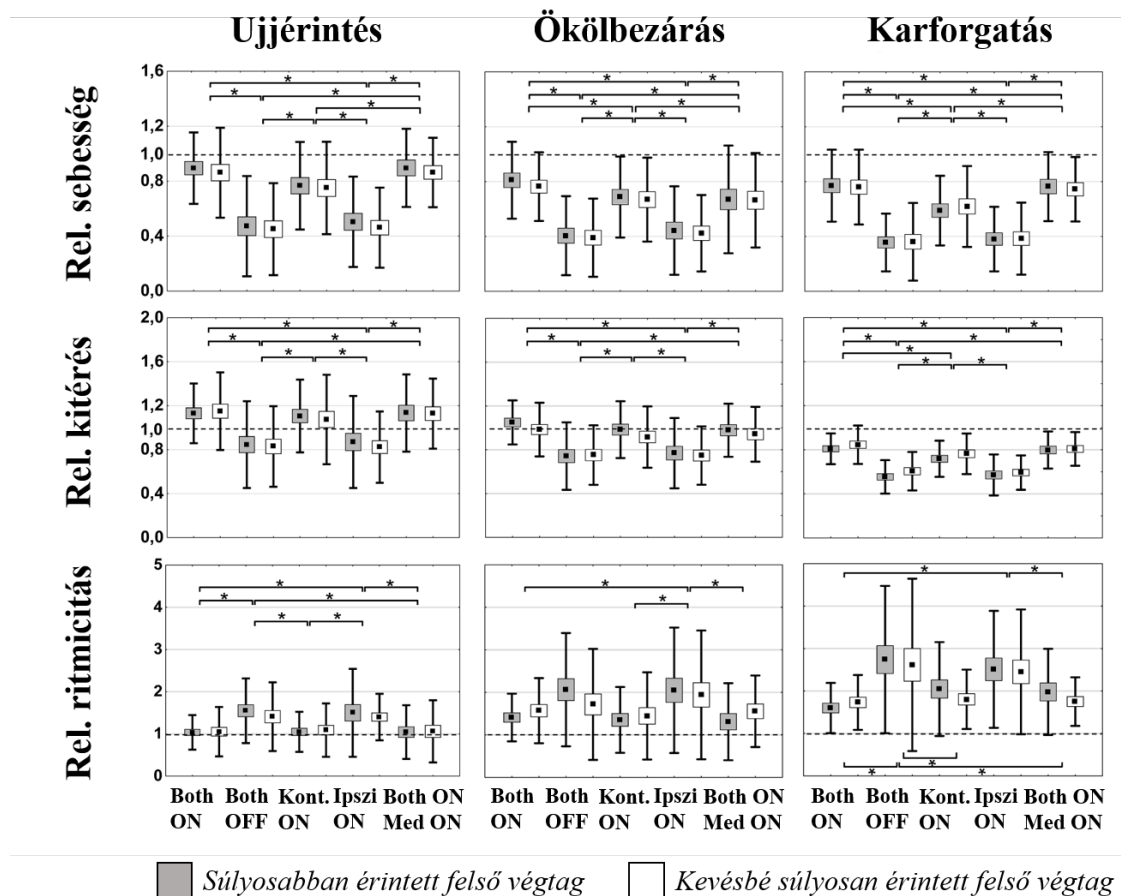
Ezt követően végeztük a tényleges SVR elemzést, amely gépi tanuláson alapuló többszörös regressziós módszerként képes a megfigyelt és a tanult értékeket összekapcsolni, és meghatározni a regressziós együtthatót az előrejelzés pontosságának érdekében [247]. Megkerestük az optimális bemeneti paramétereket [248], majd a kiválasztást tízszeres kereszthitelesítéssel ellenőriztük úgy, hogy az adatok 75%-át a tanuláshoz, 25%-át pedig a teszteléshez használtuk. A validálási sémát annak értékelésére használták, hogy a bevont független paraméterek, megmaradtak-e a lineáris regresszióban. Az elemzéshez nonparametrikus technikát alkalmaztunk. Zavaró tényezőként kezeltük az alábbi tényezőket az elemzés során: életkor és tremor esetleges jelenléte, így az elemzés során ezekre korrekciót végeztünk.

4. Eredmények

4.1. Kinesia tanulmány

4.1.1. Kinematikai paraméterek az egyes feladatokban

A relatív sebesség, amplitúdó és ritmicitás értékeket a súlyosabban és enyhébben érintett végtaggal végzett feladatok esetén a **16. Ábrán** mutatjuk be. Ezt követően az egyes kinematikai paramétereket tekintjük át.



16. Ábra: A relatív sebesség, kitérés és ritmicitás értékek a betegek súlyosabban és kevésbé súlyosan érintett felső végtagja és a kontroll személyek jobb felső végtagja esetén. Box: átlag \pm szórás. A szaggatott vonal a kontroll csoportban mért átlagértéket

jelzi. Nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportban a súlyosabban és a kevésbé súlyosan érintett felső végtaggal végzett egyik feladat esetében sem. A stimulációs kondíciók változása szignifikáns különbséggel járt a súlyosabban és az enyhébben érintett felső végtag esetében is (csillaggal jelölve), míg a KÉZ faktor szerepe nem volt szignifikáns egyik feladat esetében sem.

4.1.2. Sebesség és relatív sebesség

A kontroll csoportban a jobb kéz esetén mért átlagérték az ujjérintés során 28,11 fok/mp, az ökölbezárás esetén 253,22 fok/mp, a karforgatás esetén 314,58 fok/mp volt. Mindhárom feladatban szignifikáns volt a stimulációs kondíció hatása a relatív sebességértékre ($p < 0.05$; FT: $F_{4,88}=39.43$; HG: $F_{4,88}=46,45$; PS: $F_{4,88}=71,9$). Mindhárom feladat esetén a BOTH ON mérésnél a relatív sebesség szignifikánsan magasabb volt, mint a BOTH OFF illetve az IPSI ON mérések esetében; de nem különbözött a BOTH ON-MED ON feladatokban mért sebességtől (FT: $p=0,99$; HG: $p=0,99$; PS: $p=0,85$). Szintén nem különbözött egymástól a relatív sebesség a BOTH OFF és az IPSI ON mérések esetében egyik feladat során sem (FT: $p=0,99$; HG: $p=0,94$; PS: $p=0,99$).

Az ujjérintés esetében a CONTRA ON és a BOTH ON mérési eredmények nem különböztek egymástól ($p=0,07$), ugyanakkor a levodopa adagolását követően szignifikánsan javult a relatív sebesség. Az ökölbezárás és a pronáció-szupináció esetében a CONTRA ON érték szignifikánsan alacsonyabb volt, mind a BOTH ON mind a BOTH ON MED ON mérések eredményénél.

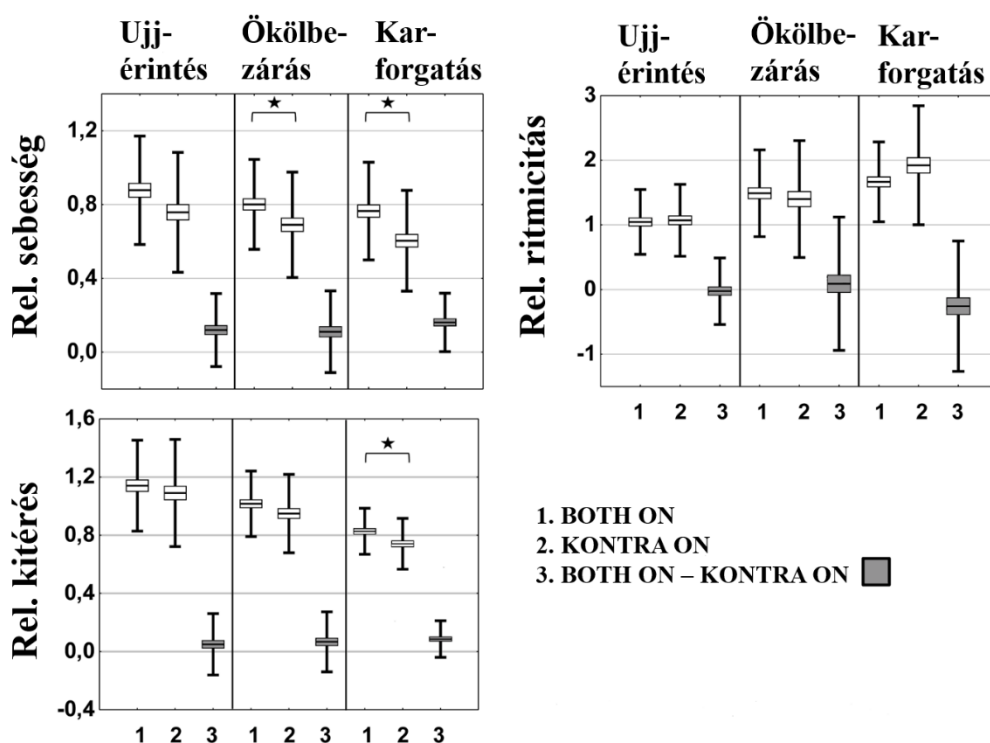
4.1.3. Amplitúdó

A kontroll csoportban a jobb kéz esetén mért átlagérték az ujjérintés során 11,26 fok, az ökölbezárás esetén 17,74 fok, a karforgatás esetén 28,11 fok volt. A relatív amplitúdó értékekre mindhárom feladatban szignifikáns volt a stimulációs kondíció hatása ($p < 0,05$; FT: $F_{4,88}=25,25$; HG: $F_{4,88}=21,92$; PS: $F_{4,88}=39,45$).

Az ujjérintés és az ökölbezárás esetén a relatív amplitúdó nem különbözött egymástól a BOTH ON és a CONTRA ON feltételek esetén (FT: $p=0,83$; HG: $p=0,34$). Ugyanakkor a karforgatás esetében a BOTH ON helyzetben jelentősebb volt a stimuláció hatása, mint a CONTRA ON esetében. A CONTRA ON és a BOTH ON MED ON állapotok között nem volt szignifikáns különbség egyik feladatban sem (FT: $p=0,52$; HG: $p=0,92$; PS: $p=0,18$); ahogy a BOTH ON és a BOTH ON – MED ON állapotok között sem (FT: $p=0,98$; HG: $p=0,83$; PS: $p=0,57$). Minden fenti stimulációs helyzetben magasabb relatív amplitúdó értéket mértünk, mint a BOTH OFF és az IPSI ON feltételek esetében. Az utóbbi kettő során mért relatív amplitúdó érték egyik feladat esetében sem különbözött szignifikánsan (FT: $p=0,99$; HG: $p=0,99$; PS: $p=0,99$).

4.1.4. Ritmicitás

A ritmicitás átlagértéke a kontroll csoportban a jobb kéz esetén 0,137 volt az ujjérintés, 0,095 az ökölbezárás és 0,06 a pronáció-szupináció esetében. A stimulációs feltétel mindhárom feladatban szignifikánsan befolyásolta a változó értékét ($p<0,05$; FT: $F_{4,88}=7,23$; HG: $F_{4,88}=5,38$; PS: $F_{4,88}=7,37$). A relatív ritmicitás minden feladat esetében javult a bilaterális és a kontralaterális stimuláció hatására is; a két stimulációs feltétel között nem volt szignifikáns különbség (FT: $p=0,99$; HG: $p=0,99$; PS: $p=0,68$). A mozgások ritmicitása az ujjérintés esetében szignifikánsan rosszabb volt a BOTH OFF és az IPSI ON állapotokban, mint a többi stimulációs helyzetben. A másik két feladat esetében is hasonló trend volt megfigyelhető, mely azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia határát (17. *Ábra*).



