

Leivo Pinja

# **PARKINSON-POTILAIEN DEPRESSIIVISTEN OIREIDEN KARTOITUS ENNEN JA JÄLKEEN SYVÄAIVOSTIMULAATIOHOIDON**

# TIIVISTELMÄ

Pinja Leivo: Parkinson-potilaiden depressiivisten oireiden kartoitus ennen ja jälkeen syväaivostimulaatiohoidon  
Syventävien opintojen opinnäytetyö  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Marraskuu 2021

---

Syväaivostimulaatiohoitoa (Deep Brain Stimulation, DBS) käytetään edenneessä Parkinsonin taudissa lievittämään motorisia oireita. Motoristen oireiden lisäksi Parkinsonin taudinkuvaan voi kuulua ei-motorisia oireita, kuten masennusoireita. DBS-hoidon vaikutuksesta Parkinsonin tautiin liittyviin masennusoireisiin on tehty jonkin verran tutkimusta, mutta tutkimustieto aiheesta on vielä jokseenkin epäselvää.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa Parkinson-potilaiden depressio-oireita ennen DBS-hoitoa ja 6 – 12 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen. Tutkimusaineistona käytettiin 82:n Parkinson-potilaan sairauskertomustietoja Tampereen yliopistollisesta sairaalasta (Tays). Potilaat oli hoidettu Tays:n syväaivostimulaation hoitoprotokollan mukaisesti. Depressio-oireiden kartoitusta varten sairauskertomustiedoista kerättiin potilaiden täyttämien mieliala-asteikkojen, Montgomery-Åsbergin Depression Rating Scale -asteikon (MADRS) ja Beck Depression Inventory -asteikon (BDI), pistemäärät. Ennen DBS-operaatiota nämä arviointiasteikot tehtiin kaikilla potilailla osana hoitoprotokollaa ja osalle potilaista asteikot tehtiin myös operaation jälkeen. Sairauskertomuksista kerättiin myös Parkinsonin taudin lääkitystiedot, joista selvitettiin lääkityksen muutoksia hoidon aloituksen jälkeen.

DBS-operaatiota edeltävät MADRS-asteikon pistemäärien keskiarvot olivat hieman matalampia kuin leikkauksen jälkeiset (4,6 vs. 5,0). BDI:n leikkausta edeltävien pistemäärien keskiarvot olivat puolestaan hieman korkeampia verrattuna leikkauksen jälkeisiin tuloksiin (8,2 vs. 7,9). Operaation jälkeisiä depressioasteikkojen pistemääriä puuttui kuitenkin noin puolelta potilaista. Parkinsonin taudin lääkitys väheni DBS-hoidon myötä potilailla keskimäärin 54 %.

Depressioasteikkojen keskimääräisten pistemäärien muutokset olivat pieniä ja näin ollen niiden tulkittiin pysyvän DBS-hoidon aloituksen jälkeen stabiileina. Puuttuvien arvojen vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä kovin luotettavia johtopäätöksiä. Pistemäärien keskiarvot olivat depressioasteikkojen tulkinnan mukaan normaalin tuloksen rajoissa ennen DBS-hoitoa ja sen jälkeen. Tämän aineiston perusteella näyttäisi siltä, että korkeintaan lievästä masennusoireista kärsivien edennyttä Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden masennusoireisto ei vaikeutunut DBS-hoidon jälkeen.

Avainsanat: Parkinsonin tauti, syväaivostimulaatio, DBS, depressio

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>Sisällysluettelo .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Johdanto .....</b>	<b>4</b>
1.1 Parkinsonin tauti.....	5
1.2 Parkinsonin taudin psykiatriset oireet .....	7
1.3 Masennus Parkinsonin taudissa .....	8
1.4 Sairauden vaikeusaste ja elämänlaatu .....	9
1.5 DBS Parkinsonin taudissa .....	10
<b>2. Menetelmät .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Tulokset .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Pohdinta .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Lähteet.....</b>	<b>19</b>

# 1. JOHDANTO

Noin kolmasosa Parkinsonin tautia sairastavista potilaista kärsii masennuksesta. Depression esiintyvyys Parkinson-potilailla on huomattavasti suurempi kuin väestötasolla yleensä, Suomessa masennuksesta kärsii elämänsä aikana noin joka kymmenes (1). Parkinsonin tauti ei ole varsinaisesti riskitekijä depressiolle, vaan depression on todettu olevan yhteydessä Parkinsonin taudin patofysiologiaan. Toisaalta taas aiemmin sairastettu depressio on Parkinsonin taudin riskitekijä. Parkinsonin tautia sairastavilla depression diagnosointi on haasteellisempaa, sillä osa depression oireista, kuten unihäiriöt ja motorinen hidastuneisuus, kuuluvat myös Parkinsonin taudin oireisiin. (2,3)

Parkinsonin taudin lääkkeellisen hoidon kultainen standardi on levodopamiini. Muutama vuosi levodopamiinin aloituksen jälkeen Parkinson-potilaille kehittyä sairauden etenemisen vuoksi toleranssi levodopamiiniin ja tämän seurauksena potilaat alkavat kärsiä motoristen toimintojen sujuvuuden vaihteluista ja dyskinesioista. Levodopamiinin pitkäaikaisen käytön haittoja voidaan hallita nostamalla levodopamiinin vuorokausiannosta ja jakamalla se useampaan annostelukertaan. Vaihtoehtoisesti lääkitykseen voidaan lisätä muita Parkinsonin taudin hoidossa käytettyjä lääkkeitä, joita ovat dopamiiniagonistit, MAO-B-estäjät ja COMT-estäjät. Lääkehoidoista huolimatta Parkinsonin tauti kuitenkin etenee ja ennen pitkää motorisia oireita ei enää pystytä lääkkeellisesti hallitsemaan. (4,5)

DBS-hoitoa käytetään edenneessä Parkinsonin taudissa niillä potilailla, joilla motorisia oireita ei saada enää lääkkeillä hallittua. DBS-operaatiossa aivoihin asennetaan kaksi elektrodia, joiden kautta sähkövirralla stimuloidaan aivojen basaalitumakkeita, jotka ovat yhteydessä kehon liikkeiden hallintaan. Stimulaation kohteena voi olla joko subtalaaminen tumake (STN) tai globus pallidus interna (GPI). Nykyisin yleisimmin stimulaation kohteena on STN, sillä sen stimulaatiolla on todettu olevan tehokkaampi vaikutus. Stimulaatiohoidon on todettu lieventävän Parkinsonin taudin motorisia oireita: se vähentää vapinaa, rigiditeettiä ja bradykinesiaa. DBS-hoidon myötä Parkinsonin taudin lääkitystä voidaan yleensä keventää, jolloin lääkehaittojen esiintyvyys vähenee. Stimulaation on todettu myös parantavan potilaiden elämänlaatua. (6,7)

