

OTKA PD103964 FONTOSABB EREDMÉNYEI:

Az OTKA PD103964 pályázat segítségével 36 impakt faktoral rendelkező cikket publikáltuk (összesített impakt faktor: 77,6). Ezen művekre az összes független hivatkozások száma 86 (2017. február 20-i állapot szerint). Az OTKA kutatás vezetőjeként 2 cikket első szerzőként (IF: 1,014) és további 21 folyóirat közleményt utolsó szerzőként (IF: 43,231) jegyzek. Az OTKA támogatással elkészült 36 cikkből 25 a pályázat munkatervén alapul. A pályázat keretein belül 61 egyéb konferencia előadást/poszttert (első szerzőként: 20, utolsó szerzőként: 29, angol nyelvű előadás: 13) tartottunk.

Az OTKA PD103964 pályázat segítségével megjelent publikációk szcientometriai eloszlása a következő:

D1:	1
Q1	12 (including the D1 article)
Q2	15
Q3:	2
Q4	7

Az OTKA PD103964 programhoz beadott pályázatomban a mozgászavarokkal kapcsolatos ismeretanyag bővítését, a klinikai diagnózis még pontosabb felállítását, illetve a gyógyszeres és neuromodulációs kezelési lehetőségek hatékonyságának a felmérését és lehetőség szerinti fokozását tűztem ki célul. A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának főállású klinikusaként végzett klinikai kutatásaim eredményei az alábbiak:

- A mozgászavarok tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek, úgymint bradikinézia, rigiditás, tremor, testtartási instabilitás, jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a neurológiai fizikális vizsgálat. Mivel a fizikális vizsgálattal nyert státusz rendszerint szöveges formában kerül rögzítésre, nem feltétlenül alkalmas egy egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra és a neurológiai tünetekben bekövetkező változások mértékének precíz meghatározására. Éppen ezért nagy jelentőséggel bír a fizikális vizsgálat eredményeinek kvantifikálását lehetővé tevő klinikai pontozóskálák alkalmazása. A skálák alkalmazása nemcsak a fizikális vizsgálat kivitelezésének a szemléletét egységesítik, hanem a tünetek súlyosságának pontszámokká történő konvertálását is biztosítják. A pontszámokban bekövetkezett változások alapján pedig a terápiás válasz és a betegségprogresszió mértéke is megbízható módon mérhetővé válik. Az OTKA kutatás megkezdésekor a magyarországi mozgászavarokkal kapcsolatos kutatások kivitelezését és publikálási lehetőségeit jelentősen korlátozta az a tény, hogy nemzetközi standardoknak számító skálák magyar nyelvi validációja nem történt meg. Munkacsoportommal a mozgászavarokkal kapcsolatos klinikai kutatásokban nélkülözhetetlen skálák nemzetközi standardok szerinti validálását (licenz beszerzését, magyarra fordítását, angolra visszafordítását, az eredeti angol verzió és a magyarról angolra visszafordított verzió összevetését, a nagy

betegszámon való tesztelést és a magyar normatív értékek meghatározását) végeztük el. Többek között a Mozcászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson Pontozó Skála (MDS-UPDRS)[22], az Egységesített Diszkinézia Skála (UDysRS)[47], a Parkinson Alvás Skála 2. verzió (PDSS-2) [95] a Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) [86], a Lille Apátia Skála (LARS) [109], a Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) és a Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) 7.2 és 7.3 verzió magyar nyelvi validálását és klinimétrikus analízisét végeztük el [61]. Az Esszenciális Tremor Életminőség Kérdőívre vonatkozó validációs munkánkat pedig közlésre elfogadták [115]. Az MDS-UPDRS, a UDysRS, az NMSS és a PDSS-2 validálását egy hazai kollaborációban valósítottuk meg, ahol a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika mellett nyolc hazai centrum is részt vett. Ezen skálák esetében is a skálák fordítását, az adatok összesítését és elemzését a munkacsoportom végezte.