17. Ábra. A kétoldali és az ellenoldali stimuláció összehasonlítása az egyes feladatok esetében a betegcsoportban.

Box: átlag \pm szórás. Csillag: szignifikáns különbség. Rel.: relatív. A proximális mozgások esetében a sebesség és a kitérés érték (a bal oldalon) is szignifikánsan jelentősebb mértékben javult kétoldali stimuláció, mint csak ellenoldali stimuláció hatására. Az ujjak gyors összeérintése esetén az ellenoldali és a kétoldali stimuláció között nem volt szignifikáns különbség. A ritmicitás esetén (a jobb oldalon) hasonló trend volt megfigyelhető, mely a statisztikai szignifikancia határát nem érte el.

4.1.5. Dekrement a sebesség és amplitúdó esetében

A sebesség és az amplitúdó dekrement átlagértéke a kontroll csoportban 0,87 illetve 0,88 volt az ujjérintés, 0,95 és 0,96 az ökölbezárás, valamint 0,97 és 0,99 volt a pronáció-szupináció esetében. A stimulációs feltétel hatása a sebességcsökkenés értékre az ökölbezárás és a pronáció-szupináció esetében bizonyult szignifikánsnak (FT: $p=0,16$,

$F_{4,88}=1,7$; HG: $p<0,05$, $F_{4,88}=3,49$; PS: $p<0,05$, $F_{4,88}=3,06$). Az amplitúdócsökkenésnél csak az ökölbezárásnál volt szignifikáns hatás (FT: $p=0,11$, $F_{4,88}=1,93$; HG: $p<0,05$, $F_{4,88}=2,98$; PS: $p=0,16$, $F_{4,88}=1,68$). A post-hoc elemzések során a stimulációs feltételek között nem találtunk különbséget egyik feladat esetében sem, kivéve, hogy az ökölbezárás esetén sebességcsökkenés súlyosabb volt IPSI ON, mint BOTH ON állapotban.

4.2. DBS-Balance vizsgálat

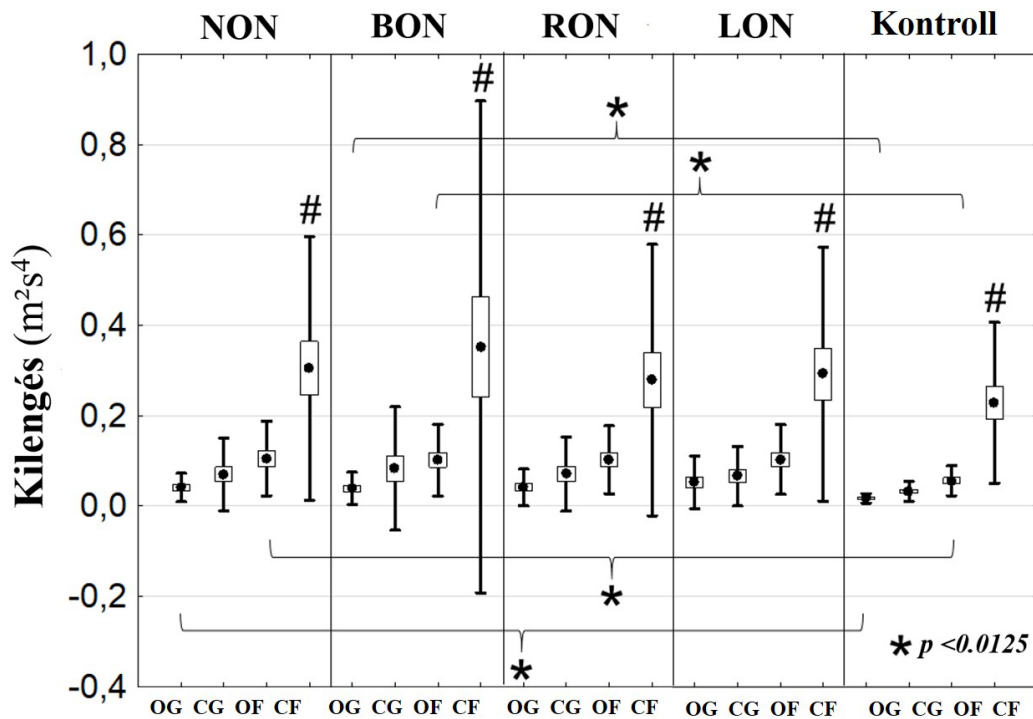
4.2.1. A négy részfeladat során mért és a kombinált kilengés

A csukott szemmel, párnán végzett részfeladat során mért kilengésérték szignifikánsan magasabb volt a többi részfeladatban mért kilengésnél (**18. Ábra**), mint a PD (csoporton belüli faktor: feladathelyzet; $F_{3-69}=14,54$; $p<0,01$ minden összehasonlítás esetén), mind a kontroll csoportban ($F_{3-69}=30,82$; $p<0,01$ minden összehasonlítás esetén).

A kilengés a nyitott szemmel – talajon és a nyitott szemmel – párnán végzett részfeladatok során szignifikánsan magasabb volt a Parkinson-beteg csoportban, mind NON ($p<0,001$ and $p=0,01$ sorrendben), mind BON állapotban ($p=0,006$ and $p=0,012$ sorrendben), mint a kontroll csoport esetében (korrigált $p<0,0125$).

A stimulációs feltételek esetében nem mutatkozott szignifikáns hatás a PD csoport kilengés értékeire (STIMULATION within factor: $F_{3-69}=0,396$; $p=0,76$).

A kombinált kilengés értéke (mely a négy részfeladat során mért kilengés értékek számtani közepe) nem különbözött szignifikánsan a PD csoport NON és BON állapota, illetve a kontroll csoport teljesítménye között ($p>0,04$ minden összehasonlításnál). Az adatokat a **19A. Ábra** szemlélteti.



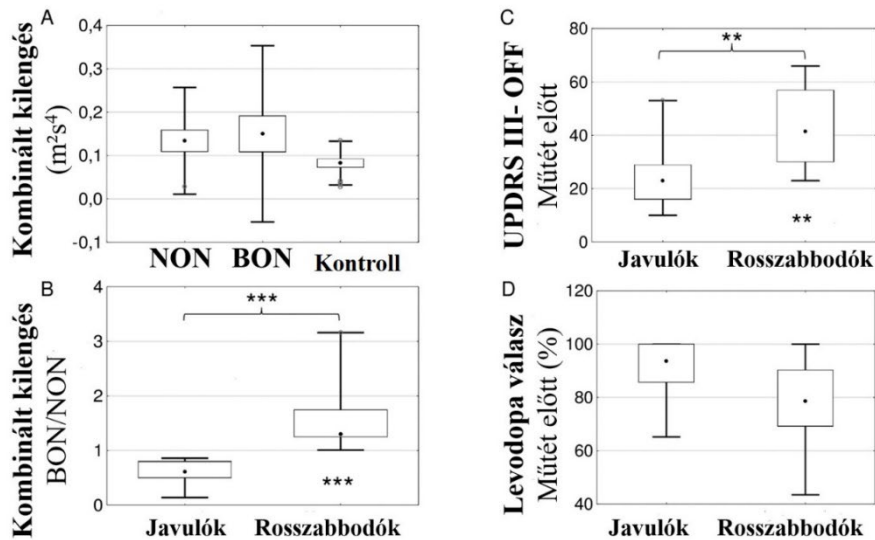
18. Ábra. A négy részfeladat során mért kilengésértékek a stimulációs helyzetekben. Box: átlag \pm szórás. OG: nyitott szemmel – szilárd talajon (eyes open-ground); CG: csukott szemmel – szilárd talajon (eyes closed-ground); OF: nyitott szemmel – párnán (eyes open-foam); CF: csukott szemmel – párnán (eyes closed-foam). Szignifikáns kapcsolatok: # illetve * jelöléssel.

4.2.2. A két alcsoport összehasonlítása

Két alcsoportra osztottuk a betegcsoportot a kombinált kilengés BON/NON hányados alapján, az 1. Alcsoport („Javulók”) azokat jelöli, akik esetében a hányados ≤ 1 (vagyis a stimuláció hatására a kilengésérték csökkent vagy nem változott), a 2. Alcsoportba („Rosszabbodók”) azon betegek kerültek, akiknél ez a hányados > 1 (vagyis a stimuláció hatására a kilengésérték növekedett). A két csoport esetében a kombinált kilengés érték szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$; **19B. Ábra**).

A műtét előtti mds-UPDRS III. pontszám szignifikánsan magasabb volt a Rosszabbodók, mint a Javulók alcsoportjában (**19C. Ábra**). A műtét előtti levodopaválasz 60% felett volt a Javulók között és 40% a Rosszabbodók alcsoportjában (a különbség

nem volt szignifikáns, **19D. Ábra**). A két alcsoport között nem volt szignifikáns különbség életkor, betegségstartam, a műtét óta eltelt idő, valamint sem a műtét előtti levodopaválasz sem a stimulációs hatékonyság esetében. A Rosszabbodók esetén a műtét előtti Hoehn-Yahr stadium magasabb volt, mint a Javulók értéke (**12. Táblázat**).

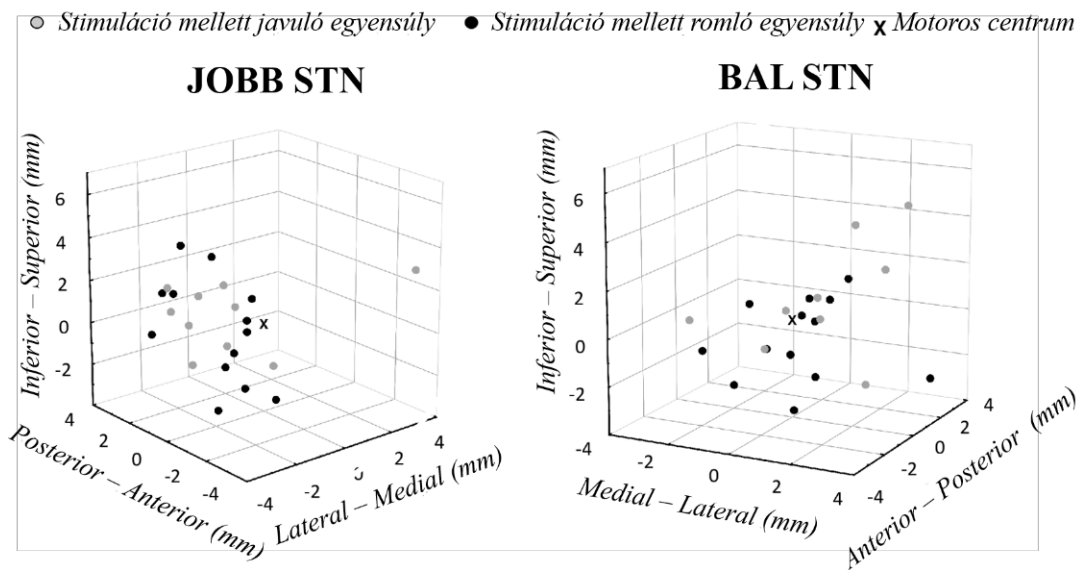


19. Ábra. A kombinált kilengésérték, a Parkinson-betegség tüneteinek súlyossága és a műtét előtti levodopaválasz kapcsolata. (A) A kombinált kilengés a PD-csoport BON és NON helyzetében és a kontroll csoportban. (B) BON/NON kombinált kilengés hányados, (C) Műtét előtti UPDRS III. pontszám és (D) Műtét előtti levodopaválasz a két alcsoportban (Pont: medián, box: 25-75. percentilis, vonalak: minimum és maximum)

Az aktív kontaktok esetén a dorzális STN középpontjától mért távolságot vizsgáltuk a tér három irányában. Szignifikáns különbséget csak a bal féltekében a Z-tengely esetében találtunk, mely összefüggés szerint a Rosszabbodók esetén a stimuláció inkább lefelé (inferior irányba) hatott (**12. Táblázat, 20. Ábra**).

