

Pécs, 2017. október 2.

Válasz Prof. Rajna Péter bírálatára

Először is szeretném megköszönni Professzor Úrnak, hogy elvállalta az opponensi teendőket és időt szakított a pályázati anyagom elolvasására és az értekezésem értékelésére. Köszönöm a megismerő véleményét, a bátorító kritikáit és tanácsait.

Az értekezés bevezetéséhez fűzött megjegyzésekkel egyetértek, illetve későbbi munkáim során ezen tanácsokat megfogadom. A Professzor Úr által felvetett megjegyzések közül csak egyre szeretnék reflektálni. Az impulzus kontroll zavarok általam is használt definíciójához szeretném megjegyezni, hogy az International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society (IPDMDS) által alkalmazott definíciókat követtem, melyek nem feltétlenül azonosak a pszichiátriai klasszifikációkkal. Ezen eltérő megközelítésre további példa az IPDMDS és a DSM különböző megközelítése Parkinson-kórhoz kapcsolódó demencia esetében [1, 2].

Továbbiakban az értekezéssel kapcsolatos kérdéseket szeretném megválaszolni:

„5. fejezet Életminőséget meghatározó tényezők vizsgálata PK-ban. Hogyan magyarázza - , hogy nőknél az antiparkinson szerek kisebb dózisa mellett az on/off fellépése a ffiakkal azonos?

- , hogy a nőknél súlyosabb az alvászavar, a nappali aluszékonyság viszont a ffiaknál a súlyosabb? (A kettő általában nincsen reciprok összefüggésben?)

- a fájdalom, mint nem motoros tünet masszív jelenlétét?

- Mivel a betegek 99,1%-ában kimutatható NEM motoros tünet, fenntartható-e az a meghatározás, hogy a PK mozgásrendszeri betegség? (V.ö. akár az értekezés címével is.)

- Végül: hogyan interpretálná egy nőbetegének azt a tudományos megállapítását, hogy „a női nem egy önálló, a nem-motoros tünetektől független prediktora a PK-s betegek életminőségének”? (tézisek 21.o.)”

- Több vizsgálat igazolta, hogy nők esetében a levodopa farmakokinetikája jelentősen eltér a férfiakétól, ami szignifikánsan nagyobb mértékű levodopa biohasznosuláshoz vezet [3, 4]. Ezen jelenség háttere kevésbé ismert, azonban a női nemi hormonok szerepe is felmerül [5, 6].
- Az alvászavar és a nappali aluszékonyság nemi eltéréseinek a háttere kevésbé tisztázott Parkinson-kórban. Feltételezhető, hogy a nők esetében a súlyosabb tüneteket mutató depresszió összefüggésben állhat a gyakoribb és súlyosabb mértékű alvászavarral. A férfiak esetében gyakrabban előforduló alvási apnoe szindróma [7] és neurokognitív zavar [8] is csak részben magyarázhatja a nappali aluszékonyságban megmutatkozó nemi különbségeket. Szeretném megjegyezni, hogy az újabb vizsgálatok eredményei alapján az alvási apnoe jelenléte a Parkinson-kór kialakulási esélyét is megnövelheti [9, 10]. Feltételezéseink szerint a szociokulturális nemi különbségek (pl. férfiaknál a délutáni pihenés jobban elfogadott) is szerepet játszhat a nappali aluszékonyságbeli különbségek megjelenésében.
- A fájdalom meglepően gyakori tünet Parkinson-kórban. A fájdalom kialakulásának a hátterében az OFF állapothoz kapcsolódó disztóniás fájdalom mellett gyakran

mutatható ki muszkuloszkeletális, radikuláris, akatíziához társuló és neuropátiás eredetű fájdalom. Saját kutatásaink is bizonyították, hogy Parkinson-kórban nemcsak perifériás, hanem centrális szenzitizációs mechanizmus is megfigyelhető, ami a neuropátiás fájdalom kialakulási esélyét is fokozhatja [11].