- A mély agyi stimulációs kezelés egyik legfontosabb kontraindikációja az enyhe és a súlyos (korábban demenciaként ismert) neurokognitív zavarok jelenléte. A klinikai munka és a neuropszichológiai kivizsgálás hatékonyságának növelése érdekében a leggyakrabban alkalmazott neurokognitív skálák (MMSE, MDRS, MoCA, és ACE: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat) vonatkozásában meghatároztuk (N=370) a DSM-5 kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékeket [61], illetve ezek iskolázottságtól függő határértékeit is [63].
- Munkatársaimmal részletesen kidolgoztuk és leírtuk a Parkinson-kóros beteg komplex biopszichoszociális ellátási modelljét, amelyek a segítségével a kezelés színvonala, a betegek egészséggel kapcsolatos életminősége tovább emelhető, illetve a szociális izoláció elkerülhető vagy pedig kitolható [52]
- A legújabb longitudinális vizsgálatok szerint Parkinson-kór esetében elkerülhetetlenül megjelenik a kognitív teljesítményromlás. Munkacsoportommal célul tűztük ki a kognitív folyamatokban bekövetkező változások vizsgálatát és nyomon követését. Igazoltuk, hogy a Parkinson-kórban megfigyelhető oldal-aszimmetria a betegek téri-vizuális memóriáját a betegség tartam függvényében negatívan befolyásolja [50].
- A klinikai orvosi kutatások egyik legnagyobb nehézsége az eredmények gyakorlati szempontból történő értékelése. Előfordulhat olyan kutatási eredmény, ami bár statisztikailag szignifikánsnak bizonyul, de klinikailag irreleváns. Éppen ezért a statisztikai szignifikancia igazolása nem elégséges a klinikai jelentőség bizonyítására. A minimális klinikailag jelentős javulás (MCID) alatt egy adott klinikai pontozó skálán azt a legkisebb mértékű változást értjük, ami már klinikai relevanciával bír. Azaz az MCID értéket el nem érő eredmény, bár lehet statisztikailag szignifikáns, de klinikailag mindenképpen irreleváns. Vizsgálataink során három nemzetközi gyakorlatban elterjedt, de új keletű skála minimális klinikailag jelentős javulás értékét határoztuk meg elsőként:
 - a Mozcászavar Társaság-féle Egységesített Parkinson Pontozó Skála (MDS-UPDRS) Motoros Tünetek Vizsgálata részének [46], illetve a Mindennapi Életvitel Motoros és Nem-Motoros Tünetei részének [112],
 - a Parkinson Alvás skálának [48], és
 - a Parkinson-kór Életminőség Kérdőívnek (PDQ-39) [111].
- Magyarországon először mértük fel nagy beteganyagban (N=621) a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek gyakoriságát és súlyosságát. Eredményeink hozzájárulnak annak a

klínikai kérdésnek az eldöntéséhez, hogy a női nem mint egy független tényező rosszabb életminőséget jelez elő Parkinson-kórban [86].