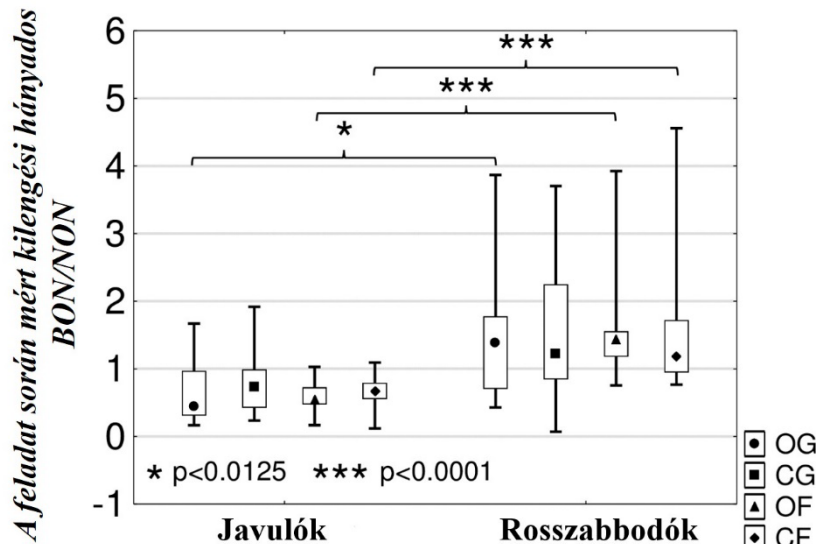
12. Táblázat. A klinikai és a stimulációs paraméterek értékei a két alcsoportban*(X tengely: mediolaterális, y tengely: anterior-poszterior, z tengely: szuperior-inferior)*

Változó	medián (IQR) Javulók/Roszzabbodók alcsoportja	Mann-Whitney U teszt, p érték
Életkor (év)	63(59-69)/65(63-69)	0,56
Betegségtartam (év)	13(11-18)/14(11-18)	0,88
Hoehn-Yahr stádium a műtét előtt	2,5(2,5-3)/3(3-3,5)	0,01
Hoehn-Yahr stádium egy évvel a műtét után	1(1-1,5)/1(1-1,5)	0,67
A műtét óta eltelt idő (hónapok)	26(16-55)/15(12-40)	0,09
Stimulációs hatékonyság a mérés idején (%)	67(63-83)/60(42-68)	0,08
Az aktív kontakt távolsága a dorzális STN centrumától a jobb féltekében (mm)		
x	0,47(-0,9-0,63)/ 1,31(-0,06-2,26)	0,23
y	-1,86(-2,52- -1,06)/ -1,75(-2,42- -0,22)	0,79
z	1,41(-0,75-1,61)/ 0,19(-1,37-1,37)	0,18
Az aktív kontakt távolsága a dorzális STN centrumától a bal féltekében (mm)		
x	1,19(0,35-2,75)/ 0,44(-0,42-1,99)	0,23
y	-1,05(-2,43- -0,58)/ -1,04(-2,04-0,56)	0,58
z	1,07(0,78-3)/ -0,55(-1,64-1,01)	0,04



20. Ábra. Az aktív kontaktok elhelyezkedése az egyes betegek esetében a referenciaponthoz képest. X tengely: mediális-laterális, y tengely: anterior-poszterior, z tengely: superior-inferior irány. Szürke: a Javulók, Fekete: a Rosszabbodók alcsoportjába tartozó betegek. Csillag: a dorzolaterális STN középpontja.

A négy alteszt során a BON/NON hányados nem különbözött a két alcsoportban, ugyanakkor a Rosszabbodó alcsoportban az értékek szélesebb határok között változtak, különösen a vizuális és adekvát szenzoros visszajelzések hiányában teljesítendő (CF) feladat esetében (*21. Ábra*).

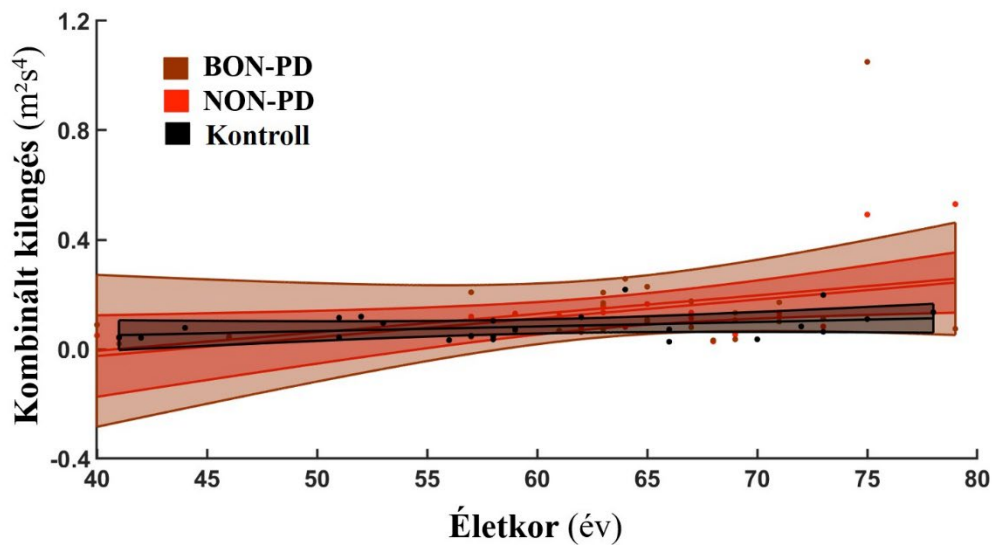


21. Ábra. BON/NON kilengés hányados szenzoros konfliktushelyzetben a két PD-alcsoportban. OG: nyitott szemmel – szilárd talajon (eyes-opened, ground); CG: csukott szemmel, szilárd talajon (eyes-closed, ground); OF: nyitott szemmel, párnán (eyes-opened, foam); CF: csukott szemmel – párnán (eyes-closed, foam). (Pont: medián, box: 25-75. percentilis, vonalak: minimum és maximum).

4.2.3. A predikciós analízis eredményei

4.2.3.1. Az életkor hatása a kombinált kilengésértékre

A PD csoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az életkor és a kombinált kilengésérték között (*22. Ábra*). A kontroll csoportban nem volt szignifikáns kapcsolat (BON-PD: $r = 0,312$, $p = 0,023$; NON-PD: $r = 0,246$, $p = 0,043$; HC: $r = 0,156$, $p = 0,465$). A fentiek miatt a prediktív elemzés során az életkort zavaró változónak tekintettük.



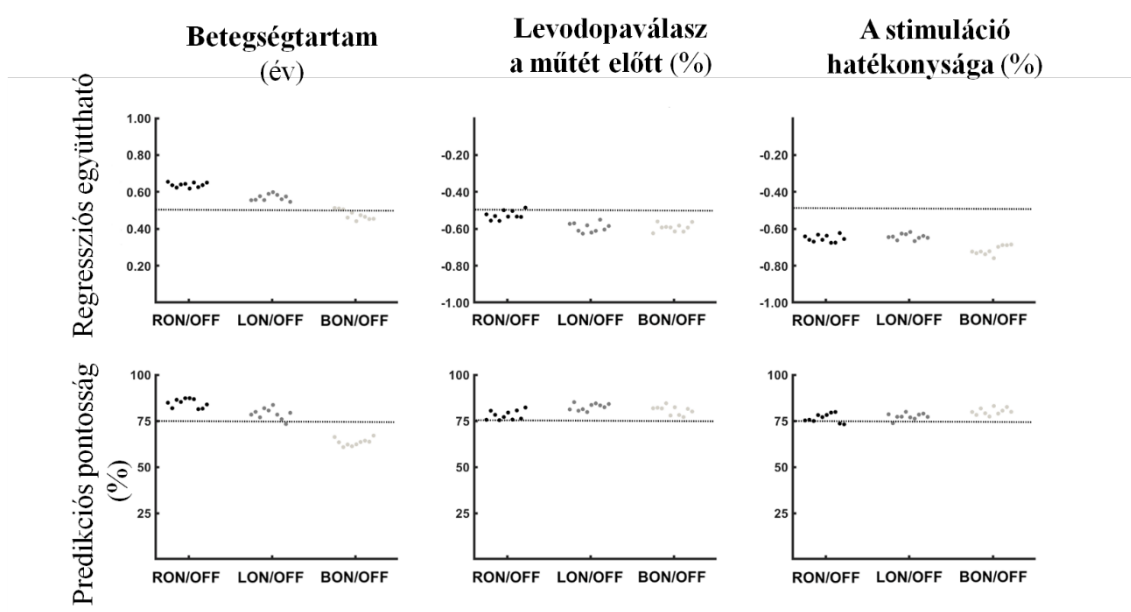
22. Ábra. Az életkor és a kombinált kilengés érték kapcsolata. Az életkor és a kombinált kilengés kapcsolatát mutató lineáris regresszió a PD-csoport esetén a stimuláció bekapcsolt állapotában (BON-PD) illetve stimuláció nélkül (NON-PD) állapotban, valamint a kontroll csoport esetén (Kontroll).

4.2.3.2. A klinikai paraméterek és az aktív kontakt helyzete

A regressziós együtthatókat és a predikciós pontosságot a **23. Ábra** szemlélteti, a görbe alatti területet a **13. Táblázat** mutatja. A betegségstadium, és az aktív kontakt helyzete alapján képzett kompozitérték a jobb félteke esetében a RON/NON, a bal félteke esetén a LON/NON kombinált kilengés hányados prediktorának bizonyult (regressziós együttható 0,65 illetve 0,58, $p < 0,001$). A preoperatív levodopaválasz és az aktív kontakt helyzete alapján végzett kompozitérték legerősebbnek a LON/NON kombinált kilengésérték, illetve a BON/NON kombinált kilengési hányados erős prediktorának bizonyult (regressziós együttható -0,61 és -0,72, $p < 0,001$).

13. Táblázat. A görbe alatti terület (AUC) a kompozitértékek kialakításakor, az első lépéstől kezdve. Az elektródlokalizáció és a betegségstartam (DD), a műtéti előtti levodopaválasz (PLR), illetve a stimulációs hatékonyság (SR) együttes predikciós szerepe az aktív kontakt helyzetével számítva, a keresztvalidációs eljárás során.