Motoristen oireiden lisäksi DBS-hoidolla saattaa olla vaikutuksia Parkinsonin taudin ei-motorisiin oireisiin, kuten depressioon. Joissakin aineistoissa depressiivisten oireiden on kuvattu pysyvän hoidon aikana stabiileina (8), mutta depressiivisten oireiden on myös havaittu lieventyvän syväaivostimulaation jälkeen (9 -16). Joissakin aineistoissa on puolestaan kuvattu depressiivisten oireiden pahenemista (17,18). Erityisesti psykiatrisia oireita on tutkittu vertailemalla kahden basaalitumakkeen (STN ja GPi) stimulaatiota toisiinsa. STN-stimulaatio yhdistettiin aiemmin depressiivisten oireiden pahenemiseen, mutta nykyisen tiedon valossa eroa psykiatrisissa oireissa eri tumakkeiden stimulaation välillä ei ole havaittu (19). Tutkimustieto aiheesta on vielä kuitenkin epäselvää ja ristiriitaista.

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli kartoittaa DBS-hoitoa saaneiden edenneestä Parkinsonin taudista kärsivien potilaiden depressiivisiä oireita ennen ja jälkeen hoidon aloituksen. Kyseessä on retrospektiivinen kuvaileva tutkimus, jonka tutkimusaineisto muodostuu Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 2009 - 2019 välisenä aikana DBS-hoitoa saaneiden potilaiden sairauskertomustiedoista.

## **1.1 Parkinsonin tauti**

Parkinsonin tauti on Alzheimerin taudin jälkeen yleisin neurodegeneratiivinen sairaus, jonka pääoireina ovat motoriset oireet. Taudin etiologia on vielä tuntematon, mutta esimerkiksi tupakan ja kofeiinin on havaittu pienentävät taudin puhkeamisen riskiä, kun taas geneettisten tekijöiden sekä erilaisten kemikaalien on tunnistettu nostavan riskiä sairastua. (20) Parkinsonin taudin ilmaantuvuus suurenee myös iän myötä (21).

Parkinsonin taudin diagnoosi on kliininen, ja diagnostiikan tukena käytetään Suomessa United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank –kriteerejä (22). Kriteerien mukaan Parkinson-oireyhtymän diagnoosiin edellytetään bradykinesia ja yksi seuraavista: rigiditeetti, lepovapina tai tasapainovaikeudet. Parkinson-syndrooman taustalla voi olla esimerkiksi aivotapahtuma tai neuroleptihoito, jotka tulisi ennen Parkinsonin taudin diagnoosin asettamista sulkea pois kriteeristöön kuuluvien poissulkukriteerien avulla.

Kriteereihin kuuluu myös piirteitä, jotka tukevat Parkinsonin taudin diagnoosia. (23) Taudin etenemistä ja ennustetta ei voida kovin hyvin ennustaa. (20)

Motoristen oireiden lisäksi ei-motoriset oireet ovat osa Parkinsonin tautia. Parkinsonin taudin ei-motorisiin oireisiin kuuluvat autonomiset, kognitiiviset ja psykiatriset oireet sekä unihäiriöt ja kipu (24-28). Taudin autonomisiin oireisiin kuuluvat kardiovaskulaarioireet, kuten ortostaattinen hypotensio, urogenitaaliset oireet, GI-kanavan oireet, kuten nielemisvaikeudet ja ummetus sekä lämmönsäätelyyn liittyvät oireet (24). Kognitiivisia oireita on 40 %:lla potilaista ja ne ovat sitä vaikeampia, edenneempi tauti on (25). Psykiatrisista oireista yleisimpiä ovat masennus ja ahdistus (26), unihäiriöistä puolestaan REM-unen aikaiset häiriöt (27).

Parkinsonin taudin patofysiologian tutkimuksessa on keskitytty lähinnä dopaminergisten ratojen degeneraatioon. Radat degeneroituvat erityisesti keskiaivojen substantia nigra, mikä johtaa motoristen oireiden syntyyn. Nykytiedon valossa dopaminergisiä ratoja degeneroituu myös muualta keskushermostosta ja dopaminergisten ratojen lisäksi muutoksia on nähty muidenkin keskushermoston välittäjäaineiden toiminnassa. Näitä muutoksia on tutkittu substantia nigra dopaminergisiä ratoja vähemmän, mutta ne voisivat selittää taudin ei-motorisia oireita. (20)

Parkinsonin taudille tyypillistä on motoristen oireiden alku asymmetrisesti, asymmetrinen oireiden alku yhdessä positiivisen levodopamiinin vasteen kanssa johtaakin yleensä diagnoosiin (20). Taudinkuvaan kuuluu prodromaalivaihe, joka ilmenee vuosia ennen motoristen oireiden alkua ja jossa esiintyy erityisesti ei-motorisia oireita, tyypillisimmin hajuistinin heikkenemistä, REM-unen aikaisia käyttäytymisoireita, ummetusta ja masennusta. Usein prodromaalioireiden olemassaolo huomataan vasta motoristen oireiden ilmaantumista ja diagnoosin varmistuttua, mutta prodromaalioireiden avulla tauti olisi kuitenkin teoriassa mahdollista tunnistaa vuosia ennen motoristen oireiden ilmaantumista. (29)

Parkinsonin tauti on etenevä, eikä lääkehoito hidasta tai estä sen etenemistä. Lääkehoidolla saadaan kuitenkin lievennettyä motorisia oireita ja ikään kuin nollattua taudin oireita. Mutta oireet palaavat ennemmin tai myöhemmin lääkitystä edeltäneeseen tilanteeseen. (30) Lääkehoito aloitetaan yleensä monoterapiana dopamiiniagonistilla, levodopamiinilla tai MAO-B-estäjällä, ja kun monoterapia ei ole enää riittävä,

lääkeannosta, annostelukertoja tai lääkeyhdistelmiä lisätään. Levodopamiini-lääkitykseen liittyviä ajan mittaan ilmeneviä motorisia komplikaatioita, kuten motoristen oireiden vaihteluita ja dyskinesioita, esiintyy edenneessä taudissa. Näiden ilmaantumista ei voida estää tai myöhästyttää, mutta niitä voidaan helpottaa lisäämällä lääkitykseen COMT-estäjä, MAO-B-estäjä tai turvautumalla invasiivisiin hoitoihin, kuten apomorfiini- tai levodopamiini-infuusioon tai DBS-hoitoon. (31)