- Annak ellenére, hogy az egyéb panaszokkal nem magyarázható neuropátiás fájdalom előfordulása Parkinson-kórban gyakori, ennek a jelenségnek a patomechanizmusa nem kellőképpen tisztázott. Egy funkcionális MRI (fMRI) vizsgálattal munkacsoportunk igazolta, hogy a Parkinson-kóros neuropátiás fájdalom hátterében perifériás és centrális idegrendszeri diszfunkció egyaránt szerepet játszik [33]. Egy másik fMRI vizsgálattal azt is kimutattuk, hogy a fájdalom okozta autonóm választ a medio-prefrontális kérgi területek modulálják [71].
- Tevékenyen részt vettünk egy olyan nemzetközi, multicentrikus vizsgálatban, melynek céljai között szerepelt az MDS-UPDRS skála érzékenységeinek nemzetközi klinimétrikus vizsgálata [116], illetve az egészséggel-kapcsolatos életminőség kulturális különbségeinek feltérképezése [101]. Ezen vizsgálatokhoz (n=3206) a spanyol centrumok mellett a második legnagyobb esetszámmal (n=547) a munkacsoportom járult hozzá.
- A korai fázisú Parkinson-kór klínikai diagnózisának pontossága a mozgászavar specialisták között is csak 90% körüli értékre tehető. A kezdeti fázisban a ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN) vizsgálat nyújthat segítséget. A vizsgálat megbízhatóságának növelése érdekében kifejlesztettünk egy olyan automatizált, MRI képalkotás alapú eljárást, ami a differenciál-diagnosztikában hatékony segítséget nyújthat, illetve alapját képezheti egy teljesen automatizált diagnosztikai szoftver kifejlesztésének [108].
- Randomizált, kontrollált vizsgálat keretében elsőként igazoltuk, hogy a primer motoros kéreg kétoldali nagy frekvenciájú repetitív transzkraniális mágneses stimulációja (rTMS) szignifikáns módon javítja a Parkinson-kór motoros tünetei mellett a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét is [103]. Kiemelendő, hogy hasonló, az életminőséget is értékelő rTMS vizsgálat Parkinson-kórban eddig még nem történt.
- Egy keresztezett, egyszeresen vak vizsgálat keretében először hasonlítottuk össze az originális és a generikus dopaminagonista ropinirole hatékonyságát. Igazoltuk, hogy bár lényegi hatásbeli különbség nem észlelhető, a betegnapló alapján a diszkinézia időtartamában némi különbség mutatkozott a két készítmény között [21].
- Magyarországon elsőként egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a Pécsi Tudományegyetemen előrehaladott Parkinson-kór miatt levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelésben részesülő betegeknél a nemzetközileg elvárható tüneti és életminőségbeli javulás érhető el [25].
- 2014-ben létrehoztam egy OGYI-GYEMSZI és ETT-TUKEB engedéllyel rendelkező regisztert az LCIG kezelés hatékonyságának további vizsgálatára, melyhez az összes ilyen kezelést végző centrum (Simmelweis Egyetem, Szegedi Tudományegyetem és BAZ Megyei Kórház) is csatlakozott. Ezen regiszter adatainak felhasználásával elsőként publikáltuk, hogy az LCIG kezelés a diszkinéziát és a beteget életvitelét milyen módon képes csökkenteni [114].
- A Parkinson-kórhoz társuló alvászavar megbízható méréséhez először magyarul validáltuk a PDSS-2 skálát [29 és 95], majd meghatároztuk az MCID értékét [48]. Ezt követően egy prospektív megfigyeléses vizsgálattal igazoltuk, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció jelentős mértékben javítja a Parkinson-kórhoz társuló alvászavart. A PDSS-2 skálával elsőként mutattuk ki, hogy a mély agyi stimuláció az

alvászavar mely dimenzióira fejt ki kedvező hatást [38]. Egy következő vizsgáltban poliszomnografiával értékeltük, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció miként befolyásolja az alvásszerkezetet. Ezen eredményeinket bemutató kéziratunk a Journal of Clinical Sleep Medicine folyóiratban major revision alatt áll.

