

Parkinson-potilaiden suoliston toiminnan kartoitus kyselytutkimusten avulla

Eeva-Liisa Paavola

LK

Clinicum

Lappeenranta 8.6.2016

Tutkielma

eeva-liisa.paavola@helsinki.fi

Ohjaaja: Filip Scheperjans

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tekijä – Författare – Author Eeva-Liisa Paavola		
Työn nimi – Arbetets titel – Title Parkinson-potilaiden suoliston toiminnan kartoitus kyselytutkimusten avulla		
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede		
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 8.6.2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 34
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Parkinsonin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, jolle tunnusomaisimpia ovat erilaiset motoriset oireet. Tautiin liittyy myös monia ei-motorisia oireita, muun muassa erilaisia autonomisen hermoston toiminnanhäiriöitä, kuten ummetusta ja muita ruuansulatuskanavan oireita. Tutkielman tarkoituksena oli vertailla neljän eri kyselytutkimuksen (NMSQuest, NMSS, Rome III Constipation Module ja Wexner Constipation Score (WCS)) käyttökelpoisuutta Parkinson-potilaiden suoliston toiminnan kartoittamisessa. Kyselyitä arvioitiin vain niiden distaalisen ruuansulatuskanavan toimintaan liittyvien kysymysten osalta. Tutkimus perustui vertailtavien kyselytutkimusten avulla kerätyn datan tilastolliseen analysointiin, kirjallisuushakuun sekä kyselytutkimusten ominaisuuksien vertailuun. Jokainen tutkittavista kyselyistä onnistui luomaan tilastollisesti merkittävän eron potilas- (n=72) ja verrokkiryhmän (n=72) välille (p<0.001). NMSQuest ja NMSS sisälsivät vähiten ruuansulatuskanavaan liittyviä kysymyksiä. WCS:n ja Rome III:n todettiin tavoittavan NMSS:aa ja NMSQuestia paremmin myös lievemmistä oireista kärsiviä potilaita. Rome III:n vastausvaihtoehdot todettiin erotuskyvyltään paremmiksi kuin WCS:n. Koska vain NMSQuest ja NMSS on validoitu Parkinson-potilailla, WCS:n ja Rome III:n käyttö Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa on ollut paljon vähäisempää. Validointitutkimuksia siis tarvitaan. (146 sanaa)</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Parkinson Disease, Questionnaires, Constipation		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Tutkimuksen tavoitteet	2
3 Tutkimusaineisto ja –menetelmät	2
4 Tulokset	4
4.1 Tulosten vertailtavuus: kyselyiden päällekkäisyydet ja erot	4
4.2 Vastuserot potilaiden ja verrokkien välillä	7
4.3 Kyselyiden aiempi käyttö Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa	16
5 Pohdinta	18
5.1 Tulosten vertailtavuus: kyselyiden päällekkäisyydet ja erot	18
5.2 Vastuserot potilaiden ja verrokkien välillä	23
5.3 Kyselyiden aiempi käyttö Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa	31
6 Johtopäätökset	31
Lähteet	33

1 Johdanto

Parkinsonin tauti (Parkinson's disease, PD) on neurodegeneratiivinen sairaus, jolle ominaisimpia ovat motoriset oireet, kuten bradykinesia, rigiditeetti ja vapina. Tautiin liittyy myös joukko ei-motorisia oireita (non-motor symptoms, NMS), kuten masentuneisuus, apatia, REM-unen käytöshäiriö ja autonomisen hermoston toiminnanhäiriöt, mukaan lukien erilaiset ruuansulatuskanavan oireet (gastrointestinaaliset eli GI-oireet) (1). Ruuansulatuskanavan oireet, esimerkiksi ummetus, voivat ilmaantua jopa kymmeniä vuosia ennen taudin motoristen oireiden puhkeamista (2). NMS:ien vaikutuksen elämänlaatuun on todettu olevan suurempi kuin taudin motoristen oireiden (3), mutta niistä suuri osa jää yleensä diagnosoimatta, sillä potilaat eivät välttämättä osaa yhdistää oireitaan Parkinsonin tautiin, tai vastaanotolla huomio kohdistuu lähinnä taudin motorisiin oireisiin (4).

NMS:ien esiintymisen selvittämistä helpottamaan on kehitetty kyselyitä, kuten NMSQuest ja NMSS. NMSQuest on tarkoitettu potilaan täytettäväksi, ja se toimii eräänlaisena NM-oireiden seulontatestinä. NMSS on sen sijaan suunniteltu tutkijan tai terveydenhuollon ammattilaisen täytettäväksi, ja sen avulla voidaan seurata esimerkiksi hoidon vaikutuksia NM-oireisiin. Erityisesti ruuansulatuskanavan toimintaan liittyviä oireita voidaan kartoittaa myös muiden kyselyiden avulla, mutta niiden käyttöä Parkinson-potilailla ei ole erikseen validoitu. Erinäisten oirespesifisten ja laajemmin potilaiden oirekuvaa kartoittavien kyselytutkimusten käyttökelpoisuutta tiettyjen ruuansulatuskanavaan liittyvien NMS:ien esiintymisen selvittämisessä on vertailtu aiemminkin (5), mutta arviointi keskittyi lähinnä yksittäisten oireiden (sialorrea, dysfagia ja ummetus) sekä dysautonomian laajempaan kartoittamiseen. Kyselyiden soveltuvuutta nimenomaan suoliston toiminnan kokonaisvaltaiseen kartoittamiseen ei ole tarkemmin selvitetty. Toinen tutkimus keskittyi vertailemaan dysautonomiaa käsitteleviä kyselyitä sen suhteen, kuinka hyvin ne soveltuvat ortostaattisen hypotension kartoittamiseen PD-potilailla (6). Molemmissa tutkimuksissa vertailtiin pääasiassa eri kyselyitä kuin tässä tutkimuksessa. Muita NMS:ia, joiden kartoittamiseen tarkoitettuja kyselyitä on vertailtu, ovat väsymys (7),

unihäiriöt (8) ja masennus (9). Erilaisia ummetusoireiden kartoittamiseen käytettyjä kyselyitä on myös vertailtu, tosin tämä tutkimus ei käsitellyt kyselyiden käyttöä Parkinson-potilailla (10). Yksi tutkituista kyselyistä oli Wexner Constipation Score, josta on käytetty myös nimeä Constipation Scoring System (11). Kaikki aiemmat tutkimukset ovat keskittyneet enimmäkseen kyselyiden käyttöön potilastyössä, eivät niinkään tutkimuskäytössä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena onkin selvittää, kuinka hyvin eri kyselyt soveltuvat nimenomaan Parkinson-potilaiden suoliston toiminnan kartoitukseen tutkimustyössä.

2 Tutkimuksen tavoitteet

Tavoitteena on vertailla tutkimuksessa käytettyjä kyselyitä sen suhteen, kuinka hyvin ne soveltuvat käytettäväksi suoliston toiminnan kartoittamisessa Parkinsonin tautiin liittyvässä tutkimustyössä. Tutkimuksessa käsitellään sitä, kuinka hyvin eri kyselyiden tuloksia voi verrata, eli millaisia päällekkäisyyksiä ja eroja kyselyissä voidaan havaita esimerkiksi sen suhteen, kuinka laajasti eri kyselyt kuvaavat tutkittavien suolisto-oireita. Erityisesti arvioidaan tarkemmin suolisto-oireita kartoittavien kyselyiden etuja verrattuna suppeampiin kyselyihin, ja tutkitaan esimerkiksi ovatko tarkemmat kyselyt yleiskyselyitä herkempiä löytämään suolisto-oireista kärsiviä potilaita. Tarkoituksena on myös selvittää, kuinka hyvin kyselyt tuovat esiin eroja potilaiden ja kontrollien välillä, ja millaisia eroja kukin kysely nostaa esiin. Lopuksi kartoitetaan kyselyiden aiempaa käyttöä Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa.

3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät

Aineisto on kerätty aikavälillä 11/2011–12/2012 Parkinsonin tautiin liittyvien suoliston mikrobiomuutosten tutkimista varten. Tutkimusta varten rekrytoitiin 72 Parkinson-potilasta ja 72 samanikäistä verrokkia. Potilaat rekrytoitiin Meilahden, Jorvin, Peijaksen ja Hyvinkään sairaaloista, sekä yksityisneurologien ja potilasjärjestöjen kautta. Verrokkit rekrytoitiin neurologian toimintayksiköistä ja ilmoitusten kautta. Potilaiden sukulaisia

verrokkiryhmä ei sisältänyt. Taudin oireiden alkamisiän piti PD-potilailla olla yli 50 vuotta, jolla pyrittiin rajaamaan pois mahdolliset geneettisistä syistä puhjenneet Parkinsonin taudin muodot. Verrokeilla ei saanut olla alkavan Parkinsonin taudin oireita tai muista syistä johtuvaa parkinsonismia, mutta muut neurologiset sairaudet (esim. migreeni, lievä epilepsia) olivat sallittuja. Verrokeilla ei saanut olla suolistosairauksia, sillä se olisi voinut vääristää tuloksia. Myös psykiatriset sairaudet olivat poissulkevia tekijöitä, jotta saataisiin maksimoitua kyselyvastausten todenmukaisuus. Aineisto sisältää kontrollien ja potilaiden vastaukset tutkittaviin kyselyihin, joita ovat Wexner Constipation Score (WCS) (11), Rome III Constipation Module –kysely (12), NMSQuest (13) sekä NMSS (14). Tutkimus on osa Parkinsonin taudin patogeneesiä selvittävää tutkimusta, jolle on saatu lupa HYKS:n eettiseltä toimikunnalta.

Kyselyiden aiemman käytön kartoittamiseksi suoritettiin neljä hakua eri hakusanoilla Medline-tietokannassa. Artikkelien valintakriteereihin kuului, että artikkeli käsittelee tutkimusta, jossa on käytetty jotain tutkittavista kyselyistä. Lisäksi artikkelin täytyy olla englanninkielinen ja siitä tuli olla saatavissa kokotekstiversio. Katsausartikkelit ja kyselyiden kehittäjien suorittamat kyselyn validointitutkimukset pyrittiin jättämään pois, jotta saataisiin kattavampi kuva yksittäisistä tutkimuksista, joissa kyselyitä on käytetty. Tärkein kriteeri oli, että artikkelin täytyi liittyä Parkinsonin tautiin. Jos haku tuotti yli 10 kriteereitä vastaavaa hakutulosta, artikkeleita valittiin abstraktin perusteella 10 kappaletta tutkielman aineistoksi.

Kirjallisuuden keräysvaiheessa hakusanat vaikuttavat paljon hakutulosten laatuun ja määrään. Artikkelihakua suoritettaessa on etu, jos hakutuloksia ei tule liian paljon, sillä suureen määrään artikkeleita mahtuu myös suuri määrä sellaisia, jotka eivät liity tutkimusaiheeseen juurikaan. Toisaalta pieni hakutulosten määrä kertoo myös siitä, että iso osa tietokannan artikkeleista on jätetty pois hakutulosten joukosta. Jotkin aiheeseen liittyvät artikkelit ovat siis voineet rajautua pois, jos niiden nimessä tai abstraktissa ei ole mainittu tutkimuksessa käytetyn kyselyn nimeä. WCS:n käytöstä PD-potilailla kertovien artikkelien löytämistä hankaloitti myös se, että kysely kulkee neljällä eri nimellä: Wexner Constipation Score, Agachan Score, Cleveland Constipation Score ja Constipation Scoring System.

Kirjallisuushaun jälkeen tutkielmaa varten valittiin yhteensä 27 artikkelia. Haut suoritettiin kesäkuussa 2014. Ensimmäinen haku tehtiin MeSH-hakusanoilla ”Parkinson disease” ja ”NMSQuest”. Lisärajaukseksi valittiin ”English language”. Hakutuloksia näillä ehdoilla saatiin 21. Toinen haku tehtiin muuten samoilla ehdoilla, mutta NMSQuestin tilalla hakusanana oli ”NMSS”. Hakutuloksia saatiin 36. Kolmas ja neljäs haku tehtiin myös samoilla ehdoilla, mutta NMSS:n tilalla toinen hakusana oli kolmannessa haussa ”Rome”, ja neljännessä ”Cleveland constipation score” tai ”Wexner constipation score” tai ”Agachan score” tai ”Constipation scoring system”. Hakutuloksia saatiin kolmannessa haussa 15 ja neljännessä yksi. Tuloksista osa karsiutui pois, sillä ne eivät sopineet asetettuihin valintakriteereihin.

4 Tulokset

4.1 Tulosten vertailtavuus: kyselyiden päällekkäisyydet ja erot

Tutkitut kyselyt voidaan jakaa kahteen ryhmään: Parkinsonin taudin ei-motorisia oireita laajemmin tutkivat, ja spesifisemmin suolisto-oireita (enimmäkseen ummetusta) kartoittavat kyselyt. Ensimmäisen ryhmän muodostavat NMSQuest ja NMSS, joita ovat olleet kehittämässä pääasiassa samat henkilöt, ja jotka on luotu erityisesti Parkinson-potilaita ajatellen. Jotta kyselyt olisivat paremmin vertailtavissa, otetaan NMSQuestin ja NMSS:n kohdalla tarkempaan tutkailuun vain alempaa ruuansulatuskanavaa käsittelevät kysymykset, sillä tarkoituksena on keskittyä tutkimaan kyselyiden käytettävyyttä juuri suoliston toiminnan kartoittamisessa. NMSQuestissa ja NMSS:ssa on paljon samoja kysymyksiä, mutta osa ruuansulatuskanavan toimintaa käsittelevistä kysymyksistä, jotka esiintyvät NMSQuestissa, on jätetty pois NMSS:stä. NMSS käsittelee siis distaalista ruuansulatuskanavaa vertailluista kyselyistä vähiten: vain kysymys 21 liittyy suolistoon (Taulukko 1). Myös kysymyksen 28 voisi ajatella kertovan suoliston toiminnasta, mutta koska painon muutokset voivat johtua myös monista muista asioista kuin suolen toiminnanhäiriöistä, kysymys rajataan pois tarkastelusta. NMSS:ssa kysymykset on jaettu yhdeksään ryhmään. Jokaisen ryhmän kysymykset käsittelevät samaa

elinjärjestelmää, esimerkiksi osio 6 on ”Ruansulatuselimistö”, ja se sisältää 3 kysymystä. NMSQuestissa distaalista ruansulatuskanavaa käsittelevät kysymykset 5, 6 ja 7.

	NMSQuest	NMSS	WCS	Rome III
Kysymysten määrä	30	30	8	17
Distaalisen GI-kanavan oireisiin liittyvien kysymysten määrä	3	1	8	17
Maksimipisteet	30	360	30	62
Kehitysvuosi	2005	2005	1996	2006
Oireiden kartoitusaikaväli, kk	1	1	ei määritetty	3 tai 6

Taulukko 1. Kyselyiden ominaisuuksia.

Molemmat kyselyt sisältävät 30 kysymystä, joissa käsitellään NMS:ia melko laajasti muistiongelmista virtsaamisvaikeuksiin. NMSQuestissa vastausvaihtoehtoja on kaksi: ”kyllä” ja ”ei”. ”Kyllä”-vastauksesta saa yhden pisteen, ”ei”-vastauksesta nolla pistettä. Lopuksi pisteet lasketaan yhteen, jolloin saadaan kokonaispistemäärä. NMSS:n pisteytys on monimutkaisempi. Jokaisen oireen esiintymisfrekvenssi pisteytetään asteikolla 1-4, 1 tarkoittaen harvoin (<1/viikko) ja 4 hyvin usein (päivittäin tai koko ajan). Oireen vaikeusaste taas pisteytetään asteikolla 0-3, 0 tarkoittaen ei oiretta ja 3 tarkoittaen erittäin vaikea. Kysymyksen pistemäärä saadaan kertomalla oireen vaikeusaste sen frekvenssillä. Jokaisen osion kysymysten pisteet lasketaan yhteen, jolloin saadaan osion kokonaispistemäärä. Eri osioiden kokonaispisteet lasketaan lopuksi yhteen, jolloin saadaan koko kyselyn kokonaispistemäärä.

Toisen tutkittavien kyselyiden ryhmän muodostavat WCS ja Rome III. Niiden kysymykset käsittelevät ainoastaan suoliston toimintaa. WCS on tutkituista kyselyistä vanhin, ja se keskittyy ainoastaan ummetusoireiden kartoittamiseen. Kysymyksiä WCS:ssa on 8. Niistä seitsemään on 5 vastausvaihtoehtoa, jotka on pisteytetty 0-4, ja yhteen 3 vastausvaihtoehtoa, jotka on pisteytetty 0-2. Jos potilaan kokonaispistemäärä on vähintään 15, hänen katsotaan kärsivän ummetuksesta. Rome III taas on uudempi kysely, ja se käsittelee suoliston toimintaa WCS:a yksityiskohtaisemmin. Se sisältää 17 kysymystä, joista jokaiseen on 2-7 vastausvaihtoehtoa. Rome III:n maksimipistemäärä on korkeampi kuin WCS:n. Tässä tutkimuksessa tutkittavat eivät vastanneet Rome III:n kysymykseen numero 2, joten maksimipistemäärä jäi alhaisemmaksi kuin normaalisti

eli 60 pisteeseen. Rome III Constipation Module -kyselyn vastausten ja siihen liittyvän diagnostisen kriteeristön perusteella voidaan arvioida, vaivaako potilasta todennäköisemmin esimerkiksi funktionaalinen ummetus vai ärtyvän suolen oireyhtymä. Rome III:n kysymykset ovat tästä syystä monipuolisempia ja tarkempia kuin WCS:n, ja siinä on monia kysymyksiä, joita WCS:sta ei löydy. Kyselyt sisältävät kuitenkin monia samoja peruskysymyksiä koskien esimerkiksi ulostuskertojen frekvenssiä ja vatsakivun esiintymistä.

Rome III:ssa oireiden ilmenemisajankohta on yleisesti rajattu joko viimeiseen kolmeen kuukauteen tai puoleen vuoteen, kun taas WCS:ssa oireiden ilmaantumisaikaa ei ole määritelty tarkemmin. Kyselyn lopussa kuitenkin kysytään, kuinka monta vuotta potilaalla on ollut edellisissä kysymyksissä esiintyneitä ummetusoireita. Verrattuna NMSQuestiin ja NMSS:iin, joiden kysymykset koskevat viimeisen kuukauden sisään ilmenneitä NMS:ia, oireita kartoitetaan siis paljon pidemmältä aikaväliltä Rome III:ssa ja WCS:ssa.

Ummetukseen liittyviä kysymyksiä esiintyy kaikissa kyselyissä eniten. NMSS:n ainoa suoliston toimintaan liittyvä kysymys käsittelee ummetusta, kuten myös NMSQuestin kysymykset 5 ja 7. Myös NMSQuestin kysymys 6 käsittelee distaalisen ruuansulatuskanavan toimintaa (ulosteinkontinenssia), mutta se rajattiin pois tarkastelusta ja keskityttiin ummetusoireistoa käsitteleviin kysymyksiin. NMSS:n kysymys 21 ("Onko potilaalla ummetusta (alle kolme ulostuskertaa viikossa)?") on periaatteessa sama kuin NMSQuestin kysymys 5, ja samankaltainen kysymys esiintyy myös Rome III:ssa (kysymys 9), vaikkei siinä kysytäkään suoraan potilaalta onko hänellä ollut ummetusta kuten NMSS:ssa ja NMSQuestissa. WCS:ssa kysytään vain, kuinka usein potilas käy ulostamassa (kysymys 1), ja sen avulla saadaan selville sama asia kuin muissa kyselyissä, eli onko potilaalla ollut alle kolme ulostuskertaa viikossa. NMSQuestin kysymykseen 5 on sisällytetty myös ponnisteleminen ulostamisen aikana, kun taas Rome III:ssa sitä kysytään erikseen (kysymys 11). WCS:ssa tai NMSS:ssa ponnistelemista ei selvitetä. Suoliston epätäydellisestä tyhjenemisestä kysytään kaikissa muissa kyselyissä paitsi NMSS:ssa. Ulostuslääkkeiden tai muun ulostusavun käyttöä kysytään WCS:ssa, ja Rome III:ssa kysytään, onko potilas avustanut ulostamista käsin. NMSQuestissa ja NMSS:ssa ulostusavun käyttöä ei kysytä.

WCS on ainoa tutkituista kyselyistä, jossa kysytään vessassa vietetyn ajan määrää per ulostuskerta (kysymys 5), sekä epäonnistuneiden ulostusyritysten määrää per vuorokausi (kysymys 7). Rome III sisältää muista kyselyistä poiketen myös ripulioireistoon liittyviä kysymyksiä: onko potilas joutunut kipu- tai epämukavuusoireiden alkamisen jälkeen ulostamaan useammin tai ovatko ulosteet olleet löysempiä kuin ennen, ja kuinka usein löysiä ulosteita on esiintynyt viimeisten kolmen kuukauden aikana (kysymykset 5, 7 ja 17). Vain Rome III:ssa esiintyviä kysymyksiä ovat myös onko potilaalla ollut tunnetta ulosteen kulkemisen estymisestä (kysymys 13) ja kuinka usein potilaalla on ollut vaikeuksia rentouttaa peräaukon sulkijaa (kysymys 15).

Kipuoireiden esiintymistä Rome III käsittelee laajemmin kuin WCS. Rome III:ssa kysytään, kuinka usein kipua tai epämukavuutta on esiintynyt vatsan alueella (kysymys 1). Sisällöltään melko samanlainen on WCS:n vatsakivun esiintymisfrekvenssiä käsittelevä kysymys (kysymys 4). Ainoa ero on, että Rome III:ssa kivun esiintymistä kartoitetaan viimeisten kolmen kuukauden ajalta, kun taas WCS:ssa aikaväliä ei ole määritetty. Rome III:ssa kysytään vatsakivun tai epämukavuuden esiintymisfrekvenssin lisäksi sen kestoa (onko kipua ollut vähintään kuusi kuukautta, kysymys 3) ja kivun tai epämukavuuden helpottumisesta ulostamisen jälkeen (kysymys 4). Näitä kysymyksiä ei WCS sisällä. Sen sijaan WCS:n toisessa kipuoireita käsittelevässä kysymyksessä kartoitetaan, kuinka usein kipua on esiintynyt ulostamisen yhteydessä (kysymys 2). NMSS ja NMSQuest eivät sisällä kysymyksiä koskien vatsa- tai ulostamiskipujen esiintymistä.

4.2 Vastuserot potilaiden ja verrokkien välillä

Kyselyihin vastasi yhteensä 144 potilasta ja verrokkia. Vertailtavien ryhmien välillä ei ole merkitseviä eroja keskimääräisessä iässä (PD: 65 v., C: 64 v.) tai sukupuolijakaumassa (naisten osuus PD: 49 %, C: 50 %). Vähintään kaksi kertaa viikossa ulostuslääkkeitä (esim. laksatiiveja) käyttäviä henkilöitä verrokkiryhmään ei sisällynyt lainkaan, potilasryhmään vain kaksi.

Kyselyiden vertailtavuuden parantamiseksi laskettiin Rome III –kyselyn ummetusta käsittelevien kysymysten (kysymykset 9-15) välisumma, jota käytettiin vertailuissa kokonaispistemäärän sijaan. Potilaat olivat saaneet kaikista kyselyistä keskimäärin verrokkeja korkeammat pisteet (Taulukko 2). Myös WCS:n jokaisesta kysymyksestä potilaat olivat saaneet keskimäärin verrokkeja korkeammat pisteet (Taulukko 3). Mann-Whitneyn U-testin mukaan erot olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös Rome III –kyselystä potilaat olivat saaneet tilastollisesti merkitsevästi verrokkeja korkeampia pisteitä lähes kaikista kysymyksistä (Taulukko 4).

	Keskiarvo ± keskihajonta		
	Potilaat	Verrokkit	p-arvo
NMSQuest (kys. 5 ja 7)	0.94±0.80	0.18±0.45	<0,001
NMSS (kys. 21)	2.56±3.62	0.22±0.92	<0,001
WCS-kokonaispisteet	5.94±4.00	2.75±2.48	<0,001
Rome III -välisumma	7.90±5.93	2.81±3.47	<0,001

Taulukko 2. PD-potilaiden ja verrokkien piste-erot kunkin kyselyn osalta.

	Keskiarvo ± keskihajonta		
	Potilaat	Verrokkit	p-arvo
Kys. 1	0.43±0.57	0.11±0.36	<0,001
Kys. 2	0.81±0.83	0.33±0.50	<0,001
Kys. 3	1.43±1.00	0.82±0.79	<0,001
Kys. 4	1.04±0.75	0.76±0.61	0,027
Kys. 5	0.69±0.74	0.29±0.51	<0,001
Kys. 6	0.32±0.62	0.08±0.36	0,003
Kys. 7	0.40±0.52	0.11±0.31	<0,001
Kys. 8	0.82±1.19	0.24±0.82	<0,001

Taulukko 3. PD-potilaiden ja verrokkien keskimääräiset pisteet WCS:n kysymyksistä.

	Keskiarvo±keskihajonta		
	Potilaat	Verrokkit	p-arvo
Kys. 1	1.50±1.71	0.68±1.10	0.002
Kys. 3	0.40±0.49	0.18±0.39	0.003
Kys. 4	1.22±1.47	0.56±1.14	0.001
Kys. 5	0.40±0.76	0.21±0.60	0.042
Kys. 6	0.54±0.99	0.18±0.72	0.001
Kys. 7	0.46±0.80	0.29±0.81	0.040
Kys. 8	1.18±1.33	0.40±0.94	<0.001
Kys. 9	1.00±1.23	0.29±0.68	<0.001
Kys. 10	1.64±1.19	0.75±0.88	<0.001
Kys. 11	2.03±1.29	0.83±0.84	<0.001
Kys. 12	1.40±1.21	0.51±0.86	<0.001
Kys. 13	0.72±1.08	0.15±0.55	<0.001
Kys. 14	0.39±0.83	0.18±0.61	0.045
Kys. 15	0.72±1.01	0.08±0.33	<0.001
Kys. 16	0.50±0.50	0.22±0.42	0.001
Kys. 17	0.79±0.86	0.78±0.84	0.907

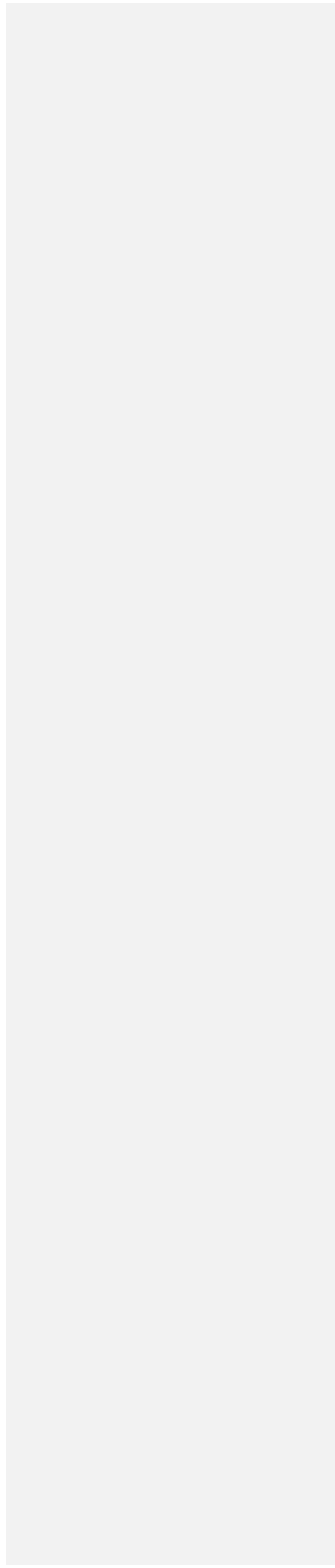
Taulukko 4. PD-potilaiden ja verrokkien keskimääräiset pisteet jokaisen Rome III -kyselyn kysymyksen osalta erikseen.

Potilaiden NMSQuest-kokonaispistemäärästä keskimäärin 9,9 % oli peräisin distaalisen GI-kanavan toimintaan liittyvistä kysymyksistä, kun taas vastaavasti verrokeilla osuus kokonaispisteistä oli 7,5 %. Potilailla NMSS:n kokonaispisteistä taas 5,3 % tuli distaalisen GI-kanavan toimintaan liittyvästä kysymyksestä, ja verrokeilla vastaavasti 1,8 %.

Verrokeista 4 ja potilaista 18 täytti ärtyvän suolen oireyhtymän diagnostiset kriteerit Rome III –kriteeristöllä arvioituna. WCS:n tulkintakriteerien perusteella ummetuksesta ei kärsinyt yksikään tutkittavista, sillä kenenkään kokonaispistemäärä ei ollut ≥ 15 .

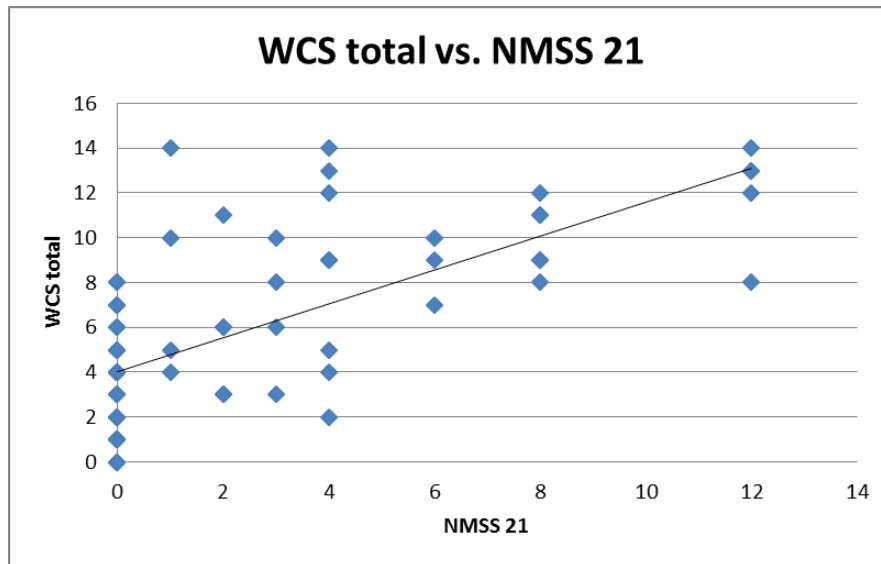
4.2.1 Erot kyselyiden suorituskyvyssä Parkinson-potilailla

Spearmanin korrelaatio oli selvästi positiivinen PD-potilaiden NMSS:n kysymyksen 21 pisteiden ja WCS:n kokonaispisteiden, sekä NMSS:n kysymyksen 21 ja jokaisen WCS:n kysymyksen kanssa erikseen (Taulukko 5, Kuva 1). Korrelaatio oli vahvin kysymysten 1, 6, 7 ja 8 kanssa, ja heikoin kysymysten 2 ja 4 kanssa. Mann-Whitneyn U-testin mukaan korrelaatio oli tilastollisesti merkitsevä kaikkien kysymysten osalta.



	NMSS kys. 21	
	Spearmanin R	p-arvo
WCS yhteispisteet	0.668	<0.001
WCS kys. 1	0.569	<0.001
WCS kys. 2	0.393	<0.001
WCS kys. 3	0.427	<0.001
WCS kys. 4	0.183	0.028
WCS kys. 5	0.417	<0.001
WCS kys. 6	0.622	<0.001
WCS kys. 7	0.681	<0.001
WCS kys. 8	0.774	<0.001

Taulukko 5. PD-potilaiden NMSS:n kysymyksen 21 ja WCS:n pisteiden välinen korrelaatio.



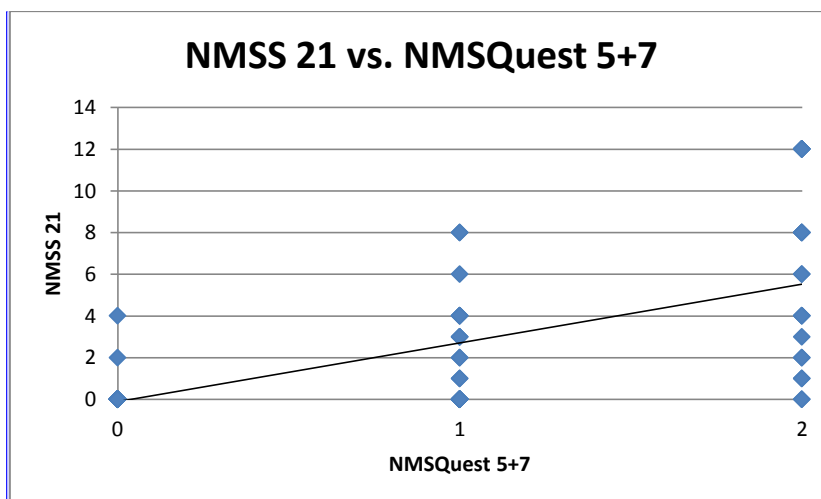
Kuva 1. Keskimäärin PD-potilaiden WCS-kokonaispisteet nousevat suoraan verrannollisesti NMSS:n kysymyksen 21 pisteiden noustessa.

PD-potilaita, jotka olivat saaneet NMSS:stä 0 pistettä, mutta epäjohtonmukaisesti WCS:sta > 0 pistettä, oli 33 kpl. Heidän WCS-kokonaispisteidensä keskiarvo oli 3.79 ± 2.14 pistettä, eli vähemmän kuin PD-potilailla keskimäärin (keskiarvo 5.94 ± 4.00 pistettä). Kyseisistä potilaista suurin osa oli saanut pisteitä kysymyksistä 2, 3 ja 4, eli juuri niistä kysymyksistä, joiden korrelaatio NMSS:n kysymyksen 21 kanssa oli heikoin. Harvimminkin kyseiset potilaat olivat saaneet pisteitä parhaiten NMSS:n kysymyksen 21 pisteiden kanssa korreloivista kysymyksistä 1, 6, 7 ja 8. Kysymykseen 8 ("Kuinka kauan olette kärsineet ummetuksesta?") 4 potilasta oli vastannut jotain muuta kuin "< vuosi tai minulla ei ole ummetusta", vaikka oli vastannut NMSS:n kysymykseen 21 ("Onko

potilaalla ummetusta?) 0 eli "ei oiretta". Yksikään tämän joukon PD-potilaista ei käyttänyt ulostuslääkkeitä tai muuta ulostusapua. PD-potilaita, jotka olisivat saaneet WCS:sta nolla pistettä, mutta NMSS:n kysymyksestä 21 > 0 pistettä, ei ollut.

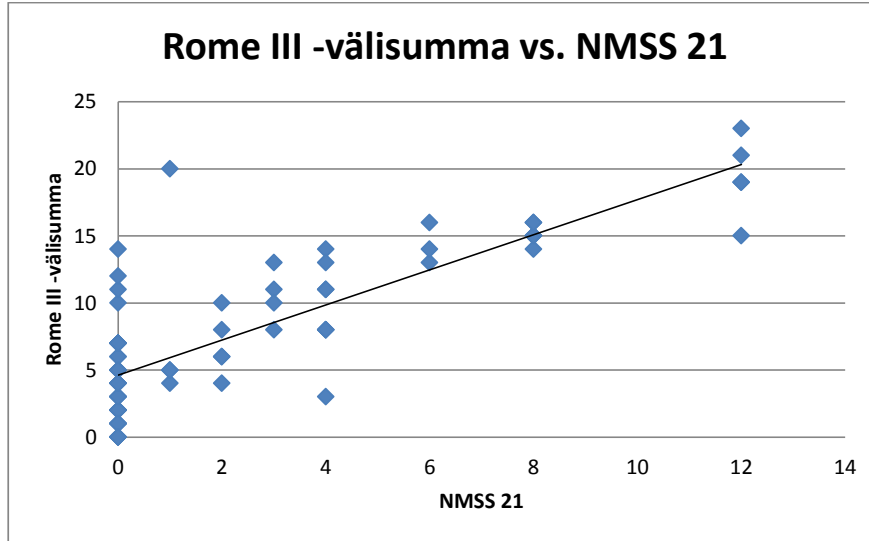
PD-potilaita, jotka olivat saaneet WCS:sta korkeat pisteet (kokonaispisteet ≥ 10), mutta epäjohdonmukaisesti NMSS:n kysymyksestä 21 alle puolet maksimimäärästä (< 6), löytyi 7 kappaletta. He olivat kuitenkin saaneet keskimäärin muita korkeammat pisteet sekä NMSS:n kysymyksestä 21 että WCS:sta (keskiarvot WCS: 12.0 ± 1.60 pistettä ja NMSS kysymys 21: 2.71 ± 1.28 pistettä, kun taas muilla potilailla vastaavat luvut olivat WCS: 5.29 ± 3.59 ja NMSS kysymys 21: 2.53 ± 3.76 pistettä). Kyseisen joukon potilaat olivat saaneet keskimäärin lähes kaikista kysymyksistä vähintään yhden pisteen. Kaikki seitsemän olivat vastanneet WCS:n kysymyksiin 2, 3, 4, 7, ja 8 jotain muuta kuin 0 ("ei koskaan" tms.) ja kysymyksiin 1, 5 ja 6 oli vastannut viisi seitsemästä jotain muuta kuin 0.

NMSS:n ja NMSQuestin tulokset olivat PD-potilailla samansuuntaisia. Heidän NMSS:n kysymyksen 21 pisteensä nousevat suoraan verrannollisesti NMSQuest-kysymysten 5 ja 7 pistesumman noustessa (Kuva 2). Lisäksi PD-potilaiden Rome III:n ummetusvälisumman ja NMSS:n kysymyksen 21 pisteiden välillä oli havaittavissa selvä positiivinen korrelaatio (Spearmanin R: 0.695, $p < 0.001$) (Kuva 3).



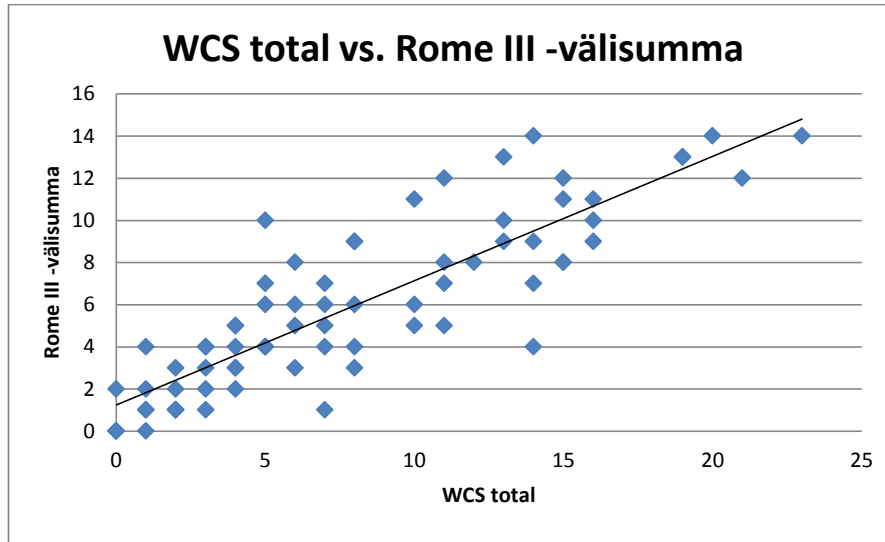
Kuva 2. Keskimäärin PD-potilaiden NMSS:n kysymyksen 21 pisteet nousevat NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pistesumman noustessa.

Kommentti [SF1]: tämä on jotenkin ihan irrallaan, pitäisi paremmin integroida muuhun tekstiin



Kuva 3. PD-potilaiden Rome III:n ummetus-välisumma nousee NMSS:n kysymyksen 21 pisteiden noustessa.

PD-potilaita, jotka olivat saaneet NMSS:n kysymyksestä 21 nolla pistettä, mutta epäjohdonmukaisesti Rome III -välisummasta > 0 pistettä, oli 33 kpl. Heidän Rome III:n pisteidensä keskiarvo oli 4.76 ± 3.28 pistettä. He olivat siis saaneet vähemmän pisteitä kuin koko PD-potilasryhmä keskimäärin (potilaiden keskiarvo oli 7.97 ± 5.81 pistettä). Kyseessä olivat pitkälti samat henkilöt, jotka olivat saaneet WCS:sta pisteitä, vaikka heidän NMSS:n kysymyksen 21 pisteensä olivat 0 (poikkeuksena yksi potilas). Suurin osa näistä potilaista oli saanut pisteitä Rome III:n kysymyksistä 1, 10, 11, 12 ja 17. Potilaita, joiden Rome III -välisumma olisi ollut nolla, mutta jotka olisivat saaneet NMSS:n kysymyksestä 21 pisteitä, joukossa ei ollut. Korrelaatio oli PD-potilaiden Rome III:n ummetus-välisumman ja WCS:n yhteispistemäärien osalta selvästi positiivinen (Spearmanin R: 0.826, $p < 0.001$; Kuva 4).

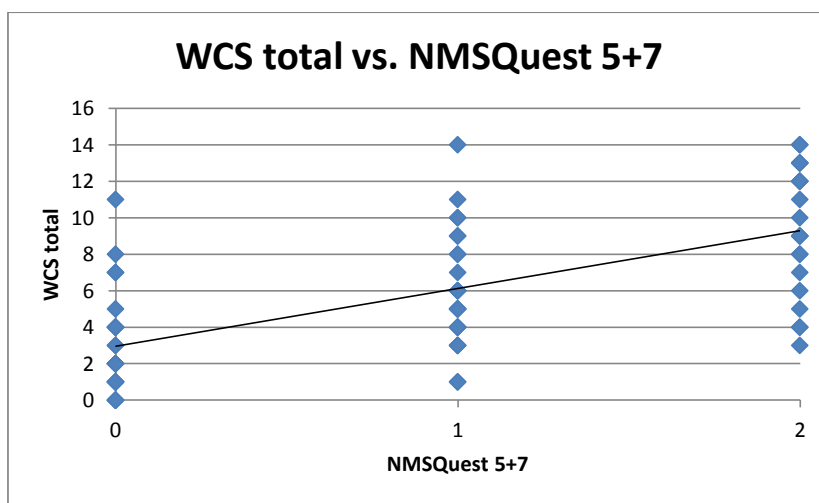


Kuva 4. Keskimäärin PD-potilaiden WCS-kokonaispisteet nousevat suoraan verrannollisesti Rome III -välisumman noustessa.

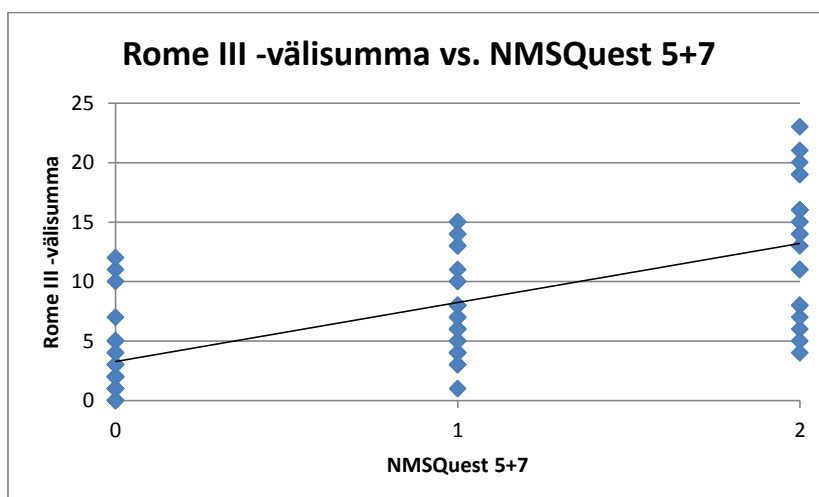
PD-potilaiden joukosta löytyi yksi potilas, jolla WCS:n yhteispistemäärä oli nolla, mutta jonka Rome III -välisumma oli epä johdonmukaisesti > 0 pistettä. Kyseinen potilas oli saanut Rome III:n kysymyksestä 11 ("Viime 3 kk aikana kuinka usein joudutte ponnistamaan ulostamiseksi?") yhden pisteen vastauksella "joskus". Toinen potilas oli saanut WCS:sta pisteitä, vaikka hänen Rome III -välisummansa oli nolla. Potilas oli saanut WCS:n kysymyksistä 3 ("Tuntuuko, että suolisto ei tyhjene kunnolla?") ja 4 ("Onko teillä vatsakipuja?") molemmista yhden pisteen vastaamalla molempiin "harvoin".

Sekä PD-potilaiden WCS-yhteispisteet että Rome III -välisumma nousevat NMSQuest-kysymysten 5 ja 7 pistesumman noustessa (Kuvat 5 ja 6). PD-potilaita, jotka eivät olleet saaneet NMSQuestin kysymyksistä 5 ja 7 pisteitä, mutta olivat epä johdonmukaisesti saaneet pisteitä WCS:sta, Rome III:sta tai NMSS:n kysymyksestä 21, löytyi 22 kappaletta. Heidän pisteidensä keskiarvot olivat WCS:sta 3.41 ± 2.69 pistettä, Rome III:sta 3.91 ± 3.27 pistettä ja NMSS:n kysymyksestä 21 0.27 ± 0.91 pistettä. Koko PD-potilasjoukon vastaavat keskiarvot olivat WCS: 5.94 ± 4.00 pistettä, Rome III -välisumma: 7.90 ± 5.93 pistettä ja NMSS kysymys 21: 2.56 ± 3.62 pistettä. WCS:n ja varsinkin Rome III:n pisteet olivat siis vertailujoukossa keskimääräistä alemmat. Vertailujoukosta vain 2 PD-potilasta oli saanut NMSS:n kysymyksestä 21 pisteitä (2

pistettä ja 4 pistettä). He olivat saaneet pisteitä myös Rome III:sta ja WCS:sta. Yksi vertailujoukon PD-potilaista ei ollut saanut yhtään pistettä myöskään WCS:sta. Muilla vertailujoukon PD-potilailla WCS-pisteet tulivat useimmin kysymyksistä 3 ja 4, jotka käsittelivät suoliston epätäydellistä tyhjenemistä ja vatsakivun esiintymistä. Yksi vertailujoukon PD-potilaista ei ollut saanut Rome III:sta lainkaan pisteitä. Muuten vertailujoukossa PD-potilaat olivat saaneet pisteitä enimmäkseen Rome III:n kysymyksistä 10, 11 ja 17. Heillä on siis ollut kovia ulosteita, ovat joutuneet välillä ponnistelemaan ja välillä ulosteet ovat olleet löysiä.



Kuva 5. Keskimäärin PD-potilaiden WCS-yhteispisteet nousevat NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pistesumman noustessa.



Kuva 6. Keskimäärin PD-potilaiden Rome III ummetus-välisumma nousee NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pistesumman noustessa.

Potilaita, jotka eivät olisi saaneet WCS:sta lainkaan pisteitä, mutta NMSQuestin kysymyksistä 5 ja 7 pistemäärä olisi ollut epäjohdonmukaisesti > 0 , ei ollut lainkaan. Myöskään sellaisia potilaita, joiden Rome III -välisumma olisi ollut 0, mutta NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pistemäärä > 0 , ei löytynyt. Sen sijaan sellaisia potilaita, jotka eivät olleet saaneet pisteitä NMSS:n kysymyksestä 21, mutta NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pistemäärä oli > 0 , löytyi 15 kappaletta. Kyseiset potilaat olivat saaneet pisteitä myös Rome III:stä ja WCS:sta.

4.3 Kyselyiden aiempi käyttö Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa

NMSQuestia ja NMSS:aa on käytetty Parkinson-potilailla paljon, ja muutamassa tutkimuksessa niitä on käytetty yhdessä. Muun muassa NMS:ien määrän yhteyttä taudin etenemiseen, potilaan ikään ym. seikkoihin, sekä potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun on tutkittu paljon näiden kyselyiden avulla. Esimerkiksi [Raggi et al.](#) ovat tutkineet yhteyksiä NMS:ien määrän, Parkinsonin taudin vaikeusasteen ja sen aiheuttaman disabiliteetin, potilaiden raportoiman elämänlaadun sekä heidän lääkkeidenkäyttönsä välillä. Tutkimuksesta julkaistiin kaksi artikkelia, joista toinen paneutui enimmäkseen NMS:ien esiintymisen ja potilaiden elämänlaadun yhteyteen (15,16). Tutkimuksessa potilailla esiintyvien NMS:ien määrää kartoitettiin NMSQuestin avulla, ja todettiin potilaan terveyteen liittyvän elämänlaadun laskevan NMS:ien määrän kasvaessa. Myös Breen ja Drutyte ovat tutkineet samaa kyselyä käyttäen NMS:ien yhteyttä elämänlaatuun ja muihin tekijöihin (17). NMSQuestia käytettiin lisäksi tutkittaessa sitä, kuinka iso osa potilaista jättää ilmoittamatta kokemistaan NMS:ista terveydenhuollon ammattilaisille (4). NMS:ien tai jonkin tietyn NMS:n prevalenssia on tutkittu NMSQuestin avulla erilaisissa PD-potilasryhmissä monessa maassa (18-21), ja muun muassa kyselyn uniongelmia kartoittavan osion käyttökelpoisuus näiden oireiden havaitsemisessa on validoitu erikseen (22).

Kommentti [SF2]: jossain pitää olla vielä se varsinainen viite (numero)

NMSQuestia on käytetty myös hoidon vaikutusten tutkimiseen, esim. aivojen syvien osien sähköstimulaatiohoidon vaikutuksia NMS:ien esiintymiseen ja todettiin niiden vähentyneen hoidon jälkeen (23).

NMSS:n käyttötarkoitukset ovat olleet hyvin samanlaisia kuin NMSQuestin. Martinez-Martin et al. tutkivat NMS:ien yhteyttä elämänlaatuun ensimmäistä kertaa NMSS:n avulla (3). Myös muita elämänlaatuun liittyviä tutkimuksia on NMSS:n avulla tehty (24,25). Kyselyä on käytetty kartoitettaessa NMS:ien esiintymisen yhteyttä aikaan, joka on kulunut taudin alkamisesta (26), sekä etsittäessä sukupuolikohtaisia eroja erilaisten NMS:ien esiintymisessä (27). Lisäksi NMSS:n avulla on tutkittu, mitkä NMS:ista ovat ominaisia vain PD:lle, ja mitä taas esiintyy osana normaalia vanhenemista (28) tai pitkäaikaisen neurologisen sairauden aikana (29). Eräässä tutkimuksessa taas selvitettiin dopaminergisen lääkehoidon vaikutuksia NMS:iin, ja todettiin sen olevan melko tehoton hoitomuoto NMS:ien suhteen (30). Toinen lääkehoidon vaikutuksia selvittävä tutkimus koski rotigotiinin vaikutuksia NMS:iin (31). Tässä tutkimuksessa taas oireiden todettiin vähentyneen lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Tutkijat olivat lisänneet NMSS:een kaksi omaa kysymystä, mutta eivät uskoneet niiden juuri vaikuttaneen lopputulokseen. Ainoa tutkimus, jossa NMSS:a oli käytetty, ja jossa oli paneuduttu tarkemmin vain joidenkin NMS:ien esiintymiseen, selvitti hajuaistin toiminnanhäiriöiden esiintymisen yhteyttä erilaisiin dysautonomiaoireisiin, muun muassa pupillin toiminnanhäiriöihin (32). Hakutuloksiin sisältyi lisäksi kaksi tutkimusta, joissa on käytetty sekä NMSQuestia että NMSS:a. Molemmissa selvitettiin NMS:ien prevalenssia tietyssä PD-potilaiden joukossa; toisessa tutkittavana oli joukko egyptiläisiä potilaita (33), toisessa taas potilaat olivat meksikolaisia (34).

Parkinson-tutkimuksia, joissa on käytetty Rome III –kyselyä tai WCS:a löytyi hyvin vähän. WCS:n kohdalla osasyynä voi olla se, että kyselyllä on useita nimityksiä. Hakuun sisällytettiin myös WCS:n muut tiedossa olleet nimitykset, mutta silti löytyi vain yksi tutkimus, jossa kyselyä oli käytetty PD-potilailla (35). Kyseisessä tutkimuksessa kysely esiintyi nimellä Cleveland Constipation Score, ja siinä verrattiin erilaisten GI-oireiden esiintymistä PD-potilaiden ja normaalien kontrollien välillä. Tutkimuksessa WCS oli liitetty osaksi suurempaa, yhteensä 33 kysymystä sisältävää kyselyä. Kyselyn tulosten perusteella ummetuksesta kärsi 7 % PD-potilaista ja 0 % verrokeista (tutkittavan

kokonaispistemäärä >15). Pistemäärät jäivät suurimmalla osalla tutkittavista alhaisiksi, mutta PD-potilaiden pisteet olivat keskimäärin korkeammat. Ummetus siis oli tässäkin tutkimuksessa yleisempää PD-potilasryhmässä. Tutkijat kokivat WCS:n sopivan hyvin käytettäväksi PD-potilailla, sillä sen kysymykset käsittelevät PD-potilailla usein esiintyviä oireita, kuten ummetusta, kipua ja ulostusvaikeuksia.

Rome III:a taas oli käytetty kahdessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä Lebouvier et al. ottivat PD-potilaiden paksusuolen limakalvosta koepaloja ja tutkivat, korreloiko Lewyn kappaleiden ja Lewyn neuriittien määrä GI-oireiden ja neurologisten oireiden kanssa (36). Rome III -kyselyä käytettiin GI-oireiden kartoittamiseen, ja kysymysten 9-14 avulla laskettiin pistemäärä, jota käytettiin kroonisen ummetuksen vaikeusasteen mittarina. Lisäksi kyselyyn liittyvää kriteeristöä käytettiin ummetuksen diagnosointiin. Toisessa tutkimuksessa selviteltiin, onko PD-potilaiden suolistossa tulehdustila (37). Rome III -kyselyä käytettiin jälleen GI-oireiden kartoittamiseen.

Hakutuloksiin sisältyi myös kaksi tutkimusta, joissa PD-potilaita oli tutkittu Rome-kriteeristön ensimmäisen version avulla (Rome I -kriteeristö). Ensimmäisessä Kaye et al. olivat selvittäneet ummetuksen esiintymistä PD-potilailla terveisiin kontrolleihin verrattuna (38). Tutkimusta varten oli muodostettu kolmiosainen kysely, jonka ensimmäinen kysymys ummetusoireiden esiintymisestä pohjautui Rome-kriteeristössä mainittuihin neljään ummetuksen oireeseen. Toisessa tutkittiin demografisten, ravinnollisten yms. tekijöiden yhteyttä ummetusoireiden esiintymiseen PD-potilailla ja kontrolleilla (39). Rome-kriteeristöä käytettiin ummetuksen objektiiviseen arviointiin.

5 Pohdinta

5.1 Tulosten vertailtavuus: kyselyiden päällekkäisyydet ja erot

Potilaiden kannalta miellyttävimpiä käyttää ovat varmastikin NMSQuest ja WCS. NMSQuest ei vaadi yhtä tarkkaa pohdiskelua kuin esim. NMSS, sillä siinä on vain kaksi yksinkertaista vastausvaihtoehtoa. WCS taas sisältää niin vähän kysymyksiä, ettei potilas ehdi väsyä täyttäessään kyselyä. Vaikka NMSS ei olekaan suunniteltu

ensisijaisesti potilaan vaan lääkärin täytettäväksi, kysely on sen verran yksikertainen täyttää, ettei tämä seikka luultavasti ole tuottanut potilaille ongelmia. Jos NMSQuestista ja NMSS:sta rajataan käytettäväksi vain ruuansulatuskanavan toimintaa käsittelevät kysymykset, ne eivät ole sen rasittavampia kuin WCS, mutta ainakin NMSS:n kohdalla kerätyn tiedon määrä jää hyvin pieneksi. Rome III ja NMSS kokonaisuutena sisältävät melko paljon kysymyksiä, ja jokaiseen kysymykseen on useita vastausvaihtoehtoja. Tutkittava ei välttämättä jaksa tällöin vastata jokaiseen kysymykseen huolellisesti, mikä voi johtaa virheellisiin tutkimustuloksiin. Tämä on hyvä ottaa huomioon, jos tutkimuksessa käytetään useita kyselyitä yhdessä.

Toisaalta, mitä enemmän kyselyssä on vastausvaihtoehtoja, sitä tarkemmin tutkittavat pystyvät gradeeraamaan vastauksensa. Jos kysymykseen on useampi vastausvaihtoehto, erot tutkittavien välillä voidaan tarkemmin arvioida, kuin silloin jos kysymykseen voi vastata esimerkiksi vain ”kyllä” tai ”ei”. Vastausteknisesti NMSQuest on kaikkein yksinkertaisin; kysytään, onko oiretta esiintynyt kuukauden sisään vai ei. Muissa kyselyissä valitaan vastausvaihtoehto sen mukaan, kuinka usein oiretta on esiintynyt. NMSS:ssä arvioidaan oireen esiintymisfrekvenssin lisäksi myös sen vaikeusaste, joten NMSS tuottaa tässä mielessä yksittäisistä oireista kaikkein yksityiskohtaisinta tietoa.

Ummetus on yleinen Parkinson-potilailla esiintyvä NMS (13), tosin se on kohtalaisen yleistä myös muun väestön keskuudessa tässä ikäluokassa (40). Ummetusoireiden yleisyydessä on havaittavissa kuitenkin selkeä ero, kun verrataan niiden esiintymistä PD-potilailla ja verrokeilla (38). Ummetus onkin ainoa seikka, jonka esiintymistä kysytään jokaisessa kyselyssä, joko suoraan tai ulostusfrekvenssin kautta. Ummetusoireita käsittelee ylipäätään suurin osa kaikkien kyselyiden suolen toimintaa käsittelevistä kysymyksistä.

Rome III sisältää enemmän kysymyksiä kuin WCS, ja se on suunniteltu useamman eri sairauden oireiden kartoittamiseen. Siitä huolimatta että WCS sisältää vähemmän kysymyksiä, sen avulla saadaan selville melko suuri osa samoista asioista kuin Rome III:lla, sillä molemmat sisältävät samat ummetusoireistoa ja vatsakipua käsittelevät peruskysymykset. Tutkimuksissa, joissa ei spesifisesti haluta tutkia ummetuksen

esiintymistä, Rome III:n kysymysten monipuolisuus ja yksityiskohtaisuus on etu. WCS:ssa selvitetään potilaiden ulostuslääkkeiden käyttö, mikä on hyvä, sillä jos lääkitystä ei ota huomioon, voi päätyä virheellisiin tutkimustuloksiin. Rome III sisältää joitain kysymyksiä, joita WCS:sta ei löydy, mutta sama pätee myös toisin päin. WCS:n sisältämät kysymykset kartoittavat lähinnä ummetuksen vaikeutta, kun taas Rome III:ssa kartoitetaan ripulioireita sekä mahdollisten ulostusvaikeuksien ja kipujen muita, ummetukseen liittymättömiä syitä.

NMSQuestin ja NMSS:n heikkous suoliston toiminnan kartoittamisessa on niiden suoliston toimintaan liittyvien kysymysten vähäisyys; NMSQuest sisältää niitä kolme ja NMSS yhden. NMSQuestissa esiintyvä, mutta NMSS:n ruuansulatuskanava-alaosiosta puuttuva ulostusinkontinenssia käsittelevä kysymys ei ole kovin käyttökelpoinen, sillä tätä oiretta on todettu esiintyvän kontrolliryhmässä jopa enemmän kuin potilailla (13). NMSQuest on ainoa tutkituista kyselyistä, jossa ulostusinkontinenssin esiintymistä kysytään. Toinen NMSS:sta puuttuva kysymys, joka käsittelee suolen epätäydellisen tyhjenemisen tunnetta, sen sijaan on erottelukyvyltään käyttökelpoisempi ja se esiintyy myös WCS:ssa ja Rome III:ssa.

NMSS:aa pisteytettäessä lasketaan erikseen myös alaosioiden kokonaispistemäärät, mikä on etu ainakin potilastyössä, sillä ne auttavat asettamaan elinjärjestelmän järjestykseen oireiden vakavuuden ja niiden esiintymisfrekvenssin mukaan. Suoliston toimintaa kartoitettaessa tällä ei kuitenkaan ole käytännössä merkitystä. NMSQuestilla voidaan tutkia, mitä NMS:ia potilaalla on ollut viimeisen kuukauden sisään, kun taas NMSS toimii NMSQuestin jatko-osana kartoittaen kuinka usein oireita on ollut ja mikä on ollut niiden vaikeusaste. NMS:ia tutkittaessa NMSS auttaa siis painottamaan NMSQuestin tuloksia, sillä sen avulla voidaan erottaa toisistaan usein esiintyvät, lievemmat oireet (esim. väsymys) ja harvoin esiintyvät mutta vakavammat oireet (esim. hallusinaatiot). Molempia kyselyitä voidaan käyttää myös erikseen. NMSS:n avulla on helpompi seurata esimerkiksi hoidon vaikutuksia NMS:iin, sillä sen tulokset kertovat myös sen, jos oireet ovat lievittyneet tai niitä esiintyy harvemmin. NMSQuestin pistemäärässä hoidon vaikutukset taas näkyvät vain silloin, jos jokin NMS on kokonaan kadonnut.

NMSQuestissa ja NMSS:ssa kysytään, onko potilaalla ollut kuukauden sisään äkillisiä painonmuutoksia, jotka eivät johdu muutoksista ruokavaliossa. Kysymys on siinä mielessä hyvä, että potilaan paino laskee, jos esim. ravintoaineiden imeytyminen suolistosta heikkenee. Suoliston toiminnan kannalta epäolennaisia ovat kysymykset nielemisvaikeuksien esiintymisestä ja haju- ja makuaistin muutoksista, mutta toisaalta niiden vastaukset kertovat omalta osaltaan painonmuutoksen syistä. Jos nieleminen on vaikeaa eikä ruoka maistu, syöminen jää herkästi vähemmälle ja potilas laihtuu. Lisäksi edellä mainitut oireet kuuluvat yleisimpiin Parkinson-potilaille tavattaviin ei-motorisiin oireisiin, joten tutkittaessa Parkinson-potilaiden suolen toimintaa voivat nämä kysymykset tuoda tarpeellista lisätietoa potilaan mahdollisten painonmuutosten syistä. Toisaalta painonmuutos on niin epäspesifinen oire, ettei sen kysyminen suoliston toimintaa kartoitettaessa ole välttämättä mielekästä, sillä jos muutoksia on esiintynyt, ei niiden voida suoraan katsoa johtuvan suoliston toiminnanhäiriöstä.

WCS:n maksimipistemäärä on 30 eli sama kuin NMSQuestin, mutta koska kyselyiden kysymyskombinaatio on hyvin erilainen, tutkittavien pistemääriä ei voida suoraan verrata toisiinsa. NMSQuestin ja NMSS:n pisteytys toimii eri tavalla, minkä vuoksi NMSS:n maksimipistemäärä on paljon suurempi kuin NMSQuestin. Tämän vuoksi niidenkin tulosten vertailu on vaikeaa, vaikka kyselyt toimivat toisiaan täydentäen. Rome III taas eroaa muista kyselyistä melko paljon sekä kysymyskombinaationsa että maksimipistemääränsä osalta, minkä vuoksi kyselyiden absoluuttisten pistemäärien vertailu ei ole järkevää. Suhteellisten pistemäärien vertailusta taas voi olla hyötyä, jos ottaa huomioon NMSQuestista ja NMSS:sta vain ne kysymykset, jotka liittyvät suoliston toimintaan.

WCS kuvaa tarkkaan ummetuksen eri aspekteja, kun taas NMSQuest ja NMSS kuvaavat useiden eri vaivojen esiintymistä. NMSS:n tulokset yksittäisten vaivojen suhteen ovat tarkempia kuin NMSQuestin, mutta siinä on vähemmän distaalisen GI-kanavan oireisiin liittyviä kysymyksiä, joten se ei kartoita koko suoliston toimintaa edes siinä määrin kuin NMSQuest. Rome III on kyselyistä suoliston osalta laaja-alaisin, ja se myös kartoittaa vaivat tarkasti yksityiskohtaisilla kysymyksillä.

NMSQuestin ja NMSS:n oireiden kartoitusaikaväli on melko lyhyt, mikä on hyvä, sillä potilas ei välttämättä muista onko hänellä esiintynyt jotakin oiretta esimerkiksi viisi kuukautta sitten vai ei. Kuukausi on sen verran lyhyt ajanjakso, että sen tapahtumat vielä muistaa kohtuullisen hyvin, mutta myös sen verran pitkä, että saadaan kohtalaisen hyvä kuva potilaan normaalista elämästä. Rome III:ssa taas selvitetään oireita pidemmältä aikaväliltä, mikä altistaa tutkimuksen virheille, vaikkakin onnistuessaan antaa kattavamman kuvan potilaan oireistosta. WCS on kyselyistä aikavälin suhteen suurpiirteisempi; potilasta pyydetään arvioimaan noin 5-10 vuoden tarkkuudella, kuinka pitkään hänellä on ollut ummetusta.

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin Rome III:n, NMSQuestin ja NMSS:n soveltuvuutta ummetuksen ja muiden dysautonomiaoireiden kartoittamiseen PD-potilailla, vain NMSQuest arvioitiin suositeltavaksi dysautonomian ja NMS:ien kartoittamiseen (5). WCS:aa tutkimuksessa ei arvioitu. Tutkimuksessa ”suositeltavan” kyselyn kriteereiksi oli määritetty sisällön validius, kyselyn luotettavuus, sensitiivisyys ja käyttö muissakin kuin kyselyn kehittäneiden kliinisissä tutkimuksissa. Kyselyn tuli olla tutkittu toimivaksi kliinisillä kokeilla. NMSQuestin käytettävyys PD-potilailla oli todettu hyväksi, minkä lisäksi kyselyä oli jo käytetty muissakin kliinisissä kokeissa. Kysymykset arvioitiin helposti ymmärrettäviksi ja kysymysten erottelukyky hyväksi. NMSQuest arvioitiin myös helppokäyttöiseksi ja vaivattomaksi. NMSS arvioitiin hiukan vaikeammaksi pisteytyksen ja täyttämisen osalta, mutta muuten kyselyn katsottiin olevan NMSQuestin veroinen. Ainoa syy, miksei NMSS saavuttanut tässä tutkimuksessa ”suositeltavan” kriteereitä oli se, ettei NMSS:aa oltu tällöin vielä käytetty muissa kliinisissä tutkimuksissa. Koska Rome III:a ei oltu validoitu PD-potilailla, yhtäkään spesifisesti ummetusoireiston kartoittamiseen täydellisesti soveltuvaa kyselyä tässä tutkimuksessa ei löydetty. Tutkimuksessa todettiin, että ummetusta ja muita dysautonomiaoireita tässä potilasjoukossa tutkiessa tulisi näiden oireiden esiintymistä arvioida kliinisin mittauksin, kunnes yksityiskohtaisempia kyselyitä saadaan validoitua tai kehitettyä.

Toisessa tutkimuksessa oli verrattu NMSQuestin, NMSS:n ynnä muiden kyselyiden käyttökelpoisuutta ortostaattisen hypotension arvioimisessa (6). WCS:aa tai Rome III:a tässä tutkimuksessa ei arvioitu. Tässäkin tutkimuksessa NMSQuestin eduksi mainittiin

helppo pisteytys, mutta kyselyn huono puoli artikkelin mukaan oli, ettei kyselyssä oireita voi pisteyttää niiden vaikeusasteen mukaan. Tästä huolimatta NMSQuestin arvioitiin olevan käyttökelpoinen ortostaattisen hypotension seulonnassa. NMSS:n eduiksi katsottiin suhteellisen helppo pisteytys, sekä se että kyselyn avulla voidaan seurata esimerkiksi hoidon vaikutuksia oireisiin. Kyselyn heikkoudeksi tässäkin tutkimuksessa katsottiin, ettei NMSS:aa oltu tällöin vielä käytetty muissa kuin sen kehittäjien tutkimuksissa.

WCS:n käyttökelpoisuutta ummetuksen arvioinnissa verrattuna muihin kyselyihin on myös tutkittu (10). Tässä tutkimuksessa käytettävyyttä ei kuitenkaan arvioitu PD-potilaiden, vaan perusterveiden aikuisten ummetuksen arvioinnissa. Tutkimuksessa WCS kulki nimellä Constipation Scoring System (CSS). Sen eduiksi katsottiin hyvät validiteettitutkimukset (ei PD-potilailla), mutta heikkoudeksi oli mainittu se, ettei kyselyn luotettavuutta tai herkkyyttä muutoksille potilaan tilassa ollut tutkittu. Tutkimuksessa kysymysten relevanssia arvioitiin vertaamalla niiden sisältöä Rome III – kriteeristöön. WCS:n ei katsottu sisältävän kysymyksiä koskien kaikkia Rome III – kriteeristön ummetuskriteerejä, mutta kysymysten validiteetti arvioitiin hyväksi. WCS arvioitiin myös helppokäyttöiseksi sekä lääkärin että potilaan kannalta. Tutkimuksessa huomautettiin, että kyselyn lyhyys voi heikentää sekä kyselyn sensitiivisyyttä että sen spesifisyyttä. Lisäksi arvioitiin, että lisätutkimuksille olisi tarvetta, jotta saataisiin kehitettyä parempia kyselytutkimuksia ummetuksen arviointiin aikuisilla.

5.2 Vastuserot potilaiden ja verrokkien välillä

Keskeisiä kysymyksiä eri kyselytutkimusten käytettävyyttä arvioitaessa olivat kyselyiden kyky havaita eroja potilaiden ja verrokkien välillä sekä kyselyiden erot Parkinson-potilaiden suoliston toiminnan kartoittamiskyvyssä. Keskimääräisten pisteiden perusteella kaikki kyselyt onnistuivat luomaan tilastollisesti merkitsevän eron vertailtavien ryhmien välille. NMSS:aa arvioitiin vain yhden kysymyksen osalta, joten sen sensitiivisyys jäi heikommaksi kuin useampien kysymysten osalta analysoitujen kyselyiden. Tutkittavalta kysytään suoraan, onko hänellä ollut ummetusta, ja ummetus

oli kysymyksessä määritelty alle kolmeksi ulostuskerraksi viikossa. PD-potilaiden vastauksissa oli vaihtelua, mutta keskimäärin pisteet jäivät melko alhaisiksi. Potilasjoukossa ilmeni silti verrokkeja selkeästi korkeampia pistemääriä. Monesti tutkittavat eivät muista tarkkaan, kuinka usein he käyvät viikon aikana ulostamassa, eivätkä välttämättä osaa mieltää kaikkia oireitaan ummetuksen aiheuttamiksi, varsinkin jos oireilu on ollut suhteellisen lievää. Jos tutkittavalta tiedustellaan suoraan, onko hänellä ollut ummetusta, potilas voi vastata ei, vaikka ummetusoireita (esim. tunnetta suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä) olisikin esiintynyt jonkin verran.

WCS:n kysymyksissä suurin ero PD-potilaiden ja verrokkien välillä oli kysymysten 2, 3 ja 8 pisteissä. Pienin ero oli kysymysten 4 ja 6 pisteissä. Kysymykset 2, 3 ja 8 käsittelivät ulostamiseen liittyvää kipua, tunnetta suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä ja ummetuksen kestoa. Kysymykset 4 ja 6 taas käsittelivät vatsakivun esiintymistä ja ulostusavun käyttöä. Vatsakipu on melko epäspesifinen oire ja sitä voi esiintyä myös monen muun vaivan kuin ummetuksen yhteydessä, kun taas ulostuskipu ja tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä ovat ummetukselle spesifimpiä oireita. Ulostusavun käyttö ei tutkittavien joukossa ollut ylipäätään kovin tavallista, minkä vuoksi piste-erokin mahdollisesti jäi pienemmäksi.

Myös Rome III –kysely onnistui luomaan selvän, tilastollisesti merkitsevän eron tutkittavien ryhmien välille. PD-potilaat saivat keskimäärin jokaisesta kysymyksestä korkeampia pisteitä kuin verrokkit, vaikkakaan kysymyksen 17 pisteissä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kysymys 17 käsitteli löysien ulosteiden esiintymistä. Tämä oire vaikuttaisi siis olevan yhtä yleinen PD-potilailla ja verrokeilla. Myös muiden ripulioireisiin liittyneiden kysymysten pisteissä (esim. kysymys 5) oli tutkittavien ryhmien välillä vähemmän eroa kuin ummetusoireita käsittelevien kysymysten pisteissä. Pienimmän eron ryhmien välille loivat kysymykset 3, 5, 14 ja 17, jotka käsittelivät löysien ulosteiden esiintymisen lisäksi ulostamiskertojen lisääntymistä ja ulostamisen avustamista käsin. Rome III:n kysymykseen 17 molemmat tutkittavista ryhmistä ovat vastanneet pisteiden keskiarvojen perusteella useimmiten ”joskus”, mutta kuitenkin kysymykseen 7 molemmat ovat vastanneet useimmin ”ei koskaan tai harvoin”. Potilailla siis on ollut joskus löysiä ulosteita, mutta kun kysytään, ovatko ulosteet olleet vatsakipuoireiden alkamisen jälkeen löysempiä, tutkittavat vastaavat ei.

Ripulioireistoa koskevat kysymykset eivät ole erottelukyvyltään kyselyiden parhaita. Rome III:n kysymyksistä suurimman eron tutkittavien ryhmien välille pisteiden keskiarvojen perusteella olivat onnistuneet luomaan kysymykset 1, 10, 11 ja 12. Kuten WCS:n pisteissä, myös Rome III:n pisteiden keskiarvoissa ero näkyi siis selkeimmin kysymyksissä, jotka käsittelivät ummetuksen oireita (tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä, kuinka usein ulosteet ovat olleet kovia, kuinka usein ulostaminen on vaatinut ponnistamista).

WCS:n keskimääräisissä pisteissä näkyi usein pienempi ero tutkittavien ryhmien välillä kuin Rome III:n pisteissä. Syynä voi olla kyselyiden erilaiset vastausvaihtoehdot; WCS:ssa 0 = ei koskaan ja 1 = harvoin, kun taas Rome III:ssa 0 = ei koskaan tai harvoin. Tutkittavat varmaankin mieluummin valitsevat WCS:ssa vastausvaihtoehdon ”harvoin” kuin ”ei koskaan” jos eivät ole täysin varmoja, ettei kyseistä oiretta olisi esiintynyt heillä koskaan. Rome III:ssa taas epävarmemmatkin saavat raportoitua myös lievemmat oireensa, mutta ne, joilla on oikeasti ollut oireita tavallista enemmän, erottuvat muista. Esimerkiksi WCS:n kysymyksen 3 (onko esiintynyt tunnetta suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä) keskimääräisten pisteiden ero on selvästi pienempi kuin Rome III:n samaa oiretta käsittelevän kysymyksen 12 piste-ero. Jos verrokki ovat halunneet vastata, että heillä on edes harvoin ollut tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä, heidän on pitänyt valita WCS:ssa vähintään 1, kun taas Rome III:ssa on riittänyt myös 0. Kun hyvin lievistä tai satunnaisista oireista kärsivät voivat Rome III:ssa valita helpommin vaihtoehdon 0, merkittävistä ja vaikeista oireista kärsivät erottuvat paremmin joukosta. PD-potilaiden pisteiden osalta WCS:n ja Rome III:n välillä löytyi selvä positiivinen korrelaatio. Potilaita, jotka olisivat saaneet pisteitä vain toisesta näistä kyselyistä, löytyi vain kaksi. Kyselyissä on paljon samaa, minkä vuoksi oireilevat potilaat todennäköisesti saavat pisteitä molemmista kyselyistä.

Sekä NMSQuestissa että NMSS:ssa PD-potilaiden pisteistä keskimäärin suurempi osa oli peräisin distaalista GI-kanavaa käsittelevistä kysymyksistä kuin verrokeilla. Molemmissa ryhmissä näiden kysymysten pisteiden osuus kokonaispistemäärästä oli melko pieni. NMSQuestissa distaaliseen GI-kanavaan liittyviä kysymyksiä on enemmän, minkä takia pisteiden osuus kokonaispistemäärästä on suurempi kuin NMSS:ssa. GI-

kanavan oireet siis ovat PD-potilailla merkittävästi yleisempiä kuin verrokeilla, vaikka niiden osuus NMS-kuormasta onkin pienehkö.

5.2.1 Erot kyselyiden suorituskyvyssä Parkinson-potilailla

Verrattaessa PD-potilaiden NMSS:n kysymyksen 21 vastauksia heidän WCS-vastauksiinsa, voitiin havaita selkeä positiivinen korrelaatio sekä WCS:n kokonaispisteiden että WCS:n yksittäisten kysymysten kanssa. Potilaat, jotka olivat saaneet korkeimpia pisteitä WCS:n kysymyksistä, arvioivat siis myös ummetuksensa vaikeammaksi NMSS:ssa kuin matalampia pisteitä saaneet potilaat. Korrelaatio oli vahvin kysymysten 1, 6, 7 ja 8 kanssa. Kysymykset käsittelevät ulostuskertojen vuorokausimäärää, ulostusavun käyttöä, epäonnistuneita ulostuskertoja ja ummetuksen kestoa. Täten on luonnollista, että ne, jotka vastaavat NMSS:een kärsivänsä ummetuksesta, käyttävät useammin esim. ulostuslääkkeitä, ja että heillä ulostaminen epäonnistuu useammin. WCS:n kysymykseen 8 NMSS:stä pisteitä saaneet potilaat olivat luonnollisesti myös vastanneet kärsineensä ummetuksesta jonkin aikaa sen sijaan, että olisivat kieltäneet kärsivänsä ummetuksesta. Heikoin korrelaatio NMSS:lla oli kysymysten 2 ja 4 kanssa. Ne käsitelivät ulostamiseen liittyvien kipujen sekä vatsakipujen esiintymistä. Vatsakivut voivat johtua niin monesta muustakin syystä kuin ummetuksesta, etteivät näistä oireista kärsivillä potilailla välttämättä ole ummetusta, minkä vuoksi NMSS:n kysymyksen 21 pisteet voivat jäädä alhaisemmiksi. Lisäksi kaikki eivät välttämättä osaa mieltää esim. vatsakipuja ummetusoireiksi. Luultavasti tästä syystä joukosta löytyi myös niitä PD-potilaita, joilla NMSS:n kysymyksen 21 pisteet olivat jääneet nolnaan, vaikka WCS:sta tai Rome III:sta he olivat saaneet pisteitä. Kyseisen joukon kokonaispisteet olivat keskimääräistä matalammat, joten heidän oireensa olivat ainakin subjektiivisesti arvioiden keskimääräistä lievempiä. Mielenkiintoista oli, että WCS:n kysymykseen 8 ("Kuinka kauan olette kärsineet ummetuksesta?") 4 potilasta oli vastannut jotain muuta kuin "< vuosi tai minulla ei ole ummetusta", vaikka oli vastannut NMSS:n kysymykseen 21 nolla eli "ei oiretta". Potilaiden täyttyessä useita kyselylomakkeita voi olla vaikeaa pysyä johdonmukaisena, jos jossain vaiheessa potilaasta alkaa tuntua, että ehkä hänellä onkin ollut ummetusoireita. Subjektiivinen arvio on aina jonkin verran epätarkka. Toiseen suuntaan epäjohdonmukaisuuksia ei ollut sattunut: PD-potilaat, jotka eivät olleet saaneet pisteitä WCS:sta, eivät olleet myöskään NMSS:ssa arvioineet kärsivänsä ummetuksesta. Myöskään sellaisia PD-potilaita ei ollut, jotka eivät olisi saaneet Rome

III:sta pisteitä, mutta joiden NMSS:n kysymyksen 21 pisteet olisivat olleet > 0. Yksikään näistä PD-potilaista ei käyttänyt ulostuslääkkeitä tai muuta apua, mutta vastaustensa perusteella heillä oli ummetusoireita; kipua ulostaessa, tunnetta suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä ja vatsakipuja. Monella myös ulostaminen kestää kauan. He eivät silti välttämättä luokittele oireita ummetukseksi, minkä vuoksi he eivät ole vastanneet NMSS:n kysymykseen 21 myöntävästi.

Kommentti [SF3]: ylhäällä kirjoitit, että 2 pd potilasta käyttivät ummetuslääkkeitä

PD-potilaat, jotka eivät olleet saaneet NMSS:n kysymyksestä 21 pisteitä, mutta joiden Rome III –välisumma oli > 0 pistettä, olivat useimmiten saaneet pisteitä kysymyksistä 1, 10, 11, 12 ja 17. Heillä on siis ollut kipua/epämiellyttävää tunnetta vatsan alueella, ulosteet ovat olleet kovia, he ovat joutuneet ponnistelemaan ulostaessa, heillä on ollut tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä ja heillä on ollut välillä myös löysät ulosteet. Kysymykset käsittelivät pitkälti samoja oireita kuin WCS:n kysymykset, joista nämä potilaat olivat saaneet pisteitä. Kyseiset oireet ovat yleisiä tutkittavien ikäryhmässä, mikä osaltaan selittää niiden esiintymistä myös potilailla, joiden kokonaispistemäärä on jäänyt vaikeampaa tautia sairastavia alhaisemmaksi. Näitä oireita voi myös olla ilman että potilas ulostaisi alle 3 kertaa viikossa, jolloin potilaalla ei varsinaisesti ole ummetusta. Suoliston toiminnan kartoittamisen kannalta on hyvä, että Rome III –kysely tuo esiin myös ummetukseen liittymättömiä suolisto-oireita.

PD-potilaita, jotka olivat saaneet WCS:ssa vähintään kolmasosan maksimipisteistä (≥ 10 pistettä), mutta NMSS:n kysymyksestä 21 alle puolet maksimipisteistä, löytyi myös muutama. Kyseiset potilaat siis eivät oman arvionsa mukaan kärsi kovin vaikeasteisesta ummetuksesta, mutta ummetuksen oireita kartoittavassa WCS:ssa he olivat saaneet suhteellisen paljon pisteitä (PD-potilaiden keskimääräinen pistemäärä WCS:sta oli 5.94 ± 4.00 pistettä). NMSS:n kysymyksen 21 pisteet olivat vertailujoukossa keskimäärin muita PD-potilaita korkeammat. Tämä kertoo mahdollisesti siitä, etteivät monet potilaat välttämättä miellä oireitaan ummetuksen oireiksi. Toisaalta jotkin WCS:n kysymyksistä kartoittavat suhteellisen epäspesifisiä oireita, kuten ulostus- ja vatsakipuja (kysymykset 2 ja 4). Tällöin potilaat, jotka eivät varsinaisesti kärsi ummetuksesta, voivat saada WCS:sta kuitenkin pisteitä. Epäspesifisiä kysymyksiä on kuitenkin vain kaksi, joten potilaat ovat voineet saada niistä yhteensä korkeintaan 8 pistettä. Potilailla on siis täytyntä olla myös muita ummetukselle spesifisempiä oireita,

jotta he olisivat saaneet kyselystä vähintään 10 pistettä. Vertailtavasta PD-potilasjoukosta kaikki olivat saaneet pisteitä WCS:n kysymyksistä 2, 3, 4, 7 ja 8, jotka käsittelivät ulostamiseen liittyviä kipuja, tunnetta suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä, vatsakipuja, suoliston tyhjentämisen epäonnistumista ja ummetuksen kestoa. Myös koko PD-potilasjoukossa suurin osa oli saanut pisteitä kysymyksistä 2, 3 ja 4, eli näitä oireita esiintyy myös niillä potilailla, jotka eivät koe kärsivänsä ummetuksesta tai oireet eivät täytä ummetuksen kriteereitä. Ilmeisesti kipu ulostaessa, tunne suoliston epätäydellisestä tyhjenemisestä, pitkä vessassa käyntiin kuluva aika ja vatsakivut ovat tavallisia oireita PD-potilailla, ja niitä on vaikka muuten ummetusoireita ei olisi paljon eivätkä ne olisi kovin vaikea-asteisia. PD-potilaat olivat saaneet keskimäärin kysymyksistä 7 ja 8 pisteitä harvemmin kuin vertailujoukon PD-potilaat, mikä kertonee siitä, että suoliston tyhjentämisen epäonnistuminen liittyy vaikeampaan ummetukseen, jonka potilaat todella mieltävät ummetukseksi.

WCS:ssa kysymykset 3 ja 4 siis liittyvät mahdollisesti lievempään oirekuvaan. Näistä kysymyksistä saivat pisteitä myös ne potilaat, joilla NMSS:n kysymyksen 21 ja NMSQuestin kysymysten 5 ja 7 pisteet jäivät nolnaan. Kysymyksistä 1, 6, 7 ja 8 PD-potilaat saivat harvemmin pisteitä, ja niissä kartoitetut oireet liittyivät vaikeampaan oirekuvaan kuin kysymysten 2, 3 ja 4 oireet. Korkeimpia pisteitä WCS:sta saaneet PD-potilaat olivat saaneet muita PD-potilaita useammin pisteitä juuri kysymyksistä 1, 6, 7 ja 8. Ne käsittelivät ulostusfrekvenssiä, ulostusavun käyttöä, suoliston tyhjentämisen epäonnistumista sekä ummetuksen kestoa.

PD-potilaat, jotka saivat NMSQuestista pisteitä, olivat saaneet pisteitä myös Rome III:sta tai WCS:sta. Niitä potilaita, joilla NMSS:n kysymyksen 21 pisteet olivat jääneet nolnaan, mutta NMSQuestin kysymyksistä 5 ja/tai 7 oli tullut pisteitä, löytyi kuitenkin monia. Koska NMSS:n osalta keskityttiin vain yhden kysymyksen tarkasteluun, on todennäköisempää että sen pistemäärä jää nolnaan. NMSQuestin kysymyksissä 5 ja 7 käsitellyt oireet (ummetus, tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä) sisältyvät myös Rome III:n ja WCS:n kysymyksiin, minkä vuoksi on loogista, että potilaat ovat saaneet pisteitä kaikista kolmesta kyselystä. NMSQuestin analysoidut kysymykset tavoittavat ehkä NMSS:n tapaan enimmäkseen vain vaikeammasta ummetusoireistosta kärsiviä potilaita.

Joukossa oli myös PD-potilaita, joilla NMSQuestin pisteet olivat analysoitujen kysymysten osalta nolla, mutta jotka olivat saaneet pisteitä WCS:sta ja/tai Rome III:sta. Kaksi näistä potilaista oli saanut pisteitä myös NMSS:n kysymyksestä 21. Tässä joukossa WCS:n ja Rome III:n pisteet olivat kuitenkin keskimääräistä alemmat, eli heillä on vähemmän ruuansulatuskanavan oireita tai oireet ovat lievempiä. Tällöin NMSQuest jää helpommin nolnaan pisteeseen, sillä siinä muun muassa kysytään suoraan, kärsiikö potilas ummetuksesta. Voi myös olla, että potilaalla on ollut vatsakipuja tai ulostusongelmia, mutta ei varsinaisesti ummetusta. WCS:n osalta pisteet tulivat tässä ryhmässä useimmiten kysymyksistä 3 ja 4, jotka käsittelivät suoliston epätäydellistä tyhjenemistä ja vatsakivun esiintymistä. Potilaalla voi olla joskus vatsakipuja, minkä vuoksi hän on saanut WCS:sta pisteitä, mutta NMSQuest on jäänyt GI-kanavakysymysten osalta nolville. Rome III:sta nämä potilaat olivat saaneet pisteitä useimmiten kysymyksistä 10, 11 ja 17, jotka käsittelivät aivan eri asioita kuin NMSQuestin kysymykset 5 ja 7 eli kovia ulosteita, ponnistelun tarvetta ulostaessa ja löysien ulosteiden esiintymistä. Samoin potilaat, joiden NMSS:n kysymyksen 21 pistemäärä oli nolla, olivat saaneet useimmin pisteitä näistä Rome III:n kysymyksistä. Mielenkiintoista oli, että kyseessä olivat eri oireet kuin ne, joita käsittelevistä kysymyksistä vertailtavan ryhmän PD-potilaat olivat saaneet useimmiten pisteitä WCS:sta. Kyseessä olivat kuitenkin yhtä lukuun ottamatta samat potilaat.

Kyselytutkimusten käyttöön liittyy aina virheiden mahdollisuus, sillä tulos on potilaan subjektiivinen arvio oireiden esiintymisestä. Esimerkiksi mahdolliset huomaamatta jääneet muisti- tai päihdeongelmat voivat aiheuttaa virheitä tuloksiin. Lisäksi Parkinson-potilaat voivat kontroleita herkemmin kiinnittää huomiota erilaisiin oireisiin, sillä he todennäköisesti käyvät keskimäärin useammin lääkärissä kuin monet kontrolliryhmään kuuluvat. Ummetus lisäksi on yksi tavallisimpia NM-oireita, minkä vuoksi sen esiintymistä on voitu kysyä PD-potilailta kontroleja useammin, ja ummetuksen oirekuva voi olla PD-potilaille kontroleja tutumpi. Sen vuoksi suora kysymys ummetuksen esiintymisestä voi toimia PD-potilailla keskimääräistä paremmin.

Kommentti [SF4]: eli vertailuryhmä
vaiko pd potilaat? jompikumpi...

5.3 Kyselyiden aiempi käyttö Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa

NMSQuest ja NMSS ovat luonnollisesti eniten käytettyjä PD-potilaiden keskuudessa, sillä ne on validoitu tässä potilasryhmässä. Niiden käyttö suoliston toimintaan liittyvissä tutkimuksissa on ollut lähes olematonta, luultavasti suoliston toimintaa käsittelevien kysymysten vähäisyyden vuoksi. Rome III:a ja WCS:aa taas ei ole juurikaan käytetty PD-potilailla lukuun ottamatta joitakin yksittäisiä suoliston toimintaan liittyviä tutkimuksia.

Kaiken kaikkiaan NMSQuestilla ja NMSS:llä on tutkittu NMS:ia enimmäkseen oirekokonaisuutena, sillä niissä molemmissa käsitellään laajasti kaikkia NMS:ia, mutta kumpikaan kyselyistä ei paneudu yhteenkään oireiston osa-alueeseen kovin syvällisesti. Yksittäisten oireiden esiintymisen tutkimiseen onkin käytetty enemmän oirekohtaisia kyselyitä, sillä esimerkiksi masennuksen esiintymistä PD-potilailla voidaan tutkia spesifimmin esimerkiksi Beck Depression Inventoryn (BDI) avulla. Erityisesti GI-oireisiin liittyviä tutkimuksia kummankaan kyselyn hakutuloksiin ei sisällynyt.

Rome III ja WCS on kehitetty nimenomaan GI-oireiden, erityisesti mm. ummetusoireiden kartoittamiseen. Tämän vuoksi niitä hyödyntäneissä tutkimuksissakin on keskitytty PD-potilaiden suolisto-oireiden tutkimiseen, mikä katsotaan tässä vertailussa näiden tutkimusten eduksi. Rome III:n ja WCS:n käyttö on kuitenkin määrällisesti ollut paljon vähäisempää PD-potilailla kuin NMSQuestin ja NMSS:n.

6 Johtopäätökset

Kaiken kaikkiaan kyselyiden tulokset olivat hyvin samansuuntaisia ja jokainen kysely onnistui luomaan tilastollisesti merkitsevän eron PD-potilaiden ja verrokkien välille.

WCS ja Rome III osoittautuivat PD-potilaiden suolisto-oireiden osalta sensitiivisemmiksi kuin NMSQuest ja NMSS.

NMSS korreloi hyvin muiden kyselyiden vastausten kanssa, sillä ne, joilla on vaikeita ummetusoireita, vastaavat usein myös NMSS:ssa kärsivänsä ummetuksesta. Lievemmistä tai epäspesifimmistä ummetusoireista kärsivät potilaat kuitenkin vastaavat helposti NMSS:ssa, etteivät kärsi ummetuksesta. NMSS:n kysymyksenasettelu aiheuttaa siis sen, että sillä tavoitetaan vain vaikeammista ummetusoireista kärsivät potilaat. NMSS on kuitenkin tarkkuutensa ja yksityiskohtaisuutensa vuoksi hyvä siinä käytössä, johon se on alun perin suunniteltu eli PD-potilaiden ei-motoristen oireiden kartoituksessa.

Myös NMSQuest sisältää melko vähän ruuansulatuskanavan toimintaan liittyviä kysymyksiä. Siinä kysytään suoraan onko ummetusta esiintynyt, mikä jälleen aiheuttaa sen, että vain vaikeammasta ja helpommin tunnistettavasta ummetuksesta kärsivät potilaat tavoitetaan. Toinen ruuansulatuskanavan toimintaan liittyvä kysymys kartoittaa tässä ikäryhmässä myös kontrolleilla melko yleisesti esiintyvän oireen, suolen epätäydellisen tyhjenemisen tunteen, esiintymistä. Kaiken kaikkiaan NMSQuest ja NMSS eivät kerro potilaan suoliston toiminnasta mitään, mitä WCS tai Rome III eivät kertoisi.

WCS:n etuna on se, että se ei ole kovin pitkä, mutta se kartoittaa keskeisimmät ummetuksen oireet. Potilas ei välttämättä omasta mielestään kärsi ummetuksesta, tai hän ei tiedä ummetuksen täydellistä oirekuvaavaa, jolloin on hyvä että kysytään muutakin, kuin että kärsiikö potilas ummetuksesta. Kysymysten vähäisyys tosin saattaa heikentää WCS:n sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä.

Rome III:n vastausvaihtoehdot ovat erottelukyvyltään paremmat kuin WCS:n. Tämän vuoksi jotkin Rome III:n kysymykset, jotka olivat sisällöltään lähes samat kuin jotkin WCS:n kysymykset, onnistuivat luomaan hiukan suuremman eron potilaiden ja kontrollien välille kuin WCS. Rome III myös erottelee WCS:aa paremmin lievät tapaukset vaikeista. Osa Rome III:n kysymyksistä voi PD-potilaita tutkittaessa olla tarpeettomia, esimerkkinä mainittakoon ripulioireistoa käsittelevät kysymykset. Jos

Rome III:sta karsittaisiin PD-potilaita tutkiessa tarpeettomat kysymykset pois, kysely olisi lyhempi ja täten potilaiden kannalta miellyttävämpi täyttää.

Rome III ja WCS olisi hyvä validoida Parkinson-potilaiden keskuudessa, mikäli niitä aiotaan käyttää tässä potilasryhmässä suuressa määrin. Mitä luultavimmin validointi lisäisi näiden kyselyiden käyttöä PD-potilailla, mikä tuottaisi lisää tietoa niiden käytettävyydestä tässä potilasryhmässä.

Lähteet

- (1) Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005 Jul;5(4):275-283.
- (2) Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997 Nov;12(6):946-951.
- (3) Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation G. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Feb 15;26(3):399-406.
- (4) Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010 Apr 30;25(6):704-709.
- (5) Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 Apr 15;24(5):635-646.
- (6) Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR, et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011 Sep;26(11):1985-1992.
- (7) Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 May 15;25(7):805-822.
- (8) Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010 Dec 15;25(16):2704-2716.

- (9) Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use?. *Neurology* 2012 Mar 27;78(13):998-1006.
- (10) McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Hart SA, Varma MG. Review article: self-report measures to evaluate constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Apr;27(8):638-648.
- (11) Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1996 Jun;39(6):681-685.
- (12) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1480-1491.
- (13) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006 Jul;21(7):916-923.
- (14) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007 Oct 15;22(13):1901-1911.
- (15) Leonardi M, Raggi A, Pagani M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, et al. Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 Jan;18(1):35-39.
- (16) Raggi A, Leonardi M, Covelli V, Albanese A, Soliveri P, Carella F, et al. Concordance between severity of disease, prevalence of nonmotor symptoms, patient-reported quality of life and disability and use of medication in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2012 Aug;33(4):847-853.
- (17) Breen KC, Drutytte G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *J Neural Transm* 2013 Apr;120(4):531-535.
- (18) Mollenhauer B, Trautmann E, Sixel-Doring F, Wicke T, Ebentheuer J, Schaumburg M, et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology* 2013 Oct 1;81(14):1226-1234.
- (19) Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007 Aug 15;22(11):1623-1629.
- (20) Cosentino C, Nunez Y, Torres L. Frequency of non-motor symptoms in Peruvian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2013 Apr;71(4):216-219.
- (21) Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Dec;114(10):1293-1296.

- (22) Perez Lloret S, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Validation of the sleep related items of the Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease (NMSQuest). *Parkinsonism Relat Disord* 2008 Dec;14(8):641-645.
- (23) Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Sep;17(8):606-609.
- (24) Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013 Sep 15;332(1-2):136-140.
- (25) Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJ, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RT, et al. Nonmotor symptoms in nursing home residents with Parkinson's disease: prevalence and effect on quality of life. *J Am Geriatr Soc* 2013 Oct;61(10):1714-1721.
- (26) Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, et al. Disease duration-related differences in non-motor symptoms: a study of 616 Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* 2013 Jul 15;330(1-2):32-37.
- (27) Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012 Aug;259(8):1639-1647.
- (28) Kim HS, Cheon SM, Seo JW, Ryu HJ, Park KW, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *J Neurol Sci* 2013 Jan 15;324(1-2):70-73.
- (29) Yong MH, Allen JC, Jr, Prakash KM, Tan EK. Differentiating non-motor symptoms in Parkinson's disease from controls and hemifacial spasm. *PLoS ONE* 2013;8(2):e49596.
- (30) Kim HJ, Park SY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY, Seo SY, et al. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J Neurol Sci* 2009 Dec 15;287(1-2):200-204.
- (31) Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Jul;19(7):660-665.
- (32) Kang P, Kloke J, Jain S. Olfactory dysfunction and parasympathetic dysautonomia in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2012 Aug;22(4):161-166.
- (33) Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed MA, El Beh KM. Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2013 Jun;115(6):673-677.
- (34) Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg* 2010 Dec;112(10):883-885.

- (35) Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2008 Jan;117(1):60-64.
- (36) Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS ONE* 2010;5(9):e12728.
- (37) Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013 Feb;50:42-48.
- (38) Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2006 Aug;21(8):1270-1273.
- (39) Gage H, Kaye J, Kimber A, Storey L, Egan M, Qiao Y, et al. Correlates of constipation in people with Parkinson's. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Feb;17(2):106-111.
- (40) Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess* 1997 1-52;1(13):i-iv, 1-52.