- A Parkinson-kór jelenleg elfogadott klasszifikációs rendszerek szerint nem mozgásrendszeri (vázizomzatrendszeri) betegség, hanem a mozgászavarok betegségcsoportjába tartozik. Bár nem létezik egységes definíciója, a mozgászavarok alatt a központi idegrendszer olyan betegségeit értjük, ahol a primer motoros és szenzoros pályák relatív megkíméltsége mellett a mozgások kivitelezése zavart szenved miközben akaratlan kóros mozgásformák jelenhetnek meg. Annak ellenére, hogy a leggyakrabban vizsgált nem-motoros tünetek közel 99%-ban előfordulnak, a Parkinson-kór klinikai diagnózisa mind a mai napig a motoros tünetek alapján lehetséges. A kérdést megfordítva, a betegek 0,9%-nál a motoros tünetek (még) nem párosulnak nem motoros tünetekkel, azaz (még ha kevesen is), de vannak olyan Parkinson-kóros betegek, akiknél kizárólagosan csak motoros tünetek mutathatók ki és ezért a jelenleg is széles körben elfogadott „mozgászavar” megközelítés pontosabbnak tűnhet. Egyetértek a Professzor Úrral, hogy a klinikusok szempontjából egy holisztikusabb megközelítés szükséges. Nem elegendő a mozgással kapcsolatos tünetek monitorizálása és kezelése, hanem a nem-motoros tünetek felismerésére és megfelelő kezelésére is megfelelő hangsúlyt kell fordítani.
- A Parkinson-kór diagnózisának kimondása és a betegek megfelelő felvilágosítása gyakran nehéz feladat, mivel egy olyan jelenleg gyógyíthatatlan és csak részlegesen kezelhető betegségről van szó, mely nagyon sok negatív stigmával és korlátozottsággal párosul. Éppen ezért a betegek egy része a betegséget és a következményeit csak nehezen fogadja el. Személy szerint a női betegek esetében még nagyobb hangsúlyt fektetek az egyénre szabott részletes felvilágosításra, az optimális gyógyszerelés megtalálására, a nem-motoros tünetek monitorizálására és adekvát kezelésére, hogy a lehető legjobb életminőséget érhesük el.

„6. fejezet Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (MCID) meghatározása. Az egyébként igen szellemes vizsgálati elrendezésű kutatást felvezető problémafelvetés példázata véleményem szerint sántít: a statisztikailag szignifikáns változás átlagos értékét ugyanis sohasem szokták a tényleges változás mértékének tekinteni (erre utal a közbeszédben az „állatorvosi ló” szimbólum). Arra inkább a medián értékéből lehetne következtetni. Az azonban nem életszerű, hogy egy vérnyomáscsökkentő szer a legtöbb betegben éppen 5 Hgmm-rel csökkentse az egyéni értékeket. Kérdésem azonban a fentieknél komolyabb: A szerző valóban úgy gondolja, hogy mind a PK motoros tüneteinek, mind a kórképen belül kialakuló alvászavar zajlása a kórfolyamat progressziója során lineáris természetű? Azaz a két megállapított MCID érték azonosan érvényes a betegségfolyamat minden szakaszán?”

- A minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (MCID) gyakorlati jelentőségének szemléltetésére valóban egy sarkított példát hoztam fel, mivel a klinikai vizsgálatok eredményeinek nemzetközi értékelésekor is sokszor csak a statisztikai szignifikanciát veszik figyelembe, miközben a klinikai relevanciának a megítélésére nem kerül sor.
- Egyet értek a Professzor Úrral, hogy sok esetben a klinikai változások mértékét a medián érték alapján kell megítélni. Azonban az elemszám növelésével a változások mértékének az eloszlása is egyre inkább követi a normál eloszlást, így a legtöbb multicentrikus klinikai vizsgálatban alkalmazott több százas betegszámál a

parametrikus tesztek használata is elfogadott. Mivel az MDS-UPDRS és a PDDS-2 MCID érték meghatározásakor 840 és 413 párosított vizsgálatot értékeltünk és az adataink a normál eloszlást követték, a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően az átlagot használtuk.

- Mivel feltételeztük, hogy az MCID értékek az enyhe (Hoehn & Yahr 1+2 stádium), közepes (Hoehn & Yahr 3 stádium) és súlyos (Hoehn & Yahr 4+5 stádium) betegségstádiumokban különbözőek is lehetnek, nemcsak az általános, hanem az adott betegségstádiumra vonatkozó MCID értékeket is meghatároztuk (értekezés 70. oldal). Azonban az egyes betegségstádiumok MCID értékeiben lényeges különbséget nem tapasztaltunk.

„7. fejezet A repetitív TMS hatékonysága a PK-ban észlelhető depresszióra. A szerzővel egyetértésben a kutatások sorában ez az egyik legjelentősebb eredmény. Kérdésem: A szövegben az szerepel, hogy a bevont betegek mindegyike a DSM-IV-TR major (azaz súlyos) depresszió kritériumainak felelt meg. A következő mondatban pedig a bevonáskor végzett vizsgálatnál „enyhe” és „közepes” depresszió megállapítása szerepel. Akkor tehát „mennyire” voltak depressziósak a bevont betegek? (Mivel a két hónapon belüli antidepresszív gyógyszeres kezelés kizáró kritérium volt, a major /és a közepes/ depressziós betegek bevonása etikai aggályokat is felvethet.)”