- A jelenlegi irányelvek szerint a mély agyi stimulációs kezelés olyan esetekben jön szóba, amikor a Parkinson-kór tünetei már a beteg önálló életvitelét veszélyeztetik. Nemzetközi adatok alapján az átlagos betegségtartam a stimulációs műtét elvégzéséig körülbelül 15 év, amikor a betegek többsége munkaképességét már elveszti és szociálisan izolálódik. Először egy pilot-study [42], majd 2015-ben egy részletes klinikai vizsgálat segítségével elsőként igazoltuk, hogy a „megfelelően korán” elvégzett mély agyi stimulációs kezeléssel a betegek munkaképessége is nagy valószínűséggel megőrizhető [41]. Vizsgálatunk alapján feltételezhető, hogy a munkavégzés és az aktív életvitel pozitív prognosztikai faktor lehet a mély agyi stimulációs kezelés hosszú távú eredményességében, illetve ezen eredményeink alapját képezhetik a Parkinson-kór műtéti indikációjának bővítéséhez.
- Az újonnan kifejlesztett Egységesített Diszkinézia Skála segítségével elsőként vizsgáltuk, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció milyen mértékben képes a diszkinézia csökkentésére (n=71) [13].
- A pályázatom egyik leghangúlyosabb célja a mély agyi stimuláció hatékonyságának növelése volt újszerű stimulációs technikák alkalmazásával. A 2009 óta elérhető Medtronic Activa RC készülék a standard stimulációs módok mellett képes egy újabb stimulációs mód, az **interleaving stimuláció**, alkalmazására is. Elméleti megfontolások alapján feltételeztük, hogy az interleaving stimulációs mód hatékonyabb eljárás a jelenleg alkalmazott „standard” stimulációs technikákhoz képest primer szegmentális és generalizált disztóniák kezelésében. Ezen elgondolás igazolására egy prospektív, randomizált, kettősvak és keresztzett vizsgálatot szerveztünk. Terveink szerint 25-30 beteget szeretnénk a vizsgálatba bevonni. A 2016. áprilisában elvégzett közbülső analízis során 18, a protokollt befejező beteg anyagát dolgoztuk fel (8 szegmentális és 10 generalizált disztónia). Előzetes eredményeink az újszerű interleaving stimulációs mód nagyobb mértékű hatékonyságát igazolta a konvencionálisnak számító dupla monopoláris stimulációs móddal szemben. Az interleaving stimulációs mód nemcsak a disztónia súlyosságát csökkentette hatékonyabban, hanem a betegek életminőségét is nagyobb mértékben javította. Eredményeink szerint a nagyobb mértékű hatékonyság nem párosult megnövekedett stimulációs mellékhatással. Ismereteink szerint kutatásunk az első szisztematikus vizsgálat, mely az interleaving stimulációs mód hatékonyságát veti össze a standard stimulációs módokéval. Amennyiben a végleges eredményeink is az interleaving stimuláció nagyobb hatékonyságát igazolják, úgy vizsgálatunk alapját képezheti a disztónia mély agyi stimulációs programozási irányelveinek továbbfejlesztéséhez.

MAIN RESULTS OF THE OTKA PD103964 GRANT

With the financial support of OTKA PD103964 grant, we have published 36 articles having an impact factor (total IF: 77.6). The total number of independent citations on these articles is 81 (on February 20, 2017). As the Principal Investigator of the OTKA grant, I published 2 articles as first author (IF: 1.014) and additional 21 as last author (IF: 43.231). Twenty-five articles dealt with the topic of movement disorders. Within the scope of the OTKA research grant, we had 61 conference presentations (first authored: 20, last authored: 29, oral presentations in English: 13).

The scientometric distribution of the articles published with the help of the OTKA PD103964 is the following:

D1: 1
Q1 12 (including the D1 article)
Q2 15
Q3: 2
Q4 7

In the original proposal of the OTKA PD103964 project, my aim was to improve and expand our knowledge on movement disorders, to increase the accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson's disease, and to assess and enhance the efficacy of various pharmacological and neurosurgical treatments. All of these studies were performed as a full-time clinician at the Department of Neurology, the University of Pécs.