## 1.2 Parkinsonin taudin psykiatriset oireet

Psykiatriset oireet vaikuttavat merkittävästi Parkinsonin taudin ennusteeseen. Toisaalta psykiatristen häiriöiden on myös havaittu nostavan riskiä Parkinsonin taudin puhkeamiseen (26). Psykiatriset oireet voivat olla vaikeita tunnistaa Parkinson-potilailla, sillä ne voivat liittyä myös itse Parkinsonin taudin oirekuvaan.

Vaikeimmin tunnistettavia psykiatrisia oireita ovat masennus ja ahdistus (32), jotka ovat myös psykiatrisista oireista yleisimpiä Parkinson-potilailla. Masennuksen prevalenssi on Parkinson-potilailla 35 %, kun se normaaliväestössä Suomessa on noin 10 % (1). Ahdistuneisuuden prevalenssi Parkinson-potilailla on n. 30 %:n luokkaa (33), kun se on pohjoismaalaisessa väestössä yleensä 5-6 %:n luokkaa (34). Parkinsonin tautia sairastavilla esiintyy ahdistuneisuushäiriöistä erityisesti yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sekä sosiaalisten tilanteiden pelkoa (33). Masennuksen ja mahdollisesti ahdistuksenkin on havaittu myös edeltävän Parkinsonin taudin motoristen oireiden puhkeamista ja liittyvän taudin prodromaalivaiheeseen (35).

Psykoottisuuden katsotaan liittyvän Parkinsonin taudissa useimmiten dopamiinilääkitykseen, mutta joillakin psykoosioireilla voi mahdollisesti olla yhteyttä Parkinsonin taudin neurodegeneraatioon (36). Psykoosiriskiä lisää kognitiivisten oireiden esiintyminen ja itse taudin eteneminen (26). Psykoottisuus Parkinsonin tautiin liittyvänä oireena painottuu aistiharhoihin, erityisesti visuaalisiin harhoihin (26,36), mutta taudin edetessä riski kuuloharhoihin ja harhaluuloihin kasvaa (32,36).

Kognitiiviset oireet nostavat huomattavasti riskiä Parkinsonin taudin dementiaan (25,37). Dementiaa esiintyy erityisesti edenneessä tautimuodossa ja noin kolmasosa Parkinson-potilaista sairastuu Parkinsonin taudin dementiaan. Parkinsonin taudin dementia eroaa

Alzheimerin dementiasta sillä, että oireet painottuvat keskittymiskyvyn ja toiminnanohjauksen vaikeuksiin sekä visuo-spatiaalisen hahmotuksen heikkenemiseen. Parkinsonin taudin dementia muistuttaakin enemmän otsalohkodementiaa. (26)

Muita itsenäisiä psykiatrisia, Parkinsoniin liittyviä oireita ovat unihäiriöt, joita on noin puolella potilaista (26). Myös apatia ja anhedonia luokitellaan omiksi, muista psykiatrisista oireista erillisiksi oireiksi (26,32,38). Dopamiiniratojen lääkehoidolla aikaansaadun liiallisen stimulaation yhteydessä potilailla voi esiintyä impulsiivis-kompulsiivisia häiriöitä, joista yleisimpiä ovat pelihimo, hyperseksuaalisuus ja ostosriippuvuus (26,32). Impulsiivis-kompulsiivisten häiriöiden patofysiologia on yhteydessä mesokortikolimbisiin ratoihin, niin kutsuttuun dopaminergiseen palkkiojärjestelmään, joissa on havaittu samanlaisia muutoksia kuin päihderiippuvuuksissa (39).

Itsetuhoisuutta Parkinson-potilailla on tutkittu vielä vähän, mutta sen esiintyvyys näyttäisi olevan kohonnut [24]. Parkinson-potilaiden persoonallisuus näyttäisi myös olevan erilainen keskivertoväestöön verrattuna: Temperamenttipiirteistä potilailla on keskivertoa korkeampi turvallisuushakuisuus ja keskivertoa matalampi elämyshakuisuus. Big five - persoonallisuusmallissa Parkinson-potilailla näyttäisi korostuvan neuroottisuus. Nämä persoonallisuuspiirteiden erot normaaliväestöön voisivat osaltaan selittää myös psykiatristen oireiden riskiä. (40)

### **1.3 Masennus Parkinsonin taudissa**

Masennuksen patofysiologiassa keskushermoston serotoniini-, noradrenaliini- ja dopamiiniratojen toiminta on muuttunut. Näiden samojen patofysiologisten mekanismien on esitetty olevan myös Parkinsonin taudin taustalla, vaikka tutkimusta aiheesta ei ole vielä paljoa. (41) Parkinsonin taudin tutkimuksessa on keskitytty dopaminergisten ratojen degeneraatioon (20), joka voi mahdollisesti liittyä Parkinsonin taudin masennukseen. Myös joidenkin Parkinson-lääkkeiden, esimerkiksi pramipreksolin, on havaittu helpottavan masennusoireita, mikä voisi viitata siihen, että itse Parkinsonin patofysiologiset mekanismit voivat selittää masennuksen esiintymistä näillä potilailla (41).



Parkinsonin tautiin liittyvän masennuksen puhkeamiseen saattavat vaikuttaa neurodegeneraation lisäksi tautiin liittyvät sosiaaliset tekijät ja muut taudin oireet, kuten kipuherkkyys (2). Masennuksen riski on erityisen suuri niillä potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet tautia ja joilla tauti luokitellaan edenneeksi. Riskiä masennukseen nostavat myös kognitiiviset oireet, alentunut toimintakyky, vaikeat motoriset oireet ja muut samanaikaiset psykiatriset oireet (26,32).