Betégstartam (DD)		Műtéti előtti levodopaválasz (PLR)		Stimulációs hatékonyság (SR)	
Kombináció	AUC	Kombináció	AUC	Kombináció	AUC
X+Y	0.46	X+Y	0.42	X+Y	0.37
Y+Z	0.42	Y+Z	0.38	Y+Z	0.38
X+Z	0.45	X+Z	0.36	X+Z	0.29
X+DD	0.47	X+PLR	0.38	X+SR	0.39
Y+DD	0.49	Y+PLR	0.41	Y+SR	0.42
Z+DD	0.42	Z+PLR	0.43	Z+SR	0.43
ED+DD	0.56	ED+PLR	0.54	ED+SR	0.58



23. Ábra. A predikciós együttható és a pontosság a betegségstartam, a levodopaválasz és a stimulációs hatékonyság esetén. Az SVR eredményeket külön tüntettük fel minden predikciós elemzésben résztvevő parameter esetén a jobb, illetve bal félteke, valamint mindkét féltekei elektród bekapcsolásakor (sorrendben: RON, LON, BON állapotok).

5. Megbeszélés

5.1. Kinesia tanulmány

Vizsgálatunk során az ellenoldali és a kétoldali szubtalamikus stimuláció szignifikánsan javította a vizsgált mozgások gyors alternáló mozgások frekvenciáját és amplitúdóját a stimuláció nélkül végzett mozgásokéhoz képest. Az ujjérintés és a pronáció-szupináció ritmicitása is javult ezekben a stimulációs helyzetekben.

A bradikinéziát jellemző paraméterek közül kettő, a sebességcsökkenés és amplitúdócsökkenés nem javultak a stimuláció hatására. Hasonló eredményt publikáltak korábban Espay és munkatársai a levodopa teszt során végzett vizsgálatuk kapcsán [244].

A betegcsoport minden mozgás- és stimulációs feltétel esetén alacsonyabb sebességgel és gyengébb ritmicitással teljesített, mint a kontroll csoport, főleg a proximális mozgások terén. A disztális és proximális mozgások amplitúdója elérte a kontroll személyekét kontralaterális és bilaterális stimuláció esetén, illetve a kombinációs terápiás helyzetben is.

A fentiek azt mutatják, hogy a proximális és disztális gyors alternáló mozgások sebessége, illetve főleg a proximális mozgások ritmicitása olyan módon és mértékben károsodott a Parkinson-betegek esetében, hogy sem a neurostimuláció sem a gyógyszeres kezelés nem képes a deficit teljes korrekciójára. Ez a feltevés megfelel Bastian és mtsai következtetésének, akik a felső végtaggal való gyors utánnnyúlás képességét vizsgálták szubtalamikus stimulációval kezelt Parkinson-betegek csoportjában [249]. Az ujjmozgások mind a sebessége, mind a diadokokinézis terén alulmaradtak a kontrollhoz, bilaterális stimulációval és levodopával kezelés kombinációja esetében is [250].

A korábbi tanulmányok elsősorban a bilaterális szubtalamikus stimulációt javasolják Parkinson-betegek esetében, ugyanakkor a féloldali beültetés is felmerül, idősebb betegek illetve kifejezetten aszimmetrikus tünettán esetében [251-254].

Saját kutatásunk során a (csak) azonos oldali stimuláció nem volt hatással sem a disztális, sem a proximális felső végtagi mozgások sebességére, amplitúdójára vagy ritmicitására. Ez megfelel a korábbi eredményeknek, amelyek szerint maximum 20

százalékot javít az azonos oldali végtagok mozgásán a stimuláció az OFF állapothoz képest [224].

A kontralaterális és a bilaterális szubtalamikus stimuláció a disztális mozgások sebességének és amplitúdójának javításában hasonlóan hatékonyak bizonyult. A proximális mozgások esetében azonban a sebesség és amplitúdó jelentős javulása kétoldali ingerléssel volt csak elérhető. A ritmicitás esetén a proximális és a disztális mozgások hasonlóképpen javultak a kontra- és a bilaterális stimuláció hatására. A bilaterális szubtalamikus stimuláció kedvezőbb hatású volt a kontralaterális stimulációhoz képest a proximális felső végtagi mozgásokra. Hasonló trendet egy korai kinematikai tanulmány során Tabbal és mtsai is publikáltak [67].

A fentiek magyarázata lehet, hogy a stimuláció ortodrom hatása a GPi-n és a substantia nigra pars reticulatán keresztül (a döntően kontralaterális innerváció mellett) az azonos oldali thalamus és agytörzs felé is vetül, beleértve a PPN területét [255]. Ez utóbbi szintén bilaterálisan projiciál, illetve kapcsolatban áll az ellenoldali PPN maggal is [107]. Feltételezik az STN stimuláció antidrom irányú hatását is a motoros kéregterületek felé, a kortikoszubtalamikus pályán keresztül [256].

A kortikoszubtalamikus pálya ipszilaterális lefutású, azonban a proximális izomzat ismerten bilaterális (kontralaterális dominanciájú) innervációban részesül a motoros kéregterületek, főleg a dorzális premotoros és a szupplementáris motoros kéreg felől [61-63]. Ugyanakkor a disztális izomzat főként a kontralaterális primer motoros kéreg felől kap beidegzést [63]. Figyelembe véve az STN anatómiai szerkezetét és a paralell működés elvét, mely a korikobazális ganglion alkörökre jellemző, feltehető, hogy a laterálisabb stimuláció antidrom úton hat a végtagok disztális területét innerváló primer motoros kéregterületekre.

A kortikoszubtalamikus rostok közül laterálisan helyezkednek el a primer motoros kéreg és a kaudális cinguláris régió felől érkezők [257], míg a szupplementer, premotoros és a rostrális cinguláris régiókból mediálisabban haladnak a pályák az STN felé [61, 62, 257]. Bár az SMA és a primer motoros kéreg felől érkező pályák részben konvergálnak a szubtalamikus magban, a laterálisan elhelyezkedő neuronok sokkal inkább a primer motoros kéregből érkező alkörhöz tartoznak, és főleg a disztális mozgások szabályozásában vesznek részt [55, 65].

5.2. DBS-Balance vizsgálat

5.2.1. Nyugalmi balansz az egyes feladatok során

A teljes betegcsoportot tekintve a kilengésértékek nem változtak szignifikánsan a stimulációs helyzet módosításával. Ugyanakkor a betegek egy részében javult, másik részükben romlott az egyensúly. A fentiek miatt a Javulók illetve Rosszabbodók alcsoportját külön is elemeztük.

A Rosszabbodók alcsoportjában magasabb preoperatív UPDRS III. pontszámot mértünk és a Hoehn-Yahr skála alapján betegségük előrehaladottabb volt, mint a Javulók alcsoportjában. Ez az eredmény amellet szól, hogy az egyensúlyzavar hátterében elsődlegesen a betegség progressziója áll.

A betegség tartam, a levodopaválasz és a stimulációs válasz az aktív kontakt lokalizációjával (targettól való eltéréssel) kombinálva előrejelezték az egyensúlyzavart. Ez az eredmény egybecseng más vizsgálatokkal, melyek a hosszabb betegség tartamot rizikófaktornak találták súlyosabb axiális tünetek szempontjából [205].

Mivel az öregedés ismert járulékos kockázati tényező az egyensúlyproblémák szempontjából, ezért az életkort zavaró tényezőként kezeltük a predikciós analízis során, így kiküszöbölve befolyásoló hatását a vizsgált csoportban [202, 237].

5.2.2. A levodopaválasz jelentősége

A preoperatív levodopa teszt során tapasztalt kedvezőbb hatás kisebb valószínűséggel társult stimuláció indukálta egyensúlyzavarhoz. A klinikai irányelvek szerint [9] az UPDRS III. skálán elért legalább 33%-os javulás szól a stimuláció várhatóan jó hatásfoka mellett [258], még inkább az 50%-ot elérő javulás jelez igazán kedvező kimenetelt [259, 260]. Ezek az adatok alátámasztják, hogy a komplex egyensúly szabályozási folyamat egyes komponensei megfelelő dopaminválaszhoz kötöttek [119, 191].

Mintánkban a Javulók esetén a preoperatív levodopaválasz minimum értéke 63%, a Rosszabbodók esetén 43% volt. Ez alapján azon betegeknél, akiknél a preoperatív

levodopaválasz az egyensúlyzavar szempontjából a szürkezónába esik, vagy súlyos motoros tünetek vannak, számítani lehet stimuláció indukálta egyensúlyzavarra. Hasonló elemzés a pallidáris stimulációban részesülő betegek körében [111, 188, 191] segíthetné az optimális célpont kiválasztását.

5.2.3. A stimuláció hatékonyságát befolyásoló tényezők

A stimuláció hatékonysága a levodopára adott választól, az aktív kontakt helyzetétől és a megfelelő programozástól függ [12, 261]. A kardinális motoros tünetek szempontjából az aktív kontakt dorzolaterális elhelyezkedést találták kedvezőbbnek [262]. A járás alatti egyensúly szempontjából a dorzális elhelyezkedés kedvezőbbnek bizonyult, mint a ventrális, egy 10 betegből álló csoportban Johnsen vizsgálatában [222]. Ugyanakkor McNeely és munkatársai 23 beteg vizsgálata során nem mértek hasonló különbséget a dinamikus egyensúly terén [223].

Saját vizsgálatunkban a Rosszabbodók alcsoportjában a bal féltekei elektród szignifikánsan ventrálisabban helyezkedett el, mint a Javulók esetében. Ez az eredmény összhangban áll az eddigi ismeretekkel, felvetve, hogy a ventrálisabb helyzet a PPN irányába haladó pályák stimulációja miatt felelhet ezért a mellékhatásért [263].

Ismert, hogy kétoldali stimuláció kedvezőbb hatású a tartási instabilitás szempontjából, mint az egyoldali ingerlés [224]. Ebben a vizsgálatban a betegeknél a kétoldali stimulációs elemeztük, a stimulációs feszültség különbség a két félteke között csekély volt (median: 0, IQR: 0-0.01); így elmondható, hogy az eredményeinket a stimuláció aszimmetriája nem befolyásolta.

5.2.4. A szenzoros konfliktushelyzet szerepe

Nyugalmi álló helyzetben illetve szenzoros konfliktushelyzetekben végeztünk kinematikai analízist az egyensúly-szabályozás stimulációval összefüggő zavarainak pontosabb megértése érdekében [129]. A témában Parkinson-betegek körében végzett

korábbi tanulmányok a vizuális dependencia fokozódását detektálták [237, 264], melyet a szubtalamikus stimuláció tovább fokoz [119]. A Rosszabbodók alcsoportjában a stimuláció kedvezőtlen hatása a legkifejezettebb az egyensúlyozó párnán végzett gyakorlatok esetén volt. Ez a proprioceptív dependencia fokozódását is alátámasztja.

A fentiek miatt több figyelmet érdemelnek a preoperatív kivizsgálás során azok a társbetegségek, amelyek hozzájárulhatnak a stimuláció-indukálta egyensúlyzavar kialakulásához a kompenzációs lehetőségek további szűkítésével.

5.2.5. Vizsgálatunk erősségei és korlátai

Tanulmányunk erősségei, hogy a balansz elemzésére összetett kimeneti változót használtunk, mely az egyes részfeladatokban nyújtott teljesítmény értékelése mellett átfogó becslést is lehetővé tett. Az eddigi vizsgálatoknál részletesebb klinikai adatelemzést végeztünk, és mértük ezek kölcsönhatását az aktív kontakt helyzetével. Az életkor szerepét megvizsgáltuk, és befolyásoló hatását a predikciós analízis során korigáltuk.

