A Parkinson-kór epidemiológiája és a prodromális fázisában előforduló kórképek

Doktori értekezés

Dr. Szatmári Szabolcs

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Hidasi Zoltán, PhD, egyetemi docens
Dr. Bihari Katalin, PhD, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Purebl György, PhD, egyetemi docens
Dr. Boczán Judit, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 5

1. Bevezetés 7

1.1 A Parkinson-kór epidemiológiája 7

1.2 A Parkinson-kór epidemiológiája Magyarországon 9

1.3 A Parkinson-kór epidemiológiai vizsgálatának módszerei 9

1.4. Egészségügyi adatbázisok használhatósága neurológiai kórképek esetében Magyarországon 10

1.5 A Parkinson-kór prodromális és egyéb fázisai 10

1.6 A prodromális fázis markerei 12

1.7 Belgyógyászati betegségek és a Parkinson-kór kapcsolata 13

1.8 A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolata 14

1.9 Neuropszichiátriai tünetek előfordulása a Parkinson-kór korai fázisaiban 14

1.9.1 Apátia korai Parkinson-kórban 15

1.9.2 Depresszió korai Parkinson-kórban 16

1.9.3 Anxietás korai Parkinson-kórban 17

1.9.4 Impulzuskontroll zavarok korai Parkinson-kórban 18

1.9.5 Pszichózis korai Parkinson-kórban 18

1.9.6 Alvászavarok Parkinson-kórban 19

1.9.7 Kognitív hanyatlás Parkinson-kórban 20

2. Célkitűzések 21

3. Módszerek 22

3.1 A NEUROHUN adatbázis 22

3.2 Módszertan a Parkinson-kór prevalenciájának és incidenciájának meghatározásához 23

3.3 Módszertan a belgyógyászati betegségek és a neuropszichiátriai tünetek elemzésére 25

3.4 Módszertan a nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának vizsgálatára 27

3.5 Statisztikai elemzés 29

3.5.1 A NEUROHUN adatbázis elemzése 29

3.5.2 A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának elemzése 29

4. Eredmények 31

4.1. A lehetséges Parkinson-kóros betegek száma a tíz év alatt 31

4.2. A klinikai Parkinson-kór diagnózis kritériumának validálása egy kisebb almintán 31

4.3 A klinikai Parkinson-kór diagnózisával rendelkező betegek számának becslése 2010-2012 között 32

4.4 A klinikai Parkinson-kór esetek összekapcsolása az antiparkinson szerek gyógyszertári kiváltásával 34

4.5. Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt 35

4.6. Neuropszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt 36

4.7. Nyugtalan láb szindróma (RLS) és új Parkinson-kóros esetek előfordulása közötti kapcsolat 46

4.7.1. Szociodemográfiai adatok 46

4.7.2. A RLS prediktorai 49

4.7.3. Új Parkinson-kór esetek megjelenése a becsült részvételi valószínűségen alapuló párosított (PSM) csoportban 52

4.7.4. Új Parkinson-kór esetek a teljes csoportban 55

5. Megbeszélés 57

5.1. A Parkinson-kór előfordulása Magyarországon 57

5.2. Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában 60

5.2.1 Emelkedett lipid szint és a Parkinson-kór kapcsolata 60

5.2.2 Diabetes mellitus és Parkinson-kór kapcsolata 61

5.2.3 Hypertonia, ischaemiás szívbetegség és Parkinson-kór kapcsolata 62

5.2.4 Gastrooesophagealis reflux (GR) betegség, epekövesség és a Parkinson-kór kapcsolata 63

5.3 Pszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában.... 64

5.4 A nyugtalan láb szindróma (RLS) és Parkinson-kór kapcsolata 67

6. Következtetések 70

7. Összefoglalás 72

8. Summary 73

9. Irodalomjegyzék 74

10. Saját publikációk jegyzéke 99

11. Köszönetnyilvánítás 101

Rövidítések jegyzéke

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome – szerzett immunhiányos tünetegyüttes
APSZ	antiparkinson szer
ATC	anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer
BNO-10	Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadása
CABG	coronary artery bypass grafting (coronaria bypass műtét)
DM	diabetes mellitus
DPT	dopamin pótló terápia
EH	esélyhányados
GAD	generalised anxiety disorder (generalizált szorongás)
HIV	humán immundeficiencia-vírus
ICD-9	International Classification of Diseases 9th Revision (Betegségek Nemzetközi Osztályozása-9. kiadása)
ICL	ischaemiás cerebrovascularis laesio
IKZ	impulzuskontroll zavar
IQR	interquartile range (interkvartilis terjedelem)
KI	konfidencia intervallum
N/A	nem alkalmazható
NMT	nem motoros tünet
NPT	neuropszichiátriai tünet
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PCI	percutan coronaria-intervenció
PK	Parkinson-kór
PS	Propensity Score (hajlandósági együttható/mutató)
PSM	Propensity Score Matching (becsült részvételi valószínűségen alapuló párosítás)
RAV	REM alvási viselkedészavar
Ref.	referencia
RLS	Restless legs syndrome (nyugtalan láb szindróma)
RK	relatív kockázat

SD	standard deviáció
St. Diff.	standardizált differencia
TTI	testtömeg-index
USD	United States Dollar (amerikai dollár)
VA	Veterans Affairs (veterán ügyek)

1. Bevezetés

1.1 A Parkinson-kór epidemiológiája

A Parkinson-kór (PK) diagnózisa jelenleg olyan klinikai tünetek alapján állítható fel, mint a bradykinesis, nyugalmi tremor, rigor és tartási instabilitás. A magyar Pápai Páriz Ferenc már 1690-ben leírta a PK felsorolt négy alapvető tünetét (1), azonban csak 127 évvel később, James Parkinson 1817-es közleményének megjelenését követően került az orvosi köztudatba (2). A PK világszerte a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség az Alzheimer-kórt követően (3). A PK globálisan egyre növekvő egészségügyi, társadalmi, gazdasági, szociális terhet jelent és jelentősen csökkenti a betegek életminőségét, emellett az egyik leggyakoribb neurológiai betegség, mely fokozatosan mozgáskorlátozottsághoz vezet (4,5).

A betegségek globális terheiről szóló tanulmány szerint a neurológiai megbetegedések jelentik a vezető okot a fogyatékkal élők körében. A leggyorsabb ütemben a PK előfordulásának növekedését tapasztalták az utóbbi évtizedekben, a prevalencia, mozgáskorlátozottság és halálesetek tekintetében (6). Az említett kutatásból származó adatok szerint 1990 óta a PK-ban szenvedő betegek száma világszerte rohamosan nőtt, 118%-os emelkedéssel számoltak 2015-ig (6). Ennek hátterében elsősorban az idősödő populációt, az élettartam meghosszabbodását, a dohányzók csökkenő számát és az urbanizáció velejáróit tartották, de szerepe lehet a javuló kezelési lehetőségeknek, ezáltal a betegségtartam hosszabbodásának, a túlélési idő növekedésének és nem utolsó sorban a betegség egyre korábbi felismerésének is.

A PK előfordulásának adatai több szempontból értelmezhetőek: az epidemiológiai vizsgálatok információt nyújthatnak a PK feltételezett kockázati/protektív tényezőiről, természetes lefolyásáról, és értékes adatokat szolgáltathatnak az egészségügyi szervezés tekintetében. Ez utóbbi került az elmúlt években az érdeklődés középpontjába az egyre gyarapodó és öregedő társadalom miatt.

A PK prevalenciája és incidenciája nagy nemzetközi szórást mutat (7,8). Prevalenciának nevezzük egy adott időszakban egy adott populációt érintő betegség előfordulási gyakoriságát. Incidencia alatt egy adott populációban adott időtartam alatt előforduló új esetek gyakoriságát értjük. A PK eltérő előfordulása az adatnyerés különböző epidemiológiai módszereiből adódik, de környezeti, genetikai tényezők is

befolyásolhatják az eredményeket, ugyanakkor következménye lehet a vizsgált populációk életkor, nem vagy etnikai megoszlásából adódó különbségeknek is. A PK incidenciája az életkorral növekszik, éles kiugrást mutat 60 év után és 70-79 év között stabilizálódik (9,10). 2016-os adatok szerint a PK incidenciája a 40 év fölötti nőkben 37/100 000 fő/év és 61/100 000 fő/év a 40 évnél idősebb férfiakban (11).

Egy 47 tanulmányt átfogó meta-analízis szerint a PK prevalenciája világviszonylatban 0,3% körüli a 40 éves vagy annál idősebb átlagnépességben és 1% a 60 feletti korosztályban. Fiatal korban a betegség ritka, az esetek csak megközelítőleg 5%-ában kezdődik a PK 40 éves kor alatt (3). 2016-ban a PK prevalenciáját globálisan 6,1 millióra becsülték (4). Ez az érték az elkövetkező évtizedekben drasztikusan fog tovább növekedni, becslések szerint 2040-re 17 millió PK-s beteggel kell számolnunk világszerte (12,13).

A férfi nemben kb. másfélszer gyakrabban alakul ki PK, mint a nőkben habár ezt nem minden tanulmány támasztja alá. Az irodalmi különbségek onnan adódhatnak, hogy magasabb életkorban a nemek aránya PK-ban megfordul és a nők javára tolódik el (3,7), egy másik magyarázat szerint az ösztrogénnek van védő szerepe a PK kialakulásával szemben, de ez a feltételezés még nem teljesen tisztázott (14).

Az incidencia mértékét elméletileg nem befolyásolja a betegek túléléséből adódó különbség, ezért a betegség előfordulásának felmérésére pontosabb adatot szolgáltat, mint a prevalencia becslések. A közvetlen lakossági felmérésen alapuló incidencia értékekhez sokkal nehezebb hozzájutni, mint adatbázisból származókéhoz, mivel előbbihez nagy kohorszokra és hosszú távú utánkövetésre volna szükség. Továbbá, ha a kohorsz követése befejezetlen vagy hiányos marad, az általában a betegség előfordulásának alulbecslését eredményezi. Több tanulmány csak a nyers prevalencia és incidencia becsléseket mutatja be az adott populációra vonatkozóan. Azonban az ilyen eredmények pontatlanok lehetnek, mivel nagyban függnek a betegség kor szerinti eloszlásától. Az életkor szerint standardizált értékek szintén korlátozottan értelmezhetőek, mivel jelentős különbségek adódhatnak a standardizáláshoz használt életkor-eloszlásban, és ezek akadályozhatják az értékek összehasonlítását.

1.2 A Parkinson-kór epidemiológiája Magyarországon

PK-ról részletes, a teljes népességre vonatkozó epidemiológiai felmérés tudomásunk szerint nem készült korábban Magyarországon. 1990-ben Budapest XIII. kerületében végzett kérdőív alapú vizsgálat során az incidencia 9,1/100 000 fő/év volt, a prevalenciát 123,1/100 000 fő betegszámban határozta meg a szerző, a vizsgálat ideje alatti átlagpopulációval számolva. Az 55 év feletti lakosságban az incidencia 21,9/100 000 fő/év, a prevalencia 403,1/100 000 fő volt. A betegek többsége nő, átlagéletkoruk 78,3 év volt (15). Egy később végzett európai áttekintés már 21 000 körüli PK-betegről számol be Magyarországon (16). A PK direkt költségeit és az életminőségre gyakorolt hatását vizsgáló hazai tanulmány megerősítette, hogy a PK súlyossága és népegészségügyi hatása jelentős mértékű, de Magyarországon alacsonyabb teherrel kell számolnunk, mint más nyugat-európai országokban (17).

1.3 A Parkinson-kór epidemiológiai vizsgálatának módszerei

Általában két fő modell használatos a PK előfordulásának becslésére:

- adatbázis elemzések, amelyekben kórházi, háziorvosi vagy gyógyszertári nyilvántartásokban mérik fel a diagnosztizált esetek előfordulását, gyakran ezek kombinációjával is találkozunk;
- kérdőív alapú felmérések, mely során a vizsgált populációt ugyanazon szabványosított diagnosztikai kritériumok alapján szűrik;

A két modell közül a legmegbízhatóbb módszer és legpontosabb adatok a nagyszámú populációt vizsgáló, kérdőív alapú szűrővizsgálatokkal nyerhetők, azonban ezek nagyon költségesek, idő- és munkaerő-igényesek az adatbázis elemzésekkel ellentétben (18,19).

Gyakran azonosítanak kórképeket adminisztratív egészségügyi adatbázisokból vagy gyógyszertári nyilvántartások, gyógyszer kiváltások alapján. Az efféle adatbázisok értékes információkat nyújthatnak egészségügyi gazdasági elemzésekhez, egészségügyi tervezéshez és epidemiológiai vizsgálatokhoz. Az egybiztosítós egészségügyi finanszírozási rendszerekkel rendelkező országokban, ahol teljes egészségügyi lefedettség áll rendelkezésre az összlakosság számára, a szolgáltatók által finanszírozási céllal jelentett betegellátási adatok felhasználhatók lehetnek egyes kórképek epidemiológiai jellegzetességeinek vizsgálatára is. Az ilyen adatbázisokból nyert elemzések során kifejezett figyelmet igényel a különböző betegségek/esetek pontos

meghatározása és azonosítása (20). A gyógyszertári adatok még ennél is megbízhatóbb forrásokkal szolgálhatnak bizonyos gyógyszerek expozíciójáról, és felhasználásáról (21), különösen igaz ez PK-ban/parkinsonismusban az antiparkinson szerek (APSZ) esetében, melyeket megbízható markerekként tartanak számon a betegség követésére és azonosítására (22). Ezek alapján tehát az egészségügyi adminisztratív adatbázisok és gyógyszerkiváltási adatok megfelelő algoritmusok alkalmazásával potenciálisan lehetővé teszik a PK-os betegpopuláció gyors és pontos azonosítását.

1.4. Egészségügyi adatbázisok használhatósága neurológiai kórképek esetében Magyarországon

Magyarországon 2011-es népszámlálás szerint 9,9 millió ember él, ahol az egész lakosságot lefedő egybiztosítós egészségügyi finanszírozási rendszer működik. Ebben a rendszerben a betegeket 9 jegyű egyedi személyi kóddal azonosítják, mely azonosítót minden egészségügyi szolgáltatásban használnak, mind a kórházi ellátásban, mind a járóbeteg-szakellátásban, a háziorvosi praxisban és a gyógyszertári nyilvántartásban is. Magyarországon a különböző kórképeket a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadása (BNO-10) alapján kódolják. Az Országos Egészségügyi Pénztár (OEP) számára készült jelentések kutathatósága a közelmúltban az Egészségügyi Stratégiai Kutató Intézet Tételes Egészségügyi Adattárának (ESKI TEA) felhasználásával lehetővé váltak. Felmerül, hogy az ilyen módon nyert adatok mennyire lehetnek megbízhatóak és teljesek. A finanszírozási szempontból készült magyarországi adatbázisok epidemiológiai kérdések megválaszolására irányuló felhasználása előtt fontos lépés volt, amikor az ilyen forrásból nyert adatok alkalmazhatóságát megvizsgálták. 2015-ben kimutatták, hogy az egybiztosítós finanszírozási rendszerekből a szolgáltatók által finanszírozási céllal jelentett magyar neurológiai betegellátási adatok felhasználhatók lehetnek egyes kórképek epidemiológiai jellegzetességeinek vizsgálatára. Az elemzéshez „modell-betegségként" az ischaemiás agyi vérkeringési zavart választották és igazolták, hogy megfelelő informatikai módszerek alkalmazásával az adatbázis megbízható és epidemiológiai elemzésekhez is használható (23).

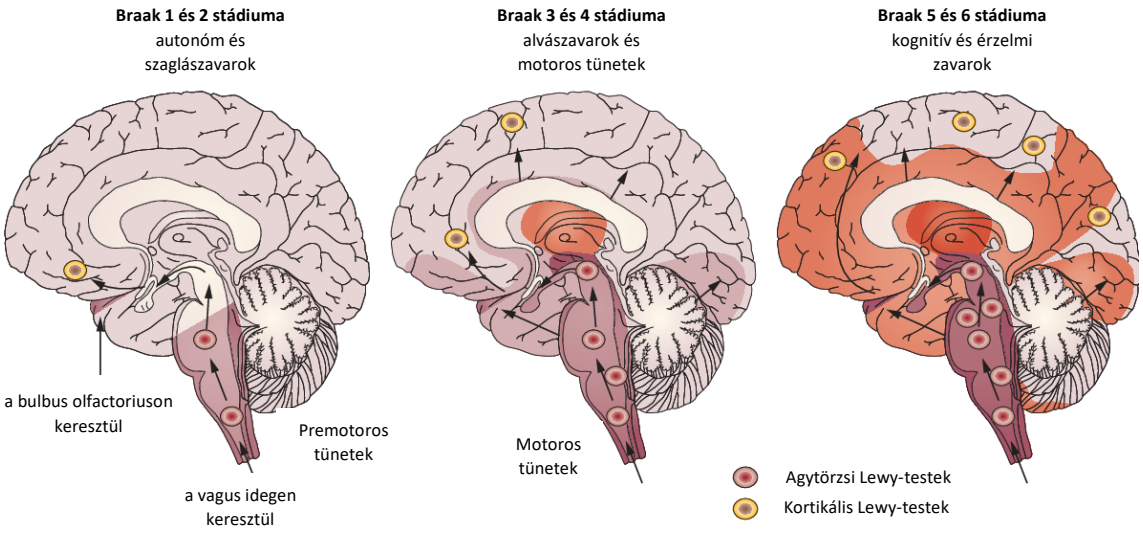
1.5 A Parkinson-kór prodromális és egyéb fázisai

Amikor a PK első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már túlnyomó része (akár 60-80%-a) elpusztult (24,25). Ez azt feltételezi, hogy több éves-évtizedes preklinikai állapot is létezik. Az utóbbi évtizedekben a PK-ról alkotott ismereteink a

kórlefolyást tekintve nagymértékben megváltoztak. A PK klinikai stádiumai a legújabb, validált osztályozás alapján a következők (26,27):

- Preklinikai szakasz: A PK-ra jellegzetes neurodegeneratív folyamatok elkezdődtek, azonban a betegség klinikai jegyei még nem észlelhetőek.
- Prodromális szakasz: A PK egyes tünetei megjelenhetnek (elsősorban nem-motoros), de ezek a klinikai tünetek még nem elégségesek a PK klinikai diagnózisának felállításához.
- Klinikai szakasz: A PK-ra jellegzetes motoros tünetek alapján a PK klinikai diagnózisa megállapítható.

A prodromális fázis tehát évekkel előzi meg a motoros tünetek megjelenését, és olyan nem motoros tünetekben (NMT) nyilvánul meg, amelyeket a neurodegeneráció korai jeleiként tartanak számon, viszont ebben a fázisban a PK diagnózisa a motoros kritériumrendszer alapján még nem állítható fel (28). A betegségnek ezt a szakaszát premotoros vagy nem-motoros PK-nak is hívjuk. Számos olyan klinikai, neuropatológiai és képalkotó kutatásokból származó bizonyíték áll rendelkezésre, mely arra világít rá, hogy a PK jóval a klasszikus motoros tünetek megjelenése előtt elkezdődik (29). Emellett, ugyancsak a preklinikai és prodromális szakasz kialakulását támasztja alá Heiko Braak neuropatológus általánosan elfogadott elmélete is (30). Ez alapján a neurodegeneratív folyamat egy lassú, felszálló és tovaterjedő jelleget mutat, mely a bél plexusaiból, a szaglórendszerből vagy a nyúltvelőből indul, a híd, majd a mesencephalon felé terjed, végül évek múlva a kérgi területek is érintetté válnak. A folyamatot hat stádiumra osztják, melyet az **1. ábra** szemléltet (31).



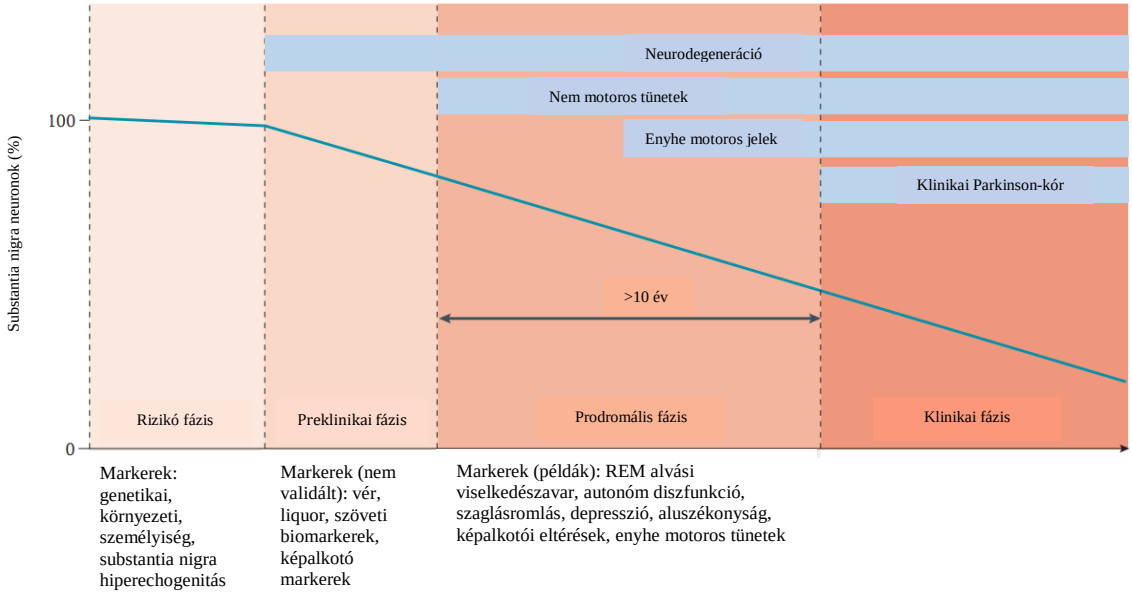
1. ábra. Braak stádiumai Parkinson-kórban. Kezdetben, a szaglógumóban és a nyúltvelőben találhatóak Lewy-testek, később a kortikális régiókban is megjelennek. A kóros alfa-szinuklein lerakódás vélhetően a perifférián kezdődik, a szaglóhámban, a bél vagy a gyomor plexusaiban, és innen terjed tovább. Braak ábrája alapján (31).

1.6 A prodromális fázis markerei

Az utóbbi években egyre több tanulmány tárgya a prodromális PK kimutatása különböző módszerekkel, elsősorban ennek a szakasznak a kutathatósága céljából, mivel egyes feltételezések szerint megfelelő neuroprotektív kezelési lehetőségekkel ebben a fázisban a PK kialakulása megelőzhető vagy késleltethető lehet. A prodomális PK kutatási kritériumrendszerét 2015-ben dolgozták ki (32), melyben bizonyossági becslések alapján számítják ki egy egyén kockázatát a prodromális PK kialakulására naív Bayes-osztályozást alkalmazva. Az életkor, különböző diagnosztikai információk és kockázati tényezők ismerete szükséges a számításhoz.

A prodromális PK potenciális markerei nem-motoros, motoros, képalkotó és szöveti biomarkerekből állhatnak. A PK kialakulását legjobban a szaglás csökkenése, a székrekedés, és a REM alvási viselkedészavar (RAV) markerek jósolják meg, a legmagasabb diagnosztikus értéke pedig a motoros parkinsonismusnak, a dopaminerg képalkotásnak és a RAV-nak van. A marker megjelenése és a PK klinikai diagnózisának felállítása közötti időszak nagymértékben változik az adott markertől függően, 5 év körüli a motoros teljesítményromlás és akár 20 év is lehet az autonóm tünetek esetében. A markerek vizsgálatának árkülönbségei is drasztikusan eltérőek, némelyekhez csak

kérdőívek kitöltése szükséges, míg mások kifinomult vizsgáló technikákat igényelnek. A **2. ábra** a PK fázisait és a markerek időbeli megjelenését mutatja be (33).



2. ábra. A PK fázisai és lehetséges markerei. A PK kockázatának kitett egyének a preklinikai szakaszba, majd a prodromális fázisba kerülnek, ahol nem motoros tünetek és enyhe motoros tünetek már jelen lehetnek, végül a klinikai fázis következik. Postuma ábrája alapján (33).

1.7 Belgyógyászati betegségek és a Parkinson-kór kapcsolata

A PK-betegekben gyakori a multimorbiditás. A komorbiditásokkal kapcsolatos különféle tanulmányok arra világítottak rá, hogy a PK-betegek 80%-ában öt vagy annál több betegség fordul elő egyidejűleg (34). A kórképek megjelenésének hátterében a PK-ra alkalmazott terápia mellékhatásainak, az autonóm diszfunkció következményeinek és az öregedésnek van elsődleges szerepe.

A PK diagnózisa előtti időszakban a belgyógyászati kórképekről kevesebb adat áll rendelkezésre, viszont számos nem-motoros kórképet hoztak összefüggésbe a PK kialakulásának fokozott kockázatával, melyek között jelentős helyet foglalnak el a különböző belgyógyászati betegségek (35). Eddigi tanulmányok eredményei nagyrészt ellentmondásosak, viszont néhány kórkép esetében, mint például a diabetes mellitus (DM) és a hypercholesterinaemia, a PK megjelenése egyértelműen magasabb kockázatú

volt (36,37). A teljesség igénye nélkül, a további irodalmi adatokat a megbeszélés részben ismertetem az eredményekkel összefüggésben.

1.8 A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolata

A nyugtalan láb szindróma (restless legs syndrome-RLS) gyakori mozgászavar, melyben a beteg intenzív késztetést érez alsó végtagjainak mozgatására, ehhez görcsök, paraesthesiák, egyéb kellemetlen szenzációk társulhatnak. A tünetek elsősorban pihenés vagy passzív időtöltés közben jelentkeznek, alvászavart okozhatnak, a láb mozgatására a panaszok enyhülnek (38). A RLS lehet idiopátiás vagy másodlagos folyamat része, számos tanulmány hozta összefüggésbe egyéb krónikus kórképpel, mint például a hipertónia, kardiovaszkuláris betegségek, obezitás, cukorbetegség, reumatoid artritisz, depresszió, daganatos megbetegedések, krónikus obstruktív tüdőbetegség, hyperthyroidizmus (39). Előfordulása családi halmozódást is mutathat, vashiányos kórképekben, krónikus vesebetegségekben is megjelenhet másodlagos tünetként (38,40). A RLS tüneteit fokozhatja a túlzott alkohol- és koffeinfogyasztás, dohányzás, bizonyos gyógyszerek (triciklikus antidepresszánsok, dopamin-agonisták, szerotonin-visszavétel gátlók), és idősebb korban gyakoribb (41). A RLS és PK közötti kapcsolatot széles körben kutatták (42,43), abból a feltételezésből kiindulva, hogy a dopaminerg diszfunkció mindkét kórképben szerepet játszik (44), ezért a RLS-t egy lehetséges preklinikai markernek tekintették PK-ban (45). Eddigi vizsgálatok még nem tudták a két betegség közötti hasonló patomechanizmust elegendő bizonyítékkal alátámasztani (46). Arra viszont született evidencia, hogy a RLS tünetei már a PK motoros tünetei előtt megjelenhetnek (47–49), habár ezek a kutatások kevés esetszámmal történtek, következtetéseik nem voltak eléggé meggyőzőek. Két nagyobb tanulmány jelent meg arról, hogy a RLS a PK korai klinikai megnyilvánulása lehet (50,51), viszont egyéb epidemiológiai vizsgálatok ezzel kapcsolatban ellentmondásos eredményekre jutottak (48,49,52).