Masennuksen diagnosointi Parkinson potilaalla on haastavaa, sillä useimmat masennuksen diagnostisten kriteerien oireet ovat myös Parkinsonin taudin oireita. Sekä masennukseen että Parkinsonin tautiin liittyviä oireita ovat mm. apatia, anhedonia, motorinen hidastuneisuus, unihäiriöt ja keskittymisvaikeudet. (32) Masennus on kuitenkin tärkeä tunnistaa ja hoitaa näillä potilailta, sillä sen hoitaminen vaikuttaa positiivisesti toimintakyvyn ja elämänlaatuun ja siten myös taudin ennusteeseen (42). Masennusta voidaan hoitaa tavanomaisesti antidepressanteilla, mutta itse Parkinsonin taudin lääkehoidonkin on havaittu helpottavan masennuksen oireita (2).

## **1.4 Sairauden vaikeusaste ja elämänlaatu**

Parkinson-potilailla elämänlaatu on keskivertoväestöä huonompi. Elämänlaatua heikentävät motoriset oireet, ei-motoriset oireet ja psykososiaaliset tekijät (43-45). Eniten elämänlaatua laskee sairauden pitkä kesto ja vaikea sairauden aste, joka vaikuttaa negatiivisesti potilaan toimintakykyyn. Mahdolliset masennusoireet vaikuttavat myös merkittävästi elämänlaatua heikentävästi. (43,44) Muita elämänlaatua laskevia tekijöitä ovat unihäiriöt, ahdistuneisuus, apatia ja kipu. (43)

Motorisista oireista erityisesti lääkkeisiin liittyvillä komplikaatioit sekä liikkeellelähdön vaikeudet ovat yhteydessä huonompaan elämänlaatuun (44). Levodopamiini-lääkityksen aloituksesta noin 10 vuoden kuluttua ilmenevät motoriset komplikaatioit liittyvät toisaalta lääkkitykseen, toisaalta taudin etenemiseen. Taudin edetessä levodopamiinin vaikutusaika elimistössä lyhenee, minkä seurauksena lääkkeenoton jälkeen (ON-vaihe) motoriset oireet helpottavat, mutta ne palaavat kuitenkin ennen seuraavan lääkkeannoksen ottoa (OFF-vaihe). Erityisesti OFF-vaiheessa ilmenee vaikeuksia liikkeen aloituksessa, kun taas ON-

vaiheessa voi esiintyä dystoniaa. (46) Ei-motoristen oireidenkin on havaittu vaihtelevan ON- ja OFF-vaiheiden aikana (47), millä on myös vaikutuksensa elämänlaatuun.

Parkinson-potilaat kokevat sairautensa muuttavan sosiaalista identiteettiään ja minäkuvaansa. Usein sairauden myötä ja erityisesti sen edetessä potilaat eivät enää pysty välttämättä tekemään heille merkityksellisiä tai välttämättömiä asioita, jolloin potilaiden itsenäisyys kärsii toimintakyvyn laskiessa. Lisäksi Parkinsonin taudin diagnosoinnin jälkeen potilaat kokevat herkemmin stressiä ja ahdistusta kuin ennen taudin diagnosointia. Taudin etenemistä ei voida ennustaa, mikä lisää epävarmuutta tulevaisuudesta. Nämä tekijät laskevat potilaiden elämänlaatua sitä enemmän, mitä vaikeampi sairauden aste on. (48)

## **1.5 DBS Parkinsonin taudissa**

Syvääivostimulaatiota (DBS) käytetään hoitomuotona Parkinsonin taudin edenneessä vaiheessa, jossa potilaalle on kehittynyt pitkäaikaisen levodopamiinin käytön ja taudin etenemisen seurauksena motorisia komplikaatioita (31). Levodopamiiniin verrattuna DBS helpottaa motorisia oireita yhtä tehokkaasti. Mikäli näitä kahta käytetään yhdessä, saadaan vielä parempi teho kuin toista yksin käytettynä. (49)

Syvääivostimulaatio helpottaa motorisia oireita ja tämän seurauksena lisää toimintakykyä ja parantaa elämänlaatua. DBS vähentää erityisesti pitkän levodopamiinin käytön myötä tulleita OFF-vaiheiden motorisia oireita, joita levodopamiini ei enää entisellä tavalla helpota. Levodopamiinin komplikaatiot (motoriset vaihtelut ja dystoniat) vähenevät ja lisäksi lääkityksen annoksia pystytään laskemaan DBS hoidon myötä. (50,51)

Depressiivisyys ja ahdistus näyttäisivät myös helpottuvan DBS-hoidon aloituksen jälkeen lyhyellä aikavälillä, mutta tämä vaikutus hiipuu ajan myötä (52). Potilaat kokevat DBS:n jälkeen saaneensa taas jonkinlaisen kontrollin sairaudestaan (53).

DBS-hoitoa voidaan antaa joko aivojen subtalaamiseen tumakkeeseen (STN) tai globus pallidus internaan (GPi). Näitä kahta stimulaatiokohdetta on vertailtu paljon. Molempien on todettu parantavan yhtä hyvin potilaiden motorista ja arjen toimintakykyä. STN-tumakkeen stimulaatiolla saadaan enemmän hoidon jälkeistä lääkitystä vähenemään, kun taas GPi-

tumakkeen stimulaatio on mahdollisesti yhteydessä parempaan psykiatristen oireiden helpottumiseen. (54,55).

## 2. MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä kuvailevana tutkimuksena. Potilasaineistona käytettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietokannasta vuosina 2009 - 2019 kerättyjä syväaivostimulaatiohoitoa saaneiden Parkinson-potilaiden potilastietoja. Potilaita oli yhteensä 82 ja heidän potilaskertomustiedoistaan kerättiin tiedot yhden vuoden ajalta aina ennen DBS-hoidon aloitusta tehtävästä neurologin alkuarviosta 6 – 12 kuukautta hoidon aloituksen jälkeiseen neurologin arvioon.