Az eddigi eszközös vizsgálatokhoz hasonló vagy nagyobb esetszámmal dolgoztunk, amely alcsoportok képzését is lehetővé tette. Ezzel együtt azonosítottunk a stimulációból az egyensúlyt tekintve potenciálisan profitáló, illetve stimuláció-indukálta egyensúlyzavar szempontjából veszélyeztetett betegeket.

Tanulmányunk korlátja, hogy csak nyugalmi helyzetben, illetve szenzoros konfliktushelyzetben mértük a kilengést. A komplex egyensúlyszabályozási folyamatnak és a zavarainak mélyebb megértéséhez, az egyensúly szabályozás további alrendszerait és a neurostimuláció ezekre gyakorolt hatását is szükséges lenne vizsgálni. Emellett nagyobb elemszámmal is előnyös lenne további vizsgálatokat végezni.

6. Következtetés

6.1. Kinesia tanulmány

Eredményeink alátámasztják, hogy a proximális felső végtagi mozgások esetében bilaterális szubtalamikus stimuláció szükséges az optimális hatás eléréséhez, míg a disztális mozgások esetén a kontralaterális stimuláció is kielégítő hatású lehet. Ezek az eredmények összhangban állnak azzal az anatómiai ténnyel, hogy a proximális mozgásokat inkább mindkét félteke, míg a disztális mozgásokat inkább az ellenoldali félteke szervezi.

A fentiek alapján a neurostimuláció hatását külön javasolt értékelni a proximális és disztális mozgások esetén.

6.2. DBS-Balance vizsgálat

Szubtalamikus stimulációval kezelt Parkinson-beteg csoportunkban a stimuláció eltérően hatott az egyensúly szabályozására az egyes betegek esetében. A hatást több tényező kölcsönhatása alakította ki.

Fiatalabb életkor, kevésbé súlyos motoros tünetek, illetve a preoperatív levodopa teszt során az UPDRS III. skálán mért legalább 60%-os javulás volt jellemző azon betegek alcsoportjára, akiknek egyensúlya nem rosszabbodott/javult a stimuláció hatására. A stimuláció-indukálta egyensúlyzavar ezek ellenkezőjével járt együtt. Vizsgálatunk során a betegség tartam, a preoperatív levodopára adott válasz, valamint a stimulációs hatékonyság bizonyultak olyan faktoroknak, melyek a legjobban előrejelezhetik a stimuláció hatását a statikus egyensúlyra.

A vizuális dependencia mellett a proprioceptív dependencia fokozódott az egyes részfeladatokban nyújtott teljesítmény alapján a teljes betegcsoportban, de főleg a stimulációval összefüggő egyensúlyzavarral jellemzett betegek körében.

Összességében az egyén szintjén a stimuláció indukálta egyensúlyzavar elsősorban a betegség előrehaladottabb állapotát jelezheti; a mechanizmusa pedig elsődlegesen a szenzoros integráció zavara lehet.

A fentieket a beteg kiválasztás, és a műtét előtti kivizsgálás során is fontos figyelembe venni. A szenzoros integrációt nehezítő társbetegségek szűrése és kezelése növelheti a stimuláció kedvező hatását az egyensúly szabályozására, illetve segíthet a rizikócsoportba tartozó személyek azonosításában. Emellett a betegség előrehaladtával speciális programozási technikák (pl. irányított stimuláció szegmentált kontaktokon keresztül, STN és GPi paralell stimulálása) válhat szükségessé.

7. Összefoglalás

Tanulmányaink során az előrehaladott Parkinson-betegség tüneti kezelésére alkalmazott szubthalamikus stimuláció hatását mértük a felső végtagi mozgásokra, illetve a statikus és dinamikus egyensúlyra.

A felső végtagi mozgások kinematikai vizsgálata során a szubthalamikus stimuláció javította a vizsgált gyors alternáló mozgások paramétereit; ugyanakkor a károsodásuk teljes kompenzálására az optimális gyógyszeres és stimulációs kezelés sem volt képes: a betegek teljesítménye főleg a ritmicitás terén maradt el az egészséges személyek értékeitől. Kimutattuk, hogy a proximális felső végtagi mozgások esetében bilaterális stimuláció szükséges az optimális hatáshoz, míg a disztális mozgások esetén a kontralaterális stimuláció is kielégítő lehet.

A szubthalamikus stimuláció a kinematikai eszközzel végzett szenzoros integrációs teszt során ellentmondásosan hatott a betegek kilengésértékére. A stimuláció-indukálta egyensúlyzavarra a hosszabb betegségtartam, a gyengébb műtét előtti levodopaválasz, illetve az alacsonyabb a stimulációs hatékonyság hajlamosított az aktív kontakt inferior helyzetével kombináltan. Igazoltuk a proprioceptív információk megnövekedett szerepét.

Eredményeink szempontokat tártak fel a szubthalamikus stimulációs kezelésre való kiválasztás és a műtét előtti kivizsgálás elvégzéséhez. Segítik a stimuláció-indukálta egyensúlyzavar szempontjából veszélyeztetett betegek azonosítását, műtét után speciális programozási technikák kiválasztását, illetve a tünet-orientált fizioterápia bevezetését.

8. Summary

The focus of our research was the effect of subthalamic stimulation on the upper limb movements and on the static and dynamic balance in Parkinson's disease, treated with bilateral subthalamic stimulation at least for one year.

Expectedly, the kinematic parameters of the rapid alternated upper limb movements improved due to the neurostimulation. However, the patient's values did not reach the values of the healthy control group, even with the combination of levodopa therapy and neurostimulation, mainly in case of the rhythmicity.

Besides the above, it was proved that bilateral stimulation is necessary for the optimal improvement of the proximal upper limb movements. In case of the distal movements, the effect of the contralateral stimulation was optimal enough.

During testing the static balance and sensory integration, an elevated role of the proprioceptive information was highlighted.

Combinations of clinical and anatomical factors could be defined that predict the positive or negative effect of the bilateral subthalamic stimulation on the sway values. Thus, longer disease duration or lower preoperative levodopa responsiveness or less effect of the stimulation on the UPDRS-III. score in combination with the inferior position of active contact could predict a stimulation-induced imbalance in our group of patients.

Our results provide new information on planning the appropriate multidisciplinary approach for patient management after DBS implantation.

Irodalomjegyzék

- [1] Marks WJ Jr. Deep Brain Stimulation Management. Cambridge University Press, Cambridge, 2015: 1-56. oldal, 78. oldal.
- [2] Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Lange M, German Deep Brain Stimulation Association. (2009) Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation [Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt*, 80: 646-655.
- [3] Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. (2019) Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord*, 34: 1795-1810.
- [4] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ Jr, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR. (2011) Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*, 68: 165.
- [5] Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, Foote KD. (2005) Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol*, 62: 1250-1255.
- [6] Farris S, Giroux M. (2013) Retrospective review of factors leading to dissatisfaction with subthalamic nucleus deep brain stimulation during long-term management. *Surg Neurol Int* 4: 69.
- [7] Shih LC, Tarsy D. (2007) Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 22: 2149-2155.
- [8] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55: 181-184.

- [9] Defer GL, Widner H, Marie RM, Rémy P, Levivier M. (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*, 14: 572-584.
- [10] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Halbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltete D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Kruger R, Pinsker MO, Amtage F, Regis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G, EARLYSTIM Study Group.(2013) Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 368: 610-622.
- [11] Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S. (2009) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol*, 256: 225-233.
- [12] Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. (2002) Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*, 59: 932-934.
- [13] Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, 125: 575-583.
- [14] Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Troster AI, Uitti R, Voon V. (2006) Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*, Suppl 14: S171-196.
- [15] Saint-Cyr JA, Trepanier LL. (2000) Neuropsychologic assessment of patients for movement disorder surgery. *Mov Disord*, 15: 771-783.
- [16] Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. (2002) Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: 1084-1085.

- [17] Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P. (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 834-839.
- [18] Stemper B, Beric A, Welsch G, Haendl T, Sterio D, Hilz MJ. (2006) Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology*, 67: 1781-1785.
- [19] Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR, Werdelin L. (2007) Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord*, 22: 220-225.
- [20] Borgohain R, Kandadai RM, Jabeen A, Kannikannan MA. (2012) Nonmotor outcomes in Parkinson's disease: is deep brain stimulation better than dopamine replacement therapy? *Ther Adv Neurol Disord*, 5: 23-41.
- [21] Marques A, Chassin O, Morand D, Pereira B, Debilly B, Derost P, Ulla M, Lemaire JJ, Durif F. (2013) Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: A crossover randomized trial. *Neurology*, 81: 633-640.
- [22] Almeida L, Deeb W, Spears C, Opri E, Molina R, Martinez-Ramirez D, Gunduz A, Hess CW, Okun MS. (2017) Current Practice and the Future of Deep Brain Stimulation Therapy in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*, 37: 205-214.
- [23] Morishita T, Rahman M, Foote KD, Fargen KM, Jacobson CEt, Fernandez HH, Rodriguez RL, Malaty IA, Bowers D, Hass CJ, Katayama Y, Yamamoto T, Okun MS. (2011) DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist*, 17: 263-268.
- [24] Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. (2002) Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, 58: 396-401.
- [25] Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie MN, Chanalet S, Robert P, Paquis P. (2004) Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-

compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg*, 100: 1084-1086.

[26] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ, CSP 468 Study Group. (2010) Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 362: 2077-2091.

[27] Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, Johansson F, Johnels B, Meyerson BA, N'Guyen JP, Pinter M, Pollak P, von Raison F, Rehncrona S, Speelman JD, Sydow O, Benabid AL. (2008) Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 694-699.

[28] Ondo WG, Bronte-Stewart H. (2005) The North American survey of placement and adjustment strategies for deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*, 83: 142-147.

[29] Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. (2000) Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, 92: 615-625.

[30] Cuny E, Guehl D, Burbaud P, Gross C, Dousset V, Rougier A. (2002) Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target: the role of electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, 97: 591-597.

[31] Malinova V, Pinter A, Dragaescu C, Rohde V, Trenkwalder C, Sixel-Döring F, von Eckardstein KL. (2020) The role of intraoperative microelectrode recording and stimulation in subthalamic lead placement for Parkinson's disease. *PLoS One*, 15: e0241752.

- [32] Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. (2002) Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: S145-149.
- [33] Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, Benabid AL. (2002) Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: S155-161.
- [34] Uitti RJ, Tsuboi Y, Pooley RA, Putzke JD, Turk MF, Wszolek ZK, Witte RJ, Wharen RE Jr. (2002) Magnetic resonance imaging and deep brain stimulation. *Neurosurgery*, 51: 1423-1428; discussion 1428-1431.
- [35] Larson PS, Richardson RM, Starr PA, Martin AJ. (2008) Magnetic resonance imaging of implanted deep brain stimulators: experience in a large series. *Stereotact Funct Neurosurg*, 86: 92-100.
- [36] Montgomery EB Jr, Gale JT. (2008) Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev*, 32: 388-407.
- [37] Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*, 23: 1916-1923.
- [38] Yu H, Sternad D, Corcos DM, Vaillancourt DE. (2007) Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 35: 222-233.
- [39] Montgomery EB Jr. (2004) Dynamically Coupled, High-Frequency Reentrant, Non-linear Oscillators Embedded in Scale-Free Basal Ganglia-Thalamic-Cortical Networks Mediating Function and Deep Brain Stimulation Effects. *Nonlinear Studies*, 11: 385-421.
- [40] Montgomery EB Jr. (2007) Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal. *Parkinsonism Relat Disord*, 13: 455-465.
- [41] Huang H, Watts RL, Montgomery EB Jr. (2014) Effects of deep brain stimulation frequency on bradykinesia of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29: 203-206.

- [42] Devaluez M, Tir M, Krystkowiak P, Aubignat M, Lefranc M. (2020) Selection of deep brain stimulation contacts using volume of tissue activated software following subthalamic nucleus stimulation. *J Neurosurg*, 23: 1-8.
- [43] Deli G, Balas I, Nagy F, Balazs E, Janszky J, Komoly S, Kovacs N. (2011) Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, 17: 50-54.
- [44] Nguyen TAK, Djilas M, Nowacki A, Mercanzini A, Schüpbach M, Renaud P, Pollo C. (2019) Analysis of patient-specific stimulation with segmented leads in the subthalamic nucleus. *PLoS One*, 14: e0217985.
- [45] Yeoh TY, Manninen P, Kalia SK, Venkatraghavan L. (2017) Anesthesia considerations for patients with an implanted deep brain stimulator undergoing surgery: a review and update. *Can J Anaesth*, 64: 308-319.
- [46] Koeglsperger T, Palleis C, Hell F, Mehrkens JH, Bötzel K (2019) Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Front Neurol*, 10: 410.
- [47] Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. (2002) Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord*, 17: Suppl 3, S181-187.
- [48] Volkmann J, Moro E, Pahwa R. (2006) Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 21: Suppl 14, S284-289.
- [49] Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23: 837-844.
- [50] Szirmai I. (2017) *Neurológia. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2017: 85. oldal*
- [51] Nambu A. (2011) Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat*, 5: 26.
- [52] Hoover JE, Strick PL. (1993) Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*, 259: 819-821.

- [53] Percheron G, Filion M. (1991) Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci*, 14: 55-59.
- [54] Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. (2005) Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Brain Res Rev*, 48: 112-128.
- [55] Nambu A, Tokuno H, Takada M. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, 43: 111-117.
- [56] Lenz FA, Dostrovsky JO, Tasker RR, Yamashiro K, Kwan HC, Murphy JT. (1988) Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: somatosensory responses. *J Neurophysiol*, 59: 299-316.
- [57] Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. (2009) The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol*, 215: 20-28.
- [58] Picard N, Strick PL. (2001) Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol*, 11: 663-672.
- [59] Takada M, Nambu A, Hatanaka N, Tachibana Y, Miyachi S, Taira M, Inase M. (2004) Organization of prefrontal outflow toward frontal motor-related areas in macaque monkeys. *Eur J Neurosci*, 19: 3328-3342.
- [60] Tokuno H, Inase M, Nambu A, Akazawa T, Miyachi S, Takada M. (1999) Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey primary motor cortex. *Neurosci Lett*, 269: 33-36.
- [61] Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M. (1997) Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci Lett*, 239: 13-16.
- [62] Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M. (1999) Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Res*, 833: 191-201.

- [63] Montgomery LR, Herbert WJ, Buford JA. (2013) Recruitment of ipsilateral and contralateral upper limb muscles following stimulation of the cortical motor areas in the monkey. *Exp Brain Res*, 230: 153-164.
- [64] McFarland NR, Haber SN. (2000) Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *J Neurosci*, 20: 3798-3813.
- [65] Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. (2006) Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res*, 56: 300-308.
- [66] Agostino R, Dinapoli L, Modugno N, Iezzi E, Gregori B, Esposito V, Romanelli P, Berardelli A. (2008) Ipsilateral sequential arm movements after unilateral subthalamic deep-brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23: 1718-1724.
- [67] Tabbal SD, Ushe M, Mink JW, Revilla FJ, Wernle AR, Hong M, Karimi M, Perlmutter JS. (2008) Unilateral subthalamic nucleus stimulation has a measurable ipsilateral effect on rigidity and bradykinesia in Parkinson disease. *Exp Neurol*, 211: 234-242.
- [68] Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci*, 16: 2671-2683.
- [69] Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N. (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol*, 84: 289-300.
- [70] Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. (1994) The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol*, 72: 494-506.
- [71] Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM. (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol*, 73: 1234-1252.
- [72] Tepper JM, Wilson CJ, Koós T. (2008) Feedforward and feedback inhibition in neostriatal GABAergic spiny neurons. *Brain Res Rev*, 58: 272-281.

- [73] Graybiel AM. (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 13: 244-254.
- [74] Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A. (2020) Cortical Control of Subthalamic Neuronal Activity through the Hyperdirect and Indirect Pathways in Monkeys. *J Neurosci*, 40: 7451-7463.
- [75] Galvan A, Wichmann T. (2008) Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*, 119: 1459-1474.
- [76] Hassani OK, Mouroux M, Féger J. (1996) Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience*, 72: 105-115.
- [77] Chu HY, McIver EL, Kovaleski RF, Atherton JF, Bevan MD. (2017) Loss of Hyperdirect Pathway Cortico-Subthalamic Inputs Following Degeneration of Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron*, 95: 1306-1318.e1305.
- [78] Borgognon S, Cottet J, Badoud S, Bloch J, Brunet JF, Rouiller EM. (2020) Cortical Projection From the Premotor or Primary Motor Cortex to the Subthalamic Nucleus in Intact and Parkinsonian Adult Macaque Monkeys: A Pilot Tracing Study. *Front Neural Circuits*, 14: 528993.
- [79] Mathai A, Ma Y, Paré JF, Villalba RM, Wichmann T, Smith Y. (2015) Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain*, 138: 946-962.
- [80] Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MR, Gilman S, Albin RL, Frey KA. (2012) Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32: 1609-1617.
- [81] Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL. (2009) History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, 73: 1670-1676.
- [82] Collomb-Clerc A, Welter ML. (2015) Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin*, 45: 371-388.

- [83] Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH. (1981) Locomotor control in macaque monkeys. *Brain*, 104: 647-663.
- [84] Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. (2004) Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Exp Brain Res*, 157: 303-314.
- [85] Mori F, Okada KI, Nomura T, Kobayashi Y. (2016) The Pedunculopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Front Neuroanat*, 10: 109.
- [86] Bostan AC, Dum RP, Strick PL. (2010) The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 8452-8456.
- [87] Bostan AC, Strick PL. (2010) The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev*, 20: 261-270.
- [88] Mori S, Matsuyama K, Mori F, Nakajima K. (2001) Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. *Adv Neurol*, 87: 25-40.
- [89] Kobayashi Y, Okada K. (2007) Reward prediction error computation in the pedunculopontine tegmental nucleus neurons. *Ann N Y Acad Sci*, 1104: 310-323.
- [90] Suzuki Y, Nomura T, Casadio M, Morasso P. (2012) Intermittent control with ankle, hip, and mixed strategies during quiet standing: a theoretical proposal based on a double inverted pendulum model. *J Theor Biol*, 310: 55-79.
- [91] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. (2001) Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*, 14: 1186-1192.
- [92] Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S. (2008) Role of the prefrontal cortex in human balance control. *Neuroimage*, 43: 329-336.
- [93] Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. (2003) Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci*, 6: 968-973.

- [94] Fleury V, Pollak P, Gere J, Tommasi G, Romito L, Combescure C, Bardinet E, Chabardes S, Momjian S, Krainik A, Burkhard P, Yelnik J, Krack P. (2016) Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait. *Mov Disord*, 31: 1389-1397.
- [95] Sherman D, Fuller PM, Marcus J, Yu J, Zhang P, Chamberlin NL, Saper CB, Lu J. (2015) Anatomical Location of the Mesencephalic Locomotor Region and Its Possible Role in Locomotion, Posture, Cataplexy, and Parkinsonism. *Front Neurol*, 6: 140.
- [96] Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Kayama Y, Koyama Y. (2005) Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol*, 568: 1003-1020.
- [97] Grabli D, Karachi C, Folgoas E, Monfort M, Tande D, Clark S, Civelli O, Hirsch EC, Francois C. (2013) Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems. *J Neurosci*, 33: 11986-11993.
- [98] Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T. (1999) Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 46: 62-69.
- [99] Litvan I, Blesa R, Clark K, Nichelli P, Atack Jr, Mouradian MM, Grafman J, Chase TN. (1994) Pharmacological evaluation of the cholinergic system in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 36: 55-61.
- [100] Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Albin RL, Muller ML. (2013) Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology*, 81: 1611-1616.
- [101] Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. (2011) The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26: 2496-2503.
- [102] Barbosa AF, Chen J, Freitag F, Valente D, Souza CO, Voos MC, Chien HF. (2016) Gait, posture and cognition in Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*, 10: 280-286.

- [103] Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Constantine GM, Scott PJ, Albin RL, Muller ML. (2014) Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Mov Disord*, 29: 1118-1124.
- [104] Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. (2013) Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, 136: 1204-1215.
- [105] Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB. (2013) Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain*, 136: 2405-2418.
- [106] Muller ML, Albin RL, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Frey KA, Bohnen NI. (2013) Thalamic cholinergic innervation and postural sensory integration function in Parkinson's disease. *Brain*, 136: 3282-3289.
- [107] Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J. (2011) Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Front Neuroanat*, 5: 22.
- [108] Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. (2008) The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil*, 30: 1205-1212.
- [109] Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tande D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker HP, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, Francois C. (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*, 120: 2745-2754.
- [110] Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN. (1995) Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 46: 15-31.
- [111] St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Hogarth P, Burchiel KJ, Horak FB. (2014) The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29: 949-953.

- [112] Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. (2003) Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 84: 1669-1674.
- [113] Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. (2011) Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. *Parkinsonism Relat Disord*, 17: 166-171.
- [114] Valkovic P, Brozova H, Botzel K, Ruzicka E, Benetin J. (2008) Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord*, 23: 1453-1457.
- [115] Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, Ruzicka E, Goetz C, Stebbins G, Martinez-Martin P, Schrag A. (2016) Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, 31: 1342-1355.
- [116] Hubble RP, Naughton GA, Silburn PA, Cole MH. (2015) Wearable sensor use for assessing standing balance and walking stability in people with Parkinson's disease: a systematic review. *PLoS One*, 10: e0123705.
- [117] Fahn S. *Principles and Practices of Movement Disorders*. Elsevier, Edinburgh, 2011: 241-250. oldal
- [118] Winter DA. *The Biomechanics and Motor Control of Human Gait: Normal, Elderly and Pathological*, University of Waterloo Press, Waterloo, 1991.
- [119] Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. (2013) Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28: 1474-1482.
- [120] di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, De Liso A, Shah SA, Ricci L, Di Lazzaro V. (2020) Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. *Sensors (Basel)*, 20: 3259.
- [121] Nashner LM, Peters JF. (1990) Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurol Clin*, 8: 331-349.

- [122] Ford-Smith CD, Wyman JF, Elswick RK Jr, Fernandez T, Newton RA. (1995) Test-retest reliability of the sensory organization test in noninstitutionalized older adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 76: 77-81.[112]
- [123] Dicharry J. (2010) Kinematics and kinetics of gait: from lab to clinic. *Clin Sports Med*, 29: 347-364.
- [124] Horak FB, Mancini M. (2013) Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord*, 28: 1544-1551.
- [125] Godinho C, Domingos J, Cunha G, Santos AT, Fernandes RM, Abreu D, Goncalves N, Matthews H, Isaacs T, Duffen J, Al-Jawad A, Larsen F, Serrano A, Weber P, Thoms A, Sollinger S, Graessner H, Maetzler W, Ferreira JJ. (2016) A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*, 13: 24.
- [126] González I, López-Nava IH, Fontecha J, Muñoz-Meléndez A, Pérez-SanPablo AI, Quiñones-Urióstegui I. (2016) Comparison between passive vision-based system and a wearable inertial-based system for estimating temporal gait parameters related to the GAITRite electronic walkway. *J Biomed Inform*, 62: 210-223.
- [127] Mancini M, King L, Salarian A, Holmstrom L, McNames J, Horak FB. (2011) Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *J Bioeng Biomed Sci*, Suppl 1: 007.
- [128] Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. (2011) Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17: 557-562.
- [129] Mancini M, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, King L, Chiari L, Horak FB. (2012) ISway: a sensitive, valid and reliable measure of postural control. *J Neuroeng Rehabil*, 9: 59.
- [130] Mancini M, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, Nutt JG, Chiari L, Horak FB. (2012) Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study. *Gait Posture*, 36: 471-476.