Our main results are the following:

- The symptoms of movement disorders are diverse. The most reliable method to detect the presence and to assess the severity of the movement-related symptoms, such as bradykinesia, rigidity, tremor, postural instability, is the neurological physical examination. As the results of the physical examination are usually recorded in text form, they may not be suitable for the precise recognition of changes in the neurological symptoms and the determination of their size according to uniform criteria. Therefore, the application of the clinical scoring systems capable of reliably and objectively quantifying the results of the physical examination is of great importance. The usage of these scales not only standardizes the process of physical examination but also ensures the conversion of symptom severity into scores by validated quantification techniques. Consequently, the evaluation of changes in the scores can reliably measure the changes associated with either disease progression or therapeutic interventions. At the time of the initiation of the OTKA grant, the Hungarian clinical research on movement disorders was highly restricted by the fact that the most important internationally recognized clinical rating scales were neither translated into Hungarian nor validated. Therefore, my workgroup decided to translate and validate the most important and essential scales in the first years of the OTKA grant in accordance with the international standards (e.g. acquisition of copyright licenses, translation into Hungarian, back-translation into English, comparison of these versions, test on large pool of patients and determination of the Hungarian threshold values). Among others, we validated and performed the

clinimetric analyses of the Hungarian versions of the Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [22], the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) [47], the Parkinson Sleep Scale 2nd version (PDSS-2) [95], the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [86], the Lille Apathy Scale (LARS) [109], the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) versions 7.2 and 7.3 [61]. The validation of the Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) scale has been accepted for publication [115]. The large field testing of the MDS-UPDRS, the UDysRS, the NMSS and the PDSS-2 scales were carried in a large Hungarian collaboration of 9 centers, where the Department of Neurology, University of Pécs, Hungary, coordinated the work.

- One of the most important contraindications for deep brain stimulation surgery is the presence of mild or major neurocognitive disorder (formerly known as dementia). To improve the effectiveness of the clinical work and clinical neurological research, we evaluated a large pool of patients (n=370) and determined the Hungarian validated threshold values for the most commonly used neurocognitive test batteries (the Mini-Mental Status Examination, the Mattis Dementia Rating Scale, the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke Cognitive Examination) in accordance with the newly established DSM-5 criteria for neurocognitive disorders in Parkinson's disease [61]. We established not only the overall threshold values but also the cut-off values for each educational level [63].
- Based on the results of the most recent longitudinal studies on Parkinson's disease, the neurocognitive decline may inevitably appear. The aim of my workgroup was to evaluate and monitor the changes in cognitive processes associated with the parkinsonian neurodegeneration. We demonstrated that the asymmetry in the motor symptoms, which is a highly characteristic feature of Parkinson's disease, may have a negative impact on the visuospatial memory and the magnitude of this effect depends on the duration of the disease [50]. Motor symptoms develop unilaterally either on the left or the right side. We demonstrated that patients with left disease-onset had significantly worse visuospatial performance than patients with right disease-onset [50]. This phenomenon should be taken into consideration during the preoperative evaluation for deep brain stimulation surgery.
- We also described and published a biopsychosocial approach which should be applied in order to improve the treatment efficacy and health-related quality of life (HRQoL), and delay the social isolation of persons with PD [52].
- One of the major issues in recent biomedical research is the evaluation of the clinical meaning of changes on clinical outcomes. As some changes may be statistically significant but clinically irrelevant, statistical significance does not necessarily imply clinical importance. This can happen especially when there are very large sample sizes that increase the likelihood of finding statistical significance when the difference is small. To overcome this problem, the concept of minimal clinically important difference (MCID) was introduced. The MCID is the smallest change in an outcome that a clinician or a patient would identify as important. MCID, therefore, offers a threshold above which

outcome is experienced as relevant by the clinician or patient avoiding the problem of mere statistical significance. With the help of OTKA grant, we were the first who calculated the MCID thresholds of three recently developed and internationally recognized scales:

- The Motor Examination part [46] and the Motor and Non-motor Experiences of Daily Living parts [112] of the Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS),
- the Parkinson Sleep Scale 2nd version (PDSS-2) [48], and
- the Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-39) [111].

The results of our studies estimate the minimum magnitude of change that should be sought when studies are designed using the MDS-UPDRS, PDSS/2 or PDQ-39 to evaluate the change over time in PD.