DBS-hoito toteutuu Taysin hoitoprotokollan mukaan, joka alkaa neurologin arviolla siitä, hyötyisikö potilas DBS-hoidosta. Mikäli potilas voisi hoidosta hyötyä, ohjelmoidaan neurologian osastojakso, jossa toteutetaan levodopamiini-testi sekä psykiatrin, neurokirurgin, neuropsykologin ja puheterapeutin arviot. Varsinainen operaatio toteutuu 3-4 kuukauden kuluttua osastojaksosta. Operaation jälkeen potilaat käyvät vielä 3:n, 6:n ja 12:ta kuukauden kuluttua operaatiosta sekä ongelmatilanteissa tarvittaessa neurologin kontrollissa. DBS-hoitojen alkuaikoina protokollaan on kuulunut myös operaation jälkeinen psykiatrisen sairaanhoitajan kontrollikäynti, mutta tätä ei nykyään kaikille ohjelmoida. Tutkimukseen otetuista potilaista kerättiin tiedot ensimmäisestä neurologin arviosta, osastojakson aikaisesta levodopamiini-testistä ja psykiatrin arviosta sekä kuuden kuukauden neurologin kontrollikäynnistä ja mahdollisesta psykiatrisen sairaanhoitajan arviosta.

Sairauskertomuksista kerättiin tiedot iästä, sukupuolesta, sairastumisajankohdasta, leikkausajankohdasta sekä Parkinsonin taudin lääkityksestä ennen syväaivostimulaatiohoitoa ja hoidon jälkeen. Parkinsonin taudin lääkitys luokiteltiin aineistossa levodopaan, COMT-estäjiin, MAO-B-estäjiin ja dopamiiniagonisteihin. Tämän jälkeen lääkitys muutettiin levodopan ekvivalenttiannoksi.

Depressiivisten oireiden kartoitukseen oli käytetty Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-asteikkoa (MADRS) ja Beck Depression Inventory-asteikkoa (BDI), joiden pistemäärät kerättiin potilaskertomuksista. Oirekyselyt kuuluvat syväaivostimulaation Suomen hoitoprotokollaan ja ne tehdään psykiatrisen arvion aikana ennen DBS-hoidon aloittamista ja 6 – 12 kuukautta sen jälkeen. Oirekyselyistä MADRS sisältää enemmän kysymyksiä ja jakaa pistemäärät kuuteen eri kategoriaan. Se on haastattelijan tekemä, kun taas BDI jakaa pisteet neljään kategoriaan ja potilas täyttää kyselyn itse. MADRS:n on todettu BDI:tä paremmin havaitsevan depression ydinoireet riippumatta potilaan persoonallisuuden piirteistä (56).

Kerätyt tiedot analysoitiin SPSS-ohjelmalla. Aineistosta analysoitiin potilaiden sukupuoli- ja ikäjakauma. Ikä kategorioitiin alle 60-vuotiaisiin, 60 – 70-vuotiaisiin ja yli 70-vuotiaisiin. Aineistosta laskettiin myös sairastumisiän ja sairastamisajan keskiarvo. Hoitoa edeltävistä ja sen jälkeisistä levodopan ekvivalenttiannoksista (Taulukko 1) laskettiin keskiarvot sekä lääkityksen muutos prosentteina ennen hoitoa voimassa olevasta lääkityksestä.

*Taulukko 1. Levodopamiinin ekvivalenttiannokset*

Parkinsonin taudin lääke	Ekvivalenttiannos / levodopa-annosta kohden milligrammoina
Rasagiliini	1 : 100
Selegiliini	5 : 100
Ropiniroli	8 : 100
Rotigotiini	8 : 100
Pramipreksoli	1,05 : 100
Amantadiini	200 : 100
Entakaponi	200 : 30

Ennen ja jälkeen hoidon toteutettujen depression oirekyselyiden MADRS:n ja BDI:n pistemääristä laskettiin keskiarvot ja näistä keskiarvoista pistemäärien muutokset. Oirekyselyjen pisteet kategorioitiin myös oirekyselyjen tulkintaohjeiden mukaisesti. MADRS:n tulokset jaettiin kuuteen kategoriaan: erittäin vaikea-asteiseen, vaikeaan, kohtalaiseen tai lievään masennukseen, masennusoireisiin tai oireettomaan. BDI:n

tulokset jaettiin vaikeaan, keskivaikeaan ja lievään masennukseen tai normaaliin tulokseen. (Taulukko 2)

*Taulukko 2. Depressioasteikkojen tulkinta pistemäärien mukaan*

Depressio-asteikko	Normaali/ei oireita	Masennuksen oireita	Lievä masennus	Kohtalainen tai keskivaikea masennus	Vaikea masennus	Erittäin vaikea-asteinen masennus
BDI	0 - 12		13 - 18	19 - 29	30 -	
MADRS	0 - 7	8 - 14	15 - 24	25 - 30	31 - 43	44 -

### 3. TULOKSET

Potilaista suurin osa oli miehiä (67 %). Potilaiden ikä jakautui seuraavasti: enemmistö oli 50 – 60-vuotiaita (57 %), kun taas alle 60-vuotiaita oli hieman enemmän kuin yli 70-vuotiaita (23 % vs. 20 %). (Taulukko 3) Keskimääräinen sairastumisikä oli 51 vuotta ja potilaat olivat sairastaneet Parkinsonin tautia keskimäärin 13 vuotta ennen stimulaatiohoitoa. Ennen hoitoa potilaiden lääkityksen levodopamiinin ekvivalenttiansos oli keskimäärin 1030 mg, kun taas stimulaatiohoidon jälkeen annos oli keskimäärin 460 mg. Lääkitys siis väheni stimulaatiohoidon aloituksen jälkeen keskimäärin 54 % . (Taulukko 4)

*Taulukko 3. Potilaiden iän ja sukupuolen jakautuminen*

Ikä	Alle 60-vuotiaat	60 – 70-vuotiaat	Yli 70-vuotiaat
	19 (23,2 %)	47 (57,3 %)	16 (19,5 %)
Sukupuoli	Miehet	Naiset	
Prosentteina	55 (67,1 %)	27 (32,9 %)	

*Taulukko 4. Potilaiden perustietoja*

	Keskiarvo	Minimi	Maksimi
Ikä	64,40	42	74
Sairastumisikä	51,38	31	67
Sairastamisaika	13,02	6	25
Ekvivalentti L-dopamiinin annos ennen hoitoa	1028,93	200	1940
Ekvivalentti L-dopamiinin annos hoidon jälkeen	462,96	0	1260
Ekvivalenttiannoksen muutos (%)	- 53,74	- 100	+39