1.9 Neuropszichiátriai tünetek előfordulása a Parkinson-kór korai fázisaiban

PK-ban a tipikus motoros tünetek mellett számos NMT alakulhat ki, melyek közül a neuropszichiátriai kórképek a leggyakoribbak közé tartoznak (53). A PK premotoros fázisát különböző NMT uralja melyek jelentős hatást gyakorolnak a betegség lefolyására. A PK korai, kezeletlen szakaszában egy tanulmány különböző klinikai NMT kategóriák meghatározására tett javaslatot. Ez az osztályozás a NMT-k korai felismerését és

optimális kezelését hivatott szolgálni. A különböző alkategóriák a következők: park kognitív, park apátia, park depresszió/szorongás, park alvás, park fájdalom, park fáradtság, park autonóm (54). A felsorolt alkategóriákban az említett tünet/panasz uralja a klinikai képet a korai szakaszban. A neuropszichiátriai tünetek (NPT) prevalenciája a korai, kezeletlen PK-betegekben akár az 56% -ot is elérheti (55). Több korábbi vizsgálat is kimutatta, hogy ezek a tünetek jelentősen befolyásolják a betegek mindennapi tevékenységét, életminőségét, valamint gondozóikra és az egészségügyi ellátásra is terhet jelentenek (56–60). Arra is utaltak korábbi tanulmányok, hogy a NPT-k többsége felismeretlen és kezeletlen marad több okból kifolyólag: hiányzik a betegek körében a mentális betegségekkel és magával a PK-ral kapcsolatos kétségek megértése és tisztázása, a klinikusok részéről pedig a pszichiátriai szövődmények felismerésének hiánya merül fel (61–63). A NPT-k már a PK korai, kezeletlen szakaszában kialakulhatnak, a klasszikus motoros tünetek megjelenése előtt, azt feltételezve, hogy azok a neuropatológiai eltérések, melyek a NPT-k kialakulásában közrejátszanak már a PK kezdeti fázisaiban elkezdődnek (64–67). Másrészről viszont, a dopamin pótló terápiák (DPT), a dopamin-agonisták alkalmazása, melyek hiperdopaminerg állapotokhoz vezethetnek a pszichózis, impulzus-kontroll zavarok, napközbeni aluszékonyság és hallucináció megjelenésének fokozott kockázatával járnak (68,69). Tehát a NPT-k megjelenése PK-ban több tényezőből is adódhat: reakció lehet magára a PK-ra, PK-ban megjelenő agyi strukturális elváltozások okozhatják vagy a DPT mellékhatásként jelenhetnek meg. Ez a patofiziológiai heterogenitás kihívás elé állíthatja a klinikust többek között azért is, mert még mindig korlátozott ismereteink vannak azokról a neuropatológiai eltérésekről, melyek a NPT-k megjelenését eredményezik. A NPT-k kutatásában a legnagyobb hátráltató tényezők a DPT befolyásoló hatása, a NPT-k közötti nagy átfedés és a nehéz differenciálhatóság. Ezért a továbbiakban a PK kezeletlen fázisában megjelenő különböző NPT-re fektetjük a hangsúlyt.

1.9.1 Apátia korai Parkinson-kórban

Az apátia olyan viselkedészavar, indifferens állapot, melyben az érzelmek, az érdeklődés, a motiváció hiánya áll fenn (70). Az apátia és PK pontos kapcsolata egyelőre tisztázatlan. Pozitív korrelációt találtak magas apátia pontszám és az agyi metabolizmus között voxel-alapú morfometria alapú vizsgálattal az inferior-, középső frontalis gyrusban, a cuneusban és az insulában (71). Arra is van bizonyíték, hogy az apátia PK-ban a szürkeállomány

sűrűségének csökkenésével jár több agyi régióban is, mint például a precentralis gyrusban, az inferior parietalis gyrusban, az inferior frontalis gyrusban és az insulában (72). Leírták, hogy az apátia a depressziótól függetlenül csökkent striatalis dopamin transzport szinttel jár. Ez alapján feltételezik, hogy a dopaminerg innerváció zavara a nucleus caudatusban és a striatumban már a korai, kezeletlen, enyhe motoros tünetekkel járó PK-ban szerepet játszik az apátia megjelenésében (73). Továbbá, nemrég született eredmény arról, hogy a nucleus caudatusban nem csak a dopaminerg, hanem a szerotoninerg degeneráció is alapvető mechanizmusa lehet az apátia megjelenésének korai PK-ban (74). Összességében az eddigi eredmények azt sugallják, hogy komplex patomechanizmusról van szó, melyben nem csak a dopaminerg diszfunkció vesz részt. Az apátia prevalenciája bármilyen stádiumú PK-betegben 17-50% körüli (57). A különbségek a különböző vizsgálati módszertanból adódhatnak. Kezeletlen, újonnan diagnosztizált, motoros tünetekkel járó PK-betegben ez az arány 12-33% között volt (76–78). A depressziós és demens betegek kizárását követően a prevalencia 3-11%-ra csökkent (79–81), ez a tény is alátámasztja a tünetek átfedéséből adódó diagnosztikai nehézségeket. Két tanulmány is vizsgálta a motoros tünetek megjelenése előtt, kezeletlen PK-betegekben az apátia előfordulását, egy eset-kontroll, többcentrumos vizsgálat (ONSET PD) az apátia prevalenciáját 50%-ra (82), míg egy telefonos interjú alapján készült retrospektív tanulmány 23,7%-ra becsülte (83).

1.9.2 Depresszió korai Parkinson-kórban

A depresszió olyan kedélybetegség, amely állandó szomorúsággal, az érdeklődés csökkenésével, reményvesztettség érzéssel jár együtt (84). A PK-ban lezajló neurodegeneratív folyamatok fontos szerepet játszanak a depresszív tünetek kialakulásában, és nem csupán a betegségre adott reakcióban nyilvánulhat meg (85). Több tanulmány is vizsgálta a depresszió neuroanatómiai hátterét PK-ban, elsősorban képalkotó technikákkal. Ezek arról számolnak be, hogy a depresszív tünetek PK-ban csökkent hippocampus és amygdala térfogattal (86), az orbitofrontalis, temporalis regiókban, a cortico-limbikus rendszerben szürke és fehérállományi térfogatcsökkenéssel (87–89), az amygdalában emelkedett metabolismussal járnak együtt (90). Gyakori a kétoldali agyi vérkeringés csökkenés a medialis prefrontalis cortexben is (91). Rendellenes kapcsolatot fedeztek fel az amygdala, a prefrontalis-limbikus rendszer, a prefrontalis cortex és a gyrus lingualis között is (92,93). A hangulati zavarok

kialakulásáért felelős dopaminerg, noradrenerg és szerotoninerg rendszerekben is változásokat figyeltek meg a limbikus és kortikális struktúrákban (94), habár a kialakulás pontos mechanizmusa ahogy az apátia, úgy a depresszió esetében sem teljesen tisztázott. A depresszió hangulati reakció is lehet a PK-ra és a progresszív mozgáskorlátozottságra, viszont a motoros tünetek kialakulása és a DPT-k alkalmazása előtt már évekkel megjelenhet (82), ugyanakkor arra is számos bizonyíték áll rendelkezésre, hogy a depressziós betegnek nagyobb a kockázata a PK kialakulására (95–97). A depresszió a leggyakoribb NPT PK-ban, átlag prevalenciája 35% körüli, a major depresszió 17%, a minor depresszió 22% míg a dysthymia 13%-ban fordul elő (98). A PK korai stádiumában, motoros tünetek jelenlétében az átlagos arány 28% (99), míg motoros tünetek hiányában, évekkel a motoros tünetek megjelenése előtt hasonlóan magas, 24-68% között váltakozik (82,83).

1.9.3 Anxietás korai Parkinson-kórban

A generalizált szorongás (GAD-generalised anxiety disorder) vezető tünetei a folyamatos, tartós aggodalmaskodás, a túlzott félelmek, szorongások bizonyos események vagy cselekedetek miatt, melyek 6 hónapon belül a napok >50%-ban jelen vannak. A beteg nehezen képes úrrá lenni szorongása felett, ami gyakran diffúz testi panaszokban is megnyilvánul (84). A GAD PK-ban a betegség kórlefolyása miatti aggodalomban, izomfeszülésben, a mindennapi tevékenységek miatti fokozott félelmekben (pl. anyagi helyzet), a PK miatti szociális fóbiában nyilvánul meg (100). Patomechanizmusa nem teljesen tisztázott, a kóros dopaminerg rendszer szerepet játszik már a kezeletlen PK-ban is (101–103). A szorongás kialakulásában az amygdala térfogatcsökkenése, a nucleaus caudatus csökkent metabolizmusa játszhat közre és akár 20 évvel is megelőzheti a motoros tünetek megjelenését (66,104,105). Emellett a PK nagyobb valószínűséggel alakul ki a szorongó betegekben és a szorongás súlyosságával is korrelál (106). A GAD előfordulása PK-ban általában 34-65% között van, gyakran diagnosztizált NPT (107,108), de pánik rohamok és szociális fóbiák is előfordulhatnak (109). Két tanulmány vizsgálta a szorongás előfordulását kezeletlen, motoros tünetekkel járó PK-ban, 16-24%-ra becsülték a prevalenciáját (55,110). A premotoros, kezeletlen fázisban ez az érték 13% volt (83).

1.9.4 Impulzuskontroll zavarok korai Parkinson-kórban

Az impulzuskontroll zavarok (IKZ) közös sajátossága, hogy a személy képtelen ellenállni olyan impulzusnak, késztetésnek, amelynek a végrehajtása önmagára vagy másokra nézve ártalmas, és amely jelentősen zavarja az egyén vagy a környezet mindennapi életvitelét (84). Az IKZ-k főbb fajtái PK-ban: kóros játékszenvedély, kényszeres vásárlás, hyperphagia, hypersexualitás, dopaminerg szerek kényszeres szedése (111). Az IKZ-k a mezolimbikus rendszer fokozott stimulációja során jönnek létre a DPT-k révén, főleg dopamin-agonisták használatakor (112,113). Kialakulásukat jelentős szürkeállomány térfogatcsökkenéshez kötötték a frontális lebenyben, illetve az anterior cinguláris kéreg és a striatum között kapcsolatok megszakadásának is szerepe lehet (114,115). Motoros tünetekkel rendelkező, kezeletlen PK-betegekben, akiknél IKZ-k jelentek meg később, azt feltételezték, hogy a mesocorticolimbikus körök diszfunkciója és az alacsony dopamin transzporter szint játszhat közre az IKZ-k kialakulásában (116,117). Az IKZ-k előfordulása kezelt betegekben 8-43% között van, a korai szakaszban, motoros tünetek jelenlétében (118,119), kezelés nélkül a prevalenciájuk egészséges kontrollokéval megegyező, 17-18% (120,121). Tudomásunk szerint az IKZ-k előfordulását a premotoros, kezeletlen fázisban még nem vizsgálták.

1.9.5 Pszichózis korai Parkinson-kórban

A pszichózisnak széles körű jelentése van, többnyire olyan pszichiátriai állapotokra alkalmazzák, amikor a beteg elveszti kapcsolatát a valósággal, téveszméi és érzékcsalódásai vannak. PK-ban a pszichotikus tünetek főleg téveszmékben és hallucinációkban nyilvánulnak meg, melyek kockázati tényezők a demencia kialakulásában, és jelentős terhet jelentenek a betegek ellátásában résztvevőknek (122–124). A hallucinációk előfordulása elsősorban a dopamin-agonisták, az amantadin és a monoamino-oxidáz-B gátlók használatához köthető (125,126). Viszont nem csak a gyógyszereknek van hallucinációt kiváltó hatása, tartósan fennálló vizuális hallucinációt okozhatnak az amygdalában, parahippocampusban sűrűn elhelyezkedő Lewy-testek, emellett a temporalis lebeny, a frontalis lebeny, a hippocampus, a vizuális cortex, a thalamus, a precuneus és a cerebellum diszfunkciójával is összefüggésbe hozták (127–133). A szerotonin-2 receptorok vizsgálatával kimutatták, hogy a dopaminerg rendszer mellett a szerotoninnak is szerepe van komplex vizuális hallucinációk kialakulásában (134). Egy össszefoglaló tanulmány szerint, a levodopa bevezetése előtti időszakból

olyan vizsgálatok is léteznek, melyek a hallucinációkat a PK részeként és nem gyógyszer mellékhatásként tekintették, főleg ha depresszió és demencia is jelen volt (135). Vizuális hallucinációk a PK-betegek kb. egyharmadában vannak jelen, míg auditoros hallucinációk a betegek 20%-ában. A betegeknek 17-22%-át vizuális illúziók, 5%-át téveszmék érintik. A PK korai fázisaiban, ahol motoros tünetek már jelen vannak, a betegek 30%-ában írtak le minor hallucinációkat (pl. jelenlét érzékelés, a látótér perifériáján megjelenő vizuális hallucináció) (122,136,137). A premotoros, kezeletlen fázisban vizsgált betegeknél is bebizonyították, hogy nem feltétlenül szükséges a DPT használata a hallucinációk megjelenéséhez, a betegek 33%-a számolt be olyan minor hallucinációkról, amelyeket premotoros tüneteknek tartottak (138).

1.9.6 Alvászavarok Parkinson-kórban

A leggyakoribb alvászavarok PK-ban az insomnia, a napközbeni aluszékonyság, a nyugtalan láb szindróma és a REM alvási viselkedészavar (RAV) (139). Az alvászavarok kialakulása multifaktoriális, de kiemelt szerepe van olyan agytörzsi magok és alvási központok károsodásának, melyek közvetlenül vesznek részt az alvás-ébrenlét szabályozásában, és már a PK premotoros fázisaiban érintetté válnak (140,141). Néhány egyéb NMT, mint például a nocturia, a narcolepsia, a depresszió, a hallucináció, a fájdalom, az izomgörcs az alvás minőségét ronthatja, a betegségre jellemző motoros tünetek, mint a rigiditás, a mozgásszegénység, a dystoniák, a tremor alvást zavaró hatása mellett (142,143). A neurodegeneratív folyamatok mellett a DPT-nak, egyéb gyógyszereknek (pl. antidepresszáns) és komorbiditásoknak is fontos alvást befolyásoló szerepe van. A depresszióhoz, GAD-hoz hasonlóan az alvászavarok is fokozott kockázatot jelentenek a PK kialakulásában (144,145). Mivel kezeletlen betegekben is előfordulnak, kialakulásuk elsősorban a dopaminhiánnyal magyarázható, míg a DPT csupán súlyosbítja a panaszokat. Általában a PK betegek 75%-a szenved alvászavarban (146). Kezeletlen PK-ban, motoros tünetek jelenlétében 59,2% számolt be valamilyen alvászavarról, a kezelt betegek esetében ez az arány még magasabb volt (147). A premotoros, kezeletlen fázisban ez az érték 17-52% körüli (82,83).

1.9.7 Kognitív hanyatlás Parkinson-kórban

A kezdeti kognitív hanyatlás PK-ban az öregedéssel járó egyéb komorbiditások és a PK alap patomechanizmusai révén jön létre (148–150). Leginkább az exekutív teljesítmények, a vizuospaciális képességek és a figyelem rosszabbodik, ezzel szemben a tanult ismeretanyag kevésbé károsodik (151). Képalkotó vizsgálatok alapján a prefrontális körök működészavara áll a háttérben, hipoperfúziót lehet kimutatni mind a szupplementer motoros mezőben, mind a dorsolateralis és insularis kéregben (152). A premotoros fázisban a kognitív hanyatlás előfordulása egyforma arányú egészséges kontroll csoportéval két nagy populáció alapú vizsgálat szerint (153,154), mely arra utal, hogy a premotoros szakaszban a kognitív funkciók még nem a PK patológiája miatt érintettek. Általánosságban elmondható, hogy a nem demens PK-betegek 25%-ában enyhe kognitív hanyatlás észlelhető (155), az idő előrehaladtával, a betegek legalább 80%-ában a kórlefolyás következtében a gondolkodászavar kimutatható lesz (156). A motoros tünetekkel újonnan diagnosztizált és nem kezelt PK-betegek 10-40%-ánál észlelhető kognitív deficit (157–159), míg a különböző kognitív diszfunkciók előfordulása a premotoros kezeletlen fázisban a következőképpen alakul: memóriazavar 54%, figyelmetlenség 60%, szóelőhívási nehezítettség 32%, bradyphrenia 26%, feledékenység 42% (82,83).

A felsorolt NPT-k előfordulását a PK különböző fázisaiban az **1. táblázat** foglalja össze (160).

1. táblázat. Neuropszichiátriai tünetek prevalenciája a Parkinson-kór különböző szakaszaiban (160).

NPT	PK általában	PK kezeletlen premotoros fázisa	PK kezeletlen motoros fázisa
Apátia	17-50%	24-50%	12-30%
Depresszió	35%	24-68%	28%
Szorongás	34-65%	13%	16-25%
Impulzuskontroll zavar	8-43%	Nincs adat	17-18%
Pszichózis	17-72%	33%	30%
Alvászavar	75%	17-52%	59%
Kognitív deficit	25-80%	26-60%	10-40%

2. Célkitűzések

2.1 Célkitűzés a Parkinson-kór magyarországi epidemiológiai felmérésére

A PK magyarországi előfordulására vonatkozó korábbi adatok becslésen alapultak, több évtizeddel korábbi állapotra utalnak, a jövőben a PK ellátásának szervezéséhez pontosabb értékekre van szükség, ezért célul tűztük ki a PK prevalencia és incidencia értékeinek az eddigi becsléseknél jóval pontosabb meghatározását, egy többszörösen validált módszerrel, a teljes magyarországi lakosság lefedésével.

2.2 Célkitűzések a Parkinson-kór prodromális stádiumában előforduló betegségek felmérésére

A PK prodromális/kezeletlen fázisára fektetve a hangsúlyt, a PK diagnózisát megelőző periódust vizsgáltuk. Tekintettel a belgyógyászati kórképek és PK kapcsolatát tanulmányozó korábbi epidemiológiai vizsgálatok eltérő eredményeire, célunk volt a leggyakoribb anyagcsere-, keringési rendszer- és emésztőrendszeri betegségek előfordulásának felmérése a PK diagnózisa előtti időszakban.

A PK patomechanizmusához köthető NPT-k elemzéséhez a PK prodromális, kezeletlen fázisának vizsgálata szükséges, mivel az APSZ-k használata befolyásolhatja a kognitív, érzelmi, pszichotikus és impulzív tüneteket. Mivel kevés adat áll rendelkezésre a NPT-ről a PK kezeletlen, premotoros fázisában ezért a PK diagnózisát megelőző periódusban megvizsgáltuk az NPT-k előfordulását, melyet ischaemiás cerebrovascularis betegcsoporttal hasonlítottunk össze.

Korábbi kutatások ellentmondásos eredményekre jutottak a RLS és PK kapcsolatát illetően is, ezért célul tűztük ki, hogy a RLS szerepét vizsgáljuk a PK kialakulásában egy nagy, amerikai veteránokból álló kohorsz tanulmányban. Azt feltételeztük, hogy a RLS megléte fokozott kockázatot jelent a PK kialakulására.

3. Módszerek

3.1 A NEUROHUN adatbázis

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) számára készült jelentések a közelmúltban hozzáférhetővé és kutathatóvá váltak. A Nemzeti Agykutatási Program keretében jött létre a NEUROHUN adatbázis, mely a neurológiai betegségek konkrét társadalmi terhének felmérésére készült Magyarországon, az OEP adatok alapján, 2004-2016 közötti időszakban. Az adatbázisba azon betegek adatai kerültek, akik legalább egyszer az említett periódusban igénybe vették a járó- vagy fekvőbeteg szakellátást, ez szám szerint 2,9 millió megjelenést jelentett 2004-2013 között, és azóta ez még tovább bővült (161). A NEUROHUN adatbázis két részre osztható: az egyik 2004-2013 közötti, csak neurológiai szakellátási adatokat tartalmaz, míg a másik 2004-2016 közötti, teljes szakellátási, szakmától független adatokat tartalmaz, a háziorvosi ellátási adatok nélkül.

Jelen tanulmányban a NEUROHUN adatbázist feldolgozva, az OEP-nak a teljes ország területéről beküldött járó- és fekvőbeteg szakellátási, valamint a receptköteles gyógyszerekre vonatkozó gyógyszertári jelentéseket elemeztük a PK és ehhez társuló betegségek esetében. A kórképek azonosításához a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadását (BNO-10) használtuk. Az elemzésekhez a BNO-10 három számjegyű diagnózis kódjait alkalmaztuk, mivel a háromjegyű BNO diagnózisok statisztikai elemzésekre bizonyítottan alkalmasak (20). Az adatvédelmi előírások miatt központilag átkódolt személyi azonosítót alkalmaztunk, a beteg személye így azonosíthatatlan maradt, a betegek követése pedig a rekordok összekapcsolásával („record linkage”) vált lehetségessé. Az egy-egy betegre vonatkozó rekordok összekapcsolásával, nagy betegszámon a kórlefolyás követése, a prognosztikai tényezők feltárása, a komorbiditások felismerése és a gyógyszerhasználat feltérképezése volt a célunk. A neurológiai betegségek előfordulási gyakoriságával kapcsolatos, jelenleg rendelkezésre álló hazai prevalencia és incidencia adatok általában a kórházi OEP adatok lekérdezésén alapultak, mely során a kórképeket, mint az ápolást indokló fődiagnózist elemezték. Az ilyen stratégiával készült elemzésekből kimaradnak azok az esetek, melyeknél a neurológiai kórképek nem az OEP finanszírozást meghatározó ápolást indokló fődiagnózisként, hanem egyéb pozícióban (pl. kísérőbetegségként) szerepeltek az OEP-nél a kórházak részéről leadott jelentésekben. Az OEP forrásból nyert adatok alkalmazhatóságát vizsgálva hazai szerzők 2015-ben igazolták, hogy megfelelő

informatikai módszerekkel kiküszöbölhető a finanszírozási okokból eredő torzító hatás, így az adatbázis epidemiológiai elemzésekre megbízhatóan használható (23). Ehhez az igazoláshoz a vizsgálat a cerebrovascularis kórképeket választotta „alapbetegségként", az OEP-nél nyilvántartott jelentések 99%-ban megfeleltek a betegek zárójelentésében szereplő diagnózisoknak. Eltérések nem a szakmai, hanem a finanszírozási besorolási kódolásokban voltak: az esetek 20%-ában hibás vagy hiányos a fő diagnózis, a szövődmények, vagy a kísérő betegségek finanszírozási típusának besorolása volt. A dokumentációban nem szereplő diagnózisra utaló kódolás – azaz hitelességi hiba – azonban gyakorlatilag nem fordult elő. Ezért vizsgálataink során a kórképek azonosításához a diagnózisok elemzésekor mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusokat figyelembe vettük. Ezzel a megközelítéssel kiküszöbölhető a finanszírozási okokból eredő torzító hatás és csökkenthető egy-egy kórkép előfordulási gyakoriságának alulbecslése.

3.2 Módszertan a Parkinson-kór prevalenciájának és incidenciájának meghatározásához

Az elemzéshez a 2004-2013 közötti neurológiai járó- és fekvőbeteg adatokat használtuk, valamint a gyógyszertári adatokat, melyek 2010-től állnak rendelkezésre. Az említett két, egymástól független adatbázist kapcsoltuk össze: a neurológiai szakellátás adatait és a gyógyszertári jelentések adatait. A rekordok összekapcsolása a titkosított személyi azonosítóval volt lehetséges. A vizsgálat 4 fázisban történt: az esetek azonosítását egy 3 lépcsős esetigazolás követte. A PK-esetek azonosításához a 2004-2013 közötti időszakban neurológiai járó- és fekvőbeteg ellátásban legalább egyszer megjelent BNO-10, G20 kód volt szükséges, mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusok figyelembe vételével, ez jelentette az elemzés az első fázisát.

Ezt követte, a második fázisban az esetek igazolása. Ahhoz, hogy egy beteget PK-nak tekintsünk az adatbázisban, a következő feltételeknek kellett megfelelnie:

- egy beteg minimum két különböző évben kapjon G20 kódot, függetlenül attól, hogy elsődleges vagy másodlagos típusú diagnózisról van szó
- mindkét évben legalább 1 napig élőként legyen nyilvántartva

Ezek alapján nyers valamint korra standardizált incidencia és prevalencia értékeket számoltunk ki, a 2010-2012 közötti időszakra. Az értékeket a PK első diagnózisára

számoltuk. Mivel a G20 két éves megjelenés szabályát alkalmaztuk, ezért incidencia értéket 2013-ra már nem tudtunk számolni.

A harmadik fázisban, az általunk meghatározott és alkalmazott PK szabály validitását ellenőriztük egy kisebb almintában, a klinikánkon kezelt betegcsoportban. Mindenekelőtt, informatikai ellenőrzést végeztünk, két irányban kontrollálva a NEUROHUN-ban a klinikánkon előforduló PK-betegek adatait és a Semmelweis Egyetem által használt, egészségügyi informatikai rendszer (MedSol) adatait, kiválasztva 2 hónapot, mint vizsgálati periódust: 2012 november és december. Először a MedSolban azonosítottuk azokat a beteget a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján, akiket G20 kóddal láttak el. Ezt követően az ellátási hely, a születési év, a nem, a lakhely irányítószáma, a felvételi és elbocsátási dátum alapján ellenőriztük, hogy ennek megfelelő adatokkal a betegek a NEUROHUN adatbázisban is megjelennek vagy sem. Másodszor, a NEUROHUN adatbázisból azokat a betegeket válogattuk ki, akik legalább két különböző évben kapták meg a G20 diagnózist és egyik megjelenésük 2012 novemberben vagy decemberben a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján volt, és ellenőriztük, hogy ezek a betegek a MedSol rendszerben is megtalálhatóak vagy sem. Végső soron pedig, ebből a két hónapos időszakból 50 megjelenési időrendi sorrendben kiválasztott, G20 kóddal rendelkező beteget vizsgáltunk meg a MedSolból (31 fekvő- és 19 járóbeteg), ellenőriztük, hogy a legalább 2 éves diagnózis feltétellel megjelenik a NEUROHUN-ban vagy sem, és a betegek orvosi dokumentációi alapján azt is ellenőriztük, hogy a PK diagnózisa pontos és klinikailag is alátámasztott vagy nem.