- [131] Rocchi L, Chiari L, Horak FB. (2002) Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73: 267-274.
- [132] Freeman L, Gera G, Horak FB, Blackinton MT, Besch M, King L. (2018) Instrumented Test of Sensory Integration for Balance: A Validation Study. *J Geriatr Phys Ther*, 41: 77-84.
- [133] Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. (2001) Classification, diagnosis, and etiology of gait disorders. *Adv Neurol*, 87: 119-133.
- [134] Salarian A, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Aminian K. (2010) iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 18: 303-310.
- [135] Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. (2003) Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci*, 212: 47-53.
- [136] Lamoth CJ, van Deudekom FJ, van Campen JP, Appels BA, de Vries OJ, Pijnappels M. (2011) Gait stability and variability measures show effects of impaired cognition and dual tasking in frail people. *J Neuroeng Rehabil*, 8: 2.
- [137] Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. (2013) Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsons Dis*, 2013: 906274.
- [138] Kim S, Horak FB, Carlson-Kuhta P, Park S. (2009) Postural feedback scaling deficits in Parkinson's disease. *J Neurophysiol*, 102: 2910-2920.
- [139] Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, Weiner WJ. (2008) The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord*, 23: 790-796.
- [140] Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. (2009) Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24: 377-385.

- [141] Rinalduzzi S, Trompetto C, Marinelli L, Alibardi A, Missori P, Fattapposta F, Pierelli F, Curra A. (2015) Balance dysfunction in Parkinson's disease. *Biomed Res Int*, 2015: 434683.
- [142] Peterka RJ. (2018) Sensory integration for human balance control. *Handb Clin Neurol*, 159: 27-42.
- [143] Peterka RJ, Benolken MS. Role of somatosensory and vestibular cues in attenuating visually-induced human postural sway. In: Woollacott M, Horak F (eds), *Posture and gait: control mechanisms*, vol 1. University of Oregon Books, Portland, 1992: 272–275.
- [144] Bronstein AM, Hood JD, Gresty MA, Panagi C. (1990) Visual control of balance in cerebellar and parkinsonian syndromes. *Brain*, 113: 767-779.
- [145] Poizner H, Feldman AG, Levin MF, Berkinblit MB, Hening WA, Patel A, Adamovich SV. (2000) The timing of arm-trunk coordination is deficient and vision-dependent in Parkinson's patients during reaching movements. *Exp Brain Res*, 133: 279-292.
- [146] Armstrong RA. (2011) Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011: 908306.
- [147] Pastor MA, Day BL, Marsden CD. (1993) Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain*, 116:1177-1190.
- [148] Tagliabue M, Ferrigno G, Horak F. (2009) Effects of Parkinson's disease on proprioceptive control of posture and reaching while standing. *Neuroscience*, 158: 1206-1214.
- [149] Wright WG, Gurfinkel V, King L, Horak F. (2007) Parkinson's disease shows perceptuomotor asymmetry unrelated to motor symptoms. *Neurosci Lett*, 417: 10-15.
- [150] Wright WG, Gurfinkel VS, King LA, Nutt JG, Cordo PJ, Horak FB. (2010) Axial kinesthesia is impaired in Parkinson's disease: effects of levodopa. *Exp Neurol*, 225: 202-209.
- [151] Maki BE, McIlroy WE. (1997) The role of limb movements in maintaining upright stance: the "change-in-support" strategy. *Phys Ther*, 77: 488-507.

- [152] Horak FB, Frank J, Nutt J. (1996) Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol*, 75: 2380-2396.
- [153] King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. (2010) Preparation for compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 91: 1332-1338.
- [154] Horak FB, Nashner LM. (1986) Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, 55: 1369-1381.
- [155] Beckley DJ, Bloem BR, Remler MP. (1993) Impaired scaling of long latency postural reflexes in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89: 22-28.
- [156] Schieppati M, Nardone A. (1991) Free and supported stance in Parkinson's disease. The effect of posture and 'postural set' on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease. *Brain*, 114 :1227-1244.
- [157] Scholz E, Diener HC, Noth J, Friedemann H, Dichgans J, Bacher M. (1987) Medium and long latency EMG responses in leg muscles: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50: 66-70.
- [158] Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. (1992) Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci*, 111: 46-58.
- [159] Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. (2008) Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 23: 450-458.
- [160] Horak FB, Diener HC, Nashner LM. (1989) Influence of central set on human postural responses. *J Neurophysiol*, 62: 841-853.
- [161] Chong RK, Horak FB, Frank J, Kaye J. (1999) Sensory organization for balance: specific deficits in Alzheimer's but not in Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54: M122-128.

- [162] Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. (1997) Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord*, 12: 206-215.
- [163] Massion J. (1992) Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol*, 38: 35-56.
- [164] Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. (2009) Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol*, 215: 334-341.
- [165] Mesure S, Azulay JP, Pouget J, Amblard B. (1999) Strategies of segmental stabilization during gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 129: 573-581.
- [166] Franzen E, Paquette C, Gurfinkel VS, Cordo PJ, Nutt JG, Horak FB. (2009) Reduced performance in balance, walking and turning tasks is associated with increased neck tone in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 219: 430-438.
- [167] Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG. (1999) Are automatic postural responses in patients with Parkinson's disease abnormal due to their stooped posture? *Exp Brain Res*, 124: 481-488.
- [168] Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, Bloem BR. (2011) Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 10: 538-549.
- [169] Winter DA, Patla AE, Frank JS, Walt SE. (1990) Biomechanical walking pattern changes in the fit and healthy elderly. *Phys Ther*, 70: 340-347.
- [170] Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. (2010) The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 171-176.
- [171] Palmisano C, Brandt G, Pozzi NG, Leporini A, Maltese V, Canessa A, Volkmann J, Pezzoli G, Frigo CA, Isaias IU. (2019) Sit-to-walk performance in Parkinson's disease: A comparison between faller and non-faller patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 63: 140-146.

- [172] Bauby CE, Kuo AD. (2000) Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech*, 33: 1433-1440.
- [173] Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. (2012) A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis*, 2012: 918719.
- [174] Morris M, Iansek R, Smithson F, Huxham F. (2000) Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait Posture*, 12: 205-216.
- [175] Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. (2011) On the nature of fear of falling in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 24: 219-228.
- [176] Adkin AL, Frank JS, Carpenter MG, Peysar GW. (2002) Fear of falling modifies anticipatory postural control. *Exp Brain Res*, 143: 160-170.
- [177] Reelick MF, van Iersel MB, Kessels RP, Rikkert MG. (2009) The influence of fear of falling on gait and balance in older people. *Age Ageing*, 38: 435-440.
- [178] Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, Mayorga LM. (2005) Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60: 1304-1309.
- [179] Palakurthi B, Burugupally SP. (2019) Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sci*, 9: 239.
- [180] Cossu G, Pau M. (2017) Subthalamic nucleus stimulation and gait in Parkinson's Disease: a not always fruitful relationship. *Gait Posture*, 52: 205-210.
- [181] Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. (1993) Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 149: 175-176.
- [182] Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. (2003) Five-year follow-

up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 349: 1925-1934.

[183] Potter-Nerger M, Volkman J. (2013) Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28: 1609-1615.

[184] Johnsen EL. (2011) Gait and postural instability in Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Dan Med Bull*, 58: B4334.

[185] Rocchi L, Chiari L, Cappello A, Gross A, Horak FB. (2004) Comparison between subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for postural performance in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 19: 172-183.

[186] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ, Group CSPS. (2010) Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 362: 2077-2091.

[187] Shivitz N, Koop MM, Fahimi J, Heit G, Bronte-Stewart HM. (2006) Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not. *Mov Disord*, 21: 1088-1097.

[188] St George RJ, Carlson-Kuhta P, Burchiel KJ, Hogarth P, Frank N, Horak FB. (2012) The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg*, 116: 1347-1356.

[189] Scholten M, Klemm J, Heilbronn M, Plewnia C, Bloem BR, Bunjes F, Kruger R, Gharabaghi A, Weiss D. (2017) Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 8: 543.

[190] Szlufik S, Kloda M, Friedman A, Potrzebowska I, Gregier K, Mandat T, Przybyszewski A, Dutkiewicz J, Figura M, Habela P, Koziorowski D. (2018) The Neuromodulatory Impact of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Gait and Postural Instability in Parkinson's Disease Patients: A Prospective Case Controlled Study. *Front Neurol*, 9: 906.

- [191] St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. (2010) A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*, 75: 1292-1299.
- [192] Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, Kim SE, Lee HH, Kim YP, Kim CJ. (2007) Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett*, 423: 12-17.
- [193] Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, Hogg E, Bremmer S, Meshul CK, Jakowec MW. (2004) Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J Neurosci Res*, 77: 378-390.
- [194] Lubik S, Fogel W, Tronnier V, Krause M, Konig J, Jost WH. (2006) Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*, 113: 163-173.
- [195] Carpinella I, Crenna P, Marzegan A, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Ferrarin M. (2007) Effect of L-dopa and subthalamic nucleus stimulation on arm and leg swing during gait in Parkinson's Disease. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007: 6665-6668.
- [196] Rizzone M, Ferrarin M, Pedotti A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Tavella A, Torre E, Recalcati M, Melcarne A, Lopiano L. (2002) High-frequency electrical stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: kinetic and kinematic gait analysis. *Neurol Sci, Suppl 2*: S103-104.
- [197] Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, Welter ML. (2009) Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 132: 172-184.
- [198] Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M, Ferrarin M. (2006) Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 172: 519-532.

- [199] Hausdorff JM, Gruendlinger L, Scollins L, O'Herron S, Tarsy D. (2009) Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24: 1688-1692.
- [200] Horak FB, Shupert CL, Mirka A. (1989) Components of postural dyscontrol in the elderly: a review. *Neurobiol Aging*, 10: 727-738.
- [201] Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. (2013) Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28: 1250-1256.
- [202] Judge JO, King MB, Whipple R, Clive J, Wolfson LI. (1995) Dynamic balance in older persons: effects of reduced visual and proprioceptive input. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50: M263-270.
- [203] Liaw MY, Chen CL, Pei YC, Leong CP, Lau YC. (2009) Comparison of the static and dynamic balance performance in young, middle-aged, and elderly healthy people. *Chang Gung Med J*, 32: 297-304.
- [204] Whipple R, Wolfson L, Derby C, Singh D, Tobin J. (1993) Altered sensory function and balance in older persons. *J Gerontol*, 48: 71-76.
- [205] Levy G, Louis ED, Cote L, Perez M, Mejia-Santana H, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Marder K. (2005) Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 62: 467-472.
- [206] Camicioli R, Majumdar SR. (2010) Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without Parkinson's disease: 1-Year Prospective Cohort Study. *Gait Posture*, 32: 87-91.
- [207] Halmi Z, Dinya E, Mally J. (2019) Destroyed non-dopaminergic pathways in the early stage of Parkinson's disease assessed by posturography. *Brain Res Bull*, 152: 45-51.
- [208] De la Casa-Fages B, Alonso-Frech F, Grandas F. (2017) Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on balance in Parkinson's disease: A static posturographic analysis. *Gait Posture*, 52: 374-380.

- [209] Schlenstedt C, Gavriiliuc O, Bosse K, Wolke R, Granert O, Deuschl G, Margraf NG. (2019) The Effect of Medication and Deep Brain Stimulation on Posture in Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 10: 1254.
- [210] Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, McNames J, Horak F. (2010) Objective measurement of dyskinesia in Parkinson's disease using a force plate. *Mov Disord*, 25: 602-608.
- [211] Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Charness AL, Fernandez AL, Collins RL, Baker J, Lai EC, Protas EJ. (2011) Gait variability in Parkinson's disease: influence of walking speed and dopaminergic treatment. *Neurol Res*, 33: 959-964.
- [212] Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Lai EC, Protas EJ. (2011) Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 29: 247-252.
- [213] Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. (2012) Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg*, 117: 1141-1149.
- [214] Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Collins RL, Protas EJ. (2016) Gait variability in Parkinson's disease: levodopa and walking direction. *Acta Neurol Scand*, 134: 83-86.
- [215] Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. (1996) Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 11: 509-521.
- [216] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD. (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301: 63-73.
- [217] Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, Lanotte M, Recalcati M, Pedotti A, Lopiano L. (2005) Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 160: 517-527.

- [218] Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, Weinert D, Pfister G, Muller D, Mehdorn HM, Deuschl G, Volkmann J. (2004) Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19: 1050-1054.
- [219] Wodarg F, Herzog J, Reese R, Falk D, Pinsker MO, Steigerwald F, Jansen O, Deuschl G, Mehdorn HM, Volkmann J. (2012) Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov Disord*, 27: 874-879.
- [220] Adams C, Keep M, Martin K, McVicker J, Kumar R. (2011) Acute induction of levodopa-resistant freezing of gait upon subthalamic nucleus electrode implantation. *Parkinsonism Relat Disord*, 17: 488-490.
- [221] Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, Ducati A, Lanotte M. (2007) Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci*, 258: 99-103.
- [222] Johnsen EL, Sunde N, Mogensen PH, Ostergaard K. (2010) MRI verified STN stimulation site--gait improvement and clinical outcome. *Eur J Neurol*, 17 746-753.
- [223] McNeely ME, Hershey T, Campbell MC, Tabbal SD, Karimi M, Hartlein JM, Lugar HM, Revilla FJ, Perlmutter JS, Earhart GM. (2011) Effects of deep brain stimulation of dorsal versus ventral subthalamic nucleus regions on gait and balance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 1250-1255.
- [224] Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. (1999) Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*, 53: 561-566.
- [225] Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, Volkmann J, Deuschl G. (2011) Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord*, 26: 844-851.
- [226] Defebvre LJ, Krystkowiak P, Blatt JL, Duhamel A, Bourriez JL, Perina M, Blond S, Guieu JD, Destee A. (2002) Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: 76-83.

- [227] Takakusaki K. (2013) Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord*, 28: 1483-1491.
- [228] Mori S. (1987) Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog Neurobiol*, 28: 161-195.
- [229] Piallat B, Chabardes S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, Bardinet E, Ferraye M, Debu B, Krack P, Yelnik J, Pollak P, Benabid AL. (2009) Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience*, 158: 1201-1205.
- [230] Valdeoriola F, Munoz E, Rumia J, Roldan P, Camara A, Compta Y, Marti MJ, Tolosa E. (2019) Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*, 60: 153-157.
- [231] Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, Destee A. (1996) Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 53: 898-903.
- [232] Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Hellscher RJ, Binder H. (1999) Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius affect postural control and locomotion in Parkinson's disease? *Mov Disord*, 14: 958-963.
- [233] Wu T, Hallett M. (2013) The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, 136: 696-709.
- [234] Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. (2007) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*, 130: 1596-1607.
- [235] Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, Henry-Lagrange C, Seigneuret E, Piallat B, Krack P, Le Bas JF, Benabid AL, Chabardes S, Pollak P. (2010) Effects of pedunculo-pontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 133: 205-214.

- [236] Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM. (2010) Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, 133: 215-224.
- [237] Ickenstein GW, Ambach H, Kloditz A, Koch H, Isenmann S, Reichmann H, Ziemssen T. (2012) Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 4: 20.
- [238] Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Fung VS. (2013) Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28: 655-662.
- [239] Sato K, Aita N, Hokari Y, Kitahara E, Tani M, Izawa N, Hatori K, Nakamura R, Sasaki F, Sekimoto S, Jo T, Oyama G, Hatano T, Shimo Y, Iwamuro H, Umemura A, Hattori N, Fujiwara T. (2019) Balance and Gait Improvements of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS). *Parkinsons Dis*, 2019: 7104071.
- [240] Nantel J, McDonald JC, Bronte-Stewart H. (2012) Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18: 285-289.
- [241] Ahrweiller K, Houvenaghel JF, Riou A, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Jannin P, Verin M, Palard X, Le Jeune F. (2019) Postural instability and gait disorders after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol*, 266: 2764-2771.
- [242] Heldman DA, Giuffrida JP, Chen R, Payne M, Mazzella F, Duker AP, Sahay A, Kim SJ, Revilla FJ, Espay AJ. (2011) The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: reliability and comparison with kinematic measures. *Mov Disord*, 26: 1859-1863.
- [243] Giuffrida JP, Riley DE, Maddux BN, Heldman DA. (2009) Clinically deployable Kinesia technology for automated tremor assessment. *Mov Disord*, 24: 723-730.
- [244] Espay AJ, Giuffrida JP, Chen R, Payne M, Mazzella F, Dunn E, Vaughan JE, Duker AP, Sahay A, Kim SJ, Revilla FJ, Heldman DA. (2011) Differential response of

speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26: 2504-2508.

[245] Accolla EA, Dukart J, Helms G, Weiskopf N, Kherif F, Lutti A, Chowdhury R, Hetzer S, Haynes JD, Kuhn AA, Draganski B. (2014) Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Hum Brain Mapp*, 35: 5083-5092.

[246] Workman CD, Thrasher TA. (2019) The influence of dopaminergic medication on balance automaticity in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 70: 98-103.

[247] Drucker H BC, Kaufman L, Smola A, Vapnik V. (1997) Support vector regression machines. *Advances in neural information processing systems*. *Advances in neural information processing systems*, 9:155-161.

[248] Cortes C, Vapnik, V. (1995) Support-vector networks. *Machine Learning*, 20: 273-297.

[249] Bastian AJ, Kelly VE, Revilla FJ, Perlmutter JS, Mink JW. (2003) Different effects of unilateral versus bilateral subthalamic nucleus stimulation on walking and reaching in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18: 1000-1007.

[250] Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, Pollok B, Südmeyer M, Ploner M, Gross J, Maarouf M, Voges J, Sturm V, Schnitzler A. (2008) Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23: 218-227.

[251] Samii A, Kelly VE, Slimp JC, Shumway-Cook A, Goodkin R. (2007) Staged unilateral versus bilateral subthalamic nucleus stimulator implantation in Parkinson disease. *Mov Disord*, 22: 1476-1481.

[252] Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A. (2003) Unilateral subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18: 713-716.

[253] Germano IM, Gracies JM, Weisz DJ, Tse W, Koller WC, Olanow CW. (2004) Unilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: a double-blind 12-month evaluation study. *J Neurosurg*, 101: 36-42.

- [254] Chung SJ, Jeon SR, Kim SR, Sung YH, Lee MC. (2006) Bilateral effects of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 56: 127-132.
- [255] Parent A, Hazrati LN. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*, 20: 91-127.
- [256] Kang G, Lowery MM. (2014) Effects of antidromic and orthodromic activation of STN afferent axons during DBS in Parkinson's disease: a simulation study. *Front Comput Neurosci*, 8: 32.
- [257] Takada M, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A. (2001) Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci*, 14: 1633-1650.
- [258] Saranza G, Lang AE. (2021) Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *J Neurol*, 268: 3135-3143.
- [259] Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. (2020) Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med*, 9: 3931.
- [260] Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, Steigerwald F, Tonder L, Stoker V, Reda DJ. (2019) Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 132: 1376-1384.
- [261] Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, Wojtecki L, Schnitzler A. (2019) An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 12: 1756286419838096.
- [262] Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, Jahanshahi M, Foltynie T, Hariz M, Zrinzo L, Limousin P. (2014) Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 1419-1425.
- [263] Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. (2008) Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*, 21: 461-471.

[264] Rinalduzzi S, Trompetto C, Marinelli L, Alibardi A, Missori P, Fattapposta F, Pierelli F, Currà A. (2015) Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *Biomed Res Int*, 2015: 434683.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Kelemen A, Halász L, Erőss L, Rudas G, Muthuraman M, Zádori D, Laczó B, Kis D, Klivényi P, Fekete G, Bognár L, Bereczki D, Tamás G. (2022) Factors affecting postural instability after more than one-year bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A cross-sectional study. PLoS One. 17: e0264114.

Tamás G, Kelemen A, Radics P, Valálik I, Heldman D, Klivényi P, Vécsei L, Hidasi E, Halász L, Kis D, Barsi P, Golopencza P, Erőss L. (2016) Effect of subthalamic stimulation on distal and proximal upper limb movements in Parkinson's disease. Brain Res. 1648(Pt A): 438-444.

Más témához köthető eredeti közlemények

Muthuraman M, Palotai M, Jávor-Duray B, Kelemen A, Koirala N, Halász L, Eröss L, Fekete G, Bognár L, Deuschl G, Tamás G. (2021) Frequency-specific network activity predicts bradykinesia severity in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 32: 102857.



Karlinger K, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Polvi A, Lehesjoki AE, Kelemen A, Szegedi L, Turányi E, Kamondi A, Szűcs A. (2014) Leukoencephalopathy, cerebral calcifications and cysts: a family study. *J Neurol*, 261: 1911-1916.

Turányi CZ, Rónai KZ, Zoller R, Véber O, Czira ME, Újszászi Á, László G, Szentkirályi A, Dunai A, Lindner A, Szőcs JL, Becze Á, Kelemen A, Lendvai Z, Molnar MZ, Mucsi I, Novák M. (2014) Association between lunar phase and sleep characteristics. *Sleep Med*, 15: 1411-1416.

Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkirályi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. (2011) Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58: 444-52.

Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. (2011) Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 33: 157-65.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Témavezetőm, Dr Tamás Gertrúd Adjunktusnő egyévtizedes szakmai vezetését, iránymutatását.

Köszönöm Bereczki Dániel Professor Úr szíves támogatását.

Köszönöm a vizsgálatokban résztvevő Betegeink türelmét és együttműködését.

Köszönöm Szerzőtársaink segítségét a munkafolyamatok során.

Köszönöm Muthuraman Muthuraman Professor Úr munkáját az elemzések során.

Köszönöm az értekezés elkészítése során Bérczy Ildikónak a magyar, Kelemen Anna Veronikának az angol nyelvű szöveg korrektúrájában nyújtott segítségét, Magonyi Erikának a statisztikai szakkifejezések és folyamatok magyar fordításának ellenőrzését.

Köszönöm Dr Gulyás Szilvia házi védelem során végzett opponensi munkáját.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Munkatársainak támogatását.

Köszönöm párom, Szentgyörgyi Péter Pál segítségét és megértését.