Depression oirekyselyiden tuloksista puuttui stimulaatiohoidon jälkeisissä arvoissa noin puolet: hoidon jälkeisistä pisteytyksistä puuttui MADRS 35:ltä ja BDI 34:ltä. Keskimäärin Operaatiota edeltävät MADRS pistemäärät olivat hieman matalampia kuin leikkauksen jälkeiset (4,6 vs. 5,0). BDI:n pisteytysten kanssa asia oli toisin: leikkausta edeltävät tulokset olivat hieman korkeampia verrattuna leikkauksen jälkeisiin tuloksiin (8,2 vs. 7,9). Pisteiden muutokset olivat kuitenkin hyvin pieniä: keskimäärin MADRS nousi 0,6 pistettä ja BDI laski 0,6 pistettä. Sekä MADRS:n että BDI:n keskimääräiset pistearvot pysyivät normaalien pistemäärien rajoissa (MADRS < 7, BDI < 12). (Taulukko 5)

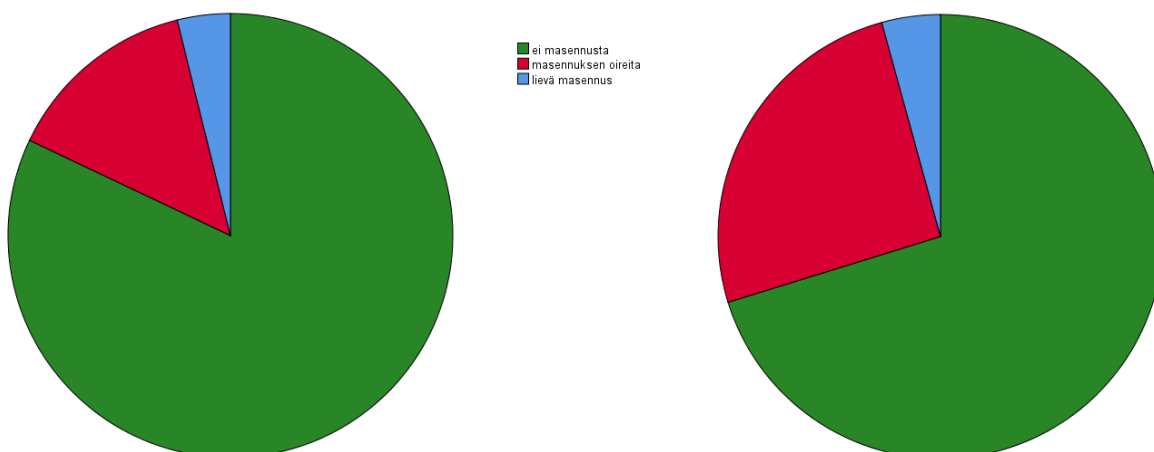
*Taulukko 5. Potilaiden depressioasteikkojen pistemäärät*

	Keskiarvo	Minimi	Maksimi	Puuttuvat arvot
MADRS ennen hoitoa	4,64	0	17	4
MADRS hoidon jälkeen	5,04	0	22	35
MADRS muutos	+ 0,64	- 9	+ 9	35
BDI ennen hoitoa	8,19	0	26	3
BDI hoidon jälkeen	7,85	0	23	34
BDI muutos	- 0,58	- 11	+ 16	34

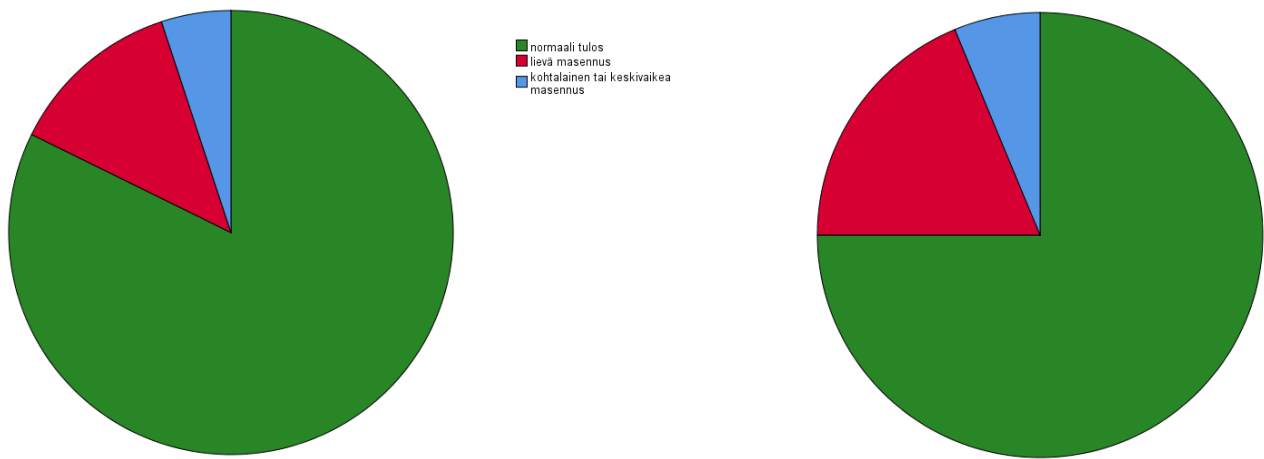
Oirekyselyissä kaikkien potilaiden pisteet asettuivat MADRS asteikolla enintään lievän masennustilan kategoriaan ja BDI asteikolla kohtalaisen tai keskivaikean masennuksen kategoriaan. MADRS:n lievän masennustilan ja BDI:n kohtalaisen tai keskivaikean masennuksen kategoriaan kuuluvia pistemääriä oli vähäisesti: MADRS 3,7 % ennen ja 2,4 % jälkeen hoidon, BDI 4,9 % ennen ja 3,7 % jälkeen hoidon. Eniten oli normaalin tuloksen pistemääriä: MADRS 78 % ennen ja 40 % jälkeen hoidon, BDI 79 % ennen ja 44 % jälkeen hoidon. (Taulukko 6) Normaaaleja pistemääriä oli kuitenkin huomattavasti vähemmän hoidon jälkeen verrattuna hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen. (Kuva 1, Kuva 2)

Taulukko 6. Depressioasteikkojen pistemäärien tulkintojen osuudet

	Normaali/ ei oireita	Masennuksen oireita	Lievä masennus	Kohtalainen tai keskivaikea masennus
MADRS ennen hoitoa	64 (78,0 %)	11 (13,4 %)	3 (3,7 %)	0
MADRS hoidon jälkeen	33 (40,2 %)	12 (14,6 %)	2 (2,4%)	0
BDI ennen hoitoa	65 (79,3 %)		10 (12,2 %)	4 (4,9 %)
BDI hoidon jälkeen	36 (43,9 %)		9 (11,0 %)	3 (3,7 %)



Kuva 1. MADRS tulokset ennen stimulaatiohoitoa ja stimulaatiohoidon aloituksen jälkeen



Kuva 2. BDI tulokset ennen stimulaatiohoitoa ja stimulaatiohoidon aloituksen jälkeen

#### 4. POHDINTA

Tutkimuksessa BDI:n ja MADRS:n keskimääräiset pisteet pysyivät kaiken kaikkiaan melko stabiileina DBS-hoidon aloituksen jälkeen. Tämän tutkimuksen tärkein löydös onkin, ettei DBS-hoito lisännyt masennusta Parkinson-potilailla. Näin ollen operaatio näyttäisi olevan lievistä masennusoireista kärsivää Parkinson-potilasta hoidettaessa turvallinen. Lisäksi Parkinsonin taudin lääkityksen annokset pienenevät DBS-hoidon myötä.

Aiemmat tutkimukset ovat käyttäneet depressiivisten oireiden kartoituksessa lähinnä BDI-asteikkoa (8-11, 15-18). Näissä tutkimuksissa DBS-hoidon jälkeiset BDI:n pistemäärien muutokset vaihtelivat: osassa tutkimuksissa pistemäärät laskivat, osassa nousivat ja osassa pysyivät ennallaan. Niissä tutkimuksissa, joissa depressiivisten oireiden todettiin vähenevän, havaittiin myös, että depressiivisten oireiden väheneminen saattaisi olla yhteydessä elämänlaadun paranemiseen motoristen oireiden vähentyessä stimulaatiohoidon myötä (9-11). Näyttäisi mahdollisesti kuitenkin siltä, että useimmiten depressiiviset oireet vähentyisivät, mutta eri tutkimusten väliset tulokset poikkeavat kuitenkin huomattavasti toisistaan (52)



DBS-hoidossa potilaiden hyvällä valikoinnilla pystytään ehkäisemään hoidon kognitiivisia tai psykiatrisia haittoja (57). Vaikea tai hoitoresistentti masennus on nykyisin vasta-aihe Parkinsonin taudin DBS-hoidolle (22), ja tämä näkyy tutkimuksessa MADRS:n pistemäärissä: potilaiden pistemäärät eivät ylittäneet keskivaikean masennuksen kategorian rajaa MADRS:n perusteella arvioiden. BDI:ssä muutaman potilaan pisteet ylittivät keskivaikean masennuksen kategorian rajan, mutta näidenkään potilaiden MADRS-pistemäärä ei ylittänyt keskivaikean masennuksen kategorian rajaa. MADRS ja BDI arviointiasteikkoina eivät kuitenkaan ole diagnostisia ja niitä käytetään käytännön työssä masennuksen seulontaan ja seurantaan sekä vaikeusasteen määrittämiseen.

Edenneen Parkinsonin taudin oirekuva saattaa selittää sitä, miksi masennusseulojen pistemäärät eivät olleet kaikilla potilailla normaalien rajoissa. Edenneessä taudissa ennen syväaivostimulaation aloitusta potilaat todennäköisesti kärsivät motoristen toimintojen sujuvuuden vaihteluista ja dyskinesioista (46). Tämän vuoksi potilaiden toimintakyky arjessa oli todennäköisesti alentunut ja he olivat mahdollisesti riippuvaisia muista ihmisistä, mistä johtuen heidän elämänlaatunsa saattoi olla heikentynyt (43,44). On myös mahdollista, että masennusasteikkojen kysymykset ovat laadullisesti sellaisia, että Parkinson-potilas voi sairautensa oireiden perusteella saada niistä pisteitä, sillä masennuksen diagnoosikriteerit ovat usein samankaltaisia Parkinsonin taudin oireiden kanssa (32).

Potilaiden motoriset oireet helpottuvat DBS-hoidon myötä (49-51), mikä näkyi tässä tutkimuksessa lääkityksen vähenemisenä. Motoristen oireiden helpottumisen voisi olettaa vähentävän depressiivisiä oireita, mutta näin ei kuitenkaan tutkimuksessa tapahtunut. Tähän voi vaikuttaa tutkimuksen seuranta-aika, joka oli puolesta vuodesta vuoteen, eikä potilaiden kokemus tilastaan ja oireistaan vielä tässä ajassa ehtinyt muuttumaan. Toisaalta tutkimuksissa depressiivisten oireiden on havaittu vähenevän vain lyhyellä aikavälillä hoidon jälkeen (52).

Noin puolelle potilaista ei tehty DBS-hoidon jälkeisiä psykiatrisia oirekartoituksia, mitä selittää se, että kartoitukset kuuluivat hoitoprotokollaan vain silloin, kun DBS-hoitoja aloitettiin tekemään Parkinson-potilaille. Onkin siis todennäköistä, ettei psykiatrisen sairaanhoitajan kontrollikäyntiä katsottu tarpeelliseksi näillä potilailla, joilta tietoja puuttui, sillä he mahdollisesti olivat saaneet psykiatrisista oirekyselyistä normaalit tulokset. Tätä tukee myös se, että stimulaatiohoidon jälkeisissä masennuksen oirekyselyissä oli noin

puolet vähemmän normaalin tuloksen saaneita. Kaikkia potilaita kuitenkin seurattiin neurologin vastaanotolla, sillä yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilta löytyi 6 -12 kuukautta stimulaatiohoidon jälkeen voimassa olevat Parkinsonin taudin lääkitystiedot. Tutkimus antoi siis myös tietoa hoitoprotokollan toimivuudesta: muita kerättäviä tietoja potilailta ei puuttunut lukuun ottamatta leikkauksenjälkeisiä psykiatrisen sairaanhoitajan arvioita ja yhden potilaan leikkauksenjälkeistä neurologin arviota.