A negyedik fázisban, egy még konzervatívabb esetigazolás céljából azt vizsgáltuk meg, hogy hány olyan beteg van, aki teljesítette a PK két éves előfordulási szabályát, és emellett gyógyszertárból APSZ-t is kiváltott a vizsgált években. Az APSZ-t az anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer (ATC) szerint az N04 gyógyszercsoportba sorolják, a hatás kifejtésének helye, a terápiás és a kémiai tulajdonságaik alapján. Az N04A-antikolinerg szereket és N04B dopaminerg szereket egyaránt tartalmazza. Elemzésünk során a gyógyszertári N04 ATC készítmények kiváltásához volt hozzáférésünk, viszont a fekvőbeteg ellátás során alkalmazott terápiákról nem volt adatunk. Először azokat a betegeket gyűjtöttük össze, akik bármilyen diagnózis kóddal APSZ-t váltottak ki 2010-2012 között. Ezután a rekord összekapcsolás módszerét alkalmazva azokat a betegeket azonosítottuk az előbbi csoportból, akiknek a minimum

kétéves szabály szerint PK-juk volt. Ezáltal, minden beteg esetében a PK diagnózisát APSZ kiváltással validáltuk. Az PK-esetek azonosításához az APSZ kiváltás adott évben önmagában nem elegendő, mert alulbecsli a PK-betegek számát azáltal, hogy azokat az eseteket nem tartalmazza, akik a vizsgált évben élnek viszont nem váltottak ki APSZ-t, ezért volt szükséges a klinikai adatbázissal összevetnünk.

A PK-betegek közül az APSZ-t használók arányának meghatározására, két módszert alkalmaztunk:

- a PK-betegek APSZ használatának minimum aránya

$$\frac{\Sigma PK_{klin} \cap \Sigma Kiváltás_{N04}}{\Sigma PK_{klin.élő}}$$

  Ahol a számláló azokat a PK-betegeket tartalmazza, akiknél az általunk meghatározott diagnózis szabály érvényesül, és legalább egyszer N04 ATC szert váltottak ki, és a nevező azt a PK-betegszámot jelöli, akik az adott évben élnek, és szintén teljesítik az általunk meghatározott diagnózis szabályt.
- a PK-betegek APSZ használatának maximális aránya

$$\frac{\Sigma PK_{klin} \cap \Sigma Kiváltás_{N04}}{\Sigma PK_{klin.élő \cap neurológia}}$$

  Ahol a számláló azokat a PK-betegeket tartalmazza, akiknél az általunk meghatározott diagnózis szabály érvényesül, és legalább egyszer N04 ATC szert váltottak ki, és a nevező azt a PK-betegszámot jelöli, aki nem csak él, hanem neurológiai szakellátásban is megjelent az adott évben.

3.3 Módszertan a belgyógyászati betegségek és a neuropszichiátriai tünetek elemzésére

A belgyógyászati betegségek elemzése 2004-2016 közötti teljes szakellátási adatokat tartalmaz. Mivel a PK előzményében szereplő belgyógyászati komorbiditásokat elemeztük, az adatbázisból azon PK-betegeket választottuk ki, akiknél tizenegy éves kórelőzményi adatok hozzáférhetőek, tehát akiknél a G20 diagnózis kód először 2015-ben fordult elő. A PK-betegek meghatározására a korább említett szabályt alkalmaztuk:

PK-betegnek tekintettük azokat, akik legalább két évben megkapták a PK diagnózisát: 2015-ös évben először majd 2016-ban is. Emellett, a szabálynak megfelelő beteg akár többször is megjelenhetett a rendszerben. A belgyógyászati betegségek elemzéséhez a PK diagnózisát megelőző éveket vettük figyelembe 2004-ig visszamenőleg, és egy betegnek legalább egyszer kellett megkapnia valamelyik belgyógyászati diagnózist. Az alábbi BNO főcsoportokat és ezen belül a két leggyakoribb háromjegyű diagnózis kódok előfordulását vizsgáltuk a PK premotoros szakaszában: az endokrin és anyagcsere betegségek (E00-E90), a keringési rendszer betegségei (I00-I99), az emésztőrendszer betegségei (K00-K93). A kórképek azonosításához a diagnózisok elemzésekor mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusokat figyelembe vettük úgy a PK-nál, mint az egyéb betegségeknél. A betegek követése a már korábban említett rekordok összekapcsolásával („record linkage”) vált lehetségessé. Másodlagos parkinsonizmussal vagy egyéb extrapyramidális és mozgási rendellenességekkel (BNO-10: G21-G26) összefüggő adatot a vizsgálat nem tartalmaz.

A neuropszichiátriai tünetek előfordulásának vizsgálatát a PK diagnózisát megelőzően, ugyancsak 2004-2016 közötti teljes szakellátási adatokon végeztük. A PK-betegeket az OEP számára készült járó- és fekvőbeteg szakellátási adatokból azonosítottuk, a korábban részletezett módszerek szerint, vagyis a legalább két évben előfordulás szabályát alkalmazva. Ezután a neuropszichiátriai tünetek előfordulását elemeztük (BNO-10, F00-F99 kódok) az első PK diagnózisát megelőző periódusban. Pontosabb esetazonosítás céljából alsó határnak azokat az adatokat tekintettük, ahol az F00-F99 diagnózisokat legalább egy alkalommal pszichiátriai szakellátásban (járó vagy fekvő) állapították meg. A kontroll csoportba azok az ischaemiás cerebrovascularis laesióval (ICL) diagnosztizált betegek kerültek, akik legalább egy alkalommal BNO-10 I63 vagy I64 kódot kaptak 2004-2016 között, és nem volt egyáltalán PK-ra vagy parkinsonismusra utaló elsődleges vagy másodlagos diagnózisuk (BNO-10, G20-26 kód). Sem a PK, sem a kontroll csoport nem tartalmazza a 40 év alatti és 100 év feletti betegeket (életkor az első PK vagy az ICL diagnózis pillanatában). Kizártuk továbbá azokat a betegeket is, akik APSZ-t váltottak ki az első PK vagy ICL diagnózis előtt. A gyógyszer kiváltási adatokat a korábban részletezett módszer szerint elemeztük, az N04A antikolinerg és N04B dopaminerg szerek használata is kizárásra került. Mivel gyógyszertári adatok csak 2010-től állnak

rendelkezésre, és kórházi bennfekvés során alkalmazott terápiáról nincs adatunk, az APSZ használattal kapcsolatos szűrési módszer limitált.

A Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (RKEB) a tanulmányt jóváhagyta. (SE TUKEB 88/2015).

3.4 Módszertan a nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának vizsgálatára

A tanulmányt a Memphis és a Long Beach Veterans Affairs (VA) intézményi felülvizsgálati bizottsága hagyta jóvá. Adatokat a „Racial and Cardiovascular Risk Anomalies in Chronic Kidney Disease (RCAV)" nevű krónikus vesebetegeket vizsgáló felmérésből nyertünk (162,163). Az RCAV kohorszból olyan amerikai veteránok kerültek kiválasztásra, akiknek eGFR értékük ≥60 ml/perc/1,73m2 volt, a szérum kreatinin értéküket pedig 2004 október 1 és 2006 szeptember 30 között mérték (N= 4 447 691). Végső soron, a tanulmányba bekerült csoport a VA egészségügyi ellátás alatt álló betegek 94%-át tartalmazta az említett periódusban (164). A RLS-t a VA fekvő- és járóbeteg adatbázisából azonosítottuk a BNO-9 (ICD-9) szerint, a **2. táblázatban** ismertetett kódok alapján.

2. táblázat. A RLS és PK BNO-9 kódjai.

Diagnózis	BNO-9 kód
Nyugtalan láb szindróma (RLS)	333.94
Parkinson-kór	332.0

A **3. ábra** a kohorsz meghatározására alkalmazott algoritmust szemlélteti. Azok a betegek kerültek kiválasztásra, akiknek eGFR értékük ≥60 ml/perc/1,73m2 és nem volt PK diagnózisuk a RLS diagnózist megelőzően. A végső, vizsgált csoport 3 481 506 beteget tartalmazott, amiből 3 423 031 betegnek nem volt és 58 475 betegnek pedig volt RLS-ja. Ezt a populációt használva becsült részvételi valószínűségen alapuló párosított csoportokat hoztunk létre, mindkét csoportban 50 441 beteggel 1:1 arányú párosítást alkalmazva, ahogy azt a **3. ábra** is mutatja. A RLS csoportban kimeneti változóként az új PK-eseteket határoztuk meg, melynek a követési időben kellett megjelennie a megfelelő BNO kóddal (**2. táblázat**). Kizártuk azokat az eseteket, ahol a PK diagnózisa

a RLS előtt már megvolt vagy 60 nappal a RLS diagnózisa után jelent meg. A szociodemográfiai adatokat és a különböző komorbiditásokat egy korábban leírt módszer szerint (163) válogattuk ki a VA adatbázisaiból, BNO kódok alapján (**3. táblázat**). Az anaemia definíciója a következő volt: a hemoglobin érték <13 g/dL férfiak és <12 g/dL nők esetében.

3. táblázat. A vizsgálatban elemzett komorbiditások BNO-9 kódjai.

Komorbiditások	**BNO-9 kód**
Hipertónia	401-405
Diabetes mellitus	250.x
Pajzsmirigy betegség	24.x
Vashiányos anaemia	280.x
Miocardialis infarctus	410-410.9, 412
Angina	411, 413
Koszorúér-betegség	414.0, 414.8, 414.9
PCI	36.03, 36.04, 36.06, 36.07, 36.09
CABG műtét	36.10-36.17, 36.19
Reumás szívbetegség	39.x
Pangásos szívelégtelenség	428-428.9
Perifériás artériás betegség	440.0-440.9, 443, 443.x, 38.0, 38.1, 39.50, 39.22, 39.24, 39.25, 39.26, 39.28
Cerebrovascularis betegség	430-438
Krónikus tüdőbetegség	490-496, 500-505, 506.4
Demencia	290-290.9, 331.0 – 331.9

Alvászavarok	307.42, 780.52
Reumatológiai betegség	710.0, 710.1, 710.4, 714.0, 714.2, 714.81,725
Peptikus fekélybetegség	531-534.9, 531.4-531.7, 532.4-532.7, 533.4-533.7, 534.4-534.7
Májbetegség	571.x, 572.x, 456.0-456.21
Hemiplégia, paraplégia	344.1, 342-342.9
Daganatos betegség	140-172.9, 174-195.8, 200-208.9, 196, 199.1
HIV/AIDS	042, V08, 795.71
Depresszió	296.x, 298, 301.12, 309.0, 309.1, 309.28
Köszvény	274.x

3.5 Statisztikai elemzés

3.5.1 A NEUROHUN adatbázis elemzése

Az adatok lekérdezését, adatösszesítést, neurológiai orvosi jelentések elemzésében többéves tapasztalattal rendelkező informatikai kutatási szakasszisztens végezte. Az adatbázis egyéni lekérdezéseit Excel fájlokba exportálta, és többszöri ellenőrzést követően, ebből történt az adatok végleges elemzése. A nyers incidencia és prevalencia értékeket a 2013-as európai populációhoz standardizáltuk (165), 95%-os konfidencia intervallumot és binomiális eloszlást használva. A PK-t megelőző belgyógyászati és neuropszichiátriai tünetek elemzéséhez deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztunk. A PK és ICL betegcsoport összehasonlításához khí-négyzet próbát és logisztikus regressziós elemzést használtunk.

3.5.2 A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának elemzése

Összefoglaló statisztikai elemzést végeztünk arányok, átlagok ± SD vagy medián (interkvartilis terjedelmek, IQR) számításával. A folytonos változókat Student-féle t-

próbával vagy Mann-Whitney U próbával hasonlítottuk össze. A RLS és az új PK-esetek közötti összefüggéseket Kaplan–Meier módszerrel és Cox-modellel elemeztük. Az utánkövetés kezdeti időpontja a RLS diagnózis felállításának időpontja volt. A betegek utánkövetése akkor fejeződött be, ha a következő három szempontból egyik teljesült: a PK diagnózis megjelenése, a beteg legutolsó egészségügyi megjelenése vagy utoljára 2013 július 26-án jelent meg a rendszerben. Valószínűségen alapuló párosított csoportok módszerét alkalmazva a RLS és RLS nélküli betegeknél a demográfiai és klinikai jellemzőkből adódó különbségeket ki tudtuk szűrni. Logisztikus regresszióval meghatároztuk a RLS-hoz köthető jellemzőket, melyeket később hajlandósági együtthatók („PS-propensity scores") számítására használtunk a következő változókra: nem, kor, rassz, családi állapot, jövedelem, kezdeti eGFR, kezdeti komorbiditások (hipertónia, pangásos szívelégtelenség, kardiovaszkuláris betegség, perifériás artériás betegség, reumás szívbetegség, cerebrovaszkuláris betegség, demencia, tüdő-, májbetegség, reumás betegség, HIV/AIDS, daganatos betegség, depresszió, pajzsmirigybetegség, vashiány, insomnia, anaemia és köszvény), kezdeti neurolepikum használat, testtömeg-index (TTI). A standardizált különbségek minimálisak voltak (**4. táblázat**) és a hajlandósági együttható (PS) eloszlása hasonló volt a RLS pozitív és RLS negatív betegekben egyaránt (**4. ábra**). A teljes kohorszon szenzitivitás analízist is végeztünk, melyhez négy modellt használtunk:

1. nyers modell;

2. modell 1- nemre és korra beállított;

3. modell 2: az 1-es modell változói és rassz, jövedelem, családi állapot, eGFR;

4. modell 3: a 2-es modell változói, az előbb felsorolt komorbiditások (kezdeti komorbiditások (hipertónia, pangásos szívelégtelenség, kardiovaszkuláris betegség, perifériás artériás betegség, reumás szívbetegség, cerebrovaszkuláris betegség, demencia, tüdő-, májbetegség, reumás betegség, HIV/AIDS, daganatos betegség, depresszió, pajzsmirigybetegség, vashiány, insomnia, anaemia és köszvény), a TTI és neuroleptikum használat.

A statisztikai elemzéseket Stata MP 12 programmal (Stata Corporation, College Station, Texas) végeztük.

4. Eredmények

4.1. A lehetséges Parkinson-kóros betegek száma a tíz év alatt

Magyarország teljes lakosságából 2,9 millió ember vette igénybe legalább egyszer a neurológiai járó- vagy fekvő szakellátást 2004-2013 között. Ebben az időszakban 96 874 beteg került kórházba vagy ambuláns neurológiai vizsgálatra legalább egyszer G20 kóddal, mint elsődleges vagy másodlagos diagnózis típus. Ebbe a számba nem tartoznak bele azok a betegek, akik egyéb parkinsonismus miatt kerültek felvételre (BNO-10, G21-26 kód) csak akkor ha G20 diagnózisuk is volt. A 96 874 G20-as betegből 60 039-nek volt csak G20 diagnózisa, míg 36 835-nek legalább egy G21-26 diagnózisa is volt a G20 mellett. A 10 év alatt 62 108 betegnek volt G21-26 diagnózisa viszont G20 nem.

4.2. A klinikai Parkinson-kór diagnózis kritériumának validálása egy kisebb almintán

A járó- és fekvőbeteg adatok összehasonlításában a kórházi informatikai rendszer (MedSol) és a nagy, teljes lakosságot lefedő adatbázis között (NEUROHUN), a következőt találtuk (**5. és 6. táblázat**):

5. táblázat. Fekvőbetegek megjelenése a klinikai informatikai rendszerben (MedSol), a nagy adatbázisban (NEUROHUN) és fordítva 2012 novemberében és decemberében.

Adatbázis	MedSol → NEUROHUN	NEUROHUN → MedSol
Fekvőbeteg megjelenés	60 → 59	31 → 31
Egyezés (%)	98,3%	100%

6. táblázat. Járóbetegek megjelenése a klinikai informatikai rendszerben (MedSol), a nagy adatbázisban (NEUROHUN) és fordítva 2012 novemberében és decemberében.

Adatbázis	MedSol → NEUROHUN	NEUROHUN → MedSol
Járóbeteg megjelenés	224 → 223	224 → 224
Egyezés (%)	99%	100%

- G20 kóddal 60 fekvőbeteg szerepelt a kórházi adatbázisban, ebből 59 jelent meg a nemzeti adatbázisban. A hiányzó egy beteg jelentési hibából adódott a kórházból az OEP felé.

- a nemzeti adatbázisból 31 fekvőbeteg felelt meg a két éves szabálynak, amiből legalább egy 2012 novemberében vagy decemberében volt, ezek mind megjelentek a kórház rendszerében is.

- a 224 G20 kóddal rendelkező kórházi adatbázisban megjelenő ambuláns betegek közül 223 megjelent a nemzeti adatbázisban is. A hiányzó egy betegnek nem volt betegazonosító száma a kórházi rekordokban.

- a 224 ambuláns beteg legalább két G20 kóddal különböző évben a nemzeti adatbázisban, amiből legalább egy 2012 novemberében vagy decemberében volt, mind megjelent a kórház rendszerében is.

A MedSolban található zárójelentések és a NEUROHUN adatainak összehasonlításakor 2012 november elejétől december végéig, 31 fekvőbeteg és 19 járóbeteg orvosi adatát néztük át, akik mindkét adatbázisban szerepeltek. A 31 fekvőbetegből 26-nak (84%) klinikailag is alátámasztott PK-ja volt. A maradék 5 betegnek a következő egyéb parkinsonismussal járó kórképe volt: multiszisztémás atrófia egy esetben, progresszív supranuclearis paresis 2 esetben és további 2 esetben egyéb nem meghatározott másodlagos Parkinson-szindróma. A 19 járóbeteg esetében, 18-nak (94%) volt klinikailag megerősített PK-ja. Egy betegnek egyéb nem meghatározott másodlagos Parkinson-szindrómája volt az orvosi dokumentáció alapján.

4.3 A klinikai Parkinson-kór diagnózisával rendelkező betegek számának becslése 2010-2012 között

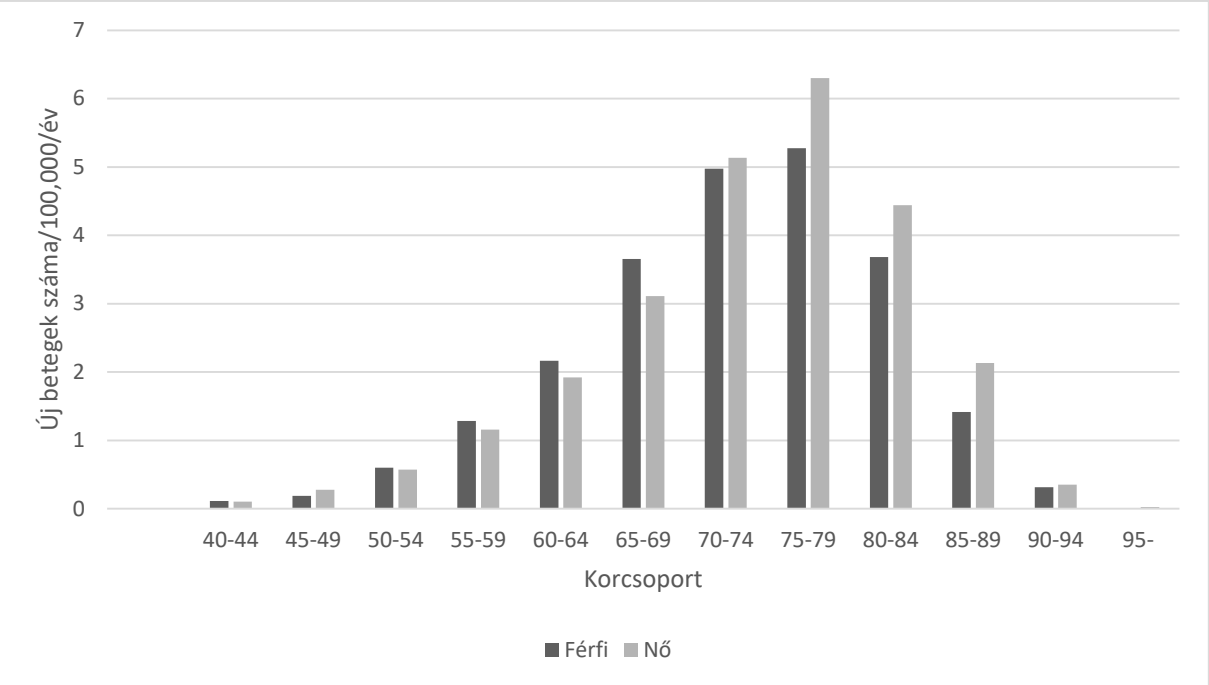
Összesen 46 383 beteg teljesítette az általunk felállított PK elfogadott diagnózisának feltételét 2010 és 2012 között, tehát legalább két külön évben megjelentek a neurológiai járó- vagy fekvőbeteg szakellátásban. A **7. táblázat** a becsült nyers és korra standardizált incidencia és prevalencia értékeket mutatja évenként. A vizsgált 3 évre az átlag nyers incidencia 49/100 000 lakos/év volt (95% KI: 45–53), míg a korra standardizált incidencia 56/100 000 lakos/év (95% KI: 51–60). A nyers és korra standardizált átlag prevalencia a 3 évre 404/100 000 lakos (95% KI: 392–416) és 471/100 000 lakos (95%

KI: 456–485) volt. A nyers incidencia és prevalencia adatokat 5 éves korcsoportokra és nemi eloszlásra bontva az **5. és 6. ábra** szemlélteti. A nemi eloszlás tekintetében a férfiak voltak többségben a 70 éves korcsoportig, innen kezdve a PK nők voltak nagyobb arányban.

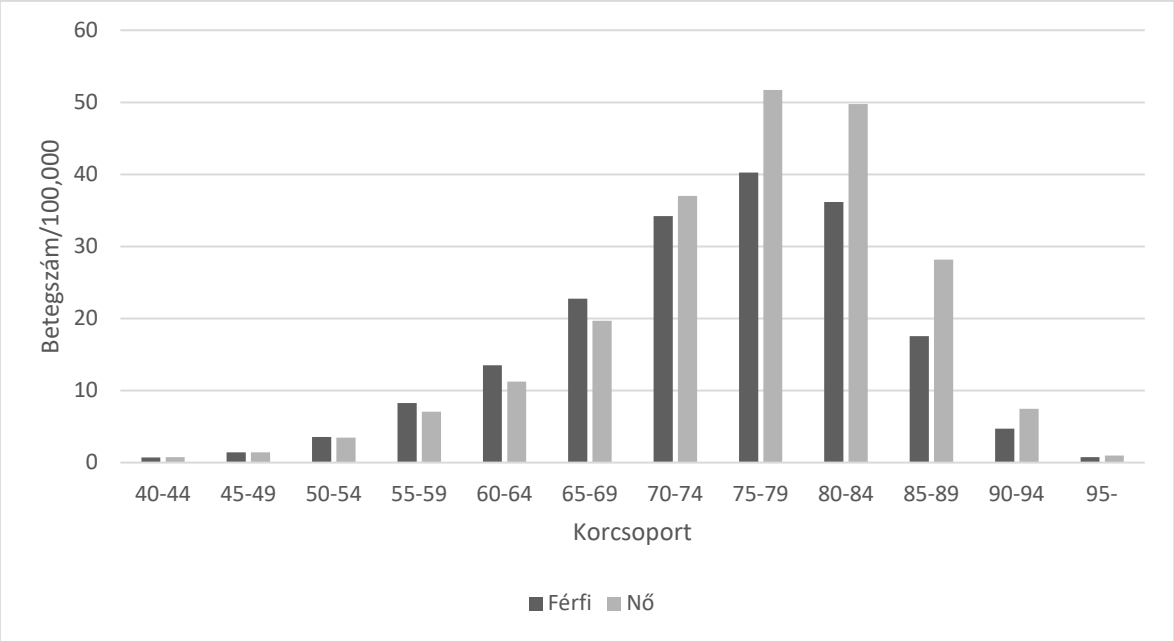
7. táblázat. Parkinson-kóros betegek incidenciája (új beteg/100 000 lakos/év) és prevalenciája (betegszám/100 000 lakos) Magyarországon 2010-2012 között.

Év	Nyers incidencia	Nyers prevalencia	Standardizált incidencia*	Standardizált prevalencia*
2010	53	394	59	458
2011	50	406	57	473
2012	46	414	52	483
95% KI átlag a 3 évre	45-53	392-416	51-60	456-485

*A korra standardizálást a 2013-as európai standard populációra végeztük (165).



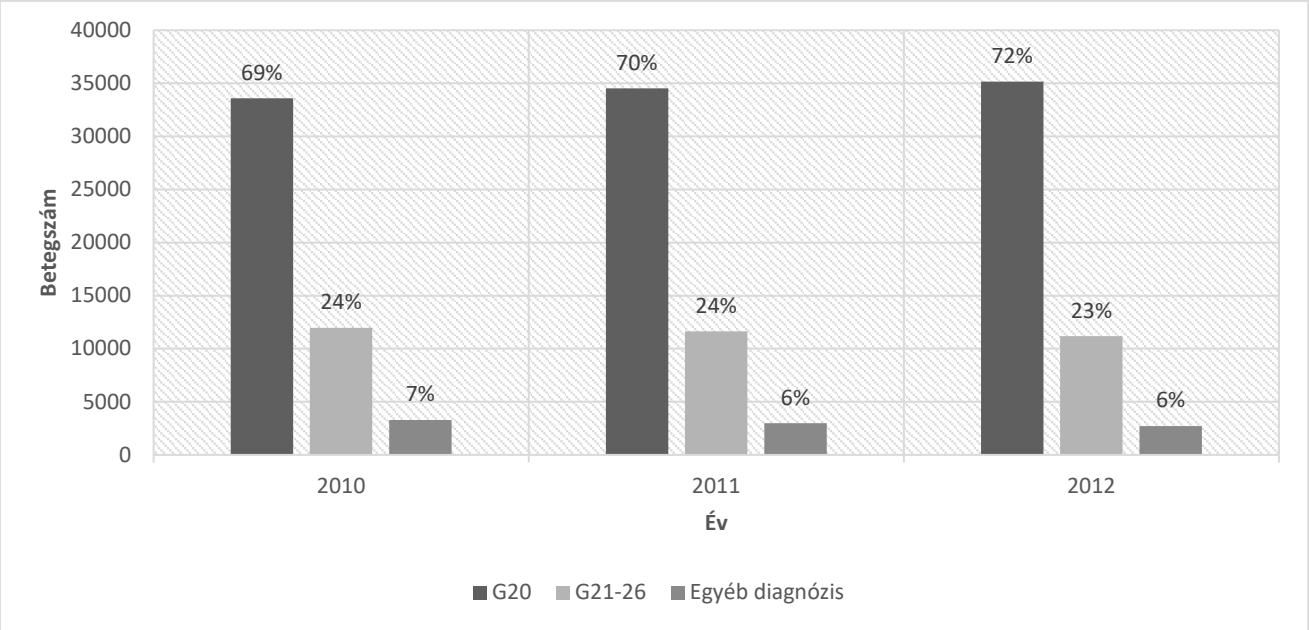
5. ábra. A Parkinson-kór nyers incidencája Magyarországon 2010-2012 között 5 éves korcsoport és nem eloszlásában.



6. ábra. A Parkinson-kór nyers prevalenciája Magyarországon 2010-2012 között 5 éves korcsoport és nem eloszlásában.

4.4 A klinikai Parkinson-kór esetek összekapcsolása az antiparkinson szerek gyógyszertári kiváltásával

A gyógyszertári adatbázisban, azok a betegek akik N04 ATC receptet váltottak ki évente 48 857-en, 49 113-an és 49 041-en voltak 2010, 2011 és 2012-ben. A különböző diagnózis típusok eloszlása, amellyel APSZ-t váltottak ki évente a **7. ábrán** látható. Ugyanebben a 3 évben a klinikai PK-betegek száma 39 355, 40 608 és 41 382 volt. Ezekből a betegszámokból, azok akik APSZ-t is kiváltottak az adott évben 28 541-en, 29 735-en és 29 667-en voltak. Az APSZ kiváltási arány azon betegek között, akik neurológiai szakellátásban is megjelentek ugyanabban az évben 0,80 volt, míg az összes élő PK-beteg APSZ kiváltási aránya 0,72 volt.



7. ábra. N04 ATC gyógyszerek kiváltása: G20 diagnózissal, G21-26 diagnózissal és egyéb diagnózissal 2010-2012 között.

4.5. Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt

A vizsgált időszakban 5209 beteg szerepelt az adatbázisban, aki először 2015-ben, utána 2016-ban is, vagyis legalább két évben megkapta a PK diagnózist. A betegek fontosabb demográfiai adatait az **8. táblázat** szemlélteti. A komorbiditások tekintetében, a premotoros fázisban az első két leggyakrabban előforduló betegség BNO főcsoportonként a következő volt (**9. táblázat**):

- Endokrin és anyagcsere betegségek (E00-E90): A lipoprotein anyagcsere rendellenességei és egyéb hyperlipidaemiák; Nem inzulin dependens cukorbetegség

- A keringési rendszer betegségei (I00-I99): Magasvérnyomás-betegség (elsődleges); Idült ischaemiás szívbetegség

- Emésztőrendszer betegségei (K00-K93): Gastrooesophagealis reflux, Epekövesség

Egy PK-betegnek egyszerre több komorbiditása is lehetett.

8. táblázat. A Parkinson-kóros betegek demográfiai adatai.

Teljes esetszám: N (%)	**5209 (100%)**
Férfiak	2445 (47%)
Nők	2764 (53%)
Átlagéletkor (átlag ± SD)	73,6 (± 9,33)

9. táblázat. BNO főcsoportonként az első két leggyakrabban előforduló belgyógyászati kórkép.

BNO kód	BNO név	Előfordulás N=5209 (100%)
E78	A lipoprotein anyagcsere rendellenességei és egyéb lipidaemiák	2156 (41%)
E11	Nem inzulin dependens cukorbetegség	1675 (32%)
I10	Magasvérnyomás-betegség (elsődleges)	4618 (89%)
I25	Idült ischaemiás szívbetegség	2641 (51%)
K21	Gastrooesophagealis reflux	1478 (28%)
K80	Epekövesség	1286 (25%)

4.6. Neuropszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt

A 2004-2016 közötti időszakban legalább egy PK diagnózis kóddal (G20) összesen 130 773 beteg volt az egészségügyi járó- és fekvőbeteg szakellátásban. A két éves kritérium feltétele 79 795 betegnél teljesült, a továbbiakban ezt a betegcsoportot vizsgáltuk. Az átlagéletkor ± SD 73 ± 9 év, a betegek 48%-a férfi volt. A vizsgált 13 év alatt a 79 795 betegből 59 403-nak (74,4%) volt legalább egy diagnózisa a "Mentális és viselkedészavarok" (F00-F99) diagnózis kategóriából. Az első PK diagnózisa előtt 26 645 (33,3%) betegnek volt legalább egy pszichiátriai diagnózisa is. Ebből a csoportból 19 774-nek (24,7%) az F00-F99 diagnózisát pszichiátriai járó- és/vagy fekvőbeteg szakellátásban állapították meg.

A kontroll csoportba 783 843 beteg került, akinek legalább egy alkalommal ICL diagnózisa volt (I63/I64) a teljes szakellátásban 2004-2016 között, és nem volt PK-ra vagy parkinsonismura utaló diagnózisa (G20-26). Az átlagéletkor ± SD ebben a csoportban 69 ± 12 év volt, a férfiak aránya 45%. A vizsgált periódusban legalább egy F00-F99 diagnózisa 437 139 (55,7%) betegnek volt. Ebből a betegszámból 232 083 (29,6%) a pszichiátriai diagnózisát az I63/I64 előtt kapta, és 157 091 (20%) betegnek pszichiátriai szakellátásban állapították meg az F00-F99 diagnózisát. A **8. ábra** a betegbeválasztási algoritmust szemlélteti.

A pszichiátriai kórképek teljes spektrumának felmérése érdekében, az érintett betegek száma mellett az összes F00-F99 diagnózis számot is elemeztük, megjegyezve azt, hogy egy betegnek akár több különböző diagnózisa is lehetett az F00-F99 főcsoportokban. Az összes F00-F99 diagnózis szám az első PK és ICL diagnózis előtt 63 360 vs. 496 884 volt. Azok a diagnózisok pedig, amelyeket pszichiátriai szakellátásban állapítottak meg,

43 937 volt a PK és 320 594 az ICL betegek esetében. Átlagban az F00-F99 diagnózisok száma G20 előtt 2,4, míg I63-I64 előtt 2,1 volt betegenként. Azokra vonatkozóan pedig, akik pszichiátriai ellátásban kapták a diagnózisukat, a diagnózisok száma átlagosan 2,2 volt a G20 és 2,0 az I63-I64 esetében.

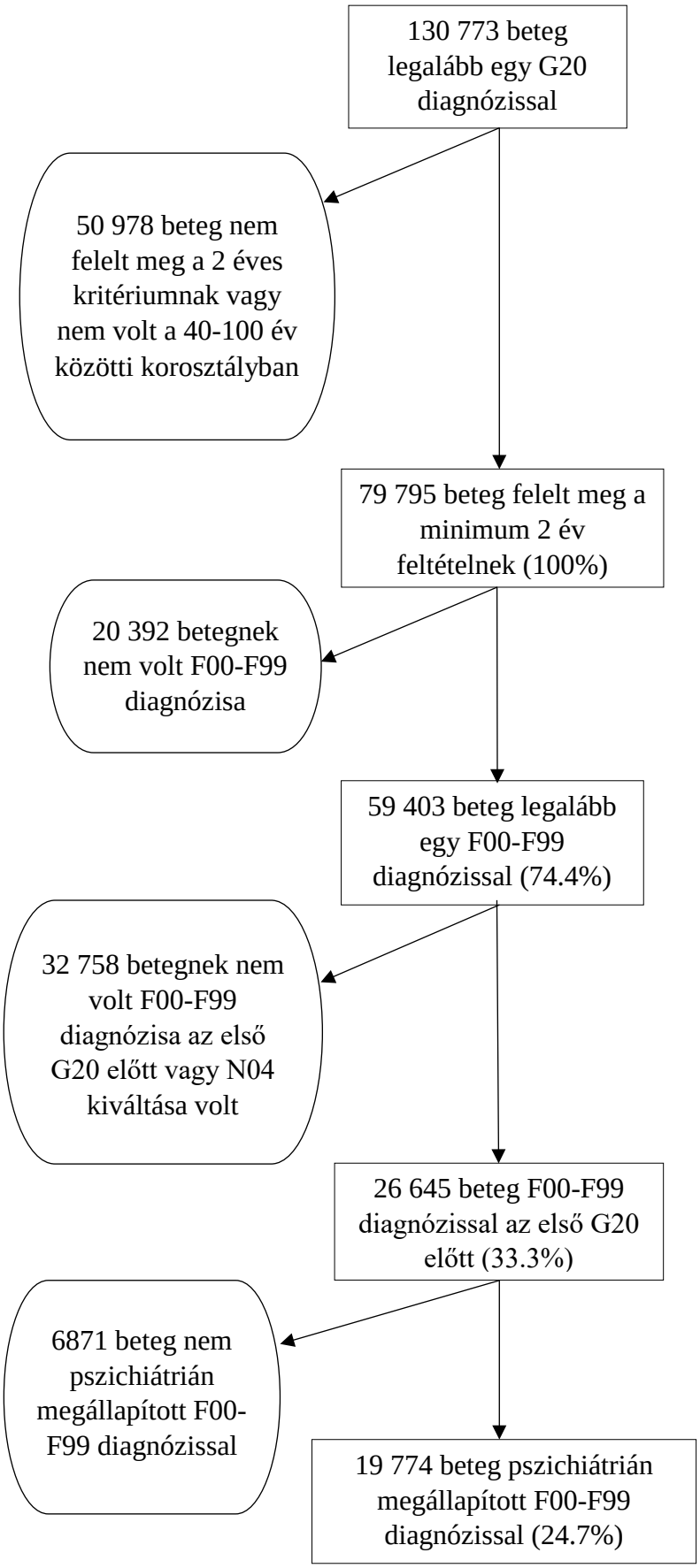
A PK-betegek közül 33,3%-nak, míg az ICL betegek 29,6%-ának volt pszichiátriai diagnózisa az első PK vagy ICL diagnózis megjelenés előtt ($p<0,001$). A PK-betegekben a pszichiátriai kórképek magas előfordulási aránya szignifikáns maradt korra és nemre történő logisztikus regressziós elemzést követően is ($p<0,01$) korra, nemre és diagnózis típusra vonatkozóan). A **10. táblázat** a betegszámokat és átlagéletkorokat jelöli az első diagnózis kapcsán. A **11. táblázat** pedig az összes pszichiátriai diagnózist mutatja be BNO főcsoport osztályozás szerint G20-ban és I63-I64-ban, külön osztályozva azokat a diagnózisokat, amelyeket pszichiátriai szakellátásban kaptak a betegek, ezeket pedig az összes PK (79 795) és ICL (783 843) betegszám arányában is szemlélteti.

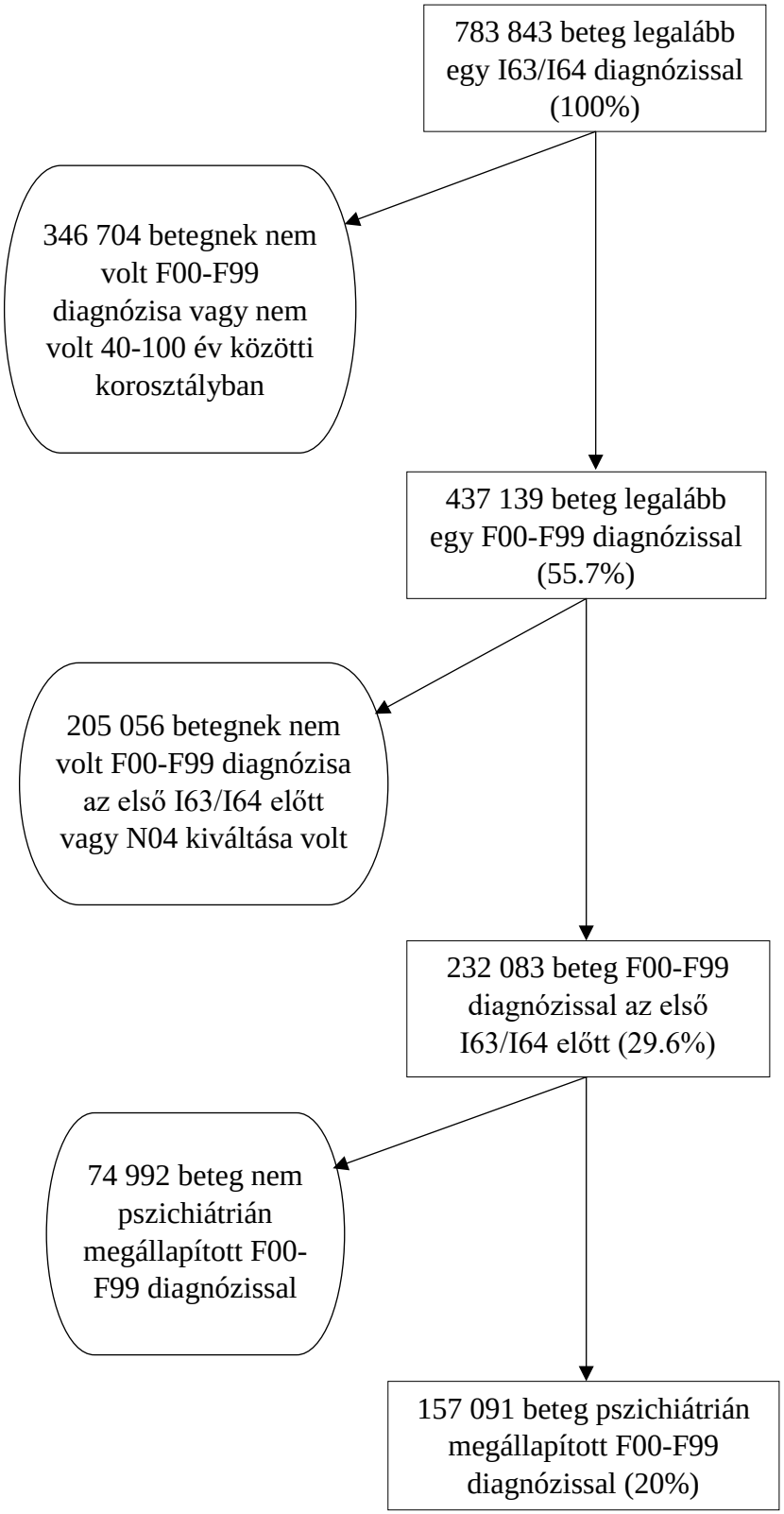
A PK-csoportban, amelyben a pszichiátriai diagnózisok az első PK diagnózisa előtt jelentek meg, csökkenő sorrendben a Hangulatzavarok (F30-F39: 16%), Organikus és szimptomatikus mentális zavarok (F00-F09: 16%), Neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek (F40-F48: 14%) és a Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek (F20-F29: 5%) voltak a leggyakrabban előforduló diagnózis főcsoportok. Összehasonlítva az ICL csoporttal az említett kategoriák előfordulása csak 12% ($p<0,001$), 9% ($p<0,001$), 12% ($p<0,001$) és 2% ($p<0,001$) volt.

A **12. táblázatban** a betegek átlagéletkorát találjuk BNO főcsoportokra bontva, abban az évben, amikor pszichiátriai diagnózisukat a pszichiátriai szakellátásban megállapították. A **9. ábra** az F00-F99 diagnózisok eloszlását mutatja az összes PK (79 795) és ICL beteg (783 843) vonatkozásában, a **10. ábra** pedig azt a diagnózis eloszlást mutatja, amelyeket pszichiátriai ellátásban állapítottak meg. Átlagban a pszichiátriai diagnózisok megjelenése a PK előtt 3,2 év volt, míg a kontroll csoportban 3,7 év.

10. táblázat. A betegek alcsoportjainak átlagéletkora.

Alcsoportok	PK (n)	Átlagéletkor (±SD) első G20 megjelenésekor	ICL (n)	Átlagéletkor (±SD) első I63-I64 megjelenésekor
Összes beteg	79 795	73,2 ± 9,0	783 843	69 ± 12,2
Betegek F00-F99 diagnózissal	59 403	72,9 ± 9,2	437 139	68 ± 12,5
Betegek F00-F99 diagnózissal a PK/ICL előtt	26 645	72,1 ± 9,5	232 083	67 ± 12,6
Betegek F00-F99 diagnózissal melyet pszichiátriai ellátásban kaptak PK/ICL előtt	19 774	71,8 ± 9,7	157 091	66,2 ± 12,7


130 773 beteg legalább egy G20 diagnózissal
50 978 beteg nem felelt meg a 2 éves kritériumnak vagy nem volt a 40-100 év közötti korosztályban
79 795 beteg felelt meg a minimum 2 év feltételnek (100%)
20 392 betegnek nem volt F00-F99 diagnózisa
59 403 beteg legalább egy F00-F99 diagnózissal (74.4%)
32 758 betegnek nem volt F00-F99 diagnózisa az első G20 előtt vagy N04 kiváltása volt
26 645 beteg F00-F99 diagnózissal az első G20 előtt (33.3%)
6871 beteg nem pszichiátrián megállapított F00-F99 diagnózissal
19 774 beteg pszichiátrián megállapított F00-F99 diagnózissal (24.7%)



8. ábra. Betegbeválasztási algoritmus.

11. táblázat. A PK és ICL diagnózisok előtti F00-F99 diagnózis számok és a pszichiátriai ellátásban megállapított F00-99 diagnózis számok 2004-2016 között a BNO-10 kategóriákban.

BNO kód	F diagnózis alcsoport	F diagnózisok száma G20 előtt* (betegszám)	F diagnózisok száma G20 előtt, pszichiátrián megállapított (betegszám)	Pszichiátrián megállapított diagnózisok az összes PK-beteg arányában (n=79,795)	F diagnózisok száma I63/I64 előtt* (betegszám)	F diagnózisok száma I63/64 előtt, pszichiátrián megállapított (betegszám) (betegszám)	Pszichiátrián megállapított diagnózisok az összes ICL-beteg arányában (n=783,843)	p érték F dg.-ra PK vs. ICL	p érték pszichiátrián megállapított F dg.-ra, PK vs. ICL
F00-F09	Organikus és szimptomatikus mentális zavarok	17 865 (12 051)	13 144 (9317)	16%	112 556 (80 665)	72 663 (54 453)	9%	< 0,01	< 0,01
F10-F19	Pszichoaktív szer használata által okozott mentális és viselkedészavarok	2333 (2241)	1298 (1254)	2%	46 103 (43 675)	24 944 (24 100)	3%	< 0,01	< 0,01
F20-F29	Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek	4129 (3105)	3639 (2811)	5%	17 310 (13 395)	14 175 (11 208)	2%	< 0,01	< 0,01
F30-F39	Hangulatzavarok (affektív rendellenességek)	18 637 (13 079)	12 980 (9532)	16%	136 810 (97 040)	94 604 (70 208)	12%	< 0,01	< 0,01
F40-F48	Neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek	16 054 (13 013)	10 929 (9278)	14%	142 729 (112 599)	96 040 (79 391)	12%	< 0,01	< 0,01

11. táblázat folytatása

F50-F59	Viselkedészavar szindrómák, fiziológiai zavarokkal és fizikai tényezőkkel társulva	1574 (1550)	593 (589)	1%	13 361 (13 191)	4516 (4496)	1%	< 0,01	< 0,01
F60-F69	A felnőtt személyiség és viselkedés zavarai	1111 (1040)	803 (765)	1%	12 719 (11 849)	8931 (8433)	1%	< 0,01	.000694
F70-F79	Mentális retardáció	557 (401)	388 (308)	0%	5809 (4394)	3504 (2935)	0%	.17	.11509
F80-F89	A pszichés (lelki) fejlődés zavarai	42 (41)	7 (7)	0%	662 (662)	48 (48)	0%	.002	.37171
F90-F98	A viselkedés és érzelmi-hangulati élet rendszerint gyermekkorban vagy serdülőkorban jelentkező zavarai	1052 (1047)	154 (153)	0%	8735 (8696)	1145 (1142)	0%	< 0,01	.001121
F99	Nem meghatározott mentális rendellenesség	6 (6)	2 (2)	0%	90 (90)	24 (24)	0%	.311	.785

* Egy betegnek akár több különböző diagnózisa is lehetett az F00-F99 főcsoportokban.

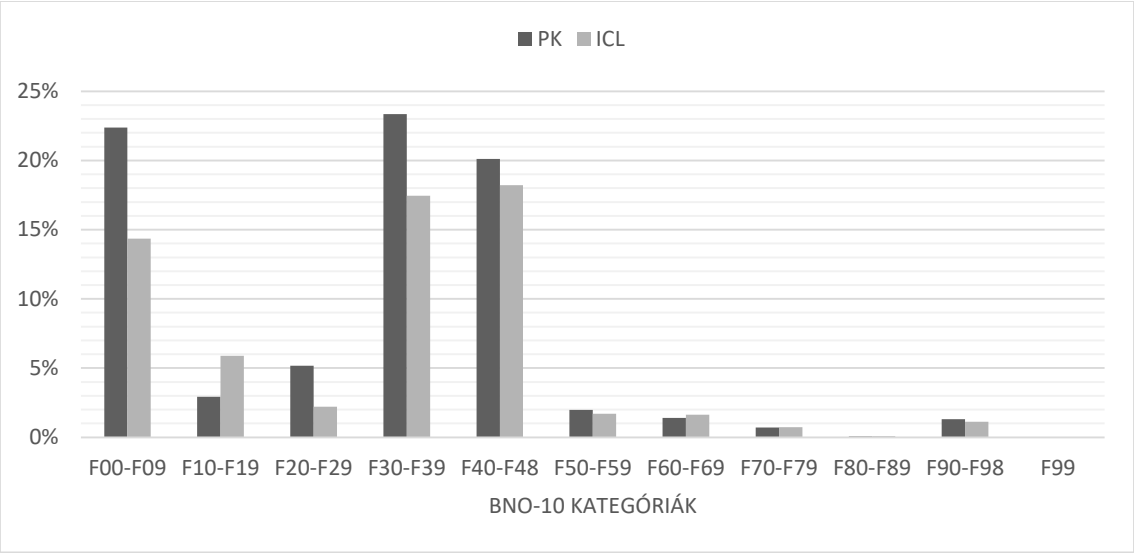
12. táblázat. A betegek átlagéletkora az F00-F99 diagnózisok évében, az első PK és ICL diagnózis előtt, 2004-2016 között abban a betegcsoportban amelyben pszichiátriai ellátásban állapították meg a diagnózist.

BNO kód	Megnevezés	Átlagéletkor az F00-99 dg.-kor PK-ban (±SD)	N*	Átlagéletkor (±SD) az első G20 megjelenésekor	Átlagéletkor az F00-99 dg.-kor ICL-ban (±SD)	N*	Átlagéletkor (±SD) az első I63-I64 megjelenésekor
F00-09	Organikus és szimptomatikus mentális zavarok	72,6 ± 8,9	13 144	74,8 ± 8,6	67,8 ± 13,6	72 663	70,4 ± 12,9
F10-19	Pszichoaktív szer használata által okozott mentális és viselkedészavarok	62,3 ± 9,9	1298	65,9 ± 9,4	55,4 ± 10	24 944	59,4 ± 9,6
F20-29	Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek	65,6 ± 11,3	3639	68,4 ± 10,8	63,2 ± 13,6	14 175	66,9 ± 12,8
F30-39	Hangulatzavarok (affektív rendellenességek)	66,7 ± 10,3	12 980	70,1 ± 9,9	59,4 ± 11,9	94 604	63,5 ± 11,7
F40-48	Neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek	66,2 ± 10,5	10 929	69,7 ± 10,1	58,7 ± 12,1	96 040	62,8 ± 11,9
F50-59	Viselkedészavar szindrómák, fiziológiai zavarokkal és fizikai tényezőkkel társulva	66,6 ± 10,3	593	69,3 ± 10,1	60,4 ± 12	4516	63,8 ± 11,8

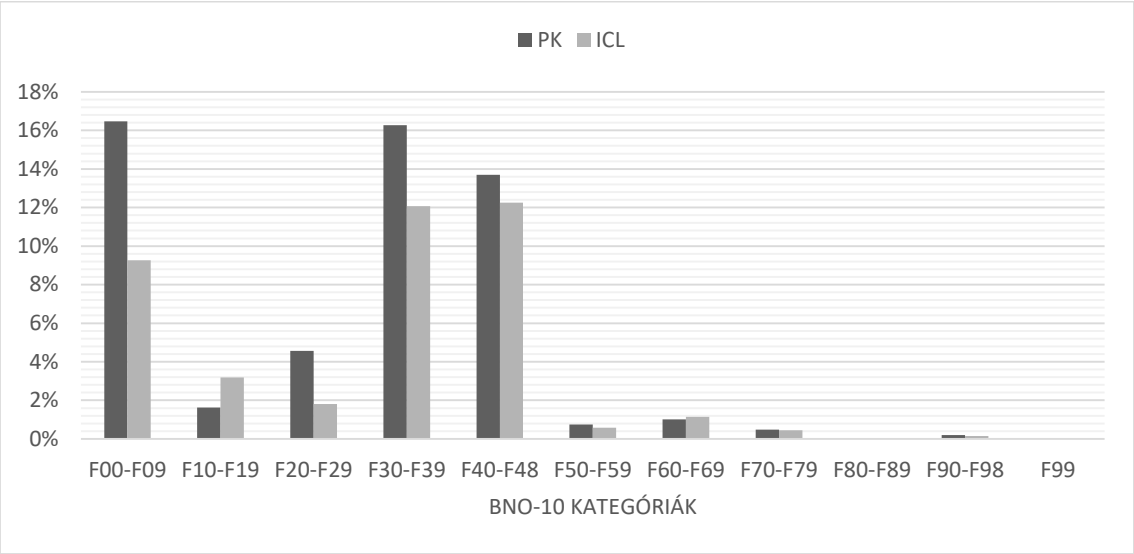
12. táblázat folytatása

F60-69	A felnőtt személyiség és viselkedés zavarai	60,6 ± 10,4	803	64,5 ± 10	52,8 ± 9,8	8931	57,3 ± 9,7
F70-79	Mentális retardáció	52,8 ± 11,1	388	58,7 ± 10,5	52,6 ± 10,3	3504	57,2 ± 9,8
F80-89	A pszichés (lelki) fejlődés zavarai	70,2 ± 11,5	7	73,1 ± 10,8	63,2 ± 14,9	48	65,7 ± 13,9
F90-98	A viselkedés és érzelmi-hangulati élet rendszerint gyermekkorban vagy serdülőkorban jelentkező zavarai	68,9 ± 11,5	154	71,5 ± 11,3	64,1 ± 13,9	1145	67,2 ± 13,3
F99	Nem meghatározott mentális rendellenesség	79 ± 2,8	2	81 ± 4,2	58,9 ± 14,8	24	63,2 ± 13,4

*Egy betegnek akár több különböző diagnózisa is lehetett az F00-F99 főcsoportokban.



9. ábra. Az F00-F99 diagnózisok eloszlása az összes PK és ICL-beteg arányában.

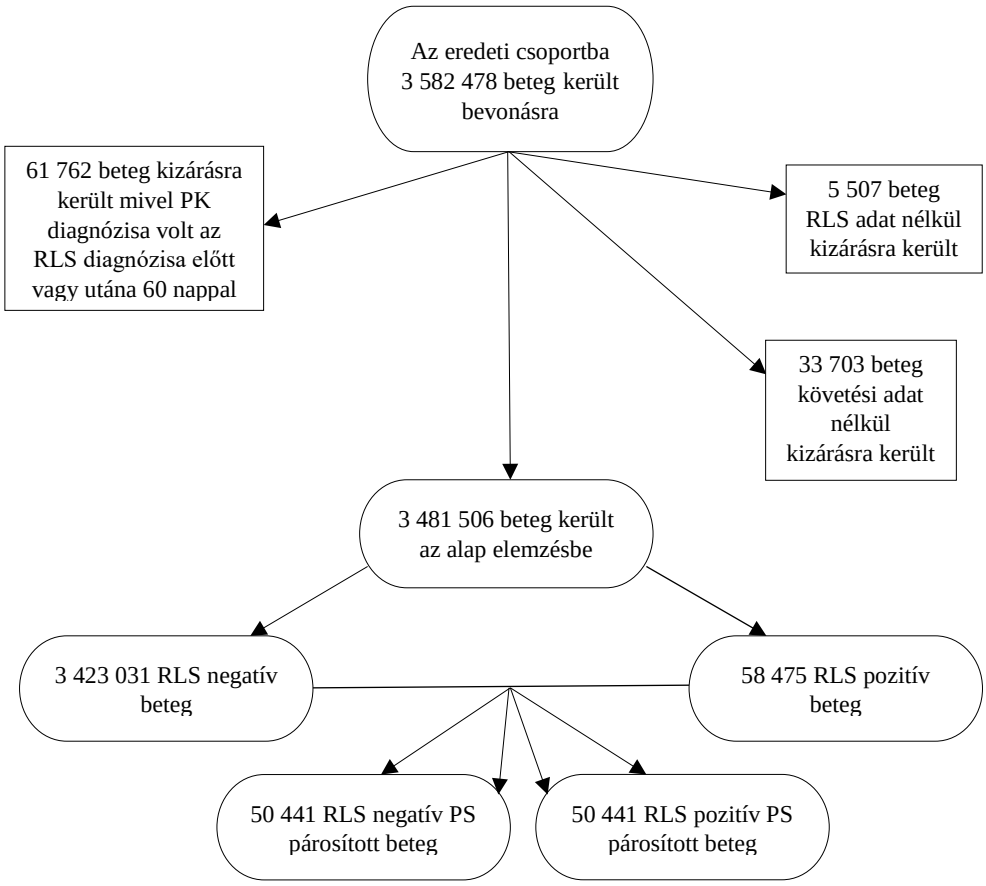


10. ábra. A pszichiátriai ellátásban megállapított F00-F99 diagnózisok eloszlása az összes PK és ICL-beteg arányában.

4.7. Nyugtalan láb szindróma (RLS) és új Parkinson-kóros esetek előfordulása közötti kapcsolat

4.7.1. Szociodemográfiai adatok

A vizsgált amerikai csoport átlagéletkora 60 ± 14 év volt, 93%-a férfi, a betegek 78%-a kaukázusi és 17%-a afroamerikai volt, 44%-a egyedülálló, 24%-a cukorbeteg és az átlag, kezdeti eGFR érték 84 ± 16 ml/min/1,73m2 volt. A RLS pozitív és negatív csoportba sorolt betegek további alapadatait a **4. táblázat** mutatja. A kiindulási csoportban (N = 3 481 506), az RLS pozitív betegek fiatalabbak voltak, több volt közöttük a kaukázusi, a nő és a házas beteg, nagyobb volt a hipertónia, a cardiovasculáris megbetegedés, depresszió, diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek, krónikus tüdőbetegségek, insomnia, köszvény, vashiány előfordulása. Ezek a különbségek becsült részvételi valószínűségen alapuló párosítás során „propensity score matching" (PSM) eltűntek és a szociodemográfiai adatok is kiegyensúlyozottá váltak (**4. táblázat**).



3. ábra. Az RLS kohorsz meghatározására alkalmazott algoritmus.

4. táblázat. A vizsgált populáció alapvető jellemzői.

	Párosítás előtt			**Párosítás után**		
	RLS negatív (*N* = 3 423 031)	**RLS pozitív (*N* = 58 475)**	**Std. Diff.**	**RLS negatív (*N* = 50 441)**	**RLS pozitív (*N* = 50 441)**	**Std. Diff.**
Kor, évek	60 ± 14	59 ± 12	−0.039	59 ± 14	59 ± 12	−0.001
Nem (férfi)	3 190 956 (93)	53 390 (91)	0.099	46 313 (92)	46 276 (92)	0.003
Kimenetel						
Parkinson-kór	3175 (0.09)	192 (0.3)	N/A	68 (0.1)	185 (0.3)	N/A
Rassz			−0.260			−0.006
Kaukázusi	2 417 842 (78)	49 861 (90)		44 280 (87)	45 463 (90)	
Afroamerikai	537 759 (18)	3798 (7)		5306 (11)	3551 (7)	
Hispán	70 608 (2)	565 (1)		440 (1)	532 (1)	
Egyéb rassz	66 472 (2)	989 (2)		415 (1)	895 (2)	
Családi állapot						
Házas	1 821 040 (56)	36 108 (64)	−0.187	31 611 (63)	31 442 (62)	0.007
Egyedülálló	367 114 (11)	3523 (6)		4428 (9)	3359 (7)	
Elvált	845 666 (26)	13 225 (24)		11 584 (23)	12 611 (25)	
Özvegy	240 770 (7)	3427 (6)		2818 (6)	3029 (6)	
Egyéb szociodemográfiai adat						
Egy főre jutó átlagos jövedelem, USD	22 824 (11 647–35 989)	24 241 (13 041–33 982)	0.058	24 046 (12 454–35 485)	23 846 (12 937–33 522)	−0.001
Egyéb						
Kezdeti eGFR, ml/min./1.73m^2	84 ± 16	83 ± 15	−0.076	83 ± 15	83 ± 15	0.006
Testtömeg-index, kg/m^2	29.2 ± 5.7	30.1 ± 5.9	0.169	30.2 ± 6.2	30.2 ± 5.9	0.001

4. táblázat folytatása

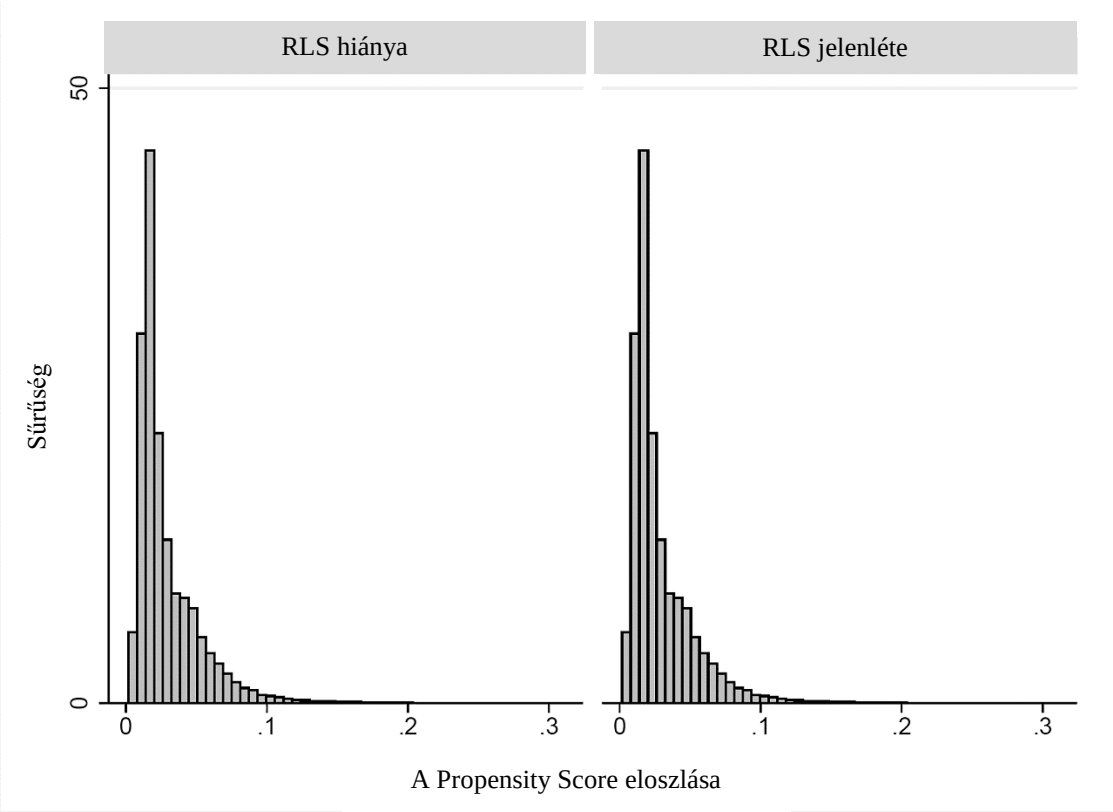
Komorbiditások						
Hipertónia	2 023 591 (59)	36 778 (63)	0.050	31 812 (63)	31 816 (63)	<0.001
Diabetes mellitus	808 359 (24)	15 448 (26)	0.053	13 510 (27)	13 627 (27)	0.005
Kardiovaszkuláris betegség*	387 355 (11)	7906 (14)	0.063	7066 (14)	7070 (14)	<0.001
Pangásos szívelégtelenség	149 982 (4)	2779 (5)	0.014	2441 (5)	2501 (5)	0.006
Cerebrovascularis betegség	204 286 (6)	3819 (7)	0.016	3481 (7)	3377 (7)	−0.008
Perifériás artériás betegség	185 129 (5)	3871 (7)	0.046	3455 (7)	3464 (7)	0.001
Krónikus tüdőbetegség	621 355 (18)	14 239 (24)	0.142	12 715 (25)	12 632 (25)	−0.004
Demencia	26 619 (0.8)	262 (0.4)	−0.041	213 (0.4)	236 (0.4)	0.007
Reumatológiai betegség	47 515 (1)	1055 (2)	0.031	909 (2)	915 (2)	0.001
Májbetegség	41 265 (1)	649 (1)	−0.011	571 (1)	601 (1)	0.006
Malignus betegség	352 076 (10)	5222 (9)	−0.053	4606 (9)	4522 (9)	−0.006
AIDS/HIV	21 348 (1)	235 (0.4)	−0.035	218 (0.4)	217 (0.4)	<−0.001
Depresszió	309 509 (9)	9290 (16)	0.195	8382 (17)	8422 (17)	0.002
Pajzsmirigy betegség	403 609 (12)	10 010 (17)	0.140	8738 (17)	8635 (17)	−0.005
Reumás szívbetegség	68 647 (2)	2031 (3)	0.085	1801 (4)	1829 (4)	0.003
Vashiány	205 857 (6)	6417 (11)	0.166	5620 (11)	5731 (11)	0.007
Insomnia	371 468 (11)	16 903 (29)	0.445	14 853 (29)	14 814 (29)	−0.002
Anémia	276 095 (8)	4176 (7)	−0.040	3667 (7)	3629 (7)	−0.003
Köszvény	241 801 (7)	4970 (9)	0.040	4351 (9)	4340 (9)	−0.001

A dichotóm/dummy változókat a betegszámok jelölik (százalék); a folytonos változók jelölése: átlag± SD vagy medián (interkvartilis terjedelem, IQR).

*A kardiovaszkuláris betegségek csoportba az a beteg került, akinek miocardialis infarctus, angina, koszorúér-betegség, CABG műtét vagy PCI BNO kódja volt.

4.7.2. A RLS prediktorai

A többváltozós logisztikus regressziós modellünkben a fiatal kor, a női nem, a kaukázusi rassz, a házastársi kapcsolatban élés, az alacsony eGFR érték, a magas TTI és a komorbiditások többsége (mint a cukorbetegség, hipertónia, perifériás artériás betegség, krónikus tüdőbetegség, reumatológiai betegség, depresszió, pajzsmirigy betegség, reumás szívbetegség, vashiány, insomnia és köszvény) magasabb RLS előfordulás kockázatával járt (**13. táblázat**).



4. ábra. A Propensity Score hisztogramja a RLS pozitív és a RLS negatív betegek párosítását követően.

13. táblázat. A RLS jelenlétének prediktorai logisztikus regressziót alkalmazva a teljes kohorszon.

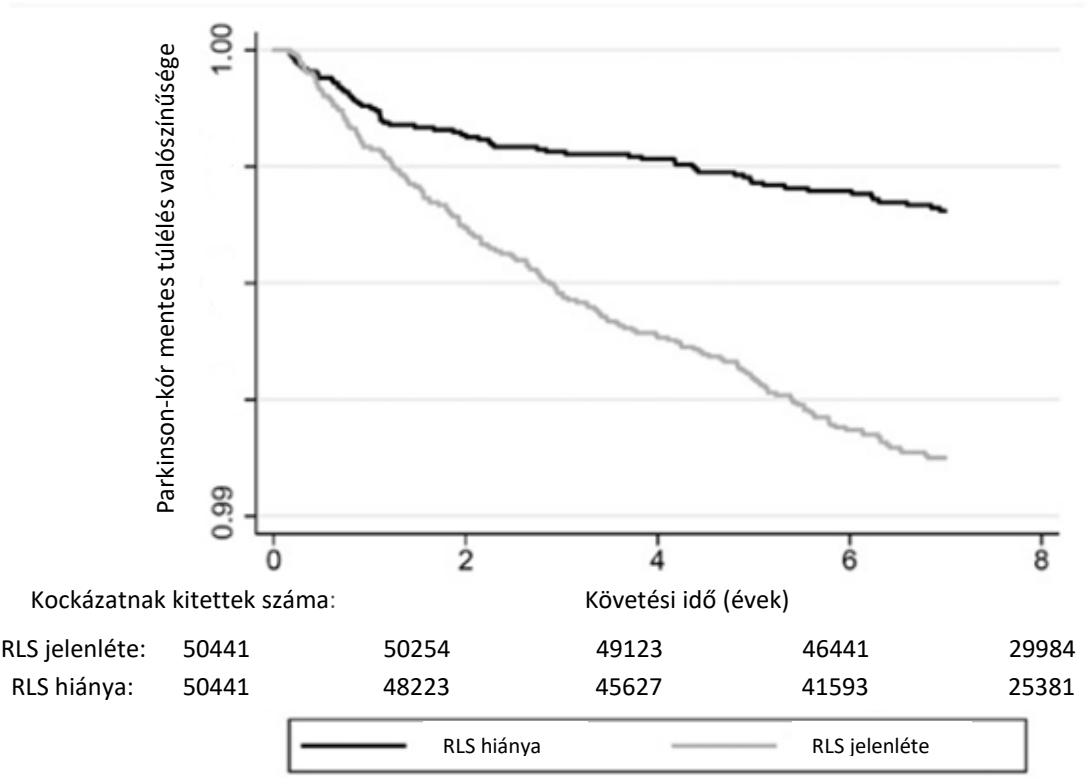
	Esélyhányados (EH)	**95% KI-a az EH-nak**
Kor (+10 év)	0.95	0.94–0.95
Nem: nő vs. férfi (ref.)	1.40	1.36–1.45
Rassz:		
Kaukázusi (ref.)	1.00	1.00–1.00
Afroamerikai	0.36	0.34–0.37
Hispán	0.40	0.37–0.44
Egyéb rassz	0.71	0.66–0.76
Bevétel (+1 log)	1.01	0.99–1.02
Családi állapot: egyedülálló vs házas (ref.)	0.68	0.66–0.69
Kezdeti eGFR (+10 ml/min./1.73m^2)	0.97	0.96–0.98
Diabetes jelenléte vs. diabetes hiánya (ref.)	1.05	1.02–1.07
Hipertónia jelenléte vs. hipertónia hiánya (ref.)	1.07	1.05–1.09
Kardiovaszkuláris betegség jelenléte vs. kardiovaszkuláris betegség hiánya	1.07	1.05–1.10
Pangásos szívelégtelenség jelenléte vs. pangásos szívelégtelenség hiánya (ref.)	0.87	0.83–0.91
Cerebrovascularis betegség jelenléte vs. cerebrovascularis betegség hiánya (ref.)	1.02	0.99–1.06
Perifériás artériás betegség jelenléte vs. Perifériás artériás betegség hiánya (ref.)	1.13	1.09–1.17
Krónikus tüdőbetegség jelenléte vs. krónikus tüdőbetegség hiánya (ref.)	1.31	1.28–1.34
Demencia jelenléte vs. demencia hiánya (ref.)	0.63	0.55–0.72

13. táblázat folytatása

Reumatológiai betegség jelenléte vs. reumatológiai betegség hiánya (ref.)	1.13	1.06–1.22
Májbetegség jelenléte vs. májbetegség hiánya (ref.)	0.86	0.79–0.93
Malignus betegség jelenléte vs. malignus betegség hiánya (ref.)	0.85	0.83–0.88
AIDS/HIV jelenléte vs. AIDS/HIV hiánya (ref.)	1.01	0.88–1.16
Depresszió jelenléte vs. depresszió hiánya (ref.)	1.51	1.47–1.55
Pajzsmirigy betegség jelenléte vs. pajzsmirigy betegség hiánya (ref.)	1.27	1.24–1.30
Reumás szívbetegség jelenléte vs. reumás szívbetegség hiánya (ref.)	1.42	1.35–1.49
Vashiány jelenléte vs. vashiány hiánya (ref.)	1.74	1.69–1.79
Insomnia jelenléte vs. insomnia hiánya (ref.)	2.89	2.84–2.95
Anémia jelenléte vs. anémia hiánya (ref.)	0.87	0.84–0.90
Köszvény jelenléte vs. köszvény hiánya (ref.)	1.10	1.06–1.13
Neuroleptikum használat jelenléte vs. neuroleptikum használat hiánya (ref.)	1.01	0.97–1.05
Testtömeg-index (+5 kg/m^2)	1.10	1.09–1.11

4.7.3. Új Parkinson-kór esetek megjelenése a becsült részvételi valószínűségen alapuló párosított (PSM) csoportban

A párosított csoportban az átlag utánkövetési idő 8,1 év volt (IQR: 7,2-8,5 év) és 253 új PK-eset jelent meg (0.25%, incidencia érték 3,35 [2,96-3,79]/10 000 beteg/év). A RLS negatív csoportban 68 új PK-eset volt (0,13%, incidencia érték 1,87 [1,48–2,37]/10 000 beteg/év) és 185 új PK-eset (0,37%, incidencia érték 4,72 [4,09–5,45]/10 000 beteg/év) a RLS pozitív csoportban. A **11. ábra** a RLS előfordulását és a lehetséges új PK-esetek közötti kapcsolatot mutatja be a párosított csoportban. Az RLS megléte több mint kétszeres kockázatot jelentett új PK-esetek kialakulására (relatív kockázat [RK]: 2,57, 95% konfidencia intervallum [KI]: 1,95–3,39) a RLS negatív csoporttal összehasonlítva (**14. táblázat**). Hasonló eredményeket találtunk szinte az összes alcsoportban (**12. ábra**). Az eredmények ugyanúgy hasonlóak maradtak, ha az antidepresszáns gyógyszerhasználatot is hozzáadtuk a párosításhoz (RK: 2,77, 95% KI: 1,94–3,97) és akkor is, amikor a szenzitivitáselemzés során kizártuk azokat a PK eseteket, akiknél a PK az RLS megjelenése utáni első évben jelentkezett (RK: 3,41, 95% KI: 2,39–4,86).



11. ábra. Új PK-esetek Kaplan-Meier görbéi RLS pozitív és negatív betegekben a PSM kohorszban.

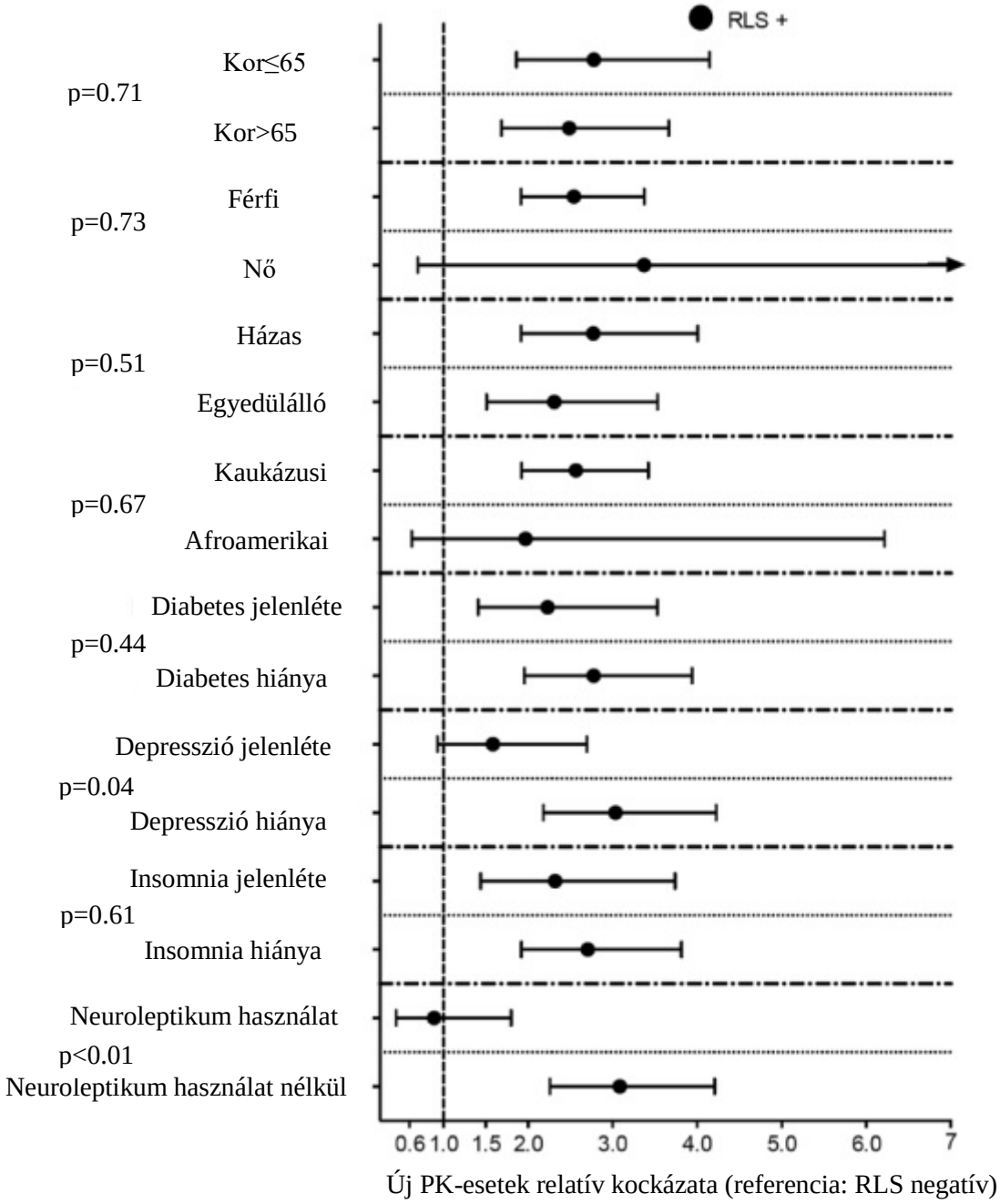
14. táblázat. A RLS és új PK-esetek közötti asszociáció Cox-regressziós modellt alkalmazva a PSM kohorszban (n=100 720) és a teljes kohorszban (n=3 515 209), különböző beállítási szintekkel.

RLS jelenléte vs RLS hiánya	**Relatív kockázat (RK)**	**95% KI-a a RK-nak**
PS párosított kohorsz	2.51	1.90-3.31
Teljes kohorsz nyers modell	3.04	2.62-3.51
Teljes kohorsz Modell 1*	3.15	2.72-3.65
Teljes kohorsz Modell 2**	3.30	2.84-3.84
Teljes kohorsz Modell 3***	2.58	2.22-3.00

Model 1*: korra, nemre, rasszra igazított

Model 2**: korra, nemre, rasszra, jövedelemre, családi állapotra és eGFR-re igazított

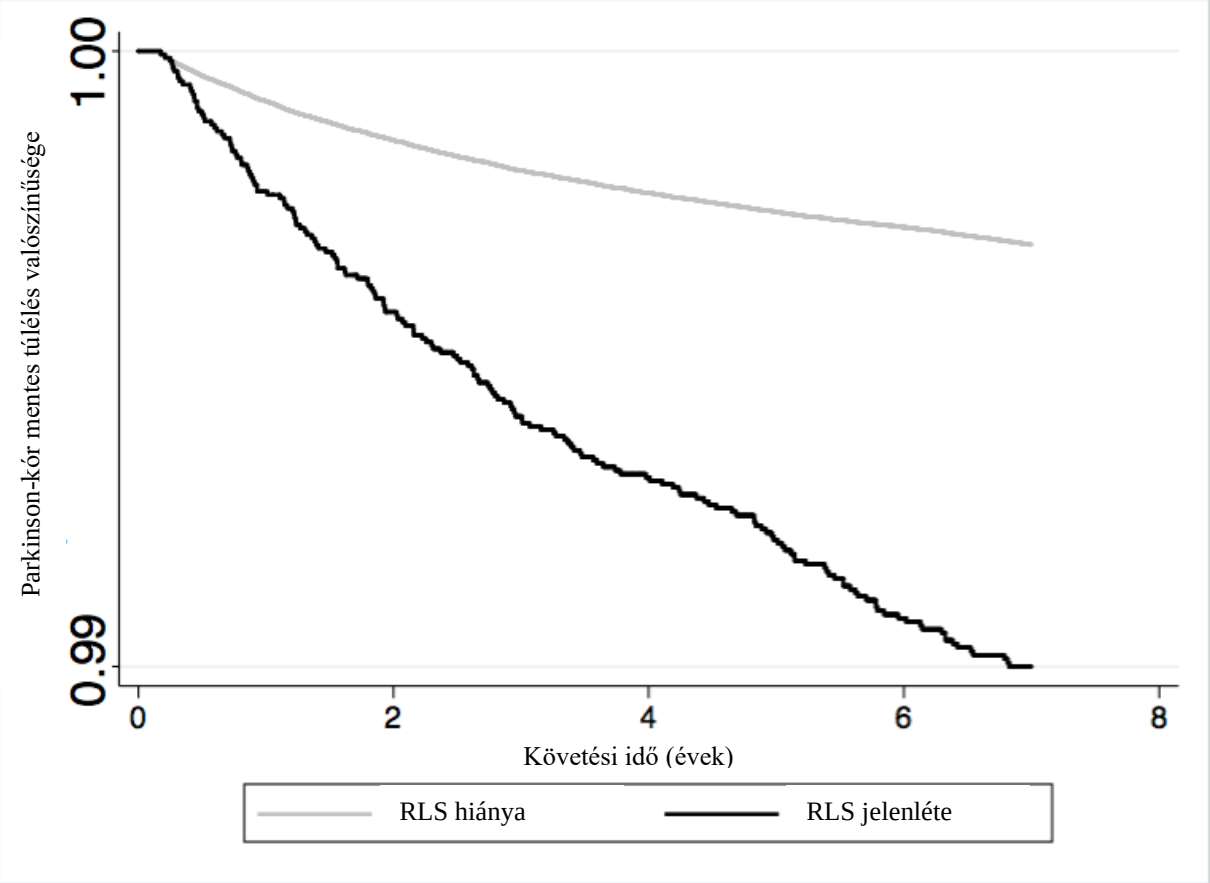
Model 3***: korra, nemre, rasszra, jövedelemre, családi állapotra, eGFR-re, összes komorbiditásra, TTI-re és neuroleptikum használatra igazított.



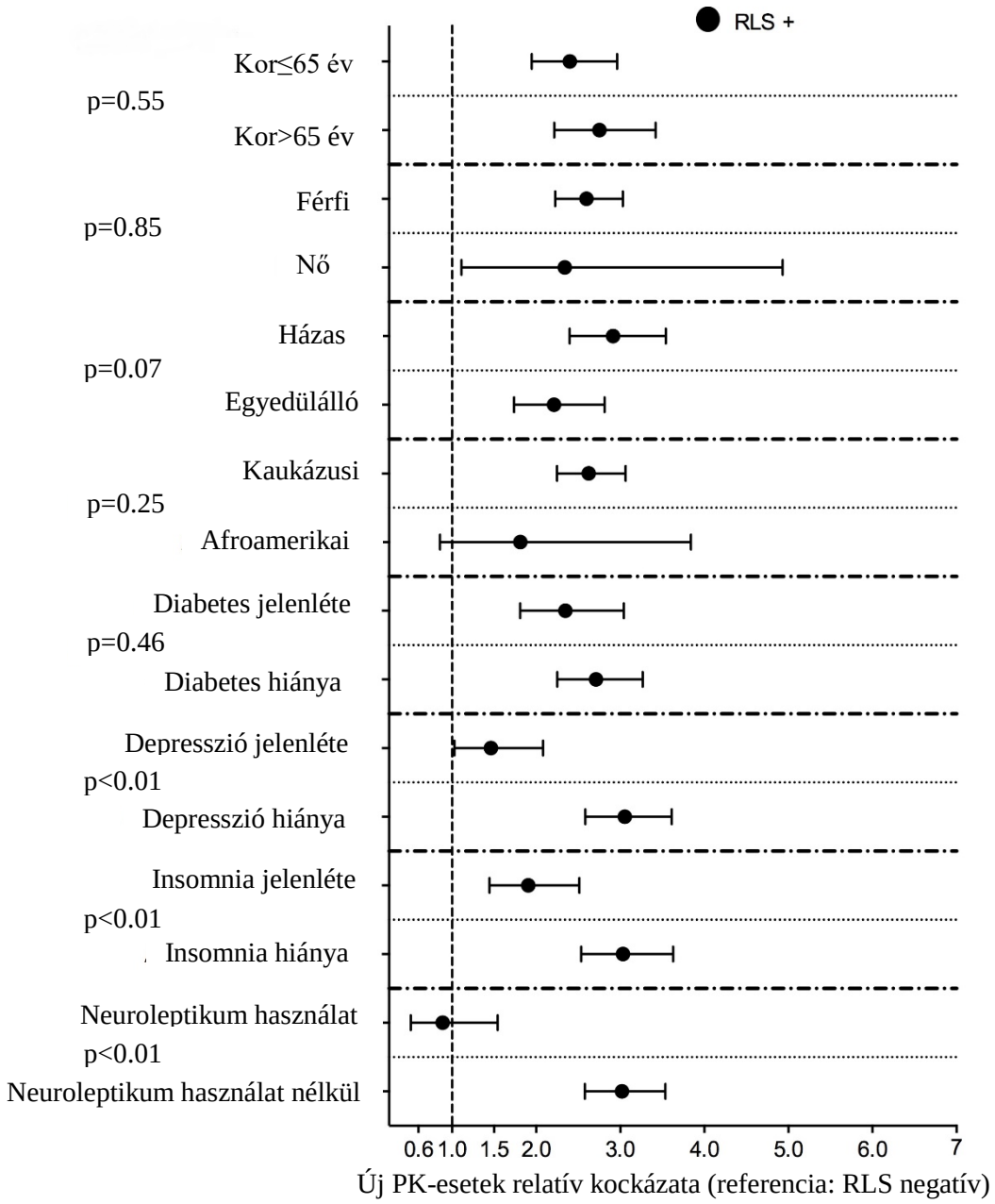
12. ábra. A RLS és új PK-esetek közötti asszociáció a különböző betegalcsoportokban a PSM kohorszban.

4.7.4. Új Parkinson-kór esetek a teljes csoportban

Az átlag utánkövetés 7,8 év volt (IQR: 6,4–8,4 év) a teljes kohorszban. A RLS negatív csoportban 3175 új PK-eset (0,09%, incidencia érték 1,35 [1,31–1,40]/10 000 beteg/év) jelent meg, az RLS pozitív csoportban pedig 192 új PK-eset (0,33%, incidencia érték 4,24 [3,68–4,88]/10 000 beteg/év). A **13. ábra** a RLS-esetek és a valószínű új PK-esetek közötti kapcsolatot szemlélteti a teljes csoportban. A meglévő RLS-esetekből több mint háromszoros kockázattal jelent meg új PK-eset (RK: 3,20, 95% KI: 2,77–3,71) a RLS negatív csoporttal összehasonlítva a nyers modellben (**14. táblázat**). Ez az arány hasonló maradt (RK: 2,81, 95% KI: 2,41–3,27) fontosabb zavaró tényezők kiegyenlítését követően is a végső Cox-regressziós modellben (**14. táblázat**). Hasonló eredményeket találtunk alcsoportjainkban is (**14. ábra**).



13. ábra. A RLS és új PK-esetek közötti összefüggés Kaplan-Meier görbét alkalmazva a teljes kohorszban.



14. ábra. A RLS és új PK-esetek közötti asszociáció a különböző betegalcsoportokban a teljes kohorszban (*igazított modell).

*: igazított korra, nemre, rasszra, jövedelemre, családi állapotra, eGFR-re, az összes komorbiditásra, TTI-re, és neuroleptikum használatra.

5. Megbeszélés

5.1. A Parkinson-kór előfordulása Magyarországon

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felbecsüljük a PK-betegek számát Magyarországon, a prevalencia és incidencia értékeket pedig validáljuk két egymástól független adatbázis összehasonlításával. Azt találtuk, hogy mind a prevalencia, mind az incidencia értékek jelentősen magasabbak a korábbi becslésekhez képest. 2010-2012 között számításaink szerint 40 000 körüli PK-beteg volt, és ha csupán a betegeknek azt a 72%-át vesszük figyelembe, akik APSZ-t is kiváltottak, még mindig nagyobb értékeket találunk a korábbi becsléseknél. Az eltérés a különböző epidemiológiai vizsgáló módszerek miatt adódik (esetünkben alaposabb és teljes lakosságot lefedő elemzés), emellett a PK korai felismerése és a betegek évről évre egyre növekvő, neurológiai ellátásban való jelentkezése is közrejátszhat. Az orvosok által diagnosztizált PK-betegek számát APSZ kiváltása erősítette meg (N04 ATC), az esetek 72%-ában. A gyógyszerkiváltás aránya magasabb (80%) volt abban a betegkörben akik rendszeres neurológiai ellenőrzés alatt álltak. APSZ-t parkinsonismusra is (G21-26) kiváltottak az összes APSZ kiváltás 23-24%-ában. Eredményeinkhez hasonló értékeket talált egy 1998-ból származó olasz tanulmány is, mely arról számol be, hogy az összes levodopa tartalmú gyógyszer felírás 75,2%-át PK miatt váltották ki (166). Módszertanban vizsgálatunkkal megegyező kutatás azt találta, hogy a diagnosztizált PK-betegek 39-66%-a vált ki levodopa tartalmú szert (167), Szingapúrban ez az arány 92,3% volt (168). Vizsgálatunk nem csak a levodopa készítmények kiváltásának elemzését tartalmazza, hanem az összes N04 szert, mint például a dopamin-agonistákat is, ezért ilyen jellegű elemzésekkel is összevetés szükséges. Számos APSZ kiváltással foglalkozó tanulmány látott napvilágot világszerte: például Brit Columbiában, a lakosság 97%-os lefedettségével egy recept adatbázist feldolgozó kutatás alapján, a nyers PK prevalenciát 109-144/100 000 lakos értékben határozták meg (169), továbbá egy ehhez közeli térségből van adat arról, hogy egészségügyi adatbázisokat felhasználva a PK korspecifikus incidenciája 65 év felett 252/100 000 lakos/ év volt (170). Dániában végzett, a teljes lakosságot érintő farmakoepidemiológiai vizsgálat, gyógyszertári adatbázist és APSZ kiváltást használva mutatta ki a korra standardizált 164/100 000 lakos prevalencia és 55/100 000 lakos/év incidencia értéket PK-ban, azt a következtetést levonva, hogy az APSZ használat túlbecsli a PK-betegek számát Dániában. Az egyéb kórképeket viszont, amire APSZ-t

használhatnak nem vették figyelembe (171). A mi tanulmányunkban az APSZ-k kiváltásának többsége PK miatt történt, kb. egy negyede egyéb parkinsonismus miatt és mindössze néhány esetben váltottak ki egyéb diagnózis miatt. Egy izraeli elemzés hasonlóan magasabb prevalencia és incidencia értékeket talált korábbi becsléseknél gyógyszertári adatbázist feldolgozva, 33/100 000 lakos/év incidenciát és 170-256/100 000 lakos prevalenciát mutattak ki (172). Egy franciaországi tanulmány hozzánk hasonló módszerekkel, vagyis kórházi és gyógyszertári adatbázis feldolgozásával, hasonló periódusban a 2010-es évek környékén, 36-49/100 000 lakos/ év PK incidencia és 308-410/100 000 lakos PK prevalencia értékeket találtak, melyek szinte teljes mértékben megegyeznek az általunk becsült értékekkel (173). Tajvanban, ahol szintén egybiztosítós egészségügyi finanszírozási rendszer működik, a teljes országot lefedő biztosítótól származó adatbázist elemezve a korra standardizált 2004-es PK prevalencia 84,8/100 000 lakos értékről 147,7/100 000 lakos-ra nőtt 2011-ig 7.9%-os éves növekedéssel számolva. Az incidencia érték viszont csökkenést mutatott 2005-ben 35,3/100 000 lakos/évről 28,8/100 000 lakos/évre 2011-ben (174). Németországban ugyancsak kettős (klinikai és gyógyszertári) adatbázist használva még magasabb értékeket találtak az 50 év feletti populációban 797-961/100,000 lakos PK prevalenciát és 192-229/100,000/év PK incidenciát határoztak meg (175). Összességében elmondható, hogy a nagy egészségügyi adatbázisok használata epidemiológiai felmérésekre nem egyedülálló, a PK esetében pedig megfelelő, szigorú kritériumok alkalmazásával (több évben megjelenés, minden diagnózis típus figyelembe vétele, specifikus gyógyszerkiváltás) pontosabb becslések nyerhetők.

A PK elkülönítése egyéb parkinsonismustól, különösön a PK kezdetén, sokszor nem könnyű feladat a vizsgáló számára. Emellett a parkinsonismussal járó egyéb betegségeket is gyakran PK-hoz hasonlóan kezelnek, mivel jól reagálhatnak bizonyos esetekben a dopaminerg terápiára. Ebből adódóan, annak ellenére, hogy az adminisztratív nagy adatbázisok átfogó és releváns forrásai lehetnek bizonyos betegpopulációk vizsgálatára, kihívást jelent egy olyan megközelítés, szűrés létrehozása, amely jól elkülöníti a PK-t egyéb parkinsonismustól. Egy 2010-ből származó jelentés arról számol be, hogy a parkinsonismus BNO kódjai jó szenzitivitással (75%) és kiváló specificitással rendelkeznek (99,1%) (176). Ennek ellenére egy másik áttekintő vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a PK/parkinsonismus BNO kódjainak szenzitivitása 18,7-100% és

specificitása 0-99% között mozog (20). Egy becslések pontosságáról szóló tanulmányban a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az adminisztratív adatbázisok alkalmazása határokat szab a parkinsonismusban szenvedő betegek azonosításában és azok elkülönítésében PK-tól viszont a gyógyszertári adatok hozzáadásával a szenzitivitás javult. A szerzők továbbá megerősítik azt a tényt, hogy az egyszerre több adatbázisból történő azonosítás és különböző azonosítási algoritmusok használata javítja a parkinsonismus kategóriák közötti elkülönítést (177). A PK-betegpopuláció azonosítása az említett adatbázisokból számos további nehézségbe ütközhet, melyek a mi tanulmányunk eredményeit is befolyásolhatják:

- a PK diagnózisa a klinikai tüneteken alapul, a biztos diagnózis csak patológiai vizsgálatok után állítható fel, ha a substantia nigrában, valamint más agytörzsi magvakban Lewy-testeket mutatnak ki. A biztos diagnózis tehát szövettani (178), ezért klinikai bizonytalanság mindig jelen lehet. A klinikai diagnózis pontossága, ahogy egyre több tünet megjelenik az évek előrehaladtával, egyre biztosabbá válik, éppen ezért választottuk a legalább 2 éves kritériumot a PK betegek azonosítására.

- a PK diagnózisai, melyeket az adatbázisokból nyertünk, nem közvetlen beteggel való találkozás során születtek, a betegeket magunk nem vizsgáltuk, hanem egyéb szakorvosok által felállított diagnózisokra és jelentésekre hagyatkoztunk.

- ahogy eredményeink is mutatják, az N04 ATC gyógyszereket használó személyek száma nagyobb, mint a becsült PK-betegek értéke. Ez a különbség részben azzal magyarázható, hogy az N04 ATC szerek nem specifikusan csak PK-ban alkalmazhatók, hanem más kórképekben is, alacsonyabb dózisban, kevésbé rendszeresen, mint például: gyógyszer indukálta parkinsonismus, nyugtalan-láb szindróma, tremorok, dystoniák stb. (BNO-10, G21-26 kódok).

- a diagnózisok egyes esetekben tévesen szerepelhetnek olyan recepteken, amivel N04 ATC-t váltanak ki.

A felsoroltakból adódnak a PK hazai epidemiológiai elemzésének korlátai. Elsősorban, a diagnózis pontatlan lehet, mivel a betegek PK diagnózisának egyenkénti ellenőrzése klinikai adatok alapján vagy személyes találkozással nem történt meg, fizikális vizsgálatra nem volt módunk. Másodsorban, a PK-betegek túlbecslését eredményezheti,

ha olyan betegek kapták a PK diagnózisát, vagy olyanok váltottak ki APSZ-t, akik valójában egyéb parkinsonismusban szenvedtek. Harmadsorban, a PK-betegek alulbecslése is előfordulhat ha parkinsonismus klinikai vagy recept kódot (G21-26) kaptak olyan betegek, akiknek valójában PK-juk volt. A téves besorolás hibáját és az ebből eredő torzító hatást mindig figyelembe kell venni egészségügyi adminisztratív adatbázisok elemzésekor, mert veszélyeztetheti a vizsgálat eredményeinek validitását (178). Emellett szintén a PK-betegek számának alulbecslését eredményezik azok a betegek, akik nem jelentek meg a neurológiai ellátó rendszerben, akiket még nem diagnosztizáltak, akik még nem kaptak APSZ-t, és akik nem tudták kiváltani a felírt szert akár gazdasági megfontolásból akár bármi egyéb okból.

5.2. Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában

Tanulmányunkban a PK diagnózisát megelőzően a leggyakrabban előforduló anyagcsere-, keringési rendszer- és emésztőrendszeri betegségeket vizsgáltuk és azt találtuk, hogy az összes anyagcsere betegség közül a hyperlipidaemiák és a nem inzulin dependens cukorbetegség, az összes keringési betegség közül a magas vérnyomás és az idült ischaemiás szívbetegség, az összes emésztőrendszeri betegség közül pedig a gastrooesophagealis reflux és az epekövesség a leggyakrabban előforduló diagnózisok. Mivel csak a diagnózisok előfordulásának gyakoriságát vizsgáltuk ezért a PK és a felsorolt kórképek között ok okozati összefüggés jelen vizsgálatból nem vonható le, elsősorban az esetleges kapcsolat lehetőségére világít rá, és felhívja a figyelmet a további vizsgálatok szükségességére. Továbbiakban, a PK premotoros fázisában általunk talált leggyakoribb előfordulású kórképek és a PK kapcsolatát tekintjük át az irodalmi adatok alapján.

5.2.1 Emelkedett lipid szint és a Parkinson-kór kapcsolata

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a lipidaemiák a leggyakrabban előforduló anyagcsere betegségek a PK premotoros szakaszában. A szérum koleszterinszint és a neurodegeneratív betegségek (pl. Alzheimer-kór) kialakulásának kockázata között eddigi vizsgálatok alapján (179,180) egyértelmű összefüggést találtak, az emelkedett koleszterinszint és a PK kapcsolatára irányuló vizsgálatok viszont elenyészőek. Eddigi eredmények döntő többségben azt mutatják, hogy van összefüggés a magas lipid szint és a PK kialakulásának kockázata között. A témával foglalkozó első nagy esetszámú finn

prospektív tanulmány arról számol be, hogy a kezdeti magas szérum koleszterinszint és a PK kialakulása között fokozott kockázat áll fenn (37). Az összefüggés egyelőre nem teljesen tisztázott, viszont a kettő közötti kapcsolat nem meglepő, hiszen az agy az egyik koleszterinben leggazdagabb szerv az emberi testben, ezért a koleszterin-homeosztázis zavarai nem teljesen tisztázott módon, de befolyásolhatják a neuronok funkcióját, a sejtmembránok és szinapszisok normális működését. A kérdést vizsgáló, a közelmúltban elsőként végzett in vivo állatkísérlet arra világított rá, hogy a hiperkoleszterinémia felerősíti a dopaminerg neuronveszteséget a substantia nigrában, a mitokondriális funkciók megszakításával és az antioxidáns homeosztázis felborulásával (181), ezáltal előidézve a dopaminszint csökkenését és a motoros tünetek kialakulását. Egy összefoglaló tanulmány ugyancsak azt emeli ki, hogy a túlzott koleszterin expozíció és a koleszterin metabolitja, az oxiszterol felhalmozódása, a PK patomechanizmusában részt vevő alfa-szinuklein aggregációját és a dopaminerg neuronok pusztulását idézi elő, Parkinson-szindróma kialakulásához vezetve (182). Az említettekkel ellentétben olyan vizsgálatok is léteznek, melyek negatív összefüggést találtak a magas lipidszint és PK kialakulása között (183,184). Vizsgálatunk eredménye megerősíti a pozitív összefüggést a PK és hyperlipidaemia között.

5.2.2 Diabetes mellitus és Parkinson-kór kapcsolata

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy a DM a második leggyakoribb anyagcsere betegség a PK premotoros szakaszában. Korábban a DM szerepét a demencia kialakulásában már részletesen vizsgálták (185). A DM kapcsolata a PK-ral többnyire hasonló patológiai mechanizmusokon alapszik, mint a demencia esetében (186,187), habár ezek teljes mértékű bizonyítása még várat magára. A kapcsolat molekuláris alapját vizsgáló friss összefoglaló tanulmány a PK pathogenesisében részt vevő alfa-szinuklein és a DM-ban felhalmozódó methylglyoxal közötti interakcióra világít rá, racionális magyarázattal szolgálva a PK előfordulásának gyakoriságára DM-ban érintetteknél (188). Az elmúlt évek vizsgálatai alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a DM-ban szenvedő betegeknél nagyobb a PK kialakulási kockázata. Egy 2018-ban végzett retrospektív, nagy esetszámú kohorsz tanulmány azt találta, hogy a PK előfordulása DM fennállása esetén 1,3-szor gyakoribb volt, mint a referencia csoportban (36). Ugyanabban az évben készült tanulmány megerősíti azt a feltételezést, hogy a DM PK-ra hajlamosíthat, ugyanakkor a PK-ban már fennálló DM a motoros funkciók romlását eredményezi (189). Korábbi

évekből származó jelentősebb dán, finn és taiwani vizsgálatok is pozitív összefüggést találtak a két kórkép között (190–192). A cardiovascularis rizikótényezők és PK kapcsolatát vizsgáló első magyarországi tanulmány hasonló következtetésre jutott egyváltozós regressziós elemzés alapján: összefüggés van a DM és PK között (193).

Mindezek ellenére egy eset-kontroll vizsgálatokat összegző 2014-ben végzett meta-analízis 14 tanulmány eredményeit elemezve, földrajzi megoszlásban jelentős heterogenitást mutató tanulmányokból azt a következtetést vonta le, hogy a DM-betegek csökkent PK előfordulási gyakorisággal rendelkeznek (194). Megfigyelésünk a pozitív kapcsolatot erősíti meg a DM és PK között.

5.2.3 Hypertonia, ischaemiás szívbetegség és Parkinson-kór kapcsolata

A hypertoniát találtuk a leggyakoribb keringési betegségnek a PK diagnózisa előtt, míg a második leggyakoribb az ischaemiás szívbetegség volt. Az említett kórképek és a PK közötti összefüggés egyelőre tisztázatlan. A szívbetegségek PK-ral összefüggő patomechanizmusában legjelentősebb faktor az autonóm diszfunkció. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a kardiovaszkuláris diszfunkció már a mozgászavar megjelenése és a PK diagnózisának felállítása előtt kialakul (195), melyet a perifériás noradrenerg innerváció csökkenésével magyaráznak. A kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció részeként PK-ra elsősorban az orthostaticus hypotensio a jellemző, de a fekvő helyzetben jelentkező hypertensióval is találtak összefüggést (196,197). Néhány epidemiológiai tanulmány azt találta, hogy a hypertonia (198) és az ischaemiás szívbetegség (199) fokozott PK megjelenést eredményeznek, előbbinél arra született evidencia, hogy PK kockázata 60%-kal nagyobb a kezeletlen, ellenőrizetlen magas vérnyomású nők körében. Számos olyan eset-kontroll és retrospektív tanulmányt végeztek, mely negatív összefüggést talált a hypertonia és PK tekintetében (200,201). Kevés kutatás szól az ischaemiás szívbetegségekről (miocardialis infarctus, angina pectoris) a PK prodoromális szakaszában. Egy összefoglaló tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a szívbetegség a PK primer megnyilvánulása lehet és meghatározó tényezője a betegek morbiditásának és mortalitásának, ezért a korai felismerést hangsúlyozza (202). Továbbá a szívkoszorúér-betegség gyakorisága PK-ban még mindig vita tárgya, és elsősorban az évek során felhalmozódó rizikótényezőktől és az érintett betegek életstílusától függ, és nem önmagával a PK-ral hozható összefüggésbe. Összességében a hypertonia és PK közötti kapcsolat továbbra is megválaszolatlan, mivel a különböző vizsgálatok eltérő

eredményeket produkáltak: egyesek közvetlen társulásról számolnak be (198), mások fordított társulásról (201), míg olyanok is vannak melyek egyáltalán nem találtak kapcsolatot a két kórkép között (200). Tanulmányunk az előbbi, vagyis a közvetlen társulás lehetőségét erősíti meg a hypertonia és PK között.

5.2.4 Gastrooesophagealis reflux (GR) betegség, epekövesség és a Parkinson-kór kapcsolata

Az emésztőrendszeri kórképek közül leggyakrabban a GR, másodsorban az epekövesség fordult elő a PK premotoros szakaszában. Neuropatológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy korai PK-ban legelőször a bél plexusaiban jelennek meg az alfa-szinuklein pozitív Lewy-testek, később a nyúltvelőben, a vagus ideg motoros magjában is alfa-szinuklein-aggregáció keletkezik (203). Ezen elváltozások megjelenése és lokalizációja magyarázza a nyelést, nyelőcső motilitást, bélmozgást kontrolláló izmok diszfunkcióját, melyek fokozott nyálazáshoz, dysphagiához, obstipációhoz, nem utolsó sorban GR-hoz, epekövességhez vezethetnek. Az utóbbi két kórképet vizsgáló tanulmányok csak a PK diagnózisa utáni előfordulásukat kutatták. A GR prevalenciája magas a PK-ban, 4 éves követés után gyakorisága akár a 65% -ot is elérheti (204). Szignifikáns korrelációt találtak a PK és az epekő kialakulásának gyakorisága között is (205,206). A PK előrehaladásával egyre gyakoribbá válik az epehólyag motilitásának csökkenése, melyet többek között a dopamin csökkenés is okozhat a dopaminerg-peptiderg kölcsönhatások révén (207). Tudomásunk szerint jelen megfigyelésünk az első az irodalomban amely a GR és az epekövességet vizsgálta a PK premotoros szakaszában, a gyakori előfordulás a pozitív összefüggés lehetőségére hívja fel a figyelmet.

Összességében az irodalmi adatok alapján a felsorolt kórképek és PK közötti kapcsolatok néhány kivételt leszámítva nem teljesen tisztázottak. Az ellentmondásos eredmények nagyrészt a különböző módszertanhoz és a vizsgált populációhoz kapcsolódhatnak.

A korábban már említett fő korlátok közül ebben a vizsgálatban is kérdéses lehet a retrospektív módon nyert adatok teljessége és megbízhatósága. A belgyógyászati diagnózisok esetében, mivel csak egyszeri előfordulásukat vizsgáltuk a PK diagnózissal ellentétben, a számadatok valószínűleg csak részben tükrözik a valóságot. Továbbá, minden diagnózis esetében a pontosságot korlátozza a beteggel való közvetlen találkozás, a fizikai vizsgálat, különböző kérdőívek kitöltésének hiánya, vagy bármilyen egyéb olyan

módszer, mely megerősítette volna a diagnózist. A betegségek diagnózis kódjának elemzése ugyanakkor túlbecslést illetve alulbecslést egyaránt eredményezhet, ha a kódolási folyamat során finanszírozási szempontok kerülnek előtérbe, vagy ha a diagnózisokat klinikailag nem teljesen megalapozottan állították fel. Másrészről viszont nőtt a PK-esetek azonosításának hatékonysága, mivel nem csak az ápolást-indokló fődiagnózisokat vettük figyelembe a PK tekintetében, hanem valamennyi diagnózis kategóriát melynek legalább két különböző évben kellett előfordulnia az adatbázisban. Ezzel a megközelítéssel kiküszöbölhető a finanszírozási okokból eredő torzító hatás, és csökkenthető a kórkép előfordulási gyakoriságának alulbecslése.

5.3 Pszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában

A NEUROHUN adatbázist elemezve a pszichiátriai betegségek előfordulását vizsgáltuk a PK első diagnózisát megelőző időszakban. Azt találtuk, hogy számos pszichiátriai kórkép (hangulatzavarok, kognitív hanyatlás, szorongás, szkizofrénia) gyakrabban fordult elő PK-betegekben a diagnózis előtt, mint a kontroll csoportban, az ICL betegekben. A PK előtti gyakori megjelenés még úgy is jelentős maradt, ha mindössze csak azokat a diagnózisokat értelmeztük, amelyeket pszichiátriai ellátásban állapítottak meg. Eredményeink korábbi vizsgálatok következtetéseivel megegyezőek és alátámasztják azt a tényt, miszerint számos NPT már a PK diagnózisának felállításakor jelen van, és hogy ezek a tünetek sokkal gyakrabban fordulnak elő PK-betegekben, mint a PK nélküliekben (55,208).

Az találtuk, hogy a PK-betegek 16%-ának volt diagnózisa az „Organikus és szimptomatikus mentális zavarok” diagnózis csoportból (F00-09), melyek többségét valamilyen típusú demencia tette ki. Ezzel ellentétben, az ICL csoportban a betegek mindössze 9%-ának volt diagnózisa ugyanabból az F00-09 diagnózis kategóriából. A demencia és a „normális” kognitív teljesítmény közötti átmenetet az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment – MCI) jelenti. Az újonnan diagnosztizált PK-betegek esetében valószínűleg ennek az enyhe kognitív zavarnak a kialakulásáról van szó. Feltételezhető tehát, hogy a kognitív hanyatlás gyakori előfordulása összefügg a PK alap patomechanizmusaival, mely már a motoros tünetek előtt megjelenhet, ahogy ezt már irodalmi adatok is alátámasztották: a kognitív hanyatlás mértéke PK-ban összefügg a kortikális atrófia súlyosságával és az időskori PK kezdettel (209–211), a betegek többségénél pedig, a betegségtartam növekedésével párhuzamosan előbb vagy utóbb

kialakul a demencia (156). A demencia gyakoribb előfordulása esetünkben azáltal is magyarázható, hogy a PK-betegcsoport átlagéletkora az első PK diagnózisának megjelenése időpontjában 73 év volt, tehát egy idősebb betegpopulációról van szó. A PK általában 60 év körül lép fel az esetek többségében (212). Megjegyzendő, hogy adatbázisunkban az átlagéletkor az első G20 megjelenésekor az irodalmi adatokban közölt átlagéletkorhoz képest a felső határon van. Egy francia tanulmány, amely a PK előfordulását hasonló egészségügyi adatbázisok feldolgozásával mérte fel, azt találta, hogy az incidencia értékek a 74 évet követően emelkednek jelentősen (173). Továbbá, egy Németországban folytatott ugyancsak egészségbiztosítási adatok alapján készült PK prevalencia és incidencia elemzés a 77 év átlagéletkort jelöli meg a PK kezdetének (175). Egy PK incidenciát vizsgáló áttekintő tanulmány a PK incidenciájának folyamatos emelkedéséről számol be 60 év után, a csúcsértéket 70-79 év közé becsli (10). A nagy adatbázison alapuló elemzések közötti különbségek a különböző validitási módszerekből adódhatnak, esetünkben pedig a különbség azzal magyarázható, hogy azt tekintettük első G20 megjelenésnek, aki egy adott időpontban bekerült az adatbázisba, 2004-től kezdődően. Ebből adódóan számos olyan beteg is bekerülhetett, akit már az adatbázis létrejötte előtt diagnosztizáltak PK-ral, a beteg első megjelenése az adatbázisban pedig évekkel a PK klinikai diagnózisa után történt.

Jelentős különbséget észleltünk a Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek (F20-29) csoportban is, ahol a szkizofrénia diagnózisa (F20) fordult elő a leggyakrabban. A PK-betegek között több mint kétszeres előfordulás (5%) mutatkozott a kontroll csoporthoz képest (2%). Egy korábbi, miénkhez hasonló módszerekkel készült felmérés, retrospektíven elemezte a BNO kódokat egy ázsiai populációban. Azt vizsgálta, hogy a pszichiátriai betegségek és PK kialakulása között milyen kapcsolat áll fenn, és azt találta, hogy bárminemű pszichiátriai diagnózis jelenléte több, mint kétszeres kockázatot jelent a PK kialakulására egy 6 éves utánkövetés során, a szkizofrénia lévén az egyik legmagasabb kockázattal járó kórkép a PK megjelenésében (213). Az általunk talált eredmény megerősíti ezt a feltételezést, habár a szkizofrénia és PK közötti pontos kapcsolat egyelőre tisztázatlan, mivel kevés tanulmány vizsgálta a két betegség közötti összefüggéseket. A dopaminerg rendszer bizonyítottan mindkét kórképben fontos szerepet játszik (214). Több kutatás is arról vélekedik, hogy a kognitív és negatív tünetek szkizofréniában megelőzik a pozitív tünetek kialakulását, melynek a dopamin szint

csökkenés állhat a hátterében, ezáltal azt feltételezik, hogy végső soron a szkizofréniát hypodopaminerg aktivitás és egy összetettebb mechanizmus okozza a korábbi, csak hyperdopaminerg elmélettel szemben (215,216). Másrészről viszont, a szkizofréniában használt neuroleptikumok által indukált secunder parkinsonismusnak is jelentősége van, habár olyan tanulmányok is megjelentek, amelyek megkérdőjelezik ezt, és arra következtetnek, hogy a parkinsonismus nem csak a gyógyszerhasználat mellékhatása, hanem eredetileg is a szkizofréniához tartozó motoros jelenség, mely a betegség késői fázisaiban manifesztálódik (217–219).

A Hangulatzavarok (affektív rendellenességek) csoportban (F30–F39) is szignifikáns különbséget találtunk, PK-betegekben a diagnózis előtt 16%-ban, a kontroll csoportban csak 12%-ban voltak jelen különféle hangulatzavarok, nem meglepő módon a depressziós epizód volt a leggyakoribb mindkét betegcsoportban. A PK-t megelőző depresszió patomechanizmusa több ponton kapcsolódik a PK kórélettani hátteréhez, de egyéb etiológia is felmerülhet, ami a bevezetőben került leírásra részletesen. PK-ban tehát a subcorticalis struktúrák változása, corticalis és subcorticalis limbikus kapcsolatok és neurotranszmitter zavarok (dopaminerg, noradrenerg, szerotoninerg) játszanak elsősorban szerepet a depressziós tünetek kialakulásában, involválva a primer depressziók patomechanizmusában is részt vevő tényezőket, de szociális faktorok, a PK-ra adott érzelmi válaszreakció, a fájdalom ugyanúgy szerepet játszhatnak (85,94). Emellett rekurrens depresszió fennállása is megnöveli a későbbiekben a PK kialakulásának kockázatát (95,105). Vizsgálatunkban a depresszió prevalencia értéke a PK premotoros szakaszában korábbi tanulmányok eredményével megegyezik (160), megerősítve a gyakori előfordulást már a PK diagnózisa előtt.

Egy másik kategória, ahol jelentős differenciát találtunk, a Neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek (F40-F48) csoportja. PK előtt 14%-ban, ischaemiás cerebrovascularis eseményen átesett betegekben 12%-ban fordult elő a diagnózis előtt. A főcsoporton belül a szorongásos rendellenességek voltak a leggyakoribbak. PK-ban a szorongás kialakulása a depresszióhoz hasonlóan szintén multifaktoriális eredetű, a dopamin rendszer már a PK korai fázisaitól kezdve involválva lehet, az agyi metabolizmus csökkenése, különböző agyi régiók atrófiája mellett (90,101,104). A szorongás fennállása kockázati tényező lehet a PK megjelenésében, de a pszichoreaktivitás, a pszichoszociális tényezők is szerepet játszanak a kialakulásában

(106,109). Az általunk talált szorongás prevalencia érték a PK kezeletlen, premotoros fázisában, a hanuglatzavarokkal megegyezően, szintén korrelál az irodalmi adatokkal (160).

Átlagosan 3,2 évvel hamarabb jelentek meg a különböző pszichiátriai kórképek a PK diagnózisánál. Ez az időtartam kevesebbnek bizonyul más tanulmányok eredményeinél, ezekben például a depresszió és szorongás átlagosan 4-6 évvel korábban jelent meg a PK motoros tüneteinél (220). Erre a magyarázat elsősorban az eltérő populáció és vizsgáló módszer lehet.

Vizsgálatunk a már korábban is részletezett limitációk mellett az APSZ-k használatról birtokunkban lévő hiányos információkkal egészíthetőek ki, melyek csak 2010-től elérhetőek. Ez szintén befolyásolhatta eredményeinket, habár egy tanulmány arról tesz említést, hogy a NPT-k a PK első éveiben nem súlyosbodnak jelentősen, függetlenül az alkalmazott kezeléstől, és az elkezdett antiparkinson kezelés sem enyhíti jelentősen ezeket a tüneteket (208).

5.4 A nyugtalan láb szindróma (RLS) és Parkinson-kór kapcsolata

Amerikai veteránokból álló, nagy létszámú csoportban megvizsgáltuk a RLS és az új PK-esetek kialakulása közötti kapcsolatot. Eredményeink azt mutatják, hogy a RLS-betegekben magasabb kockázattal alakul ki PK 8 éves követés során. Az észlelt összefüggésre vizsgálatunk során nem találtunk pontos magyarázatot. Mivel a RLS oka mai napig tisztázatlan és mivel az abszolút incidenciája a PK-betegeknek a RLS pozitív csoportban alacsony maradt, nehéz közös fiziopatológiai hátteret találni a két kórképben, annak ellenére, hogy mindkét betegségben a dopaminterápia hatásosnak bizonyul. Számos patomechanizmust leírtak korábban, ami a RLS és PK közötti kapcsolatra utalhat, PK-ban a nigrostriatalis dopaminerg rendszer érintett, RLS-ban szintén dopaminerg diszfunkciót feltételeznek (221,222), képalkotó vizsgálatok például pre- és posztszinaptikus dopaminergcsökkenésről is beszámolnak (223,224) de olyan vizsgálat is készült, mely a preszinaptikus dopaminerg funkcióban nem talált eltérést (225). Felmerült az is, hogy nem csak a dopamin rendszer vesz részt RLS-ban hanem a noradrenerg rendszer is, mivel kapcsolatot találtak a PK elsősorban nem dopaminerg tünetei (kognitív funkciók, autonóm zavarok stb.) és a RLS súlyossága között (226). Mindemellett a vashiánynak, a vas-dopamin interakciónak, az egyéb

neurotranszmittereknek, mint a glutamátnak vagy gamma-hidroxibutirátnak is szerepe lehet (227). Genetikai vizsgálatok szintén kapcsolatot feltételeznek RLS és PK között a parkin mutáció révén (228), de negatív eredményű genetikai tanulmányok is napvilágot láttak (229). A kapcsolatot erősíti az a vizsgálat is, melyben azt találták, hogy parkin mutációval rendelkező betegekben a RLS-ban szenvedő betegek prevalenciája 45% volt (230). Az alvászavarok gyakoriak PK-ban, sokszor már prodromális tünetként jelen vannak (231), RLS-ban viszont a tünetek következményeként jelennek meg (232), éppen ezért a két alvászavar elkülönítése sokszor nehéz lehet. A RLS és PK közötti összefüggés az insomniát követő párosítás és korrekció után is jelen volt vizsgálatunkban. A legtöbb RLS prediktor, mint a női nem, a kaukázusi rassz, az alacsony eGFR érték, a magas TTI, a cukorbetegség, a hipertónia, a krónikus tüdőbetegség, a reumatológiai betegség, a depresszió, a pajzsmirigybetegség, a reumás szívbetegség, a vashiány, a köszvény és az insomnia korábbi vizsgálatok eredményeivel megegyező volt (38,39,233–235). A fiatalabb életkort (<65 év) egyéb epidemiológiai vizsgálatokkal ellentétben (236,237), RLS prediktoraként értékeltük. Erre a magyarázat a RLS-betegek különböző módszerekkel való azonosítása és a vizsgált populációbeli különbség lehet, esetünkben ez ICD-9 kódok alapján történt, míg az említett vizsgálatokban kérdőívek alapján. Olyan RLS prediktort is azonosítottunk, amelyet korábban még nem írt le az irodalom, például perifériás artériás betegséget. Ez téves azonosítás az átfedő tünettan ezáltal a hibás RLS beazonosítás miatt keletkezhetett.

A RLS komplex betegség, patomechanizmusa továbbra sem tisztázott (238), viszont a tünetek enyhülnek dopaminszint növelő terápiák hatására (44). Éppen ezért a neuroleptikumok, melyek blokkolják a dopamin receptorokat RLS tüneteket vagy ezek fellángolását okozhatják. A RLS és neuroleptikum használat közötti interakcióra érdemes figyelni és időben felismerni, ennek fontosságára néhány gyógyszer indukálta RLS eset is felhívja a figyelmet (239–243), habár az eredmények és következtetések ebben a témában sokszor ellentmondásosak (244–246). Tanulmányunkban a neuroleptikum használat nem járt fokozott RLS előfordulással.

Csak néhány kutatás vizsgálta a PK kialakulását RLS-t követően (247,248), melyek kevésbé meggyőző eredményekkel zárultak. A fő korlát ezekben az volt, hogy retrospektív és/vagy keresztmetszeti módszerrel készültek, alacsony esetszámmal. Két olyan, elsősorban férfiakat tartalmazó felmérés készült nemrég (keresztmetszeti és egy

prospektív hosszmetszeti módszerrel), amely arra a következtetésre jutott, hogy a RLS megléte a PK gyakoribb kialakulásához vezet minden korcsoportban, és hogy a RLS a PK-nak nem kockázati tényezője, hanem korai klinikai tünete lehet (47,50). A két vizsgálat megerősíti eredményeinket, miszerint összefüggés van a RLS és a PK között, habár továbbra is kérdéses, hogy a fennálló kapcsolatnak olyan patológiai magyarázata van, mely szerint RLS-ból PK jöhet létre, vagy mindkét kórképnek hasonló kiindulási pontja van. Fontos megjegyeznünk, hogy a RLS csoportban az új PK-esetek kialakulásának kockázata viszonylag alacsony, ezért nem jelenthetjük ki, hogy az összefüggés erős és specifikus. Ezzel ellentétben például a RAV-nak erősebb hatása van a PK kialakulására, az idiopátiás RAV-ban szenvedő betegek többségénél 7,5 éven belül PK vagy Lewy-testes demencia alakul ki (249). A BNO kódok (ICD-9) használatának limitációit ebben a vizsgálatban is ki kell emelnünk. A klinikailag felállított diagnózisokkal, kérdőívekkel ellentétben a BNO kódok az Amerikai Egyesült Államokban sem nyújtanak teljesen megbízható adatokat. Hibalehetőség rejlik abban is, hogy nincs pontos információnk arról, hogy a RLS BNO kódokat neurológus vagy egyéb szakorvos adta. Továbbá, mivel nem volt adatunk a PK stádiumairól, ezért nem tudtuk felmérni a RLS és a PK súlyossága közötti összefüggéseket sem. A RLS kezeléséről és súlyosságáról sem volt információnk ezért felmerülhet, hogy enyhébb vagy remisszióban lévő RLS-esetek nem voltak bekódolva, ezért nem tudtuk őket azonosítani. A kezelések tekintetében levodopa vagy dopamin-agonista kezelésről nem volt adatunk. A vizsgált populáció nagyrészt idős, férfi amerikai veteránokból állt, ezért eredményeink nem valószínű, hogy reprezentatívak más populációk esetében, mint a nők, fiatalabb vagy nem amerikai betegek. Végül pedig RLS-t utánzó egyéb kórképről sem volt adatunk (pl. akathisia, éjszakai lábgörcs, perifériás neuropathia, lumbosacralis radiculopathia stb.), ami a RLS-esetek túlbecslését vagy téves besorolását eredményezhette.

6. Következtetések

6.1. A Parkinson-kór prevalenciájának és incidenciájának meghatározása Magyarországon

A NEUROHUN adatbázis megfelelő esetazonosítási és igazolási módszerekkel alkalmas a PK klinikai, epidemiológiai vizsgálataira és egészségügyi szervezési vagy egyéb kérdések megválaszolására. A korábbi adatokhoz képest magasabb incidencia és prevalencia értékek a PK egyént és társadalmat egyaránt sújtó, egyre fokozódó terhére hívják fel a figyelmet, amire a magyar egészségügynek fel kell készülnie. Az adatbázis elemzésében megvan a lehetőség arra, hogy felmérhessük a beteggondozás minőségét és költségeit, emellett a PK-t vagy egyéb neurológiai kórképeket hosszú távon követhessük, és előfordulásukat meghatározhassuk Magyarországon.

6.2. Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában

Tanulmányunk felveti, és erősebb gyanút ad arra, hogy kapcsolat lehet az elemzett krónikus belgyógyászati betegségek (lipidaemia, DM, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, GR, epekövesség) és a PK között, viszont további részletes vizsgálatok szükségesek az összefüggések pontosabb tisztázására. Az említett belgyógyászati betegségekben szenvedő betegeknél hasznos lehet a PK klasszikus tüneteit keresni, ezáltal elősegítve a korai diagnózist és a megfelelő kezelés beállítását. Ehhez viszont az adott betegséggel foglalkozó szakorvos és a neurológus szoros együttműködése szükséges. Emellett tanulmányunk felhívja a figyelmet a PK-ban előforduló komorbiditások magas prevalenciájára is.

6.3. Pszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában

A PK diagnózisa előtt számos pszichiátriai kórkép gyakrabban fordul elő, mint az ischaemiás cerebrovascularis betegekben. Ezáltal megerősítjük azt, hogy a PK korai fázisaiban, akár évekkel a diagnózis előtt már elkezdődik egy folyamat, amely bizonyos NPT kialakulásához vezet, továbbá felhívjuk a figyelmet ezen tünetek korai szűrésének fontosságára, melyek sok esetben aluldiagnosztizáltak és alulkezeltek.

6.4. A nyugtalan láb szindróma (RLS) és a Parkinson-kór kapcsolata

Amerikai veteránokból álló nagylétszámú csoportban azt találtuk, hogy a RLS-esetekben magasabb kockázattal alakulhat ki PK 8 éves utánkövetés során. Eredményeink azt indítványozzák, hogy a RLS a PK korai klinikai markere lehet.

7. Összefoglalás

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár számára készült járó- és fekvőbeteg szakellátási adatokból származó jelentések a közelmúltban kutathatóvá váltak. Bizonyos kórképek elemzésére BNO-10 diagnózis kódok alapján bizonyítottan alkalmasak. Az utóbbi években a Parkinson-kór premotoros fázisának kutatására fektették a hangsúlyt, mivel ez az a szakasz ahol a betegség megállítható, lelassítható lehet. Számos kórképet hoztak összefüggésbe a PK kialakulásának fokozott kockázatával, viszont az eddigi tanulmányok eredményei nagyrészt ellentmondásosak. A teljes országot lefedő, neurológiai szakellátási adatbázist feldolgozva célunk volt a PK incidenciájának és prevalenciájának meghatározása BNO-10 kódok alapján, egy többszörösen validált módszerrel. Emellett, a premotoros fázisra fektetve a hangsúlyt, retrospektív módon a teljes szakellátási adatbázist elemezve meghatároztuk a PK diagnózisa előtt előforduló leggyakoribb neuropszichiátriai tüneteket/kórképeket és belgyógyászati betegségeket ugyancsak BNO-10 kódok alapján. Hasonlóképpen, a PK premotoros fázisát vizsgálva egy különálló, amerikai adatbázisban a nyugtalan láb szindróma és a PK kialakulásának kockázatát vizsgáltuk. Eredményeink alapján a PK-nak Magyarországon a korábbi becslésekhez képest jóval magasabb incidenciája és prevalenciája van. Felvetettük továbbá a lipidaemia, DM, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, GR, epekövesség és PK kialakulása közötti kapcsolat lehetőségét. Megerősítettük, hogy a PK diagnózisa előtt már évekkel elkezdődik egy folyamat mely neuropszichiátriai tüneteket eredményez. A nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegeknél pedig azt találtuk, hogy magasabb kockázattal alakul ki PK. Eredményeink felhívják a figyelmet a PK egyre növekvő társadalmi terhére, ugyanakkor hangsúlyozzák a PK-t megelőző különböző belgyógyászati kórképek, neuropszichiátriai tünetek és a nyugtalan láb szindróma szűrésének fontosságát és a kapcsolat keresését a PK között, a korai diagnózist és megfelelő kezelés beállítását elősegítve.

8. Summary

Reports from outpatient and inpatient specialist care submitted for reimbursement purposes to the National Health Insurance Fund in Hungary have recently become researchable. It is proven that analysis of certain disorders based on ICD diagnosis codes is appropriate. In recent years, the focus has become on examining the premotor phase of Parkinson's disease (PD), the stage where the disease progress can be stopped or slowed down. Many diseases have been associated with an increased risk of developing PD, but results of these studies are conflicting. By analyzing the nationwide neurological specialist care database, our goal was to determine the incidence and prevalence of PD based on ICD-10 codes, using a multiple validation method. In addition, by focusing on the premotor phase of the disease, we retrospectively analyzed the complete specialist care database to investigate the most common neuropsychiatric symptoms/conditions and certain internal diseases (metabolic, circulatory, gastrointestinal) prior to the diagnosis of PD, also based on ICD-10 codes. Similarly, by examining the premotor phase of PD, in patients with restless legs syndrome we investigated the risk of developing PD in a separate, large database of United States veterans. In patients with restless legs syndrome, we have found that there is a higher risk of developing PD. Our results showed, that PD has much higher incidence and prevalence rates in Hungary than previously estimated. We also raised the possibility of a link between dyslipidemias, diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, gastroesophageal reflux disease, gallstones and PD. We provide further evidence on a process which begins many years before the diagnosis of PD and leads to early onset neuropsychiatric symptoms. Our findings highlight the growing social burden of PD, while emphasizing the importance of screening for various internal diseases, neuropsychiatric symptoms and restless leg syndrome before the diagnosis of PD, for the purpose of facilitating early diagnosis of PD and start appropriate treatment management.

9. Irodalomjegyzék

1. Bereczki D. (2010) The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. Parkinsonism Relat Disord, 16: 290–293.

2. Parkinson J. (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 14: 223–236.

3. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. (2014) The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord, 29: 1583–1590.

4. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2018) Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol, 17: 939–953.

5. Guttman M, Slaughter PM, Theriault M-E, DeBoer DP, Naylor CD. (2003) Burden of parkinsonism: a population-based study. Mov Disord, 18: 313–319.

6. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2017) Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol, 16: 877–897.

7. de Lau LML, Breteler MMB. (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol, 5: 525–535.

8. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W. (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol, 15: 473–490.

9. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA. (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol, 157: 1015–1022.

10. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. (2003) Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord, 18: 19–31.

11. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. (2016) The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology, 46: 292–300.

12. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K. (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology, 68: 384–386.

13. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. (2018) The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. J Parkinsons Dis, 8: 3–8.

14. Saunders-Pullman R. (2003) Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? Endocrine, 21: 81–87.

15. Bokor M. (1991) Experiences applied in parkinsonian syndrome treatment-based on an epidemiological survey. MedUniv, 24: 259.

16. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E. (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol, 21: 718–779.

17. Tamas G, Gulacsi L, Bereczki D, Baji P, Takats A, Brodszky V. (2014) Quality of life and costs in Parkinson's disease: a cross sectional study in Hungary. PLoS One, 9: 107704.

18. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG. (1995) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. Neurology, 45: 2143–2146.

19. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F. (1992) Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Neurology, 42: 1901–1907.

20. St Germaine-Smith C, Metcalfe A, Pringsheim T, Roberts JI, Beck CA, Hemmelgarn BR. (2012) Recommendations for optimal ICD codes to study neurologic conditions: a systematic review. Neurology, 79: 1049–1055.

21. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A. (1997) Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. J Clin Epidemiol, 50: 619–625.

22. van de Vijver DA, Stricker BH, Breteler MM, Roos RA, Porsius AJ, de Boer A. (2001) Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. Pharm World Sci, 23: 148–152.

23. Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. (2015) Applicability of hospital reports submitted for reimbursement purposes for epidemiological studies based on the example of ischemic cerebrovascular diseases. Orv Hetil, 156: 1540–1546.

24. Riederer P, Wuketich S. (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. J Neural Transm, 38: 277–301.

25. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. J Neurol Sci, 20: 415–455.

26. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T. (2014) Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. Mov Disord, 29: 454–462.

27. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord, 30: 1591–1601.

28. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH. (2005) Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. Arch Neurol, 62: 378–382.

29. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. (2015) The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis, 5: 681–697.

30. Braak H, Del Tredici K. (2008) Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. Neurology, 70: 1916–1925.

31. Doty RL. (2012) Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol, 8: 329–339.

32. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B. (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord, 30: 1600–1611.

33. Postuma RB, Berg D. (2016) Advances in markers of prodromal Parkinson disease. Nat Rev Neurol, 12: 622–634.

34. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'brien PC, Rocca WA. (2006) Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. Mov Disord, 21: 446–455.

35. Csoti I, Jost WH, Reichmann H. (2016) Parkinson's disease between internal medicine and neurology. J Neural Transm, 123: 3–17.

36. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. (2018) Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. Neurology, 91: 139–142.

37. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. (2008) Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. Neurology, 70: 1972–1979.

38. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. (2006) Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. Sleep Med Rev, 10: 153–167.

39. Walters AS, Rye DB. (2009) Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. Sleep, 32: 589–597.

40. Allen, Earley. (2000) Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. Sleep Med, 1: 11–19.

41. Kushida CA. (2007) Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. Am J Med, 120: 4–12.

42. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. (2003) Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. Neurology, 61: 49-55.

43. Ferini-Strambi L, Carli G, Casoni F, Galbiati A. (2018) Restless Legs Syndrome and Parkinson Disease: A Causal Relationship Between the Two Disorders? Front Neurol, 9: 551.

44. Allen RP. (2007) Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. Am J Med, 120: 13-21.

45. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH V. (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol, 5: 235–245.

46. Tan E-K. (2006) Restless legs syndrome and Parkinson's disease: is there an etiologic link? J Neurol, 253: 33-37.

47. Wong JC, Li Y, Schwarzschild MA, Ascherio A, Gao X. (2014) Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. Sleep, 37: 369–372.

48. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. (2003) Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. Mov Disord, 18: 181–185.

49. Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K. (2006) Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord, 21: 380–384.

50. Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. (2010) Restless legs syndrome and Parkinson's disease in men. Mov Disord, 25: 2654–2657.

51. Tan EK, Lum SY, Wong MC. (2002) Restless legs syndrome in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 196: 33–36.

52. Rijsman RM, Schoolderman LF, Rundervoort RS, Louter M. (2014) Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 20: 5-9.

53. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E. (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 67: 492–496.

54. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. (2016) Non motor subtypes and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 22: 41-46.

55. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U. (2009) The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80: 928–930.

56. Weintraub D. (2013) Neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: what geriatric psychiatry can learn. Am J Geriatr Psychiatry, 21: 497-500

57. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. (2004) Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc, 52: 784–788.

58. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. (2002) Mov Disord, 17: 60–67.

59. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. (2000) What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 69: 308–312.

60. Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C. (2003) Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. Mov Disord, 18: 1139–1145.

61. Dobkin RD, Rubino JT, Friedman J, Allen LA, Gara MA, Menza M. (2013) Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 26: 105–116.

62. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. (2003) Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 16: 178–183.

63. Chaudhuri KR, Schapira AH V. (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol, 8: 464–474.

64. Sauerbier A, Ray Chaudhuri K. (2014) Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. Br J Hosp Med, 75: 18–24.

65. Ishihara L, Brayne C. (2006) A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol Scand, 113: 211–220.

66. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE. (2000) Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. Mov Disord, 15: 669–677.

67. Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE. (2010) Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. Mov Disord, 25: 2105–2113.

68. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V. (2010) Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol, 67: 589–595.

69. Burn DJ, Troster AI. (2004) Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 17: 172–180.

70. Marin RS. (1991) Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 3: 243–254.

71. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Peron J. (2012) Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: a PET study. Neurology, 79: 1155–1160.

72. Reijnders JSAM, Scholtissen B, Weber WEJ, Aalten P, Verhey FRJ, Leentjens AFG. (2010) Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. Mov Disord, 25: 2318–2325.

73. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D. (2015) Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord, 21: 489–493.

74. Thobois S, Maillet A, Metereau E, Krack L. (2015) Motor and nonmotor symptoms in drug-naive de novo parkinsonian patients and their relationship to dopaminergic and serotonergic lesions. Mov Disord, 30: 58.

75. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. (2009) Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord, 24: 2175–2186.

76. Pedersen KF, Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Tysnes O-B, Larsen JP. (2010) Apathy in drug-naive patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. J Neurol, 257: 217–223.

77. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, Carette A-S, Delliaux M, Duhamel A. (2014) Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. Mov Disord, 29: 1796–1801.

78. Santangelo G, Barone P, Cuoco S, Raimo S, Pezzella D, Picillo M. (2014) Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. J Neurol, 261: 2319–2328.

79. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. (2009) The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. Mov Disord, 24: 1211–1216.

80. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JSAM, Defebvre L, Leentjens AFG. (2010) Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 16: 656–660.

81. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. (2009) Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. Parkinsonism Relat Disord, 15: 295–299.

82. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R. (2015) The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). Mov Disord, 30: 229–237.

83. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. (2011) The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. Mov Disord, 26: 653–658.

84. Stein DJ, Lund C, Nesse RM. (2013) Classification systems in psychiatry: diagnosis and global mental health in the era of DSM-5 and ICD-11. Curr Opin Psychiatry, 26: 493–497.

85. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. (1990) Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. J Geriatr Psychiatry Neurol, 3: 3–9.

86. van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. (2015) Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. Mov Disord, 30: 245–252.

87. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T. (2007) Depression in Parkinson's disease. Diffusion tensor imaging study. J Neurol, 254: 1170–1173.

88. Kostic VS, Agosta F, Petrovic I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M. (2010) Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. Neurology, 75: 857–863.

89. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F. (2008) Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. Mov Disord, 23: 42–46.

90. Huang C, Ravdin LD, Nirenberg MJ, Piboolnurak P, Severt L, Maniscalco JS. (2013) Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. Dement Geriatr Cogn Disord, 35: 183–196.

91. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. (1994) Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. Br J Psychiatry, 165: 333–339.

92. Sheng K, Fang W, Su M, Li R, Zou D, Han Y. (2014) Altered spontaneous brain activity in patients with Parkinson's disease accompanied by depressive symptoms, as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the prefrontal-limbic system. PLoS One, 9: 84705.

93. Hu X, Song X, Yuan Y, Li E, Liu J, Liu W. (2015) Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's disease. Mov Disord, 30: 238–244.

94. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. (2011) Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Neurol, 8: 35–47.

95. Shen C-C, Tsai S-J, Perng C-L, Kuo BI-T, Yang AC. (2013) Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. Neurology, 81: 1538–1544.

96. Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A. (2010) Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. Mov Disord, 25: 1157–1162.

97. Schuurman AG, van den Akker M, Ensinck KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG. (2002) Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. Neurology, 58: 1501–1504.

98. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord, 23: 183–189.

99. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D. (2007) The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. Neurology, 69: 342–347.

100. Aarsland D, Taylor J-P, Weintraub D. (2014) Psychiatric issues in cognitive impairment. Mov Disord, 29: 651–662.

101. Erro R, Pappata S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G. (2012) Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord, 18: 1034–1038.

102. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G. (2005) Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. J Nucl Med, 46: 227–232.

103. Moriyama TS, Felicio AC, Chagas MHN, Tardelli VS, Ferraz HB, Tumas V. (2011) Increased dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with Social Anxiety Disorder. J Neurol Sci, 310: 53–57.

104. Vriend C, Boedhoe PSW, Rutten S, Berendse HW, van der Werf YD, van den Heuvel OA. (2016) A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer-VBM study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 87: 493–500.

105. Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. (2010) Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 16: 576–581.

106. Lin C-H, Lin J-W, Liu Y-C, Chang C-H, Wu R-M. (2015) Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study. Eur J Neurol, 22: 1280–1287.

107. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. (2011) Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Mov Disord, 26: 484–492.

108. Rutten S, Ghielen I, Vriend C, Hoogendoorn AW, Berendse HW, Leentjens AFG. (2015) Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure. Parkinsonism Relat Disord, 21: 189–193.

109. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S. (2009) Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. Mov Disord, 24: 1333–1338.

110. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A. (2015) Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. Mov Disord, 30: 919–927.

111. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. (2012) Impulse control disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 18 :80-84.

112. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res, 318: 121–134.

113. Morrish PK, Sawle G V, Brooks DJ. (1996) Regional changes in [18F]dopa metabolism in the striatum in Parkinson's disease. Brain, 119: 2097–2103.

114. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH. (2011) Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. Mov Disord, 26: 225–233.

115. Biundo R, Formento-Dojot P, Facchini S, Vallelunga A, Ghezzo L, Foscolo L. (2011) Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. J Neurol Sci, 310: 64–69.

116. Balarajah S, Cavanna AE. (2013) The pathophysiology of impulse control disorders in Parkinson disease. Behav Neurol, 26: 237–244.

117. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, van der Werf YD, Pattij T, Voorn P. (2014) Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord, 29: 904–911.

118. Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A. (2013) A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. J Clin Psychopharmacol, 33: 691–694.

119. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. (2014) Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. Parkinsonism Relat Disord, 20: 22–26.

120. Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M. (2011) Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. Mov Disord, 26: 464–468.

121. Weintraub D, Papay K, Siderowf A. (2013) Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. Neurology, 80: 176–180.

122. Fenelon G, Alves G. (2010) Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 289: 12–17.

123. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. (2006) The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. Arch Neurol, 63: 713–716.

124. Goetz CG, Stebbins GT. (1995) Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. Neurology, 45: 669–671.

125. Williams DR, Lees AJ. (2005) Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. Lancet Neurol, 4: 605–610.

126. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. (1995) Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. Adv Neurol, 65: 115–138.

127. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K. (2013) Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord, 28: 1732–1736.

128. Ramirez-Ruiz B, Marti M-J, Tolosa E, Falcon C, Bargallo N, Valldeoriola F. (2008) Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. Mov Disord, 23: 2335–2343.

129. Pagonabarraga J, Soriano-Mas C, Llebaria G, Lopez-Sola M, Pujol J, Kulisevsky J. (2014) Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 20: 290–296.

130. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K. (2004) Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. Mov Disord, 19: 801–806.

131. Gama RL, Bruin VMS, Tavora DGF, Duran FLS, Bittencourt L, Tufik S. (2014) Structural brain abnormalities in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations: a comparative voxel-based analysis. Brain Cogn, 87: 97–103.

132. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H. (2005) Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. Neurology, 65: 1708–1715.

133. Shin S, Lee JE, Hong JY, Sunwoo M-K, Sohn YH, Lee PH. (2012) Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83: 1155–1161.

134. Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, Zurowski M, Rusjan PM, Houle S. (2010) Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. Arch Neurol, 67: 416–421.

135. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. (2006) Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. Neurology, 66: 93–98.

136. Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. (2010) The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. Mov Disord, 25: 763–766.

137. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Levi A-C. (2011) Feeling of presence in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82: 1219–1224.

138. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, Perez J, Ribosa-Nogue R, Marin J. (2016) Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. Mov Disord, 31: 45–52.

139. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. (2014) Sleep disorders in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis, 4: 211–221.

140. Grinberg LT, Rueb U, Alho AT di L, Heinsen H. (2010) Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. J Neurol Sci, 289: 81–88.

141. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F. (2006) Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol, 5: 572–577.

142. Rye DB, Jankovic J. (2002) Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. Neurology, 58: 341–346.

143. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML. (2002) Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. Neurology, 58: 1019–1024.

144. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Montplaisir JY. (2009) Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. Mov Disord, 24: 2225–2232.

145. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS. (2005) Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. Neurology, 65: 1442–1446.

146. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. (2003) Parkinson's disease and sleep. Sleep Med Rev, 7: 115–129.

147. Zhang H, Gu Z, An J, Wang C, Chan P. (2014) Non-motor symptoms in treated and untreated Chinese patients with early Parkinson's disease. Tohoku J Exp Med, 232: 129–136.

148. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS. (2012) Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. Ann Neurol, 71: 49–56.

149. Vendette M, Gagnon J-F, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J. (2007) REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. Neurology, 69: 1843–1849.

150. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. (2007) Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain, 130: 1787–1798.

151. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M. (2014) Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. Parkinsonism Relat Disord, 20: 394–399.

152. Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura M. (2001) Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 193: 29–36.

153. Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J, Mitchell AJ, Louis ED, Posada IJ, Trincado R. (2011) Premotor cognitive status in a cohort of incident Parkinson disease patients (NEDICES). J Neurol Sci, 310: 211–215.

154. Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J, Louis ED, Mitchell AJ, Molina-Arjona JA, Trincado R. (2013) Rate of cognitive decline in premotor Parkinson's disease: a prospective study (NEDICES). Mov Disord, 28: 161–168.

155. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J. (2010) Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. Neurology, 75: 1062–1069.

156. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol, 60: 387–392.

157. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. (2009) Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology, 72: 1121–1126.

158. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G. (2012) Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83: 601–606.

159. Erro R, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K. (2012) Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients. J Neurol, 259: 1808–1813.

160. Szatmari S, Illigens BM-W, Siepmann T, Pinter A, Takats A, Bereczki D. (2017) Neuropsychiatric symptoms in untreated parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat, 13.

161. Oberfrank F, Ajtay A, Bereczki D. (2018) Demand for neurological services in Central Eastern Europe: a 10-year national survey in Hungary. Eur J Neurol, 25: 984–990.

162. Molnar MZ, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. (2016) Association of incident restless legs syndrome with outcomes in a large cohort of US veterans. J Sleep Res, 25: 47–56.

163. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K. (2015) Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. Hepatology, 61: 1495–1502.

164. Kovesdy CP, Norris KC, Boulware LE, Lu JL, Ma JZ, Streja E. (2015) Association of Race With Mortality and Cardiovascular Events in a Large Cohort of US Veterans. Circulation, 132: 1538–1548.

165. Pace M, Glickman M, Grande E, Zupanic T, Wojtyniak B. (2013) Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's Task Force. Eurostat, Eur Union.

166. Chio A, Magnani C, Schiffer D. (1998) Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. Mov Disord, 13: 400–405.

167. Harris MA, Koehoorn M, Teschke K. (2011) Ongoing challenges to finding people with Parkinson's disease for epidemiological studies: a comparison of population-level case ascertainment methods. Parkinsonism Relat Disord, 17: 464–469.

168. Tan EK, Yeo AP, Tan V, Pavanni R, Wong MC. (2005) Prescribing pattern in Parkinson's disease: are cost and efficacy overriding factors? Int J Clin Pract, 59: 511–514.

169. Lai BCL, Schulzer M, Marion S, Teschke K, Tsui JKC. (2003) The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. Parkinsonism Relat Disord, 9: 233–238.

170. Allyson Jones C, Wayne Martin WR, Wieler M, King-Jesso P, Voaklander DC. (2012) Incidence and mortality of Parkinson's disease in older Canadians. Parkinsonism Relat Disord, 18: 327–331.

171. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. (2006) Use of antiparkinsonian drugs in Denmark: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. Mov Disord, 21: 1221–1225.

172. Chillag-Talmor O, Giladi N, Linn S, Gurevich T, El-Ad B, Silverman B. (2011) Use of a refined drug tracer algorithm to estimate prevalence and incidence of Parkinson's disease in a large israeli population. J Parkinsons Dis, 1: 35–47.

173. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jove J. (2015) Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. Eur J Neurol, 22: 464–471.

174. Liu W-M, Wu R-M, Lin J-W, Liu Y-C, Chang C-H, Lin C-H. (2016) Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study. J Formos Med Assoc, 115: 531–538.

175. Nerius M, Fink A, Doblhammer G. (2017) Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. Acta Neurol Scand, 136: 386–392.

176. Buntrock J, St. Sauver J, Rademacher D, Al. E. (2010) Comparison of Mayo Clinic Coding Systems. Dep Heal Sci Res Mayo Clin Rochester, Technical Report, 83.

177. Swarztrauber K, Anau J, Peters D. (2005) Identifying and distinguishing cases of parkinsonism and Parkinson's disease using ICD-9 CM codes and pharmacy data. Mov Disord, 20: 964–970.

178. 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.

179. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K. (2002) Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. Ann Intern Med, 137: 149–155.

180. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P. (1998) Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology, 17: 14–20.

181. Paul R, Choudhury A, Kumar S, Giri A, Sandhir R, Borah A. (2017) Cholesterol contributes to dopamine-neuronal loss in MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of mitochondrial dysfunctions and oxidative stress. PLoS One, 12: 0171285.

182. Paul R, Choudhury A, Borah A. (2015) Cholesterol - A putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. Neurochem Int, 90: 125–133.

183. Vikdahl M, Backman L, Johansson I, Forsgren L, Haglin L. (2015) Cardiovascular risk factors and the risk of Parkinson's disease. Eur J Clin Nutr, 69: 729–733.

184. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. (2008) Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. Mov Disord, 23: 1013–1018.

185. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol, 5: 64–74.

186. Friederich M, Hansell P, Palm F. (2009) Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. Curr Diabetes Rev, 5: 120–144.

187. Henchcliffe C, Beal MF. (2008) Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol, 4: 600–609.

188. Biosa A, Outeiro TF, Bubacco L, Bisaglia M. (2018) Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Parkinson's Disease: a Molecular Point of View. Mol Neurobiol, 55: 8754–8763.

189. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F. (2018) Diabetes mellitus and Parkinson disease. Neurology, 90: 1654–1662.

190. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. (2011) Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. Diabetes Care, 34: 1102–1108.

191. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. (2007) Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. Diabetes Care, 30: 842–847.

192. Yang Y-W, Hsieh T-F, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Chiang J-H. (2017) Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. Medicine, 96: 5921.

193. Marko-Kucsera M, Vecsei L, Paulik E. (2018) Association of cardiovascular risk factors and Parkinson's disease - case-control study in South East Hungary. Ideggyogy Sz, 71: 57–62.

194. Lu L, Fu D-L, Li H-Q, Liu A-J, Li J-H, Zheng G-Q. (2014) Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. PLoS One, 9: 85781.

195. Mendoza-Velasquez JJ, Flores-Vazquez JF, Barron-Velazquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B-MW, Siepmann T. (2019) Autonomic Dysfunction in alpha-Synucleinopathies. Front Neurol, 10: 363.

196. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S. (2016) Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Clin Auton Res, 26: 97–105.

197. Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. (2016) Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease. Clin Auton Res, 26: 15–21.

198. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L. (2011) Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. Hypertens, 57: 1094–1100.

199. Li Q, Wang C, Tang H, Chen S, Ma J. (2018) Stroke and Coronary Artery Disease Are Associated With Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci, 45: 559–565.

200. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. (2007) Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. Neurology, 69: 1688–1695.

201. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y. (2010) Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. J Neurol Sci, 293: 82–86.

202. Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA, Finsterer J. (2018) Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas, 53: 1–5.

203. Cersosimo MG, Benarroch EE. (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. Mov Disord, 23: 1065–1075.

204. Maeda T, Nagata K, Satoh Y, Yamazaki T, Takano D. (2013) High prevalence of gastroesophageal reflux disease in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. Parkinsons Dis, 2013: 742128.

205. Modaine P, Levy S, Masmoudi K, Capron D, Votte A, Josse C. (1995) Parkinson's disease: a new risk factor for gallstone disease? J Hepatol, 23: 484.

206. Maki T, Sonoda Y, Sugita K. (1990) Gallstone and Parkinson's disease--ultrasound echography study. Rinsho Shinkeigaku, 30: 728–730.

207. Gerstenbrand F, Poewe W. (1987) Dopaminergic-peptidergic interactions in extrapyramidal disorders: a review of the clinical evidence. Adv Neurol, 45: 67-73.

208. de la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. (2014) Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. Neurology, 83: 1096–1103.

209. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology, 65: 1239–1245.

210. Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ. (2015) Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Brain, 138: 2974–2986.

211. Monastero R, Cicero CE, Baschi R, Davi M, Luca A, Restivo V. (2018) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). J Neurol, 265: 1050–1058.

212. Szirmai I. Neurológia. Medicina, Budapest, 2011: 386–387.

213. Lin H-L, Lin H-C, Chen Y-H. (2014) Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. Ann Epidemiol, 24: 206–213.

214. Birtwistle J, Baldwin D. (1998) Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. Br J Nurs, 7: 832-834,836,838-841.

215. Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams G V. (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. Psychopharmacology, 174: 3–16.

216. Remington G, Agid O, Foussias G. (2011) Schizophrenia as a disorder of too little dopamine: implications for symptoms and treatment. Expert Rev Neurother, 11: 589–607.

217. Kamis D, Stratton L, Calvo M, Padilla E, Florenzano N, Guerrero G. (2015) Sex and laterality differences in parkinsonian impairment and transcranial ultrasound in never-treated schizophrenics and their first degree relatives in an Andean population. Schizophr Res, 164: 250–255.

218. Caligiuri MP, Lohr JB, Jeste D V. (1993) Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 150: 1343–1348.

219. Morgante F, Barbui C, Tinazzi M. (2017) Parkinsonian axial signs in schizophrenia. Parkinsonism Relat Disord, 36: 89–92.

220. Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. (1997) Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. Mov Disord, 12: 871–876.

221. Connor J, Wang X-S, Allen R, Beard J, Wiesinger J, Felt B, Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, Earley CJ. (2009) Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. Brain, 132: 2403–2412.

222. Ondo W, Lai D. (2006) Association between restless legs syndrome and essential tremor. Mov Disord, 21: 515–518.

223. Turjanski N, Lees AJ, Brooks D. (1999) Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. Neurology, 52: 932–937.

224. Ruottinen H, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O. (2000) An F-DOPA PET study in patients with Periodic Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome. Neurology, 54: 502–504.

225. Trenkwalder C, Walters A, Hening W, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V. (1999) Positron Emission Tomographic Studies in Restless Legs Syndrome. Mov Disord, 14: 141–145.

226. Verbaan D, Rooden S, Hilten J, Rijsman R. (2010) Prevalence and Clinical Profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease. Mov Disord, 25: 2142–2147.

227. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agúndez J. (2019) Neurochemical Features Of Idiopathic Restless Legs Syndrome. Sleep Med Rev, 1: 45.

228. Adel S, Westenberger A, Kabakci K, Pichler I, Eskelson C, Lohnau T. (2006) Co-occurence of restless legs syndrome and Parkin mutations in two families. Mov Disord, 21: 258–263.

229. Mylius V, Möller J, Strauch K, Oertel WH, Stiasny-Kolster K. (2010) No significance of the COMT val158met polymorphism in restless legs syndrome. Neurosci Lett, 473: 151–154.

230. Limousin N, Konofal E, Karroum E, Lohmann E, Theodorou I, Durr A. (2009) Restless Legs Syndrome, Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder, and Hypersomnia in Patients with Two Parkin Mutations. Mov Disord, 24: 1970–1976.

231. Schrag A, Hosrdfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. (2014) Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. Lancet Neurol, 14: 57–64.

232. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW. (2014) Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med, 15: 860–873.

233. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. (2008) Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. Neurology, 70: 35–42.

234. Pereira J, Pradella-Hallinan M, Pessoa H. (2010) Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: A hypothesis. Clinics, 65: 548–554.

235. Lee H, Hening W, Allen R, Richardson A, Earley C, Eaton W. (2008) Restless Legs Syndrome is Associated with DSM-IV Major Depressive Disorder and Panic Disorder in the Community. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 20: 101–105.

236. Gao X, Schwarzschild M, Wang H, Ascherio A. (2009) Obesity and restless legs syndrome in men and women. Neurology, 72: 1255–1261.

237. Ghorayeb I, Tison F. (2009) Epidemiology of restless legs syndrome. Rev Neurol, 165: 641–649.

238. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. (2011) Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. Sleep, 12: 623–634.

239. Duggal H, Mendhekar D. (2007) Clozapine-Associated Restless Legs Syndrome. J Clin Psychopharmacol, 27: 89–90.

240. Kang S-G, Lee H-J, Kim L. (2008) Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine. J Psychopharmacol, 23: 597–601.

241. Urbano M, Ware J. (2009) Restless Legs Syndrome Caused by Quetiapine Successfully Treated With Ropinirole in 2 Patients With Bipolar Disorder. J Clin Psychopharmacol, 28: 704–705.

242. Pinninti N, Mago R, Townsend J, Doghramji K. (2006) Periodic Restless Legs Syndrome Associated With Quetiapine Use. J Clin Psychopharmacol, 25: 617–618.

243. Wetter T, Brunner J, Bronisch T. (2002) Restless Legs Syndrome Probably Induced by Risperidone Treatment. Pharmacopsychiatry, 35: 109–111.

244. Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS. (2005) Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. Sleep Med, 6: 443–450.

245. Jagota P, Asawavichienjinda T, Bhidayasiri R. (2011) Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome in patients taking neuroleptic drugs. J Neurol Sci, 314: 158–160.

246. Riley G. (2000) Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms. AMA Arch Intern Med, 160: 712.

247. Peralta C, Frauscher B, Seppi K, Al E. (2009) Restless legs syndrome in Parkinson’s disease. Mov Disord, 24: 2076–2080.

248. Ondo W, Vuong K, Jankovic J. (2002) Exploring the Relationship Between Parkinson Disease and Restless Legs Syndrome. Arch Neurol, 59: 421–424.

249. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo J, Valldeoriola F. (2014) Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. PLoS One, 26: 89741.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1./ Szatmari S Jr, Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Molnar MZ. (2017) Association of restless legs syndrome with incident Parkinson's disease. Sleep, 40: 2.

2./ Szatmari S, Illigens BM-W, Siepmann T, Pinter A, Takats A, Bereczki D. (2017) Neuropsychiatric symptoms in untreated parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat, 13.

3./ Szatmari Jr S, Ajtay A, Balint M, Takats A, Oberfrank F, Bereczki D. (2019) Linking individual patient data to estimate incidence and prevalence of Parkinson's disease by comparing reports of neurological services and pharmacy prescription refills at a nationwide level. Front Neurol, 10: 640.

4./ ifj. Szatmári Sz, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. (2019) Belgyógyászati betegségek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában egy teljes lakosságot lefedő adatbázis elemzése alapján. Bulletin of medical sciences/Orvostudományi Értesítő, 92: 35-41.

5./ közlésre benyújtva: PLoS One: Szatmari Jr S, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D: The prevalence of psychiatric symptoms before the diagnosis of Parkinson's disease in a nationwide cohort: a comparison to patients with cerebral infarction.

10.2. Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent közlemények

-Pinter A, Szatmari Jr S, Horvath T, Penzlin A, Barlinn K, Siepmann M, Siepmann T: (2019) Cardiac dysautonomia in depression – heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. Neuropsychiatr Dis Treat, 15: 1287–1310.

-Siepmann T, Pintér A, Buchmann SJ, Stibal L, Arndt M, Kubasch AS, Kubasch ML, Penzlin AI, Frenz E, Zago W, Horváth T, Szatmári S Jr, Bereczki D, Takáts A, Ziemssen T, Lipp A, Freeman R, Reichmann H, Barlinn K, Illigens BM. (2017) Cutaneous Autonomic Pilomotor Testing to Unveil the Role of Neuropathy Progression in Early Parkinson's Disease (CAPTURE PD): Protocol for a Multicenter Study. Front Neurol, 8: 212.

-ifj. Szatmári Sz, Bajkó Z, Szász J. (2015) A szubsztitúciós terápia bevezetésének sajátosságai a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák Parkinson kóros betegeinél. Bulletin of medical sciences/Orvostudományi értesítő, 88: 103-107.

11. Köszönetnyilvánítás

Kiemelt hálával témavezetőmnek, Bereczki Dánielnek tartozom. Köszönöm, hogy lehetőséget teremtett a dolgozat elkészítéséhez, köszönöm az útmutatásait, a mindenkori segítőkészségét, a kutatói szemléletem megalapozását.

Köszönettel tartozom Ajtay Andrásnak a segítségért és együttműködésért az adatbázisok létrejöttében és elemzésében.

Külön köszönöm Vinnai Péternek és Bálint Mónikának az adatok összeállításába fektetett rengeteg áldozatos munkát.

Köszönöm Molnár Miklós Zsoltnak a lehetőséget és segítséget az amerikai adatbázis feldolgozásában.

Ugyancsak köszönöm kollégáimnak a Neurológiai Klinikáról, akik mindennapi munkámban segítettek és támogattak dolgozatom elkészítésében.

Hálás vagyok Szász József Attilának, Pintér Alexandrának, Timo Siepmannak, Takács Annamáriának tanácsaiért, kiváló észrevételeiért.

Leginkább pedig családomnak köszönöm, akik ösztönöztek, mindenben támogattak és mindvégig mellettem álltak orvosi és kutatói munkám során.

A vizsgálat a Nemzeti Agykutatási Program keretében készült.