- First in Hungary, we assessed the frequency and severity of non-motor symptoms associated with Parkinson's disease in a large cohort of patients (N = 621). Our results confirmed that the female sex is an independent factor associated with a worse quality of life in Parkinson's disease [86].
- Pain is a frequent and hardly manageable non-motor symptom in Parkinson's disease. The pathophysiology of the neuropathic pain in PD is still unknown. In a functional MRI (fMRI) study, our group was the first who demonstrated that both peripheral and central nervous system dysfunction play an important role in the development of this neuropathic pain [33]. Subsequently, we also demonstrated that pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex [71].
- We promoted and participated in an international cooperation to assess the clinimetric properties of the MDS-UPDRS based on various Hoehn-Yahr Stages [116], and to evaluate the cross-cultural differences among persons with Parkinson's disease [101]. In these studies, we evaluated the properties of 3206 patients, besides the Spanish centers my group contributed the second largest dataset (n=547).
- In the early phase of Parkinson's disease, the accuracy of accurate clinical diagnosis is only about 90% among movement disorder specialists. In this initial phase, the ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN) examination may help establish the proper diagnosis. We have developed an automated, MRI-based imaging method in order to increase the reliability of the test in the differential diagnosis. This method may contribute to the development of a fully automated diagnostic software [108].
- In a randomized, controlled and double-blind trial, we demonstrated that the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves not only the motor symptoms of Parkinson's disease but also the health-related quality of life. Our study was the first, which assessed health-related quality of life in rTMS studies [103].
- We also performed a direct comparison of original (branded) and a generic dopamine agonist, ropinirole, formulations. The economic crisis and aging society encourage social

security providers to reduce healthcare-related expenses, for example, by the application of generic drugs as substitutes for branded agents. Although the branded and generic formulations are considered pharmacologically equivalent, their direct comparison was not performed previously. To our knowledge, our study is the first direct comparison of the branded and a generic extended-release ropinirole in the treatment of advanced PD. Our results demonstrated that both generic ropinirole and branded ropinirole usage achieved similar motor-symptom control [21].

- First in Hungary, our team demonstrated in a prospective study that the levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy at University of Pécs improved disease severity and health-related quality of life to the extent internationally described [25].
- In 2014, I initiated and established an industry-independent registry for the levodopa/carbidopa intestinal gel therapy by obtaining ethical approval from the OGYI and ETT-TUKEB. Subsequently, all the other LCIG centers (Semmelweis University, University of Szeged and BAZ County Hospital) joined to this registry. Based on this Hungarian LCIG registry, we were the first who demonstrated that the LCIG treatment can improve the experiences of daily living in advanced Parkinson's disease to a great extent [114].
- To reliably describe and measure the sleep problems in PD, we first validated the Hungarian version of the PDSS-2 scale [29 and 95] and determined its MCID thresholds [48]. Subsequently, we demonstrated that the bilateral subthalamic deep brain stimulation can improve the sleep quality in advanced Parkinson's disease [38]. In a recent manuscript, which is currently under a major revision at Clinical Sleep Medicine journal, we confirmed that bilateral STN DBS therapy improves the sleep architecture assessed by polysomnography.
- According to the current guidelines, deep brain stimulation therapy is indicated in cases where the symptoms of Parkinson's disease are considerably severe and interfere with the independence of patients. Based on international data, the average disease duration when the DBS surgery is performed is approximately 15 years, by which time the majority of patients lose their ability to work and become socially isolated. In a pilot study [42] and a subsequent study [41] in 2015, we demonstrated that the considerably 'early' DBS surgery can preserve the working capabilities of the patients and possibly prevent social isolation. Based on these results, one may assume that having a job and active lifestyle may be a positive prognostic factor for successful STN DBS outcome. These findings may contribute to a new indication for STN DBS treatment in advanced Parkinson's disease.
- Using the recently developed Unified Dyskinesia Rating Scale, we were the first who demonstrated in a 2-year prospective study that bilateral subthalamic deep brain stimulation improved dyskinesia to a great extent [113].
- One of the most important aims of my OTKA proposal was to improve the efficacy of deep brain stimulation. For the treatment of drug-refractory dystonia, bilateral pallidal deep brain stimulation (GPI-DBS) is proven to be an efficient option. On average, 40-55%