Syvääivostimulaatiohoidot aloitettiin Taysissa vuonna 2009, ja tämän tutkimuksen potilaat olivat järjestyksessä ensimmäiset Parkinsonin taudin vuoksi DBS-hoitoa saaneet potilaat. Aineisto on ainutlaatuinen, koska potilastiedot kerättiin peräkkäisiltä DBS-hoitoon klinisiin perustein ohjautuvilta potilailta, joille arviointiprotokolla oli kaikille samanlainen. Aiempiin tutkimuksiin verrattuna aineisto oli myös melko suuri. Hoitoprotokolla oli suunniteltu huolellisesti yhteistyössä neurologian ja psykiatrian toimialojen kanssa, huomioiden erityisesti Parkinsonin taudin psykiatriset liitännäisoireet. Tampereen yliopistollisen sairaalan hoitoprotokollassa käytettiin depressiivisten oireiden kartoitukseen myös MADRS-oirekyselyä, jota ei muissa tutkimuksissa ole käytetty. Aiemmat tutkimukset aiheesta ovat käyttäneet lähinnä yhtä oirekyselyä, BDI:tä tai HAM-D:tä (Hamilton Depression Rating Scale) depressiivisten oireiden kartoituksessa (8-11,14,15,17,18).

Tämän tutkimuksen tulosten tulkintaa rajoittaa kuitenkin se, että tutkimus oli kuvaileva tutkimus, eikä siinä näin ollen tehty vertailua muuta hoitoa saaneisiin Parkinson-potilaisiin. Depressioasteikkojen hoidon jälkeisiä pistemääriä ei tehty kaikille potilaille, sillä ne eivät DBS-hoitojen alkuvaihetta lukuun ottamatta kuuluneet hoitoprotokollaan. Tutkimuksessa ei myöskään pystytty ottamaan huomioon DBS-hoidon ohella muita depression vaikuttavia tekijöitä, kuten motoristen oireiden ja elämänlaadun muutosta tai mielialaan vaikuttavaa lääkitystä. Lisäksi potilailla käytössä olevat DBS-hoitojen kytkennät vaihtelivat, mikä jätettiin tutkimuksen analyyseissa huomiotta.

Parkinsonin taudin DBS-hoidosta ja masennuksesta tarvittaisiin pidemmän seuranta-ajan tutkimuksia: tämänhetkisissä tutkimuksissa seuranta-ajat ovat maksimissaan yhden vuoden luokkaa. Parkinsonin taudin etenemistä ei voida pysäyttää DBS:n avulla, mutta elämänlaatua hoito voi parantaa. Jatkossa olisi tärkeää selvittää, vaikuttaako DBS-hoito pidemmän ajan kuluttua depressiivisiin oireisiin. DBS:n vaikutus masennusoireisiin voi myös liittyä sen vaikutukseen motoristen oireiden vähenemisessä ja näiden vaikutusten yhteyttä on tärkeää selvittää suuremmissa aineistoissa ja pidemmällä seuranta-ajoilla.

## 5. LÄHTEET

1. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up--results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord* 2015
2. JÅarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011.
3. Weiss HD and Pontone GM. "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract* 2019.
4. Maranis S, Tsouli S and Konitsiotis S. Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: a practical approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011.
5. Antonini A, Moro E, Godeiro C, et al. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018.
6. Limousin P and Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019.
7. Montgomery EB, Jr. Deep brain stimulation reduces symptoms of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 1999.
8. Soulas T, Sultan S, Gurruchaga JM, et al. Depression and coping as predictors of change after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *World Neurosurg* 2011.
9. Tröster AI, Fields JA, Wilkinson S, et al. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003.
10. Tykocki T, Szalecki K, Koziara H, et al. Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: a 2-year follow-up study. *Turk Neurosurg* 2013.
11. Witt K, Daniels C, Herzog J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006.
12. Wang X, Chang C, Geng N, et al. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009.
13. Schadt CR, Cox KL, Tramontana MG, et al. Depression and intelligence in patients with Parkinson's disease and deep-brain stimulation. *J Natl Med Assoc* 2006.
14. Birchall EL, Walker HC, Cutter G, et al. The effect of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on depression in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2017.

15. Pusswald G, Wiesbauer P, Pirker W, et al. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease-A reliable change index analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019.
16. Kalteis K, Standhardt H, Krysin-Exner I, et al. Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2006.
17. Irmen F, Horn A, Mosley P, et al. Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 2020.
18. Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, et al. Changes in cognitive-emotional and physiological symptoms of depression following STN-DBS for the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012.
19. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, et al. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016.
20. Kouli A, Torsney KM and Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB and Greenland JC (eds) *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU), 2018.
21. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014.
22. Parkinsonin tauti. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 27.5.2021). [www.käypähoito.fi](http://www.käypähoito.fi)
23. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al.; on behalf of the PD REHAB Collaborative Group. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 Aug. (Health Technology Assessment, No. 20.63.) Appendix 1, UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria.
24. Jost WH. An update on the recognition and treatment of autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2017.
25. Baiano C, Barone P, Trojano L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord* 2020.
26. Grover S, Somaiya M, Kumar S, et al. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract* 2015.
27. Zhang J, Xu CY and Liu J. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2017.
28. Sung S, Vijjaratnam N, Chan DWC, et al. Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2018.
29. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012.

30. Venuto CS, Potter NB, Dorsey ER, et al. A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord* 2016.
31. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018.
32. Han JW, Ahn YD, Kim WS, et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci* 2018.
33. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016.
34. Munk-Jørgensen P, Allgulander C, Dahl AA, et al. Prevalence of generalized anxiety disorder in general practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Psychiatr Serv* 2006.
35. Ishihara L and Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006.
36. Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017.
37. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, et al. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2019.
38. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2015.
39. Probst CC, van Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Oct;13(10):386.
40. Santangelo G, Garramone F, Baiano C, et al. Personality and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2018.
41. Ossowska K and Lorenc-Koci E. Depression in Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2013.
42. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009.
43. Zhao N, Yang Y, Zhang L, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther* 2021.
44. Soh SE, Morris ME and McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011.
45. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta Neurol Scand* 2021.
46. Freitas ME, Hess CW and Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol* 2017.

47. Storch A, Rosqvist K, Ebersbach G, et al. Disease stage dependency of motor and non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019.
48. Soundy A, Stubbs B and Roskell C. The experience of Parkinson's disease: a systematic review and meta-ethnography. *ScientificWorldJournal* 2014.
49. Vizcarra JA, Situ-Kcomt M, Artusi CA, et al. Subthalamic deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease: a meta-analysis of combined effects. *J Neurol* 2019.
50. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2014.
51. Bratsos S, Karponis D and Saleh SN. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2018.
52. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port* 2014.
53. Mathers J, Rick C, Jenkinson C, et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open* 2016.
54. ]Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2014.
55. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg* 2018.
56. Svanborg P and Asberg M. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord* 2001
57. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 Jan;12(1):37-44.