- Elnézést kérek, hogy az értekezésben félreérthetően és nem kellő pontossággal fogalmaztam. Az összes vizsgálatba bevont beteg esetében a DSM-IV-TR szerinti „Visszatérő major depresszív zavar” kritériumai fennálltak, miközben a betegek aktuális klinikai állapota „mild” („enyhe”) vagy „moderate” (magyarra „közepes” vagy „mérsékelt” fordítás is létezik). Azaz a DSM-IV-TR definíció szerint a betegek esetében a depresszív tünetek még lényegesen nem akadályozták a munkaképességet, a szociális funkciókat és a társas kapcsolatokat, illetve szuicid veszély sem állt fenn. A vizsgálat alatt a betegeket megfelelően monitorizáltuk az esetleges állapotrosszabbodás megelőzése és a szükségessé váló gyógyszeres kezelés elindítása érdekében.

„8./ fejezet A repetitív TMS hatása a motoros tünetekre és az egészséggel kapcsolatos életminőségre:

- A betegpopuláció ismét nem világos a számomra (lásd még feljebb is): az itt bevont 46 beteg is kivétel nélkül major depresszióban szenvedett? (97.o.)

- Ez a betegcsoport tartalmazta az előző fejezet betegpopulációját is?

- A nem-motoros tünetek közül miért lényeges, hogy az alvászavart a beavatkozás nem javította? A többit (a hangulat mellett) igen?

- A következtetések alapján úgy tűnik, hogy az egész vizsgálat NEM PK-ban, hanem PK-ban + egyidejű enyhe?/közepes?/major? depresszióban szenvedő betegeken javította csak az életminőséget. A szöveg alapján az opponens számára ez nem világos.”

- Hasonlóan a másik rTMS vizsgálatunkhoz, a bevont betegeknél a DSM-IV-TR szerinti „Visszatérő major depresszív zavar” kritériumai fennálltak, miközben a betegek aktuális klinikai állapota „mild” vagy „moderate” súlyosságú volt.
- A két rTMS vizsgálat betegcsoportjai között nem volt átfedés, sőt kizárólag olyan betegek vettek részt a vizsgálatokban, akik hasonló rTMS kezelésben még nem részesültek.
- Mivel a depresszív tünetek gyakran okoznak alvászavart vagy pedig súlyosbítják azt és a megfelelő antidepresszáns kezelés mellett az alvással kapcsolatos problémák is

javulnak, meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a kétoldali motoros kéreg feletti magas frekvenciájú rTMS kezelés úgy javítja a depresszív tüneteket, hogy az alvászavart érdemben nem befolyásolja.

- Mivel vizsgálatunkba kizárólag olyan Parkinson-kóros betegek kerültek bevonásra, akiknél depresszió is előfordult, így az adataink alapján csak azt állíthatjuk, hogy az enyhe és közepes depresszióval társuló Parkinson-kórban javítja az életminőséget a kétoldali magas frekvenciájú motoros kéreg feletti rTMS kezelés. A depresszióval nem párosuló Parkinson-kórra gyakorolt hatás megítélésére további vizsgálatok szükségesek.

„9./ fejezet Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) hatása az egészséggel kapcsolatos életminőségre előrehaladott PK-ban. A kezelés hatására észlelt eredmények valóban meggyőzőek. Az opponens hiányérzete itt arra vonatkozik, hogy előrehaladott PK-ban a betegek életvitele már többnyire asszisztált, többségük kisebb-nagyobb mértékben segítőkre szorul. A terápia - inváziós, a kisebb-nagyobb szövődmények, sebészeti ellátások következtében viszont többlet terhet róhat a segítőkre. Ha ez irányban még további vizsgálatot terveznek, a hatás mérésére célszerű inkább a konkrét napi aktivitási, önellátási skálákat (daily living activity) alkalmazni.”

- A levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelést alapvetően olyan súlyos motoros és nem-motoros komplikációkkal járó Parkinson-kór setében alkalmazzuk, amikor a beteg nem felel meg a mély agyi stimulációs kezelés szigorú kritériumainak. A terápia jellegéből fakadó napi rutin (az LCIG pumpa elindítása és leállítása, a PEG/J szerelék átmosása), a sztóma kezelése és a PEG/J szerelékkel kapcsolatos relatíve gyakori komplikációk előfordulása miatt a kezelés nagyobb terhet jelenthet a gondozóknak a mély agyi stimulációs kezeléshez képest.
- A munkacsoportom kezdeményezésére a Semmelweis Egyetem, a Szegedi Tudományegyetem és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház együttműködésével létrehoztunk egy Magyar LCIG Regisztert. Az értekezésemben bemutatott, kizárólag a pécsi adatokat tartalmazó, vizsgálatot követően 2017-ben publikáltuk az első közös eredményünket, ahol a markáns életminőségbeli javulás mellett az önálló életvitel szintjében (Schwab-England Skála) szignifikáns javulást nem tudtunk kimutatni [12]. Ezen ellentmondásos eredmény hátterében nemcsak a Professzor Úr által felvetett tényezők jelenlétét, hanem a betegek kiinduláskori előrehaladott betegség stádiumának hatását is feltételezzük (a betegek $\frac{3}{4}$ -e közepes vagy súlyos Hoehn-Yahr stádiumú).

10./ A kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságának vizsgálata a PK-ban jelentkező alvászavarra. A példásan kialakított vizsgálati elrendezés és értékelés nem hagy kívánnivalót. Itt csupán két megjegyzést tennék:

- A bázisértékek felvétele egy héttel a beültetés előtt történt. Egy ilyen szituáció az emberek többsége számára már nem szokásos emocionális egyensúlyi, hanem várakozási feszültséget, szélsőséges formájában akár kóros mértékű ún. anticipátoros szorongást keltő élethelyzet. Ezért a kiindulási értékek feltehetően a valósaknál rosszabbak.
- Az alvási skálák bármilyen erős statisztikai viselkedése mellett sem lehet az alvászavarok minőségében, illetve az alvás alatti motoros és egyéb jelenségek elemeiben bekövetkező javulást poliszomnográfia nélkül egyértelműen objektíválni. (Hiszen éppen a szerző vizsgálata alapján feltételezhető pl. a hangulat egyidejű javulása, amely a gyakorlatban sokszor a betegség egyéb tüneteinek megélését is pozitív módon alakítja).

- Köszönöm szépen az észrevételeket. Az, hogy egy héttel a DBS beültetés előtt készültek a kiindulási állapot felmérései, egy nemzetközi gyakorlatnak megfelelő kompromisszum. Mivel a Parkinson-kór, az alvászavar és az affektív zavarok tünetek súlyossága néhány héten vagy hónapon belül is változhatnak, az egy hetes időintervallum kompromisszumot jelent a műtét időpontjához minél közelebbi, de nem közvetlenül azt megelőző állapot felmérésére.
- Az alvásminőség javulásának hátterében több tényező együttes hatása feltételezhető. Az OFF tünetek a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció mellett javulnak, így a következményes éjszakai OFF tünetek, disztóniás fájdalmak és éjszakai felébredések is mérséklődhetnek. További kedvező tényező lehet a depresszió tüneteinek az enyhülése, ami szintén hozzájárulhat az alvásminőség javulásához.
- Megítélésünk szerint, az objektív poliszomnográfias (PSG) vizsgálat önmagában nem alkalmas az alvászavar minden aspektusát felmérni, hiszen egy artificiális környezetben a légáramlást, a mellkasmozgást, az agy és izom elektromos aktivitását mérő eszközök felszerelését követően történik a vizsgálat. Ilyen módon a PSG nem képes például az otthoni környezetben a kipihentség érzésének a felmérésére.
- Jelenleg publikálás alatt áll egy olyan poliszomnográfias kéziratunk, amelyben a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatását vizsgáljuk az alvásszerkezetre és alvásminőségre.
- Egy 2017-ben megjelent vizsgálat 50 beteg aktigráfias és poliszomnográfias vizsgálata alapján igazolta, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció a cirkadián ritmus felborítása nélkül közel egy órával képes javítani az alvásidőt. Annak ellenére, hogy a mély alvással töltött fázisok száma és ideje is normalizálódott, a DBS kezelés bizonyos alvászavarokra, úgymint a REM-magatartászavarra érdemben nem használt [13].

„11. fejezet A kétoldali mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében. Az opponens számára nem egyértelmű, hogy a vizsgálat valóban a munkaképesség megőrzésére összpontosít. Azt ugyanis, hogy egy PK-ban szenvedő személy munkaképes-e, nem az dönti el, hogy az észlelésekor éppen alkalmazásban van-e vagy sem. (Hanem pl. számos, korunkban jól ismert szociális körülmény.) Ezért a DBS időzítését (timing) célzó, rendkívül fontos szakmai alapkérdés vizsgálatát nem biztos, hogy szerencsés volt ehhez az elrendezéshez kötni. Ha jól értettem, a fő eredmény az, hogy a DBS előtt aktívan dolgozó betegek viszonylag jól megőrizték munkahelyeiket, míg a DBS előtt munkaviszonyban nem álló vizsgálati „ikerpárjaik” közül a DBS után sem tudtak elhelyezkedni. Nyilvánvaló, hogy a szerző szándékával ellentétes, mégis az eredmények azt sugallják, hogy nem dolgozó pácienseknél a DBS megoldás nem kecsegtet kellő eredménnyel (131.o.) Ezt az üzenetet véleményem szerint a vizsgálat nem igazolta, sőt, komoly etikai aggályokat kelthet. Véleményem szerint a DBS esetén hatását DBS+ és DBS- azonos állapotú PK-ban szenvedő „szociális ikerpárokon” lenne érdemes követni.”

- Annak ellenére, hogy a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció a Parkinson-kór motoros és nem-motoros tüneteire, illetve az életminőségre gyakorolt hatását féltucat multicentrikus, randomizált és kontrollált vizsgálat, illetve több ezer II-es és III-as szintű vizsgálat dokumentálja, a kezelés munkaképességre gyakorolt hatását eddig szisztematikusan nem vizsgálták. Egyet értek a Professzor Úrral, hogy a DBS kezelés betegek munkaképességére gyakorolt hatását akkor lehetne pontosan megvizsgálni, ha olyan multicentrikus, randomizált és megfelelően kontrollált vizsgálatot végeznénk, melyben a per os gyógyszeres kezelés és a DBS kezelés hatását vetnénk össze aktív

munkát végző betegpopulációban. Ilyen vizsgálatot az anyagi és technikai lehetőségeim miatt nem tudtam megszervezni és eddig a DBS kezeléssel foglalkozó cégek pedig nem kezdeményeztek. A technikai lehetőségeinknek megfelelően az értekezésben bemutatott összehasonlító vizsgálatot tudtuk csak kivitelezni, ami az elrendezéséből és a betegszámból fakadóan csak korlátozott következtetések levonására alkalmas.

- Nem tudok egyet érteni a Professor Úr azon kérdésfelvetésével, hogy „az eredmények azt sugallják, hogy nem dolgozó pácienseknél a DBS megoldás nem kecségtet kellő eredménnyel.” Ugyanis a nem dolgozó betegcsoport esetében is statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns mértékű javulás érhető el a kiindulási állapothoz képest, még akkor is, ha az életminőségbeli javulás mértéke kisebb fokú az aktívan dolgozó betegcsoportéhoz képest.

Még egyszer szeretném megköszönni, hogy a Professor Úr elvállalta az MTA Doktora pályázati anyagom átolvasását és értékelését. Tisztelettel kérem a válaszaim elfogadását.

Köszönettel,

Dr. Kovács Norbert

Hivatkozások

- [1] Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22, 1689-1707; quiz 1837.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, *American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2000*.
- [3] Kumagai T, Nagayama H, Ota T, Nishiyama Y, Mishina M, Ueda M. Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37, 173-176.
- [4] Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurol Sci* 2003; 24, 192-193.
- [5] Mitra S, Chakrabarti N, Dutta SS, Ray S, Bhattacharya P, Sinha P, Bhattacharyya A. Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2015; 292, 46-70.
- [6] Adams C, Kumar R. The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential. *Int J Neurosci* 2013; 123, 741-742.
- [7] Chen JC, Tsai TY, Li CY, Hwang JH. Obstructive sleep apnea and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. *J Sleep Res* 2015; 24, 432-437.



- [8] Goldman JG, Ghode RA, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19, 806-811.
- [9] Chou PS, Lai CL, Chou YH, Chang WP. Sleep apnea and the subsequent risk of Parkinson's disease: a 3-year nationwide population-based study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13, 959-965.
- [10] Yeh NC, Tien KJ, Yang CM, Wang JJ, Weng SF. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Population-Based, Propensity Score-Matched, Longitudinal Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95, e2293.
- [11] Aschermann Z, Nagy F, Perlaki G, Janszky J, Schwarcz A, Kovacs N, Bogner P, Komoly S, Orsi G. 'Wind-up' in Parkinson's disease: A functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Pain* 2015; 19, 1288-1297.
- [12] Juhasz A, Aschermann Z, Acs P, Janszky J, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Tenyi D, Karadi K, Komoly S, Takats A, Toth A, Nagy H, Klivenyi P, Dibo G, Dezsi L, Zadori D, Annus A, Vecsei L, Varannai L, Kovacs N. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 37, 79-86.
- [13] Baumann-Vogel H, Imbach LL, Surucu O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, Werth E. The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Behavior: A Prospective Electrophysiological Study in 50 Parkinson Patients. *Sleep* 2017; 40.