improvement on dystonia rating scales (DRS) could be achieved according to the results of multicenter trials lasting for years. However, a considerable portion (10-25%) of patients experience minimal alleviation despite good electrode placement. These patients can be regarded as non-responders to GPi-DBS defined as having either limited improvement (<25% on DRS) or worsening. Besides adjusting amplitude, frequency and pulse-width of stimulation, one can change the electrode configuration from the commonly applied single monopolar stimulation mode (one contact on the electrode is negative) to either double monopolar stimulation (two –usually adjacent- negative contacts on the electrode are stimulated with same amplitude and pulse-width values) or bipolar stimulation mode (one contact on the electrode is positive) in case of unsatisfactory outcome. Although these techniques had been utilized in multicenter trials, non-responsiveness to GPi-DBS did occur. Recently we have reported in the Movement Disorders that the intuitive interleaving stimulation mode was superior to single and double monopolar stimulation modes in four patients who had initially (6-12 months postoperatively) limited response to GPi DBS. Subsequently, we planned and performed a prospective, randomized and cross-over trial to compare the efficacy of interleaving stimulation with that of the standard stimulation techniques. Based on the preliminary results of 18 patients, we demonstrated that the interleaving stimulation was superior to the standard stimulation techniques in reducing the symptoms of dystonia and improving the health-related quality of life. If the final results of the originally planned 30 patients will also confirm the superiority of the interleaving stimulation modes in generalized and segmental primary dystonia, it may contribute to the revision of the current programming algorithms.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACE	Addenbrooke Cognitive Examination (Addenbrooke Kognitív Vizsgálat)
ADL	Activity of Daily Living (mindennapi életvitel)
DBS	Deep brain stimulation, deep brain stimulator (mély agyi stimuláció vagy mély agyi stimulátor)
DRS	Dystonia Rating Scale (Disztónia Pontozó Skála)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 5. kiadás
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging (Funkcionális Mágneses Rezonancia Képalkotás)
Gpi	Globus pallidus internus (medialis)
HYS	Hoehn-Yahr Scale, Hoehn-Yahr Stage (Hoehn-Yahr Skála vagy Hoehn-Yahr Stádium)
HRQoL	Health-Related Quality of Life (Egészséggel Összefüggő Életminőség)
LCIG	Levodopa/carbidopa Intestinal Gel (Levodopa/carbidopa intesztinális gél)
MC	Motor complications (Motoros komplikációk vizsgálata, MDS-UPDRS IV. része)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale (Mattis Demencia Pontozó Skála)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society–sponsored Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Mozgászavar Társaság–féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
ME	Motor Examination (Motoros tünetek vizsgálata, MDS-UPDRS III. része)
M-EDL	Motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel motoros tünetei, az MDS-UPDRS II. része)
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Mentál Státusz Vizsgálat)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Felmérés)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Mágneses Rezonancia Képalkotás)
NCD	Neurocognitive disorder (Neurokognitív zavar)
nM-EDL	Non-motor Experiences of Daily Living (Mindennapi életvitel nem-motoros tünetei, az MDS-UPDRS I. része)
NMS	Non-motor symptoms (nem-motoros tünetek)
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale (Nem-Motoros Tünetek Skála)
PD	Parkinson’s Disease (Parkinson-kór)
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items version (Parkinson-kór Kérdőív –39 kérdéses változat)
PDQ-39 SI	Parkinson’s Disease Questionnaire– 39 items version Summary Index (Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat Összesítő Index)
PDSS	Parkinson’s Disease Sleep Scale (Parkinson-kór Alvás Skála)
PDSS-2	Parkinson’s Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió)
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation (Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció)
SPECT	Single-photon emission computed tomography (Egy foton emissziós komputer tomográfia)
STN	Subthalamic nucleus (szubthalamikus mag)
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale (Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála)