

A MAGYAR TUDOMÁNYOS PARKINSON TÁRSASÁG
SZAKMAI AJÁNLÁSAI

A PARKINSON-KÓR ÉS AZ EGYÉB PARKINSONIZMUSOK KIVIZSGÁLÁSA ÉS KEZELÉSE

Szerzők:

Prof. Dr. Kovács Norbert, neurológus, PTE, Neurológiai Klinika

Dr. Kovács Tibor, neurológus, neuropatológus és klinikai farmakológus, SE, Neurológiai
Klinika

Dr. Bokor Magdolna, addiktológus, neurológus, Országos Mentális, Ideggyógyászati és
Idegsebészeti Intézet

Dr. Tamás Gertrúd, neurológus, SE, Neurológiai Klinika

Dr. Dibó György, pszichiáter, neurológus, SZTE, Neurológiai Klinika

Dr. Nagy Ferenc, neurológus, Kaposi Mór Kórház

Dr. Takáts Annamária, neurológus, pszichiáter és klinikai farmakológus, SE, Neurológiai
Klinika

Dr. Varannai Lajos, klinikai neurofiziológus, neurológus, Jósa András Kórház

Dr. Óváry Csaba neurológus, Bajcsy-Zsilinszky Kórház

Prof. Dr. Klivényi Péter, neurológus, SZTE, Neurológiai Klinika

Lezárva: 2021. szeptember 1

Jelen szakmai ajánlást a Magyar Tudományos Parkinson Társaság Elnöksége
2023. március 23-án hagyta jóvá.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
MEGHATÁROZÁSOK.....	6
Fogalmak	6
Rövidítések	8
Bizonyítékok szintje	9
Ajánlások rangsorolása	10
BEVEZETÉS	10
A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	10
Felhasználói célcsoport	11
Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	11
Parkinson-kór kialakulása és általános leírása	14
A Parkinson-kór stádiumai	14
Parkinson-kór tünetei	15
Motoros tünetek	15
Nem-motoros tünetek (NMS)	16
Parkinson-kór diagnózisának felállítása	17
Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank Kritériumrendszere (UKPDSBB)	17
Mozgászavar Társaság Parkinson-kór Kritériumrendszere (MDS-PD)	18
Bizonyossági szintek az MDS-PD kritériumrendszerben	18
Az MDS-PD alapelvei	19
Az MDS-PD kritériumrendszer.....	20
Parkinson-kór differenciál-diagnosztikája	26
Parkinson Plusz Szindrómák	26
Lewy-testes demencia (DLB)	26
Progresszív szupranukleáris parézis (PSP) és rokon szindrómák.....	28
Kortikobazális szindróma (CBS)	33
Multiszisztémás atrófia (MSA)	34
Másodlagos parkinsonizmus	36
Heredodegeneratív parkinsonizmus	37
Parkinson-kór kivizsgálási algoritmus a	38
Anamnézis, heteroanamnézis, illetve a társbetegségek feltérképezése	39
Neurológiai fizikális vizsgálat.....	39
Agyi képalkotó vizsgálatok.....	39
CT képalkotás	40
MR képalkotás	40
Funkcionális képalkotó vizsgálatok	41
Ioflupane (123I-FP-CIT SPECT)	41

A posztzinaptikus funkciók diagnosztikájának alkalmazási területei (¹²³ I-IBZM-SPECT):.....	43
Nem dopaminerg rendszer vizsgálat	43
Az autonóm idegrendszer funkcionális képalkotó vizsgálata.....	43
Levodopa (apomorfin) teszt	43
Levodopa-teszt indikációi	43
Az levodopa teszt (vagy az apomorfin-teszt) végrehajtása	44
A levodopa teszt értékelése	44
Egyéb kiegészítő (opcionális) vizsgálatok	44
Transzkraniális Doppler ultrahangos vizsgálat	44
Genetikai vizsgálatok	44
Szaglásteszt	45
Autonóm tesztek	45
Poliszomnográfia	46
Tremor kvalitatív és kvantitatív mérése	46
Urodinamiás vizsgálat.....	46
Szimpatikus bőrválasz.....	46
Vastagbél tranzit ideje.....	46
Neuropszichológiai tesztek	47
Parkinson-kór kezelése	48
Gyógyszeres kezelés alapelvei	48
Dopaminerg gyógyszerekre vonatkozó közös biztonságossági figyelmeztetések	49
Az antiparkinson gyógyszerek részletes ismertetése	50
Monoaminoxidáz-B (MAO-B) enzimgátlók	50
Selegiline.....	50
Rasagiline.....	51
Kombinált MAO-B gátló és csatorna blokkoló készítmények	52
Zonisamide.....	52
Safinamide	52
Antikolinerg gyógyszerek	53
Prociklidin és biperiden.....	53
NMDA glutamát receptor blokkoló	54
Amantadin.....	54
Dopamin agonisták	56
Bromokriptin.....	57
Ropinirol	58
Pramipexol	59
Rotigotin	60
Apomorfin.....	60
Levodopa/Dekarboxiláz inhibitor	61
Levodopa/benserazide.....	62
Levodopa/carbidopa (per os készítmények).....	64
Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG)	64

Catechol-O-methyltransferase (COMT) enzim inhibitorok (COMTI)	64
Tolcapone.....	65
Entacapone.....	66
Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél (LECIG).....	67
Opicapone	67
A korai szakaszban lévő beteg kezelésére adott gyógyszer választásának szempontjai:	68
Gyógyszeres monoterápia korai Parkinson-kórban.....	69
Kombinációs gyógyszeres kezelés korai Parkinson-kórban.....	70
Szövődményes (motoros fluktuációval/komplikációkkal) járó PK gyógyszeres kezelésének szempontjai:	71
Wearing off kezelése.....	73
Kiszámíthatatlan ON-OFF	74
Csúcskoncentrációs (peak-dose) diszkinézia kezelése	74
Bifázisos diszkinézia kezelése	75
OFF és kora reggeli disztónia kezelése	75
Freezing kezelése	75
Járászavar kezelése	76
“Eszközös” kezelési lehetőségek az előrehaladott stádiumban lévő Parkinson-kórban	76
Levodopa intesztinális alkalmazása	77
Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG)	79
Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél (LECIG).....	79
Funkcionális idegsebészeti beavatkozások	82
Ablatív műtétek.....	82
Mély agyi stimuláció.....	82
Apomorfin pumpa.....	85
Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek kezelése.....	87
Obstipáció	87
Diszfágia	87
Gasztrointesztinális motilitás csökkenése	87
Nyálfolyás	87
Inszomnia.....	88
REM magatartászavar	88
Nyugtalan láb szindróma (RLS).....	88
Nappali aluszékonyság - hirtelen elalvás (EDS, excessive daytime sleepiness)	89
Ortosztatikus hipotenzio.....	89
Vizelési zavarok.....	90
Erektilis diszfunkció	90
Depresszió.....	90
Apátia.....	91
Szorongás.....	92
Impulzus kontroll zavar.....	92
Dopamin diszregulációs szindróma (DDS).....	92

Parkinson kór demencia (major neurokognitív zavar Parkinson-kórban)	92
Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban	93
Fatigue (kóros mértékű fáradékonyság)	93
Fájdalom	93
Sürgősségi állapotok kezelése Parkinson kórban	93
Akinetikus krízis:	93
Pszichózis.....	93
Dopamin agonista megvonási szindróma (DAWS).	94
Nem farmakológiai kezelési lehetőségek	95
Fizioterápia és mozgásterápia	95
Segédeszközök	96
Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció	96
Az ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):.....	97
JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ.....	98
Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	98
Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása	98
Az 1-es progresszivitású ellátóhely	98
A 2-es progresszivitású ellátóhely.....	98
Parkinson Centrum.....	98
Részleges Parkinson Centrum	98
Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)	98
Az 1-es progresszivitású ellátóhely	98
A 2-es progresszivitású ellátóhely.....	98
Parkinson Centrum.....	98
Részleges Parkinson Centrum	99
Alkalmazást segítő dokumentumok listája	99
Betegtájékoztató, oktatási anyagok	99
Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok	99
Algoritmusok, ábrák.....	100
A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	101
A terápiás hatékonyság mutatói	101
Minőségi indikátorok	101
Dokumentáció	101
Compliance	101
Szakmailag javasolt minőségi indikátorok ismertetése	101
IRODALOM	104
MELLÉKLET	110
Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok, skálák.....	110
Táblázatok	123
Algoritmusok	148

MEGHATÁROZÁSOK

Fogalmak

- **Axiális tünetek:** Beszédzavar, nyelészavar, abnormális testtartás mellett a PIGD (testtartási instabilitás és járászavar / postural instability and gait disorder) tünetek összessége
- **Bradifrénia:** A gondolkodás és az információfeldolgozás meglassulása, emiatt a reakcióidő megnyúlása. Prodromális tünet is lehet.
- **Bradikinézia:** A gyors alternáló mozgások (pl. ujj-összeérintés) során észlelhető meglassultság és az amplitúdó-csökkenés kombinációja. Az amplitúdó-csökkenés megfigyelése nagyon fontos. Parkinsonizmusban nemcsak a mozgáskivitelezés sebessége lassú, hanem a feladat folyamatos kivitelezése során elakadások és/vagy amplitúdó-csökkenés és/vagy sebességcsökkenés is jelentkezik.
- **Camptocormia:** Poszturális helyzetben jelentős fokban előre hajló gerinctartás, mely fekvés alatt javulhat.
- **Delayed ON: Késedelmes ON.** A korábban megszokotthoz képest a per os bevett gyógyszer nagyon későn kezd el hatni.
- **Diszkinézia:** Nemzetközi definíció szerint a diszkinézia alatt a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniát együttesen értjük. Ezzel szemben a magyar orvosi nomenklatúrában tradicionálisan kizárólag a choreiform megjelenésű "túlmozgásokat" értették diszkinézia alatt. Az ON-diszkinézia (akaratlan túlmozgás) lehet csúcsdózisos vagy bifázisos megjelenésű is.
- **Disztónia:** Tartós akaratlan izom összehúzódás, ami csavaró, visszatérő mintázatot mutató mozgásokat vagy abnormális testtartást okoz
- **Dopamin receptor:** A gyógyszeres kezelés alapelve ma is a dopamin receptorok stimulációja. Ezen G-proteinhez kapcsolt receptorok osztályozása a célsejtek másodlagos messengerre kifejtett hatásán alapul: D1- család (D1, D5) és D2- család (D2, D3, D4). A központi idegrendszeren kívül számos helyen is előfordulnak, úgymint a retinában, az erekben, a szívben, a vesében, a hasnyálmirigyben és az enterális idegrendszerben is.
- **Dopamin diszregulációs szindróma:** Gyógyszer addikció a dopaminerg gyógyszerek (különösen a rövid hatású dopamin agonisták és levodopa készítmények) iránt.
- **Előrehaladott PK:** Komplikált PK azon szakasza, amikor a motoros komplikációk már "optimális" per os gyógyszerelés mellett is zavaróak. Konszenzus alapján a legalább napi 5-szöri levodopa bevétel, legalább napi 2 óra OFF és a legalább napi 1 óra zavaró diszkinézia bármelyikének észlelése az előrehaladott PK állapotra utalhat.
- **Fesztináció:** Lefagyást követően hirtelen, akaratlan begyorsulás jelentkezhet a test súlypont változásával, ami veszélyes, mert eleséshez vezethet.
- **Fluktuáció:** Gyógyszeres kezelés mellett a jó (ON) és a rossz (OFF) mozgásteljesítményt biztosító időszakok váltakozása.
- **Freezing vagy lefagyás:** Leggyakrabban a járás során jelentkezik hirtelen leállás formájában. Fordulásnál vagy szűk helyen (pl. ajtón) keresztül haladáskor gyakrabban alakul ki.
- **Heredodegeneratív parkinsonizmus:** Örökletes rendszerbetegségekhez (heredodegeneratív betegségekhez) társuló parkinsonizmusok összessége, egyik típusos példája a Wilson-kórhoz társuló parkinsonizmus
- **Hipokinézia:** A gyors alternáló mozgások (pl. ujj-összeérintés) során észlelhető progresszív amplitúdó csökkenés, mely időszakosan sebesség csökkenéssel (lassulással) is társulhat
- **Komplikált (szövődményes) PK:** PK azon klinikai szakasza, amikor a motoros (és nem-motoros) komplikációk megfigyelhetők.
- **Másodlagos parkinsonizmus szindrómák:** Másodlagos parkinsonizmus alatt alapvetően nem neurodegeneratív betegség csoportot értünk. Többek között koponyatrauma (pl. bokszolás), hidrocefalus, enkefalitisz, bizonyos agyi területek vaszkuláris károsodása, egyes agyi daganatok és antipszichotikus (dopamin receptor blokkoló) gyógyszerek alkalmazása okozhatnak másodlagos parkinsonizmust.
- **Motoros komplikációk (motoros szövődmények):** Az a jelenség, amikor a per os gyógyszerelés nem biztosít egyenletes mozgásteljesítményt. A hatástartam rövidülés (wearing-off, WO), a rossz

mozgásteljesítménnyel járó állapotok megjelenése (OFF), a jó és a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok váltakozása (ON-OFF fluktuáció), diszkinézia, késedelmes ON (delayed ON) és ON nélküli (no ON) állapotok, illetve ezek kombinációi tartoznak ide.

- **Mozgászavarok:** A központi idegrendszer olyan betegségeit értjük, ahol a primer motoros és szenzoros pályák relatív megkíméltsége mellett a mozgások kivitelezése zavart szenved és/vagy akarattól független kóros mozgásformák jelenhetnek meg
- **Nem-motoros fluktuációk:** A mozgásteljesítmény változékonyságával együtt járó változékonyság a nem-motoros tünetekben. Típusos példája az OFF állapotban jelentkező vagy romló szorongás, depresszió.
- **Nem-motoros tünetek:** A PK azon tünetei, melyek nem a mozgás kivitelezéssel kapcsolatosak
- **Neurodegeneratív betegség:** Örökletes és sporadikus betegségek csoportjának bármelyike, amelyet a neuronok (és gliasejtek) meghatározott, gyakran szinaptikusan összekapcsolt populációinak progresszív diszfunkciója, degenerációja és elhalása jellemez.
- **No-ON: Nincs ON jelenség.** Egyáltalán nem vált ki hatást a bevett gyógyszeradag.
- **OFF állapot:** Gyógyszeres kezelés mellett rossz mozgásteljesítménnyel járó időszak. Lehet megjósolható (pl. gyógyszerbevétel körüli időszakokra korlátozódó) vagy megjósolhatatlan (gyógyszerbevételi időponttól független).
- **OFF disztónia:** Fájdalmas kényszerartás, mely főleg az OFF állapotokban jelentkezik, a nemzetközi definíciók szerint az OFF disztónia szintén egyfajta diszkinézia.
- **ON állapot:** Gyógyszeres kezelés mellett jó mozgásteljesítményt biztosító időszak
- **Parkinson Plusz szindrómák:** Olyan parkinsonizmussal járó neurodegeneratív megbetegedések csoportja, melyek szövettanilag különböznek a PK-tól. Általában gyorsabb lefolyásúak, gyógyszeres kezelésre rosszabbul reagálnak, illetve olyan klinikai tünetekkel (is) rendelkeznek amelyek PK-ban atípiának számítanak. Klinikai diagnózisát kritériumrendszerek alapján lehet felállítani. A multiszipisztémás atrófia, a progresszív szupranukleáris parézis, a diffúz Lewy-testes demencia és a kortikobazális szindróma tartozik ebbe a betegségcsoportba.
- **parkinsonizmus:** Parkinsonizmus vagy más néven akinetikus-rigid szindróma. Bradikinézia mellett rigor és/vagy nyugalmi tremor összességét nevezzük parkinsonizmusnak. Az MDS-PD definíció szerint a poszturális instabilitás nem része a parkinsonizmus definíciójának. A magyar orvosi nomenklatúrában tradicionálisan a parkinsonizmus alatt a másodlagos parkinsonizmusokat, mint kórképeket (etiológiai kórokokat) értik, azonban a nemzetközi irodalomban, a parkinsonizmus egy tünetegyüttest takar.
- **Parkinson-kór korai (stabil vagy nem-szövődményes) szakasza:** A motoros tünetek megjelenésétől a motoros fluktuációk megjelenéséig tartó időszak.
- **Parkinson-kór:** Olyan, parkinsonizmussal járó neurodegeneratív megbetegedés, melynek alapját jellegzetes szövettani elváltozások képezik (Lewy-testek), klinikailag az aszimmetrikus parkinsonizmus dominál és levodopa szubsztitúcióra jól reagál. Klinikai diagnózisát kritériumrendszerek alapján lehet felállítani.
- **Pisa-szindróma:** Poszturális helyzetben jelentős fokban oldalra hajló gerinctartás, mely fekvés alatt javulhat.
- **PK klinikai szakasza:** A PK-ra jellegzetes motoros tünetek alapján a PK klinikai diagnózisa felállítható.
- **Preklinikai PK:** A PK-ra jellegzetes neurodegeneratív folyamatok elindultak és szövettanilag kimutathatók, azonban a betegség jellegzetes klinikai jegyei még nem észlelhetők.
- **Prodromális PK:** A PK egyes tünetei észlelhetők, de a jelen lévő klinikai tünetek még nem elégségesek a PK klinikai diagnózisának felállításához.
- **Rigiditás vagy rigor:** Olyan izomtónus növekedés, mely a mozgás teljes tartományában passzív mozgás során egyszerre észlelhető az agonista és antagonistá izmokban. A rigor mértékét a nagyobb ízületek lassú, passzív mozgása alapján ítéljük meg. Először provokációs manőverek alkalmazása nélkül értékeljük (spontán rigor), majd provokációs manőverek mellett (provokált rigor).
- **Start hezitáció:** A mozgásindítás nehezítettsége, akár többszöri próbálkozással pl. a felállás vagy az elindulás során
- **Tremor:** A harántcsikolt izomzat ritmikus, szinuszos jellegű, akaratlan mozgása.

- **Wearing-off:** Hatástartam rövidülés. A betegség előrehaladtával ugyanaz a gyógyszer dózis rövidebb ideig képes a tüneteket megfelelően javítani.

Rövidítések

ACE	Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (Addenbrooke Cognitive Examination)
APO	apomorfin (apomorphine)
BDI	Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory)
CBD	Kortikobazális degeneráció (Corticobasal degeneration)
CBS	Kortikobazális szindróma (Corticobasal syndrome)
CBT	Kognitív magatartás terápia (Cognitive Behavioural Therapy)
COMT	Catechol-O-methyl-transpherase enzim (Catechol-O-methyl-transpherase enzyme)
COMTI	Catechol-O-methyl- transpherase enzimgátló (Catechol-O-methyl- transpherase inhibitors)
DA	Dopamin agonista (dopamine agonist)
DAWS	Dopamin agonista megvonási szindróma (Dopamine agonist withdrawal syndrome)
DBS	Mély agyi stimuláció (deep brain stimulation)
DDCI	DOPA-dekarboxiláz enzimgátló (DOPA-decarboxylase inhibitors)
DDS	Dopamin diszregulációs szindróma (Dopamine syregulation syndrome)
DSM-IV	Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. Kiadás (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition)
DSM-IV-TR	Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 4. átdolgozása (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision)
DSM-5	Mentális Rendellenességek Kórmeghatározó és Statisztikai Kézikönyve 5. Kiadás (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition)
EDS	Nappali túlzott mértékű aluszékonyság (Excessive Daytime Sleepiness)
ESS	Epworth Aluszékonyság Skála (Epworth Sleepiness Scale)
GCI	Gliális citoplazmatikus inklúziók (Papp-Lantos tesztek, Glial cell inclusions)
GPI	Globus pallidus internus (internal part of globus pallidus)
HAM-A	Hamilton Szorongás Skála (Hamilton Anxiety Scale)
HYS	Hoehn-Yahr Skála vagy Hoehn-Yahr Stádium (Hoehn-Yahr Scale, Hoehn-Yahr Stage)
¹²³I-IBZM	(S)-2-hydroxy-3-[¹²³ I]iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-benzamide, ¹²³ I-Ilopride
¹²³I-FP-Cit	¹²³ I-FP-Cit (DAT), ((N-ω-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3β-(4-[¹²³ I]iodophenyl)nortropane), ¹²³ I Ioflupane) SPECT
¹²³I-MIBG	¹²³ I-metaiodobenzilguanidin SPECT-trészer
ICD	Impulzus kontroll zavar(ok) (Impulse control disorders)
IPMDS	Nemzetközi Parkinson és Mozcászavar Társaság (International Parkinson and Movement Disorders Society, korábban MDS)
¹⁸F-FDG	[¹⁸ F]-Fluoro-2-deoxy-2-d-glucose
LB	Levodopa/benserazide
LC	Levodopa/carbidopa
LCIG	Levodopa/carbidopa intesztinális gél
LECI	Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél (Levodopa/carbidopa Intestinal Gel)
MADRS	Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
MAO-B	Monoaminoxidáz-B enzim (Monoaminoxidáz-B enzyme)
MAOI	Monoaminoxidáz-B enzimgátló (Monoaminoxidáz-B enzyme inhibitor)
MDS	Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Dementia Rating Scale)
MDS	Movement Disorders Society (Mozgászavar Társaság)
MDS-PD	Mozgászavar Társaság Parkinson-kór Kritériumrendszere (Movement Disorders Society Parkinson's Disease criteria)
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (Movement Disorders Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

MMSE	Mini Mentál Státusz Vizsgálat (Mini Mental State Examination)
MoCA	Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment)
MRI	Mágneses rezonancia képalkotás (Magnetic Resonance Imaging)
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MSA	Multiszisztémás atrófia (Multisystem atrophy)
NBIA	Agyi vaslerakódással járó neurodegeneratív betegségek (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)
NCD	Neurokognitív zavar (Neurocognitive disorder)
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NMS	Nem-motoros tünetek (Non-motor symptoms)
OFF (állapot)	Szövődményes Parkinson-kórban a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot
OH	Ortosztatikus hipotenzió (orthostatic hypotension)
ON (állapot)	Szövődményes Parkinson-kórban a jó mozgásteljesítménnyel járó állapot
PD	Parkinson-kór (Parkinson's disease)
PDD	PK demencia (Parkinson's disease dementia)
PDQ-8	Parkinson-kór Kérdőív – 8 kérdéses változat (Parkinson's Disease Questionnaire – 8 items version)
PDQ-39	Parkinson-kór Kérdőív – 39 kérdéses változat (Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items version)
PDSS-2	Parkinson-kór Alvás Skála 2. Verzió (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version)
PEG/J	Perkután endoszkópos gasztrosztómia jejunális extenzióval (Percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension)
PET	Pozitron emissziós tomográfia (Positron emission tomography)
PIGD	Poszturális instabilitás és járászavar tünetek (Postural instability and gait symptoms)
PK	Parkinson-kór
PSP	Progresszív szupranukleáris bénulás (Progressive supranuclear palsy)
QUIP	Impulzus Kontroll Zavar Kérdőív Parkinson-kórban (Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease)
RBD	REM magatartászavar betegség (REM Behavioral Disorder)
REM	Gyors szemmozgással járó alvsfázis (Rapid eye movements)
RLS	Nyugtalan lábak szindróma (Restless Legs Syndrome)
rTMS	Repetitív transzkranialis mágneses stimuláció (Repetitive transcranial magnetic stimulation)
SPECT	Single (Egyes) foton emissziós komputer tomográfia (Single-photon emission computed tomography)
STN	Szubtalamikus mag (Subthalamic nucleus)
SWEDD	Scans without evidence of dopaminergic deficit
UKPDSBB	Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank kritériumai (United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank criteria)
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami
UDysRS	Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála (Unified Dyskinesia Rating Scale)
UKPDSBB	Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank Kritériumrendszere (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria)
UPDRS	Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Bizonyítékok szintje

Az ajánlások megállapításainak és ajánlásainak tudományos megalapozottságát a TUDOR munkacsoport ajánlásainak figyelembevételével (TUDOR Munkacsoport: Az egészségügyi, szociális és családügyi minisztérium szakmai irányelve a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez. Egészségügyi Közlöny, 2004. 56; 699-745), egyszerűsített formában jeleztük.

Az ajánlásokban szereplő adatok gyűjtésére felhasznált forrásanyag osztályozása az alábbi:

RM	(metaanalízis) randomizált - kontrollált vizsgálatokból készült metaanalízis
-----------	--

NN	(nyílt klinikai vizsgálat) nagy betegpopuláción (n > 500) végzett nyílt, prospektív naturalisztikus vizsgálat
GL	(útmutató - guideline) legalább három nemzeti és/vagy nemzetközi szakmai Irányelvben / Útmutatóban egybehangzóan szereplő állítás
RK	(randomizált, kontrollált vizsgálat) randomizált kontrollált vizsgálat
SZV	(szisztematikus vizsgálat) tudományos igényű vizsgálat, de nem NN és nem RK
EA	(esettanulmány vagy anekdotikus közlés) esetismertetés(ek), vagy jelentős szakemberek publikált vélekedésére alapozott megállapítás

Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése

Ajánlások rangsorolása

Az ajánlásban szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér és a a TUDOR munkacsoport ajánlásainak [1] figyelembe vételével az alábbi konszenzusos döntés szerint történt.

Szint	Ajánlások
A	Az ajánlás alapja RM és/vagy (NN és RK) és/vagy (RK és GL)
B	Az ajánlás alapja [NN és (SZV vagy EA)], illetve [RK és (SZV vagy EA)] vagy [GL és (SZV vagy EA)]
C	Az ajánlás alapja GL vagy NN vagy RK
D	Az ajánlás alapja SZV és /vagy EA

Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése

BEVEZETÉS

A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

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 szenved zavart, miközben akarattól független kóros mozgásformák jelenhetnek meg. A tünetek megjelenéséért rendszerint a bazális ganglionok és/vagy a cerebellum károsodása tehető felelőssé. A parkinsonizmus egy olyan tünetegyüttes, melyben bradikinézia mellett vagy rigor vagy nyugalmi tremor vagy mindkettő megfigyelhető [2], [3]. Világszerte az egyik leggyakoribb mozgászavar a Parkinson-kór (PK).

A magyar Pápai-Pariz Ferenc már 1690-ben leírta a PK négy alapvető tünetét, a remegést, az izommerevséget, a meglassultságot és a testtartási instabilitást [4]. A betegség azonban csak 127 évvel később, James Parkinson 1817-es közleményének megjelenését követően került át az orvosi köztudatba [5]. A PK sorsszerű, progresszív lefolyású, degeneratív központi idegrendszeri betegség, mely a leggyakoribb parkinsonizmust okozó megbetegedés. A PK a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés az Alzheimer-kór után, prevalenciája folyamatos növekedést mutat. Jelenleg a világ leggyorsabban növekvő prevalenciát mutató neurológiai betegsége a PK. 1990 és 2015 között a PK-ban szenvedők száma megduplázódott, és meghaladta a 6 milliót. Elsősorban az öregedés miatt ez a szám az előrejelzések szerint 2040-re ismét megduplázódik, és

meghaladhatja a 12 milliót [6]. További tényezők, úgymint a növekvő élettartam, a dohányzás arányának csökkenése, az ultra feldolgozott élelmiszerek és italok rendszeres fogyasztása, az egyre csökkenő napi fizikai aktivitás és a növekvő iparosodás, 17 millió fölé emelhetik a terhet [6]. A betegség tünetei típusosan a 6. évtizedben jelennek meg először, azonban egyre gyakrabban találkozhatunk a munkaképes korosztályt érintő fiatalkori PK megjelenésével is [7].

Prevalenciája az életkorral nő, míg a 4. évtizedben 41/10.000 fő, az 5. évtizedben már 107, a 6. évtizedben 428, a 7. évtizedben 1087 és 80 év felett pedig 1903/10.000 fő [8]. A PK nemzetgazdasági hatása jelentős, hiszen az esetenként évtizedeken át tartó gyógyszeres és műtéti kezelések mellett a munkaképesség és az önellátás elvesztésének az indirekt hatásai is nagymértékűek lehetnek.

A PK kialakulásának egyértelmű oka máig ismeretlen. Nagyrészt sporadikus előfordulású, kialakulásában komplex poligénes hatás és környezeti faktorok, toxinok együttes oki szerepét feltételezik.

A betegség diagnózisának felállítása a klinikai tünetek alapján lehetséges, de boncolási adatok alapján ismert, hogy a klinikai diagnózis az esetek akár 15-20 %-ában nem helyes. Ez arra utal, hogy az észlelt tünetek alapján nem mindig egyértelmű, hogy a beteg PK-ban szenved, vagy esetleg más Parkinson szindrómáról van szó. Így a betegség korai szakaszától kezdve fontos a differenciáldiagnosztika céljából nélkülözhetetlen vizsgálatok elvégzése és a kritériumrendszerek alkalmazása.

A Parkinson kór és parkinsonizmus gyógyszeres kezeléséről szóló 2009-ben készült szakmai irányelv érvényessége lejárt. Az elmúlt években a betegség korszerű ellátásáról új tudományos eredmények jelentek meg, ezért szükségét éreztük hogy a Magyar Tudományos Parkinson Társaság, mint szakmai szervezet, új ajánlásokat fogalmazzon meg . Jelen szakmai ajánlás a korszerű, hatékony kezelés kereteit, feltételrendszerét és általános ajánlásait tartalmazza az ehhez szükséges ellátás szervezési és finanszírozási feladatainak megvalósításához. Ez az szakmai ajánlás a kézirat összeállításának időpontjában rendelkezésre álló tudományos és szakmai tapasztalatok körültekintő mérlegelésének, valamint a nemzetközi ajánlásoknak a hazai viszonyokra történő adaptálásának eredménye, figyelembe véve a betegszervezetek összegyűjtött tapasztalatait. Fejlesztésének célja a Parkinson-kór ellátás standardjainak kialakítása, fejlesztési irányainak és ütemének meghatározása, az ellátás minőségbiztosításának elősegítése.

Felhasználói célcsoport

A felhasználói célcsoport kiterjed az egészségügyi alapellátás (a gyanú felvetése, szakvizsgálatra irányítás feladata) a járó- és fekvőbeteg szakellátás szakemberein kívül a kapcsolódó egészségügyi és nem egészségügyi végzettségű szakemberekre (gyógytornász, pszichológus, gyógypedagógus, szakasszisztens, szakápoló, elektroterápiás asszisztens) és más egészségügyi, szociális, oktatási területen dolgozó szakemberekre és szakdolgozókra. A szakmai ajánlás a **napi gyakorlatukhoz igyekszik a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátás szervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviseltek és civil szervezetek számára, akik a szakmai ajánlás elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.**

Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	000729
Cím:	A Parkinson kór és a parkinsonizmus gyógyszeres kezelése
Érvényes:	2009.11.25. - 2013.12.31.
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny 2009. év 21. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Definíciókat érintő GL

Szerző(k):	Goetz et al.
-------------------	--------------

Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [9]	Movement Disorders Society (MDS) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results 2008 Mov Disord. 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [10]	Albanese et al. Movement Disorders Society (MDS) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update 2013 Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [3]	Postuma et al. Movement Disorder Society MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease 2015 Mov Disord 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.

Diagnózis felállítását érintő GL

Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [3]	Postuma et al. Movement Disorder Society MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease 2015 Mov Disord 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [11]	Berg et al. Movement Disorder Society MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease 2015 Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [12]	Heinzel et al. Movement Disorder Society Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease 2019 Mov Disord. 2019 Oct;34(10):1464-1470. doi: 10.1002/mds.27802
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [13]	Litvan et al. Movement Disorder Society Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders 2003 Mov Disord. 2003 May;18(5):467-86. doi: 10.1002/mds.10459
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [14]	Berardelli et al. European Federation of Neurological Societies EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease 2013 European Journal of Neurology 2013, 20: 16–34

Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [15]	McKeith et al. DLB Consortium Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium 2017 Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [16]	Höglinger et al. Movement Disorder Society Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria 2017 Mov Disord. 2017 Jun;32(6):853-864
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [17]	Armstrong et al Movement Disorder Society Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration 2013 Neurology. 2013 Jan 29; 80(5): 496–503.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [18]	Gilman et al. Movement Disorder Society Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy 2008 Neurology. 2008 Aug 26;71(9):670-6

Kezelési módokat érintő GL

Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [19]	Ferreira et al. European Federation of Neurological Societies Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease 2013 European Journal of Neurology 2013, 20: 5–15
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [20]	Horstink et al. European Federation of Neurological Societies Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease 2006 European Journal of Neurology 2006, 13: 1186–1202
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai:	Horstink et al. European Federation of Neurological Societies Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease 2006

Elérhetőség: [21]	European Journal of Neurology 2006, 13: 1170–1185
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [22]	Seppi et al. The Movement Disorder Society The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease 2011 Mov Disord. 2011 Oct;26 Suppl 3(0 3):S42-80.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [23]	Seppi et al. The Movement Disorder Society The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease 2019 Mov Disord. 2019 Feb;34(2):180-198
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: [24]	Fox et al. The Movement Disorder Society International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease 2019 2018 Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1248-1266

Parkinson-kór kialakulása és általános leírása

A parkinsonizmus olyan tünetegyüttes, melyben bradikinézia mellett vagy rigor vagy nyugalmi tremor vagy mindkettő megfigyelhető [2], [3] A leggyakoribb parkinsonizmust okozó megbetegedés a Parkinson-kór (PK).

A PK kialakulásának egyértelmű oka máig ismeretlen. Patológiailag a substantia nigra dopamin-termelő sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részeiben az α -szinuklein tartalmú Lewy-testek és Lewy-neuritek megjelenése jellemzi. A substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek pusztulása mellett a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek károsodása is jelentős fokban hozzájárul a PK szerteágazó tünettanához [25]

A PK biztos diagnózisa ma is patológiai, mely a substantia nigra pars compactjának sejtpusztulásán és Lewy testek (intranuronális hyalin zárványtestek) jelenlétén alapul. A Lewy-neuritek és a Lewy-testek a központi idegrendszer más területein is megjelennek, illetve előfordulnak a központi idegrendszeren kívüli területen is, például az enterális idegrendszerben vagy a bőrben.

Genetikai predispozíció mellett környezeti faktorok szerepe is feltételezhető a betegség kialakulásában. A növényvédők szerek, a fejsértülés, a légszennyezettség, a szénmonoxid, a mangán és bizonyos toxinok megnövelik, míg a nikotin-, koffein használat és a magas húgysavszint inkább csökkentik a PK kialakulási esélyét [7], [25], [26].

A Parkinson-kór stádiumai

Amikor a PK első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már a túlnyomó része (akár a 60-80%-a) elpusztult. Ez a jelenség nemcsak az agyunk bámulatatos kompenzációs képességére utal, hanem feltételezi egy több

éves, esetleg évtizedes preklinikai állapot jelenlétét is. A PK kórlefordulásának klinikai stádium beosztását 2014-ben gondolták újra [11], [12]. Az új klasszifikáció alapján az alábbi szakaszokat különböztethetjük meg:

- **Preklinikai szakasz.** A PK-ra jellegzetes neurodegeneratív folyamatok elindultak és szövettanilag kimutathatók, azonban a betegség jellegzetes klinikai tünetei még nem észlelhetők.
- **Prodromális szakasz.** A PK egyes motoros és nem-motoros tünetei észlelhetők, de a jelen lévő klinikai tünetek még nem elégségesek a PK klinikai diagnózisának kimondásához.
- **Klinikai szakasz.** A PK-ra jellegzetes motoros tünetek alapján a PK klinikai diagnózisa felállítható. A jellegzetes klinikai tünetek és gyógyszeres mellékhatások alapján a klinikai szakaszt tovább bonthatjuk korai, szövődményes és előrehaladott stádiumokra.
- **Korai (nem-komplikált) PK** (angolul: early or non-complicated PD): Ebben a fázisban megfelelő gyógyszeres kezeléssel szinte tünetmentes vagy tartósan jó mozgásteljesítménnyel járó állapot érhető el („mézeshetek” periódus).
- **Szövődményes (komplikált) PK** (angolul: complicated PD): Az antiparkinson gyógyszeres kezelés mellett változó motoros teljesítmény, illetve a gyógyszeres kezelés által kiváltott motoros komplikációk észlelhetők [20].
- **Előrehaladott PK** (angolul: advanced PD): A komplikált PK azon szakasza, amikor a motoros komplikációk már „optimális” per os gyógyszerelés mellett is zavaróak. Konszenzus alapján a legalább napi 5-szöri levodopa bevitel, legalább napi 2 óra OFF és a legalább napi 1 óra zavaró diszkinézia bármelyikének észlelése az előrehaladott PK állapotra utalhat [27].

Legújabb kutatások szerint a csökkent újdonságkereső és kockázatkerülő életmód kialakulása, a szaglász képességének romlása, a székrekedés, a hangulatzavar, a REM magatartászavar, illetve a látás során a kontrasztérzékenység csökkenése tekinthetők jellegzetes prodromális tüneteknek [11], [12], [28], [29]. Az utóbbi években egyre több kutatás célozza meg a preklinikai és prodromális PK kimutatását, mivel egyes feltételezések szerint megfelelő neuroprotektív kezelési lehetőségekkel ilyen fázisban a PK kialakulása megelőzhető vagy későbbi életkorra kitolható lenne. A prodromális PK kutatási kritériumrendszerét 2015-ben állították fel [11], melyet 2019-ben frissítettek [12]. Egyelőre nem ismert a prodromális szakasz klinikai szakaszba lépő konverziójának gyakorisága. Jelenleg a prodromális PK azonosítása kutatási jelentőségű, így a jelen szakmai ajánlásban részletezésre nem kerül.

Parkinson-kór tünetei

A PK tünettana szerteágazó, mozgással-kapcsolatos (motoros) és a mozgással nem kapcsolatos (nem-motoros, NMS) tünetekre osztható.

Motoros tünetek

A motoros tünetek megjelenése, illetve észlelése képezi a PK klinikai diagnózisának alapját [3], [13]. A nyugalmi kézremegés csak a betegek egy részénél domináns tünet (tremor domináns PK), míg másoknál a meglassultság, az izommerevség és az izomgörcsök jelentik a legnagyobb problémát (rigid-akinetikus PK). Amennyiben a tremor és a bradikinézia egyformán hangsúlyos, úgy kevert típusú Parkinson-kórról beszélünk. A tünetek aszimmetrikus indulásúak és ez az oldal különbség a betegség lefordulása alatt mindvégig fennmarad. A betegség előrehaladtával az axiális tünetek, a testtartási instabilitás és járászavar (PIGD - postural instability and gait disorder) fokozódnak, illetve később akár dominánssá is válhatnak. A legfontosabb motoros tüneteket az 1. táblázatban is ismertetjük

1. táblázat. A Parkinson-kór főbb motoros tünetei. [2]

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:
bradikinézia (meglassultság és egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációja)
rigiditás (izomtónus-fokozódás egyik típusa, ahol az agonista és antagonisták izmok tónusa is kórosan megnö)
tremor (remegés)
görcyedt testtartás
Főleg előrehaladott fázisban jellemző tünetek:

- Testtartási instabilitás
- Lefagyás
- Hezitáció
- Elesések
- Motoros komplikációk
 - Gyógyszer hatástartam rövidülés (wearing off)
 - ON-OFF fluktuáció
 - Csúcs-koncentrációs hiperkinezisek
 - Bifázisos diszkinézia
 - Disztónia
 - Delayed ON
 - No ON jelenség

A Parkinson-kór leggyakrabban előforduló és legfontosabb motoros tüneteinek felsorolása. Diszkinézia alatt a choreiform hiperkineziseket és a disztóniát együttesen értjük.

Nem-motoros tünetek (NMS)

Mivel a dopamin nemcsak a mozgás-kivitelezésben, hanem többek között az öröm megélésében, a hangulat szabályozásában, a motivációban, a jutalmazásban és a függőségek kialakulásában is szerepet játszik, ezért a Parkinson-kór tünettana igencsak szerteágazó lehet [30]–[32]. A depresszív hangulat, az örömtelenség-érzése, a szorongás és az apátia csak néhány a Parkinson-kórra jellegzetes hangulati élet változásai közül [33]–[35]. Az alvászavar, a kóros mértékű fáradékonyság (fatigue), illetve a koncentrációs képesség csökkenése a betegek munkaképességét is jelentősen befolyásolhatja [32]. Előrehaladott esetekben a kognitív hanyatlás, a vizeleési problémák súlyosbodása, és a fokozott nyálcsorgás szintén jelentősen ronthatja a betegek életminőségét.

Előrehaladott Parkinson-kórban a nem-motoros tünetek is mutathatnak fluktuációt. Erre típusos példa az affektív zavarok egy része, amikor ON állapotban a betegnek a hangulata jónak mondható, míg a gyógyszerhatás elmúlásával (wearing off és OFF állapotokban) párhuzamosan szorongás és/vagy depresszív tünetek jelennek meg, illetve fokozódnak.

A legfontosabb nem-motoros tüneteket a 2. táblázatban is ismertetjük

2. táblázat. A Parkinson-kór leggyakrabban leírt nem-motoros tünetei, amelyek a betegség természetes lefolyására vezethetők vissza vagy pedig a terápiával kapcsolatosak. [30]

Domain	Tünetek
Autonóm	Vérnyomás-változások ortosztatikus hipotenzióval, tachycardia, vizeleési zavarok (pl. sürgősség, gyakoriság), noktúria, szexuális diszfunkció, hiperszexualitás (valószínűleg gyógyszer okozta), paroxizmális izzadás, seborrhoea, xerostomia ("száraz szem"), arc hiperémia, mydriasis, sápadtság.
Gyomor-bélrendszeri	Nyálcsorgás, diszfágia, székrekedés, széklet inkontinencia, meteorizmus.
Alvás	REM viselkedési zavar (RBD), túlzott nappali aluszékonyság, élénk álmok, álmatlanság, periodikus végtagmozgások (PLM), nyugtalan láb szindróma (RLS).
Neuropszichiátriai	Kognitív károsodás (beleértve az enyhe kognitív károsodást és a demenciát), depresszió, anhedónia, apátia, szorongás, pánikrohamok, delírium, hallucinációk, illúziók, téveszmék, impulzuskontroll-zavar (ICD), dopamin diszregulációs szindróma (DDS), dopamin agonista megvonási szindróma (DAWS).

Érzékszervi	Fájdalom, szaglási zavar, homályos látás, vizuális diszkriminációs zavarok (neurokognitív károsodással is összefügg).
Egyéb	Fáradtság, diplopia, súlyvesztés vagy súlygyarapodás (gyakran gyógyszerrel és fejlődéssel összefüggő)

Parkinson-kór diagnózisának felállítása

Ajánlás1

A Parkinson-kór diagnózisának felállítását és az egyéb parkinsonizmust okozó betegségek kizárását neurológus szakorvosnak kell elvégeznie. Differenciáldiagnosztikai probléma esetében javasolt a beteg referálása specialistához egy Parkinson Centrumba. (A)

Jelenleg a PK diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert nem áll rendelkezésünkre olyan laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálat, ami önmagában a PK-ra szenzitív és specifikus eredményt adna [3], [13]. A koponya MR és a laboratóriumi vizsgálatok jelentősége a parkinsonizmussal járó egyéb megbetegedések kimutatásában rejlik [3], [25], [36]. A dopaminerg rendszer funkcionális képalkotással (SPECT vagy PET) történő vizsgálata is csak a dopamin rendszer funkciózavarát mutatja ki [37], [38], de nem képes a háttérben meghúzódó etiológiát tisztázni [39]–[41].

Az PK diagnózisa jelenleg teljes biztonsággal csak szövettani vizsgálattal állítható fel, azonban a klinikai tünetek gondos elemzése alapján megfelelő pontossággal kimondható a klinikai diagnózis. A megbízható és reprodukálható klinikai diagnosztika érdekében különböző diagnosztikai kritériumrendszerek kerültek kifejlesztésre.

Ajánlás2

Parkinson-kór klinikai diagnózisát nemzetközileg elfogadott kritériumrendszerek alapján kell felállítani. (A)

Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank Kritériumrendszere (UKPDSBB)

A klinikai gyakorlatban legtöbbször az Egyesült Királyság Agybank kritériumrendszerét követjük [13], [42]. Az ajánlás lényege, hogy a PK diagnózisának felállításához a PK-ra jellemző tüneteknek (pl. tartós oldal-aszimmetria) fenn kell állniuk, miközben a PK-t utánzó betegségekre jellemző tünetek közül egynek sem szabad jelen lennie. (3. táblázat)

3. táblázat. Az Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank kritériumai a Parkinson-kór diagnózisának felállításához. [13], [42]

Fő kritériumok	Támogató kritériumok	Kizáró kritériumok

<ul style="list-style-type: none"> • Bradikinézia <p>és legalább egy másik kritérium az alábbiak közül</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 Hz-es nyugalmi remegés • Rigiditás • Más neurológiai betegséggel nem magyarázható testtartási instabilitás 	<p>Legalább 3 jelenléte szükséges a diagnózishoz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresszív tünettan • Aszimmetrikus kezdet • Tartósan fennálló oldal-aszimmetria • Nyugalmi remegés jelenléte (frekvenciájától függetlenül) • Legalább 10 éves betegség tartam • Jó levodopa hatékonyság • Levodopa-indukált túlmozgások • Levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított ötödik év után is javítja 	<ul style="list-style-type: none"> • Korábbi gyakori, ismételt fejsérülés (pl. bokszt) • Stroke, melyet lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek követnek • Korábbi enkefalitisz • Neuroleptikus kezelés alkalmazása a tünetek megjelenésekor • Tartós tüneti javulás jelentkezik gyógyszeres kezelés nélkül is • Több mint 1 vérszerinti rokona Parkinson-kóros • 3 év után is csak egyoldali tünetek észlelhetők • Okulogiriás krízis • Szupranukleáris tekintészavar • Kisagyi tünetek jelenléte • hidrokefalusz vagy agydaganat jelenléte • Nagy dózisu levodopa tartalmú gyógyszeres kezelés mellett sem javuló tünetek • MPTP expozíció • Alsó végtagi piramis jelek jelenléte • Korán megjelenő demencia vagy gnosztikus zavar • Korán megjelenő urológiai okkal nem magyarázható vizeletelési zavar vagy ortosztatikus hipotenzio
--	--	--

A PK klinikai diagnózisának felállításához a bradikinézia mellett legalább egy másik fő kritérium és három támogató kritérium jelenléte szükséges. Amennyiben akár egy kizáró kritérium is igazolható, nagy a valószínűsége annak, hogy PK-t utánzó betegséggel állunk szemben. Az UKPDSBB kritériumokat számos kritika érte, relatíve kevés patológiai megerősítéssel rendelkezett [13], [43], [44], ezért a Mozgászavar Társaság egy új klinikai kritériumrendszer kidolgozását tűzte ki célul.

Mozgászavar Társaság Parkinson-kór Kritériumrendszere (MDS-PD)

Hosszas előkészítési munkálatok követően 2015-ben jelent meg a nemzetközi Mozgászavar Társaság (Movement Disorders Society, MDS) új klinikai kritériumrendszere [3].

Eredeti leírása óta a PK diagnózisának középpontjában egy meghatározott motoros szindróma áll. Az MDS-PD kritériumaiban a motoros szindróma központi szerepe továbbra is dominál, azonban a leggyakoribb nem-motoros tünetek jelenlétét már az új diagnosztikai rendszerbe beépítették. Az MDS-PD kritériumrendszer pontosságát neuropatológiai vizsgálatok is megerősítik [45].

Bizonyossági szintek az MDS-PD kritériumrendszerben

A teljes diagnosztikai bizonyosság klinikailag nem lehetséges. A PK-ral diagnosztizált betegek csupán 75-95%-ának diagnózisát erősíti meg a boncolás. A diagnosztikai kritériumok kialakításakor az érzékenység és a specificitás között ellentét áll fenn. A fals negatív és a fals pozitív eredmények relatív fontossága a kritériumok alkalmazásának céljától függően változik. A többféle felhasználást figyelembe véve az MDS-PD kritériumok a diagnosztikai bizonyosság két különböző szintjét definiálják. Ezek a következők:

1. **Klinikailag igazolt PK:** A specificitás maximalizálása érdekében a kategóriát azzal a céllal alakították ki, hogy a nagy többség (legalább 90%) PK-s legyen.
2. **Klinikailag valószínűsíthető PK:** Az érzékenység és a specificitás egyensúlyban tartása érdekében a kategóriát azzal a céllal alakították ki, hogy a valószínűsíthető PK-ként diagnosztizált betegek legalább 80%-a valóban PK-s legyen, ugyanakkor a valódi PK esetek 80%-át is azonosítani tudja. A Norvég Agybank vizsgálat alapján a "klinikailag valószínűsíthető PK" bizonyossági szint mellett az MDS-PD kritériumok 89,3%-os diagnosztikai pontossággal jelzik előre a Lewy-patológia jelenlétét [45], ami a megfelelő hatékonyságot alátámasztja.

Az MDS-PD alapelvei

- **Negatív és pozitív kritériumok:** A kritériumok tartalmaznak "negatív" jellemzőket, például abszolút kizáró tényezőket és vörös zászlós tüneteket (angolul red flags), amelyek a PK diagnózisa ellen szólnak, és "pozitív" jellemzőket (támogató kritériumokat), amelyek a PK diagnózisa mellett szólnak.
- **Súlyozás:** Nem minden jellemző egyforma fontosságú a diagnózis felállításában vagy kizárásában. Ezért a negatív diagnosztikai jellemzőket két szintre osztották:
 - **abszolút kizáró tényezőkre,** amelyek a PK bármely diagnosztikai szintjével összeegyeztethetetlen alternatív diagnózisok igen specifikus jelei, és
 - **vörös zászlós tünetekre,** amelyek alternatív patológiára utaló, alacsonyabb vagy bizonytalan specificitású jelek. A vörös zászlós tünetek csak akkor zárják ki a valószínű PK-diagnózist, ha azokat nem lehet támogató kritériumokkal ellensúlyozni. Az abszolút kizáró kritériumok referenciaértéke az volt, hogy a valódi PK kevesebb mint 3%-ban forduljon elő, míg a vörös zászlós jelek kevésbé specifikusak más betegségekre.
- **A jellemzők értelmezése:** Egyes kizárási kritériumok értelmezési javaslatokat is tartalmaznak, hogy ne alkalmazzák őket olyan helyzetekre, amelyek nem megfelelőek (például az alvászavarra felírt, alacsony dózisu quetiapinet szedő betegnél jelentkező parkinsonizmus nem feltétlenül minősül "gyógyszer okozta parkinsonizmusnak"). Ezenkívül, mivel nem minden enyhítő körülményt lehet a priori előre látni, a klinikusok "felülbíráhatnak" egy adott kritériumot, feltéve, hogy egyértelműen azonosítanak egy olyan zavaró körülményt, amely egyértelműen megmagyarázza a kritérium jelenlétét (pl. "gyors progressziót" mutató járászavar és kerekesszékekhez kötött állapotba kerülés ortopédiai sérülés miatt nem zárja ki a PK klinikai diagnózisát).
- **Időbeli viszonyok:** A betegség korai szakaszában a progresszió és a kezelésre adott válasz még kérdéses lehet, illetve az is előfordulhat, hogy a betegnél meghúzódó más neurodegeneratív betegségek jellemzői még nem fejlődtek ki. Ráadásul bizonyos tünetek eltérő jelentőséggel bírnak a betegség különböző stádiumában; vannak olyan "atipikus" jellegzetességek melyek nem összeegyeztethetők a korai PK-ral, de viszonylag gyakoriak lehetnek az előrehaladott PK-ban. Ezért számos egyedi kritérium tartalmaz egy időtartam-komponenst. Ha egy atipikus jellemző az időablakon belül fordul elő, akkor a kritériumot alkalmazni kell, míg ha az időtartamon kívül esik, akkor már nem.
- **Demencia:** Az MDS-PD kritériumai nem tekintik a demenciát a PK kizáró kritériumának, függetlenül attól, hogy az mikor következik be a parkinsonizmus kezdetéhez képest. Azon demenciában szenvedő betegek esetében, akik már rendelkeznek a Lewy-testes demencia diagnózisával (a konszenzus kritériumok szerint [15]), a diagnózist opcionálisan "Parkinson-kór (Lewy-testes demencia altípusa)"-ként lehet minősíteni.
- **Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok:** Jelenleg a PK diagnózisa általában neurológiai vizsgálattal történik. Az MDS-kritériumokat úgy tervezték, hogy széles körben alkalmazhatóak legyenek kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok nélkül is. Ennek ellenére a bizonytalan esetek tisztázására végezhetünk kiegészítő vizsgálatokat is. Ezen felül a klinikai tudás fejlődésével párhuzamosan a diagnosztikus biokémiai markerek, a neuroimaging és az alfa-szinuklein lerakódás kimutatására szolgáló módszerek is elérhetővé válhatnak. Egy ilyen markereknek a legtöbb vizsgálatban legalább 80%-os vagy annál nagyobb mértékben specifikusnak kell lennie a parkinsonizmus differenciáldiagnózisában (az arany standard klinikai vagy klinikopatológiai diagnózishoz képest), hogy beépítésre kerüljenek a klinikai kritériumokba. Jelenleg a szaglász elvesztése és a 123I-metaiodobenzilguanidin-SPECT/(CT) felelnek meg ennek a kritériumnak, de a későbbiekben más vizsgálatok is megfelelhetnek. *Megjegyzendő, hogy bár a dopaminerg neuroimaging segíthet megkülönböztetni a parkinsonizmust (azaz a nigrostriatalis*

rendszer degenerációját) a parkinsonizmus nélküli tünetegyüttesektől (pl. az esszenciális tremortól), azonban nem alkalmas a PK és más parkinsonos állapotok, például az atipikus Parkinson-szindrómák megkülönböztetésére, így ez nem tekinthető a PK-t megerősítő diagnosztikai vizsgálatnak [45] Zavaró tényezők jelenléte. A "zavaró tényezőkre" vonatkozó figyelmeztetés nem jelenti azt, hogy a parkinsonizmus diagnózisa nem állítható fel, ha potenciális zavaró tényezők (pl. ízületi gyulladás, gyengeség) fennáll a bradikinézia vizsgálatakor. Ilyen esetekben a vizsgáló megítélése alapján kell eldönteni, hogy a vizsgálat során észlelt eltérés teljes mértékben zavaró tényezőknek tulajdonítható-e vagy inkább a parkinsonizmus okozza. Minden abszolút kizárási kritérium és vörös zászlós tünet esetében azt feltételezzük, hogy a kritérium nem egy másik ok miatt teljesül (például a kisagyféltekei állományvérzésnek tulajdonítható egyoldali kisagyi tünettan vagy a gerincvelő-sérülésnek tulajdonítható kerekesszékhez kötött állapot nem feltétlenül minősül a PK-t kizáró kritériumnak).

Az MDS-PD kritériumrendszer

A rövidített és pragmatikus kritériumrendszer táblázatként is elérhető. (4. táblázat).

4. táblázat. A Mozgászavar Társaság PK (MDS-PD) kritériumrendszere [3].

Alapkritérium: parkinsonizmus, amelyet bradikinézia és legalább 1 tünet az alábbiak közül jellemez: nyugalmi remegés, vagy rigiditás az MDS-UPDRS alapján	
A parkinsonizmus diagnosztizálása után:	
	A <u>klínikailag igazolt Parkinson-kór diagnózisához</u>:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Abszolút kizáró kritériumok hiánya 2. Legalább két támogató kritérium, és 3. Nincsenek vörös zászlós tünetek
	A <u>klínikailag valószínűsíthető Parkinson-kór diagnózisához</u>:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Abszolút kizáró kritériumok hiánya 2. Vörös zászlós tünetek jelenléte, amelyeket támogató kritériumok ellensúlyoznak <ol style="list-style-type: none"> a. Ha 1 vörös zászló van jelen, legalább 1 támogató kritériumnak is kell lennie b. Ha 2 vörös zászló van jelen, legalább 2 támogató kritériumra van szükség c. Ebben a kategóriában 2-nél több vörös zászló tünet nem megengedett.
Támogató kritériumok (jelölje be, ha a kritériumok teljesülnek)	
<input type="checkbox"/>	Egyértelmű és drámai javulás a dopaminerg terápiára. A kezdeti stádiumban a kezelés hatására a beteg visszatért a normális vagy közel normális szintű működéshez. A kezdeti válasz egyértelmű dokumentációjának hiányában nagyfokú válasznak minősíthető: <ul style="list-style-type: none"> • Jelentős javulás a dózis növelésével vagy jelentős romlás a dózis csökkentésével párhuzamosan. Azonban egy enyhe fokú változás nem meríti ki ezt a kritériumot. Objektív módon (az UPDRS III-ban a kezelés megváltoztatásával elért >30%-os javulásként definiálva), vagy szubjektíven, egy megbízható beteg vagy gondozó által a markáns változásokról szóló elmondással dokumentálható. • Egyértelmű és markáns ON/OFF-ingadozás, amelynek valamikor előre jelezhető és magába foglalja a dózis végi wearing off jelenségét.
<input type="checkbox"/>	Levodopa által kiváltott diszkinézia jelenléte
<input type="checkbox"/>	Egy végtag nyugalmi remegése, klinikai vizsgálattal dokumentálva (múltban vagy jelenleg).
<input type="checkbox"/>	Szagláscsökkenés vagy a MIBG-szcintigráfián észlelt szív szimpatikus denervációja.
Abszolút kizáró kritériumok: A felsorolt jellemzők bármelyikének jelenléte kizárja a PK-t.	

<input type="checkbox"/>	Egyértelmű kisagyi tünettan, mint például cerebelláris járás, végtagi ataxia, vagy kisagyi okulomotoros rendellenességek (pl. tartós tekintés kiváltotta nisztagmus, makro négyszögletes hullám rángások, hipermetrikus szakkádok).
<input type="checkbox"/>	Lefelé irányuló vertikális szupranukleáris tekintésbénulás, vagy a lefelé irányuló vertikális szakkádok szelektív lassulása.
<input type="checkbox"/>	A betegség első 5 évében a konszenzusos kritériumok szerint meghatározott valószínű viselkedési variáns frontotemporális demencia vagy primer progresszív afázia diagnózisa kimondható.
<input type="checkbox"/>	3 évnél hosszabb ideje kizárólag az alsó végtagokra korlátozódó parkinsonos tünettan
<input type="checkbox"/>	Dopamin-receptor-blokkolóval vagy dopamin-csökkentő szerrel történő kezelés olyan dózisban és időtartamban, amely megfelel a gyógyszer okozta parkinsonizmusnak.
<input type="checkbox"/>	a betegség legalább közepes súlyossága ellenére sem észlelhető klinikai válasz a nagy dózisú levodopa kezelésre
<input type="checkbox"/>	Egyértelmű agykérgi szenzoros hiánytünetek (pl. grafesztézia, sztereognózis ép elsődleges szenzoros modalitással), egyértelmű végtagi ideomotoros apraxia vagy progresszív afázia.
<input type="checkbox"/>	A preszinaptikus dopaminerg rendszer normális funkciójára utaló neurológiai képalkotás
<input type="checkbox"/>	Dokumentáció egy olyan alternatív állapotról, amelyről ismert, hogy parkinsonizmust okoz, és amely valószínűsíthetően összefügg a beteg tüneteivel, vagy a szakértő értékelő orvos a teljes diagnosztikai értékelés alapján úgy véli, hogy egy alternatív szindróma valószínűbb, mint a Parkinson-kór.
Vörös zászlós jelek	
<input type="checkbox"/>	Gyors progressziójú járászavar, amely a kezdettől számított 5 éven belül rendszeres kerekesszék használatot igényel.
<input type="checkbox"/>	A motoros tünetek vagy jelek progressziójának teljes hiánya 5 vagy több év alatt, kivéve, ha a stabilitás a kezeléssel függ össze.
<input type="checkbox"/>	Korai bulbáris diszfunkció: súlyos diszfónia vagy dizartria (az idő nagy részében érthetetlen beszéd) vagy súlyos diszfágia (lágyméreg étel, NG-szonda vagy gasztrosztómias táplálás szükséges) az első 5 éven belül.
<input type="checkbox"/>	Belégzési zavar: nappali vagy éjszakai belégzési stridor vagy gyakori belégzési sóhajok.
<input type="checkbox"/>	Súlyos vegetatív elégtelenség a betegség első 5 évében. Ez a következőket foglalhatja magában: <ul style="list-style-type: none"> • ortosztatisz hipotenzió - a vérnyomás ortosztatisz csökkenése 3 percen belül álló helyzetben legalább 30 Hgmm szisztolés vagy 15 Hgmm diasztolés értékkel, dehidráció, gyógyszeres kezelés vagy más olyan betegség hiányában, amely valószínűsíthetően magyarázná a vegetatív diszfunkciót, vagy • Súlyos vizeletretenció vagy vizeletinkontinencia a betegség első 5 évében (kivéve a tartós vagy kis mértékű stressz inkontinenciát nőknél). Férfiak esetében a vizeletretenció nem tudható be prosztatata betegségnek és merevedési zavarral kell társulnia.
<input type="checkbox"/>	Ismétlődő (>1/év) elesés egyensúlyzavar miatt a betegség kezdetétől számított 3 éven belül.
<input type="checkbox"/>	Aránytalan mértékű anterokollisz (disztónikus) vagy a kéz vagy a láb kontraktúrája az első 10 éven belül.
<input type="checkbox"/>	A betegség bármelyik gyakori nem-motoros jellemzőjének hiánya a betegség 5 éves időtartama ellenére. Ezek közé tartozik az alvászavar (átalvási nehezítettség, túlzott nappali álmoság, a REM

	magatartászavar tünetei), autonóm diszfunkció (székrekedés, nappali vizeleti inger, tüneti ortosztázis), hipozmia vagy pszichiátriai problémák (depresszió, szorongás vagy hallucinációk).
<input type="checkbox"/>	Egyéb okkal nem magyarázható piramispálya károsodás tünetei, amelyet centrális parézis, piramis jelek vagy egyértelmű patológias hiperreflexia jellemez (kivéve az enyhe reflex aszimmetriát és az izolált extenzor plantar választ).
<input type="checkbox"/>	Bilaterális szimmetrikus parkinsonizmus. A beteg vagy a gondozó a tünetek kétoldali megjelenéséről számol be, és nincs oldal dominancia, és az objektív vizsgálat során sem figyelhető meg oldal aszimmetria
Kritériumok alkalmazása:	
1. Észlelhető-e a betegnél az MDS-kritériumok szerint meghatározott parkinsonizmus? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
	Ha nem, akkor sem valószínűsíthető PK, sem klinikailag igazolt PK nem diagnosztizálható. Ha igen:
2. Vannak-e abszolút kizáró kritériumok? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
	Ha "igen", akkor sem valószínűsíthető PD, sem klinikailag igazolt PD nem diagnosztizálható. Ha nem:
3. A vörös zászlók száma:	
4. A jelenlévő támogató kritériumok száma:	
5. Van legalább 2 támogató kritérium, és nincsenek vörös zászlók? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
	Ha igen, a beteg megfelel a klinikailag igazolt Parkinson-kór kritériumának. Ha nem:
6. Több mint 2 vörös zászló van? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
	Ha "igen", akkor a valószínűsíthető PD nem diagnosztizálható. Ha nem:
7. A vörös zászlók száma megegyezik vagy kevesebb, mint a támogató kritériumok száma? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
	Ha igen, a beteg megfelel a valószínűsíthető Parkinson-kór kritériumainak.

Alapkritérium a parkinsonizmus jelenléte

Az MDS-PD kritériumok alkalmazásának előfeltétele a parkinsonizmus diagnózisa, amely három kardinális motoros tüneten alapul. A parkinsonizmus a nyugalmi remegéssel, a rigiditással vagy mindkettővel kombinálva megfigyelhető bradikinézia tünetegyüttesét jelenti. *Megjegyzés: Számos nagyszabású vizsgálat dokumentálja, hogy a PK-ban nem szenvedő idősök akár 25%-ánál enyhe parkinsonizmus fordulhat elő. Az enyhe, nem specifikus parkinsonizmus lehet, hogy nem függ össze az a-szinuklein lerakódásával. A parkinsonizmus-kritériumok célja, hogy megkülönböztessék a klinikai PK által okozott parkinsonizmust ezektől a gyakori enyhe Parkinson-szindrómáktól, valamint hogy létrehozzanak egy küszöbértéket annak megállapítására, hogy egy adott személy esetén mikor fejlődött tovább a betegség a prodromális PK-ból a klinikai PK-ba. Megjegyzendő az is, hogy bár az MDS-UPDRS a PK-t értékeli, de nem definiálja azt (pl. az MDS-UPDRS bradikinézia-pontszámok nem határoolják*

el konkrétan a lassúság és az amplitúdó csökkenés kombinációját). Ezért az MDS-UPDRS egyetlen feladatát sem szabad a parkinsonizmus meghatározására használni.

- A **bradikinézia** a lassú mozgáskivitelezés ÉS az amplitúdó VAGY a sebesség progresszív csökkenésének (hipokinézia) a kombinációja. A bradikinéziát az ujj-összeérintéssel (MDS-UPDRS [9] 3.4), kézmozgással (az ujjak nyitásával és zárásával) (3.5), a kéz pronációs-szupinációs mozdításával (3.6), lábujjak dobolásával (3.7) és lábemelési mozdékonyosságával (3.8) értékelhetjük. *Megjegyzés: Az így meghatározott bradikinézia a lassúság és a hipokinézia (progresszíven csökkent mozgás amplitúdó) kombinációja. Mindkettő általában jelen van a vizsgálat során, bár nem mindig egyszerre (azaz a betegek nem tudnak normál sebességgel, normál amplitúdóval mozogni) és azonos mértékben. A PK által okozott parkinsonizmusban a sebesség és/vagy az amplitúdó progresszív csökkenése figyelhető meg a gyors alternáló mozgások kivitelezésekor, ami általában nem figyelhető meg a más betegségek által okozott lassú mozgásmintázatban (pl. hipotireózishoz társuló lassú mozgásmintázatnál).*
- **Rigiditás.** Az MDS-UPDRS-ben leírtak szerint a rigiditást a főbb ízületek lassú passzív mozgása alapján ítéljük meg [9]. A rigiditás az "ólomcső", azaz a passzív mozgással szembeni, sebességtől független ellenállás kimutatására utal. A rigiditás alapvetően nem a relaxáció hiányát jelenti (azaz különbözik a spaszticitástól vagy a paratóniától). Bár a fogaskerék-jelenség gyakran jelen van (és tükrözheti a tónus értékelése során véletlenül észlelt remegést), az izolált "fogaskerék-jelenség" "ólomcsöves" merevség nélkül nem felel meg a rigiditás minimum követelményeinek.
- A **nyugalmi remegés** alatt azt a 4-6 Hz-es remegést kell érteni, ami a teljesen nyugalmi állapotban lévő végtagban jelentkezik és a mozgásindítás során gátlódik. A nyugalmi tremor a teljes interjú és vizsgálat során (MDS-UPDRS 3.17, 3.18) értékelendő a nagyság és az állandóság szempontjából [9]. A kinetikus és poszturális tremor önmagában (MDS-UPDRS 3.15 és 3.16) nem felel meg a parkinsonizmus kritériumainak. *Megjegyzés: PK-ban a kéz nyugalmi remegése hosszabb poszturális tartás mellett is megfigyelhető ("re-emergent tremor"); a kritériumoknak való megfeleléshez azonban a remegést nyugalomban is meg kell figyelni. A társuló tartási vagy kinetikus tremorban szenvedő betegeknél ügyelni kell arra, hogy a végtag a vizsgálat során teljesen elernyedti helyzetű legyen. A valódi nyugalmi remegés frekvenciája általában lassabb, mint a társult akciós remegésé.*
- Bár a testtartási instabilitás a parkinsonizmus egyik jellemzője, ez nem része a Parkinson-kór által okozott parkinsonizmus MDS-PD alapkritériumainak.

Miután megállapítottuk, hogy a betegnél parkinsonizmus észlelhető, az MDS-PD kritériumokat alkalmazhatjuk annak a megállapítására, hogy a beteg megfelel-e a PK kritériumainak.

A klinikailag igazolt Parkinson-kór diagnózisa megköveteli:

- Az abszolút kizáró kritériumok hiánya.
- Legalább két támogató kritérium jelenléte.
- Nincsenek vörös zászlós jelek (red flags).

A klinikailag valószínűsíthető PK diagnózisa felállítható:

- Abszolút kizáró kritériumok hiánya.
- Támogató kritériumokkal ellensúlyozott vörös zászlók jelenléte, azaz, ha egy vörös zászló van jelen, legalább egy támogató kritériumnak is lennie kell; ha két vörös zászló van jelen, legalább két támogató kritériumra van szükség.
- Ha kettőnél több piros zászlós tünet van jelen, klinikailag valószínűsíthető PK nem állapítható meg.

Támogató kritériumok

1. **Egyértelmű és drámai javulás a dopaminerg terápiára.** E kritérium teljesítéséhez a kezdeti kezelés során a betegnek vissza kellett térnie a normál vagy közel normál funkció szintjére. *E kritérium teljesítéséhez nem elegendő a dopaminerg terápiára adott kedvező válasz dokumentálása; a válasznak egyértelműnek és nagy mértékűnek kell lennie. Ha a kezelésre adott válasz kis mértékű, a beteg nem felel meg ennek a kritériumnak.* A kezdeti válasz egyértelmű dokumentációjának hiányában (pl. kezdeti kezelés alacsonyabb hatású szerekkel vagy nagyon alacsony dózissal) a drámai válasz a következőképpen is megítélhető:
 - a. Jelentős javulás a dózis növelésével vagy jelentős romlás a dózis csökkentésével párhuzamosan. Egy enyhe mértékű változás azonban nem meríti ki ezt a kritériumot. Objektív módon (az

UPDRS III-ban definiálva a kezelés megváltoztatásával elért >30%-os javulást), vagy szubjektíven, egy megbízható beteg vagy gondozó markáns változásokról szóló beszámolójával dokumentálható.

- b. Egyértelmű és markáns ON/OFF-ingadozás, amely WO tünetet is magába foglal. *Megjegyzés: A dózis végi lecsengés (wearing off, WO) követelménye azt hivatott biztosítani, hogy ezek a változékonyságok valódi dopaminerg ingadozások legyenek (szemben például a napi ingadozással). A WO dokumentálása történhet a beteg elmondása alapján is (retrospektíven).*
2. **Levodopa által kiváltott diszkinézia jelenléte.**
3. **Egy végtag nyugalmi remegése,** klinikai vizsgálattal dokumentálva (a múltban vagy a jelenlegi vizsgálaton) *Megjegyzés: Ez a kritérium két okból szerepel:*
 - a. a nyugalmi tremor kevésbé gyakori az alternatív állapotokban, és
 - b. a nyugalmi tremor esetenként kevésbé reagál a terápiára. Ilyen esetekben az 1. számú támogató kritériumot nehezebb lehet teljesíteni tremor-domináns PK-ban.
4. **Legalább egy olyan kiegészítő diagnosztikai teszt pozitív eredménye, amelynek specificitása 80%-nál nagyobb a PK differenciál-diagnosztikájában, a PK más parkinsonos állapotoktól való megkülönböztetésében.** A jelenleg rendelkezésre álló, e kritériumnak megfelelő tesztek a következők:
 - a. Szaglászvesztés (az anozmikus vagy egyértelműen hipozmikus tartományban, az életkorhoz és a nemhez igazítva).
 - b. Metaiodobenzilguanidin (MIBG)-SPECT/(CT), amely egyértelműen dokumentálja a szív szimpatikus denervációját.

Abszolút kizárási kritériumok

Az alábbi jellemzők bármelyikének jelenléte kizárja a PK klinikai diagnózisát:

1. **Egyértelmű kisagyi rendellenességek,** mint például ataxiás járás, végtagi ataxia, vagy kisagyi okulomotoros rendellenességek (pl. tartós tekintet-indukált nisztagmus, makro négyszögletes hullám rángások, hipermetrikus szakkádok).
2. **Lefelé irányuló vertikális szupranukleáris tekintésbénulás** vagy a lefelé irányuló vertikális szakkádok szelektív lassulása.
3. **A betegség első 5 évében a konszenzus-kritériumok szerint meghatározott valószínű viselkedési variáns frontotemporális demencia vagy primer progresszív afázia diagnózisa** [46].
4. **3 évnél hosszabb ideje az alsó végtagokra korlátozódó parkinsonos jellegzetességek**
5. **Dopaminreceptor-blokkolóval vagy dopamin-csökkentő szerrel történő kezelés** olyan dózisban és időtartamban, amely megfelel a gyógyszer okozta parkinsonizmusnak. *E kritériumot klinikai kontextusban kell alkalmazni. Például, ha egy beteg csak alacsony dózisu, "erősen atipusos" neuroleptikumot kapott, az értékelő ezt a kezelést összeegyeztethetetlennek tarthatja a gyógyszer okozta parkinsonizmussal. Vagy ha a parkinsonizmus egyértelműen fennáll még sokáig a teljes gyógyszermegvonás után is, a vizsgáló arra a következtetésre juthat, hogy a dopaminblokkoló kezelés maszkolta a szubklinikus PK-t.*
6. **A betegség legalább közepes súlyossága ellenére sem észlelhető terápiás válasz a nagy dózisu levodopára.** *Megjegyzés: Ahhoz, hogy a beteg megfeleljen ennek a kritériumnak, megfelelően nagy dózisu levodopát kell kapnia naponta (legalább 600 mg/nap). A kezeletlen vagy 600 mg-nál kevesebb levodopát kapott betegek esetében ez a kritérium nem alkalmazható. A kezelésre adott válasz hiányát a betegnek (vagy megbízható tanúnak) egyértelműen jelentenie kell, vagy ha rendelkezésre állnak szekvenciális vizsgálatok, akkor objektíven is meg kell erősíteni (azaz a legalább 3 pontos javulás hiánya az MDS-UPDRS III. részében [9]). Mivel az enyhe parkinsonizmus és a remegés kevésbé reagálhat egyértelműen a kezelésre, a betegnek legalább közepes súlyosságú parkinsonizmussal is rendelkeznie kell (azaz az MDS-UPDRS pontszáma >2 a rigiditás vagy a bradikinézia egyik mérésén) ahhoz, hogy megfeleljen ennek a kritériumnak [9].*
7. **Egyértelmű kortikális szenzoros hiánytünet** (pl. grafesztézia, sztereognózia károsodása ép elsődleges szenzoros modalitással), egyértelmű végtagi ideomotoros apraxia vagy progresszív afázia.
8. **A preszinaptikus dopaminerg rendszer normális funkcionális idegrendszeri képződése** *Megjegyzés: Ez a kritérium NEM jelenti azt, hogy a dopaminerg funkcionális képződés szükséges a diagnózishoz. Ha nem végeztek ilyen képződő vizsgálatot, akkor ez a kritérium nem alkalmazható.*

9. Dokumentáció olyan alternatív állapotról, amelyről ismert, hogy parkinsonizmust okoz, és amely valószínűsíthetően összefügg a beteg tüneteivel, vagy a szakértő értékelő orvos a teljes diagnosztikai értékelés alapján úgy véli, hogy egy alternatív szindróma valószínűbb, mint a PK. *Megjegyzés: Ez a kritérium nemcsak a ritka állapotokat foglalja magában, amelyek utánozhatják a PK-t, hanem a gyakoribb alternatív Parkinson-szindrómákat is (MSA, PSP stb.). Kiemelendő, hogy a Lewy-testes demencia az MDS-PD kritériumrendszer szerint nem tekinthető alternatív Parkinson-szindrómának [3].*

Red flags (vörös zászlós tünetek)

1. Gyors progressziójú járászavar, amely miatt a kezdetől számított 5 éven belül kerekesszék rendszeres használatát igényli a beteg.
2. A motoros tünetek vagy jelek progressziójának teljes hiánya 5 vagy több év alatt, kivéve, ha a stabilitás a kezeléssel függ össze *Megjegyzés: Ez a kritérium olyan betegekre vonatkozik, akiket esetleg tévesen parkinsonizmussal diagnosztizáltak. Ezt megfigyelés alapján kell meghatározni (azaz a kórtörténeti leírás nem elegendő). A progresszió hiányának legalább 5 éven keresztül folyamatosnak kell lennie.*
3. Korai bulbáris diszfunkció, amely a betegség első 5 évében már súlyos diszfónia, dizartria (a beszéd legtöbbször érthetetlen) vagy súlyos diszfágia (lágym étel, nazogasztrikus-szonda vagy gasztrosztómás táplálás szükségessége). *Megjegyzés: A súlyossági meghatározások az MDS-UPDRS-ből származnak (azaz legalább 4 pont a dizartria, 3 a diszfágia esetében).*
4. Inspirációs zavar, amely nappali vagy éjszakai inspirációs stridor vagy gyakori inspirációs sóhaj formájában jelentkezik.
5. Súlyos vegetatív elégtelenség a betegség első 5 évében. Ez magában foglalhatja:
 - a. Ortosztatikus hipotenzió: a vérnyomás ortosztatikus csökkenése felállástól számított 3 percen belül legalább 30 Hgmm szisztolés vagy 15 Hgmm diasztolés értékkel, dehidráció, gyógyszeres kezelés vagy más, a vegetatív diszfunkciót valószínűsíthetően magyarázó betegség hiányában.
 - b. Súlyos vizelet-inkontinencia vagy vizeletretenció a betegség első 5 évében (kivéve nőknél a tartósan fennálló, alacsony volumenű stresszinkontinenciát). Férfiaknál a vizelet-retenciót nem magyarázhatja teljes mértékben prosztatabetegség, illetve merevedési zavarral kell társulnia. *Megjegyzés: Az autonóm diszfunkció a PK gyakori jellemzője; ez a kritérium azonban különösen az MSA-hoz társuló súlyos autonóm diszfunkciót hivatott azonosítani. Ha a betegnek az értékeléskor több mint 5 éve tart a betegsége, ezeknek a jellemzőknek az első 5 éven belül kell jelentkezniük (dokumentálva vagy a kórlapok áttekintésével az ortosztatikus hipotenzió esetében, vagy a kórelőzményben a vizelet-inkontinencia esetében a betegség kezdetének egyértelmű időpontjával).*
6. Ismétlődő (>1/év) elesések egyensúlyzavar miatt a betegség kezdetétől számított 3 éven belül. *Megjegyzés: Ennél a kritériumnál az eleséseket úgy kell tekinteni, hogy azok az egyensúlyzavarnak tulajdoníthatók, ami azt jelenti, hogy nem tartoznak ide az eszméletvesztésnek (szinkópe, roham) vagy olyan helyzeteknek tulajdonítható elesések, amelyek során a normál egyensúlyérzéssel rendelkező személyek is elesnének (sporttevékenységek, erőszak, jégen elcsúszás stb.). Klinikai megítélés szükséges annak megállapításához, hogy az egyensúlyzavar kulcsszerepet játszott-e az esésben.*
7. Az aránytalan mértékű anterokollisz (disztóniás jellegű) vagy a kéz vagy a láb kontraktúrája az első 10 éven belül.
8. A betegség gyakori nem-motoros tüneteinek teljes hiánya a betegség 5 éves időtartama ellenére. Ezek közé tartoznak:
 - a. Álvaszavar: átalvási nehezítettség, túlzott nappali álmoság, a REM magatartászavar tünetei.
 - b. Autonóm diszfunkció: székrekedés, nappali sürgető vizelési inger (azaz kizárólag a noktúria nem felel meg ezen kritériumnak), tüneti ortosztázis.
 - c. Hipozmia
 - d. Pszichiátriai problémák: depresszió, szorongás vagy hallucinációk *Megjegyzés: Ezt a kritériumot elsősorban a PK-t utánzó nem Parkinson-kórképek (pl. a dopaminerg deficit, disztóniás tremor, esszenciális tremor bizonyítékait nem mutató személyek) kimutatására tervezték.*
9. Egyéb okkal nem magyarázható piramispálya károsodásra utaló tünettan amelyet piramisjelek, centrális parézis, vagy egyértelmű patológiás hiperreflexia jellemez (kivéve a jobban érintett végtag enyhe reflex-

aszimmetriáját és az izolált extenzor talpreflexet). *Megjegyzés: Az enyhe reflex-aszimmetria nem tekinthető kizáró kritériumnak, mert ez gyakran előfordul PK-ban. Az izolált extenzor talpreflex nem tekinthető kizáró kritériumnak, mert nehéz megkülönböztetni a "striatális lábujjtól" (PK-ban esetenként előforduló lelet), valamint amiatt, hogy nem kapcsolódó patológia (pl. enyhe nyaki mielopátia) is okozhatja.*

10. Kétoldali szimmetrikus parkinsonizmus a betegség teljes lefolyása alatt. A beteg vagy a gondozó kétoldali tüneti megjelenésről számol be, oldal dominancia nélkül, és az objektív vizsgálat során nem figyelhető meg tüneti aszimmetria.

Parkinson-kór differenciál-diagnosztikája

Ajánlás3

A Parkinson-kór klinikai diagnózisának felállítása során alternatív diagnózisok, úgymint egyéb Parkinson-szindrómák és egyéb parkinsonizmust okozó kórképek, kizárása szükséges. (A)

Parkinson Plusz Szindrómák

Parkinson Plusz Szindrómák alatt alapvetően neurodegeneratív háttérű parkinsonizmussal járó megbetegedések összességét értjük. Jelentőségük abban áll, hogy ezen kórképek általában gyors progressziót mutatnak, levodopa kezelésre csak mérsékelten vagy egyáltalán nem reagálnak és a betegek életkilátásait jelentősen rontják. A multiszipisztémás atrófia [47], [48], a progresszív szupranukleáris parézis, a diffúz Lewy-testes demencia és a kortikobazális szindróma differenciáldiagnosztikája nehéz és nagy tapasztalatot igénylő feladat, mert a betegség első éveiben az atípusos tünetek még nem feltétlenül jelennek meg [13].

Lewy-testes demencia (DLB)

A Lewy-testes demencia (dementia with Lewy bodies, DLB) és a PK demencia (Parkinson's disease dementia, PDD) a Lewy-testes betegségek spektrumába tartozó betegségek (angolszász irodalomban a kettőt együttesen Lewy body dementia (LBD) néven is említik). A DLB 2017-es kritériuma arbitrárisan az egy éves szabályt alkalmazza: eszerint DLB valószínű, ha a kognitív tünetek megelőzik a motoros tünetek kifejlődését vagy azok jelentkezését követő egy éven belül alakulnak ki. A DLB-PK elkülönítés nehézséget okozhat, mivel gyakori, hogy egy beteg mindkét betegség kritériumát kielégíti. Mind a PDD, mind a DLB esetében a neokortexben és a limbikus rendszerben halmozódnak fel alfa-szinuklein tartalmú Lewy-testek, igen gyakran társuló Alzheimer patológiával. A PK progressziója során a Lewy-testek terjedése a Braak-féle stádiumoknak felel meg. Húsz évvel a PK kezdetét követően a betegek 83%-ában PDD jelenik meg.

A DLB a második leggyakoribb degeneratív demencia az Alzheimer-demencia után, de jelentősen alul diagnosztizált, mivel klinikailag sokszor Alzheimer-demenciaként azonosítják. DLB-re jellemző a figyelmi, a vizuospatialis és a végrehajtási (exekutív) funkciók domináló zavara, míg a memóriazavar kevésbé markáns. A demencia mint esszenciális feltétel mellett a DLB diagnózisában alap (core) és támogató (szupportív) kritériumokat vezetett be a 2017-es McKeith-féle kritériumrendszer [15]. Beemelte a diagnózisba a biomarkereket, indikatív és szupportív formában.

A DLB biztos (definitív) diagnózisa neuropatológiai. A valószínű (probable) DLB diagnózisához két alapkritérium szükséges, míg a lehetséges (possible) kategóriát egy alapkritérium esetén vagy ennek hiányában indikatív biomarkerek alapján lehet felállítani.

A DLB aktuális kritériumrendszere táblázatként megtekinthető (5. táblázat) Megjegyzendő, hogy az MDS-PD kritériumok alapján a DLB diagnózisa nem zárja ki a PK diagnózisát [3].

5. táblázat. A Lewy-testes demencia (DLB) kritériumai. [15]

Esszenciális feltétel	Demencia: Progresszív kognitív hanyatlás, mely a mindennapi funkciók károsodását okozza. Kifejezett károsodás a figyelmi, a végrehajtási és a vizuospatialis funkciókban, a memória és megnevezési funkciók relatív megkíméltségével.
-----------------------	---

Alap (mag) klinikai jellemzők	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fluktuáció a kognitív funkciókban (különösen a figyelemben és az éberségben) 2. Visszatérő vizuális hallucinációk (részletes, jól formált) 3. REM magatartási zavar (akár a kognitív tünetek megjelenése előtt) 4. parkinsonizmus
Szupportív klinikai jellemzők	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptikus érzékenység (kifejezett) • Tartási instabilitás • Ismétlődő elesések • Szinkópe (vagy más átmeneti non-reszponzív állapot) • Kifejezett autonóm zavar • Hiperszomnia (EDS) • Hipozmia • Nem vizuális hallucinációk • Szisztémás delúziók • Apátia, anxieta, depresszió
Indikatív biomarkerek	<ol style="list-style-type: none"> 1. A bazális ganglionok csökkent dopamin transzporter felvétele (DATSCAN) 2. Csökkent aktivitás miokardium MIBG SPECT/(CT)-mérés során REM alvás atónia nélkül, polyszomnografiával igazolva
Szupportív biomarkerek	<ul style="list-style-type: none"> • A mediális temporális területek relatív épsége CT/MRI vizsgálattal • Funkcionális képalkotókkal: csökkent okcipitális aktivitás PET vizsgálattal; a hátsó/középső cinguláris aktivitás relatív épsége (cingulate island sign) • Prominens posterior lassú hullám EEG aktivitás periodikus pre-alfa/théta fluktuációkkal
Nem támogató jellemzők	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovaszkuláris betegség • parkinsonizmus az egyedüli alap (mag) klinikai jellemző és az a demencia előrehaladott szakaszában jelenik meg.
Időbeli összefüggések	<ul style="list-style-type: none"> • A demencia és a mozgászavar egy éven belül jelentkezik; a mozgászavar kezdete után több, mint egy évvel kezdődő demencia Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD)
Valószínű (probable) DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Két vagy több alap (mag) klinikai jellemző <p>VAGY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Egy alap (mag) klinikai jellemző ÉS egy vagy több indikatív biomarker
Lehetséges (possible) DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Egy alap (mag) klinikai jellemző indikatív biomarker nélkül <p>VAGY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Egy vagy több indikatív biomarker, alap (mag) klinikai jellemző nélkül
Definitív DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Lewy-testek, Lewy-neuritek neuropatológiai vizsgálattal igazolva, a társuló Alzheimer-típusú patológiától függően neokortikális vagy limbikus kiterjedéssel.

Progresszív szupranukleáris parézis (PSP) és rokon szindrómák

A PSP-t 1963-ban írta le Richardson, majd patológiáját Olszewski és Steele (Steele-Richardson-Olszewski szindróma). Az eredeti leírás a tartási instabilitást, a tekintésbénulást, az enyhe demenciát, az axiális rigiditást és a bulbáris parézist hangsúlyozta, azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség több variánsra, altípusra osztható, melyekben a fentiek változó kombinációja mellett más tünetek is megjelenhetnek. Emellett a betegség jelentős átfedéseket mutat a kortikobazális degenerációval/szindrómával és a frontotemporális demenciákkal.

A PSP sporadikus betegség, a taupátiák közé tartozik (a tau fehérje hiperfoszforilációja, a tau másodlagos szerkezetének megváltozása miatt proteáz-rezisztens formában aggregálódik, jellegzetes asztrocita zárványtesteket (ún. „bolyhos” [tufted] astrocyta) alkot, melyek jelenléte a betegség neuropatológiai diagnózisának feltétele.

Prevalenciája 5-7/100000 körüli, a Parkinson-szindrómák második-harmadik leggyakoribb degeneratív oka. A betegség leggyakrabban 60-65 éves kor között kezdődik, 40 éves életkor alatt kezdődő forma nem ismert az irodalomban. A betegség lassan progrediál, az átlagos kórlefordulás 9 év.

A jellegzetes neuropatológiai elváltozások tünettani heterogén betegségcsoportot eredményeznek. A PSP diagnózisát nehezíti, hogy a korai szakaszban a jellegzetes tünetek gyakran hiányoznak. A patológiailag igazolt eseteknek csak kevesebb, mint felében PSP az első diagnózis, illetve a terminális szakaszban is hibás a klinikai diagnózisok 20%-a.

A PSP klinikai fenotípusai a kezdeti jellegzetes tünetek alapján:

- PSP „klasszikus” tünetekkel (Richardson-szindróma, PSP-RS);
- PSP-szemmozgászavar (PSP-OM);
- PSP-poszturális instabilitás (PSP-PI);
- PSP-parkinsonizmus (PSP-P);
- PSP prefrontális tünetekkel (PSP-F);
- PSP progresszív járászavarral, „freezing”-gel (PSP-PGF);
- PSP kortikobazális szindrómával (PSP-CBS);
- PSP primer laterálszklerózis (PSP-PLS);
- PSP cerebelláris ataxiával (PSP-C);
- PSP beszédzavarral/afáziával (speech/language disorder) (PSP-SL).

Richardson-szindróma (PSP-RS)

A PSP variánsok kb. Felét képezi. Ebben a formában a leggyakoribb bevezető tünet a tántorgó, bizonytalan járás (melyet az angol irodalomban „részeg tengerész” vagy „táncoló medve” hasonlattal jellemeznek) mellett az eszméletvesztéssel nem járó, más okkal nem magyarázható, elsősorban és jellegzetesen hátrafelé esés. A prefrontális kéreg korai károsodása miatt magatartás- illetve személyiségváltozás, a gondolkodás meglassultsága már a korai szakaszban jelentkezik. Jellegzetes az axiális izmok szimmetrikus rigora, míg a végtagizmokban – főleg kezdeti szakaszban – ez nem mindig észlelhető. A nyakizmok disztóniája retrokolliszként jelenik meg (multiszisztémás atrofíában az anterokollisz gyakori). A szemtünetek már a korai szakaszban is segíthetnek a betegség felismerésében. Fotofóbia, homályos látás, akkomodációs gyengeség mellett a szemhéj görcsös záródása (blefarospasmus) illetve előrehaladottabb szakaszban elsősorban inkább szemnyitási apraxia. A jellegzetes vertikális tekintésbénulás (a lefelé tekintés zavara) a korai szakaszban gyakran hiányzik, csak néhány éves kórlefordulás után jelenik meg. A betegség korai szakaszában a szakkadikus szemmozgás zavarai miatt a vertikális szakkádok durvák, emiatt jellegzetes lehet a vezetett szemmozgások során megfigyelhető akadozó, nem folyamatos vertikális szemmozgás. Mivel a betegek lefelé tekintése károsodott, gyakran észlelhető, hogy nem veszik észre a mellkasukra esett ételmaradékot (angolszász irodalomban „piszkos nyakkendő” néven említik). A középvonalon mimikai izmok (a m. Frontalis, corrugator és procerus) disztóniája miatt a szemek mereven, tágra nyitottak, jellegzetes arkifejezést (staring eyes, „csodálkozás”) adva a betegnek. Jellegzetes a szintén kezdeti szakaszban megjelenő dizartria, diszfágia is. A betegség átlagos lefordulása 5-8 év.

PSP-parkinsonizmus (PSP-P)

Az összes PSP kb. Harmada. Lassúbb progressziójú betegség, átlagosan 8-11 évig tart. Kezdeti szakaszában nehézséget okozhat a Parkinson-kórtól való elkülönítése. A PSP-P betegekben bevezető tünet a bradikinézia és a végtagok rigora, mely aszimmetrikus is lehet. Előfordulhat tremor, mely akár nyugalmi jellegű, típusos 4-6 Hz-es tremor is lehet. Nehezíti a Parkinson-kórtól való elkülönítést, hogy levodopára a mozgásteljesítmény gyakran

javul, bár annak mértéke sohasem olyan drámai mértékű és időtartamú, mint Parkinson-kórban. Tekintészavar és tartási instabilitás, elesések a betegség első harmadában nem fordulnak elő, bár 4-6 éves kórlefordulás után gyakran jelenik meg a PSP-P betegekben a típusos, klasszikus PSP-RS klinikai tünetcsoportja. A klinikai diagnózis ritkán végig Parkinson-kór lehet, csak a szövettani vizsgálat igazolja a PSP-t. Ezekben a betegekben a levodopa hatása is tartós maradhat.

PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF)

Ebben az altípusban a progresszív járászavart start hezitáció kíséri, illetve a járás folyamata hirtelen megakad (freezing). A freezing más mozgássorokban, így pl. Beszédben is előfordulhat. Az egyéb PSP tünetek csak a betegség későbbi szakaszában (5 éves lefordulás után) jelennek meg, vagy ki sem fejlődnek. A PSP-PGF ritka, a PSP betegek kb. 1-2%-a. Lassú progressziójú, átlag 11 évig tart.

PSP-kortikobazális szindróma (PSP-CBS)

Jellegzetes a progresszív, aszimmetrikus tünettan, mely mind a kéreg, mind a bazális ganglionok károsodására utal. Ilyen az apraxia, a kortikális érzészavar az egyik testfélen, az idegen kéz (alien hand) tünet, illetve disztónia, bradikinézia, rigor. A levodopa-pótlás a mozgászavart nem javítja. A PSP-CBS szintén ritka, az összes PSP 2-3%-a lehet.

PSP- SL

A PSP ritka formái. Nem fluens afáziával (PSP-nfvPA) és a progresszív beszéd-apraxiával (apraxia of the speech, PSP-AOS) formák tartoznak ide. Az agrammatizmus is jellegzetes. A frontotemporális demenciától való elkülönítés nehéz, gyakori az átfedő fenotípus a PSP-FTD-CBS klinikai szindrómák között.

PSP diagnosztikai kritériumai és kezelése

A Mozgászavar Társaság PSP kritériumai [16] a klinikai tünetekre helyezik a hangsúlyt, mint a szemmozgászavar, a tartási instabilitás, a (hipo)akinézia és a kognitív doméneknél észlelt eltérések. A laboratóriumi, genetikai és képalkotó vizsgálatok a differenciál-diagnosztikában segítenek, illetve szupportív jellemzőket igazolhatnak (mezenkefalon atrófiája MR-n, agyi perfúziós SPECT és 18F-FDG PET méréssel frontális, striatalis, cerebellaris perfúziós/metabolikus eltérések, posztszinaptikus striátális dopaminerg degeneráció mintázata).

A PSP kezelése igen nehéz, csak tüneteinek enyhítésére lehet törekedni. A parkinsonizmus kezelésére levodopa kipróbálható, bár mérsékelt és pár hónapig tartó hatás csak a betegek kisebb részében (kb. 30%-a) tapasztalható. PSP-P-ben a levodopa hatása jelentősebb lehet és hosszabb ideig is tarthat. Dopamin receptor agonistákat nem célszerű használni, mivel hatásuk elmarad a levodopához képest, mellékhatásaik azonban kifejezettebbek. Néhány esetleírás alapján a GABA-agonista zolpidem kedvező hatása feltételezhető. A disztóniás tünetek (retrokollisz és blefarospasmus) illetve a szemnyitási apraxia kezelésére jól használható a botulinum toxin.

A PSP szindrómák aktuális kritériumrendszere táblázatként megtekinthető (6. táblázat).

6. táblázat. A progresszív szupranukleáris parézis (PSP) diagnosztikai kritériumai [16].

Kötelező alapkritériumok		B1. Sporadikus betegség B2. Az első tünetek jelentkezésekor 40 vagy afeletti életkor B3. A tünetek progresszív romlása
Kötelező kizáró kritériumok	Klinikai jellemzők	<ol style="list-style-type: none"> 1. Domináns, más okkal nem magyarázható epizódikus memóriazavar (Alzheimer-kór kizárására) 2. Domináns, más okkal nem magyarázható autonóm zavar (multiszisztémás atrófia és Lewy-patológia kizárására) 3. Domináns, más okkal nem magyarázható vizuális hallucinációk és fluktuáció (Lewy-testes demencia kizárására)

		<ol style="list-style-type: none"> 4. Domináns, más okkal nem magyarázható, több szegmentumot érintő felső és alsó motoneuron tünetek (motoneuron-betegség kizárására) DE: izolált felső motoneuron tünetek nem kizáróak! 5. Hirtelen kezdet vagy lépcsőzetes lefolyás vagy gyors progresszió 6. Enkefalitisz az anamnézisben 7. Domináns végtagi ataxia 8. Tartási instabilitás azonosítható oka (érzékszavar, vesztibuláris zavar, súlyos spaszticitás, alsó motoneuron tünetek)
	Képkeltő vizsgálattal:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kifejezett leukoencefalopátia 2. Releváns agyi szerkezeti károsodás
Kizáró kritériumok, klinikai összefüggésben	Képkeltő vizsgálatok	Atípusos lefolyású formákban szerkezeti patológia kizárására (pl. Stroke, CADASIL), illetve prionbetegségekre jellemző jelzavar kizárására
	Laboratóriumi vizsgálatok	<ol style="list-style-type: none"> 1. PSP-CBS esetében Alzheimer-kór kizárása liquor amiloid/tau, amiloid PET segítségével. 2. 45 év alatti betegek esetében: <ol style="list-style-type: none"> a. Wilson-kór (alacsony szérum cöruoplazmin és réz, fokozott 24 órás vizelet rézürítés, Kayser-Fleischer gyűrű) b. Niemann-Pick C betegség (plazma oxysterol, filipin teszt) c. Hypoparathyreosis d. Neuroacanthocytosis e. Neurosyphilis 3. Gyors progressziójú betegségben kizárandó: <ol style="list-style-type: none"> a. Prionbetegség b. Paraneopláziás enkefalitisz 4. Whipple-kór
	Genetikai vizsgálatok	<ol style="list-style-type: none"> 1. A MAPT ritka variánsai (mutációi) nem kizáró kritérium, de jelenlétük meghatározza az öröklődő, nem pedig a sporadikus PSP-t. 2. A MAPT H2 haplotípus homozigotizása nem kizáró kritérium, de valószínűtlenné teszi a diagnózist. 3. LRRK2 és Parkin ritka variánsokat figyeltek meg boncolással igazolt PSP-ben szenvedő betegeknél, de ok-okozati összefüggésük egyelőre nem világos. 4. Más gének ismert ritka variánsai kizáró kritériumot jelentenek, mivel klinikailag a PSP egyes aspektusait utánozhatják, de neuropatológiailag eltérhetnek; ezek közé tartoznak a következők

			<ul style="list-style-type: none"> a. Nem-MAPT-hez társuló frontotemporális demencia (pl. C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B). b. Parkinson-kór (pl. SYNJ1, GBA) c. AD (APP, PSEN1, PSEN2) d. Niemann-Pick betegség, C típus (NPC1, NPC2) e. Kufor-Rakeb-szindróma (ATP13A2) f. Perry-szindróma (DCTN1) g. Mitokondriális betegségek (POLG, ritka mitokondriális variánsok) h. Dentatorubrális palliduliloszi atrófia (ATN1) i. Prion betegségek (PRNP) 	
KLINIKAI MAG TULAJDONSÁGOK:				
Valószínűségi szint	Szemmozgászavar (O)	Tartási instabilitás (P)	Akinézia (A)	Kognitív zavar (C)
1. szint	Vertikális szupranukleáris tekintésbénulás	A tünetkezdés utáni 3 éven belül ismételt, nem provokált elesések	A tünetkezdés utáni 3 éven belül progresszív „gait freezing”	Non-fluens/agrammatikus primer progresszív afázia vagy progresszív beszéd apraxia
2. szint	Vertikális szakkádsebesség csökkenés	Retropulziós teszt pozitív 3 éven belül a tünetek kezdete után	Dominánsan axiális, levodopa rezisztens akinetikus-rigid parkinsonizmus	Frontális kognitív/magatartási zavar kezdeti tünetként
3. szint	gyakori „macro square wave jerks” vagy szemnyitási apraxia	Retropulziós tesztben kettőnél több lépésben kompenzál tünetkezdethez képest 3 éven belül	Tremor domináns vagy aszimmetrikus vagy levodopa-reszponzív parkinsonizmus	kortikobazális szindróma
SZUPPORTÍV TULAJDONSÁGOK:				
Klinikai jellemzők (clinical clues)			Képalkotó eltérések (Imaging findings)	
CC1: levodopa-rezisztencia; CC2: hipokinetikus, spasztikus dizartria; CC3: diszfázia			IF1: Középagyi atrófia vagy hipometabolizmus; IF2: Posztzinaptikus striatális dopaminerg degeneráció.	
PSP DIAGNOSZTIKAI BIZONYOSSÁGI SZINTEK, ALTÍPUSOK (VALÓSZÍNŰ, LEHETSÉGES,				

SZUGGESZTÍV ESETÉBEN B1+B2+B3 MELLETT):		
Diagnózis bizonyossága	Feltétel	Fenotípus
Definitív PSP	Neuropatológiai diagnózis	Bármely klinikai szindróma
Valószínű (probable) PSP	(O1 vagy O2) ÉS (P1 vagy P2)	PSP-Richardson-szindróma
	(O1 vagy O2) ÉS A1	PSP-progresszív „gait freezing”
	(O1 vagy O2) ÉS (A2 vagy A3)	PSP-parkinsonizmus
	(O1 vagy O2) ÉS C2	PSP-frontális
Lehetséges (possible) PSP	O1	PSP-szemmozgászavar
	O2 ÉS P3	PSP-Richardson-szindróma
	A1	PSP-progresszív „gait freezing”
	(O1 vagy O2) ÉS C1	PSP-beszéd/nyelvi zavar
	(O1 vagy O2) ÉS C3	PSP-CBS
Gyanított (suggestive) PSP	O2 vagy O3	PSP-szemmozgászavar
	P1 vagy P2	PSP-poszturális instabilitás
	O3 ÉS (P2 vagy P3)	PSP-Richardson-szindróma
	A2 vagy A3) ÉS (O3, P1-2, C1-2, CC1-4 egyike)	PSP-parkinsonizmus
	C1	PSP-beszéd/nyelvi zavar
	C2 ÉS (O2 vagy P3)	PSP-frontális
	C3	PSP-CBS

Kortikobazális szindróma (CBS)

A kortikobazális degenerációt (CBD) először 1968-ban Rebeiz és munkatársai írták le „corticodentatonigralis degeneratio neuronalis achromasiával” néven. A kétezres évek elején került bevezetésre a kortikobazális szindróma (CBS) elnevezés, mivel kiderült, hogy a CBD mellett Alzheimer-kór vagy FTD spektrumba tartozó betegség is igazolható neuropatológiai vizsgálattal.

A betegség gyakran akinetikus-rigid szindrómaként jelentkezik, így a betegek első vizsgálata során a Parkinson-kórtól nehezen különíthető el, különösen az aszimmetrikus tünetek miatt.

A mozgászavar jellemző tünetei fél oldalon kezdődnek és mindvégig aszimmetrikusak maradnak, lassan progrediálnak. A klinikai tünetek az agykéreg és a bazális ganglionok működészavarára utalnak. Az agykéreg károsodását kortikális típusú érzészavar, apraxia (orofaciális vagy végtagi), „idegen kéz”-jelenség, liberációs jelek és demencia jelzik. A hipo- ill. Akinézia, a végtagi disztónia, a rigor és a tartási instabilitás a bazális ganglionok érintettségét mutatják. A fentiek mellett jelentkezhet akciós tremor, szemmozgászavar, dizartria, diszfágia és mioklonus, illetve találkozhatunk fokozott reflexekkel és piramis jelekkel is. A kéz ügyetlensége, mint gyakori kezdeti panasz, részben a rigor, hipokinézia, részben a disztónia és az apraxia együttes következménye lehet. CBS-ben a levodopa adása során a kezdeti, átmeneti javulás után a dózis emelése további javulást nem eredményez, ill. A kezelés elhagyása a tüneteket nem, vagy alig rontja, így ez segíthet a Parkinson-kórtól történő elkülönítésben.

A klinikum és a patológia is jelentős átfedést mutathat PSP-vel és az FTD spektrumba tartozó betegségekkel, amit a CBD 2013-as kritériumai is tükröznek: a CBS fenotípusa (valószínű és lehetséges diagnosztikai biztonsággal) mellett az FTD-vel átfedést mutató frontális magatartási-vizuospaciális szindrómát és primer progresszív afázia non-fluens/agrammatikus variánsát is meghatározzák, illetve a PSP-vel átfedést mutató CBS-PSP altípust is bevezették.

Koponya MR vizsgálattal a klinikai tünetekkel ellentétes oldali félteke aszimmetrikus hátsó frontális-parietális atrofija gyakori, hasonló mintázattal PET és SPECT vizsgálatokon hipometabolizmussal illetve hipoperfúzióval. A tau gén mutációja a valószínű diagnosztikai kategóriában kizáró.

A CBS szindrómák aktuális kritériumrendszere táblázatként megtekinthető (7. táblázat).

7. táblázat. A kortikobazális szindróma (CBS) diagnosztikai kritériumai. [17]

Diagnózis bizonyossága	Feltétel
I: Valószínű (probable) kortikobazális szindróma (1 ÉS 2)	9. Legalább kettő az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● Aszimmetrikus végtagi rigor vagy akinézia ● Aszimmetrikus végtagi disztónia ● Aszimmetrikus végtagi mioklonus 10. Legalább kettő az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● orofaciális vagy végtagi apraxia ● Kortikális érzészavar ● Idegen kéz szindróma
II: Lehetséges (Possible) kortikobazális szindróma (1 ÉS 2):	<ul style="list-style-type: none"> ● Legalább egy I/1 közül, akár szimmetrikusan ● Legalább egy I/2 közül
III: Frontális magatartási-vizuospaciális szindróma	Legalább egy az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● végrehajtási funkciók zavara ● magatartási zavar vagy személyiségváltozás ● vizuospaciális zavar
IV: Primer progresszív afázia non-fluens/agrammatikus variánsa	Neheztett, agrammatikus beszéd ÉS legalább egy az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● károsodott mondatértés/agrammatizmus viszonylag megtartott megértéssel szavak szintjén ● beszéd apraxia

V: Progresszív szupranukleáris bénulás szindróma (CBS-PSP)	Legalább három az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● Axiális vagy szimmetrikus végtagi rigor vagy akinézia ● Tartási instabilitás vagy elesések ● Vizelettartási zavar ● Magatartászavar ● Szupranukleáris tekintésbénulás vagy lassabb vertikális szakkádok
--	--

Multiszisztémás atrófia (MSA)

Az MSA sporadikus, leggyakrabban 55-60 éves kor között kezdődő, átlagosan 7-9 évig tartó progresszív degeneratív betegség. Prevalenciája 5/100000, bár valószínűleg ennél gyakoribb. Az MSA nevet Graham és Oppenheimer vezette be 1969-ben a kiterjedt, részben átfedő, neuronális atrófiával bíró betegségekre, melyeket korábban olivopontocerebelláris atrófia, striátonigrális degeneráció és Shy-Drager szindróma néven említettek. Annak ellenére, hogy az elnevezést bevallottan átmenetinek szánták, alapvetően változtatta meg a felfogást Papp Mátyás felismerése, aki munkatársaival (elsősorban Peter L. Lantossal) 1989-ben írta le a gliális citoplazmatikus inklúzióknak nevezett zárványokat (GCI) Gallyas Ferenc ezüst-impregnációs festését használva. A GCI zárványtesteket ma már Papp-Lantos inklúziók néven is említik.

Az MSA négy doménjét az autonóm, parkinsonos, cerebelláris és kortikospinális tünetek képezik, azok változó mértékben társulnak egymással. A tünetek megoszlása alapján megkülönböztetünk elsősorban parkinsonos tünetekkel járó MSA-P és főként cerebelláris tünetekkel bíró MSA-C altípust. Az autonóm tünetek elsődlegesek mindkét altípus esetében. Európában az MSA-P aránya 68, az MSA-C 32% körüli (Japánban az MSA-C gyakoribb).

Az MSA klinikai diagnosztikai kritériumait 1998-ban fogalmazták meg, majd 2008-ban modernizálták; ezek a Gilman-féle kritériumok [18]. A diagnosztikai biztonság szerint a definitív MSA neuropatológiai diagnózis, ahhoz a specifikus zárványtesteknek, a Papp-Lantos inklúzióknak a kimutatása szükséges. A zárványtestekben az alfa-szinuklein mutatható ki.

A valószínű (probable) MSA esetében az autonóm tüneteknek (vizelet-inkontinencia vagy legalább 30/15 Hgmm ortosztázis) jelen kell lenni, ezekhez kell társulnia parkinsonizmusnak (MSA-P) vagy cerebelláris tünetnek (MSA-C). Lehetséges (possible) MSA esetén az autonóm tünetek kevésbé kifejezettek, a társuló tünetek a valószínű MSA-nál felsoroltakkal azonosak.

A diagnosztikai kritériumokat több olyan tünet is támogatja, amelyek esetében az MSA gyanúja felmerül (úgynevezett „red flags” tünetek). Ilyenek a fej-nyak régió illetve az axiális izmok disztóniája (MSA-ban az anterokollisz jellegzetes), a diszfónia-dizartria, illetve néhány egyéb autonóm tünet vagy panasz. Ismertek olyan tulajdonságok is, melyek a diagnózist nem támogatják (de nem is zárják azt ki). Ilyen például az öröklődő betegségforma, mivel MSA-ban az öröklődés extrém ritka, csak az utóbbi pár évben írtak le néhány familiárisan halmozódó esetet. Hasonlóan csökkenti a diagnózis valószínűségét a 75 évnél idősebb korban kezdődő betegség vagy a korai szakaszban társuló demencia megjelenése is. REM magatartászavar MSA-ban is előfordul, de hasonló gyakorisággal jelenik meg más szinukleinopátiákban is, így a diagnosztikában nem nyújt segítséget a Parkinson-kórtól való elkülönítésben.

Az MSA diagnózisa elsősorban a klinikai tüneteken alapszik. Az eszközös vizsgálatok segíthetnek a betegségre jellegzetes atrófiás vagy T2 súlyozott képeken fokozott MR jelintenzitást mutató agyterületek (putámen, híd, pedunculus cerebellaris medius, cerebellum) vagy azok csökkent anyagcseréjének (PET) illetve preszinaptikus dopamin transzmisszió károsodásának (PET és SPECT) kimutatásával. Urodinamiás és autonóm neuropatiás vizsgálatok igazolhatják az enyhe autonóm tüneteket is. A ¹²³I-MIBG-SPECT/(CT) mérés hasznos segítség a Parkinson-kórtól való elkülönítésben, mivel MSA-ban a posztganglionáris epikardiális rostok megtartottak, míg Parkinson-kórban már károsodtak.

Az elkülönítés a Parkinson-kórtól több szempont miatt is fontos. Az MSA a Parkinson-kórhoz képest gyorsabb progressziójú, „malignusabb” betegség, a beteg a kritikus pontokat (nyelészavar, katéter szükségessége, tolösékhez kötött állapot, ápolóotthoni elhelyezés) hamarabb éri el, a várható élettartam is rövidebb. A Parkinson-

kór kezelésében használatos gyógyszerek mérsékelt hatásúak, illetve kezdeti enyhe kedvező hatékonyságuk is megszűnhet a betegség progressziójával párhuzamosan.

Az MSA szindrómák aktuális kritériumrendszere táblázatként megtekinthető (8. táblázat).

8. táblázat. A multiszisztémás atrófia (MSA) kritériumai. [18]

Diagnózis bizonyossága	Feltétel
Definitív MSA	Neuropatológiai diagnózis; Papp-Lantos inklúziók kimutatása
Valószínű (Probable) MSA	Sporadikus, progresszív, felnőttkori (30 évnél idősebb korban jelentkező) betegség Autonóm tünet <ul style="list-style-type: none"> ● Vizelet inkontinencia, VAGY ● férfiakban erektilis diszfunkció VAGY ● Ortosztatikus hipotenzió (minimum 30 Hgmm szisztolés vagy 15 Hgmm diasztolés vérnyomásesés állva 3 percen belül) ÉS <ul style="list-style-type: none"> ● Levodopára nem reagáló parkinsonizmus (bradikinézia, rigor, tremor vagy tartási instabilitás) <p style="text-align: center;">VAGY</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cerebelláris tünetek (járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar)
Lehetséges (Possible) MSA	Sporadikus, progresszív, felnőttkori (30 évnél idősebb korban jelentkező) betegség <ul style="list-style-type: none"> ● parkinsonizmus (bradikinézia, rigor, tremor vagy tartási instabilitás) VAGY <ul style="list-style-type: none"> ● Cerebelláris tünetek (járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar) ÉS <ul style="list-style-type: none"> ● Legalább egy autonóm panasz <ul style="list-style-type: none"> ○ (más okkal nem magyarázható sürgető vagy gyakori vizeleti inger, ○ nem teljes hólyagürülés, ○ erektilis diszfunkció ,vagy ○ a valószínű MSA kritériumoknál felsorolt mértéket el nem érő ortosztázis) ÉS <ul style="list-style-type: none"> ● Legalább egy járulékos tünet az alábbiak közül: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lehetséges (Possible) MSA-P vagy MSA-C <ul style="list-style-type: none"> ■ Babinski-jel fokozott reflexekkel ● Stridor ○ Lehetséges (Possible) MSA-P <ul style="list-style-type: none"> ■ Gyorsan progrediáló parkinsonizmus ■ Levodopára adott elégtelen válasz ■ A motoros tünetek kezdete utáni 3 éven belül kialakuló tartási instabilitás ■ Járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar ■ A motoros tünetek kezdete utáni 5 éven belül kialakuló diszfágia ■ MRI-n a putámen, a pedunculus cerebellaris medius, a pons vagy a cerebellum atrofíája ■ A putámen, az agytörzs vagy a cerebellum hipometabolizmusa

	<p style="text-align: center;">FDG-PET vizsgálattal</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lehetséges (Possible) MSA-C <ul style="list-style-type: none"> ■ parkinsonizmus (bradikinézia és rigor) ■ MRI-n a putámen, a pedunculus cerebellaris medius vagy a pons atrófiája ■ A putámen hipometabolizmusa FDG-PET vizsgálattal ■ Preszinaptikus nigrostriatalis dopaminerg denerváció jelei SPECT vagy PET vizsgálattal
<p>Az MSA diagnózisát támogató tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> ● orofaciális disztónia ● Anterokollisz ● Camptocormia (a gerinc anteflexiója álló helyzetben) vagy Pisa-szindróma (a gerinc laterális flexiója) ● Kifejezett diszfónia, dizartria ● Újonnan megjelenő vagy fokozódó horkolás ● Hűvös kezek és lábak ● Kényszernevetés vagy kényszersírás ● mioklonusszerű poszturális/akciós tremor <p>Az MSA diagnózisát nem támogató tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Klasszikus pilulasodró tremor ● Klinikailag szignifikáns polineuropátia ● Nem gyógyszer-indukálta hallucinációk ● 75 éves életkor feletti kezdet ● Családban előforduló ataxia vagy parkinsonizmus ● DSM-IV kritériumoknak megfelelő demencia ● Sclerosis multiplexre utaló fehérállományi léziók 	

Másodlagos parkinsonizmus

Ajánlás4

Parkinsonizmus észlelésekor a beteg által szedett gyógyszerek listáját át kell tekinteni parkinsonizmust potenciálisan kiváltó gyógyszerek irányában. (A)

Másodlagos parkinsonizmus alatt alapvetően egy nem neurodegeneratív betegségcsoportot értünk. Többek között ismétlődő koponyatrauma (pl. Bokszolás), hidrokefalusz, enkefalitisz, bizonyos agyi területek vaszkuláris károsodása, egyes agyi daganatok és antipszichotikus (dopamin receptor blokkoló) gyógyszerek alkalmazása okozhatnak Parkinson-szerű tüneteket [49], [50]. Kevésbé ismert tény, hogy nemcsak az antipszichotikus gyógyszerek képesek az úgynevezett gyógyszer-indukált parkinsonizmus kiváltására [51], hanem a vér-agy gáton átjutni képes antiemetikumok (metoclopramide, prochlorperazine), régebbi antihisztaminok (chloropyramine-diphenhydramine), a migrén profilaktikumok egy része (flunarizine) [52], illetve az antianginás trimetazidine [53]–[55] is. A leggyakoribb gyógyszerindukált parkinsonizmust kiváltó készítmények listáját a 9. táblázatban ismertetjük [56].

9. táblázat. Gyógyszer-indukált parkinsonizmust okozó gyógyszerek. [56]

Potenciál	Hatóanyagcsoport	Hatóanyag
Nagy	Dopamin D2 receptor blokkolók	Típusos antipszichotikumok Atípusos antipszichotikumok (nagyobb dózisban)
	Dopamin depletáló	Tetrabenazine, reserpine

	DOPA szintézis gátló	Metildopa
	P-típusú kalcium csatorna blokkolók	Flunarizine, cinnarizin
Közepes	Atípusos antipszichotikumok	Ziprasidone
	Antianginás	Trimetazidine
	L-típusú kalcium csatorna blokkolók	Diltiazem, verapamil
	Antiepileptikumok	Valproát, phenytoin, levetiracetam (?)
	Antiemetikumok	Prochlorperazine, metoclopramide, szubsztituált benzamide
	Hangulatstabilizátorok	Lítium
Alacsony	Dopamin depletálók	Deutetrabenazine, vlbenazine
	antiaritmiás gyógyszerek	Amiodarone, procaine
	Immunszuppresszánsok	Ciclosporin, tacrolimus
	Antidepresszánsok	SSRI: fluoxetine, sertralin Triciklikusok: phenelzine MAOI: moclobemide, phenelzine
	Antibiotikumok	Cotrimoxazole
	Antivirális	Aciclovir, vidarabine, anti-HIV
	Statinok	Lovastatin
	Antifungális	Amphotericin B
	Hormonok	Levothyroxine sodium, medroxyprogesterone, epinephrine (adrenaline)

Heredodegeneratív parkinsonizmus.

Örökletes rendszerbetegségekhez, a heredodegeneratív betegségekhez társuló parkinsonizmusok. Ide sorolható többek között:

- Wilson-kórhoz társuló parkinsonizmus.
- Huntington-kórhoz társuló parkinsonizmus

- Neuroacanthocytosis
- Agyi vaslerakódással járó neurodegeneratív megbetegedések (NBIA)
- Gerstmann-Strausler-Scheinker betegséghez társuló parkinsonizmus
- Ceroid lipofuscinosis

Parkinson-kór kivizsgálási algoritmusa

Ajánlás5

A Parkinson-kór klinikai diagnózisának felállítása során a racionálisan meghatározott képalkotó, labor és elektrofiziológiai vizsgálatokat az egyéb etiológiák kizárása miatt szükséges elvégezni [2], [8]. (A)

A PK kivizsgálási algoritmusát a 10. táblázatban összegezzük.

10. táblázat. Kivizsgálási algoritmus PK esetén (Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése)

Vizsgálat	Elvégzése
Anamnézis, heteroanamnézis, illetve a társbetegségek feltérképezése	Kötelező
Neurológiai fizikális vizsgálat	Kötelező
Agyi képalkotó vizsgálatok: <ul style="list-style-type: none"> • Koponya MR (nagy felbontású, specifikus szekvenciákkal) • Koponya CT (csak sürgősség esetén vagy ha a koponya MR kontraindikált) 	Kötelező
Ioflupane (¹²³ I-FP-CIT) SPECT	Speciális esetekben
A posztzinaptikus funkciók diagnosztikájának alkalmazási területei	Speciális esetekben
Az autonóm idegrendszer funkcionális képalkotó vizsgálata	Speciális esetekben
Levodopa (apomorfin) teszt	Speciális esetekben
Transzkraniális Doppler ultrahangos vizsgálat	Speciális esetekben
Genetikai vizsgálatok	Speciális esetekben
Szaglásteszt	Speciális esetekben
Schellong-teszt	Speciális esetekben
Poliszomnográfia	Speciális esetekben
Tremor kvalitatív és kvantitatív mérése	Speciális esetekben

Urodinamikai vizsgálat	Speciális esetekben
Szimpatikus bőrválasz és vérnyomás vizsgálat billenőasztalos provokációval vagy Schellong-módszer szerint	Speciális esetekben
Vastagbél tranzit ideje	Speciális esetekben
Neuropszichológiai tesztek	Speciális esetekben
Klinikai kritériumrendszer (UKPDSBB vagy MDS-PD)	Kötelező

Anamnézis, heteroanamnézis, illetve a társbetegségek feltérképezése

A PK diagnózisának felállításakor minden esetben törekedni kell a családi anamnézis megismerésére, illetve azon tényezők azonosítására (pl. fejsérülés, gyógyszereszedés), melyek parkinsonizmus tüneteit idézhetik elő. Fel kell térképezni a lehetséges, prodromális és korai PK tünetként értékelhető panaszokat. Fontos annak tisztázása, hogy milyen tünetek jelentek meg először, melyik végtagon vagy testtájékon voltak észlelhetők, milyen mértékű aszimmetriát mutattak, illetve időben hogyan progrediáltak. A beteg panaszait és az észlelt neurológiai tüneteket a társbetegségek fényében célszerű értékelni.

Neurológiai fizikális vizsgálat

Ajánlás6

A PK klinikai diagnózisának a felállítása alapvetően a neurológiai tüneteken alapul. A diagnózis felállításakor teljes körű neurológiai vizsgálat kivitelezése szükséges az egyéb kórjelek, úgymint piramis jelek vagy ataxia felismerésére. A beteg neurológiai státuszát az aktuális klinikai diagnosztikai kritériumrendszerek alapján szükséges interpretálni [14]. (A)

A UKPDSBB kritériumrendszer évtizedeken keresztül a leggyakrabban alkalmazott klinikai diagnosztikai rendszernek számított, melyet neuropatológiai vizsgálatok is validáltak. Azonban a PK-ral kapcsolatos ismeretanyag bővülésével párhuzamosan számos hibájára és előnytelen tulajdonságára derült fény [13]. Ezért a Mozgászavar Társaság egy új kritériumrendszer kidolgozását tűzte ki célul, mely a korábnál megbízhatóbb diagnosztikát tesz lehetővé (MDS-PD, [3]).

Postuma és munkatársai 626 parkinsonizmusban szenvedő beteg esetében (434 PK és 192 nem PK) klinikailag hasonlította össze a UKPDSBB és az MDS-PD kritériumrendszert. Az MDS-PD kritériumai magas érzékenységet és specificitást mutattak a szakértői diagnózissal összehasonlítva, és mind az érzékenység, mind a specificitás magasabb volt, mint a UKPDSBB kritériumai [57].

Az MDS-PD kritériumrendszer szövettani validációja folyamatban van [45], mely akkor tekinthető teljesnek ha több egymástól független munkacsoport is megfelelő klinikopatológiai adatokkal alátámasztott érzékenységet igazol.

Jelenleg a klinikai gyakorlatban mind a két kritériumrendszer használható. Annak ellenére, hogy a legtöbb multinacionális multicentrikus vizsgálat még mindig az UKPDSBB kritériumokat használja, a részletes definíciók, illetve a kétszintű diagnosztikai bizonyosság miatt az MDS-PD kritériumrendszer használata a preferálandó a klinikai gyakorlatban.

Agyi képpalkotó vizsgálatok

Ajánlás7

Képpalkotó vizsgálat elvégzése minden újonnan felismert parkinsonizmus tüneteit mutató beteg esetében szükséges a parkinsonizmus hátterének tisztázására. Amennyiben kontraindikáció nem áll fenn, illetve technikailag lehetséges, az agyi MR vizsgálat preferálandó a CT vizsgálattal szemben [14]. (A)

Képalkotó vizsgálatok nélkül a parkinsonizmus klinikai csoportjában nem lehetséges a pontos differenciáldiagnózis. Mivel a kórlefolyás során nem mindig mutatkoznak meg a felsorolt, a diagnózist segítő elváltozások, a diagnosztika során legalább egy alkalommal, de szükség esetén akár több alkalommal is megismételt képalkotó vizsgálat elvégzése javasolt.

CT képalkotás

Parkinsonizmus tünetei esetén alapvetően koponya MR vizsgálatot célszerű kérni. Sürgősségi állapotban, MR kontraindikáció, illetve technikai nehézségek esetén (például az MR vizsgálatot megakadályozó mértékű tremor jelenléte) agyi CT vizsgálat is elvégezhető. Az agyi CT vizsgálat azonban csak bizonyos kórképeket, úgymint hidrokefaluszt, frontális lebeny térfoglalást, állománykárosodást vagy súlyos fokú atrófiát képes azonosítani. Számos az MR képalkotásnál leírásra kerülő eltérést nem érzékel, így csak korlátozott értékű vizsgálatnak számít a PK differenciál-diagnosztikájában.

MR képalkotás

Ajánlás8

Parkinsonizmus differenciál-diagnosztikája során -kontraindikáció hiányában- nagy felbontású koponya MR vizsgálatot kell kérni, mely során a rutin T1, T2 és FLAIR képek mellett javasolt fémérzékeny szekvenciák és diffúzió súlyozott mérések elvégzése is. Speciális esetekben kontrasztanyag mérésel történő kiegészítés is javasolt. (A)

A rutin mérésekkel készült agyi MR képalkotás segítséget jelent az alábbi parkinsonizmussal (is) járó kórképek azonosításában:

- (frontális) térfoglaló folyamatok
- Normális nyomású hidrokefalusz (NPH)
- Territoriális agyi kisérbetegségek és iszkémiás károsodások
- Mangánmérgezés
- Wilson-kór
- NBIA (agyai vaslerakódással járó neurodegeneratív betegségek)
- (jelentősebb) agyi atrófia

Nagy felbontású, megfelelő technikával készült MR vizsgálatok bizonyos Parkinson Plusz szindrómákra jellegzetes eltérést mutathatnak:

MSA jelei az MR-n:

- Jelcsökkenés a putámen dorzolaterális területén a T2-súlyozott képeken
- Hiperintenzív sáv a putámen és a kapszula externa határán a T2-súlyozott szekvenciákban
- Hot cross bun jel (kereszt jel, „zsemlye”-jel) a hídban
- Kisagyi atrófia
- A lencsemag hiperintenzitása DWI súlyozott felvételeken

PSP jelei az MR-n:

- Középagy atrófiája (ún. „Mickey-egér” jel)
- Középagy szagittális irányú átmérőjének csökkenése (< 15 mm)
- Középagy rostrális részének elvékonyodása („Hummingbird” - kolibri jel)

CBS jelei az MR-n:

- Fokális, kezdetben fél oldalon súlyosabb parietális atrófia

Funkcionális képalkotó vizsgálatok**Ajánlás⁹**

A ioflupane SPECT vizsgálatot a klinikailag nem megfelelően elkülöníthető degeneratív parkinsonizmus és az esszenciális tremor közötti differenciáldiagnosztika érdekében javasolt alkalmazni. A központi idegrendszer radiofarmakológiai vizsgálata (SPECT és/vagy PET) elvégzése nem javasolt strukturális képalkotás (MR, speciális esetekben CT) vizsgálat elvégzése nélkül. (A).

A SPECT és PET technikák alkalmazása képes bizonyítani a központi dopaminerg rendszer károsodását, ami alkalmassá teszi az esszenciális tremor és a parkinsonos tremor elkülönítésére, azonban a parkinsonizmusok egymástól való elkülönítésére csak limitált mértékben képes.

Míg az ¹²³I-FP-CIT SPECT (pl. ioflupane SPECT) és a ¹⁸F-Fluorodopa PET alapú mérések (PET/CT, PET/MR) a preszinaptikus nigrostriatális rendszer integritására vonatkozó információkat szolgáltat (¹²³I-FP-CIT aktivitás: a dopamin transzporterek sűrűségére, aktivitásának mérésére szolgál a striátumban, ¹⁸F-Fluorodopa PET: DOPA-dekarboxiláz-aktivitás - a dopamin szintézist méri), addig a ¹²³I-IBZM SPECT és a ¹¹C-Racloprid, a ¹⁸F-dezmetoxifalliprid stb. PET a poszt-szinaptikus striatális neuronok dopamin-2 receptorainak sűrűségét, aktivitását, elérhetőségét méri.

A speciális SPECT és PET vizsgálatokat korai stádiumban, vagy differenciál-diagnosztikai problémák esetén javasolt alkalmazni, amit a mozgászavarok diagnosztikája területén tapasztalattal rendelkező neurológusok indikálnak és a vizsgálatot végző és értékelő, neuro-nukleáris medicinában jártas szakemberek értékelnek. A SPECT és PET vizsgálatok kivitelezése és értékelése a Nukleáris Medicina módszertani ajánlása szerint kell, hogy történjen.

Ioflupane (123I-FP-CIT SPECT)

A ¹²³I-FP-CIT radiofarmakon klinikai használatát ioflupane névvel az EMA 2000-ben engedélyezte felnőtteken eredetileg a klinikailag bizonytalan, vagy korai tüneteket produkáló (2013-ban kiegészítve) parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítésére, majd 2006-tól az indikációkat kiterjesztve a Lewy-testes demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetésére [40], [58].

A ¹²³I-FP-CIT-SPECT nem képes megkülönböztetni egymástól a preszinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmus, azaz a Parkinson-kórt, a multiszipstémás atrófia egyes formáit, valamint a progresszív szupranukleáris parézis bizonyos eseteit, továbbá nem alkalmas a preszinaptikus érintettséget mutató Lewy-testes és a Parkinson-kór okozta demenciák elkülönítésére sem. Bizonyos esetekben, úgymint MSA-C esetében, akár negatív is lehet. Hasonlóan, a módszer nem detektál különbséget a preszinaptikus érintettséget nem mutató állapotok (pl. egészséges alanyok, esszenciális tremor, disztóniás tremor, pszichogén parkinsonizmus, gyógyszer indukálta másodlagos parkinsonizmus) között sem [40], [58], [59].

Éppen ezért a ioflupane SPECT vizsgálat nem része az MDS-PD Parkinson-kór klinikai diagnosztikai rendszer támogató kritériumainak, hanem csak a normális ioflupane SPECT képalkotás képezi az abszolút kizárási kritériumok egy részét.

Az EMA azt is hangsúlyozza, hogy a ioflupane kizárólag diagnosztikai célokra alkalmazható. Tehát a vizsgálat szerepe nem az, hogy a már korábban diagnosztizált Parkinson-kóros vagy egyéb ismert betegségben szenvedő alanyok esetében alkalmazzuk „megerősítésként” [40], [58].

Az EMA által hivatalosan engedélyezett indikációkon túl az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) által kiadott irányelv két további potenciális indikációt említ: a parkinsonizmus súlyosságának megítélését, valamint a preszinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmusnak az egyéb, preszinaptikus nem érintett parkinsonizmustól (pl. gyógyszer indukálta vagy pszichogén parkinsonizmus) való elkülönítését [60].

A preszinaptikus funkciók diagnosztikájának törzskönyvezett alkalmazási területei (ioflupane alkalmazási előirat alapján):

- **Klinikailag még nem bizonyított Parkinson-szindrómás felnőtt betegek**, például a korai tünetekkel bíró betegek esetén, hogy megkülönböztessék az esszenciális tremort az idiopátiás Parkinson-kórhoz, multiszipstémás atrófiához és a progresszív szupranukleáris bénuláshoz kapcsolódó Parkinson-szindrómáktól. A ioflupane SPECT nem képes megkülönböztetni a Parkinson-kór, a multiszipstémás

atrófia és a progresszív szupranukleáris bénulás egyes eseteit.

- Felnőtteknél a valószínűsíthető Lewy-testes demencia és az Alzheimer-kór megkülönböztetésének elősegítésére. A ioflupane SPECT nem képes különbséget tenni a Lewy-testes demencia és a Parkinson-kór okozta demencia között.

A ioflupane egyéb lehetséges alkalmazási területe

- Atípusos, izolált tremor differenciáldiagnózisa vagy pszichogén tremortól/mozgászavartól való elkülönítése
- Nagyon diszkrét Parkinson tünetek jelenléte, amelyek a PK egyértelmű klinikai diagnózisát még nem teszik lehetővé
- Gyógyszerindukált Parkinson-szindróma kizárása nem egyértelmű gyógyszeres anamnézis vagy neuroleptikus terápiánál a substantia nigra degeneráció gyanúja esetén

Ioflupane kontraindikáció

Terhességre vonatkozóan sem humán- sem állatkísérleti eredmények nem állnak rendelkezésre, így a (potenciálisan) várandós nők esetén ellenjavalt a vizsgálat. A szoptatás is relatív kontraindikációnak számít, mivel nem ismert, hogy a ioflupane kiválasztódik-e az anyatejben. Az anyatej esetleges radioaktivitását és a vizsgálat fontosságát mérlegelve el kell dönteni, hogy a vizsgálat vagy elhalasztásra kerül a szoptatás megszűnéséig, vagy ha mindenképp szükséges elvégezni, akkor a szoptatást abba kell hagyni a vizsgálatot követően. A ¹²³I felezési idejét (13,2 óra) figyelembe véve a gyártó azt javasolja, hogy a vizsgálatot követően a szoptatás 6 napig kerüljön felfüggesztésre. Ez idő alatt a tejet rendszeresen le kell fejni és megsemmisíteni. Az EANM és az EMA ennél rövidebb, csupán 1, valamint 3 napos felfüggesztést javasol [60].

További kontraindikációt jelenthet, ha a beteg nem képes kooperálni a vizsgálat során, illetve ha túlérzékenysége van a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával (ecetsav, nátrium-acetát, etanol, injekcióhoz való víz) szemben.

Ioflupane és gyógyszer interakciók

A ioflupane vizsgálat értékelését számos gyógyszer, altatószer, illetve kábítószer befolyásolhatja. Booij és Kemp összefoglaló közleménye szerint az alábbi szerek lehetnek szignifikáns befolyással a ¹²³I-FP-CIT-SPECT vizsgálat végeredményére [61]:

- kokain
- amfetaminok (d-amfetamin, metamfetamin, metilfenidát)
- központi idegrendszer stimulánsok (efedrin, fentermin)
- modafinil
- antidepresszívumok (bupropion, mazindol, radafaxine)
- adrenerg agonisták (fenilefrin, norepinefrin/noradrenalin)
- antikolinerg szerek (benztropine)
- opioidok (féntanil)
- anesztetikumok (ketamin, izoflurán, fenciklidin/PCP)

Booij és Kemp ajánlása, hogy amennyiben a kezelőorvos mérlegelése alapján lehetséges, legalább 5 plazma felezési idővel a SPECT vizsgálat előtt meg kell vonni ezeket a szereket [61].

SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit)

A SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit) kifejezés alatt betegek egy olyan csoportját értjük, akiknél klinikailag parkinsonizmus diagnosztizálható, azonban a DAT képalkotás (pl. ioflupane vizsgálat) nem mutat abnormalitást. Egyes tanulmányok szerint ez a jelenség a betegek jelentős, akár több mint 10%-át érintheti [62]. Bár a rövidítést gyakran használják diagnosztikai jelzőként, fontos megjegyezni, hogy a SWEDD mögött különböző etiológiák állhatnak és egyetlen klinikai entitásról van szó [62]. Érdemes arra felhívni a figyelmet, hogy a SWEDD alanyok számos szempontból különböznek a klasszikus Parkinson-kórban szenvedő társaiktól például a levodopa kezelés általában nem használ (egyik legfontosabb kivétel a levodopa rezponzív disztónia), valamint az esetek nagy részében a betegség klinikailag és a DAT képalkotás alapján sem progrediál számottevően.

Teoretikusan három ok állhat a SWEDD hátterében [63].

- A betegek nem valódi parkinsonizmusban szenvednek (pl. disztóniás tremor).
- A vizsgálati alanyok olyan neurodegeneratív parkinsonizmusban szenvednek, ahol nincs számottevő

preszinaptikus nigrostriatalis dopaminerg érintettség (pl. MSA-C egyes eseteit).

- A preszinaptikus SPECT és PET vizsgálatok (még) nem képesek detektálni a betegek nigrostriatalis érintettségét.

A SWEDD egy részénél felnőtt korban kezdődő disztóniás tremor állhat a háttérben, de számos egyéb alternatív diagnózis is lehetséges (pl. esszenciális tremor, fragilis X premutáció, vaszkuláris-, gyógyszer-indukálta-, jatrogén-, szupranigrális- vagy pszichogén parkinsonizmus, súlyos fokú depresszió motoros rendszer lassúsággal, időskori enyhe parkinsonos jelek).

A posztzinaptikus funkciók diagnosztikájának alkalmazási területei (¹²³I-IBZM-SPECT):

A iodobenzamid (IBZM vagy ioloprid) diagnosztikai célokra használt radiotrészter. A készítmény dopamin-antagonista, receptorkötő képessége alapján radioaktív nyomjelzőként használják agyi vizsgálatokban, a dopamin anyagcsere feltérképezésére és mérésére. A ¹²³I-IBZM radiofarmakonnal végzett agyi SPECT/(CT)vizsgálat fő célja a Parkinson-kór megkülönböztetése más neurodegeneratív betegségektől, például a Lewy-testes demenciától és a multiplex rendszer atrófiájától. Magyarországon kizárólag egyedi támogatással elérhető, azonban a rutinszerű használata nem ajánlott a nemzetközi irányelvekkel egybehangzóan [3].

Nem dopaminerg rendszer vizsgálat

Bizonyos speciális esetekben alternatív lehetőséget jelentenek a ¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodezoxiglükóz) trészterrel végzett PET-mérések, amelyek a jellegzetes metabolikus mintázatok alapján lehetővé teszik a különböző neurodegeneratív betegségek detektálását, jellemzését. Ezen módszerek csak speciális esetekben használhatók, nem alkalmasak a rutinszerű differenciál-diagnosztikára.

Az autonóm idegrendszer funkcionális képzővizsgálata

A iobenguán vagy MIBG (noradrenalin-analóg, meta-jodo-benzilguanidine) adrenerg neurotranszmitter aralkilguanidin analóg, radiógyógyszerként használják és az adrenerg neuronok blokkolójaként hat. A megfelelő izotóppal jelölve, felhasználható a nukleáris diagnosztikai és terápiás eljárásokban, beavatkozásokban, valamint a neuroendokrin kemoterápiás kezeléseknél.

A pre- és a posztganglionáris autonóm zavarok megkülönböztetéséhez az ¹²³I-MIBG-szcintigráfia használható a szív autonóm innervációjának vizsgálatára. Parkinson-kór esetén a posztganglionáris szimpatikus kardiális neuronok rendszerint lényegesen kisebb mértékben kötik az MIBG-t. Az MSA esetében ezzel szemben a trészterfelvétel normális. Ez a módszer nagy specifikusságú elkülönítést biztosít a tremor-tünetektől, az MSA-tól és a kortikobazális degenerációtól.

A ¹³¹I-MIBG diagnosztikus injekció törzskönyvi indikációja a neuroendokrin tumorok lokális, lézióspecifikus diagnosztizálása, különösen: phaeochromocytoma, neuroblastoma gyanúja esetében. A PK differenciál-diagnosztikai alkalmazása indikáción túli, azonban irányelveken alapuló, alkalmazásnak számít. Annak ellenére, hogy a pozitív MIBG-SPECT az MDS-PD támogató kritériuma, alkalmazása nem képezi a rutin klinikai gyakorlat részét.

Levodopa (apomorfin) teszt

A levodopa teszt a dopaminerg gyógyszeres kezelésre adott rövid távú választ méri klinikai pontozó skálák segítségével. A levodopa-teszt elvégzése nem kötelező a PK klinikai diagnózisának a felállításához, azonban differenciál-diagnosztikai problémák esetén segítséget nyújthat. Bizonyos esetekben levodopa-teszttel teljesíthető a PK klinikai diagnózisát támogató kritérium az MDS-PD kritériumrendszer alapján.

Ajánlás10

A mély agyi stimulációs kezelés lehetőségének megítélésékor a levodopa-teszt (ritkábban apomorfin-teszt) elvégzése kötelező a kivizsgálás során. (A)

Levodopa-teszt indikációi

Az L-DOPA kezelés hatékonysága az Parkinson-kór megerősítő diagnosztikai kritériumai közé tartozik. Az L-DOPA-tesztet (vagy ritkábban az apomorfin-tesztet) speciális farmakológiai működési próbaként alkalmazzák a Parkinson-betegeknél annak megállapítására, hogy a beteg tünetei visszavezethetők-e a nigrostriatalis rendszer

működési zavarára. Diagnosztikai eszközként akkor javallható, ha a tünetek nem egyértelműek, vagy atipusosak. A levodopa-tesztnek különösen nagy jelentősége van a mély agyi stimulációs műtéti alkalmasság elbírálásában.

Az levodopa teszt (vagy az apomorfín-teszt) végrehajtása

- Előkezelés 3x20 mg domperidonnal 24 órán át (de legalább 30 mg a levodopa beadása előtt)
- Dopamin agonista, MAO-B enzimgátló, amantadin kezelés lehetőleg 48 órával, míg a levodopa kezelés legalább 12 órával (általában az éjszakai időszakban) történő elhagyását követően javasolt az OFF állapot súlyosságának felmérése.
- A reggeli dózis 1,5-szeresének megfelelő levodopa és DDCI (dopa-dekarboxiláz gátló) p. o. beadása, de novo betegeknél 200 mg levodopa / DDCI adása
- Másik lehetőségként apomorfín injekció is lehetséges (50 µg/testsúly kg s. c.) Ezt a mellékhatások miatt csak tapasztalt orvos végezze.
- A levodopa tesztet ajánlott osztályos körülmények között elvégezni az esetleges komplikációk (pl. súlyos ortosztatikus reakció, súlyos disztónia vagy akinetikus krízis) veszélye miatt.

A levodopa teszt értékelése

Mérési paraméterként a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) vagy a Movement Disorders Society-féle Egységes Parkinson-kór Pontozó Skála III. részét vesszük alapul a gyógyszer bevétele előtt OFF és után ½-1 órával ON időszakban. Fluktuáció esetén abban az állapotban a legcélszerűbb az ON állapotot felmérni, amely a beteg és az orvos véleménye szerint is a legjobb mozgásteljesítményt respektálja. A Parkinson pontozó skála III. részén az ON és OFF állapotban mért értékek közötti javulást kell százalékos mértékben kiszámolni a teszt értékeléséhez.

- A pozitív teszt (a UPDRS-III pontszám > 20-30%-os javulása) alátámasztja az Parkinson kór klinikai diagnózisát, de nem bizonyítja azt minden kétséget kizáróan. Nagymértékű javulás (> 50%) esetén nagy valószínűséggel feltételezhetjük a Parkinson kórt.
- A tremor mint tünet nem kell, hogy reagáljon az levodopa tesztre Parkinson kórban.
- A de novo betegek esetében a negatív levodopa teszt nem zárja ki teljesen a huzamosabb ideig tartó levodopa kezelés hatásosságát – a negatív előrejelzés értéke < 80%.
- Mély agyi stimulátor beültetés (kivéve a gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremor domináns formákat) legalább 30% javulás elérése esetén javasolt.
- Munkaképesség vagy önellátás megőrzését célzó korai fluktuáció indikáció esetében legalább 50%-os javulás szükséges a mély agyi stimulációs kezeléshez.

Egyéb kiegészítő (opcionális) vizsgálatok

Transzkranialis Doppler ultrahangos vizsgálat

Ajánlás11

A transzkranialis szonográfia ajánlott a PK elkülönítésére bizonyos atipusos parkinsonizmusok és a másodlagos parkinsonos szindrómáktól, a Parkinson-kór korai diagnózisakor, illetve a Parkinson-kór kockázatának kitett személyek felderítésére. Mivel a TCD specificitása a Parkinson-kór kialakulására vonatkozóan korlátozott, a TCD-t más szűrővizsgálatokkal együtt kell alkalmazni [14]. (A)

A PK esetében a betegek kb. 90%-ánál a substantia nigra hiperechogenitása figyelhető meg a transzkranialis ultrahangos B-mód képen. Ez elegendő nagyságú hangablakkal rendelkező betegek esetén már a korai fázisban is látható. A Parkinson – szindrómás betegek kis százalékánál is jelentkezhet a substantia nigra hiperechogenitása. Ezekben az esetekben segítséget jelenthetnek az ultrahang további eltérései, mint például a lencsemag hiperechogenitása (MSA/PSP esetében gyakori) és/vagy a 3. agykamra tágulata (PSP). Hiperechogén substantia nigra a CBS és a DLB esetében is lehetséges. A vizsgálati módszer alkalmazásához speciális ultrahangos ismeretek, valamint csúcsmínőségű ultrahang-berendezések szükségesek 1-4 MHz-es transzkranialis szondával.

Genetikai vizsgálatok

Ajánlás12

A specifikus mutációk genetikai vizsgálatát egyedi mérlegelés alapján ajánlott elvégezni. A genetikai vizsgálatok során figyelembe kell venni a klinikai tünetet, jellemzőket, különösen a családi anamnézist és a betegség kezdetén lévő életkort [14]. (B)

Genetikai vizsgálat elvégzése megfontolandó [14]

- Az SNCA pontmutációk és génszorulatok vizsgálata csak olyan családokban ajánlott, amelyekben több érintett tag több generációban domináns öröklődésre utalóan domináns öröklődésű, korai vagy késői kezdetű Parkinson-kórban szenved.
- Az LRRK2 genetikai vizsgálata tanácsadás céljából, kifejezetten az ismert patogén variánsokra irányulva olyan betegeknek ajánlott, akiknél a klinikai kép tipikus Parkinson-kór és a pozitív családi kórtörténet domináns öröklődésre utal.
- Sporadikus betegeknek a genetikai vizsgálatnak az ismert LRRK2 alapító mutációk keresésére kell korlátozódnia a megfelelő populációkban.
- A GBA gén mutációinak genetikai vizsgálata javasolt a tipikus Parkinson-kórban szenvedő, pozitív családi anamnézissel rendelkező vagy nem rendelkező betegeknek, a megfelelő populációkban kimutatott patogén szereppel rendelkező ismert alapító mutációkra korlátozva.
- A parkin, PINK1 és DJ-1 gének genetikai vizsgálata tanácsadási céllal ajánlott a tipikus Parkinson-kórban szenvedő és a recesszív öröklődéssel összeegyeztethető pozitív családi anamnézisű betegeknek, különösen, ha a betegség 50 éves kor előtt kezdődik. Sporadikus esetekben a parkin, PINK1 és DJ-1 génevizsgálat akkor ajánlott, ha a betegség nagyon korán, különösen ha 40 éves kor előtt kezdődik.
- Az ATP13A2, PLA2G6 és FBXO7 gének vizsgálata megfontolandó nagyon korán kezdődő Parkinson-kór esetén, ha a parkin, PINK1 és DJ-1 génben nem találtak mutációt.

Szaglásteszt

A szaglásvizsgálat megkülönbözteti a Parkinson-kórt egyes atipikus és másodlagos Parkinson-kórtól, illetve bizonyos Parkinson-kór recesszív formáitól. A szaglásvizsgálat érzékeny, de nem specifikus szűrővizsgálat a premotoros és klinikai Parkinson-kórra.

Ajánlás13

Ha lokális okkal (pl. Nátha) nem magyarázható hipozmia észlelhető, akkor más, a Parkinson-kórra specifikus vizsgálatot is szükséges elvégezni [14]. (A)

A kvantitatív szaglástesztet a Parkinson kóros betegeknek kb. 80–100%-ban kórosak (anozmia kb. 51%-ban, súlyos szaglászavar kb. 35%-ban, közepes fokú szaglászavar kb. 14%-ban van jelen). Az MSA betegeknek ezzel szemben a betegség kezdetén szaglászavaruk nincs, majd a betegség későbbi szakaszában hipozmia alakul ki. A PSP- és CBD betegek, valamint az esszenciális tremorban szenvedőknek a betegség lefolyása során is általában normális a szaglásuk. Ismert, hogy az Alzheimer kór szintén szaglászavarral jár. A vizsgálatok végrehajtásához pontosan kvantifikált eljárások szükségesek, amelyek során a szagok küszöbértékét, azonosítását és megkülönböztetését standardizált minták segítségével végzik. A standardizált, korhoz és nemhez illesztett kvantitatív szaglásteszt az MDS-PD kritériumrendszer egyik támogató kritériuma, azonban a klinikai diagnózis enélkül is felállítható. Fejsérülés (fila olfactoria károsodás), rinitisz a szaglásteszt eredményét befolyásolhatja neurodegeneráció hiányában is.

Autonóm tesztek

Ajánlás14

Klinikailag észlelhető ortosztatikus hipotenzióra utaló tünettann esetén az ortosztatikus hipotenzio diagnosztikájára alkalmas tesztek elvégzése szükséges. MSA gyanúja esetén az ortosztatikus hipotenzióra specifikus tesztek elvégzése hipotenzióra utaló panaszok nélkül is kötelező. (A)

Az autonóm funkciót vizsgáló tesztek elsősorban a Parkinson-kórban és multiszipisztémás atrófiában szenvedő betegek autonóm károsodásának kimutatására szolgálnak. Egyes jellemzők, mint például az ortosztatikus hipotenzio (OH) vagy a poszt-voidális reziduális térfogat, fontos terápiás következményekkel járnak. Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték ahhoz, hogy a Parkinson-kórban az autonóm funkciót vizsgáló tesztek rutinszerű elvégzésére vonatkozóan ajánlasi szintet lehessen meghatározni [14].

Ortosztatikus hipotenzióra vonatkozó szűrő kérdések [64]:

- Elájult mostanában?

- Érez-e szédülést vagy szédülékenységet állás közben?
- Előfordul-e látászavar állás közben?
- Előfordult-e légzési nehézség állás közben?
- Elesett mostanában?
- A fenti tünetek javulnak vagy megszűnnek, ha leül vagy lefekszik?
- A fenti tünetek reggel vagy étkezés után rosszabbak?
- Vannak-e egyéb tünetek, amelyeket általában felálláskor vagy a felállás után 3-5 percen belül észlel, és amelyek javulnak leüléskor vagy lefekvéskor?

Schellong-teszt

MSA gyanúja és olyan klinikai tünetek esetén, amelyek autonóm zavarra utalnak, a Schellong-teszt elvégzése OH irányában indikált. Parkinson-kór, illetve a Parkinson-kórhoz asszociált kettes típusú diabetes mellitus autonóm neuropátiát okozhat, ami szintén megjelenhet klinikailag ortosztikus hipotenzio formájában. Emellett az antiparkinson gyógyszerek egy része (például a levodopa) a perifériás erek vasodilatációját eredményezheti, ami szintén vérnyomáscsökkenést okozhat. Emiatt a Schellong-teszt nemcsak a differenciál-diagnosztikában, hanem a Parkinson-kóros betegek egy részénél jelentkező OH felismerésére is javasolt.

A "Schellong-teszt" a gravitációs terhelés alatti vérnyomás- és pulzusszám-változások mérésére szolgáló aktív álló tesztet jelöli. A tesztet Fritz Schellongról, a kardiovaszkuláris autonóm idegtudomány európai úttörőjéről nevezték el. A teszt elvégzésére nincs általános, szabványosított protokoll. Általában egy 5-10 perces fekvő fázisból áll, amelyet egy legalább 3 perces, ideális esetben 5-10 perces aktív álló fázis követ. A vérnyomást és a pulzusszámot a fekvő fázis végén és a felállt helyzetben 1 perces időközönként mérik. Ha a beteg nem képes felállni a hanyattfekvésből, elfogadható az ülve-állva protokoll, bár kevésbé érzékeny, mint a hanyattfekvésből-állva módszer [64].

Ajánlás15

A szisztolés vérnyomás álló helyzetben több, mint 20 Hgmm-es vagy a diasztolés vérnyomás több mint 10 Hgmm-es csökkenése patológiás. A neurogén ortosztikus hipotenzio kezelését a klinikai tünetek alapján szükséges megtervezni. (A)

A szisztolés vérnyomás álló helyzetben több, mint 20 Hgmm-es vagy a diasztolés vérnyomás több mint 10 Hgmm-es csökkenése patológiás a 2018-as ESC irányelv alapján [64]–[66]. Azonban az MSA diagnosztikájában a szisztolés vérnyomás álló helyzetben több, mint 30 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomás több mint 15 Hgmm-es csökkenése diagnosztikus. Speciális esetekben az ortosztikus hipotenzio felismerésére célszerű lehet a billenőasztalos vizsgálat vagy a szív MIBG- SPECT/(CT) elvégzése is.

Poliszomnográfia

Az REM magatartászavar (RBD) heteroanamnézis alapján fennálló gyanújakor, pl. alvás közbeni beszéd vagy kiáltás, alvás közbeni heves motoros mozgások, ágyból kiesés és hasonló tünetek esetén, amelyeket rémálmok kísérnek, alváslaborban poliszomnográfiai vizsgálat végzése célszerű videofelvétellel. Az RBD biztos diagnózisa további fontos jelzés a neurodegeneráció, pl. PK vagy MSA jelenlétére. A poliszomnográfia kivitelezése és értékelése a vonatkozó Alvásmedicina irányelvek szerint kell, hogy történjen.

Tremor kvalitatív és kvantitatív mérése

A kvantitatív tremor méréssel a tremor különböző típusai objektíválhatóak. Ezek az információk diagnosztikai célokra, illetve a terápiás válasz mérésére hasznosíthatók. Speciális esetekben célszerű elvégezni.

Urodinámiai vizsgálat

Parkinson kór esetén klinikailag manifeszt hólyaginnervációs zavaroknál használható, melyet a vonatkozó urológiai protokollok alapján szükséges indikálni, kivitelezni és értelmezni.

Szimpatikus bőrválasz

A szimpatikus idegrendszer érintettségének megállapítására szolgál.

Vastagbél tranzit ideje

A vastagbél tranzit idejének meghatározása lehetővé teszi a PK-s betegeknél gyakran fellépő székrekedés objektívizálását.

Neuropszichológiai tesztek

Ajánlás16

Neurokognitív zavarra utaló panaszok vagy tünetek mellett a gépjárművezetésre való egészségügyi alkalmasság megítélése, a mély agyi stimulációra való alkalmasság kivizsgálása során, illetve bizonyos atípusos kórformák elkülönítése során részletes neuropszichológiai tesztek elvégzése javasolt. (A)

A fontosabb neuropszichológiai szűrő tesztek határértékei a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar szűréséhez Parkinson-kórban a 11. táblázatban található; míg a tesztek elérhetősége a mellékletben található.

11. táblázat. A fontosabb neuropszichológiai tesztek határértékei Parkinson-kórban a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar szűréséhez. [67]

Teszt / Iskolázottság (év)		Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban (DSM-5)			Súlyos neurokognitív zavar Parkinson-kórban (DSM-5)		
		Határérték	Szenzitivitás	Specificitás	Határérték	Szenzitivitás	Specificitás
ACE-I	0-8	84,4	0,862	0,571	74,5	0,821	0,744
	9-12	87,1	0,850	0,614	76,5	0,848	0,773
	>12	90,5	0,847	0,626	80,5	0,903	0,927
ACE-III	0-8	83,5	0,931	0,643	70,5	0,805	0,907
	9-12	85,5	0,805	0,786	77,5	0,909	0,740
	>12	88,5	0,765	0,744	78,5	0,957	0,927
Mini-ACE	0-8	23,5	0,793	0,714	17,5	0,718	0,791
	9-12	24,5	0,850	0,514	20,5	0,833	0,747
	>12	25,5	0,718	0,798	21,5	0,907	0,917
MMSE	0-8	26,5	0,414	0,857	25,5	0,744	0,860
	9-12	27,5	0,575	0,743	26,5	0,803	0,780
	>12	28,5	0,612	0,714	27,5	0,814	0,809
MoCA (7,3 verzió)	0-8	23,5	0,979	0,667	20,5	,957	0,875
	9-12	24,5	0,870	0,713	21,5	,909	0,950
	>12	24,5	0,952	0,903	21,5	,833	0,971

Rövidítések: ACE= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; ACE-III= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III. verzió; Mini-ACE = Mini - Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; MMSE= Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; MOCA= Montreal Kognitív Felmérés.

PK-hoz társuló neurokognitív zavar szűrésére a Montreal Kognitív Felmérés használható, mely három egyenértékű alternatív tesztből áll. A Mini-Mentál Státusz Vizsgálat a bizonyos antideencia gyógyszerek felírhatósága miatt fontos. A részletesebb neuropszichológiai szűrésre, illetve a mély agyi stimuláció előtti kivizsgálás során a szintén

több alternatív verzióval rendelkező Addenbrooke Kognitív Felmérés III. verziója ajánlható. Ezen tesztek a klinikai gyakorlatban (esetleges regisztrációt és tréninget követően) ingyenesen használhatók.

Parkinson-kór kezelése

A Parkinson-kór kezelésének alapvető célja, hogy a betegek életminőségét a lehető legnagyobb mértékben javítsuk és ezt követően szinten tartsuk. A betegség korai fázisában megfelelő gyógyszeres kezeléssel akár több évig is tartó szinte tünetmentes állapot érhető el („mézeshetek” időszak). Célunk, hogy a beteg munkaképességét a lehető leghosszabb ideig megőrizzük, illetve ha már a munkaképességét elvesztette, úgy a teljes önellátást és az aktív életvitelt biztosítsuk számára. A kezelési lehetőségek megválasztásakor az utóbbi időben fontos szemléletváltást jelent, hogy nemcsak a betegség motoros tünetei állnak a kezelés fókuszában, hanem az életminőséget szintén rontó nem-motoros tünetek javítására is nagy figyelmet fordítunk.

Gyógyszeres kezelés alapelvei

Ajánlás17

A PK kezelését a diagnózis felállítása után minél korábban, a beteg életkora, tünetei, életvitele és társbetegségei figyelembevételével, hatékonyan és optimális dózisban kell elkezdni. (B)

Az életkor, a betegségstadium és a szociális helyzettől függően a kezelés céljai az alábbiak lehetnek:

- a betegség motoros, autonóm, kognitív és pszichiátriai tüneteinek a javítása
- az önállóság megtartása a mindennapi életvitel során
- az ápolás/gonдозás elkerülése/ késleltetése
- az önállóság megőrzése a családban és a közösségben (szociális kompetencia)
- a munkaképesség megtartása
- az egészségfüggő életminőség megtartása/javítása
- a másodlagos ortopédiai és belgyógyászati betegségek csökkentése
- a motoros és nem – motoros szövödmények csökkentése
- a gyógyszer mellékhatások csökkentése

Tekintettel kell lenni a családtagok és a gondozók fizikai, de elsősorban pszichés igénybevételére is. Törekedni kell a fenti személyek bevonására a terápiás terv kialakítása során. A 12. táblázatban foglaltuk össze a legfontosabb antiparkinson gyógyszereket.

12. táblázat. Parkinson-kór gyógyszeres kezelési lehetőségei. (Forrás: szerzők saját szerkesztése, 2022. szeptember)

Besorolás	Hatóanyag	Magyarországon támogatottan elérhető?	Korai PK	Komplikált PK
Antikolinerg	Biperiden	+	+	+
	Procyclidin	+	+	+
	Trihexyphenydil	-	+	+
MAO-B gátló	Selegiline	-	+	+
	Rasagiline	+	+	+

MAO-B gátló és csatorna-blokkoló	safinamide*	+	-	+
NMDA-R antagonistá	Amantadin	+	+	+
Dopamin agonista	Ropinirol	+	+	+
	pramipexol	+	+	+
	Rotigotin	+	+	+
	apomorphin	+	-	+
COMT-gátló	entacapone	+	-	+
	tolcapone**	-	-	+**
	Opicapone	-	-	+
Levodopa + DDC	levodopa/benserazide	+	+	+
	levodopa/carbidopa	-	+	+
Levodopa + DDC + COMT-gátló	levodopa/carbidopa/entacapone	+	-	+
Intesztinális levodopa	levodopa/carbidopa (LCIG)	+	-	+
	levodopa/entacapone/carbidopa (LECIG)	-	-	+

+ jelentése: elérhető (2022. szeptemberi állapot) vagy ajánlott

- jelentése: nem elérhető vagy nem ajánlott

*safinamide MAO-B gátlás hatás mellett nátriumcsatorna-blokkoló hatással is rendelkezik

**csak másodvonalbeli kezelésként használható

Dopaminerg gyógyszerekre vonatkozó közös biztonságossági figyelmeztetések

Ajánlás18

Dopaminerg gyógyszerek mellett gyakran jelennek meg perifériás és centrális dopaminerg mellékhatások, úgymint hányinger, hányás, ortosztatis hipotenzio, zavartság, impulzus-kontroll zavarok, pszichiátriai problémák és nappali aluszékonyság. Dopaminerg gyógyszerek használatakor minden orvos-beteg kapcsolat során szűrni szükséges a dopaminerg gyógyszerek által potenciálisan előforduló problémák és mellékhatások jelenlétét. (A)

Az alábbi mellékhatások a dopamin agonista gyógyszereknél a legkifejezettebb, azonban az összes antiparkinson gyógyszernél leírásra kerültek.

- Nappali aluszékonyság és hirtelen elalvási epizódok. Nappali tevékenység közben ritkán előfordulhat

hirtelen elalvás, mely némely esetben észrevétlenül és figyelmeztető jelek nélkül léphet fel. A betegeket tájékoztatni kell erről, és figyelmüket fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt fokozott óvatossággal vezessenek gépjárművet vagy működtessenek gépeket. Azok a betegek, akiknél már előfordult aluszékonyság és/vagy hirtelen elalvás, nem vezethetnek gépjárművet és nem működtethetnek gépeket a tünetek teljes megszűnéséig, vagy ameddig kezelőorvosuk ezt nem engedélyezi.

- Impulzuskontroll-zavarok. A beteget monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A beteget és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy a dopaminerg gyógyszerekkel kezelt betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésszerű tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, a céltalan pakolást, az ivási és/vagy falási rohamokat, a kényszeres evést, internetfüggőséget és bármilyen kényszeres cselekvést, illetve ezek kombinációját. Ezen ICD tünetek megjelenése nemcsak testi és lelki, hanem szociális problémákat is előidézhetnek, illetve a dopaminerg kezelési lehetőségeket erősen korlátozhatják.
- Hipománia-mánia. A kezelés megkezdése előtt ajánlott a betegek szűrése affektív zavarok irányában, ami szükségessé teszi nemcsak a depresszió, hanem korábban előforduló hipománia-mánia azonosítását is. Különösen veszélyeztetettek a ciklotim, esetleg bipoláris 2. betegségben szenvedő betegek. A kezelés során a beteget monitorozni kell a mánia esetleges kialakulása szempontjából. A beteget és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy a kezelt betegeknél mániás tünetek alakulhatnak ki impulzuskontroll-zavarok tüneteivel együtt vagy azok nélkül.
- Neuroleptikus malignus szindróma. Neuroleptikus malignus szindrómára utaló tüneteket jelentettek a dopaminerg-terápia hirtelen abbahagyása esetén, így a dopaminerg gyógyszerelést nem szabad hirtelen leállítani.
- Hipotónia. A hipotónia veszélye miatt a súlyos kardiovaszkuláris betegségben (különösen coronaria elégtelenségben) szenvedő betegeknél ajánlatos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése, különösen a kezelés kezdetén.
- Pszichiátriai vagy pszichotikus zavarok, hallucinációk. A hallucinációk a dopaminerg kezeléseknél ismert mellékhatásai. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy hallucinációk jelentkezhetnek.

Az antiparkinson gyógyszerek részletes ismertetése

Monoaminoxidáz-B (MAO-B) enzimgátlók

Ajánlás19

MAO-B enzimgátlók a Parkinson-kór korai időszakában monoterápiában vagy kombinációban, míg a motoros komplikációkat mutató késői időszakban kombinációban alkalmazhatók. (A)

A selegiline és rasagiline a dopamin metabolizálásában résztvevő MAO-B (monoamin-oxidáz-B) enzim szelektív, irreverzibilis, míg a safinamide ugyanezen enzim reverzibilis gátlója.

A MAO-B enzim gátlása révén megakadályozzák a dopamin lebomlását, ami nagyobb dopamin elérhetőséget eredményez. Állatkísérletek alapján más, a MAO-B gátláson kívüli mechanizmus is hozzájárulhat a klinikai hatásukhoz.

A MAO-B enzimgátlók a levodopánál és a dopamin agonista gyógyszereknél gyengébb tüneti hatással rendelkeznek, de mellékhatás-profiljuk sok szempontból lényegesen kedvezőbb [68].

Selegiline

A selegiline egy magyar fejlesztésű irreverzibilis MAO-B enzimgátló gyógyszer, aminek a metabolitja az amfetamin és a metamfetamin [69], [70]. Egyaránt alkalmazhatók a PK kezdeti [21] és késői fázisában [20].

Jelenleg nem elérhető Magyarországon.

Ajánlás20

A selegiline a Parkinson-kór korai időszakában monoterápiában vagy kombinációban, míg a motoros komplikációkat mutató késői időszakban kombinációban alkalmazható. (A)

Hatásosság

Jelenleg nincs elégséges adat arra vonatkozóan, hogy a selegiline betegség lefolyást módosító hatással rendelkezik.

A selegiline hatásos monoterápiában is a betegség kezdeti szakaszában. A selegiline nem hatásos a levodopa okozta diszkinéziák rizikójának csökkentésére, nincs elégséges adat arra, hogy motoros fluktuációk megelőzésében hatékony lenne. Nincs elégséges adat arra, hogy a selegiline motoros komplikációk kezelésében hatékony lenne [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a selegiline használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható, azonban amfetamin metabolitokkal rendelkezik. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Idősebbekben alvászavart, agitáltságot, hallucinációt idézhet elő és számos antidepresszáns kezeléssel interakcióba léphet szerotonin-szindrómát vagy sajtreakciót kiváltva.

Rasagiline

A rasagiline egy újabb generációs MAO-B enzimgátló, aminek a lebomlása során sem keletkezik amfetamin-származék. Klinikai vizsgálatok alapján felmerül a lehetősége, hogy a rasagiline neuroprotektív hatással rendelkezzen, azaz képes lehet a betegség progressziójának a késleltetésére [29]. Azonban ezen feltételezés tisztázására további vizsgálatok elvégzése szükséges [30]

Ajánlás

A rasagiline a Parkinson-kór korai időszakában monoterápiában vagy kombinációban, míg a motoros komplikációkat mutató késői időszakban kombinációban alkalmazható. (A)

Indikáció és dózis

Monoterápiában és levodopával kombinálva is használhatók. (13. táblázat)

13. táblázat. Rasagiline alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rasagiline	- Parkinson-kór: monoterápiában (levodopa-kezelés nélkül) vagy adjuváns kezelésként (levodopa-kezelés mellett) a dózis-végi ("end-of-dose") fluktuációkat mutató betegeknél	- ajánlott adagja naponta egyszer 1 mg

Hatásosság

Jelenleg nincs elégséges adat arra, hogy a rasagiline betegség lefolyást módosító hatással rendelkezzen. A rasagiline monoterápiában hatásos a betegség kezdeti szakaszában. (A szint). A rasagiline hatásos késői kombinációban levodopával motoros fluktuációban. Nincs elégséges adat arra, hogy a rasagiline a motoros szövődmények megelőzésében hatékony lenne [24].

Biztonságosság

Vizsgálatok alapján a rasagiline használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható, dopaminerg hatásnak megfelelőek. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

A selegilinnel ellentétben a rasagiline nem metabolizálódik amfetaminná, és nincs szimpatomimetikus hatása sem. Mint minden dopaminerg gyógyszer, a MAO-B-gátlók is számos dopaminerg mellékhatást okozhatnak. A jelenleg ajánlott napi adagok mellett a tiramin által kiváltott magas vérnyomás (a "sajthatás") kockázata alacsony.

A rasagiline alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén ellenjavallt, míg mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetén kerülendő.

A rasagiline nappali álmoságot, aluszékonyságot és esetenként - különösen más dopaminerg gyógyszerekkel együtt alkalmazva - a napi tevékenységek közbeni elalvást okozhat.

A forgalomba hozatalt követően a rasagiline esetében is érkeztek ICD-k előfordulásáról szóló jelentések. A betegeknél rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulását. A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a rasagilinnel kezelt betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésbeli tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kényszeres viselkedést, rögeszmés gondolatokat, kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, impulzív viselkedést és kényszeres költekezést vagy vásárlást, kényszeres evést.

Súlyos mellékhatásokat jelentettek a SSRI-k, SNRI-k, triciklusos/tetraciklusos antidepresszánsok MAO-inhibitorokkal történő együtt adása esetén. Ezért a rasagiline MAO-gátló aktivitását figyelembe véve az antidepresszánsok rasagilinnel óvatosan alkalmazandók.

Kombinált MAO-B gátló és csatorna blokkoló készítmények

Olyan készítmények, melyek MAO-B enzimgátló hatás mellett csatornablokkoló hatásmechanizmussal is rendelkeznek.

Zonisamide

A Na-csatorna blokkoló, MAO-B enzimgátló és glutamát felszabadulást gátló hatással rendelkező zonisamide Magyarországon jelenleg monoterápiaként szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél és kiegészítő kezelésként szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél rendelkezik törzskönyvi indikációval. Számos országban levodopa kiegészítő kezelésként a Parkinson-kór motoros tüneteinek kezelésére is engedélyezték.

A Nemzetközi Parkinson és Mozdászavar Társaság irányelve alapján [24] mind a korai (stabil) és motoros komplikációk tüneteit mutató késői időszakban hatékony a motoros tünetek kezelésére. Antidiszkinetikus hatására azonban nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Ajánlás22

Magyarországon indikáción túli alkalmazásnak számít a zonisamide Parkinson-kór tüneteire való alkalmazása, így rutinszerű használata jelenleg nem javasolt a PK kezelésére. (C .)

Safinamide

A safinamide egy szelektív MAO-B gátló, amely csökkenti a dopamin lebomlását. A rasagilinnel ellentétben hatása reverzibilis. A safinamide emellett gátolja a glutamát felszabadulását, valamint a dopamin és szerotonin visszavételét is. A nátrium- és kalcium-csatornákat is gátolja, azonban e hatás jelentősége antiparkinson hatása szempontjából nem ismert.

Ajánlás23

A safinamide motoros komplikációk esetén a levodopa kezelés kiegészítésére ajánlott. (A)

Indikáció és dózis

Levodopával kombinálva használható a motoros komplikációkat mutató betegeknél [21] (14. táblázat). Korai (stabil) Parkinson-kór tüneteinek kezelésére azonban nem hatékony [21] és nem rendelkezik törzskönyvi indikációval sem.

14. táblázat. A safinamide alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
safoinamide	- Parkinson-kórban szenvedő felnőtt betegek számára önmagában vagy egyéb PD gyógyszerrel együtt alkalmazott stabil dózisú levodopa (L-DOPA) kiegészítő kezeléseként javasolt, a középső-késői szakaszban, az ingadozást mutató betegeknél.	- napi 50 mg-os adaggal kell elkezdni - az egyéni klinikai szükséglet függvényében ez az adag napi 100 mg-ra növelhető

Hatásosság

Jelenleg nincs elégséges adat arra, hogy a safinamide betegség lefolyást módosító hatással rendelkezzen. A PK korai időszakának kezelésére nem rendelkezik törzskönyvi indikációval, így korai szakban nem alkalmazható. A safinamide hatásos késői kombinációban levodopával motoros fluktuációk kezelésére. Nincs elégséges adat arra, hogy a safinamide a motoros szövődmények megelőzésében hatékony lenne [24].

Biztonságosság

Vizsgálatok alapján a safinamide használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható, a dopaminerg hatásnak megfelelőek. A safinamide alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. Más MAO-gátlók esetében jelentették néhányszor ICD előfordulását. A betegeknek és a gondozóknak ismerniük kell az ICD-kre jellemző azon viselkedési tüneteket, amelyeket a MAO-gátlókkal kezelt betegek körében figyeltek meg.

Antikolinerg gyógyszerek

Az antikolinerg szerek voltak az első gyógyszerek a Parkinson-kór kezelésére.

Magyarországon elérhető biperiden és procyclidin legfontosabb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása. A többi parkinsonos tünetet általában csak minimális mértékben enyhítik [21]. Alkalmazásukat számos kolinerg mellékhatás limitálja, úgy mint kognitív teljesítmény romlás, vizelet- és székletrekedés, látászavar, szájszárazság kialakulása, szemnyomás fokozódása, illetve agitáltság vagy zavartság megjelenése [21].

Prociklidin és biperiden**Ajánlás24.**

Az antikolinerg gyógyszerek a nem demens, tremor domináns, Parkinson-kóros betegek, illetve az antipszichotikumok szedése mellett létrejött Parkinson szindrómában használhatók. Mellékhatásprofil miatt a lehető legalacsonyabb hatékony dózisban, a lehető legrövidebb ideig szükséges alkalmazni. (B)

Indikáció és dózis

Magyarországon jelenleg a biperiden és prociklidin van forgalomban, míg egyedi importtal a trihexyphenydil is elérhető. (15. táblázat)

15. táblázat. Az antikolinerg gyógyszerek alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
Procyclidin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - parkinsonos nyálfolyás, izzadás - neuroleptikum által előidézett extrapiramidális tünetek 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - szokásos kezdő adag 2,5 mg prociklidin naponta 3-szor, ami napi 2,5 -5 mg-mal emelhető 2-3 naponként - hatásos fenntartó adag általában 10-30 mg prociklidin/nap - maximális adag: 60 mg/nap
Biperiden	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - parkinsonos nyálfolyás, izzadás - neuroleptikum által előidézett extrapiramidális tünetek - nikotinmérgezés - szerves foszforvegyületek okozta mérgezés 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdetben napi 2-szer 1 mg (2 x 1/2 tablettá) adható - az adag naponta mintegy 2 mg-mal növelhető - fenntartó adag 3-4x1/2-2 tablettá - maximális adag: 16 mg/nap

Hatásosság

Jelenleg nincs elégséges adat arra vonatkozóan, hogy az antikolinerg szerek lassítják a betegség progresszióját. Az antikolinerg szerek valószínűleg hatékonyak monoterápiában és levodópával kombinálva. Jelenleg nincs elegendő adat arra vonatkozólag, hogy az antikolinerg szerek a motoros komplikációk rizikójának csökkentésében és kezelésében hatékonyak volnának [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az antikolinerg szerek használata alapvetően biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható és speciális monitorozást nem igényelnek [19].

Az antikolinerg szerek alkalmazhatóságának korlátja a gyógyszerek mellékhatás profilja: centrális és perifériás antikolinerg hatások (kognitív teljesítmény romlása, konfúzió, hallucinózis, szájszárazság, obstipáció, testtartási instabilitás fokozása, elesési hajlam fokozódása, stb.). Ellentmondásos adatok vannak arról, hogy a tartós antikolinerg használat akár irreverzibilis kognitív teljesítményromláshoz vagy Alzheimer-típusú neuropatológiai jelenségek kialakulásához is vezethet [71], [72].

Ajánlás25

Antikolinerg gyógyszer alkalmazása előtt javasolt a beteg által szedett gyógyszerek antikolinerg potenciáljának felmérése. (B)

Mivel antikolinerg hatással számos társzszakmák által indikált készítmény rendelkezik (pl. antihisztaminok, vizeelési zavar kezelésére szolgáló gyógyszerek egy része, antipszichotikumok, antidepresszánsok egy része), fontos az antikolinerg összhatás megítélése [73], [74]. A nagyobb antikolinerg összhatás fokozza a kolinerg mellékhatások megjelenését, ami nagyobb eséllyel bekövetkező kognitív romlást, fokozott elesési hajlamot, gyakoribb szívritmuszavart és magasabb halálzási kockázatot jelent [75]–[77].

A nagy antikolinerg potenciállal rendelkező gyógyszerek listáját magába foglaló Antikolinerg Rizikó Skála táblázatban található. (16. táblázat)

16. táblázat. Antikolinerg Rizikó Skála és a fontosabb gyógyszerek antikolinerg potenciáljának felmérése. [74]

3 pont	2 pont	1 pont
<ul style="list-style-type: none"> · Amitriptyline hydrochloride · Atropine products · Benztropine mesylate · Carisoprodol · Chlorpheniramine maleate · Chlorpromazine · Cyproheptadine hydrochloride · Dicyclomine hydrochloride · Diphenhydramine hydrochloride · Fluphenazine hydrochloride · Hydroxyzine hydrochloride · Hydroxyzine pamoate · Hyoscyamine products · Imipramine hydrochloride · Meclizine hydrochloride · Oxybutynin chloride · Perphenazine · Promethazine hydrochloride · Thioridazine hydrochloride · Thiothixene · Tizanidine hydrochloride · Trifluoperazine hydrochloride 	<ul style="list-style-type: none"> · Amantadine hydrochloride · Baclofen · Cetirizine hydrochloride · Cimetidine · Clozapine · Cyclobenzaprine hydrochloride · Desipramine hydrochloride · Loperamide hydrochloride · Loratadine · Nortriptyline hydrochloride · Olanzapine · Prochlorperazine maleate · Pseudoephedrine hydrochloride– · Triprolidine hydrochloride · Tolterodine tartrate 	<ul style="list-style-type: none"> · Carbidopa-levodopa · Entacapone · Haloperidol · Methocarbamol · Metoclopramide hydrochloride · Mirtazapine · Paroxetine hydrochloride · Pramipexole dihydrochloride · Quetiapine fumarate · Ranitidine hydrochloride · Risperidone · Selegiline hydrochloride · Trazodone hydrochloride · Ziprasidone hydrochlorid

Magyarázat: A nagyobb pontszám, nagyobb antikolinerg hatást jelent. Az antikolinerg rizikó skála pontszámának kiszámításához az adott beteg esetében azonosítsa a beteg által szedett gyógyszereket, és adja össze az egyes gyógyszerek összpontszámát [74].

NMDA glutamát receptor blokkoló

Amantadin

Az antivirális szerként is használt amantadin hatásmechanizmusa nem pontosan ismert. Fokozza a preszinaptikus terminálokban a dopamin felszabadulást, posztzinaptikusan gátolja a dopamin visszavételt. Emellett enyhe

antikolinerg, illetve NMDA glutamát receptor blokkoló hatást is tulajdonítanak neki.

Ajánlás²⁶

Amantadin Parkinson-kórban monoterápiában és levodopával kombinálva is használható a motoros tünetek enyhítésére. Az amantadin antidiszkinetikus hatással rendelkezik, azaz a hiperkinetikus tüneteket javítja, így a hiperkinetikus állapotok kezelésére javasolt használni. (A)

Indikáció és dózis

Magyarországon jelenleg az amantadin-szulfát és amantadin-hidroklorid van forgalomban. Indikációs területük nem demens, Parkinson-kóros betegekre korlátozódik. Kedvező hatásúak lehetnek az antipszichotikumok szedése mellett létrejött Parkinson szindrómában.

17. táblázat. Az amantadin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
amantadin-szulfát	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - neuroleptikumok által előidézett extrapiramidális tünetek 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - az első 4-7 napban napi egy 100 mg tabletta, ezután hetente egy tablettával lehet növelni a napi adagot - hatásos fenntartó adag általában naponta kétszer 1-3 db 100 mg tabletta - maximális adag: 600 mg/nap - "napi utolsó adagot nem szabad délután 4 óra után bevenni"
amantadin-hidroklorid	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Parkinson szindrómák egy része (pl. szénmonoxid mérgezés, posztkenkefalitisz) - neuroleptikumok által előidézett parkinsonizmus 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - az első héten 100 mg naponta, majd növelendő napi 2x100 mg-ra - az adag csak lépcsőzetesen, legalább 1 hetes időközökkel emelhető. - maximális adag: 400 mg/nap

Hatásosság

Jelenleg nincs elégséges adat arra vonatkozóan, hogy az amantadin a betegség progresszióját lassítaná. Az amantadin monoterápiában valószínűleg hatásos a betegség kezdeti szakaszában [20]. Az amantadin hatásos levodopával kombinálva [24]. Nincs elegendő adat arra, hogy az amantadin hatékony a motoros komplikációk rizikójának csökkentésére [24]. Az amantadin hatékony levodopa indukálta diszkinéziák kezelésében [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az amantadin használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

A mellékhatások általában enyhék, leggyakrabban szédülés, szorongás, koordinációs zavarok és álmatlanság (>5%), hányinger és hányás (5-10%), valamint fejfájás, rémálmok, ataxia, zavartság/agitáció, álmoság, székrekedés/hasmenés, anorexia, xerostómia és livedo reticularis (<5%). Kevésbé gyakori mellékhatások közé tartozik a pszichózis, a kóros gondolkodás, az amnézia, a beszéd elmosódottsága, a hiperkinézia, a magas vérnyomás, a vizelet retenció, a csökkent libidó, a légzési zavar, a kiütés és az ortosztatisz hipotenzió (krónikus alkalmazás során).

Az alkalmazási előirat szerint a kezelés megkezdése előtt, ill. 1 és 3 hét múlva EKG-t kell készíteni, és meg kell határozni a korrigált QT időt (QTc). Hasonlóképpen, bármilyen dóziszemelés előtt és 2 héttel később is EKG-t kell készíteni. Emellett legalább évente ellenőrizni kell az EKG-t. A kezelést nem szabad elkezdni, illetve meg kell szakítani akkor, ha a QTc kiindulási értéke meghaladja a 420 ms-ot, ha a QTc több mint 60 ms-mal nő az amantadin kezelés alatt, vagy ha a QTc értéke meghaladja a 480 ms-ot az amantadin kezelés alatt, illetve akkor,

ha az EKG-n U hullám jelenik meg.

Veseműködési zavar esetén a glomerulus filtrációs ráta (GFR) alapján a vese-clearance csökkenésétől függően kell beállítani az adagolást.

Dopamin agonisták

Ajánlás27

Dopamin agonista gyógyszerek a korai (stabil) Parkinson-kórban monoterápiában és kombinációban, míg a késői betegség stádiumban levodopával kombinálva használhatók - A stabilabb hatás, a jobb beteg compliance érdekében a Parkinson-kór kezelésére elsősorban a hosszú hatású retard készítmények használata javasolt. (A szint)

A dopamin agonisták a posztzinaptikus dopamin receptorok közvetlen stimulálásával fejtik ki hatásukat. A levodopával ellentétben nem kell átalakulniuk aktív vegyületté, illetve nem függenek a túlélő (dopaminerg) sejtektől. Hátrányuk a levodopával szemben a gyengébb tüneti hatás, valamint a természetes, vagy szerkezeti dopamintól eltérő receptorcsoport hatás, amely egyúttal nem eléggé szelektív receptor affinitást is jelent.

Általánosan elfogadott, hogy a közös D₂-szerű receptor agonista aktivitás okozza a tüneti antiparkinsonos hatást. Ez a D₂-hatás magyarázza a perifériás (gyomor-bélrendszeri hányinger és hányás), a kardiovaszkuláris (ortosztatikus hipotenzió) és a neuropszichiátriai (szomnolencia, pszichózis és hallucinációk) mellékhatásokat is.

A jelenleg a Parkinson-kór kezelésére forgalmazott tíz dopamin-agonista közül öt ergot-származék (bromokriptin, kabergolin, dihidroergokriptin, lisurid és pergolid), öt pedig nem ergot-származék (apomorfin, piribedil, rotigotin, pramipexol és ropinirol). Az apomorfintól eltekintve, amely csak szubkután használható (penject és pumpák), a dopamin-agonisták szájon át vagy transzdermálisan alkalmazhatók.

Dopamin agonisták közös hatékonysági jellemzői

Az apomorfin kivételével a többi DA monoterápiában is alkalmazható korai PK-ban. Jelenleg nincs megfelelő evidencia arra, hogy sorrendet lehessen felállítani a dopamin agonisták között a hatásosság, a fluktuációk késleltetése szempontjából. A klinikai gyakorlatban előfordul, hogy egyik dopamin agonista másikra váltása válik szükségessé. Az egyik napról a másikra (egy éjszaka alatti) való váltás a hagyományos és a 24 órás, elhúzó felszívódású ropinirol és pramipexol között lehetséges, míg általában az agonisták között is ismert.

A levodopa hatásosabb, mint bármely szájon át alkalmazott dopamin-agonista monoterápia. Nincs publikált összehasonlítás az agonista monoterápia és bármely más antiparkinson gyógyszer között a korai Parkinson-kórban. A legtöbb agonista esetében az UPDRS-pontszámok változásai általában nagyobbak, mint a MAO-B-gátlók esetében, ami az agonisták nagyobb tüneti hatására utal.

Az agonista monoterápián maradni képes betegek aránya az idő múlásával fokozatosan csökken, és 5 év kezelés után <20%-ra csökken. Emiatt néhány év kezelés után az agonistával kezelt betegek többsége levodopát kap helyettesítő vagy kiegészítő kezelésként a motoros parkinsonos tünetek megfelelő kontrollálása érdekében.

Előrehaladott Parkinson-kórban a dopamin-agonista kezelés csökkentette az OFF-epizódok időtartamát [24] a pramipexol, a ropinirol, a rotigotin és az apomorfin intermittáló szubkután injekció vagy folyamatos infúzió esetében [19], [20].

Dopamin agonistákra vonatkozó közös biztonságossági figyelmeztetések

Ajánlás28

Minden orvos-beteg kapcsolat során a dopamin-agonista gyógyszerek mellékhatásait szűrni kell. (A)

DA kezelés mellett dopaminerg mellékhatások gyakran jelennek meg, úgymint hányinger, hányás, ortosztatikus hipotenzió, zavartság, pszichózis és aluszékonyság. A legtöbb agonistánál gyakran megfigyelhető perifériás lábödéma is (a levodopa adagolás során előforduló mértékhez képest gyakrabban) (A. szint).

- Nappali aluszékonyság és hirtelen elalvási epizódok. DA kezelés kapcsán, különösen Parkinson-kórban szenvedőknél, előfordulhat aluszékonyság és hirtelen elalvási epizód. Nappali tevékenység közben ritkán előfordulhat hirtelen elalvás, mely némely esetben észrevétlenül és figyelmeztető jelek nélkül léphet fel. A betegeket tájékoztatni kell erről, és figyelmüket fel kell hívni arra, hogy a DA kezelés alatt fokozott óvatossággal vezessenek gépjárművet vagy működtessenek gépeket. Azok a betegek, akiknél már előfordult aluszékonyság és/vagy hirtelen elalvás, nem vezethetnek gépjárművet és nem működtethetnek gépeket ameddig kezelőorvosuk nem engedélyezi. Mérlegelhető a dózis csökkentése vagy a kezelés

leállítása.

- Impulzuskontroll-zavarok. A betegeket monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal kezelt betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésbeli tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és a kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek valamelyike kialakul, meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés fokozatos abbahagyását.
- Mánia. A betegeket monitorozni kell a mánia kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal kezelt betegeknél mániás tünetek alakulhatnak ki, impulzuskontroll-zavarok tüneteivel együtt vagy azok nélkül.
- Neuroleptikus malignus szindróma. Neuroleptikus malignus szindrómára utaló tüneteket jelentettek a dopaminerg-terápia hirtelen abbahagyása esetén. Ezért a kezelés leállításakor fokozatosság ajánlott.
- Hipotónia. A hipotónia veszélye miatt a súlyos kardiovaszkuláris betegségben (főleg coronaria elégtelenségben) szenvedő betegeknél ajánlatos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése, különösen a kezelés kezdetén.
- Dopamin-agonista megvonási szindróma (DAWS). Dopamin-agonista megvonási szindróma (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) előfordulását jelentették dopamin-agonista gyógyszerekkel kapcsolatban. Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a terápia abbahagyása esetén a DA dózist fokozatosan kell csökkenteni. Korlátozott számú adat alapján az impulzuskontroll-zavarokban szenvedő betegek, valamint a magasabb napi dopamin-agonista dózist és/vagy magasabb kumulatív dopamin-agonista dózist kapó betegek esetében fokozott lehet a DAWS kialakulásának a kockázata. A megvonási tünetek közé tartozik az apátia, a szorongás, a depresszió, a fáradtságérzés, az izzadás valamint a fájdalom, és ezek nem befolyásolhatók levodópával. A fokozatos dóziscsökkentés megkezdése és a gyógyszer leállítása előtt a betegeket tájékoztatni kell az esetleges megvonási tünetekről. A betegeket monitorozni kell a dóziscsökkentés és a leállítás ideje alatt egyaránt. Súlyos és/vagy perzisztáló megvonási tünetek esetén megfontolandó a DA esetleges átmeneti újbóli alkalmazása a legalacsonyabb hatásos dózis adásával.
- Pszichiátriai vagy pszichotikus zavarok. Súlyos pszichiátriai vagy pszichotikus betegek, vagy akik kórelőzményében ilyen betegség előfordult, csak akkor kezelhetők dopamin agonistával, ha a kezelés várható előnyei meghaladják annak kockázatát.
- Hallucinációk. A hallucinációk a dopamin-agonista és levodopa kezelések ismert mellékhatása. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy hallucinációk jelentkezhetnek.

Bromokriptin

Alkalmazása háttérbe szorult. A Magyarországon elérhető bromokriptin készítmények törzskönyvből törlésre került a Parkinson-kór, így alkalmazásuk nem javasolt.

Ajánlás²⁹

Magyarországon forgalomban lévő bromokriptin készítmény alkalmazási előiratában a Parkinson-kór nem szerepel az indikációk között, így alkalmazása indikáción túli alkalmazásnak számít PK-ban. Ergot-vázis dopamin agonista készítmények csak másodvonalbeli kezelésre alkalmazhatók a kedvezőtlen mellékhatásprofiljuk miatt, így a bromokriptin Parkinson-kór kezelésére való alkalmazása nem javasolt.
(A)

Hatásosság

Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a bromokriptin neuroprotektív hatású volna. Nincs megfelelő I. szintű placebo-kontrollált vizsgálat bromokriptin monoterápiában történő alkalmazásával, de az adatok alapján a gyógyszer valószínűleg hatásos monoterápiában is a betegség kezdeti szakaszában. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a bromokriptin hatásos lenne korai kombinációban stabil, nem fluktuáló betegeken.

A bromokriptin hatásos a levodopa okozta motoros komplikációk rizikójának csökkentésére, illetve valószínűleg hatásos motoros komplikációk kezelésére [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a bromokriptin, mint bármely más ergot alapú dopamin agonista, nem javasolt első szerként

való alkalmazásra a szív valvularis fibrózisának lehetősége miatt. Hasonlóan előfordulhat pleuropulmonális/retroperitoneális fibrózis is. Alkalmazása esetén félévente szív ultrahang vizsgálat végzése javasolt. Hazánkban nincs egyéb ergot-származék törzskönyveztve.

Ropinirol

Ajánlás30

A ropinirol a PK korai (stabil) és komplikált (szövődményes) stádiumában is használható. A kezelés beállítása során az optimális (nem túl alacsony és nem túl magas) dózist a készítmény alkalmazási előiratának megfelelően, a beteg tüneteinek figyelembe vételével kell meghatározni. (A)

Indikáció és dózis

Magyarországon jelenleg rövid és hosszú hatású ropinirol is forgalomban van. Korai (stabil) Parkinson-kórban monoterápiában és levodopával kombinálva is adhatók, míg a késői (szövődményes) betegség stádiumban levodopával kombinálva használhatók a motoros tünetek enyhítésére [24]. (18. táblázat)

18. táblázat. A ropinirol alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rövid hatású ropinirol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében. - Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - a kezdő adag naponta 3-szor 0,25 mg egy hétig - 2. héten 3x0,5 mg - 3. héten 3x0,75 mg - 4. héten 3x1 mg - ezt követően az adag hetente emelhető, naponta 3-szor 0,5 mg-mal - Terápiás hatás 3-9 mg/nap közötti adagok alkalmazása esetén várható - Maximális adag: 24 mg/nap
hosszú hatású ropinirol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében. - Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be ("end-of-dose" vagy "ON-OFF" fluktuációk). 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - javasolt kezdő dózisa 2 mg naponta egyszer, az első héten. - a napi adag hetenként vagy hosszabb időközönként naponta egyszer 2 mg-mal emelhető - Terápiás válaszra a napi egyszeri 4 mg adagnál lehet számítani. - Maximális adag: 24 mg/nap

Hatásosság

Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a ropinirol neuroprotektív vagy betegség lefolyást módosító hatású volna. A ropinirol monoterápiában hatásos a betegség kezdeti szakaszában. A ropinirol hatásos levodopa kombinációban a motoros komplikációkban szenvedő és az előrehaladott stádiumú betegekben. A ropinirol hatásos a levodopa okozta motoros komplikációk késleltetésére [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az ropinirol használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban és hemodialízis nélkül súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc). Alkalmazása

során a dopaminerg mellékhatásokat szűrni kell.

Pramipexol

Ajánlás31

A pramipexol a PK korai (stabil) és komplikált (szövődményes) stádiumában is használható. A kezelés beállítása során az optimális (nem túl alacsony és nem túl magas) dózist a készítmény alkalmazási előiratának megfelelően, a beteg tüneteinek figyelembe vételével kell meghatározni. (A szint)

Indikáció és dózis

Magyarországon jelenleg rövid és hosszú hatású pramipexol is forgalomban van. Korai (stabil) Parkinson-kórban monoterápiában és levodopával kombinálva is használhatók, míg a késői (szövődményes) betegség stádiumban levodopával kombinálva használhatók a motoros tünetek enyhítésére [24]. (19 táblázat)

19. táblázat. A pramipexol alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rövid hatású pramipexol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javasolt, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban - közepesen súlyos vagy súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő felnőtt betegek tüneti kezelésére javallott, 0,54 mg bázist (0,75 mg sót) meg nem haladó adagban 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - a pramipexol kezdő adagja 3x0,088 mg - az adag hetente emelhető - 2. héten 3x0,18 mg - 3. héten 3x0,35 mg - Terápiás hatás 1,05 mg/nap feletti adagok alkalmazása esetén várható - Maximális adag: 3,3 mg bázis (ill. 4,5 mg só)
hosszú hatású pramipexol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javallott, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adagja 0,26 mg bázis (0,375 mg só) naponta, ezt fokozatosan 5-7 napos időközönként kell növelni - 2. héten 1x0,52 mg - 3. héten 1x1,05 mg - Maximális adag: 3,15 mg bázis

A pivotal klinikai vizsgálatok során a dózisemelés ideje alatt hatásosnak bizonyult napi adag 1,05 mg bázisra számítva (a só esetében: 1,5 mg). A további dózismódosítást a terápiás hatás és a mellékhatások megjelenésének függvényében kell végezni. A klinikai vizsgálatok résztvevőinek kb. 5%-át kezelték 1,05 mg bázisnál (1,5 mg sónál) alacsonyabb dózissal.

Hatásosság

A pramipexol nem hatásos a betegség progressziójának lassítására. A pramipexol monoterápiában hatásos a betegség kezdeti szakaszában. A pramipexol hatásos levodopa kombinációban a motoros komplikációkban szenvedő és az előrehaladott stádiumú betegekben. A pramipexol hatásos a levodopa okozta motoros komplikációk rizikójának csökkentésére [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a pramipexol használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

Beszűkülte veseműködés esetén csökkentett adag szükséges, míg májkárosodás esetén általában dózismódosítás nem szükséges.

Alkalmazása során a dopaminerg mellékhatásokat szűrni kell.

Parkinson-kórban szenvedő betegeknél alkalmanként axiális disztóniáról számoltak be a pramipexol kezelés megkezdése, illetve a dózis emelése kapcsán, beleértve az antekolliszt, kamptokormiát és Pisa-szindrómát. Bár a disztónia lehet a Parkinson-kór tünete, ezeknél a betegeknél a tünetek javultak a pramipexol adagjának csökkentése, illetve a gyógyszer megvonása után. Amennyiben disztónia jelentkezik, felül kell vizsgálni a dopaminerg gyógyszeres rezsimet, és mérlegelni kell a pramipexol adagjának módosítását.

Az irodalomban található jelentések azt mutatják, hogy a nyugtalan láb szindróma dopaminerg gyógyszerrel történő kezelése augmentációt eredményezhet. Az augmentáció az esti tünetek korábbi (akár már délután történő) jelentkezését, a tünetek fokozódását és a tünetek más végtagokra való kiterjedését jelentheti.

Rotigotin

Ajánlás32

A transzdermális rotigotin a PK korai (stabil) és komplikált (szövődményes) stádiumában is használható. A kezelés beállítása során az optimális (nem túl alacsony és nem túl magas) dózist a készítmény alkalmazási előiratának megfelelően, a beteg tüneteinek figyelembe vételével kell meghatározni. (A)

Indikáció és dózis

Korai (stabil) Parkinson-kórban monoterápiában és levodopával kombinálva is használhatók, míg a késői betegség stádiumban levodopával kombinálva használhatók a motoros tünetek enyhítésére [24]. (20. táblázat)

20. táblázat. A rotigotin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
Rotigotin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javallott, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban - közepesen súlyos vagy súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő felnőtt betegek tüneti kezelésére 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - napi egyszeri 2 mg/24 óra adaggal kell kezdeni, - majd heti 2 mg/24 óra dózisemeléssel a hatásos dóziséig emelni - Maximális adag: 8 mg/24 óra (korai PK) és 16 mg/24 óra (szövődményes PK)

Hatásosság

Nincs elegendő evidencia, hogy a transzdermális rotigotin képes kivédeni/késleltetni a betegség progresszióját. A transzdermális rotigotin hatásos a Parkinson kórban szenvedő betegek motoros tüneteinek enyhítésére monoterápiában. A transzdermális rotigotin hatásos a Parkinson kórban szenvedő betegek motoros tüneteinek enyhítésére kombinációs terápiában. [24]

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a transzdermális rotigotin használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Alkalmazása során a dopaminerg mellékhatásokat szűrni kell.

Apomorfín

Ajánlás33

Az apomorfín intermittáló injekciót a motoros fluktuációk esetében, különösen a gyors javulást igénylő OFF-periódusok esetében javasolt alkalmazni. A szubkután apomorfín folyamatos infúzió kezelést az előrehaladott Parkinson-kórban szabad használni. (A).

Indikáció és dózis

Az apomorfín nem rendelkezik törzskönyvi indikációval a korai PK kezelésére. Az apomorfín kizárólag az előrehaladott Parkinson-kórban használható a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerekkel nem kielégítően

kontrollált motoros hullámzások ("ON-OFF" jelenségek) kezelésére [24]. Pen (bólus) és folyamatos pumpa formában alkalmazható. (21. táblázat)

21. táblázat. Az apomorfin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
apomorfin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerrel nem kielégítően kontrollált motoros hullámzások ("ON-OFF" jelenségek) kezelése 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adag 1 mg apomorfin-hidroklorid-hemihidrát (0,1 ml) injekció adható be szubkután - napi dózisa betegenként eltérő, jellemzően a 3-tól 30 mg-os tartományban van, amit 1 és 10 közötti alkalommal, esetenként akár napi 12 különálló injekció formájában adnak be

Hatásosság

Nincs elegendő evidencia, hogy az apomorfin képes kivédeni/késleltetni a betegség progresszióját. Korai PK-ban nem alkalmazható az apomorfin. Az apomorfin intermittáló injekciók klinikailag hasznosak a motoros fluktuációk esetében, különösen a gyors javulást igénylő OFF-periódusok esetében. A szubkután apomorfin folyamatos infúzióját széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban a motoros szövődeményekkel küzdő betegek kezelésére. [24]

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az apomorfin használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. A pen és a pumpa használata speciális tevékenységeket igényel, melyet a beteg és gondozója számára be kell tanítani.

Levodopa/Dekarboxiláz inhibitor

Ajánlás34.

A levodopa/dekarboxiláz gátló készítmények a PK korai (stabil) és komplikált (szövődményes) stádiumában is használhatók. A kezelés beállítása során az optimális (nem túl alacsony és nem túl magas) dózist a készítmény alkalmazási előiratának megfelelően, a beteg tüneteinek figyelembe vételével kell meghatározni. (A)

A Parkinson-kór jelenleg is leghatékonyabb gyógyszere a levodopa, amely már több mint 50 éve áll rendelkezésünkre. A bélből felszívódó levodopa (legtöbb esetben 4:1 arányú keverékben perifériás dekarboxiláz gátlóval együtt adva) gyorsan az agyba jut, ahol átalakul dopaminná a neuronokban, illetve a glia sejtekben. A vérben a felezési idő kb. kilencven perc. A gyógyszer adagolásából fakadóan a szintetizálódott dopamin koncentrációja ingadozást mutat, amely a posztzinaptikus sejtek pulztilis stimulációjához vezet. Feltehetően ez a megváltozott tüzelési mintázat tehető felelőssé a motoros fluktuációk, ill. a diszkinéziák kialakulásáért.

A levodopa a dopamin előanyaga, aminek a felhasználásával jóval hatékonyabban képesek az idegsejtek a dopamin előállítására. A betegség kezdeti fázisában még a levodopa vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozása mellett is tartós és jelentős fokú tüneti javulás érhető el. A betegség előrehaladtával azonban a dopamintermelő idegsejtek egyre nagyobb számban pusztulnak, így a levodopa iránti érzékenységük is megváltozik. Előrehaladott Parkinson-kórban a levodopa csak egy egyre szűkülő vérbeli koncentráció tartományban (terápiás tartományban) képes mellékhatások nélkül jó tüneti javulást eredményezni. Ha a levodopa vérszintje ennél az optimális szintnél alacsonyabb, akkor a beteg mozgásteljesítménye romlik, elindulási nehezítettség, megtorpanások, illetve disztóniás kényszertartások alakulnak ki (OFF állapot). Ellenben ha a levodopa vérszintje elér egy bizonyos határt, akkor a jó mozgásteljesítmény mellett akaratlan, kellemetlen és a hétköznapi tevékenységeket gyakran korlátozó mértékű túlmozgások jelennek meg. A levodopa vérbeli koncentrációjának nagyfokú ingadozását kombinációs gyógyszereléssel, illetve az egyre gyakoribbá váló, de

alkalmanként egyre kisebb dózisú levodopa adagolással is csökkenteni lehet egy ideig. Azonban egy bizonyos betegség stádiumot elérve a kiszámíthatatlan gyomorürülés még akkor is képes változékonny mozgásteljesítményt okozni, amikor a beteg percre pontosan veszi be számára előírt adagot.

Mindegyik levodopa készítmény egyértelműen hatásos. Nincs rá evidencia, hogy valamelyik készítmény hatásosabb volna, az egyes formulák alkalmazása során észlelt különbségek az eltérő farmakokinetikai tulajdonságokból származnak: pl. az oldódó LB vízben történő feloldás után igen rövid idő alatt hatni kezd, de hatása rövidebb idejű. A standard LB alkalmazásánál érdemes elkerülni a fehéjében gazdag étel párhuzamos fogyasztását. Egy 1970-es vizsgálat szerint a PK-s betegek egy része vagy a levodopa/benserazide vagy a levodopa/carbidopa kombinációt nem tolerálja.

Levodopa/benserazide

Ajánlás35

A levodopa/benserazide egyaránt alkalmazható a betegség korai és késői fázisában. A levodopa/benserazide hatása dóziszfüggő. Individuális dozírozás alkalmazása szükséges a klinikai hatékonyság, a mellékhatások, az étkezési szokások, a társbetegségek és az egyéb gyógyszeres kezelés függvényében. (A)

Indikáció és dózis

A levodopa/benserazide kezelés indikációját és dozírozását a 22. táblázatban foglaljuk össze.

22. táblázat. Az levodopa/benserazide alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
Levodopa/ benserazide (standard tabletta)	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopátiás és posztkenkefalitisz parkinsonizmus. Előzetes idegsebészeti beavatkozás nem képez ellenjavallatot. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - ajánlott kezdő dózis napi 3-4 alkalommal egy negyed LB 200 mg/50 mg tablettával - A napi dózist ezután hetente egyszer vagy kétszer egy fél 200 mg/50 mg-os tablettával kell emelni, amíg a teljes terápiás hatást el nem érik, vagy amíg mellékhatások nem jelentkeznek - Idős betegeknél elég lehet a kezelést napi egyszer vagy kétszer egy negyed 200 mg/50 mg-os tablettával kezdeni és a dózist három vagy négy naponként egy fél tablettával emelni. - A hatásos adag általában kettő-négy 200 mg/50 mg-os tablettával naponta, osztott adagokban
Levodopa/ benserazide (IR, diszpergálódó tablettával)	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopátiás és posztkenkefalitisz parkinsonizmus. - diszpergálódó tablettával különösen azoknak a betegeknek ajánlott, akik diszfágiában (nyelési zavarban) szenvednek, vagy amikor a hatás gyors kialakulására van szükség, pl. kora reggeli vagy délutáni akinézia esetén, vagy ha a lassan kialakuló aktív mozgás ("delayed on") vagy a szokásos adag hatásának elvesztése ("wearing off") áll az 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - ajánlott kezdő dózis napi 3-4 alkalommal 50 mg levodopa/12,5 mg benserazide - a napi dózist ezután hetente egyszer vagy kétszer egy 100 mg/25 mg-os diszpergálódó tablettával kell emelni, amíg a teljes terápiás hatást el nem érik, vagy amíg mellékhatások nem jelentkeznek. - hatásos adag általában négy-nyolc 100 mg/25 mg-os diszpergálódó tablettával naponta - Ritkán van szükség több mint tíz 100

	előtérben	mg/25 mg-os diszpergálódó tabletta adására
Levodopa/ benserazide (hosszú hatású kapszula)	- A Parkinson-kór bármelyik stádiuma.	- individuális dozírozás - ajánlott kezdő adag naponta 3-szor egy kapszula - LB retard kemény kapszulából nagyobb adagok szükségesek, mint a standard levodopa és dekarboxiláz-gátló kombinációkból, mert a biológiai hasznosulása kisebb.

Optimális javulás általában napi 3 vagy több adagra osztott 300-800 mg levodopával és 75-100 mg benseraziddal érhető el 4-6 hét alatt. Lehetséges, hogy a teljes terápiás hatás csak később észlelhető. Ezért tanácsos néhány hetet várni, mielőtt arról döntenek, hogy az adagot az átlagos dózistartomány fölé emelik. Ha a javulás egy bizonyos idő után sem megfelelő, akkor lehet a LB dózist óvatosan emelni.

A különböző levodopa/benserazide formulák egymástól lényegesen eltérő farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, melyet a kezelés során figyelembe kell venni. (23. táblázat).

23. táblázat. Farmakokinetikai különbségek a különböző levodopa/benserazide formulák között [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember] .

Típus	Jellemző (LB készítmény alkalmazási előírata alapján)
Standard	A levodopa maximális plazmakoncentrációja kb. egy órával a LB beadása után alakul ki. A standard LB-ből származó levodopa abszolút biológiai hasznosulása kb. 98%. A levodopa maximális plazmakoncentrációja és a felszívódás mértéke (AUC) a dózissal arányosan nő (50-200 mg levodopa). A levodopa csúcs-plazmakoncentrációja 30%-kal alacsonyabb és később jelentkezik, ha a LB-t standard étkezés után adják. A táplálék általában 15%-kal csökkenti a levodopa felszívódásának mértékét, de ez változó lehet.
Vízoldékony	LB diszpergálódó tabletta adása után a levodopa farmakokinetikai profilja nagyban hasonlít a standard LB adását követően tapasztalhatóhoz, de a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő rövidebb a LB diszpergálódó tabletta alkalmazása után.
Retard	A LB retard kemény kapszulából a hatóanyag lassan szabadul fel a gyomorban, a maximális levodopa plazmakoncentráció 20-30%-kal alacsonyabb, mint a standard gyógyszerformákkal elérhető koncentráció, és kb. 3 órával a bevétel után alakul ki. A LB retard kemény kapszula biohasznosulása a standard LB-énak kb. 50-70%-a, és ezt az étkezés nem befolyásolja. A maximális levodopa plazmakoncentrációt az étkezés nem befolyásolja, de később jelenik meg (öt óra) étkezés után beadva. Ha a LB retard kemény kapszulát együtt adják antaciddal, a levodopa felszívódása 32%-kal csökken.

Hatásosság

A levodopa egyaránt alkalmazható a betegség korai és késői fázisában. Hatása dóziszfüggő. Hosszú távú használata mellett számos mellékhatás jelenhet meg. Individuális dozírozás javasolt, a klinikai hatékonyság, a mellékhatások, az étkezési szokások, a társbetegségek és az egyéb gyógyszeres kezelés függvényében. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a levodopa kezelés befolyásolná a betegség progresszióját. Nincs I. szintű placebo-kontrollált vizsgálat levodopa alkalmazásával, de a gyógyszer hatásossága egyértelműen megállapítható. A levodopa monoterápia valószínűleg hatásosabb, mint az amantadin, ill. az antikolinerg szerek monoterápiában, bár a vizsgálatok módszertana kifogásolható. Monoterápiában egyértelműen hatásosabbnak tartható a pramipexol, a rotigotin és a ropinirol monoterápiánál. A levodopa szedése egyértelműen összefüggésbe hozható a motoros

komplikációk, így wearing off és a diszkinézisek kialakulásával. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a különböző levodopa készítmények alkalmazásával befolyásolni lehetne a motoros szövődmények kialakulását [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a levodopa készítmények használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Gasztrointesztinális és kardiális diszfunkció előfordulhat. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Alkalmazása során a dopaminerg mellékhatásokat szűrni kell.

Levodopa/carbidopa (per os készítmények)

Jelenleg Magyarországon nincs forgalomban per os alkalmazható levodopa/carbidopa (LC) készítmény. A levodopa/benserazide készítményt nem toleráló betegek részére egyedi engedéllyel lehetséges a behozatal. A levodopa/benserazide készítményre vonatkozó ajánlások az LC készítményekre is igazak.

Ajánlás36

A levodopa/carbidopa egyaránt alkalmazható a betegség korai és késői fázisában. A levodopa/benserazide hatása dózisfüggő. Individuális dozírozás alkalmazása szükséges a klinikai hatékonyság, a mellékhatások, az étkezési szokások, a társbetegségek és az egyéb gyógyszeres kezelés függvényében. (A)

Hatásosság

A levodopa egyaránt alkalmazható a betegség korai és késői fázisában. Hatása dózisfüggő. Hosszú távú használata mellett számos mellékhatás jelenhet meg. Individuális dozírozás javasolt, a klinikai hatékonyság, a mellékhatások, az étkezési szokások, a társbetegségek és az egyéb gyógyszeres kezelés függvényében. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a levodopa kezelés befolyásolná a betegség progresszióját. Nincs I. szintű placebo-kontrollált vizsgálat levodopa alkalmazásával, de a gyógyszer hatásossága egyértelműen megállapítható. A levodopa monoterápia valószínűleg hatásosabb, mint az amantadin, ill. az antikolinerg szerek monoterápiában, bár a vizsgálatok módszertana kifogásolható. Monoterápiában egyértelműen hatásosabbnak tartható a pramipexol, a rotigotin és a ropinirol monoterápiánál. A levodopa szedése egyértelműen összefüggésbe hozható a motoros komplikációk, így wearing off és a diszkinézisek kialakulásával. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a különböző levodopa készítmények alkalmazásával befolyásolni lehetne a motoros szövődmények kialakulását [24].

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján a levodopa készítmények használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Gasztrointesztinális és kardiális diszfunkció előfordulhat. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Alkalmazása során a dopaminerg mellékhatásokat szűrni kell.

Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG)

A motoros komplikációk kialakulásának legfontosabb okai a betegség progressziójával egyre inkább lecsökkenő striátonigrális dopaminerg neuronok száma, az egyre beszűkülő levodopa terápiás tartomány és a nem megfelelő gyomorürülés. Az LCIG kezelés megkerüli a kiszámíthatatlan gyomorürülés problémáját, mivel egy állítható pumpa segítségével a gél állagú levodopát folyamatosan és egyenletesen a felszívódás helyére, a vékonybélbe juttatja abban a dózisban, ami elegendő a jó mozgás teljesítményhez. Az LCIG kezeléssel a levodopa vérbeli koncentrációja közel állandó marad, így a jó és a rossz mozgás teljesítménnyel járó állapotok kiszámíthatatlan váltakozása javul vagy akár teljesen megszűnik, csakúgy, mint a túlmozgások súlyossága, a lefagyások és a disztóniform kényszertartások előfordulása és súlyossága is jelentősen javul.

A levodopa monoterápiában és bármely más antiparkinson szerrel kombinálva adható [78]. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy bármelyik levodopa készítménnyel befolyásolni lehet a motoros komplikációk kialakulását, kivéve a levodopa intesztinális gél pumpát (levodopa/carbidopa intesztinális gél), amely csökkenteni tudja a motoros komplikációk súlyosságát. Részletes ismertetés az előrehaladott Parkinson-kór kezelési részben.

Catechol-O-methyltransferase (COMT) enzim inhibitorok (COMTI)

Ajánlás37

COMT-gátló kezelés kizárólag a (motoros) komplikáció tüneteit mutató PK esetében szabad használni. A

COMT-gátló készítmények használata a Parkinson-kór korai (fluktuációt vagy egyéb motoros komplikációt nem mutató szakában) törzskönyvi indikáció túli off-label kezelésnek minősül, így ezen korai időszakban rutinszerűen nem szabad alkalmazni. (A)

A catechol-O-methyltransferase (COMT) enzim katalizálja a levodopa átalakulását az inaktív 3-O-metil-dopává, amely nem lép át sem a bél/vér, sem a vér/agy gáton. Így az enzim gátlása egyenletesebbé teszi a levodopa szintet a vérben/agyban, és ezáltal folyamatosabb dopaminerg stimulációt biztosít.

A COMTI gyógyszerek egy része csak perifériás hatású (pl. entacapone és opicapone), míg mások centrálisan (a vér-agy gáton átjutva a központi idegrendszerben) is kifejtenek hatásukat (pl. tolcapone).

A COMT enzimgátlók csak levodopa/dekarboxiláz inhibitor hatóanyaggal együtt adhatók. Ezért önálló alkalmazással kapcsolatos klinikai vizsgálatok nincsenek.

COMT-gátlók közös hatékonysági jellemzői

Klinikai gyakorlatban a COMT-gátlók korai (stabil) Parkinson-kórban nem rendelkeznek törzskönyvi indikációval. A COMT-gátlás "korai" alkalmazását nem fluktuáló betegeknél is vizsgálták. A korai COMT-gátlás elméleti előnye az lenne, hogy a folyamatosabb dopaminerg stimuláció biztosításával, potenciálisan megelőznék a motoros szövödmények kialakulását. A tolcapone-t korábban korai PK betegeknél "hatásosnak" minősítették, de hepatotoxicitása és törzskönyvi indikáció hiányában a tolcapone kezelés motoros fluktuáció nélküli betegeknél nem ajánlott. Az entacapone korai alkalmazása nem fluktuáló Parkinson-kóros betegeknél azonban fokozott motoros szövödményeket eredményezett, azaz magas szintű evidencia bizonyítja, hogy korai Parkinson-kórban alkalmazása ellenjavalt. Az opicapone-t pedig nem vizsgálták korai PD-betegeknél.

A COMT-gátló kezelés kizárólag a komplikált PK kezelésére alkalmazható [24]. Ilyen esetekben a levodopa hatástartamának fokozása COMT és/vagy MAO-B gátlóval történő gátlással továbbra is hatékony megközelítés a motoros ingadozások csökkentésére.

Tolcapone

Ajánlás38

A tolcapone csak az olyan motoros fluktuáció tüneteit mutató levodopa kombinációs kezelésben részesülő betegek esetében szabad alkalmazni, akik nem reagáltak más COMT-gátlókra, illetve azokat nem tolerálták. (A)

Indikáció és dózis

A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a tolcapone nem alkalmazható levodopa/benserazide, ill. levodopa/carbidopa kezelés első vonalbeli kiegészítő kezelésekként.

Szokásos dózis 3x100 mg, maximális dózis 3x200 mg. A tolcapone-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni. A napi első tolcapone adagot a levodopa készítmény napi első adagjával együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. A tolcapone bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is.

Hatásosság

Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a tolcapone kezelés befolyásolná a betegség progresszióját.

Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy a tolcapone kezelés megelőznék a motoros komplikációk kialakulását.

A tolcapone hatásos motoros fluktuációkat mutató betegek kezelésében a tünetek javítására (A szint).

Biztonságosság

A tolcapone átlép a vér/agy gáton. A vizsgálatok alapján azoknál a betegeknél, akik más szerekkel hatásosan kezelhetők, a tolcapone használata nem megengedhető hepatotoxikus rizikót jelent. Azoknál, akiknél a megfelelő kezelés más szerekkel nem oldható meg, a tolcapone alkalmazása megengedhető, de speciális labor monitorozást igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

A tolcapone kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során egy évig 2 hetente, ez után hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell a májfunkciót. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, az emelés előtt a májenzimeket ellenőrizni kell, majd a kezelés során azt a fenti gyakorisággal kell ismételtlen meghatározni. A tolcapone kezelést be kell fejezni, ha az ALT (alanin-amino-transzferáz) és/vagy AST (aszpartát-amino-transzferáz) szint meghaladja a felső határértéket vagy a jelek és tünetek kezdődő májelégtelenségre utalnak

Mint ahogy a tolcapone csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a tolcapone kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos diszkinéziája volt a kezelés megkezdése előtt.

Entacapone

Ajánlás39

A entacapone kizárólag komplikált Parkinson-kórban a levodopa kezelés kiegészítéseként alkalmazható. A entacapone már az első motoros komplikáció, úgymint hatástartam rövidülés, megjelenése esetében is javasolt alkalmazni a levodopa kezelés kiegészítésére. (A)

Ajánlás40

Az entacapone levodopa készítmény nélkül, önmagában nem adható. (A)

Indikáció és dózis

Az entacapone önálló és levodopával kombinált (LCE, Levodopa/carbidopa/entacapone) készítményként is elérhető. (24. táblázat)

24. táblázat. Az entacapone kezelés. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
entacapone	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kóros felnőtt betegek kezelésére, valamint a levodopa/dopa-dekarboxiláz (DDC) -gátló kombinációs kezelésre nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkra javallt 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - napi optimális dózist minden egyes beteg esetében a levodopa gondos titrálásával kell meghatározni. <p>a LCE kombinációban a napi dózist lehetőség szerint a hét rendelkezésre álló hatáserősség alkalmazásával kell optimalizálni</p> <ul style="list-style-type: none"> - maximális dózis 2000 mg entacapone/nap

A betegeknek azt az útmutatást kell adni, hogy alkalmazásként egyszerre csak egy LCE tablettát vegyenek be. A naponta 70-100 mg-nál kevesebb karbidopát szedő betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak hányingert és hányást. Míg a 200 mg-nál nagyobb napi összdózisú carbidopa alkalmazásáról csak kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Az entacapone maximális javasolt dózisa 2000 mg.

Hogyan kell levodopa-/DDC-gátló (karbidopa vagy benserazide) készítményekről és entacapone tablettáról LCE kezelésre átváltani?

- Azokat a betegeket, akiket jelenleg is a LCE tablettá hatáserősségével megegyező dózisú entacapone és standard felszabadulású levodopa/carbidopa készítménnyel kezelnek, közvetlenül át lehet állítani a megfelelő LCE tablettára
- A LCE-terápia megkezdésekor azoknál a betegeknél, akik jelenleg is entacapone és levodopa/carbidopa kezelést kapnak olyan dózisokban, amelyek nem egyeznek meg az LCE tablettá dózisával, a LCE dózist gondosan titrálni kell az optimális klinikai válasz elérése érdekében. A terápia megkezdésekor a LCE dózist úgy kell beállítani, hogy az a lehető legjobban közelítsen a levodopa jelenleg alkalmazott dózisához.
- Amikor a LCE kezelést olyan betegeknél kezdik el, akik jelenleg az entacapone-t és a levodopa/benserazide standard felszabadulású gyógyszerformában kapják, a kezelés elindítását megelőző este abba kell hagyni a levodopa/benserazide adagolását, és másnap reggel meg kell kezdeni a LCE adását úgy, hogy a LCE kezdő dózisa ugyanakkora mennyiségű vagy valamivel (5-10%) több levodopát biztosítson.

Hogyan kell jelenleg entacaponet nem szedő beteget átállítani LCE kezelésre?

- A LCE adagolás megkezdése megfontolható a jelenlegi kezelésnek megfelelő dózisokban olyan

Parkinson-kóros és dózis-végi motoros fluktuációkban szenvedő betegekben, akik a folyamatban lévő standard felszabadulású levodopa/DDC gátló kezelés mellett nem stabilizálódnak.

- Mindazonáltal a közvetlen átváltás levodopa/DDC gátlószerrel LCE szedésére nem javasolt az olyan betegek számára, akiknek diszkinéziája van, vagy akiknek a napi levodopa dózisa meghaladja a 800 mg-ot. Az ilyen betegek esetében az entacapone kezelést, mint külön kezelést (entacapone tabletták) tanácsos bevezetni, és a LCE-ra történő átállás előtt szükség esetén korrigálni kell a levodopa alkalmazott dózisát. (alkalmazási előirat)
- Az entacapone fokozza a levodopa hatásait, ezért a LCE kezelés megkezdésének első napjait, illetve első heteit követően szükségessé válhat 10-30%-kal csökkenteni az alkalmazott dózist, különösen diszkinéziában szenvedő betegek esetében. A levodopa napi dózisa a klinikai állapotnak megfelelően csökkenthető az adagolás gyakoriságának ritkításával és/vagy a levodopa dózisonkénti mennyiségének csökkentésével.

Dóziskorrekción a kezelés folyamán

- Amikor a beteg állapota több levodopát igényel, a dózisajánlások keretein belül mérlegelni lehet a gyógyszerbevitel gyakoriságának fokozását és/vagy alternatív erősségű LCE adagolását.
- Amikor kevesebb levodopára van szükség, a LCE napi teljes dózisának csökkentését vagy az adagolás gyakoriságának a dózisok közötti időtartam megnyújtásának útján történő csökkentésével, vagy az egy bevételkor alkalmazott LCE erősségének csökkentésével kell elérni.
- Ha a LCE tablettával egyidejűleg más levodopa készítményt is alkalmaznak, maximálisan követni kell a dózis ajánlásokat.

A LCE terápia abbahagyása

- Ha a LCE kezelést (levodopa/karbidopa/entacapone) nem folytatják tovább, és a beteget átállítják levodopa/DDC gátló terápiára entacapone nélkül, a parkinsonos tünetek kielégítő kontrolljának elérése érdekében szükségessé válik az egyéb Parkinson-kór elleni gyógyszerek, különösen a levodopa adagolásának módosítása.

Hatásosság

Összesen 3 magas színvonalú pozitív vizsgálatban értékelték az entacapone-t. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy az entacapone kezelés befolyásolná a betegség progresszióját. Az entacapone hatásos motoros fluktuációkat mutató betegek kezelésében a tünetek javítására. Az entacapone nem hatásos a motoros fluktuációkat nem mutató (korai PK) betegek kezelésében. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy az entacapone kezelés megelőzné a motoros komplikációk kialakulását.

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az entacapone biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. A mellékhatások dopaminerg típusúak. Hasmenés jelentkezése 3-5 %-ban várható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül. Az enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban tanácsos a LCE-t óvatosan adagolni. Nem zárható ki, hogy dóziscsökkentés válhat szükségessé. A vesekárosodás nem befolyásolja az entacapone farmakokinetikáját.

Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél (LECIG)

A LECIG kizárólag előrehaladott Parkinson-kórban alkalmazható. Részletes leírása a PK eszközös kezelési részben található.

Opicapone

Az opicapone adjuváns kezelésre javasolt a levodopa/DDC gátlókat tartalmazó készítmények mellett a dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknek. (25. táblázat)

Indikáció és dózis

25. táblázat. Az opicapone kezelés. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
-----------	--	-------------------------------------

opicapone	<ul style="list-style-type: none"> - Az opicapone adjuváns kezelésre javasolt a levodopa/DOPA dekarboxiláz (DDC) gátlókat tartalmazó készítmények mellett a Parkinson-kóros és az említett kombinációkra nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknél 	<ul style="list-style-type: none"> - 1x50 mg - maximális dózis 50 mg/nap
-----------	--	--

Az opicapone ajánlott adagja 50 mg . Naponta egyszer, lefekvéskor, legalább egy órával a levodopa kombinációk előtt vagy után kell bevenni. Magyarországon jelenleg nem érhető el társadalombiztosítási támogatással.

Dóziskorrekción a Parkinson-kór ellenes terápia folyamán

Az opicapone a levodopa kezelés kiegészítőjeként alkalmazandó, és fokozza a levodopa hatásait. Ezért a beteg klinikai állapotától függően az opicapone-kezelés első napjaiban/heteiben gyakran szükséges a levodopa dózisának módosítása az adagok közötti intervallum növelésével és/vagy az adagonkénti levodopa mennyiségének csökkentésével.

Hatásosság

Az opicapone-t 2 magas színvonalú pozitív hatékonysági vizsgálatban és 1 magas színvonalú farmakokinetikai vizsgálatban értékelték motoros kimenetelre. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy az opicapone kezelés befolyásolná a betegség progresszióját. Az opicapone hatásos motoros fluktuációkat mutató betegek kezelésében a tünetek javítására. Az opicapone hatását nem vizsgálták korai PK-ban, így korai PK-ban való alkalmazása off-label használatnak minősül. Jelenleg nincs rá megfelelő klinikai evidencia, hogy az opicapone kezelés megelőzné a motoros komplikációk kialakulását.

Biztonságosság

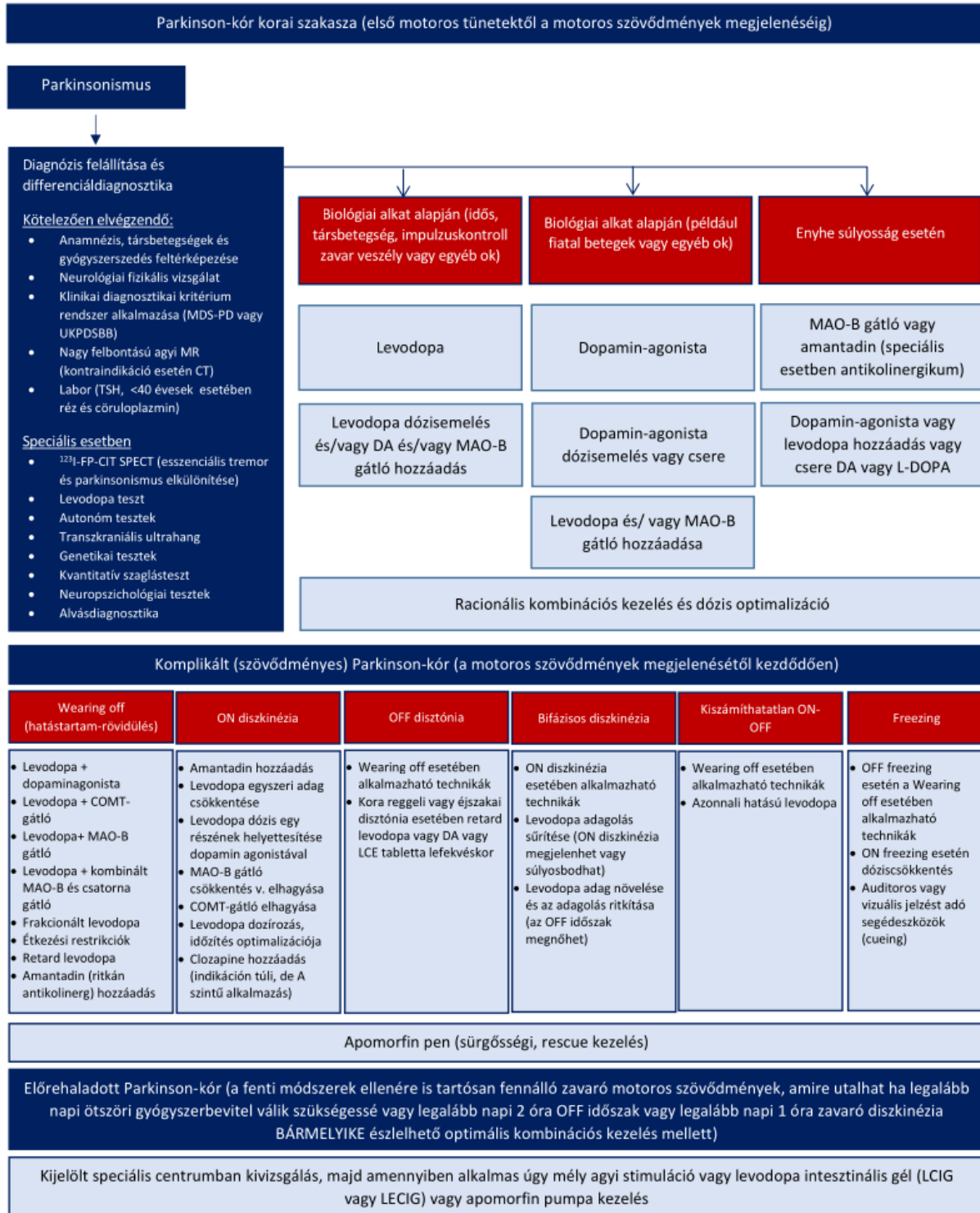
A vizsgálatok alapján az opicapone biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. A mellékhatások dopamin típusúak. Hányinger jelentkezése 3-5 %-ban várható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

A korai szakaszban lévő beteg kezelésére adott gyógyszer választásának szempontjai:

Számos tényezőt kell figyelembe venni annak eldöntésére, hogy milyen kezelést ajánljunk fel egy korai stádiumban lévő, a motoros tünetek miatt kezelést igénylő Parkinson-kóros betegnek. Ezek közé tartozik a beteg által tapasztalt korlátozottság mértéke, a terápia relatív hatékonysága, a lehetséges mellékhatások, valamint a hosszú távú motoros szövődmények megelőzésének szükségessége.

A korai PK kezelési algoritmus az 1. ábrán található.

1. ábra. A Parkinson-kór kezelési algoritmus. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése]



Gyógyszeres monoterápia korai Parkinson-kórban

- Neuroprotektív hatása egyik szernek sem volt bizonyítható.
- Számos lehetőség van a korai monoterápiára a korai PK kezelésére. Mind a levodopa, mind az összes DA jelentősen javítja a motoros tüneteket.
- A motoros komplikációk megjelenése általában levodopa adagoláshoz kötött, tehát, ha első szerként dopamin agonistát alkalmazunk, távolabbra tolódhat ki ezek jelentkezése a beteg életében. Klinikai

szempontból továbbra sem általánosítható az, hogy a korai Parkinson-kórban szenvedő betegek levodopát vagy egy "levodopát kímélő" opciót, például DA-t vagy MAO-B-gátlót kell-e adni a motoros fluktuációk és a diszkinézia kialakulásának késleltetése érdekében. Ezenkívül a hosszabb távú nyomon követés alapján rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a kezdeti terápia megválasztása alapján nincs klinikailag releváns különbség a motoros funkció, a motoros komplikációk vagy a halálozás tekintetében a betegség késői szakában [24].

- Fiatal, nem demens, enyhe tünetekkel rendelkező betegek esetén kezdeti terápiaként MAO-B inhibitor választható, majd a klinikai tünetek függvényében dopamin agonista és/vagy levodopa/DDC bármelyik formája hozzáadható. A MAO-B-gátlók (selegiline és rasagiline) javítják a motoros tüneteket a korai Parkinson-kórban, de a hatás mértéke kisebb, mint a levodopa és a DA-k esetében [24].
- Fiatal nem demens PK betegeknél egy alternatív "levodopa-kímélő" stratégia lehet az amantadin alkalmazása, amely antiglutamaterg (és dopaminerg) hatással rendelkezik. Hatékonyságát korai monoterápiaként vizsgálták, ezen régebbi vizsgálatok alapján az amantadin "valószínűleg hatásos" és "valószínűleg hasznos" a korai PK monoterápiájában [24].
- Fiatal, nem demens betegek esetén kezdeti terápiaként dopamin agonista monoterápia is választható. Klinikai tünetek függvényében emelhető a dózis, mellékhatások esetén változtatható az agonista hatóanyaga, illetve elkezdhető a levodopa. A különböző DA-k relatív hatékonysága hasonlóan tűnik. A DA megválasztása tehát a hatás időtartamától is függhet (pl. rövidebb időtartam az azonnali hatású vs. hosszabb hatású retard formulák), ami fontos lehet például a tünetek gyors javítása vagy a compliance szempontjából. A DA kezeléssel kapcsolatos legfontosabb probléma (a betegség minden stádiumában) továbbra is a lehetséges mellékhatások előfordulása. Az anyározshoz kapcsolódó mellékhatások (beleértve a fibrózist/szűkítő szívbillentyű elváltozásokat) miatt a világ legtöbb területén csökkentették az ergot-alapú DA-k alkalmazását. Összességében a nem ergot DA-k mellékhatás profilja hasonló (álmosság, ortosztatikus hipotenzió, perifériás ödéma és neuropszichiátriai problémák). A rotigotin további mellékhatásai a transzdermális alkalmazáshoz kapcsolódnak. A klinikai gyakorlatban jelentős DA mellékhatás az impulzuskontroll-zavarok (ICD) magas kockázata a levodopához képest. Bár a hosszú hatású vagy transzdermális DA-hoz kapcsolódó ICD-k alacsonyabb arányáról számoltak be, a mai napig nem készült olyan intervenciós vizsgálat, amely értékelte volna az ICD-k relatív kockázatát a DA-k között, és ez továbbra is fontos kutatási terület marad.
- Idősebb, esetleg komolyabb neurokognitív zavarban szenvedő betegek esetén levodopa monoterápiával indíthatjuk a kezelést.
- Tremor domináns betegekben antikolinerg szer adása jöhet szóba adjuvánsként, de mellékhatásokat, társbetegségeket és a beteg egyéb gyógyszereit (pl. kolinerg potenciál) figyelembe kell venni a kockázat/haszon becslésekor.
- Parenterális gyógyszerelés a rotigotin tapasszal lehetséges. Obstipációban, vagy gasztrointesztinális mellékhatást mutató beteg számára előnyösebb lehet, de bőrtünetek jelentkezhetnek az alkalmazása során.
- A választott gyógyszer típus által okozott mellékhatás esetén váltani lehet vagy a gyógyszer csoporton belül (pl. DA készítmények között) vagy másik gyógyszer csoportra (pl. DA készítményről levodopa készítményre).

Összességében tehát a kezelés megválasztása a betegség korai szakaszában a motoros tünetek enyhítésének szükségességétől és a rövid és hosszú távú tolerálhatóságtól, illetve a mellékhatásoktól függ. A figyelembe veendő tényezők közé tartozik a motoros szövödmények nagyobb kockázata a fiatalabb korban kezdődő betegeknél és a személyes körülmények. Ilyen lehet a gyors javulás szükségessége, például munkavállalási okokból (ami a kezdeti levodopa-kezelés mellett szól), vagy az az igény, hogy a diszkinézia minél tovább késleltethető legyen (ami a levodopát kímélő kezdeti kezelések mellett szól).

Kombinációs gyógyszeres kezelés korai Parkinson-kórban

- Gyorsabb lefolyású formák esetén korábban szükséges a kombináció, illetve az adjuváns szerek beállítása.
- A korai stádiumban levodopát kapó PD-s betegeknél hasznos lehet a levodopa növelése helyett nem levodopa-tartalmú szerek hozzáadása, ha a betegség előrehaladtával nagyobb antiparkinson hatásra van

szükség. Különösen igaz ez a fiatalabb betegeknel, ahol a kezelés egyik fontos célja a motoros szövödmények kialakulásának késleltetése. Levodopa mellé bármelyik DA alkalmazható, nincs adat arra vonatkozóan, hogy valamelyik DA hatékonyabb vagy kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkezik a másikhoz képest. Annak eldöntése, hogy melyik DA-t adjuk hozzá, tehát a helyi elérhetőségen, költségen és betegpreferencián alapul, és a döntés, hogy később más DA-ra váltsunk-e szintén az egyéni tolerálhatóságtól és hatékonyságtól függ.

- DA-monoterápiában részesülő PD-betegek számára tüneti progresszió esetén a maximális napi dózis elérése helyett vagy mellett levodopa, MAO-B gátló vagy amantadin kombináció is alkalmazható. Elérhető evidenciák alapján a rasagiline "hatékony" és "klinikailag hasznos" a DA kiegészítőjeként, miközben a MAO-B/glutamát felszabadulást gátló safinamide nem hatékony a korai PD betegeknel.
- Kombinációs kezelés során a dopaminerg mellékhatások kockázata megnő, rendszeres szűrés javasolt.

Szövödményes (motoros fluktuációval/komplikációkkal) járó PK gyógyszeres kezelésének szempontjai:

- Alapvetően ez a szakasz szokott a leghosszabb lenni a beteg életében, mely a motoros komplikációk megjelenésétől a haláláig tart.
- Ebben a szakaszban rendszerint a nem-motoros tünettán súlyossága is erősödik, amely a nem dopaminerg terápiák alkalmazásának szélesebb körét is igényli.
- Gyakran a motoros és nem-motoros tünetek együtt fluktuálnak a beteg életében, miközben a „jó időszak” egyre rövidül.
- A Parkinson-kórban fellépő motoros ingadozások kezelésére számos lehetőség áll rendelkezésre. A mindennapi klinikai gyakorlatban a levodopa-készítmények időzítésének rövidebb időintervallumra való beállítása, a felszívódás javítása, például a levodopa éhgyomorra történő szedése és a gyomor-bélrendszeri tranzit javítása a székrekedés kezelésével részben hatékony módszerek.
- A klinikai gyakorlatban a biztonsági kockázatok szerint hierarchikusan alkalmazhatók a kezelési sémák. Így a motoros fluktuációk kialakulásának korábbi szakaszában az első vonalbeli kezelések, általában az orális (vagy transzdermális) szerek kombinálása, majd az előrehaladottabb betegeknel a parenterális és a sebészeti technikák következnek.
- A szövödményes PK kezdeti stádiumában megfelelően beállított („optimális”) per os gyógyszeres kombinációkkal a mozgásteljesítmény és az életminőség egy ideig stabilizálható. A betegség progressziója miatt később a motoros és nem-motoros komplikációk optimális kombinációs kezeléssel sem tarthatók egyensúlyban. Ezen utóbbi időszakot szokás „előrehaladott” PK-nak nevezni.
- Az előrehaladott Parkinson-kórnak nem létezik egységes definíciója. Általánosan elfogadott 5-2-1 kritérium szerint legalább napi 5 alkalommal szükségessé váló levodopa bevitel, legalább napi 2 óras OFF állapot és legalább napi 1 óras zavaró mértékű diszkinézia BÁRMELYIKÉNEK előfordulása esetén az előrehaladott PK stádium vélelmezhető és az eszközös kezelési lehetőségek alkalmazását meg kell vizsgálni [27], [79].

A nem megfelelően kontrollált állapotra utaló tünetek az alábbi táblázatban lelhetők fel: (26. táblázat).

26. táblázat. A legfontosabb motoros és nem-motoros tünetek, amelyek a nem megfelelően kontrollált Parkinson-kór gyanúját vethetik fel (fontossági sorrendben). [80]

Motor	nem-motoros
1. A motoros ingadozások zavaró mértékűek	1a. Problémás hallucinációk/pszichózis
2. Napi két óra "OFF" tünetekkel.	1b. nem-motoros tünetek ingadozása
3. Napi legalább 1 óra zavaró diszkinéziával	2a. Impulzuskontroll-zavar
4. Motoros szövödmények jelenléte	2b. Az éjszakai alvászavarok aggasztó szintje
5. Naponta 5 vagy ennél több szájon át szedett levodopa adagok	3a. Súlyos fokú depresszió
	3b. Problémás nappali elalvási kényszer

A szövödményes PK kezelési algoritmus az 1. ábrán és a 27. táblázatban található.

27. táblázat. A motoros komplikációk pragmatikus megközelítése. [80]

Kérdések a betegnek	Ha a válasz NEM: Lehetséges probléma	Lehetséges megoldások
Eléggé jól kontrolláltak a tünetei?	Elégtelen hatás	<ul style="list-style-type: none"> ·A dopamin agonista adagjának növelése ·Az egyéni levodopa adagok növelése ·Monoterápia → kombináció (pl. L-DOPA+DA vagy L-DOPA+MAO-B gátló ·Kombináció → Újabb hatóanyaggal kiegészítés, de ez a mellékhatások rizikó növelésével járhat
Amikor reggel felébred, elfogadható a mozgása? Ha nem, mennyi időbe telik, amíg a gyógyszer elkezd hatni?	Problémás reggeli "OFF" idő	<ul style="list-style-type: none"> ·A reggeli levodopát közvetlenül ébredés után vegye be. ·Növelje a dopamin-agonista adagját (használjon többet este). ·Este lefekvéskor DA vagy retard L-DOPA készítményt használjon ·Ha a reggeli levodopa adag kevésbé hatékony a többi adaghoz képest - növelje ezt az egyedi adagot.
Amikor a gyógyszer elkezd hatni, a hatás a következő adagig kitart-e? Ha nem, mennyi ideig jelentkeznek a tünetek?	Wearing off (motoros vagy nem-motoros tünetek)	<ul style="list-style-type: none"> ·DA hozzáadása ·Növelje a dopamin agonista adagját ·Gyakoribb levodopa adagok felírása ·COMT-gátló hozzáadása ·MAO-B gátló hozzáadása ·Safinamide hozzáadása ·Amantadin hozzáadása ·speciális esetben antikolinergikum hozzáadása
Egyes adagok hatása csak sokára alakul ki, vagy egyáltalán nem tapasztalja a hatását?	Delayed ON vagy No ON	<ul style="list-style-type: none"> ·A levodopa alkalmazását mindig legalább 60 perccel étkezés előtt vagy után. ·Prokinetikumok (pl. domperidon) felírása. ·Helicobacter pylori és/vagy vékonybél baktériumok túlszaporodása szindróma kizárása.
Vannak túlzott önkéntelen mozdulatai, amikor a gyógyszer hatása alatt áll?	Diszkinézia	<ul style="list-style-type: none"> ·A levodopa alacsonyabb dózisban és gyakrabban történő felírása. ·Amantadin hozzáadása ·Levodopa részleges helyettesítése dopamin agonistával ·MAO-B és vagy COMT-gátló csökkentése / elhagyása

Elfogadható az éjszakai mozgékonyasága?	Problémás éjszakai "OFF"	·Azonnali felszabadulású levodopa felírása az éjszakai ébredésekhez ·Növelje a dopamin agonistát (többet használjon este) ·Retard levodopa vagy LCE használata/emelése este lefekvéskor
---	--------------------------	---

Wearing off kezelése

- **A levodopa adagolás optimalizációja.** Amikor a motoros ingadozások még nem túl súlyosak, a levodopa adagolás gyakoriságának napközbeni módosítása, a napi négy-hat adag elérésére törekvés, enyhítheti a wearing off tüneteket (GL).
- **Étkezési restriktciók.** A teljes napi L-DOPA mennyiségének újraelosztása és az étrendi fehérjebevitel átcsoportosítása egyes betegeknek csökkentheti a wearing off tüneteket. A fehérjebevitel napi egy étkezésre való korlátozása elősegítheti a napközbeni egyéb napi étkezéseket követő jobb motoros választ a levodopára. Praktikusabb megközelítés lehet a levodopa éhgyomorra történő bevétele körülbelül 1 órával minden étkezés előtt vagy legalább 1 órával utána (C. szintű evidencia).
- **A standard levodopáról CR-formulára való áttérés:** A levodopa CR-formulái szintén javíthatják a wearing off tüneteket (C szint). Azonban a lassú hatáskezdés, illetve a csökkent biohasznosulás limitálja ezen módszer hatékonyságát.
- **Rövid hatású levodopa hozzáadása.** Az orálisan diszpergálódó levodopa hasznos lehet a késleltetett ON esetében (C szint).
- **COMT-gátlók hozzáadása.** Entacapone és opicapone első vonalbeli szer, míg a tolcapone másodvonalbeli szer. A tolcapone potenciálisan májkárosító hatású, és csak olyan betegek esetében ajánlott, akiknél az összes többi rendelkezésre álló gyógyszerrel nem sikerült a motoros komplikációk enyhítése. COMT-gátló bevezetések a levodopa mennyiségének újragondolása is szükséges lehet a hiperkinetikus válasz lehetősége miatt.
- **MAO-B-gátlók hozzáadása.** Nem lehet ajánlást tenni arra vonatkozóan, hogy melyik kezelést preferáljuk a wearing off megjelenésekor. Mind a COMT-, mind a MAO-B enzimgátlás átlagosan körülbelül 1-1,5 órával/nap csökkenti az OFF időt. Az egyetlen közzétett közvetlen összehasonlítás (A szint) nem mutatott különbséget az entacapone és a rasagiline között [81].
- **Kombinált MAO-B és csatorna-gátlók hozzáadása.** Az EU-ban törzskönyvezett safinamide a motoros komplikációk, már a wearing off megjelenésekor is alkalmazható (A szint) [24]. Az IPMDS ajánlása szerint a zonisamide is hatékonyan és biztonságosan javítja a fluktuációkat [24], azonban Magyarországon nem rendelkezik erre vonatkozó törzskönyvi indikációval.
- **Dopamin-agonista hozzáadása.** Az összes széles körben klinikailag elérhető, non-ergot orális és transzdermális dopamin-agonista hatékonyan csökkenti az OFF-időt a wearing off tüneteit mutató betegeknek. Jelenleg egyik dopamin agonista sem bizonyult jobbnak a másikkal, de az egyik agonistáról a másikra való váltás egyes betegeknek hasznos lehet (B/C szint). Hosszabb távú követéses vizsgálatok - több mint 1 év a rotigotinra és 2 év a ropinirolra - azt sugallják, hogy ez a módszer hosszú távon hatékony. A dopamin-agonista adjuváns kezelésnél az optimális DA dózis elérése javasolt, sem az alul- sem a túldozírozás nem javasolt.
- **Amantadin (vagy ritkábban antikolinergikum) hozzáadása.** Azoknál a betegeknek, akiknél az életvitelt zavaró, visszatérő OFF-tünetek nem javulnak tovább a fent említett stratégiákkal, az amantadin hozzáadása bizonyos esetekben javíthatja a tüneteket (GL). Az antikolinergikumok alkalmazását a mellékhatások, úgymint az elesési hajlam fokozása, kognitív teljesítmény romlás limitálja.
- **Adenozin A2A Antagonista hozzáadása.** Istradefylline hatékonyságát 7 kiváló minőségű tanulmány vizsgálta, melyből 6 pozitív következtetéssel zárul. Az IPMDS ajánlása szerint valószínűleg hatásos a motoros komplikációk kezelésében, azonban Magyarországon nincs forgalomban.
- Számos beteg többszörös kombinációban részesül, mivel egyetlen módszer sem biztosítja az ingadozások megfelelő kontrollját. A kettőnél több stratégia kombinációjára vonatkozóan nincs elegendő bizonyíték

és a gyógyszerek kiválasztása elsősorban a biztonságosság, a tolerálhatóság és a könnyű alkalmazhatóság alapján történik.

- A fenti lehetőségek mindegyike kiválthat vagy fokozhatja a diszkinéziát, de ez általában a levodopa adagjának csökkentésével kezelhető.
- A kombinált gyógyszeres kezelés során a dopaminerg mellékhatások előfordulási valószínűsége megnő, rendszeres szűrés javasolt.

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció
- Szubkután apomorfin penject (A szint)
- Szubkután apomorfin pumpa (C szint).
- Intesztinális levodopa adagolás: a perkután gasztrosztómián (PEG/J) keresztül adagolt levodopa gél szintén megfontolandó a refrakter motoros ingadozásban szenvedő betegek stabilizálására (B szint).

Kiszámíthatatlan ON-OFF

A wearing off jelenséggel kapcsolatos nagy vizsgálatokban a kiszámíthatatlan ON-OFF fluktuációt mutató betegeket vagy nem vontak be, vagy pedig a teljes populáció <5%-át tették ki. Ezért nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték annak megállapításához, hogy a wearing off-ra érvényes megállapítások a kiszámíthatatlan ON-OFF-ra is érvényesek-e.

Csak néhány kisebb tanulmány létezik, amely kifejezetten kiszámíthatatlan ON-OFF-ban szenvedő betegeket célozott meg, bár a folyamatos dopaminerg stimulációt értékelő tanulmányok a wearing off és a kiszámíthatatlan ON-OFF-ban egyidejűleg szenvedő betegeket is tartalmazzák.

- A diszkinéziára és a wearing off, ON-OFF-ra leírt stratégiákat a kiszámíthatatlan ON-OFF esetében is figyelembe kell venni (GL).
- A kiszámíthatatlan ON-OFF fluktuációnak több összetevője is lehet, amelyek közül az egyik a késedelmes (delayed) ON, amely esetében az orálisan diszpergálódó levodopa készítményeknek lehet némi előnyük. (C szint).
- A wearing off megelőzése érdekében javasolt levodopa dózisok közötti idő rövideítése esetén az egyes dózisok bevétele és az azt követő motoros hatás közötti kapcsolat nehezen feltárhatóvá válhat, különösen akkor, ha a felszívódás is elégtelen. Az így kialakuló ingadozás és diszkinézia mintázata tévesen kiszámíthatatlan ON-OFF-ot sugallhat.

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció
- Szubkután apomorfin penject (A szint)
- Szubkután apomorfin pumpa (A szint).
- Intesztinális levodopa adagolás: a perkután gasztrosztómián (PEG/J) keresztül alkalmazott levodopa gél szintén megfontolandó a refrakter motoros ingadozásban szenvedő betegek stabilizálására (B szint).

Csúcskoncentrációs (peak-dose) diszkinézia kezelése

- **Amantadin hozzáadása** (A szint) - a legtöbb tanulmány 200-400 mg/nap dózistartományt használ. Az esetek egy részében a javulás <8 hónapig tart.
- **Az egyszeri levodopa adag csökkentése**, ami a diszkinéziát javítja, de az OFF idő növekedésének kockázatával járhat. Ez utóbbi kompenzálható a napi levodopa adagok számának növelésével vagy a dopamin agonista adagok növelésével (C szint).
- **Levodopa dózis egy részének helyettesítése dopamin agonistával** (C szint)
- **A MAO-B-gátlók vagy COMT-gátlók abbahagyása vagy dózisének csökkentése** (gyakorlati), azonban ez a módszer is a wearing off súlyosbodásának kockázatával párosulhat.
- **Atípusos antipszichotikum**, clozapine (A szint), 12,5 és 75 mg/nap közötti dózisban, vagy quetiapine hozzáadása (C szint). A clozapine azonban potenciális súlyos mellékhatásokkal (agranulocitózis és miokarditisz) jár, ami korlátozza alkalmazását (GL). [24]. A clozapine jelenleg Parkinson-kór mellett jelentkező pszichotikus állapotok kezelésére rendelkezik törzskönyvi indikációval, így a diszkinézia

csökkentésére való használata törzskönyvön kívüli, off-label indikációnak számít.

- **Kombinált MAO-B és csatornagátló** zonisamide és safinamide használatával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő adat az antidiszkinetikus hatásuk megítélésére, bár felmerül alacsony minőségű adatok alapján alkalmazhatóságuk.

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció (A szint).
- Szubkután apomorfin pumpa (C szint).
- Intesztinális levodopa adagolás (B szint).

Bifázisos diszkinézia kezelése

A kétfázisú diszkinéziák nagyon nehezen kezelhetők, és nem képezték konkrét és megfelelő I-III. osztályú vizsgálatok tárgyát.

- Általában a csúcsdózisú diszkinéziánál leírt stratégiák a bifázisos diszkinézia esetében is megfontolhatók (GL).
- Egy másik lehetőség a levodopa adag nagyságának és gyakoriságának növelése, a csúcsdózisú diszkinézia kiváltásának vagy fokozásának kockázatával. Ez utóbbi stratégia hasznos lehet, általában átmenetileg azokban az esetekben, amikor nincs csúcsdózisú diszkinézia, vagy amikor kevésbé tekinthető problematikusnak, mint a bifázisos típus.
- További lehetőség lehet a nagyobb, ritkább adagok alkalmazása a kiszámíthatóbb válasz érdekében, ami jobban lehetővé tenné a betegek számára a napi tevékenységek megtervezését (GL).

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció
- Szubkután apomorfin penject
- Szubkután apomorfin pumpa.
- Intesztinális levodopa adagolás (B szint).

OFF és kora reggeli disztónia kezelése

- A wearing-off (fluktuációk) szokásos stratégiai alkalmazhatók a perióduson kívüli disztónia esetén (GL).
- A levodopa, retard levodopa vagy LCE vagy dopamin-agonista terápia éjszakai kiegészítő adagjai hatékonyak lehetnek az éjszaka vagy kora reggel megjelenő disztónia ellenőrzésére (GL).

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció
- Szubkután apomorfin penject
- Szubkután apomorfin pumpa.
- Intesztinális levodopa adagolás (B szint).

Freezing kezelése

A lefagyás, különösen a járás lefagyása gyakran OFF fázisban, ritkábban pedig az ON és OFF fázisban egyaránt előfordul. Ez utóbbi forgatókönyv gyakran nem reagál a dopaminerg stratégiákra.

- Az OFF-freezing lehetőségei megegyeznek a wearing off-nál leírtakkal.
- Ezenkívül a vizuális vagy auditív jelzések használata empirikusan hasznos a motoros cselekvés megkezdésének megkönnyítésére, miután a lefagyás bekövetkezett (C szint).
- Az ON freezing esetében a dopaminerg terápia csökkentés kipróbálása ajánlott, bár ez a wearing off romlásához vezethet.

Ha az orális terápia nem vezet eredményre, a következő stratégiák ajánlhatók

- Mély agyi stimuláció
- Szubkután apomorfin penject
- Szubkután apomorfin pumpa.
- Intesztinális levodopa adagolás (B szint).

Járászavar kezelése

A járászavar és a testtartási instabilitás gyakran levodopa rezisztens tünetek, mivel a nem-dopaminerg pályák érintettek elsődlegesen. A pedunculopontine mag és egyéb kolinerg pályák károsodása jelentős szerepet játszik a járászavar és elesési hajlam kialakulásában.

Az antikolinerg hatású gyógyszerek fokozhatják a testtartási instabilitást és a járászavart, ezért ilyen esetekben a magas antikolinerg hatású gyógyszerek használatát át kell gondolni.

Emellett a kolinészteráz-gátlókat (donepezil és rivasztigmin) is vizsgálták az esések csökkentésére, azonban a legtöbb vizsgálat eredménye ellentmondásos.

Egy magas színvonalú vizsgálatban azonban rivasztigminnél pozitív volt az elsődleges kimenetel, [82], a lépésidő-variabilitás javulását és az esések csökkenését igazolták.

“Eszközös” kezelési lehetőségek az előrehaladott stádiumban lévő Parkinson-kórban**Ajánlás41**

Előrehaladott Parkinson-kórban, amikor optimális per os gyógyszeres kezelés mellett legalább napi ötszöri gyógyszerbevitel vált szükségessé vagy legalább napi 2 óra OFF időtartam vagy legalább napi 1 óra zavaró diszkinézia észlelhető, az eszközös kezelési lehetőségek alkalmazását fel kell vetni. (A)

Az elérhető eszközös kezelésekre alkalmas betegprofil összehasonlítását táblázatban összegezzük (28. táblázat).

28. táblázat. Eszközös kezelések összehasonlítása előrehaladott Parkinson-kórban. [80]

Jellemzők	Apomorfin	Mély agyi stimuláció (DBS)	Levodopa-carbidopa bélgél (LCIG)
Fiatalabb életkor (<70 év)	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Idősebb kor (>70 év)	Valószínűleg alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Jó levodopa-válasz	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Határozottan alkalmas
Levodopa-rezisztens remegés	Nem alkalmas	Határozottan alkalmas	Nem alkalmas
Problémás diszkinézia	Lehetséges hogy alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Jó kognitív funkciók	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Éjszakai alvászavarok	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Fájdalom	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Impulzuskontroll-zavar	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas

Súlyos depresszió	Lehetséges alkalmas	hogyan	Nem alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas
Súlyos apátia	Lehetséges alkalmas	hogyan	Nem alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas
Súlyos szorongás	Nem alkalmas		Lehetséges alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas
Enyhe demencia	Lehetséges alkalmas	hogyan	Nem alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas
Multimorbiditás	Lehetséges alkalmas / alkalmas	hogyan Nem	Nem alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas / Nem alkalmas
Támogatás/gondozó hiánya	Nem alkalmas		Lehetséges alkalmas	Nem alkalmas
Túlzott aluszékonyosság	Nem alkalmas		Lehetséges alkalmas	Lehetséges hogyan alkalmas
Diszfágia	Valószínűleg alkalmas		Nem alkalmas	Valószínűleg alkalmas

Levodopa intesztinális alkalmazása

A motoros komplikációk kialakulásának legfontosabb okai a betegség progressziójával egyre inkább lecsökkenő striátionigrális dopaminerg neuronok száma, az egyre jobban beszűkülő levodopa terápiás tartomány és a nem megfelelő gyomorürülés. Az intrajejunális levodopa kezelés megkerüli a kiszámíthatatlan gyomorürülés problémáját, mivel egy programozható pumpa segítségével a gél állandó levodopát folyamatosan és egyenletesen a felszívódás helyére, a vékonybélbe juttatja abban a dózisban, ami elegendő a jó mozgásteljesítményhez. Ezen kezeléssel a levodopa vérben mért koncentrációja is közel állandó marad, így a jó és a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok kiszámíthatatlan váltakozása javul vagy akár teljesen megszűnik, csakúgy, mint a túlzott mozgások súlyossága, a lefagyások és a disztóniform kényszertartások előfordulása és súlyossága is.

Magyarországon az levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés 2011. óta érhető el társadalombiztosítási támogatással, míg 2021-ben centrális törzskönyvezéssel a levodopa/entacapone/carbidopa gél (LECIG) jelenthet egy újabb terápiás lehetőséget. *(Megjegyzendő, hogy jelenleg a LECIG nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással).*

Szemben a mély agyi stimulációval, az intesztinális levodopa kezelés idősebb életkorban és akár enyhe fokú kognitív érintettség esetén is alkalmazható. Az LCIG és LECIG kezelések indikációja és hatásmechanizmusa hasonló.

Intesztinális levodopa adagolás indikációi:

1. súlyos motoros fluktuáció zavaró diszkinéziával
2. súlyos nem-motoros fluktuáció fájdalommal és diszfóriával az „off” órákban
3. töredezett alvás az „off”-ban fellépő fájdalmak, éjjeli disztónia miatt
4. amennyiben mély agyi stimuláció nem javasolt vagy a beteg nem egyezik bele

A kezelés során jelentkező mellékhatások hasonlóak az orális levodopa készítmények alkalmazása során észlelt mellékhatásokkal, de ezeken túl számolni kell a PEG/J miatt esetleg jelentkező problémákkal, illetve az eszköz meghibásodásából származó és a szondával kapcsolatos technikai hibákkal is. Éppen emiatt kiképzett speciális nővér biztosítása szükséges. Az intesztinális adagolás mellett gyakrabban számoltak be polineuropátia megjelenéséről, melyet a csökkent B₁₂ és folsav felszívódás mellett egyéb tényezők is kiválthatnak.

Kezelést megelőző kivizsgálás

Az intesztinális levodopa kezelést megelőzően speciális kivizsgálás elvégzése szükséges Parkinson Centrumban. A kivizsgálást több mozgászavar kezelésében jártas neurológusból álló teamnek ajánlott elvégeznie.

Az intesztinális levodopa pumpa kezelés alkalmazásának kritériumai:

- Parkinson betegség fennállása (G20H0)
- Legalább 5 éves, orvosi dokumentációban követhető betegségstartam
- Orvosilag dokumentált a levodopa kezelés hatásossága a kórlefordyas során.
- Bár az alkalmazási előirat alapján nem kötelező, magyarországi viszonylatban ajánlott az intézeti keretek között végzett nazojejunális tesztelés. A nazojejunális teszt segítségével objektíven megítélhető a kezeléstől várható eredményesség, illetve a beteg és hozzátartozója is megismerheti a pumpa adagolás technikáját. A tesztelés pótolhatja a levodopa-tesztet.
- Orvosilag dokumentált magas levodopa igény (>500 mg/nap) a kórlefordyasban
- Orvosilag dokumentált motoros és nem-motoros tüneti fluktuáció konvencionális levodopa kezelés mellett: Hauser-féle Parkinson betegnapló
- A beteg kezelésére DBS nem alkalmazható vagy a páciens nem egyezik bele
- Szükség esetén a kezelés kivitelezésében a beteget segítő gondozó személy jelenléte
- Daganatos megbetegedés esetén onkológussal történő egyeztetés szükséges a várható haszon és kockázat megítélése érdekében.

Az intesztinális levodopa pumpa kezelést kizáró tényezők:

- Súlyos szellemi hanyatlás (MMSE<15 pont)
- Ismert, nem dopaminerg gyógyszer kiváltotta, az alapkezeléssel összefüggést nem mutató, tartós pszichiátriai tünetek megléte
- Súlyos látászavar
- Súlyos gasztrointesztinális betegség
- A kórelőzményben szereplő melanoma malignum
- Ha a beteg a tesztvizsgálatok során képtelen együttműködni.
- Ha a beteg szóban vagy írásban elutasítja a kezelést.

A kezelés terminálása rendszeres beteg kontrollok során észlelték alapján:

- Bármikor, ha a beválasztási kritériumok megváltoznak.
- Bármikor, ha a kizárási kritériumok valamelyike jelentkezik.
- Ha olyan mellékhatás jelentkezik, amely alapján a kezelés megszüntetése javasolt.
- Ha a beteg vagy törvényes gondviselője ezt kéri.

Az intesztinális levodopa adagolórendszer részei és a készülék működése

- Pumpa. A pumpa alapvetően két részből áll: a napi gyógyszeradagot tartalmazó kazetából és a gyógyszer adagolásáért felelős elektronikából. A pumpa segítségével az aktuális igényeknek megfelelően szabályozható a levodopa adagolása.
- PEG/J szerelék egy olyan kis átmérőjű műanyag csőrendszer, mely a gél állagú levodopa tartalmú gyógyszert a hasfalon és a gyomron keresztül vezetve közvetlenül a jejunumba juttatja.

Adagolás

Alapvetően individuális. Az intesztinális levodopa pumpa nagyon rugalmas és az egyéni igényeket is figyelembe vevő gyógyszeradagolást tesz lehetővé.

- **Reggeli adag.** Az ébredést követően egyszerre egy nagyobb adag (általában 5-10 ml) levodopa gél alkalmazunk, ami elegendő a csőrendszer feltöltésére, illetve alkalmas arra, hogy a levodopa gyorsan elérje a terápiás vérszintet. Ez az adag 100-200 mg levodopa tartalmú gyógyszernek felel meg, ami elegendő a mozgás „beindításához”.
- **Fenntartó adag:** felelős azért, hogy a levodopát folyamatosan a megfelelő fenntartó dózisban alkalmazzuk (átlagosan 1-7 ml/óra sebességgel, ami 20-140 mg/óra dózisonak felel meg).
- **Extra adag.** Amennyiben a beteg úgy ítéli meg, hogy a mozgása kissé rosszabbá válik (például nagyobb mennyiségű fehérjét tartalmazó ebéd elfogyasztását vagy egy nagyobb fizikai aktivitást követően), úgy alkalmanként a fenntartó dózison felül is adagolhat gyógyszert.

Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG)

Levodopa/carbidopa intesztinális gél az előrehaladott Parkinson-kóros betegek esetén alkalmazható, akiknél a motoros fluktuációkat az optimális per os gyógyszereléssel sem lehet kontrollálni. A LCIG nemcsak az OFF időt, hanem a diszkinézia súlyosságát is képes javítani [83]. Speciális indikációt képezhet a mély agyi stimulációval nem megfelelően kontrollálható tünettan [84], [85]. (29. táblázat)

Indikáció és dózis

29. táblázat. Az LCIG kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
DUODOPA (levodopa / carbidopa) 20 mg/ml + 5 mg/ml intesztinális gél	<ul style="list-style-type: none"> - Levodopára reagáló, súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszerkombinációi nem hoznak kielégítő eredményt. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális - A reggeli bólus adagot pumpával adagolják a gyors (10-30 perc alatti) terápiás dózisszint elérése céljából. Az adagot a beteg előző napi reggeli levodopa bevitele alapján + szonda holtterét feltöltő gél mennyisége alapján kell kiszámítani. A reggeli összdózis általában 5-10 ml; ez 100-200 mg levodopának felel meg - A folyamatos fenntartó dózis 2 mg/óra (0,1 ml/óra) lépésekben állítható be. Az adagot a beteg előző napi levodopa bevitele alapján kell kiszámítani. - Az ajánlott maximális napi adag 200 ml. Kivételes esetekben ennél nagyobb adagra is szükség lehet. - A kezelés általában a beteg ébrenléte alatt történik. Amennyiben ez orvosi szempontból indokolt, akár 24 órán keresztül is alkalmazható.

Ajánlás⁴²

Az LCIG kezelés kizárólag az előrehaladott Parkinson-kórban használható, amikor a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerekkel nem kielégítően kontrollálhatók a motoros komplikációk. Az LCIG kezelés indikációjának felállítását és a kezelés beállítása Parkinson Centrumban kell, hogy történjen. (A)

Hatékonyság

A jejunum területére PEG/PEJ rendszeren keresztül, egy motoros pumpa segítségével bejuttatott levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) csökkenteni tudja a motoros komplikációk súlyosságát. A megfelelően beállított LCIG kezelés a diszkinézia súlyosságát is képes csökkenteni. Korai Parkinson-kórban nem alkalmazható (nincs törzskönyvi indikációja). A LCIG kezelést általában monoterápiában alkalmazzuk, bizonyos esetekben egyéb antiparkinson szerekkel együtt is alkalmazható [78]. A vékonybélbe juttatott levodopa/carbidopa intesztinális gélt felszívódása folyamatos, így csökken vagy megszűnik a pulzatív hatás és ezzel párhuzamosan a motoros fluktuációk is javulhatnak.

Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél (LECIG)

Levodopa/entacapone/carbidopa intesztinális gél az előrehaladott Parkinson-kóros betegek esetén alkalmazható, akiknél a motoros fluktuációkat az optimális per os gyógyszereléssel sem lehet kontrollálni. Jelenleg Magyarországon társadalombiztosítási támogatással nem érhető el a 2022. Szeptemberi állapot szerint (30.

táblázat)

Indikáció és dózis

30. táblázat. A LECIG kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
LECIG (levodopa / entacapone / carbidopa) 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intesztinális gél	<ul style="list-style-type: none"> - Súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak kielégítő eredményt. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális - A reggeli bólus adagot pumpával adagolják a gyors (10-30 perc alatti) terápiás dózisszint elérése céljából. A reggeli összdózis általában 5-10 ml; ez 100-200 mg levodopának felel meg - A folyamatos fenntartó adag 2 mg/óra (0,1 ml/óra) lépés fokban állítható be. - A folyamatos fenntartó dózis általában 0,7-5,0 ml/óra (15-100 mg levodopa/óra). - Az ajánlott maximális napi adag 100 ml (2000 mg levodopa). - A kezelés általában a beteg ébrenléte alatt történik. Amennyiben ez orvosi szempontból indokolt, akár 24 órán keresztül is alkalmazható.

A fenntartó adag alkalmazása során a levodopa plazmakoncentráció/idő profilja némileg eltér a kizárólag levodopa és karbidopa hatóanyagú intesztinális gélekkel kapcsolatban korábban tapasztaltaktól, mivel a nap folyamán fokozatosan nő a levodopa plazmakoncentrációja. Egyedi szükséglet esetén a pumpa előre beprogramozható arra, hogy legfeljebb három fenntartó dózist adagoljon a nap (24 óra) folyamán. Amennyiben a diszkinéziák a nap második felében jelentkeznek, lehetséges, hogy a dózist a nap közepén 10–20%-kal csökkenteni kell. A fenntartó adagokat titrálva kell meghatározni a kívánt klinikai válasz eléréséhez. Az extra dózist egyénileg kell beállítani, amely normál esetben kevesebb, mint 3 ml. Amennyiben naponta ötnél több extra dózis szükséges, meg kell fontolni a fenntartó adag emelését.

Dózistitrálás a levodopa/karbidopa alkalmazásról LECIG-re való átállás során

A LECIG egyik hatóanyaga az entacapone, amely fokozza a levodopa hatását. Emiatt szükségessé válhat a teljes napi adag – átlagosan 20-35%-kal való – csökkentése a korábban COMT-gátlók alkalmazása nélkül használt levodopa és karbidopa dóziséhez képest. Tekintettel arra, hogy az entacapone levodopára kifejtett hatása dóziszfüggő, a nagy dózisokat alkalmazó betegek esetén nagyobb mértékű dóziscsökkentés várható.

Dózistitrálás a levodopa/benserazide alkalmazásról LECIG-re való átállás során

Az entacapone a levodopa biohasznosulását standard levodopa/benserazide kombináció alkalmazásakor némiképp (5-10%-kal) jobban növeli, mint standard levodopa/karbidopa kombináció esetén. A levodopa/benserazide alkalmazásáról LECIG-re való átállást nem vizsgálták.

Dózistitrálás a levodopa/karbidopa/entacapone alkalmazásáról LECIG-re való átállás során

A kezdeti dózis beállítása a beteg napi levodopa bevitelén alapul. A reggeli adagot a beteg előző reggeli levodopa bevitele alapján, valamint a szonda holtterét feltöltő gél mennyisége alapján kell kiszámítani. A folyamatos fenntartó adag aránya átszámítva 1:1 és a beteg napi levodopa bevitelén alapul (a reggeli adagot leszámítva). Ezt követően a beállítás fokozatos dózistitrálással történik a kívánt hatás eléréséig, a klinikai tünetek figyelembevételével.

Hatékonyság

A duodenális levodopa/carbidopa/entacapone infúziós terápia jelenleg elérhető levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés alternatívája. A LECIG kezelésre vonatkozó nemzetközi irányelv jelenleg nem érhető el, így a magyar irányelv készítésekor szükségesnek tartjuk a rendelkezésre álló evidenciák részletes bemutatását az ajánlások megfogalmazásához.

Egy randomizált és keresztezett vizsgálatban a LECIG és az LCIG kezelés hatékonyságát és farmakokinetikai jellemzőit hasonlították össze. A 48 órás vizsgálatba 11 beteget vontak be [86]. Eredmények:

- A levodopa szisztémás expozíció (AUC_{0-14}) nem különbözött szignifikánsan a LECIG és LCIG között (arány, 1.10 [95% konfidencia intervallum, 0.951-1.17]).
- LECIG kezelés mellett a dózishoz korrigált levodopa expozíció ($AUC_{0-14}/\text{dózis}$) szignifikánsan magasabb volt [42.7 (14.1) vs. 31.9 (9.4) (ng \cdot h/mL)/mg átlag és SD, $P = 0.00013$]
- A klinikai hatékonysági mutatók nem különböztek lényegesen a LECIG és LCIG között. ($P = 0.84$).

Következtetés: A LECIG alacsonyabb dózisban alkalmazva is hasonló levodopa vérszintet és klinikai hatást eredményez mint az LCIG. Az alacsonyabb dózisszükséglet teoretikusan jobb mellékhatásprofil és alkalmazhatóságot vetít előre, melyet hosszú távú vizsgálatokkal kell igazolni.

Egy duplavak, keresztezett vizsgálatban a LECIG és LCIG farmakokinetikai jellemzőinek az összehasonlítását végezték el a COMT enzim genetikai polimorfizmusának a tükrében [87]. Eredmények:

- LECIG és LCIG kezelés során a levodopa vérszint nem-lineáris modell alapján megjósolható.
- A levodopa vérszint csökkenése LCIG esetén szignifikánsan gyorsabb (7.9 L/h/70 kg), mint a LECIG esetén 17.5 L/h/70 kg)
- Populáció szintjén a LECIG folyamatos fenntartó adagja 36,5%-kal alacsonyabb a LCIG kezeléséhez képest.
- A rs4680 (a COMT gén polimorfizmusa), rs921451 és a rs3837091 (DDC gén polimorfizmusa) lényegesen nem befolyásolta a LECIG vérszintet, azaz ezen genetikai polimorfizmusok ismerete nem szükséges a LECIG kezelés alkalmazásához, illetve a polimorfizmus előfordulásától függetlenül az átlagos 36,5% dózisredukció használható LECIG-re váltás során

Következtetés: LECIG kezelés a COMT és DDC gén polimorfizmusoktól függetlenül átlagosan 36,5%-kal alacsonyabb fenntartó dózis mellett képes hasonló levodopa vérszintet és tüneti javulást elérni, mint a jelenleg alkalmazott LCIG kezelés.

Egy nyílt vizsgálat során 24 előrehaladott Parkinson-kóros beteg kezelésében vizsgálták a LECIG hatékonyságát, mellékhatásait és a kezelés szövődményeit [88]. Eredmények:

- 24 beteg (11 nő és 13 férfi) került bevonásra (átlagos életkor: 71,5 év, átlagos betegségtartam: 15,5 év)
- Medián kezelési idő: 305 nap volt. A medián reggeli adag 6,0 ml, a medián fenntartó adag: 2,5 ml/óra, míg a medián extra dózis 1,0 ml volt.
- A bevont betegek fele de novo beteg volt, míg a másik fele LCIG kezeléssel váltott LECIG kezelésre.
- A de novo LECIG kezelésben részesülő betegek a per os gyógyszeres kezeléshez képes jobb mozgásteljesítményről számoltak be
- A LCIG-ről váltó betegek a LECIG pumpa kisebb méretét előnyként sorolták fel.
- A vizsgálati időszakban 6 beteg szakította meg a kezelést (3 hányinger, 1 hallucináció, 2 haláleset -1 COVID-19, a másik betegnél hirtelen szívhalál miatt).

Következtetés: A LECIG az elvárható mértékben képes az előrehaladott Parkinson-kór tüneteit javítani, miközben a kezeléshez használt pumpát a LCIG pumpához képest a betegek előnyösebbnek (kisebb méretűnek és könnyebb súlyúnak) értékelték.

A jelenleg elérhető evidenciák alapján a LECIG a jelenleg elérhető LCIG kezelés alternatívája. Klinikailag hasonló tüneti javulás érhető el alacsonyabb dózis alkalmazása mellett. Átlagosan 36,5% alacsonyabb LECIG dózis elegendő a hasonló levodopa vérszint fenntartásához. A hosszú távú következtetések eredményei hiányoznak.

Ajánlás43

Az LECIG kezelés kizárólag ez előrehaladott Parkinson-kórban használható, amikor a szájon át

alkalmazott Parkinson elleni szerekkel nem kielégítően kontrollálhatók a motoros komplikációk. Az LECIG kezelés indikációjának felállítása és a kezelés beállítása Parkinson Centrumban kell, hogy történjen. (C szint)

Funkcionális idegsebészeti beavatkozások

Funkcionális idegsebészeti eljárások alatt olyan beavatkozásokat értünk, amelyek célja nem egy kóros terület vagy elváltozás eltávolítása, hanem a kóros idegrendszeri működés helyreállítása. Alapvetően roncsolásos és elektromos, vagy kémiai modulációs eljárásokat alkalmazhatunk a klinikai gyakorlatban.

Ablatív műtétek

Az ablatív műtétek során hő-, rádiófrekvenciás vagy ultrahangos módszerrel a pallidum belső szegmensének (pallidotomia) vagy a thalamus ventralis intermedius magcsoportjának (thalamotomia) irreverzibilis és szelektív roncsolását végzik. A tradicionális minimálisan invazív sztereotaxiás beavatkozások mellett megjelent az MRI vezérelt fókuszált ultrahanggal végzett ablatív kezelési módszer is [89].

Ajánlás44

A féloldali pallidotomia levodopa kezelés kiegészítéseként hatékony az ellenoldali motoros tünetek javítására és az ellenoldali motoros komplikációk (diszkinézia, fluktuáció) tüneti kezelésére. Mellékhatásprofil és irreverzibilitása miatt pallidotomiát csak speciális esetekben javasolt alkalmazni [24]. (B)

A féloldali thalamotomia valószínűleg hatékony az ellenoldali motoros tünetek (főleg tremor) kezelésére. Az ablatív műtétek megfelelő intraoperatív monitorizálás mellett biztonságos eljárásnak tekinthetők. Az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó tüneti javulás érhető el, azonban kétoldali ablatív beavatkozások végzése nem javasolt magas morbiditás (nyelészavar, dizartria, paresztézia és ataxia) miatt. Bár jelenleg nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatok, irreverzibilis jellege és a kétoldali műtéteknél jelentkező fokozott morbiditás kockázata miatt az ablatív műtétek alkalmazása háttérbe szorult és elsősorban a mély agyi stimuláció elvégzése javasolt. Azonban bizonyos egyedi esetekben a féloldali pallidotomia és thalamotomia továbbra is alkalmazható [90].

Mély agyi stimuláció

A mély agyi stimuláció egy olyan funkcionális idegsebészeti kezelési eljárás, mely hatását bizonyos agyi központok elektromos ingerlésén, az úgynevezett neuromoduláción keresztül fejti ki. Az ablatív (roncsolásos) műtétekkel szemben a mély agyi stimuláció alkalmazása korszerűbb és a klinikai gyakorlat alapján kevesebb mellékhatással járó eljárás. Kétoldali stimuláció biztonságosan alkalmazható, számos mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető vagy csökkenthető. Hatása reverzibilisen módosítja az idegsejtek működését, a tünetek súlyosságától függően a stimulációs paraméterek változtathatók.

A mély agyi stimuláció a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában alkalmazható. Egyik legnagyobb előnye, hogy hatását a nap 24 órájában folyamatosan kifejti, a nucleus subthalamicus és a globus pallidus internus stimuláció a mozgásteljesítmény fluktuációját jelentősen csökkenti. Három kontrollált vizsgálat igazolta, hogy előrehaladott Parkinson-betegségben, motoros fluktuáció fennállásakor a mély agyi stimuláció nagyobb mértékben javíthatja a motoros tüneteket, illetve az életminőséget, mint a gyógyszeres terápia. A terápia hatása tartós, az első 10 éven át tartó követéses vizsgálat a nucleus subthalamicus stimuláció tartós hatását igazolta. A végtagi tünetek nagyobb mértékben javulnak DBS kezeléssel, míg a betegség progressziója során megjelenő, fokozódó axiális tüneteket (levodopára nem reagáló járászavar, egyensúlyzavar) kevésbé befolyásolja.

A műtéttel összefüggő halálozás vagy maradandó károsodás kialakulásának esélye centrumonként 0,5-3% között változik, míg a műtéttel összefüggő reverzibilis komplikáció esélye 5% alatti. Pszichiátriai, rendszerint átmeneti mellékhatások a műtét után megjelenhetnek, de megfelelő posztoperatív gondozással javíthatók. A Parkinson-kórra jellemző frontális diszexekutív szindróma a műtét után súlyosabbá válhat. Nincs bizonyíték arra, hogy demencia mély agyi stimuláció következtében fejlődne ki.

Mély agyi stimuláció célpontjai

A klinikai gyakorlatban három műtéti célpont stimulációja javasolt Parkinson-kórban. Annak ellenére, hogy

Parkinson-kórban a leggyakrabban az STN DBS kezelés használatos, az optimális műtéti célpont kiválasztása a beteg egyéni tünetei alapján történik.

Szubtalamikus mag stimuláció

A kétoldali subthalamikus mély agyi stimuláció (STN DBS) a bradikinézia, a rigiditás, a tremor, a mozgás indítási nehezítettség és a motoros komplikációk jelentős javulását eredményezi. Az STN DBS-kezelés mellett OFF stádium tünetei átlagosan 50–70%-kal csökkenthetők, míg az ON időszak átlagosan hat órával megnövelhető. Az STN DBS-kezelés egyik előnye, hogy általában körülbelül 50%-kal csökkenthető a korábban szedett antiparkinson gyógyszerek mennyisége is, és ez hozzájárul a levodopa indukálta diszkinéziák csökkenéséhez, megszűnéséhez. Emellett a magas dózisu gyógyszeres terápia mellékhatásai is csökkenthetők vagy elkerülhetők. Néhány tünet, mint a járászavar, egyensúlyzavar vagy a Parkinson-kórra jellemző dizartria, a műtét után fokozódhat. Az első 10 éven át tartó követéses vizsgálat a nucleus subthalamicus stimuláció tartós hatását igazolta. Hatékonysága IPMDS irányelv alapján A szintű [24].

Pallidális stimuláció

A pallidum belső szegmensének ingerlése (GPI DBS) aktívan képes a hiperkinezisek csökkentésére. Valószínűleg egyenrangúan hatásos a rigor és bradikinézia csökkentésében, mint az STN-stimuláció, a tremort viszont jelentősen nem csökkenti. Alkalmazásával kapcsolatban azonban kevesebb hosszú távú adat áll rendelkezésre. A pallidális stimulációs kezelés mellett az alkalmazott antiparkinson gyógyszerelés gyakran nem csökkenthető számottevően. Hatékonysága IPMDS irányelv alapján A szintű [24].

Thalamus stimuláció

A thalamus nucleus ventralis intermedius mag stimulációja szinte kizárólag a tremort csökkenti, a Parkinson-kór egyéb tüneteire hatása mérsékelt. Speciális esetekben alkalmazzák, például ha idős betegnek izolált, gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremora van, és STN-stimuláció nem alkalmazható.

A mély agyi stimuláció indikációi

Ajánlás45

Parkinson-kórban a mély agyi stimulációs kezelés az alábbi indikációkban alkalmazható:

- Gyógyszeresen nem kezelhető, az életvitelt zavaró mértékű tremor.
- Előrehaladott Parkinson-kórban az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló motoros fluktuációk. Olyan gyógyszeresen nem kezelhető súlyos fokú fluktuációk, melyek a beteg életvitelét zavarják. Ezen indikáció esetében legalább öt éves betegségtartam és a levodopa teszten legalább 30%-os javulás elérése szükséges a(z) MDS-)UPDRS motoros részében.
- Munkaképességet vagy az életvitelt zavaró mértékű (UPDRS-II >6 pont) korai fluktuáció (<3 év) esetében 60 évnél fiatalabb, aktív életvitelt folytató, H-Y <3 stádiumú betegeknél, amennyiben a Parkinson-kór legalább négy éve fennáll és a levodopa-teszten legalább 50%-os javulás észlelhető a UPDRS motoros részében. (A)

Ajánlás46

Kivételes esetekben, egyéni elbírálás alapján, a kivizsgálást végző munkacsoport véleménye alapján mély agyi stimulációs műtéti indikációt képezhet, ha a beteg nem kezelhető megfelelően per os dopaminerg gyógyszerekkel (például felszívódási zavar esetében) vagy ha a per os gyógyszeres terápia impulzuskontroll zavar miatt nem állítható be optimálisan. Ezen esetekben a mély agyi stimulációs kezelés kizárólag az egyénre szabott kockázat és haszon gondos mérlegelését követően szabad csak indikálni (C)

Fontos a mély agyi stimuláció bevezetésének időzítése. A műtét elvégzése az előrehaladott stádium elején is javasolt, mikor a betegek szociális körülményei még nem változtak jelentősen, és esetleg még megőrizhetik munkaképességüket.

DBS kivizsgálás során kötelezően elvégzendő vizsgálatok:

Ajánlás47

A mély agyi stimulációs kezelést megelőző kivizsgálást mozgászavarok kezelésében jártas neurológus munkacsoportnak (DBS centrum) kell végezni a vonatkozó irányelvek figyelembe vételével és a társszakmák bevonásával. (A)

- Fizikális vizsgálat
- MDS-PD (esetleg UKPDSBB) kritériumrendszer alapján a Parkinson-kór klinikai diagnózisa felállítható-e
- Koponya MR (amennyiben kontraindikált koponya CT)
- Neuropszichológiai vizsgálatok (depresszió, kognitív teljesítmény)
- Levodopa-teszt (UPDRS vagy a MDS UPDRS)
- Betegnapló (ON állapot, ON enyhe diszkinéziával, ON súlyos diszkinéziával, OFF állapot, alvással töltött idő jelölése félóránként legalább 24 órán keresztül)
- Helyi vizsgálati protokollok vagy a beteg speciális esete további vizsgálatok elvégzését is megkövetelhetik, mint például tremorometria elvégzését amennyiben a zavaró tremor képezi a műtéti indikációt, illetve a differenciál-diagnosztika érdekében egyéb képalkotó vizsgálatok elvégzését is.

DBS műtét elvégzése kontraindikált:

- Klinikai kritériumrendszer alapján a Parkinson-kór diagnózisa nem állítható fel. Mivel az eddigi rendelkezésre álló tapasztalat alapján a nucleus subthalamicus stimuláció hatástalan egyéb Parkinson-szindrómákban (MSA, PSP, stb.), így ezeknek a betegcsoportoknak a műtét nem ajánlott. Kivételt képez a gyógyszer-rezisztens tremor miatt javasolt talamikus stimuláció, mivel a Vim stimuláció nemcsak a parkinsonos tremort képes csillapítani
- Súlyos kognitív teljesítmény romlás esetén (demencia diagnózisa felállítható a DSM-IV-TR vagy DSM-5 alapján vagy a Mattis Demencia Becslő Skála pontérték <125 pont)
- Súlyos fokú, gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető depresszió (Beck-II pontszám >20 pont megfelelő pszichiátriai kezelés mellett)
- Pszichotikus tünetek (pl. zavartság, érzécsalódások, téveszmék) jelenléte, melyek nem a magas dózisu dopaminerg terápia mellékhatásai
- Koponya MR vizsgálaton észlelt bármely eltérés, mely a DBS műtét elvégzésével interferál
- Levodopa kezelésre nem reagáló tünettan (kevesebb mint 30%-os javulás a UPDRS-III, illetve a MDS-UPDRS III. részében)
- Levodopa kezelésre nem reagáló tünetek dominálják a klinikai képet (kivéve a gyógyszer-rezisztens tremor indikációt)
- Életkilátást jelentősen csökkentő társbetegség jelenléte
- Együtműködés olyan fokú hiánya, ami a kezelés eredményességét negatívan befolyásolja
- Súlyos személyiség- és viselkedészavar, alkohol-, gyógyszerfüggőség
- Idegsebészeti kontraindikációk, mint például súlyos agyi atrófia, vérzékenység
- Korábbi ablatív, vagy egyéb idegsebészeti beavatkozás után fokozott körültekintés szükséges a DBS kezelés előnyeinek és kockázatainak felmérésekor, illetve a beültetett eszköz és célpont kiválasztásakor
- Krónikus immunszuppresszió, illetve az antikoaguláns terápia esetében fokozott körültekintés szükséges a DBS kezelés előnyeinek és kockázatainak felmérésekor

Dopaminerg kezelés indukálta pszichózis demencia nélkül nem képez kontraindikációt, amennyiben a gyógyszeres kezelés módosítását követően a pszichotikus tünetek teljesen remisszióban vannak és a beteg nem igényel tartós antipszichotikus kezelést.

Az optimális DBS kezelési mód meghatározása

A DBS műtét indikációjának, illetve kontraindikációjának megítélése a fenti vizsgálatok dokumentálását követően egy mozgászavarok kezelésében jártas neurológus munkacsoport feladata (DBS centrum). A tünetek részletes értékelése után megbecsülhető, hogy melyek fognak javulni DBS kezeléssel. Műtét akkor javasolható, ha az várhatóan jelentősen fogja javítani a beteg műtét utáni állapotát.

Amennyiben levodopa-kezelésre nem reagáló tünetek, pl. axiális tünetek, PIGD vagy beszédzavar dominálják a klinikai képet, úgy a mély agyi stimuláció hatékonysága korlátozott.

A neurológusokból és idegsebészekből álló műtéti orvoscsoport a beteg tünete alapján határozza meg az elektród implantáció optimális célpontját. A műtéti célpont a kivizsgálás alapján egyedileg kerül meghatározásra az optimális terápiás válasz elérése érdekében. A részletes, egyéni klinikai értékelés, az előny-kockázat elemzés elősegíti, hogy a betegnek reális elvárásai legyenek a műtét kimenetelét illetően.

A stimulátor típusának kiválasztása szintén egyénileg történik.

- Szubtalamikus stimuláció során a szegmentált/direkcionális elektródák használata preferálandó.
- A beteg életkora, alapbetegsége, a várható energiafogyasztás (GPi DBS > Vim és STN DBS), illetve a töltéshez szükséges képességek megléte alapján lehet újratölthető vs. nem újratölthető rendszert választani.
- Szintén az életkortól, az alap- és társbetegségektől függ, hogy a teljes test MRI kondicionalitás megléte szükséges-e.
- A telemedicina keretén belüli távprogramozás lehetősége szintén lényeges szempontként merülhet fel, amellyel kapcsolatban a beteg preferenciáját is figyelembe kell venni.

DBS kezelés követése

Speciális tapasztalattal rendelkező neurológus munkacsoport végzi a stimulátor beállítását, és a továbbiakban segíti a gondozó orvosok munkáját. A beültetés után legalább évente egy alkalommal részletes állapotfelmérés javasolt a DBS Centrumban, mely magába foglalja a neuropszichológiai tesztelést, UPDRS vagy az MDS-UPDRS és betegnapló felvételét, a terápia hatékonyságának és a betegség progressziójának nyomon követését. Helyi protokoll alapján a rutin klinikai kontroll vizsgálatok gyakorisága 1-6 hónap között változhat a beteg állapota és a beültetés óta eltelt idő függvényében. Technikai problémák, hirtelen kialakult állapotromlás esetén lehetőséget kell biztosítani a soron kívüli ellenőrző vizsgálatok elvégzésére.

Biztonságosság

A műtéttel kapcsolatos halálozás vagy maradandó károsodás kialakulásának esélye centrumonként 0,5–3% között változik. A műtéttel összefüggő reverzibilis komplikációk előfordulási esélye 5% alatti. A műtét alatt vérzés, illetve az implantátum körül gyulladás alakulhat ki. A DBS rendszer esetleges későbbi sérülése miatt kiegészítő műtetre lehet szükség. Pszichiátriai, rendszerint átmeneti mellékhatások a műtét után megjelenhetnek, de megfelelő posztoperatív gondozással megszüntethetők. A Parkinson-kórra jellemző frontális diszexekutív szindróma a műtét után súlyosabbá válhat.

Apomorfin pumpa

A dopamin agonista hatású apomorfin folyamatos szubkután adagolása az „optimális” per os gyógyszerelés mellett is fellépő és nem megfelelően kezelhető motoros komplikációk esetében alkalmazható.

Az apomorfin egy D₁- és D₂-dopaminreceptor-agonista, mely gyors hatáskezdetű. Korai fluktuációkban intermittáló injekcióként használják az OFF időszakokban (pen), míg az előrehaladott Parkinson-kórban folyamatos szubkután infúzió formájában, hordozható pumpa segítségével.

Indikáció és dózis

Ajánlás48

Az apomorfin infúzió kizárólag ez előrehaladott Parkinson-kórban használható, amikor a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerekkel nem kielégítően kontrollálhatók a motoros komplikációk [20]. (A)

További indikáció, ha az apomorfin tollat naponta legalább 5-10 alkalommal kényszerül használni a beteg az OFF állapotok javítására. (Alkalmazási előirat). Speciális indikációt képezhet a mély agyi stimulátor beültetést követő posztoperatív időszak [91], a mély agyi stimulációval nem megfelelően kontrollálható tünettán [84], [85]. (29. táblázat)

31. táblázat. A apomorfin pumpa kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
-----------	--	-------------------------------------

apomorfin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerrel nem kielégítően kontrollált motoros hullámzások ("ON-OFF" jelenségek) kezelése 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adag 1 mg apomorfin-hidroklorid-hemihidrát (0,1 ml) injekció adható be szubkután - napi dózisa betegenként eltérő, jellemzően a 3-tól 30 mg-os tartományban van, amit 1 és 10 közötti alkalommal, esetenként akár napi 12 különálló injekció formájában adnak be
-----------	--	---

Az apomorfin infúziós oldattal történő kezelésre kiválasztott betegeknél képesnek kell lenniük arra, hogy felismerjék az "OFF" tünetek kezdetét, képesek legyenek maguknak beadni az injekciót és állítani a pumpán, vagy legyen egy felelős gondozójuk, aki szükség esetén ezt el tudja végezni helyettük.

Az apomorfinnal kezelt betegeknél általában legalább két nappal a terápia megkezdése előtt el kell kezdeniük a domperidon előkezelést. A domperidon adagját a legalacsonyabb hatásos dózissal kell titrálni, és a domperidont a lehető leghamarabb abba kell hagyni. A domperidon és apomorfin kezelés megkezdésére vonatkozó döntés előtt gondosan fel kell mérni a QT-intervallum megnyúlásának kockázati tényezőit az adott betegnél, hogy az előny meghaladja a kockázatot.

Ajánlás49

Az apomorfin infúziós kezelést ellenőrzött környezetben kell elkezdni. A beteget a Parkinson-kór kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie az optimális dózis beállítása érdekében. (B szint)

Azok a betegek, akik az apomorfin terápia kezdeti szakaszában jó "ON" időszaki választ mutattak, de akiknek az általános kontrollja nem kielégítő az intermittáló injekciók alkalmazása, illetve azok akiknek sok és gyakori pen injekcióra van szükségük (több mint 5-10 naponta), a folyamatos szubkután infúziós kezelésre váltás javasolt.

Az orvos határozza meg a beteg sajátos igényeinek megfelelően, hogy melyik minipumpát és/vagy fecskendőhajtót használja, és a szükséges adagolási beállításokat is.

A folyamatos infúziót 1 mg apomorfin-hidroklorid-hemihidrát (0,2 ml) óránkénti adagolással kezdik, majd az egyéni reakciónak megfelelően a dózist naponta növelik. Az infúziós sebesség növelése nem haladhatja meg a 0,5 mg-ot legalább 4 órás időközönként. Az óránkénti infúziós sebesség 1 mg és 4 mg (0,2 ml és 0,8 ml) között lehet, ami 0,014-0,06 mg/kg/óra mennyiségnek felel meg. Az infúzió csak az ébrenléti órák alatt tarthat. Hacsak a betegnek nincsenek súlyos éjszakai problémái, a 24 órás infúziók nem javasoltak. Úgy tűnik, hogy a terápiával szembeni tolerancia nem jelentkezik, amíg legalább 4 órás kezelés nélküli éjszakai időszak van. Az infúziós helyet mindenesetre 12 óránként cserélni kell.

A betegeknél szükség esetén és az orvos utasításai szerint a folyamatos infúziót időnkénti bólusnöveléssel kell kiegészíteniük.

Más dopamin-agonisták adagjának csökkentése megfontolandó a folyamatos infúzió alatt.

Az apomorfin infúziós oldat napi adagja betegenként nagymértékben változik, jellemzően 3-30 mg közötti. Ajánlott, hogy az apomorfin-hidroklorid-hemihidrát teljes napi adagja ne haladja meg a 100 mg-ot.

A klinikai vizsgálatokban általában sikerült a levodopa adagjának bizonyos mértékű csökkentését elérni, ez a hatás azonban betegenként jelentősen változik.

A kezelés megkezdése után a domperidon-terápia fokozatosan csökkenthető néhány betegnél, de csak pár betegnél lehet sikeresen megszüntetni hányás vagy hipotenzio nélkül.

Apomorfin kontraindikációja

- A hatóanyaggal vagy a segédanyagok bármelyikével szembeni túlérzékenység.
- Légzési elégtelenségben, demenciában, pszichotikus betegségekben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél.
- Az apomorfin-hidroklorid-hemihidrát kezelés nem adható olyan betegeknél, akiknél a levodopára adott "ON" válasz súlyos diszkinéziával vagy disztóniával tarkított.

- Impulzus-kontroll zavarok esetén

Hatásosság

Nincs elegendő evidencia, hogy az apomorfin képes kivédeni/késleltetni a betegség progresszióját. Korai PK-ban nem alkalmazható az apomorfin. A apomorfin intermittáló injekciók "klinikailag hasznosak" a motoros fluktuációk, különösen a gyors javulást igénylő OFF-periódusok esetében. A szubkután apomorfin folyamatos infúzióját széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban a motoros szövődeményekkel küzdő betegeknek.

Biztonságosság

A vizsgálatok alapján az apomorfin használata biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Speciális monitorozást nem igényel a dopaminerg mellékhatások szűrésén kívül.

Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek kezelése

Obstipáció

A székrekedés a leggyakoribb gyomor-bélrendszeri tünet Parkinson-kórban. Az antikolinerg szerek súlyosbíthatják a székrekedést.

- Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. első generációs antihisztaminok, triciklikus antidepresszánsok, stb.) elhagyása
- Rosttartalom növelése az étrendben.
- A napi fizikai aktivitás növelése.
- Polyethylen glycol oldata (macrogol) napi adása (A szintű evidencia)
- Methylcelulose adása
- Ozmotikus laxatívumok adása (Lactulose)
- Egyéb laxatívumok alkalmazása
- Probiotikumok használata

Diszfágia

A betegség progressziója során a nyelészavar, mint axiális tünet, egyre kifejezettebbé válhat. A diszfágia a betegség súlyosságával függ össze, látens aspirációt, aspirációs pneumóniát, alutápláltságot és dehidrációt okozhat.

Kivizsgálása során fül-orr-gégészeti vizsgálat, nyelőcső- és gasztroszkópia, szükség szerint video-fluoroszkópia elvégzése javasolt. Nincs jó minőségű evidencia a kezelésre. A látens aspirációt el kell kerülni a lehetséges szövődemények miatt.

- Motoros kontroll optimalizáció: a levodopa adagolása javíthat a diszfágia súlyosságán. A levodopa és az apomorfin javíthatja a nyelés korai fázisait, de csökkentheti a nyelés hatékonyságát (C szint)
- Ételek állagának módosítása (pl. pépesítés, folyadék sűrítése) az enyhe esetekben javíthat a panaszokon.
- A rehabilitációs kezelések és az ételek/italok módosítása egyes betegeknek hatásos lehet (C szint)
- Súlyosabb esetekben vagy aspirációs hajlam esetén rövid távon nazogasztrikus szonda, hosszú távon PEG beültetés jön szóba

Gasztrointesztinális motilitás csökkenése

A gyomor kiürülése gyakran késik, és hányingert, hányást, étkezés utáni teltségérzetet és fájdalmat okozhat. A késleltetett gyógyszerfelszívódás "késleltetett" vagy "NO ON"-hoz vezethet.

- A domperidon gyorsítja a gyomorürülést és csökkenti a dopaminerg gasztrointesztinális tüneteket (B szint), azonban tartósan nem alkalmazható a korrigált QT megnyúlást okozó hatása miatt.
- Ondansetron alkalmazható
- A mosaprid, egy 5-hidroxi-triptamin 4. típusú (5-HT₄) agonista javította a gyomorürülést (C szint).
- A metoclopramide, a cinnarizin és a proklórperazin ronthatja a parkinsonizmust, ezért kerülendő (GL).

Nyálfolyás

PK egyik autonóm tünete lehet a nyálfolyás.

- Általánosságban elmondható, hogy az A típusú botulinum toxin (BoNT-A) és a B típusú botulinum toxin (BoNT-B) "elfogadható kockázatot jelent speciális megfigyelés mellett". A BoNT-A és BoNT-B beadását jól képzett orvosoknak kell végezni, akik hozzáférnek speciális megfigyelési technikákhoz. Bizonyos

készítmények törzskönyvi indikációval rendelkeznek a neurogén eredetű nyálfolyás kezelésére (A szintű evidencia), ezek használata preferálandó.

- Antikolinerg hatású gyógyszerek javíthatják a nyálfolyást, de súlyos mellékhatások korlátozhatják az alkalmazásukat.
- Glycopyrrolate hatékony lehet, de indikáción túli alkalmazásnak számít a nyálfolyás kezelése

Inszomnia

A betegek 60-90%-a panaszkodik alvással kapcsolatos nehézségekre. Az éjszakai alvásproblémák közé tartozik az alvás töredezettsége, az éjszakai vizelet, az ágyban való megfordulás nehézsége, az RLS, az élénk álmok, a hallucinációk és a disztónia.

- Két placebo-kontrollált vizsgálat (B szint) igazolta, hogy a standard vagy CR levodopa lefekvéskor alkalmazva javíthatja az éjszakai akinéziát, az alvásfragmentációt, az alvási időt és a kora reggeli lassúságot.
- A rotigotin, a pramipexol és a ropinirol elnyújtott hatóanyag-leadású készítményei javították az alvás minőségét (B szint)
- Egy kis nyílt vizsgálat kimutatta, hogy az éjszakai apomorfin-infúzió (C szint) csökkentette az ébrenlétet, javította a noktúriát és az akinéziát.
- Melatonin hatásos lehet (C szint). Bár nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a melatonint a Parkinson-kórban szenvedő betegek álmatlanságának kezelésére értékelni lehetne, a Parkinson-kórban és álmatlanságban szenvedő betegeknél a placebohoz képest jelentős előnyöket találtak az álmatlanság mérése során. A melatonint ráadásul nemcsak az Európai Unióban engedélyezték az 55 éves vagy annál idősebb primer álmatlanságban szenvedő betegek számára, hanem az Egyesült Államokban az 1990-es évek közepe óta recept nélkül is kapható, így használata alacsony kockázatot jelent ebben a beteg populációban.
- Zolpidem hatása valószínű jótékony (C szint)
- Eszopiclone. Bár nincs elegendő bizonyíték arra, hogy az eszopiclone a Parkinson-kórban jelentkező álmatlanság kezelésére értékelhető legyen, javíthatja az álmatlansági zavar globális és alvási eredményeit, viszont ritkán, de súlyos ártalmakkal (például törésekkel, súlyos sérülésekkel) járhat.
- Alacsony dózisu clozapine javíthat az éjszakai akatízián és tremoron (4. szint)
- A DBS hatékony az alvászavar tüneteinek a kezelésében (C. szint)

REM magatartászavar

Az RBD-re jellemző a REM alvás alatti izomaktivitás, amely lehetővé teszi az álmok megvalósulását, és néha erőszakos viselkedést eredményez. Az RBD a Parkinson-kóros betegek 25-50%-ánál fordul elő.

- Az RBD farmakoterápiájának megkezdése előtt azonosítani kell és lehetőség szerint meg kell szüntetni a potenciális súlyosbító tényezőket, például az SSRI-k, SSNRI-k vagy TCA-k használatát, amelyek az esettanulmányok szerint RBD-t okozhatnak.
- Clonazepam hatásos (C szint). Két esetsorozat alapján 0,5-2 mg hatásos lehet. A clonazepam szedációhoz, súlyosbodó obstruktív légzéshez és az elesés kockázatának növekedéséhez vezethet.
- Melatonin kipróbálható (nincs elég evidencia, indikáción túli használat)
- Egy kis, kontrollált, crossover vizsgálat a rivasztigmin tapasszal az ágyban fekvő partnerek naplói alapján a RBD epizódok számának csökkenéséről számolt be, de ez a vizsgálat önmagában nem alkalmas arra, hogy ajánlást fogalmazzunk meg ezzel kapcsolatban (nincs elég evidencia, indikáción túli használat).

Nyugtalan láb szindróma (RLS)

Nyugtalan láb szindróma PK-ban és prodromális PK-ban gyakori. Kiváltó okokat (pl. vesebetegség, vashiány) azonosítani szükséges. A dopaminerg gyógyszereket a lehető legalacsonyabb adagban kell alkalmazni, mert augmentációt válthatnak ki.

Az RLS kezelésekor az Alvásmedicina irányelveit követik (002050 EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV –A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA, PERIODIKUS VÉGTAGMOZGÁS-ZAVAR BETEGSÉG DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL).

- pramipexol adása
- ropinirol adása (Magyarországon elérhető ropinirol készítmények alkalmazási előiratában már nem szerepel az RLS)

- rotigotin adása
- levodopa adása
- gabapentin
- oxycodon
- tramadol
- methadone
- clonazepam

Nappali aluszékonyság - hirtelen elalvás (EDS, excessive daytime sleepiness)

Az Epworth Sleepiness Scale (ESS) alapján a gyakoriság eléri a 33%-ot, szemben a nem PK-s populáció esetében mért 11-16%-kal [334]. Hirtelen fellépő alvási epizódok ("alvási rohamok") 3,8-20,8%-ban fordulnak elő. Főleg a nagy dóziszú DA kezelés mellett jelentkezhetnek elalvási rohamok, olykor előjelek nélkül, illetve nappali aluszékonyság, ami a gépjárművezetést, illetve a munkagép használatot is befolyásolhatja.

- Dopaminerg terápia optimalizálása
- Éjszakai vizeletürítési szám csökkentése
- Dopamin agonista dózisának fokozatos csökkentése és/vagy agonista váltása (2. szint)
- Modafinil adása (B). A modafinil jelentős előnyökkel járt a túlzott nappali aluszékonyság kezelésében a placebóval összehasonlítva, illetve a modafinilt értékelő 3 vizsgálat közelmúltbeli metaanalízise is az Epworth-álmosági skálával értékelt álmoság jelentős csökkenését mutatja.
- Methylphenidatum adás javíthat (c. szint)
- Ha úgy tűnik, hogy az EDS-t a Parkinson-kór társbetegsége, például alvási apnoe vagy depresszió okozta inszomnia okozza, ezeket ennek megfelelően kell kezelni. Alvásfüggő légzészavar esetében CPAP kezelés szükséges (az alvásmedicina irányelveit betartva, A szintű evidencia)
- Koffein használatra vonatkozóan nem áll rendelkezésünkre elegendő evidencia

Ortosztatikus hipotenzió

Ez az autonóm diszfunkció a Parkinson-kór gyakori szövődménye, de a gyógyszerek mellékhatásaként is előfordulhat.

- A súlyosbító tényezők, mint például a nagy étkezések, az alkohol, a meleg környezet, a kis mértékű folyadékfogyasztás, a vízajtók, a vérnyomáscsökkentők, a triciklikus antidepresszánsok, a nitrátok és a prosztata hipertrófia kezelésére használt alfa-blokkolók kerülendők.
- Antihipertenzívumok racionalizálása, esetleg elhagyása
- Dopaminerg gyógyszerek ortosztatikus hipotenziót okozhatnak, ezért racionalizációjuk javasolt (pl. kisebb dóziszú levodopa adagok használata)
- Sóbevitel növelése
- Az ágy éjszakai fejjel felfelé dőlése (30-40°) hasznos lehet
- Derékig érő rugalmas harisnya és/vagy haskötő viselése hasznos lehet
- Ellen-manőverek bevezetése (lábkereszt, lábujjhegy, combösszezárás) hasznos lehet
- Midodrin adása (A szint): A midodrin egy perifériás alfa-adrenerg agonista. Két II. osztályú vizsgálat, amely magában foglalta a Parkinson-kór és a neurogén ortosztatikus hipotenzió egyéb okait, az álló vérnyomás szignifikáns emelkedését mutatta ki. A mellékhatások közé tartozik a fekvő helyzetben jelentkező hipertónia (4%) és a paresztézia. Bár nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a midodrin a Parkinson-kór esetén az OH kezelésében értékelhető legyen, azokban az RCT-kben, amelyekben a betegek vegyes populációjában csak egy alcsoportban volt Parkinson-kór, az OH mérései tekintetében a szer alkalmazása jelentős előnyökkel járt.
- Fludrokortizon adása. A fludrokortizon fokozza a vese nátrium reabszorpcióját és a káliumkiválasztást, valamint növeli a vértérfogatot és a szív teljesítményét. A Parkinson-kórban szenvedő betegeken végzett IV. osztályú vizsgálat a szisztolés nyomás emelkedését mutatta ki álláskor az ortosztatikus tünetek megszűnésével párhuzamosan. Egy másik vizsgálatban a fludrokortizon és a domperidon javította a vérnyomás értékeket. A magas vérnyomás, a hipokalémia és a bokaödéma mellékhatások. Törzskönyvi indikációval rendelkezik neurogén eredetű ortosztatikus hipotenzió kezelésére. Bár nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a fludrokortizon a Parkinson-kórban jelentkező ortosztatikus hipotenzió (OH) kezelésére alkalmas, 1 RCT-ben jelentős előnnyel járt. Ezért a gyakorlati implikáció "valószínűleg

hasznos".

- A droxidopát, egy noradrenalin-előkészítményt egy magas színvonalú, 8 hetes kettős vak vizsgálat keretében értékelték, amelyet eredetileg a droxidopa klinikai hatékonyságának értékelésére terveztek. Egy előre tervezett időközi hatékonysági elemzés miatt, amely nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok között a vizsgálat elsődleges hatékonysági mérőszámában (azaz az ortosztatikus hipotenzio kérdőív (OHQ) összetett pontszámának változásában), az eredeti vizsgálatot hatástalanság miatt leállították. Ezt követően a vizsgálat elsődleges hatékonysági mérőszámának megfelelő módosítására került sor. E vizsgálat alapján a droxidopa "hatásos" a Parkinson-kór rövid távú OH-kezelésében, míg "nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték" a droxidopa hatékonyságára vonatkozó következtetés levonásához Parkinson-kórban az OH 12 hétnél hosszabb ideig tartó kezelésében. A gyakorlati vonatkozások ezért "esetleg hasznosak".

Vizelési zavarok

A legtöbb Parkinson-kóros betegnél vizelési problémák jelentkeznek, beleértve a vizelési inger, a gyakoriság és az éjszakai vizeletürítés problémáit. Az egyik leggyakoribb zavar a detruzor hiperaktivitás. A kifejezett inkontinencia a betegség késői stádiumához kapcsolódik. Urológiai kivizsgálás ajánlott

- Ha a tünetek hirtelen jelentkeznek: a húgyúti fertőzés kizárása
- Noktúria: a folyadékbevitel csökkentése este 6 óra után.
- A dopaminerg gyógyszerek (apomorfin, levodopa) javíthatják az urodinamikai tulajdonságokat, legalábbis de novo Parkinson-kórban (C szint).
- A perifériásan ható antikolinergikumok javítják a hiperaktív hólyagműködést, de placebo-kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. A szájszárazság, a székrekedés, fokozott elesési hajlam és a kognitív mellékhatások biztonsági problémákat vetnek fel.
- Az intranazális desmopresszin spray javította a noktúriát Parkinson-kórban (C besorolás).
- A DBS javíthatja a hólyagkapacitást és az ürítési mennyiséget, de nem befolyásolja a hólyag kiürülését (B szint).
- Az A-típusú botulinum toxin intradetruzoros injekciója több hónapig tartó klinikai és urodinamikai javulást idézett elő a hiperaktív hólyagban, de placebo-kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre (C besorolás).

Erektilis diszfunkció

A merevedési zavarok gyakoribbak a Parkinson-kórban szenvedő betegeknél, mint a kontroll csoportoknál.

- először ki kell zárnia az alternatív kiváltó okokat, például a gyógyszer mellékhatásokat, a depressziót, a prosztata rendellenességeket vagy a cukorbetegséget.
- Az ED-vel (pl. alfa-blokkolók) vagy anorgazmiával (pl. SSRI-k) összefüggésbe hozható gyógyszereket abba kell hagyni.
- A dopaminerg terápiának negatív és pozitív hatásai lehetnek.
- Sildenafil hatásos (A)
- Más foszfodiészteráz-5 gátlókat nem vizsgáltak PD-ben RCT-vel
- A papaverin vagy alprostadil intrakavernózus injekciói megfontolhatók kiválasztott betegeknél.
- Pénisz implantátum beültetés bizonyos betegeknél szóba jön (az urológiai irányelvek betartása mellett)

Depresszió

A depresszió patofiziológiája a Parkinson-kórban összetett és valószínűleg jelentősen eltér a nem Parkinson-kóros betegektől, ami tükrözi a Parkinson-kórban széles körben jelen lévő agytörzsi és agykérgi patológiát, számos neurotranszmitter, köztük a dopaminerg, szerotonerg és noradrenerg rendszerek érintettségét. Ezért az általános pszichiátriában alkalmazott kezelések nem biztos, hogy hasonlóan hatékonyak PK-ban.

A depresszió a betegek mintegy 40%-ánál fordul elő, és az életminőség egyik fő meghatározója.

Kevés vizsgálat áll rendelkezésre, és a vizsgálatokban vállalt kezelés hossza túl rövid; komoly metodikai és mindennapi nehézséget jelent a komorbid major depresszió vagy disztímia-anxietás szindróma jelenléte, esetleg a ciklotím háttér jelentős hangulati ingadozásokkal.

- Levodopa. A krónikus levodopa depresszióra gyakorolt hatásáról Parkinson-kórban nincsenek vizsgálatok, de esettanulmányok alapján átmenetileg javíthatja a hangulati zavarokat.
- Pramipexol (A szint). Egy kis, 8 hónapos vizsgálatban javulást tapasztaltak pergolid és pramipexol

hatására. Egy metaanalízis a pramipexol antidepresszáns hatását sugallta Parkinson-kórban, amit egy placebo kontrollált vizsgálat is megerősített, ahol a javulás nagy része inkább közvetlen antidepresszáns, mint motoros hatásnak volt tulajdonítható (A szint).

- Rotigotin valószínűleg nem hatásos a depresszív tünetek kezelésére. Egy vizsgálatban a rotigotint negatív eredményekkel és bizonyos hatásokkal értékelték az elsődleges hatékonysági elemzésben és a post hoc elemzésekben; a hatékonysági következtetés "valószínűleg nem hatékony".
- MAO-B gátlókkal kapcsolatban (selegiline, rasagiline) nem áll rendelkezésre elegendő adat.
- Triciklikus antidepresszánsok: Egy placebo-kontrollált vizsgálat javulást mutatott a nortriptilin hatására, egy másik pedig a desipramin és a citalopram hatására. Egy 52 beteggel végzett placebo-kontrollált vizsgálat a nortriptilint találta hatásosnak, a paroxetint azonban nem. Az amitriptilinre nincs elegendő evidencia. Figyelembe kell venni a tipikus antimuszkarinikus mellékhatásokat, például szájszárazságot, székrekedést, vizeletvisszatartást és hiperhidrózist. Továbbá, demencia esetén gyakran hozzájárulhat pszichózishoz, szedációhoz és nappali álomossághoz, valamint kognitív diszfunkcióhoz vagy delíriumhoz. Túladagolás esetén figyelembe kell venni a halálozás kockázatát. A TCA-kat óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknek, akiknek a kórtörténetében vizelet-visszatartás, zártzúgú glaukóma, emelkedett intraokuláris nyomás, kardiovaszkuláris rendellenességek és kognitív diszfunkció szerepel. Az összes antidepresszáns közül a rendelkezésre álló adatok azt jelzik, hogy a TCA-k és a citalopram nagyobb dózisban fokozott kockázatot jelentenek a QT-intervallum megnyúlására. A TCA-k a MAO-B gátlók hatását megnyújthatják.
- Szelektív szerotonin visszavétel gátlók alkalmazása: fluoxetin (B szint), citalopram (B. szint, más forrásban nem elégséges evidencia), Sertralin (nem elégséges evidencia). A legtöbb vizsgálat kicsi és rövid távú volt, és ezért nem lehet határozott következtetéseket levonni. A nem kontrollált vizsgálatokban az SSRI-k előnyösnek bizonyultak. A placebo-kontrollált vizsgálatokban azonban egyetlen SSRI (paroxetin, citalopram, sertralin és fluoxetin) hatékonysága sem bizonyult egyértelműen bizonyítottnak, ami a vizsgálati tervnek és a placebo-nál tapasztalt nagy hatásméreteknek tudható be. Az SSRI-k a betegek legfeljebb 5%-ánál ronthatják a Parkinson-kóros tremort, és esetenként ronthatják a parkinsonizmust. Továbbá a citalopram 60 évesnél idősebb betegeknek 20 mg-nál nagyobb napi adagok alkalmazásakor a korrigált QT-intervallum (QTc) meghosszabbodásának kockázatát hordozza magában, így ilyen körülmények között "speciális megfigyelés" ajánlott rendszeres elektrokardiográfiás monitorozással. Az SSRI-kezeléssel összefüggésbe hozható a hiponatrémia, különösen alacsony testtömegű és egyidejűleg diuretikumokat szedő időseknél, ami feltehetően a nem megfelelő antidiuretikus hormon szindróma kialakulásának következménye.
- Szelektív szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók: A venlafaxint és a paroxetint placeboval hasonlították össze a Parkinson-kór depresszió kezelésében. Mindkét aktív csoport hatásos volt 1 magas színvonalú vizsgálatban; a gyakorlati következtetések szerint a venlafaxin "klinikailag hasznos" a Parkinson-kór depressziós tüneteinek kezelésére. (A szint)
- Kognitív magatartásterápia (CBT). A CBT-t egy magas színvonalú pozitív vizsgálatban értékelték. Az e területen végzett valamennyi tanulmány azonban elkerülhetetlen torzítási kockázatot hordoz magában, mivel a kettős vak elrendezés nem lehetséges.

Apátia

Az apátia az érdeklődés, a lelkesedés vagy a motiváció hiányát jelenti. Az apátia gyakran akadályozza a PK tüneteinek hatékony kezelését, mivel az apatikus emberek kevésbé hajlandóak olyan dolgokat tenni, mint a testmozgás és a gyógyszeres kezelési ütemterv betartása. Az apátia nem azonos a depresszióval. Bizonyos esetekben az apátia egy depressziós zavar része, de a kognitív hanyatlással is összefügghet.

A dopaminerg és kolinerger denervációról úgy véljük fontos szerepet játszanak a PK-hoz kapcsolódó apátiában. Az apátia frusztráló lehet a betegek, a gondozók és a szeretteik számára.

- Szubtalamikus stimuláció bizonyos betegeknek apátiát tud kiváltani a dopaminerg gyógyszer-redukció és/vagy a stimuláció hatására. A stimulációs paraméterek változtatása, vagy DA add-on/dózisemelés jótékony lehet. Piribendil az STN DBS kezelés mellett kialakult apátia kezelésére hatékony (B evidencia)
- Rotigotin valószínűleg nem hatásos az apátia kezelésére (C evidencia)
- Amennyiben a DA megvonási tünetegyüttes része, úgy óvatos DA visszaállítás javasolható
- Rivasztigmin valószínűleg hatékony az apátia kezelésére (C evidencia). Azonban a remegés súlyosbodása

előfordulhat néhány kolinészteráz-gátlóval kezelt betegnél.

Szorongás

- A PK-hoz kapcsolódó szorongás vizsgálatára nem található randomizált kontrollált vizsgálat.
- A depresszió kezelésére használt eljárások egy része a szorongásra is kedvezően hathat.
- Ha a szorongás OFF időszakban jelentkezik vagy súlyosbodik (nem-motoros fluktuáció része), úgy a dopaminerg gyógyszerelés optimalizációja, szükség esetén eszközös kezelés alkalmazása hatékony lehet.

Impulzus kontroll zavar

Az ICD tünetek közé tartozik a nagymértékű kontrollálhatatlan evés, szexuális aktivitás kényszeres fokozódása, kóros gyakoriságú vásárlási magatartás, kóros mértékű szerencsejáték, céltalan pakolás vagy eszközök kezelése, céltalan internetezés, illetve a korábbiakhoz képest megváltozott bármely magatartás, amely kényszer jelleget mutat. Bármely dopaminerg terápia lehetséges velejárója, azonban a leggyakrabban (főleg a magas dózisu) DA adása mellett alakul ki, illetve többszörös kombinációs kezelés mellett (pl. DA és MAO-B gátlók). Azonban bármely dopaminerg gyógyszer kiválthatja, így minden orvos-beteg találkozás során szükséges az ICD tüneteire rákérdezni.

A betegek egy része az impulzus kontroll problémákat negálja, letagadja vagy a probléma mértékét lekicsinyíti. Éppen ezért a legtöbb antiparkinson gyógyszer alkalmazási előirata felhívja a figyelmet arra, hogy nemcsak a beteget, hanem a hozzátartozóit / gondozóit is figyelmeztetni kell az ICD tünetek lehetséges kialakulására.

Az ICD tünetek piknikus fiatalabb férfiaknál gyakoribbak, de bármely addikció előfordulása fokozott előfordulási hajlamra utalhat.

- Amantadinnal történt vizsgálat céltalan pakolási magatartás esetén.
- Az dopaminerg terápia racionalizálása
- Az alkalmazott dopamin agonista fokozatos csökkentése, szükség esetén levodopa monoterápiára váltás
- Bizonyos esetekben atípusos antipszichotikum adagolása
- Mély agyi stimuláció mellett az antiparkinson gyógyszerelés csökkenthető, ami a legtöbb esetben az ICD tünetek javulását eredményezi, azonban nincs magas szintű evidencia a DBS kezelés hatékonyságára ICD tünetekre vonatkozóan.
- Naltrexon, egy opioid antagonist. Egy új magas színvonalú vizsgálat értékelte a naltrexont PK-hoz társuló ICD kezelésére, azonban nem bizonyult eredményesnek..
- A kognitív viselkedésterápiát 1 alacsony színvonalú, pozitív vizsgálatban értékelték, a hatékonyságra vonatkozó következtetés: "valószínűleg hatásos" (C szint)

Dopamin diszregulációs szindróma (DDS)

Főleg a gyorsan ható levodopa és a rövid hatású dopamin agonista kezelés során figyelhető meg túlzott dopaminerg gyógyszereszedés. DDS esetében a betegk egy része jóleső érzést ír le a túlzott gyógyszereszedés mellett. A túlzott gyógyszereszedést a nagy fokú diszkinézia ellenére is folytatja a beteg, ami általában súlyos szociális, környezeti konfliktushoz vezethet. Egyfajta gyógyszer-addikciónak is tekinthető.

- A dopaminerg kezelés optimalizálása
- Kognitív magatartásterápia
- Alkalmasság esetén a mély agyi stimuláció segíthet.

Parkinson kór demencia (major neurokognitív zavar Parkinson-kórban)

Demencia a Parkinson kórban (PDD) általában hosszabb betegségtartamot követően jelentkezik.

- Rivasztigmin. A PDD kezelésére a centrális kolinészteráz gátlók hatásosak lehetnek. Mind a rivasztigmin kapszula, mind a tapasz egyformán jól tolerálható és biztonságos PK-ban. A Parkinson-kórban észlelt demencia kezelésére végzett vizsgálatokban az aktív karok esetében előnyökről számoltak be, és egy nemrégiben végzett, a korábban áttekintett tanulmányokat is tartalmazó metaanalízis kimutatta, hogy a kolinészteráz-gátlók enyhén javítják a globális benyomást és a kognitív funkciókat (A szint).
- Donepezil: nincs elegendő bizonyíték a hatékonyságára. A donepezilnek a Parkinson-kórban előforduló demencia kezelésére történő alkalmazásáról szóló új, magas színvonalú vizsgálat negatív volt a fő végpontok tekintetében.

Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban

- Rivasztigmin. Egy jó minőségű, negatív vizsgálat alapján, amely bizonyos tendenciaszerű hatásokat és némi előnyöket mutatott a rivasztigmin karban a placebóval összehasonlítva, valamint más RCT-k hiánya alapján "nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték" a rivasztigmin hatékonyságára enyhe NCD kezelésére Parkinson-kórban.
- Rasagiline. Egy pozitív, gyenge minőségű, feltáró vizsgálatban és 1 negatív, jó minőségű vizsgálatban értékelték. Ezért "nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték" a rasagiline hatékonyságára vonatkozóan enyhe NCD kezelésére Parkinson-kórban.
- A bal dorzolaterális prefrontális kéreg feletti aktív transzkraniális egyenáramú ingerlés egy alacsony minőségű vizsgálatban pozitív eredményt mutatott, azonban metodikai gondok és a hosszú távú követés hiánya miatt "nem elegendő bizonyíték" ezen eljárás használatára enyhe NCD kezelésére.
- Egy alacsony színvonalú, feltáró vizsgálatban a kognitív rehabilitációt vizsgálták a kognitív károsodás javítása érdekében. A vizsgálat feltáró jellege és a kis mintanagyság miatt a hatékonyságra nem lehet érdemi következtetéseket levonni.

Fatigue (kóros mértékű fáradékonyság)

Kóros mértékű fáradtság, mély fáradtságérzet, amely pihenéssel sem javul. A PK-ban szenvedők mintegy fele számol be arról, hogy a fáradtság komoly problémát jelent, és egyharmaduk szerint ez a leginkább fogyatékoságot okozó tünet. Két formája van a fizikai fáradtság, pl. mély fáradtság vagy kimerültség érzése és a mentális fáradtság, amely megnehezíti a koncentrációt. A fatigue arra készítheti az embereket, hogy csökkentsék a munkával töltött idejüket vagy nyugdíjba vonuljanak, vagy kerüljék a társadalmi tevékenységeket.

- A rasagilint egyetlen pozitív, kisméretű, alacsony minőségű vizsgálatban értékelték, és "hatásosnak" minősítették a Parkinson-kórban jelentkező fáradtság kezelésére. (B szint)
- Methylphenidate (nincs elegendő bizonyíték a hatékonyságra vonatkozóan)
- Modafinil (nincs elegendő bizonyíték a hatékonyságra vonatkozóan)
- Akupunktúra (nincs elegendő bizonyíték a hatékonyságra vonatkozóan)

Fájdalom

- Ha a fájdalom a rigor és OFF tünettán része, úgy a dopaminerg gyógyszerelés optimalizálásával érhetünk el javulást.
- Oxycodon klinikailag kipróbálható, azonban specifikusan a PK populációra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre
- Rotigotin valószínűleg nem hatékony

Sürgősségi állapotok kezelése Parkinson kórban**Akinetikus krízis:**

Az antiparkinson terápia hatásának hirtelen elmaradása, amely miatt a motoros, nem–motoros és autonóm tünettán hirtelen romlása alakul ki. Kialakulásában a gyógyszer bevitel elmaradása, gyógyszerfelszívódási zavar (ileusz, hasmenés, gasztroenteritisz), a gyomorürülés zavarai, neuroleptikumok adása játszhat szerepet, de lehetnek nem specifikus okok is: dehidráció, fertőzések, traumák, operációk.

Speciális terápia nem ismert. Javasolt osztályos felvétel és az autonóm paraméterek monitorozása, illetve szükség esetén intenzív osztályos ellátás. A labor paraméterek között a kreatin-kináz és a májfunkció ellenőrzése is javasolt. A rendelkezésre álló levodopa készítményeket kell alkalmazni, szükség szerint nazogasztrikus szondán keresztül. Lehetséges a transzdermális rotigotin alkalmazása, amantadin infúzió vagy apomorfín injekció adása is.

Pszichózis

Általában másodlagosan gyógyszer vagy egyéb betegség idézi elő, de a Parkinson-kórhoz társuló demencia részjelensége is lehet.

- A kiváltó tényezők ellenőrzése: fertőzések és anyagcserezavarok, folyadék/elektrolit egyensúly és alvászavarok kezelése. Pszichózis esetén minden esetben javasolt metabolikus zavar, infekció irányú vizsgálatokat végezni. (A szint)
- A polifarmácia csökkentése. A nem szükséges, nagy kolinerg hatással rendelkező gyógyszerek használata átgondolandó (pl. oxybutynin), antikolinerg antidepresszánsok csökkentése/elhagyása és anxiolitikumok/szedatívumok csökkentése/elhagyása (C szint)

- Magas pszichotikus potenciálú antiparkinson gyógyszerek elhagyása vagy dózisének a csökkentése. Lehetséges szereppel bíró gyógyszerek:
 - o antikolinerg szerek,
 - o amantadin,
 - o MAO-B inhibitorok,
 - o dopamin agonisták és
 - o levodopa készítmények.
- Nem provokált pszichotikus tünetek esetében, a fenti sorrendben a gyógyszerek elhagyása vagy dózis csökkentése szükséges. Levodopa monoterápia esetén a pszichotikus tünetek enyhülése várható a betegek egy részében. Figyelni kell a csökkentési sebességre DA megvonási szindróma, illetve akinetikus krízis elkerülése érdekében.
- A Parkinson ellenes gyógyszerek dózisének csökkentése olyan szintre, amely a pszichotikus tünetek megszűnéséhez vezet miközben fenntartja a megfelelő tüneti motoros kontrollt, nem mindig kivitelezhető, és ilyen esetekben az antipszichotikus terápia megkezdése szükségessé válik.
- Atípusos antipszichotikumok hozzáadása: clozapine (A szint) (megfigyelést igényel). A quetiapine esetleg hasznos lehet (GL). Az olanzapin (A szint), a risperidon (C szint) és az aripripriazol (GL) ronthatja a parkinsonizmust. A tipikus antipszichotikumok nem használhatók, mert rontják a parkinsonizmust.
- Azonnali hatás eléréséhez intravénás benzodiazepine kipróbálható (pl. clonazepam)
- Ezekkel a szerekkel kapcsolatos placebo kontrollált vizsgálatok nem egyértelműek, de több alacsonyabb szintű vizsgálat nem talált különbséget a clozapine és a quetiapine között).
- A clozapine egyértelműen hatékony és törzskönyvi indikációval rendelkezik Parkinson-kórhoz társuló pszichotikus állapotok kezelésére, azonban speciális monitorizálást igényel.
- A quetiapine-ről nem állnak rendelkezésre jó minőségű RCT-k a Parkinson-kór pszichózisának kezelésére. Mindazonáltal a quetiapine hasonlóan hatásos volt, mint a clozapine egy olyan clozapinnal kontrollált vizsgálatban, amelyben nem volt placebo kar. Ezért a gyakorlati implikáció "valószínűleg hasznos" a Parkinson-kórban jelentkező pszichózis kezelésére.
- A pimavanserin, egy szelektív szerotonin 5-HT_{2A} inverz agonista a dopaminerg, adrenerg, hisztaminerg vagy muszkarin affinitás nélkül, két RCT vizsgálatban került értékelésre. Bár a nagyobb, magas színvonalú vizsgálat pozitív eredményt mutatott az antipszichotikus hatékonyság tekintetében, a kisebb, alacsony színvonalú vizsgálat negatív eredményt jelentett az elsődleges antipszichotikus végpont tekintetében, bár az aktív karban több jelentős antipszichotikus hatás is volt. Ezért a pimavanserin rövid távon, 6 hétig "hatásosnak" tekinthető a Parkinson-kórban előforduló pszichózis kezelésére. Az USA-ban pimavanserin törzskönyvezett a Parkinson-kór melletti pszichózis kezelésére, míg az Európai Unió területén nem rendelkezik ilyen indikációs körrel.
- Általában minden atípusos antipszichotikumot nagy körültekintéssel kell alkalmazni demens, pszichózisban szenvedő betegeknél, mivel a mellékhatások kockázata magában foglalja az eséseket, a kognitív állapot romlását, a tüdőgyulladást, a kardiovaszkuláris hatásokat, a stroke-ot és a fokozott mortalitási kockázatot.
- Centrális kolinészteráz gátlók szintén hatásosak lehetnek a pszichotikus tünetek kezelésére (dopaminerg terápia racionalizálását követően). A rivasztigmin hatásos (A szint), míg a donepezil esetén nincs elegendő evidencia. Mind a két szer használata ebben az esetben indikáción kívüli!

Dopamin agonista megvonási szindróma (DAWS).

DAWS előfordulását jelentették dopamin-agonista gyógyszerekkel kapcsolatban. Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a terápia abbahagyása esetén a DA dózisének fokozatosan kell csökkenteni. Korlátozott számú adat alapján az impulzuskontroll-zavarokban szenvedő betegek, valamint a magasabb napi dopamin-agonista dózist és/vagy magasabb kumulatív dopamin-agonista dózist kapó betegek esetében fokozott lehet a DAWS kialakulásának a kockázata.

A megvonási tünetek közé tartozik az apátia, a szorongás, a depresszió, a fáradtságérzés, az izzadás, valamint a fájdalom, és ezek nem befolyásolhatók levodopával.

A fokozatos dóziscsökkentés megkezdése és a gyógyszer leállítása előtt a betegeket tájékoztatni kell az esetleges megvonási tünetekről. A betegeket monitorozni kell a dóziscsökkentés és a leállítás ideje alatt egyaránt.

Súlyos és/vagy perzisztáló megvonási tünetek esetén megfontolandó a DA esetleges átmeneti újbóli alkalmazása a legalacsonyabb hatásos dózis adásával.

Nem farmakológiai kezelési lehetőségek

Fizioterápia és mozgásterápia

A nem farmakológiai kezelések alapvetően a Parkinson-kór gyógyszeres és idegsebészeti kezeléseit egészítik ki. Annak ellenére, hogy számos tanulmány vizsgálta a mozgásterápia hatékonyságát, ezen vizsgálatok minősége alacsonyabb a farmakológiai és idegsebészeti intervenciós vizsgálatokhoz képest. Kevés tanulmány meríti ki a randomizált, megfelelően kontrollált kritériumokat. Ez részben a tervezésben rejlő tényezők miatt van így, például a betegek kettős vak kezelésének a hiánya, az alkalmazott összehasonlító csoportok jellege (általában 2 "aktív" csoport kerül összehasonlításra kontrollcsoport helyett). Az IPMDS irányelvvel összhangban ezen vizsgálatokat alapvetően három kategóriára lehet osztani:

1. fizioterápia,
2. mozgás stratégia tréning, amelyet
 - a. gyakorlat-alapú és
 - b. technológia-alapú esés-megelőzésre oszthatunk, és
3. formalizált gyakorlatok.

Fizioterápiás tanulmányok.

Ezek a fizioterápiás technikák széles skáláját foglalják magukban, köztük a futópádon végzett, aerobic, erősítő és nyújtó gyakorlatokat. Az aktív összehasonlító csoporttal szemben pozitív eredményeket mutató, magas színvonalú tanulmányok közé tartoztak azok a vizsgálatok, amelyek 2 beavatkozást hasonlítottak össze. Három vizsgálatban a multidiszciplináris fekvőbeteg keretek között végzett fizioterápiát a "hagyományos" fizioterápiával, a futópados fizioterápiát a nyújtással és a progresszív ellenállási gyakorlatokat a módosított fitness-edzéssel szemben. Ezek a magas színvonalú tanulmányok szignifikánsan pozitív eredményt mutattak a kiindulási értékkel és a másik beavatkozással összehasonlítva, azonban egyikben sem volt kontrollcsoport.

Ezek a stratégiák általában javítják a PK motoros tüneteit a kiindulási állapothoz képest. Továbbra is számos tisztázandó kérdés merül fel a PK-ban alkalmazható legjobb fizioterápiás formát illetően, beleértve a gyakoriságot, az intenzitást, az időtartamot és a helyszínt (például otthoni vagy csoportos). Számos metaanalízist végeztek a különböző fizioterápiás technikák összehasonlításáról, azonban a következtetések nem meggyőzőek.

Ajánlás50

A fizioterápia a PK motoros tüneteinek adjuváns kezelésére alkalmazható. Fiziko- és mozgásterápiát a vonatkozó irányelvek alapján kell végezni. (B szint)

Gyakorlat-alapú mozgás stratégia tréning

Ebben a csoportban a mozgás-alapú technikák, mint például a jelzések (cueing), a Parkinson-kórban bekövetkező esések csökkentésének eszközeként szolgálnak. Egy magas színvonalú vizsgálat létezik, amely az egyensúlyi és erőnléti edzés "minimálisan felügyelt" gyakorlatait alkalmazta a "szokásos módszerrel" szemben, de negatív volt az esések megelőzése szempontjából. A gyengébb minőségű, többek között a "nagy kihívást jelentő egyensúlyi program", a kettős feladatot tartalmazó egyensúlyi tréning a kar-gyakorlatokkal szemben, és a "globális testtartás-oktatás" módszer a beavatkozás nélküli módszerrel szemben, összességében pozitív eredményt hozott az esések csökkentésében.

Ajánlás51

Az esések megelőzésére a gyakorlat alapú mozgás-stratégiai fejlesztéseket is kell alkalmazni. (C szint)

Technológia-alapú mozgás stratégia tréning

A mozgás stratégiai tréninghez különböző technológiai alapú beavatkozásokat alkalmaztak. Egy magas színvonalú vizsgálatban a futópaddal kombinált virtuális valóság hatását vizsgálták, amely csökkentette az eséseket a futópaddal kombinált edzéshez képest. Egy alacsonyabb színvonalú vizsgálat, amelyben egy avatárral ellátott

gamepadot használtak, pozitívan hatott a fizioterápiához képest. Egy gyengébb minőségű vizsgálat, amely egy otthoni virtuális valóság eszközt értékelt az otthoni hagyományos egyensúly-gyakorlatokkal szemben, mindkét csoportban pozitív volt. Ezzel szemben 2 magas színvonalú vizsgálat negatív volt; az egyikben egy avatart használó készüléket használtak a hagyományos egyensúly-gyakorlatokkal szemben, a másikban pedig robotizált járásgyakorlatot értékelt az egyensúly-gyakorlatokkal szemben. Az egyéb értékelt technológiák közé tartozott a okostelefonos biofeedback, "tánc-szoftver", cipőhöz adott vibrációs eszközök, amelyek összességében pozitív eredményeket mutattak mindkét csoportban, de mindegyik vizsgálat gyengébb minőségű volt. A technológia-alapú mozgás stratégiák valószínűleg hatásosak lehetnek a PK motoros tüneteinek enyhítésében.

Formalizált gyakorlatok

A tai chi-t két magas színvonalú tanulmányban értékelték, ellentmondásos eredményekkel. A power jógával kapcsolatban pedig két pozitív, de gyenge minőségű tanulmányt közölt ugyanaz a munkacsoport. A táncot is alkalmazták beavatkozásként, és bár az eredmények pozitívak az aktív összehasonlításhoz képest a különböző tánc módszerek, köztük a tangó és az ír tánc esetében, a vizsgálatok alacsony minőségűek. A tangót a normál testmozgással szemben értékelő egyik alacsony színvonalú vizsgálat eredménye pedig negatív volt.

A formalizált minta gyakorlatokat értékelő tanulmányok eredményei ellentmondásosak voltak, így a hatékonyságra vonatkozó következtetés nem vonható le, azonban a klinikai gyakorlatban alkalmazásuk hasznos lehet.

Segédeszközök

Segédeszközök használatával a járáskészség javítható és a testtartási instabilitás okozta esések egy része megelőzhető. Mivel az audiovizuális stimulusok segíthetnek a járás alatti lefagyások leküzdésében, a lefagyással járó állapotok megelőzésére vagy kezelésére audiovizuális stimulust alkalmazó segédeszközök is kipróbálhatók.

Repetitív transzkraniális mágneses stimuláció

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) egy olyan nem-invazív eljárás, ami nagy térerejű elektromágneses tér segítségével képes az agyvelőt ingerelni és modulálni. Az rTMS alkalmazásakor rövid idő alatt több száz vagy ezer elektromágneses impulzust generálunk, ami neuromodulációs hatást eredményez. Az rTMS egyaránt alkalmazható diagnosztikai, kutatási és terápiás eszközként is.

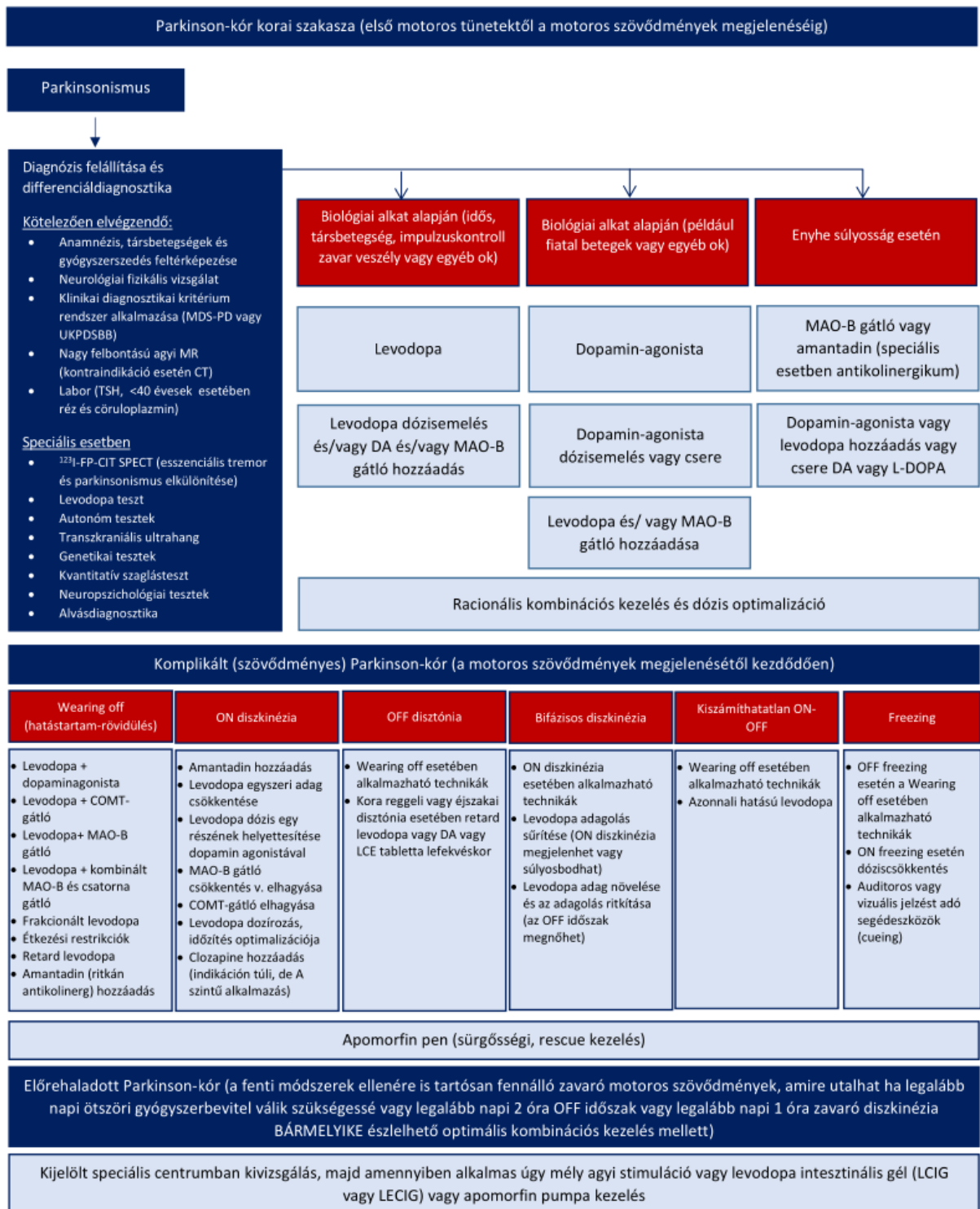
Ajánlás55

A magas frekvenciájú kétoldali primer motoros kérgi rTMS kezelés a Parkinson-kór motoros tüneteinek kiegészítő kezelésére, míg a magas frekvenciájú bal oldali DLPFC rTMS kezelés a Parkinson-kórhoz társuló depresszió kezelésére alkalmazható [92], [93]. (B szint)

Az rTMS kezelés motoros komplikációkra gyakorolt hatását elegendő evidencia hiányában nem lehet megítélni. Az rTMS kezelés hosszú távú hatékonyságának időtartama szintén nem ismert.

Az ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):

1. ábra. A Parkinson-kór kezelési algoritmusa.



JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az 1-es progresszivitású ellátóhely

- PK diagnózisának felállítása
- Korai, stabil és gyógyszeres kezeléssel menedzselhető szövödményes PK kezelése
- Előrehaladott PK Parkinson Centrumba referálása
- Eszközös kezelésben részesülő betegek kezelésében segédkezés
- Atípusos kórformák referálása

A 2-es progresszivitású ellátóhely

- PK diagnózisának felállítása
- Korai, stabil és gyógyszeres kezeléssel menedzselhető szövödményes PK kezelése
- Előrehaladott PK Parkinson Centrumba referálása
- Eszközös kezelésben részesülő betegek kezelésében segédkezés

Parkinson Centrum

- Teljeskörű kivizsgálás, az atípusos kórformákat és ritka mozgászavarokat is beleértve
- PK differenciáldiagnosztika teljes körben elérhető
- Mély agyi stimuláció kivizsgálás, beállítás és gondozás
- Levodopa intesztinális gél kezelés kivizsgálás, beállítás és gondozás
- Apomorfín pen és pumpa kivizsgálás, beállítás és gondozás
- Specializált Parkinson növények elérhetők
- Teljeskörű neuropszichológiai kivizsgálás elérhető
- Az eszközös kezelés meghibásodásakor azonnali segítségnyújtásra való elérhetőség/készenlét

Részleges Parkinson Centrum

- Hasonló mint a Parkinson Centrum, azonban limitált az eszközös lehetőségek elérhetősége (pl. intesztinális gél kezelés elérhető, de mély agyi stimuláció már nem, vagy fordítva)

Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az 1-es progresszivitású ellátóhely

- PK diagnózisának felállításához szükséges képalkotó vizsgálatok (koponya MR, speciális esetekben koponya CT) elérhetők konzílium útján
- PK kezelése és gondozása során szükséges neuropszichológiai vizsgálatok elérhetők helyben vagy konzílium útján
- PK kezelése és gondozása során szükséges autonóm vizsgálatok elérhetők helyben vagy konzílium útján

A 2-es progresszivitású ellátóhely

- PK diagnózisának felállításához szükséges képalkotó vizsgálatok (koponya MR, speciális esetekben koponya CT) elérhetők helyben vagy konzílium útján
- PK diagnózisának felállításához és differenciál-diagnosztikájához szükséges genetikai vizsgálatok (elérhetők helyben vagy konzílium útján)
- PK kezelése és gondozása során szükséges neuropszichológiai vizsgálatok elérhetők helyben vagy konzílium útján
- PK kezelése és gondozása során szükséges autonóm vizsgálatok elérhetők helyben vagy konzílium útján

Parkinson Centrum

- PK diagnózisának felállításához szükséges képalkotó vizsgálatok (koponya MR, speciális esetekben koponya CT) elérhetők helyben vagy konzílium útján
- PK diagnózisának felállításához és differenciál-diagnosztikájához szükséges genetikai vizsgálatok (elérhetők helyben vagy konzílium útján)

- PK kezelése és gondozása során szükséges neuropszichológiai vizsgálatok elérhetők
- PK kezelése és gondozása során szükséges autonóm vizsgálatok elérhetők helyben vagy konzílium útján
- Mély agyi stimuláció kivizsgálás, beállítás és gondozási fleadatokhoz funkcionális idegsebészet elérhető helyben vagy konzílium útján
- Levodopa intesztinális gél kezelés kivizsgálás, beállítás és gondozás során szükséges gasztroenterológia elérhető helyben vagy konzílium útján
- Apomorfín pen és pumpa kivizsgálás, beállítás és gondozás
- Specializált Parkinson nővérek elérhetőek
- Teljeskörű neuropszichológiai kivizsgálás elérhető
- Multidiszciplináris team: mozgászavarok kezelésére specializált neurológusok, neuropszichológusok, pszichiáterek és funkcionális idegsebészet
- Az eszközös kezelési lehetőségek teljeskörű személyi és tárgyi feltételei adottak
- Az eszközös kezelés meghibásodásakor azonnali segítségnyújtásra való elérhetőség/készenlét

Részleges Parkinson Centrum

- Hasonló mint a Parkinson Centrum, azonban limitált az eszközös lehetőségek elérhetősége (pl. intesztinális gél kezelés elérhető, de mély agyi stimuláció már nem, vagy fordítva)

Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A PK nemzetgazdasági hatása jelentős, hiszen az esetenként évtizedeken át tartó gyógyszeres és műtéti kezelések mellett a munkaképesség és az önellátás elvesztésének az indirekt hatásai is nagymértékűek lehetnek nemcsak a család, hanem a társadalom szempontjából.

Az orvosi tájékoztatás egyik fontos eleme kell, hogy legyen a betegek személyre szabott módon kapjanak felvilágosítást a betegsükről, a kezelési lehetőségekről.

A betegek és gondozóik tájékoztatása a betegségről, a betegség lefolyásáról, illetve a gyógyszeres és eszközös kezeléseik tulajdonságairól és elérhetőségéről szükséges az optimális terápiás hatás elérésére. A betegek és gondozóik által alapított és fenntartott beteggyesületek szintén jelentős szerepet játszanak a betegséggel kapcsolatos információcserében.

A betegek optimális kezelését jelentősen hátráltatja a korlátozottan elérhető rehabilitáció, fizioterápia, illetve szükség esetén logopédiai fejlesztés.

Alkalmazást segítő dokumentumok listája

Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készült betegtájékoztató és oktatási anyag.

Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. skála. Hoehn-Yahr Skála (HYS).
2. skála. Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS).
3. skála. MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS).
4. skála. Parkinson-kór Kompozit Skála (PDCS).
5. skála. Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála (UdysRS).
6. skála. Hauser-féle betegnapló.
7. skála. Epworth Aluszékonyság Skála (ESS).
8. skála. Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39 és PDQ-8).
9. skála. Schwab-England Skála (SES).
10. skála. Beck Depresszió Kérdőív (BDI).
11. skála. Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skála (MADRS).

12. skála. Hamilton Szorongás Skála.
13. skála. Parkinson Szorongás Skála.
14. skála. Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.
15. skála. Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III és a mini-Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.
16. skála. Montreal Kognitív Felmérés.

Táblázatok

1. táblázat. A Parkinson-kór főbb motoros tünetei.
2. táblázat. A Parkinson-kór leggyakrabban leírt nem-motoros tünetei, amelyek a betegség természetes lefolyására vezethetők vissza vagy pedig a terápiával kapcsolatosak.
3. táblázat. Az Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank kritériumai a Parkinson-kór diagnózisának felállításához
4. táblázat. A Mozgászavar Társaság PK (MDS-PD) kritériumrendszere
5. táblázat. A Lewy-testes demencia (DLB) kritériumai
6. táblázat. A progresszív szupranukleáris parézis (PSP) diagnosztikai kritériumai.
7. táblázat. A kortikobazális szindróma (CBS) diagnosztikai kritériumai.
8. táblázat. A multiszipitómás atrófia (MSA) kritériumai.
9. táblázat. Gyógyszer-indukált parkinsonizmust okozó gyógyszerek.
10. táblázat. Kivizsgálási algoritmus PK esetén.
11. táblázat. A fontosabb neuropszichológiai tesztek határértékei Parkinson-kórban a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar szűréséhez.
12. táblázat. Parkinson-kór gyógyszeres kezelési lehetőségei
13. táblázat. Rasagiline alkalmazása.
14. táblázat. A safinamide alkalmazása.
15. táblázat. Az antikolinerg gyógyszerek alkalmazása.
16. táblázat. Antikolinerg Rizikó Skála és a fontosabb gyógyszerek antikolinerg potenciáljának felmérése.
17. táblázat. Az amantadin alkalmazása.
18. táblázat. A ropinirol alkalmazása.
19. táblázat. A pramipexol alkalmazása.
20. táblázat. A rotigotin alkalmazása.
21. táblázat. Az apomorfin alkalmazása.
22. táblázat. Az levodopa/benserazide alkalmazása.
23. táblázat. Farmakokinetikai különbségek a különböző levodopa/benserazide formulák között.
24. táblázat. Az entecapone kezelés.
25. táblázat. Az opicapone kezelés.
26. táblázat. A legfontosabb motoros és nem-motoros tünetek, amelyek a nem megfelelően kontrollált Parkinson-kór gyanúját vethetik fel (fontossági sorrendben).
27. táblázat. A motoros komplikációk pragmatikus megközelítése.
28. táblázat. Eszközös kezelések összehasonlítása előrehaladott Parkinson-kórban.
29. táblázat. Az LCIG kezelés alkalmazása.
30. táblázat. A LECIG kezelés alkalmazása.
31. táblázat. A apomorfin pumpa kezelés alkalmazása.

Algoritmusok, ábrák

1. ábra. A Parkinson-kór kezelési algoritmus.

A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok*Az ellátás megfelelőségének indikátorai.***Kimeneti indikátorok*****A terápiás hatékonyság mutatói***

A kezelés biztos klinikai hatékonyságát a munkaképes populációban a munkaképességnek a megőrzése, míg a többi beteg esetében az önellátási képességek megtartása jelenti. Korai időszakban megfelelő gyógyszeres kezeléssel szinte tünetmentes állapot érhető el minimális korlátozottsággal. **(MA, GL)** Előrehaladott Parkinson-kórban a mély agyi stimulátor beültetés, az intesztinális gél kezelés, illetve az apomorfin pumpa kezelés specializált centrumokban elérhető interdiszciplináris megközelítést igényel (GL).

Minőségi indikátorok

A jelen fejezetben bemutatandó minőségi kritériumok kidolgozása az Országos Kórházi Főigazgatóság Minőségirányítási Igazgatóság vezetőjével, Dr. Rác Klárával, történt egyeztetés eredménye. Az egyeztetéseken az MTPT részéről Prof. Dr. Klivényi Péter és Prof. Dr. Kovács Norbert, míg független szakértőként Dr. Szapáry László, vett részt. A minőségi mutatók az egyeztető felek teljes egyetértésén alapul.

Dokumentáció**Kezelési és gondozási dokumentáció**

Az ellátás minőségbiztosításának alapja

- 1./ a szakmai irányelvek és ajánlások alkalmazása,
- 2./ a gyógyszeres és egyéb kezelések alkalmazási előiratainak betartása. Az ellátás során a döntések minőségbiztosítását a rendszeres és pontos ellátási dokumentáció, az elvégzett vizsgálatok leletének archiválása, az esetleges mentális és egyéb pszichopatológiai tünetek neuropszichológiai és pszichometriai vizsgálattal történő rögzítése jelenti.

Az életminőség változása validált kérdőívvel (pl. PDQ-39) dokumentálható. **(SZV)**

Beteg dokumentáció

A PK ellátás interdiszciplináris jellege miatt az NNK hatályos rendelkezései, valamint az NEAK előírásainak figyelembevétele mellett az ellátás minőségének biztosítására az alábbi kiegészítő adatrögzítési módszerek javasoltak:

- 1./ beteg által vezetett papíralapú vagy digitális betegnapló
- 2./ betegségazonosító és elsősegély adatlap / betegkártya (magyar nyelvű)
- 3./ betegigazolvány utazáshoz mély agyi stimulátor esetén (angol nyelvű)

Compliance

A kezelés minőségileg legfontosabb szubjektív paramétere, egyben minőségi mutatója a beteg (és az orvos) együttműködési készsége. Ennek elemei az ellenőrzéseken történő részvétel, a gyógyszereszedés pontossága (EESZT alapján ellenőrizhető (RM)), az előírások (esetleges korlátozások) betartása, a kölcsönös és feltétlen bizalom. **(NN)**

Szakmailag javasolt minőségi indikátorok ismertetése

1. és 2. progresszivitási szinten a járóbeteg szakellátás minőségi mutatói

Megnevezés	Definíció	Számláló	Nevező
MDS-PD felvételének ellenőrzése	MDS-PD meglétének ellenőrzési aránya	Azon PK betegek száma, akiknél megtörtént az MDS-PD felvételének ellenőrzése	Összes kezelt PK beteg száma
MDS-PD felvétele	MDS-PD felvétel aránya	Azon MDS-PD kritériumok felvételében korábban nem részesült betegek száma, akiknél a szakorvos felvette az MDS-PD kritériumokat	Összes MDS-PD kritériumok felvételében korábban nem

			részesült PK betegek száma
Képalkotó diagnosztika ellenőrzése	Koponya MRI vizsgálat meglétének ellenőrzési aránya	Azon PK betegek száma, akiknél megtörtént a diagnózis felállításához szükséges koponya MRI vizsgálat meglétének ellenőrzése	Összes kezelt PK beteg száma
Képalkotó diagnosztika kérése	Koponya MRI vizsgálat kérés aránya annak hiányában	Azon koponya MRI vizsgálatban korábban nem részesült PK betegek száma, akiknél a szakorvos újonnan megkérte a koponya MRI vizsgálatot	Összes koponya MRI vizsgálatban korábban nem részesült PK betegek száma
Évente motoros állapotfelmérés	Az éves motoros állapotfelmérés aránya	Azon betegek száma, akiknél évente megtörténik a motoros-tüneteket értékelő MDS-UPDRS skála szerinti állapotfelmérés	Összes kezelt PK beteg száma
Évente nem-motoros állapotfelmérés	Az éves nem-motoros állapotfelmérés aránya	Azon betegek száma, akiknél évente megtörténik a nem motoros-tüneteket értékelő (pl. depresszió, szorongás) skála szerinti állapotfelmérés	Összes kezelt PK beteg száma
Eszközös terápia szükségességének felmérése	Betegek centrumba történő referálásának aránya a mély agyi stimuláció vagy pumpás kezelés szükségességének felmérése érdekében	A mély agyi stimuláció vagy pumpás kezelés szükségességének felmérése érdekében centrumba referált PK betegek száma	Összes kezelt PK beteg száma

3. szintű Parkinson Centrum és részleges Parkinson Centrum járóbeteg minőségi indikátorai

Megnevezés	Definíció	Számláló	Nevező
MDS-PD felvételének ellenőrzése	MDS-PD meglétének ellenőrzési aránya	Azon PK betegek száma, akiknél megtörtént az MDS-PD felvételének ellenőrzése	Összes kezelt PK beteg száma
MDS-PD felvétele	MDS-PD felvétel aránya	Azon MDS-PD kritériumok felvételében korábban nem részesült betegek száma, akiknél a szakorvos felvette az MDS-PD kritériumokat	Összes MDS-PD kritériumok felvételében korábban nem részesült PK betegek száma
Képalkotó diagnosztika ellenőrzése	Koponya MRI vizsgálat meglétének ellenőrzési aránya	Azon PK betegek száma, akiknél megtörtént a diagnózis felállításához szükséges koponya MRI vizsgálat meglétének ellenőrzése	Összes kezelt PK beteg száma
Képalkotó diagnosztika kérése	Koponya MRI vizsgálat kérés aránya annak hiányában	Azon koponya MRI vizsgálatban korábban nem részesült PK betegek száma,	Összes koponya MRI vizsgálatban

		akiknél a szakorvos újonnan megkérte a koponya MRI vizsgálatot	korábban nem részesült PK betegek száma
Évente motoros állapotfelmérés	Az éves motoros állapotfelmérés aránya	Azon betegek száma, akiknél évente megtörténik a motoros-tüneteket értékelő MDS-UPDRS skála szerinti állapotfelmérés	Összes kezelt PK beteg száma
Évente nem-motoros állapotfelmérés	Az éves nem-motoros állapotfelmérés aránya	Azon betegek száma, akiknél évente megtörténik a nem motoros-tüneteket értékelő (pl. depresszió, szorongás) skála szerinti állapotfelmérés	Összes kezelt PK beteg száma
Mély agyi stimuláció	Mély agyi stimuláció kezelés aránya	Mély agyi stimuláció kezelésben részesült PK betegek száma	Összes kezelt PK beteg száma
Intestinalis levodopa pumpa kezelés	Intestinalis levodopa pumpa kezelés aránya	Intestinalis levodopa pumpa kezelésben részesült PK betegek száma	Összes kezelt PK beteg száma
Apomorfin pumpa kezelés	Apomorfin pumpa kezelés aránya	Apomorfin pumpa kezelésben részesült PK betegek száma	Összes kezelt PK beteg száma
Mozgásnapló	Eszközös kezelésben részesülő PK betegek mozgásnapló vezetésének aránya	Azon PK betegek száma, akik évente legalább egyszer mozgásnaplót (pl. Hauser napló) vezettek	Összes eszközös kezelésben részesülő PK beteg száma
Eszközös kezelésben részesülők motoros állapotfelmérése	Az éves motoros állapotfelmérés aránya eszközös kezelésben részesülőknél	Azon eszközös kezelésben részesülő PK betegek száma, akiknél évente megtörténik a motoros-tüneteket értékelő skála (MDS-UPDRS) szerinti állapotfelmérés	Összes eszközös kezelésben részesülő PK beteg száma
Eszközös kezelésben részesülők nem-motoros állapotfelmérése	Az éves nem-motoros állapotfelmérés aránya eszközös kezelésben részesülőknél	Azon eszközös kezelésben részesülő betegek száma, akiknél évente megtörténik a nem motoros-tüneteket értékelő skála (pl. depresszió, szorongás) szerinti állapotfelmérés	Összes eszközös kezelésben részesülő PK beteg száma

Fekvőbeteg ellátás minőségi indikátorai (bármely szinten)

Megnevezés	Definíció	Számláló	Nevező
Neurológiai osztályra való kerülés időablaka	A betegek akut felvételekor az SBO által kért neurológiai konzílium és a beteg neurológiai osztályra való felvétele között eltelt átlagos idő	A betegek akut felvételekor az SBO által kért neurológiai konzílium és a beteg neurológiai osztályra való felvétele között eltelt összesített várakozási ideje	Összes akut felvett beteg száma

Átlagos ápolási idő	Akutan felvett betegek osztályon töltött napjainak átlaga	Akutan felvett betegek osztályon töltött napjainak száma	Összes akutan felvett beteg száma
Mortalitás bennfekvés alatt	Az osztályon tartózkodás során elhunytak aránya	Az osztályon tartózkodás során elhunytak száma	Összes PK beteg száma
Rehabilitációs ellátás akut fekvőbetegellátást követően	Akut fekvőbetegellátást követően rehabilitációban részesült betegek aránya	Akut fekvőbetegellátást követően rehabilitációban részesült betegek száma	Összes akut PK fekvőbeteg száma
Első kontroll vizsgálat megfelelése	Akut fekvőbetegellátást követően a hazabocsátást követő 90 napon belül megtörtént első kontroll-vizsgálat aránya	Azon PK betegek száma, akiknél a hazabocsátást követő 90 napon belül megtörtént az első kontroll-vizsgálat	Összes PK beteg száma

IRODALOM

- [1] TUDOR Munkacsoport, "Az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium szakmai irányelve a bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek fejlesztéséhez," *Egészségügyi Közlöny*, vol. 56, pp. 699–745, 2004.
- [2] N. Quinn, "Parkinsonism--recognition and differential diagnosis," *Bmj*, vol. 310, no. 6977, pp. 447–52, Feb. 1995.
- [3] R. B. Postuma *et al.*, "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 30, no. 12, pp. 1591–1601, Oct. 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [4] D. Bereczki, "The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690," *Park. Relat Disord*, vol. 16, no. 4, pp. 290–3, May 2010, doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.006.
- [5] Parkinson, James, *An essay on the shaking palsy*. 1817.
- [6] E. R. Dorsey, T. Sherer, M. S. Okun, and B. R. Bloem, "The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic," *J. Park. Dis.*, vol. 8, no. s1, pp. S3–S8, 2018, doi: 10.3233/JPD-181474.
- [7] P. Ylikotila, T. Tiirikka, J. S. Moilanen, H. Kääriäinen, R. Marttila, and K. Majamaa, "Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 21, no. 8, pp. 938–942, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.003.
- [8] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, and T. D. Steeves, "The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis," *Mov Disord*, vol. 29, no. 13, pp. 1583–90, Nov. 2014, doi: 10.1002/mds.25945.
- [9] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–2170, Nov. 2008, doi: 10.1002/mds.22340.
- [10] A. Albanese *et al.*, "Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 28, no. 7, pp. 863–873, Jun. 2013, doi: 10.1002/mds.25475.
- [11] D. Berg *et al.*, "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 30, no. 12, pp. 1600–1611, Oct. 2015, doi: 10.1002/mds.26431.
- [12] S. Heinzel *et al.*, "Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 34, no. 10, pp. 1464–1470, Oct. 2019, doi: 10.1002/mds.27802.
- [13] I. Litvan *et al.*, "Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 18, no. 5, pp. 467–486, May 2003, doi: 10.1002/mds.10459.
- [14] A. Berardelli *et al.*, "EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease," *Eur. J. Neurol.*, vol. 20, no. 1, pp. 16–34, Jan. 2013, doi: 10.1111/ene.12022.

- [15] I. G. McKeith *et al.*, “Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium,” *Neurology*, vol. 89, no. 1, pp. 88–100, Jul. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [16] G. U. Höglinger *et al.*, “Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 32, no. 6, pp. 853–864, Jun. 2017, doi: 10.1002/mds.26987.
- [17] M. J. Armstrong *et al.*, “Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration,” *Neurology*, vol. 80, no. 5, pp. 496–503, Jan. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
- [18] S. Gilman *et al.*, “Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy,” *Neurology*, vol. 71, no. 9, pp. 670–676, Aug. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- [19] J. J. Ferreira *et al.*, “Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson’s disease,” *Eur J Neurol*, vol. 20, no. 1, pp. 5–15, Jan. 2013, doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- [20] M. Horstink *et al.*, “Review of the therapeutic management of Parkinson’s disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson’s disease,” *Eur J Neurol*, vol. 13, no. 11, pp. 1186–202, Nov. 2006.
- [21] M. Horstink *et al.*, “Review of the therapeutic management of Parkinson’s disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson’s disease,” *Eur J Neurol*, vol. 13, no. 11, pp. 1170–85, Nov. 2006.
- [22] K. Seppi *et al.*, “The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson’s disease,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 26 Suppl 3, pp. S42–80, Oct. 2011, doi: 10.1002/mds.23884.
- [23] K. Seppi *et al.*, “Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson’s disease-an evidence-based medicine review,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 34, no. 2, pp. 180–198, Feb. 2019, doi: 10.1002/mds.27602.
- [24] S. H. Fox *et al.*, “International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson’s disease,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 33, no. 8, pp. 1248–1266, Aug. 2018, doi: 10.1002/mds.27372.
- [25] E. Hidasi, “A Parkinson-kór modern szemlélete [The up-to-date approach of parkinson’s disease],” *Lege Artis Med.*, vol. 20, no. 12, pp. 825–829, 2010.
- [26] L. G. Costa, T. B. Cole, K. Dao, Y.-C. Chang, J. Coburn, and J. M. Garrick, “Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 210, p. 107523, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107523.
- [27] A. Antonini *et al.*, “Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson’s disease: a multi-country Delphi-panel approach,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 34, no. 12, pp. 2063–2073, Dec. 2018, doi: 10.1080/03007995.2018.1502165.
- [28] R. S. Akhtar and M. B. Stern, “New concepts in the early and preclinical detection of Parkinson’s disease: therapeutic implications,” *Expert Rev Neurother*, vol. 12, no. 12, pp. 1429–38, Dec. 2012, doi: 10.1586/ern.12.144.
- [29] D. M. A. Swallow *et al.*, “Variation in Recent Onset Parkinson’s Disease: Implications for Prodromal Detection,” *J. Park. Dis.*, vol. 6, no. 2, pp. 289–300, Mar. 2016, doi: 10.3233/JPD-150741.
- [30] K. R. Chaudhuri and A. H. Schapira, “Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: dopaminergic pathophysiology and treatment,” *Lancet Neurol*, vol. 8, no. 5, pp. 464–74, May 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
- [31] P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M. M. Kurtis, and K. R. Chaudhuri, “The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson’s disease,” *Mov Disord*, vol. 26, no. 3, pp. 399–406, Feb. 2011, doi: 10.1002/mds.23462.
- [32] B. Faludi, J. Janszky, S. Komoly, and N. Kovács, “[Sleep disturbances in Parkinson’s disease: characteristics, evaluation and therapeutic approaches],” *Orv. Hetil.*, vol. 156, no. 27, pp. 1091–1099, Jul. 2015, doi: 10.1556/650.2015.30191.
- [33] Z. Rihmer, X. Gonda, and P. Döme, “Depression in Parkinson’s disease,” *Idegyogy Sz*, vol. 67, no. 7–8, pp. 229–236, 2014.
- [34] M. Kovács *et al.*, “Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson’s Disease,” *Park. Dis.*, vol. 2016, p. 7951840, 2016, doi: 10.1155/2016/7951840.
- [35] M. Kovács, A. Makkos, R. Weintraut, K. Karádi, J. Janszky, and N. Kovács, “Prevalence of Anxiety among Hungarian Subjects with Parkinson’s Disease,” *Behav. Neurol.*, vol. 2017, p. 1470149, 2017, doi: 10.1155/2017/1470149.

- [36] G. Hernadi *et al.*, “Fast 3 T nigral hyperintensity magnetic resonance imaging in Parkinson’s disease,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 1179, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80836-7.
- [37] Borbély, K., “Mozgászavarok PET és SPECT vizsgálata,” in *Az agyi működészavarok megjelenítése funkcionális képalkotó módszerekkel*, Medicina Könyvkiadó Rt, 2005, pp. 218–245.
- [38] K. Borbély, “[Functional neuroimaging in movement disorders],” *Orv. Hetil.*, vol. 142, no. 43, pp. 2347–2355, Oct. 2001.
- [39] R. A. Hauser and D. G. Grosset, “[123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes,” *J Neuroimaging*, vol. 22, no. 3, pp. 225–30, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00583.x.
- [40] G. Perlaki *et al.*, “[The applicability of 123I-FP-CIT SPECT dopamine transporter imaging in clinical practice],” *Ideggyógyászati Szle.*, vol. 72, no. 11–12, pp. 381–388, Nov. 2019, doi: 10.18071/isz.72.0381.
- [41] G. Perlaki *et al.*, “Validation of an automated morphological MRI-based (123I)-FP-CIT SPECT evaluation method,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 29, pp. 24–29, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.001.
- [42] D. J. Gelb, E. Oliver, and S. Gilman, “Diagnostic criteria for Parkinson disease,” *Arch Neurol*, vol. 56, no. 1, pp. 33–9, Jan. 1999.
- [43] A. J. Hughes, S. E. Daniel, Y. Ben-Shlomo, and A. J. Lees, “The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service,” *Brain J. Neurol.*, vol. 125, no. Pt 4, pp. 861–870, Apr. 2002, doi: 10.1093/brain/awf080.
- [44] A. J. Hughes, S. E. Daniel, and A. J. Lees, “Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson’s disease,” *Neurology*, vol. 57, no. 8, pp. 1497–1499, Oct. 2001, doi: 10.1212/wnl.57.8.1497.
- [45] H. Geut *et al.*, “Neuropathological correlates of parkinsonian disorders in a large Dutch autopsy series,” *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 8, no. 1, p. 39, Mar. 2020, doi: 10.1186/s40478-020-00914-9.
- [46] K. Rascovsky *et al.*, “Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia,” *Brain J. Neurol.*, vol. 134, no. Pt 9, pp. 2456–2477, Sep. 2011, doi: 10.1093/brain/awr179.
- [47] M. Papp and T. Kovács, “Multiszisztémás atrophia: új korszak kezdete a neurodegeneratív betegségek történetében [Multiple system atrophy: the beginning of a new era in the history of neurodegenerative diseases],” *Ideggyógyászati Szle.*, vol. 59, no. 9–10, pp. 308–320, Sep. 2006.
- [48] M. I. Papp and P. L. Lantos, “The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology,” *Brain*, vol. 117 (Pt 2), pp. 235–43, Apr. 1994.
- [49] K. Horvath, Z. Aschermann, S. Komoly, A. Kovacs, and N. Kovacs, “Tardív szindrómák kezelési lehetőségei [Treatment of tardive syndromes.],” *Psychiatr Hung*, vol. 29, no. 2, pp. 214–224, 2014.
- [50] I. Szirmai, “Vascularis vagy ‘lower body parkinsonizmus’. Egy diagnózis tüdőklése és bukása [Vascular or ‘lower body parkinsonism’. Rise and fall of one diagnosis],” *Ideggyogy Sz.*, vol. 64, no. 11–12, pp. 385–393, 2011.
- [51] C. L. Mentzel *et al.*, “Effect of Antipsychotic Type and Dose Changes on Tardive Dyskinesia and Parkinsonism Severity in Patients With a Serious Mental Illness: The Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study XII,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 78, no. 3, pp. e279–e285, Mar. 2017, doi: 10.4088/JCP.16m11049.
- [52] S. de Gernay, F. Montastruc, A. Carvajal, M. Lapeyre-Mestre, and J.-L. Montastruc, “Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 70, pp. 55–59, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.011.
- [53] D. Pintér, M. Kovács, M. Harmat, A. Juhász, J. Janszky, and N. Kovács, “Trimetazidine and parkinsonism: A prospective study,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 62, pp. 117–121, May 2019, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.005.
- [54] D. Pintér, D. Bereczki, A. Ajtay, F. Oberfrank, J. Janszky, and N. Kovács, “Trimetazidine Use in Parkinson’s Disease: Is It a Resolved Problem?,” *eNeuro*, vol. 8, no. 3, p. ENEURO.0452-20.2021, Jun. 2021, doi: 10.1523/ENEURO.0452-20.2021.
- [55] “The Impact of Trimetazidine on Disease Severity and Quality of Life in Parkinson’s Disease - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572075/> (accessed Aug. 03, 2021).
- [56] C. Estevez-Fraga, P. Zeun, and J. L. López-Sendón Moreno, “Current Methods for the Treatment and Prevention of Drug-Induced Parkinsonism and Tardive Dyskinesia in the Elderly,” *Drugs Aging*, vol. 35, no. 11, pp. 959–971, Nov. 2018, doi: 10.1007/s40266-018-0590-y.
- [57] R. B. Postuma *et al.*, “Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 33, no. 10, pp. 1601–1608, Oct. 2018, doi: 10.1002/mds.27362.
- [58] Anonymous, “DaTSCAN,” *European Medicines Agency*, Sep. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/datscan> (accessed Aug. 03, 2021).
- [59] N. Bajaj, R. A. Hauser, and I. D. Grachev, “Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, no. 11, pp. 1288–1295, Nov. 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304436.

- [60] J. Darcourt *et al.*, “EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, no. 2, pp. 443–450, Feb. 2010, doi: 10.1007/s00259-009-1267-x.
- [61] J. Booij and P. Kemp, “Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 35, no. 2, pp. 424–438, Feb. 2008, doi: 10.1007/s00259-007-0621-0.
- [62] R. Erro, S. A. Schneider, M. Stamelou, N. P. Quinn, and K. P. Bhatia, “What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, no. 3, pp. 319–323, Mar. 2016, doi: 10.1136/jnnp-2014-310256.
- [63] V. L. Marshall *et al.*, “Parkinson’s disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [(123)I]FP-CIT SPECT,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 24, no. 4, pp. 500–508, Mar. 2009, doi: 10.1002/mds.22108.
- [64] C. H. Gibbons *et al.*, “The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension,” *J. Neurol.*, vol. 264, no. 8, pp. 1567–1582, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
- [65] R. Freeman *et al.*, “Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome,” *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.*, vol. 21, no. 2, pp. 69–72, Apr. 2011, doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- [66] M. Brignole *et al.*, “2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 21, pp. 1883–1948, Jun. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy037.
- [67] T. Lucza *et al.*, “Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke’s Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke’s Cognitive Examination in Parkinson’s Disease,” *Behav. Neurol.*, vol. 2018, p. 5932028, 2018, doi: 10.1155/2018/5932028.
- [68] R. Caslake, A. Macleod, N. Ives, R. Stowe, and C. Counsell, “Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson’s disease,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD006661, Oct. 2009, doi: 10.1002/14651858.CD006661.pub2.
- [69] K. Magyar, “The pharmacology of selegiline,” *Int Rev Neurobiol*, vol. 100, pp. 65–84, 2011, doi: 10.1016/B978-0-12-386467-3.00004-2.
- [70] J. Knoll, Z. Ecsery, K. Magyar, and E. Satory, “Novel (-)deprenyl-derived selective inhibitors of B-type monoamine oxidase. The relation of structure to their action,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 27, no. 13, pp. 1739–1747, 1978, doi: 10.1016/0006-2952(78)90550-6.
- [71] R. R. Dmochowski *et al.*, “Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis,” *Neurobiol. Aging*, vol. 40, no. 1, pp. 28–37, Jan. 2021, doi: 10.1002/na.24536.
- [72] L. J. Whalley *et al.*, “Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia,” *J Alzheimers Dis*, vol. 30, no. 2, pp. 253–61, 2012, doi: 10.3233/JAD-2012-110935.
- [73] T. J. Welsh, V. van der Wardt, G. Ojo, A. L. Gordon, and J. R. F. Gladman, “Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews,” *Drugs Aging*, vol. 35, no. 6, pp. 523–538, Jun. 2018, doi: 10.1007/s40266-018-0549-z.
- [74] J. L. Rudolph, M. J. Salow, M. C. Angelini, and R. E. McGlinchey, “The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 5, pp. 508–513, Mar. 2008, doi: 10.1001/archinternmed.2007.106.
- [75] S. Ali, G. M. Peterson, L. R. Bereznicki, and M. S. Salahudeen, “Association between anticholinergic drug burden and mortality in older people: a systematic review,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 76, no. 3, pp. 319–335, Mar. 2020, doi: 10.1007/s00228-019-02795-x.
- [76] K. Ruxton, R. J. Woodman, and A. A. Mangoni, “Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 80, no. 2, pp. 209–220, Aug. 2015, doi: 10.1111/bcp.12617.
- [77] Y.-B. Zheng *et al.*, “Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 127, pp. 296–306, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.031.
- [78] A. Fasano *et al.*, “Concomitant Medication Usage with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: Results from the COSMOS Study,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 36, no. 8, pp. 1853–1862, Aug. 2021, doi: 10.1002/mds.28596.
- [79] J. Aldred *et al.*, “Application of the ‘5-2-1’ screening criteria in advanced Parkinson’s disease: interim analysis of DUOGLOBE,” *Neurodegener. Dis. Manag.*, vol. 10, no. 5, pp. 309–323, Oct. 2020, doi: 10.2217/nmt-2020-0021.
- [80] Z. Pirtošek, O. Bajenaru, N. Kovács, I. Milanov, M. Relja, and M. Skorvanek, “Update on the Management of Parkinson’s Disease for General Neurologists,” *Park. Dis.*, vol. 2020, p. 9131474, 2020, doi: 10.1155/2020/9131474.

- [81] O. Rascol *et al.*, “Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson’s disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 365, no. 9463, pp. 947–954, Mar. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71083-7.
- [82] E. J. Henderson *et al.*, “Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson’s disease (ReSPOND): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 249–258, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00389-0.
- [83] E. Freire-Alvarez *et al.*, “Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson’s Disease in a Randomized Trial,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, Jul. 2021, doi: 10.1002/mds.28703.
- [84] Á. Sesar *et al.*, “Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson’s disease patients treated with deep brain stimulation,” *J. Neurol.*, vol. 266, no. 3, pp. 659–666, Mar. 2019, doi: 10.1007/s00415-019-09184-5.
- [85] I. Boura, N. Haliasos, I.-A. Giannopoulou, D. Karabetsos, and C. Spanaki, “Combining Device-Aided Therapies in Parkinson’s Disease: A Case Series and a Literature Review,” *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 8, no. 5, pp. 750–757, Jul. 2021, doi: 10.1002/mdc3.13228.
- [86] M. Senek, E. I. Nielsen, and D. Nyholm, “Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson’s disease: A randomized crossover study,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 32, no. 2, pp. 283–286, Feb. 2017, doi: 10.1002/mds.26855.
- [87] M. Senek, D. Nyholm, and E. I. Nielsen, “Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson’s disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 18057, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-75052-2.
- [88] M. Öthman, E. Widman, I. Nygren, and D. Nyholm, “Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice,” *J. Pers. Med.*, vol. 11, no. 4, p. 254, Mar. 2021, doi: 10.3390/jpm11040254.
- [89] V. D. Sharma, M. Patel, and S. Miocinovic, “Surgical Treatment of Parkinson’s Disease: Devices and Lesion Approaches,” *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 17, no. 4, pp. 1525–1538, Oct. 2020, doi: 10.1007/s13311-020-00939-x.
- [90] Z. Aschermann *et al.*, “AJÁNLÁS A PARKINSON-KÓR ELŐREHALADOTT STÁDIUMÁNAK KEZELÉSÉHEZ [Recommendation for treatment options in advanced Parkinson’s disease],” *Ideggyógyászati Szle.*, vol. 69, no. 11–12, pp. 367–372, Nov. 2016, doi: 10.18071/isz.69.0367.
- [91] P. J. Slotty, C. Wille, T. M. Kinfe, and J. Vesper, “Continuous perioperative apomorphine in deep brain stimulation surgery for Parkinson’s disease,” *Br. J. Neurosurg.*, vol. 28, no. 3, pp. 378–382, Jun. 2014, doi: 10.3109/02688697.2013.841859.
- [92] J.-P. Lefaucheur *et al.*, “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018),” *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 131, no. 2, pp. 474–528, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [93] J.-P. Lefaucheur *et al.*, “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS),” *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 11, pp. 2150–2206, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [94] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, “Parkinsonism: onset, progression and mortality,” *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–42, May 1967.
- [95] C. G. Goetz *et al.*, “Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations,” *Mov Disord*, vol. 19, no. 9, pp. 1020–8, Sep. 2004, doi: 10.1002/mds.20213.
- [96] S. Fahn, R. Elton, and UPDRS program members, “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale,” in *Recent Developments in Parkinson’s Disease*, vol. 2, S. Fahn, C. Marsden, M. Goldstein, and D. Calne, Eds. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987, pp. 153–163 and 293–304.
- [97] “The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations,” *Mov Disord*, vol. 18, no. 7, pp. 738–50, Jul. 2003, doi: 10.1002/mds.10473.
- [98] L. M. Shulman, A. L. Gruber-Baldini, K. E. Anderson, P. S. Fishman, S. G. Reich, and W. J. Weiner, “The clinically important difference on the unified Parkinson’s disease rating scale,” *Arch Neurol*, vol. 67, no. 1, pp. 64–70, Jan. 2010, doi: 10.1001/archneurol.2009.295.
- [99] K. Horváth *et al.*, “Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? [Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale?],” *Ideggyógy Sz.*, vol. 67, no. 3–4, pp. 129–134, 2014.
- [100] E. P. D. Association, “The Parkinson’s Disease Composite Scale.” <https://www.epda.eu.com/get-involved/the-parkinsons-disease-composite-scale/> (accessed Aug. 05, 2021).
- [101] D. Pintér, P. Martinez-Martin, J. Janszky, and N. Kovács, “The Parkinson’s Disease Composite Scale Is Adequately Responsive to Acute Levodopa Challenge,” *Park. Dis.*, vol. 2019, p. 1412984, 2019, doi: 10.1155/2019/1412984.

- [102] P. Martinez-Martin *et al.*, “Extensive validation study of the Parkinson’s Disease Composite Scale,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, no. 10, pp. 1281–1288, Oct. 2019, doi: 10.1111/ene.13976.
- [103] C. G. Goetz, J. G. Nutt, and G. T. Stebbins, “The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile,” *Mov Disord*, vol. 23, no. 16, pp. 2398–403, Dec. 2008, doi: 10.1002/mds.22341.
- [104] K. Horvath *et al.*, “Az Egységesített Dyskinesia Pontozóska magyar nyelvi validációja [Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale],” *Ideggyogy Sz.*, vol. 68, no. 5–6, pp. 183–8, May 2015.
- [105] R. A. Hauser *et al.*, “A home diary to assess functional status in patients with Parkinson’s disease with motor fluctuations and dyskinesia,” *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 23, no. 2, pp. 75–81, 2000, doi: 10.1097/00002826-200003000-00003.
- [106] M. W. Johns, “A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale,” *Sleep*, vol. 14, no. 6, pp. 540–5, Dec. 1991.
- [107] N. Kovács *et al.*, “Independent validation of Parkinson’s disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2),” *Sleep Biol. Rhythms*, pp. 1–11, Dec. 2015, doi: 10.1007/s41105-015-0024-8.
- [108] C. Jenkinson, V. Peto, R. Fitzpatrick, R. Greenhall, and N. Hyman, “Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson’s disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39),” *Age Ageing*, vol. 24, no. 6, pp. 505–9, Nov. 1995.
- [109] C. Jenkinson and R. Fitzpatrick, “Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-8): results from America, Canada, Japan, Italy and Spain,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 13, no. 1, pp. 22–28, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.06.006.
- [110] V. Peto, C. Jenkinson, and R. Fitzpatrick, “PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson’s disease quality of life questionnaire and its associated measures,” *J Neurol*, vol. 245 Suppl 1, pp. S10-4, May 1998.
- [111] H. K *et al.*, “Changes in Quality of Life in Parkinson’s Disease: How Large Must They Be to Be Relevant?,” *Neuroepidemiology*, vol. 48, no. 1–2, 2017, doi: 10.1159/000455863.
- [112] J. Marinus, C. Ramaker, J. J. van Hilten, and A. M. Stiggelbout, “Health related quality of life in Parkinson’s disease: a systematic review of disease specific instruments,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, no. 2, pp. 241–8, Feb. 2002.
- [113] G. Fazekas and L. Kulmann, “Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja [Hungarian adaption of the PDQ-39 in Parkinson’s disease],” *Ideggyogy Sz.*, vol. 54, no. 1–2, pp. 42–44, 2001.
- [114] J. Schwab and AC. England, “Projection technique for evaluating surgery in Parkinson’s disease.,” in *Third Symposium on Parkinson’s Disease*, F. Gillingham and M. Donaldson, Eds. Edinburgh, Scotland: E & S Livingston, 1969, pp. 152–157.
- [115] A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J. Erbaugh, “An inventory for measuring depression,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 4, pp. 561–71, Jun. 1961.
- [116] A. Beck, A. Rush, B. Shaw, and G. Emery, *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press, 1979.
- [117] A. T. Beck, R. A. Steer, R. Ball, and W. Ranieri, “Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients,” *J Assess*, vol. 67, no. 3, pp. 588–97, Dec. 1996, doi: 10.1207/s15327752jpa6703_13.
- [118] S. A. Montgomery and M. Asberg, “A new depression scale designed to be sensitive to change,” *Br J Psychiatry*, vol. 134, pp. 382–9, Apr. 1979.
- [119] G. Duru and B. Fantino, “The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach,” *Curr Med Res Opin*, vol. 24, no. 5, pp. 1329–35, May 2008, doi: 10.1185/030079908X291958.
- [120] A. F. Leentjens, K. Dujardin, L. Marsh, I. H. Richard, S. E. Starkstein, and P. Martinez-Martin, “Anxiety rating scales in Parkinson’s disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale,” *Mov Disord*, vol. 26, no. 3, pp. 407–15, Feb. 2011, doi: 10.1002/mds.23184.
- [121] A. F. G. Leentjens, K. Dujardin, G. M. Pontone, S. E. Starkstein, D. Weintraub, and P. Martinez-Martin, “The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 29, no. 8, pp. 1035–1043, Jul. 2014, doi: 10.1002/mds.25919.
- [122] A. E. Rosser and J. R. Hodges, “The Dementia Rating Scale in Alzheimer’s disease, Huntington’s disease and progressive supranuclear palsy,” *J. Neurol.*, vol. 241, no. 9, pp. 531–536, Aug. 1994, doi: 10.1007/BF00873515.
- [123] L. Stachó, R. Dudás, R. Ivády, G. Kothencz, and Z. Janka, “Addenbrooke’s kognitív vizsgálat: a magyar változat kifejlesztése,” *Psychiatr. Hung.*, vol. 18, no. 4, pp. 226–240, 2003.
- [124] B. Kaszás *et al.*, “Sensitivity and specificity of Addenbrooke’s Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson’s disease,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012.

- [125] “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - The DSM-5,” *The DSM5*. <https://www.thedsm5.com/the-dsm-5/> (accessed Aug. 03, 2021).
- [126] T. Lucza *et al.*, “Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson’s Disease,” *Behav Neurol*, vol. 2015, p. 983606, 2015, doi: 10.1155/2015/983606.
- [127] T. Lucza *et al.*, “Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban [Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson’s disease],” *Orv Hetil*, vol. 156, no. 23, pp. 915–926, 2015.
- [128] S. Hsieh, S. Schubert, C. Hoon, E. Mioshi, and J. R. Hodges, “Validation of the Addenbrooke’s Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease,” *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 36, no. 3–4, pp. 242–250, 2013, doi: 10.1159/000351671.

MELLÉKLET

Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok, skálák

A PK tünetei szerteágazóak. A mozgással kapcsolatos tünetek, úgymint a bradikinézia, rigiditás, tremor, testtartási instabilitás, járászavar jelenlétének és súlyosságának jellemzésére a legmegbízhatóbb módszer a neurológiai fizikális vizsgálat. Mivel a fizikális vizsgálatot nyert státusz rendszerint szöveges formában kerül rögzítésre, nem feltétlenül alkalmas egy egységes szempontok szerinti adatfeldolgozásra és a neurológiai tünetekben bekövetkező változások mértékének precíz meghatározására. Éppen ezért nagy jelentőséggel bír a fizikális vizsgálat eredményeinek megbízható és objektív módon történő kvantifikálását lehetővé tevő klinikai pontozóskálák alkalmazása. A skálák alkalmazása nemcsak a fizikális vizsgálat kivitelezésének a szemléletét egységesíti és ezáltal a különböző centrumok közötti eredmények összehasonlítását teszi lehetővé, hanem az objektív tünetek súlyosságának pontszámokká történő konvertálását is biztosítja. Ezáltal a pontozóskálák pontszámaiban bekövetkezett változások alapján a terápiás válasz és a betegség progresszió mértéke is megbízható módon mérhetővé és érzékelhetővé válik. Az elmúlt időszakban a pontozó skálák használata már nemcsak a szponzorált multicentrikus vizsgálatokra korlátozódik, hanem a mindennapi klinikai gyakorlat részévé is vált. Ugyanis nem minden esetben elegendő a neurológus összbemérése és a gyakran csak néhány percre korlátozódó beteggel történő beszélgetése a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Egy Parkinson-kóros beteg állapotfelméréséhez a nem-motoros tünetek, úgymint a depresszió, a szorongás, az alvászavar, az apátia, a neurokognitív zavarok, feltérképezése is elengedhetetlen, amihez a különböző validált skálák használata szintén segítséget nyújt.

A mozgászavarokkal kapcsolatos klinikai kezelésben és kutatásokban nélkülözhetetlen skálák jelentős részénél a nemzetközi standardok szerinti validálás megtörtént (ez licenz beszerzését, magyarra fordítását, angolra visszafordítását, az eredeti angol verzió és a magyarról angolra visszafordított verzió összevetését, nagy betegszámon való tesztelését és a magyar normatív értékek meghatározását jelenti).

Azokat a kérdőíveket mutatjuk be, melyeknek az alkalmazása a klinikai ellátás során kívánatos és/vagy szabadon elérhető vagy pedig a klinikai gyakorlatban ingyenesen használhatók.

1. skála Hoehn-Yahr Skála (HYS). [94]

Pontszám	Jellemző
0	Tünetmentes
1	Kizárólag féloldali érintettség
2	Kétoldali érintettség testtartási instabilitás nélkül
3	Enyhe-közepes fokú érintettség; némi testtartási instabilitás észlelhető, segítséget igényel a hátrarántási teszt (pull test) kompenzációja során, miközben teljesen önálló
4	Súlyos fokú érintettség; azonban képes segítség nélkül járni vagy állni

5	Segítség nélkül kerekesszékekhez vagy ágyhoz kötött
---	---

Értékelés: A Hoehn-Yahr Skála (HYS) alapján globálisan 0-5 stádiumba sorolhatjuk a betegek állapotát [94]. Az eredeti 1967-es HYS mellett később kifejlesztésre került, az úgynevezett módosított HYS (mHYS, modified Hoehn-Yahr Scale), ahol 1,5 és 2,5 értékkel lehetett az 1-2 és a 2-3 stádiumok közötti átmenetet jelezni. Az MDS állásfoglalása az eredeti HYS alkalmazását javasolja [95]. A betegeket a HYS alapján három súlyossági kategóriába lehet sorolni: enyhe (HYS 1&2), közepes (HYS 3) és súlyos (HYS 4&5) [95].

2. skála. Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS) [96]

Az Egységesített Parkinson Pontozó Skálát (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) az 1980-as években fejlesztették ki Fahn és munkatársai [96]. A megalkotása óta eltelt időszakban a UPDRS a PK súlyosságának megítélésére szolgáló tesztek egyik standardjává vált [97].

A UPDRS alapvetően 4 részből áll: A UPDRS-1 a gondolkodás, a magatartás és hangulat vizsgálatára szolgál, a UPDRS-2 a mindennapi életvitelt pontozza, a UPDRS-3 a motoros tünetek súlyosságát, míg a UPDRS-4 a kezelés szövődményeit méri fel. A UPDRS egyik legnagyobb előnye az, hogy a PK több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli. Egyaránt képes a motoros tünetek súlyosságát (UPDRS-3) és az ebből fakadó korlátozottság (UPDRS-2) mértékét felmérni. Külön foglalkozik bizonyos nem-motoros tünetek jelenlétének (UPDRS-1) és a gyógyszeres kezelés szövődményeinek és mellékhatásainak megítélésével is (UPDRS-4). A UPDRS a gyakorlatban 15-20 perc alatt felvehető. További előnye, hogy megfelelő intra- és interrater megbízhatóságát és validitását számos klinimétrikus vizsgálat is alátámasztotta. A UPDRS-3 (Motoros tünetek vizsgálata) részében legalább 2,3-2,7 pont javulás elérése szükséges ahhoz, hogy az klinikailag relevánsnak tekinthető legyen [98].

Az eredeti UPDRS megalkotása óta eltelt 3 évtizedben azonban a Parkinson-kórral kapcsolatos tudásanyagunk is jelentősen bővült. A nem-motoros tünetek szerepét az életminőség meghatározásában csak az utóbbi évtizedben ismerték fel. Az eredeti UPDRS nem foglalkozik számos, a megalkotása óta ismertté vált és egyre hangsúlyosabb szereppel bíró nem-motoros tünettől, úgymint a dopamin-diszregulációs szindrómával, a szorongással, a fáradékonysággal és a vegetatív problémákkal. A UPDRS további hátránya, hogy angolon kívül egyéb hivatalos nyelvi fordítása nem létezik. A UPDRS rutinszerű használata jelenleg nem javasolt, helyette az MDS-UPDRS alkalmazását javasoljuk.

3. skála MDS-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála [9]

A Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) magyar nyelvű változata [99] validált, a klinikai gyakorlatban licenszdíj nélkül használható: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>

Értelmezés: A Movement Disorders Society-féle Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) az eredeti UPDRS továbbfejlesztett változata, melyet 2008-ban közöltek [9]. Az MDS-UPDRS egy egységes szerkezetű skála, mely egyaránt alkalmas a Parkinson-kór főbb motoros és nem-motoros tüneteinek globális vizsgálatára [9]. Az MDS-UPDRS nemcsak a betegek állapotának felmérésére, hanem a betegség progressziójának nyomon követésére, illetve az alkalmazott kezelések hatékonyságának megítélésére is megbízhatóan használható. A kérdéseket úgy dolgozták ki, hogy a skála megalkotásának időpontjában ismert minden főbb klinikai tünetet felmérjen és alkalmas legyen a különböző kultúrák egységes szempontú megközelítésére is. Az MDS-UPDRS megtartotta a UPDRS egyik legnagyobb előnyét, hogy a Parkinson-kór több dimenzióját egymástól külön-külön értékeli. Az MDS-UPDRS az elődjéhez hasonló felépítésű:

- I. rész: A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei (MDS-UPDRS nM-EDL)
- II. rész: A mindennapi életvitel motoros tünetei (MDS-UPDRS M-EDL)
- III. rész: A motoros tünetek vizsgálata (MDS-UPDRS ME)
- IV. rész: A motoros komplikációk vizsgálata (MDS-UPDRS MC)

A skála elkülönülten vizsgálja a motoros tünetek súlyosságát (III. rész) és az ebből fakadó korlátozottság mértékét (II. rész) is. Emellett hiánypótló módon részletesen foglalkozik a főbb nem-motoros tünetek jelenlétének (I. rész) és a gyógyszeres kezelés szövődményeinek és mellékhatásainak a meghatározásával is (IV. rész).

Az MDS-UPDRS nem kompatibilis a korábbi UPDRS verzióval, mivel az MDS-UPDRS I. és II. része számos olyan tünetet is vizsgál (pl. dopamin-diszregulációs szindrómát, szorongást, kóros mértékű fáradékonyságot), melyet a korábbi UPDRS nem tartalmazott. Az MDS-UPDRS minden egyes kérdéséhez megfelelő útmutató és

értékelési irányelv tartozik, ami a vizsgálók közötti konkordanciát növeli. Az MDS-UPDRS a gyakorlatban 25-35 perc alatt felvehető. Az első két részt (hat kérdés kivételével) kérdőív formájában a beteg és/vagy hozzátartozója önállóan tölti ki, míg a fennmaradó részeket a vizsgáló orvos vagy a Parkinson-nővér értékeli.

Az MDS-UPDRS különböző nyelvekre és kultúrákra történő adaptációja a Movement Disorders Society szigorú irányelvi és klinimétrikus ellenőrzése alapján történik. A magyar nyelvi validáció 2013-ban fejeződött be [99]. A magyar nyelvű MDS-UPDRS a nyolcadik hivatalos idegen nyelvű verzióként került elfogadásra.

4. skála. Parkinson-kór Kompozit Skála (PDCS) [100]

A PDCS [100] ingyenesen letölthető az Európai Parkinson Társaság honlapjáról és szabadon használható. A mérőeszköz magyar nyelvű verziója is validált [101].

Motoros tünetek

Bradikinézia:	Pontszám	(Az ujj-összeérintés, az alternáló kézmozgások, a láb mozgékonyság és a teljes testmozgásra vonatkozó összbenyomás együttes értékelése alapján)
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	1	Minimális meglassultság, ami a mozgásnak megfontolt megjelenést ad és ami bizonyos emberek esetében normális is lehet. Amplitúdó csökkenés lehetséges.
Közepes fokú	2	Enyhe fokú meglassultság, szegényes mozgásmintázat, mely már egyértelműen kóros. Vagylagosan néhány kisebb amplitúdójú mozgás.
Súlyos fokú	3	Közepes fokú meglassultság, szegényes vagy igen kis amplitúdójú mozgások.
Nagyon súlyos fokú	4	Kifejezett meglassultság, szegényes vagy igen kis amplitúdójú mozgások.

Tremor:	Pontszám	(Az összes végtagot figyelembe véve)
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	1	Enyhe fokú és ritkán jelentkeznek.
Közepes fokú	2	Kis amplitúdójú és folyamatosan jelen van vagy közepes amplitúdójú, de csak megszakításokkal jelentkeznek.
Súlyos fokú	3	Közepes amplitúdójú és az idő nagy részében jelen van.
Nagyon súlyos fokú	4	Nagy amplitúdójú és az idő nagy részében jelen van.

Járászavar:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	3	Lassan jár. Apró léptű csoszogás előfordulhat. Előre lendülés vagy belődulás nem fordul elő.
Közepes fokú	4	Nehézkesen jár, de semmilyen vagy csak kis fokú segítséget igényel. Megrövidült lépéshossz, némi előre lendülés vagy belődulás előfordulhat.
Súlyos fokú	5	Súlyos fokú károsodás, gyakori segítségigény.
Nagyon súlyos fokú	6	Járásképtelen.

Egyensúly/testtartási instabilitás:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Segítség nélkül jár, segítség nélkül visszanyeri az egyensúlyát a hátrarántási teszt során.
Közepes fokú	5	Segítséggel jár, elesne ha nem kapnák el a hátrarántási teszt során.
Súlyos fokú	6	Segítséggel jár, spontán elesés a hátrarántási teszt során.
Nagyon súlyos fokú	7	Képtelen állni, kerekesszékhez kötött.

Lefagyás:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	4	1-2 másodperc – igen ritkán
Közepes fokú	5	3-10 másodperc – ritkán
Súlyos fokú	6	11-30 másodperc – gyakran
Nagyon súlyos fokú	7	≥31 másodperc – mindig

Éjszakai mozgásképtelenség	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	Enyhe fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 10-20%-ában)
Közepes fokú	2	Közepes fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 21-40%-ában)
Súlyos fokú	3	Súlyos fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 41-60%-ában)
Nagyon súlyos fokú	4	Nagyon súlyos fokú mozgásképtelenség (az éjszaka 61-100%-ában)

Nem-motoros tünetek (az elmúlt 2 hét során)

Fáradékonyság:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	A fáradékonyság csak nagyon ritkán befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Közepes fokú	2	A fáradékonyság ritkán befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Súlyos fokú	3	A fáradékonyság gyakran befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését
Nagyon súlyos fokú	4	A fáradékonyság mindig befolyásolja a fizikai teljesítőképességet vagy pedig a feladatok és kötelezettségek elvégzését

Vizelési zavar:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nincs jelen
Enyhe fokú	1	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizelési inger csak nagyon ritkán jelentkezik

Közepes fokú	2	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizeletelési inger néhány alkalommal jelentkezik
Súlyos fokú	3	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizeletelési inger gyakran előfordul, ritkán bevizeletelés is
Nagyon súlyos fokú	5	Nappali/éjszakai sürgető/gyakori vizeletelési inger mindig előfordul, gyakori bevizeletelés

Kognitív zavar:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Alkalmanként előforduló feledékenység vagy az események részleges felidézési zavara, azonban nincsenek egyéb nehézségek.
Közepes fokú	5	Közepes fokú memóriazavar, mely dezorientációval és az összetett tevékenységek közepes fokú zavarával jár együtt. Az otthoni tevékenységek enyhe fokú, de egyértelmű zavara, azonban csak alkalmanként igényel segítséget.
Súlyos fokú	6	Súlyos fokú memóriazavar, dezorientáció az időben és gyakran a térben is, a problémák kezelésének súlyos fokú zavara.
Nagyon súlyos fokú	7	Súlyos fokú memóriazavar. Kizárólag a beteg személyére vonatkozó orientáció megőrzött. Képtelen döntések meghozatalára, illetve a problémák megoldására. Az önellátáshoz is sok segítséget igényel. Egyáltalán nem hagyható egyedül.

Depresszió/Szorongás:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	1	A normálisnál súlyosabb fokú depressziós vagy szorongásos időszakok, sosem tart napoknál vagy heteknél tovább.
Közepes fokú	2	Tartós depresszió vagy szorongás (1 hét vagy annál is tovább tartó)
Súlyos fokú	3	Tartós depresszió vegetatív tünetekkel (alvászavarral, étvágytalansággal, testsúlycsökkenéssel, az érdeklődés elvesztésével) vagy tartós depresszió.

Nagyon súlyos fokú	4	Tartós depresszió vegetatív tünetekkel, öngyilkossági gondolatokkal vagy készlettel.
--------------------	---	--

Tüneti ortosztatikus vérnyomásesés	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Nagyon ritkán jelentkezik szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés
Közepes fokú	5	Ritkán jelentkezik szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés
Súlyos fokú	6	Gyakran jelentkező szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés. Esetenként eszméletvesztés.
Nagyon súlyos fokú	7	Mindig jelentkező szédülékenység, bizonytalanság érzés, ájulásérzés vagy pedig elgyengülés érzés. Gyakori eszméletvesztés

Hallucinációk vagy gondolkodászavar:	Pontszám	Gyógyszeres kezelés-indukált vagy demenciához társuló
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	4	Élénk álmok vagy az alváshoz köthető hallucinációk
Közepes fokú	5	"Benignus" hallucinációk megtartott betegségbelátással
Súlyos fokú	6	Alkalmoszerű vagy gyakori hallucinációk, hiányzó belátástudat, a napi tevékenységeket befolyásolhatja
Nagyon súlyos fokú	7	Tartós hallucinációk, zavartság vagy pedig teljes pszichotikus állapot. Képtelen saját magával törődni.

A kezelés szövődményei (az utolsó két hét során)

Diszkinézia:	Pontszám	
Nincs jelen	0	Nem észlelhető

Enyhe fokú	2	Diszkinézia az ON-idő ≤ 25 %-ában van jelen, vagy ennél is többet, de a napi tevékenységeket nem befolyásolja.
Közepes fokú	3	Diszkinézia az ON-idő 26-50 % -ában van jelen, enyhe fokban zavaróak
Súlyos fokú	4	Diszkinézia az ON-idő 51-75 % -ában van jelen, vagy ennél kevesebbe, de a napi tevékenységeket befolyásolja
Nagyon súlyos fokú	5	Diszkinézia az ON-idő ≥ 76 % -ában van jelen és a napi tevékenységeket befolyásolja

Disztónia	Pontszám	(ha jelen van, akkor a camptocormiát és a Pisa-szindrómát is értékelje)
Nincs jelen	0	Nem észlelhető
Enyhe fokú	2	A disztónia kevesebb, mint napi 30 percig van jelen
Közepes fokú	3	A disztónia kevesebb, mint napi 60 percig van jelen
Súlyos fokú	4	A disztónia kevesebb, mint napi 2 órán át van jelen, fájdalommal társul
Nagyon súlyos fokú	5	A disztónia több, mint napi 2 órán át van jelen, súlyos fokú fájdalommal társul

ON/OFF:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	3	A nappali ébrenlét idejének ≤ 25 %-a OFF, a fluktuáció csak pár tevékenységet befolyásol
Közepes fokú	4	A nappali ébrenlét idejének 26-50%-a OFF; a fluktuáció néhány tevékenységet befolyásol
Súlyos fokú	5	A nappali ébrenlét idejének 51-75%-a OFF; a fluktuáció számos tevékenységet befolyásol
Nagyon súlyos fokú	6	A nappali ébrenlét idejének ≥ 76 %-a OFF; a fluktuáció minden tevékenységet befolyásol

Dopamin Diszregulációs Szindróma:	Pontszám	
Nincs jelen	0	A tünet nem észlelhető
Enyhe fokú	3	Nagyon ritkán előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Közepes fokú	4	Ritkán előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Súlyos fokú	5	Gyakran előforduló önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés
Nagyon súlyos fokú	6	Mindig jelentkező önhatalmú gyógyszerelés, erőszakos viselkedés vagy kényszeres viselkedés

Korlátozottság mértéke	Pontszám	
Nincs jelen	0	Minden gond nélkül el tudja látni a mindennapi tevékenységeit
Enyhe fokú	1	Korlátozottan tud megerőltető vagy eszközigényes feladatokat elvégezni.
Közepes fokú	2	Korlátozottan képes a napi tevékenységeit ellátni
Súlyos fokú	4	Néhány napi tevékenység elvégzéséhez segítségre szorul
Nagyon súlyos fokú	6	A napi tevékenységek elvégzéséhez mások segítségére szorul

Értékelés: Felismerve, hogy a klinikai gyakorlat és kutatás számára nem áll rendelkezésre olyan validált, megbízható, rezponzív, rövid idő alatt felvehető és szabadon elérhető mérőeszköz, mely a PK-s beteg állapotáról komprehenzív képet nyújt, az Európai Parkinson Társaság a PDCS kifejlesztését kezdeményezte [100].

A mérőeszköz skálái a vizsgáló által relatíve rövid idő alatt felvehetőek és mérik a motoros (6 kérdés: bradikinézia, tremor, járászavar, egyensúly/testtartási instabilitás, lefagyás, éjszakai mozgásképtelenség), a nem-motoros tünettant (6 kérdés: fáradékonyság, vizeleési zavar, kognitív zavar, depresszió/szorongás, tüneti ortosztikus vérnyomásesés, hallucinációk/gondolkodászavar), valamint az antiparkinson kezelés komplikációit (4 kérdés: diszkinézia, disztónia, ON/OFF fluktuáció, dopamin-diszregulációs szindróma) és a kórképpel kapcsolatos korlátozottságot (1 kérdés). A motoros tünetek súlyosságát a vizsgáló a vizsgálat időpontjában értékeli, míg a többi skála a páciens vizsgálatot megelőző két hétben tapasztalt panaszainak súlyosságát méri. Habár a tünetek súlyosságuk szempontjából lehetnek "hiányzók", "enyhék", "közepesen súlyosak", "súlyosak" és "nagyon súlyosak", a pontozás aszimmetrikus, vagyis a tünetek a klinikai relevancia alapján súlyozásra kerülnek. Így míg a kisebb fokú korlátozottságot okozó tünetek (pl. bradikinézia, tremor, fáradékonyság) 0 és 4 között pontozhatók, addig a klinikai szempontból nagyobb relevanciával rendelkező tünetek (pl. poszturális instabilitás, elesések,

kognitív problémák) 0-tól 7-ig. Az egyes skálák pontszámai mellett, azok összegzésével összpontszám is számítható. [102].

5. skála. Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála (UDysRS)-[103]

Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) magyar verziója validált [104] és a klinikai gyakorlatban licenszdíj nélkül használható: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Unified-Dyskinesia-Rating-Scale.htm>

Értékelés: Egységesített Diszkinézia Pontozó Skálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS) 2008-ban publikálták [103]. A UDysRS kifejlesztésének alapelve az a felismerés adta, hogy a Parkinson-kórban egyetlen diszkinézia pontozó skála sem mérte fel egyszerre a diszkinézia okozta károsodás mértékét, a testrészek közötti térbeli eloszlást, az időbeli megjelenést, illetve a diszkinézia időtartamát.

A UDysRS alapvetően négy részből tevődik össze. Az első rész az ON diszkinézia (döntően hiperkinézia) okozta funkcionális károsodás mértékét vizsgálja. Ebben a részben többek között a beszéd, az öltözködés, az étkezés, a tisztálkodás, a járás, a hobbi tevékenységek és a nyilvános helyzetek során megjelenő diszkinézia okozta problémákat jellemzi a beteg egy kérdőív segítségével.

A UDysRS második része az OFF-disztónia tüneteire fókuszál. Négy kérdésből áll, mely a disztónia és a disztóniával párosult fájdalom okozta károsodás mértékét vizsgálja.

A diszkinézia súlyosságának objektív értékelését a 3. és a 4. rész adja. A 3. részben négy különböző hétköznapi tevékenység (beszélgetés, ivás, öltözködés és járás) alatt a különböző testtájakon (arcon, nyakon, jobb és bal felső végtagokon, törzsön, jobb és bal alsó végtagokon) megjelenő diszkinézia súlyosságát pontozzuk. Mivel mind a 7 testtájékot külön-külön értékeljük, így képet kaphatunk a diszkinézia térbeli eloszlásáról is.

A skála negyedik része a diszkinézia okozta korlátozottság mértékét írja le szintén a beszélgetés, az ivás, az öltözködés és a járás során. A UDysRS 3. és 4. része meghatározott videó-protokoll alapján újból értékelhető. A UDysRS magyar nyelvi validációja 2013-ban fejeződött be [104].

6. skála. Hauser-féle betegnapló [105]

Parkinson Betegek Naplója

v2.0 KN

A Parkinson betegség tünetei változékonyságot mutathatnak. A jó és a rossz mozgásteljesítményű időszakok felmérésére a betegnapló az egyik leghatékonyabb eszköz. A megfelelően kitöltött 24-órás betegnapló alapján az Ön kezelőorvosa sokkal hatékonyabban képes a gyógyszerelés vagy a mély agyi stimulátor paramétereinek beállítására.

A betegnaplót 30 perces időszakokra bontottuk, melyek a nap 24 óráját lefedik. Szeretnénk megismerni, hogy milyen volt a mozgásteljesítménye a nap folyamán. Arra szeretnénk kérni, hogy minden 30 perces időszakra vonatkozóan jelölje be, hogy milyen állapotban volt. Kérjük, hogy minden időszakra vonatkozóan **EGYETLEN X-el** jelölje azt az állapotot, amelyik legjobban jellemezte az adott időszakot. Egy adott időszakon belül is változhat az Ön mozgásteljesítménye, azonban a betegnaplóban csak egyetlen állapotot jelölhet meg. Ilyen esetekben válassza azt az lehetőséget, amely a megítélése szerint legjobban jellemezte az Ön állapotát az adott 30-perces időszakra vonatkozóan. Az alvással töltött időszakokat is jelezze a számunkra.

A betegnaplóban használt állapotok leírása:

- **JÓ:** Jó mozgásteljesítményű állapot. Túlmozgás (csavaró, szabálytalan mozgásmintázat) nem észlelhető.
- **ENYHE TÚLMOZGÁS:** A jó mozgásteljesítmény mellett enyhe, nem zavaró és nem megterhelő túlmozgás jelentkezik. A túlmozgások olyan csavaró vagy szabálytalan mozgásformák, melyek különböznek a remegéstől.
- **SÚLYOS TÚLMOZGÁS:** A jó mozgásteljesítmény mellett súlyos fokú, zavaró vagy megterhelő túlmozgás jelentkezik.
- **ROSSZ:** Rossz mozgásteljesítményű vagy akár teljesen mozgásképtelen állapot.
- **ALVÁS:** Alvással töltött időszak

Név: Dátum:

JÓ	ENYHE TÚLMOZGÁS	SÚLYOS TÚLMOZGÁS	ROSSZ	ALVÁS	JÓ	ENYHE TÚLMOZGÁS	SÚLYOS TÚLMOZGÁS	ROSSZ	ALVÁS
----	-----------------	------------------	-------	-------	----	-----------------	------------------	-------	-------

0:00-0:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12:00-12:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0:30-1:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12:30-13:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1:00-1:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13:00-13:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1:30-2:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13:30-14:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2:00-2:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14:00-14:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2:30-3:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14:30-15:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3:00-3:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15:00-15:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3:30-4:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15:30-16:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4:00-4:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16:00-16:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4:30-5:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16:30-17:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5:00-5:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17:00-17:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5:30-6:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17:30-18:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6:00-6:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18:00-18:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6:30-7:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18:30-19:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7:00-7:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19:00-19:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7:30-8:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19:30-20:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8:00-8:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20:00-20:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8:30-9:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20:30-21:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9:00-9:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21:00-21:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9:30-10:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21:30-22:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10:00-10:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22:00-22:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10:30-11:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22:30-23:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11:00-11:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23:00-23:30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11:30-12:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23:30-24:00	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Értékelés: Hauser-féle betegnapló alkalmas a PK motoros fluktuációjának időbeli felmérésére. A betegeket arra kérjük, hogy 3 egymást követő napon át fél óránként az alábbi kategóriák egyikével jellemezzék a klinikai állapotukat: ON állapot túlmozgás nélkül, ON állapot enyhe és nem zavaró mértékű túlmozgással, ON állapot súlyos mértékű túlmozgással, OFF állapot és alvás. A három nap átlagából megállapítható az átlagos ON és OFF időszakok hossza.

7. skála. Epworth Aluszékonyság Skála (ESS) [106]

Értékelés: Az Epworth Aluszékonyság Skálát (ESS) Dr. Murray Johns fejlesztette ki az ausztráliai Epworth Klinikán. Az 1991-ben leközölt skála nyolc kérdésből áll, melyet a betegek saját maguk tölthetnek ki [106]. Az eredeti skálát 1997-ben módosították, azóta világszerte az egyik leggyakrabban alkalmazott nappali aluszékonyság felmérésére szolgáló kérdőívvé vált. A betegeknek a szokásos életvitelüket alapul véve kell megbecsülniük, hogy milyen könnyen bóbiskolnak el különböző élethelyzetekben.

A nappali aluszékonyság felmérése a klinikai gyakorlatban nagyon fontos, hiszen ez a Parkinson-kór egyik nem-motoros tünete. Az aluszékonyság mértékét a dopamin agonista gyógyszerek használata jelentősen megnövelheti, ami akár nappali alváskényszert, illetve minden előzmény nélkül megjelenő elbóbiskolásokat is eredményezhet. A nappali aluszékonyság és alváskényszert megítélése a gépjárművezetői egészségügyi alkalmasság engedélyezése során is nagyon fontos feladat, amihez az ESS rutinszerű használata jelentős segítséget nyújthat.

Az ESS Parkinson-kórban történő magyar nyelvi validációja alapján 8 vagy afeletti összpontszám esetén beszélhetünk klinikailag releváns mértékű nappali aluszékonyság jelenlétéről [107].

8. skála. Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39 [108] és PDQ-8 [109])

Értékelés: A Parkinson-kór Kérdőív (PDQ-39) egy Parkinson-kórra nézve specifikus, egészséggel-kapcsolatos életminőséget felmérő skála [108]. A skála kidolgozásakor figyelembe vették a Parkinson-kóros betegek véleményét, hogy szerintük milyen problémák befolyásolják az életminőségüket és életvitelüket [110]. A PDQ-39 az életvitel nyolc területét vizsgálja: a mozgékonyt, a mindennapi tevékenységeket, az érzelmi jólétet, a

stigmát, a szociális támogatás igényét, a gondolkodási képességeket, a kommunikációt és a testi diszkomfortot. Mind a nyolc terület külön-külön értékelhető 0-100 közötti pontszámmal. A globális életminőséget a nyolc területen elért átlagként definiált PDQ-39 SI (Összesítő index, Summary index) értékkel jellemezhetjük, amely 0-100 közötti értéket vehet fel. A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jelentik a jobb életminőséget. A PDQ-39 Összefoglaló indexben bekövetkező 4,7 pontos változás már klinikailag releváns mértékűnek tekinthető [111]. Parkinson-kórban a PDQ-39 az egyik leggyakrabban alkalmazott életminőséget felmérő skála [112], melyet a betegek önállóan, átlagosan 10-15 perc alatt töltenek ki. A PDQ-39 több mint 60 nyelven elérhető; többek között magyar nyelven is validálták [113].

A PDQ-39 skálának létezik egy rövidített változata (PDQ-8), mely a PDQ-39 nyolc aleggységének 1-1 reprezentatív kérdéséből tevődik össze. Hasonlóan a PDQ-39-hez, a PDQ-8 is az életminőséget a nyolc témakörben elért pontszámok átlagával jellemezi 0-100 közötti értékkel (PDQ-8 SI) [109].

9. skála. Schwab-England Skála (SES). [114]

Érték	Meghatározás
100%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet normál tempóban, nehézség nélkül elvégez. Korlátozottság nincs
90%	Teljesen önellátó, minden tevékenységet önállóan elvégez, de némelyiket a szokásosnál lassabban (kétszer annyi idő alatt) vagy ügyetlenebbül. A beteg kezdi észlelni a funkciózavart.
80%	A legtöbb tevékenység során teljesen önellátó, mindent kb. kétszer olyan lassan csinál, mint korábban. A beteg tudatában van funkciózavarának, lassúságának.
70%	Teljesen nem önellátó, több tevékenység nehézséget okoz számára. Háromszor-négyszer annyi időt vesznek igénybe a feladatok, mint korábban. A nap nagy része a mindennapi tevékenységekkel telik.
60%	Kismértékű segítségre szorul, bizonyos feladatokat nem tud egyedül ellátni. A tevékenységek nagy részét még így is önállóan végzi, de rendkívül lassan vagy nagy erőfeszítések árán.
50%	Nagyobb mértékű segítségre szorul, minden tevékenység gondot okoz számára.
40%	Még több segítséget igényel. Csak néhány dolgot tud önállóan elvégezni, de minden tevékenységben aktívan részt tud venni.
30%	Igen nagy erőfeszítések árán időnként egy-két dolgot egyedül is elvégez, illetve elkezd, de igen nagyfokú segítséget igényel.
20%	Semmit nem tud egyedül megcsinálni, nagyfokban mozgáskorlátozott. Igen kis mértékű aktív közreműködésre képes.
10%	Teljes és állandó segítségre szorul.
0%	A vegetatív működések (nyelés, ürítési funkciók) is érintettek. Ágyhoz kötött.

Értékelés: A hétköznapi életvitel egyszerű felmérésére szolgáló Schwab-England Skálát (Schwab-England Scale, SES) 1969-ben mutatták be [114]. A beteg teljesítményét 0-100% között adhatjuk meg a bemutatásra kerülő definíciók alapján.

10. skála. Beck Depresszió Kérdőív (BDI). [115]

BECK – depresszió skála rövidített változata

Olvassa el figyelmesen az alábbi állításokat. Kérjük, minden állítás után jegyezze fel annak a válasznak a pontszámát (mellékelt pontozó skála), amelyik a legjobban leírja az Ön érzéseit az elmúlt hónap folyamán.

- 1 pont: egyáltalán nem jellemző
2 pont: alig jellemző
3 pont: jellemző
4 pont: teljesen jellemző

1.	Minden érdeklődésem elvesztettem mások iránt.	
2.	Semmiben sem tudok dönteni többé.	
3.	Több órával korábban ébredek, mint szoktam, és nem tudok újra elaludni.	
4.	Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit is csináljak.	
5.	Annyira aggódom a testi-fizikai panaszok miatt, hogy másra nem tudok gondolni.	
6.	Semmi munkát nem vagyok képes ellátni.	
7.	Úgy látom, hogy jövőm reménytelen, és a helyzetem nem fog változni.	
8.	Mindennel elégedetlen, vagy közömbös vagyok.	
9.	Állandóan hibáztatom magam.	

Értékelés:

0 – 9	normál
10 – 18	enyhe
19 – 25	középsúlyos
≥ 26	súlyos

Beck Depresszió Kérdőívet Aaron T. Beck dolgozta ki 1961-ben [115]. A kérdőív a depresszió főbb tüneteire, úgymint a mélyebb hangulatra, a reménytelenségre, a bűnhődés érzésére, az alvászavarra és az étvágy megváltozására összpontosít. A BDI 13 éves kortól alkalmazható. A kitöltés a betegek számára átlagosan 5-10 percet vesz igénybe.

A Beck skálának több alternatív verziója is létezik:

- BDI. Az eredeti, 1961-ben kidolgozott, kérdőív, mely 21 kérdésből áll [115]. Minden egyes kérdésre 4 lehetséges válasz közül lehet választani (0-3 pont), így a BDI-n maximálisan 63 pontot lehet elérni. 10 pont alatt minimális fokú, 10-18 pont között enyhe fokú, 19-29 között közepes fokú, míg 20-63 pont között súlyos fokú depresszió feltételezhető.
- BDI-IA. Az 1970-es években továbbfejlesztett kérdőív, mely a válaszlehetőségek egyszerűsítésével és jobb érthetőségével javította az eredeti skála klinimetricai tulajdonságait [116].
- BDI-II. 1996-ban publikált változat, mely a DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition) kritériumrendszerrel összhangban fogalmazza meg a depresszióra irányuló kérdéseket [117]. Szintén 21 kérdésből áll, azonban a pontszámok kissé eltérőek: Minimális depresszió: 0–13, enyhe depresszió: 14-19 pont, közepes depresszió: 20-28, és súlyos depresszió: 29-63.
- A Beck Depresszió Kérdőívnek egy 13 kérdésből álló rövidített formája is elérhető. Ennél a típusnál a pontszámok a következők: Minimális depresszió: 0 - 5 pont, enyhe depresszió: 6 - 11 pont, közepesen súlyos: 12 - 15 pont és a súlyos depresszió: ≥ 15 pont.

11. skála. Montgomery-Asberg Depresszió pontozó Skála (MADRS). [118]

Értékelés: A Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [118] egy olyan validált, a depresszió súlyosságát felmérő eszköz, melyet képzett egészségügyi szakember vesz fel. A skála 10 kérdésből áll, mindegyik kérdésre adott válasz 0-6 pont között kategorizálható. A MADRS skálán elért nagyobb pontszám súlyosabb depresszív állapotot jelent. A MADRS skálát eredetileg úgy fejlesztették ki, hogy érzékenyen képes legyen kimutatni a depresszióban bekövetkező változásokat [183]. A MADRS skálán az 1,9 pontot elérő javulás már klinikailag jelentősnek számít [119].

12. skála. Hamilton Szorongás Skála.

A szorongás tüneteinek felmérésére alkalmazható Hamilton Szorongás Skálát (HAM-A) Max Hamilton 1959-ben közölte [120] és azóta széles körben alkalmazott eszközzé vált. A skálát egészségügyi szakember veszi fel. A skála 14 tünetet vizsgál, aminek a jelenlétét és súlyosságát 0-4 pont közötti értékkel jellemezhetünk [187]. A HAM-A skálán elért magasabb pontszám súlyosabb fokú szorongást jelez.

13. skála. Parkinson Szorongás Skála. [121]

Értékelés: A Michael J. Fox Alapítvány segítségével a közelmúltban fejlesztették ki és validálták a Parkinson-szorongás skálát (PAS), hogy egy licenctmentes klinikai és kutatási eszközt biztosítsanak a Parkinson-populáció számára [121]. A PAS egy 12 tételből álló eszköz, amelyet vagy egy képzett szakember (kikérdezős változat), vagy maguk a betegek értékelhetnek (beteg által értékelt változat). A PAS három különböző alskálából áll, melyek a tartós szorongást (5 tétel), az epizodikus szorongást (4 tétel) és az elkerülő viselkedést (3 tétel) írják le [7]. Minden egyes tétel egy 5 pontos Likert-skálán pontozható, ahol a "0" azt jelenti, hogy "nem vagy soha", a "4" pedig azt, hogy "súlyos vagy szinte mindig", ami maximálisan 48 pontos összpontszámot jelent. A fejlesztők szerint az önértékeléses változat értékelése kevesebb mint 2 perc alatt elvégezhető, míg a megfigyelő által értékelt változat akár 5 percet is igénybe vehet. A PAS határértéke, amely a legjobban megkülönböztette a szorongás jelenlétét a szorongás hiányától, 12,5 pont volt (szensitivitás 88,6%, specificitás 79,9) [35].

Magyar nyelvű validált verzió elérhető: <https://kovacsnorbert.eu/download/1403/>

14. skála. Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (AKV) [122].

Magyar nyelvű AKV elérhető: <https://semmelweis.hu/gytk/files/2017/06/Salacz3-Szakkepzes-0527.pdf>

Értékelés: Az AKV magyar nyelvű validációja Alzheimer-kóros betegek bevonásával készült [123], azonban Parkinson demencia szűrésére is használható [124]. A leggyakrabban alkalmazott neurokognitív skálák (MMSE, MDRS, MoCA, és ACE) vonatkozásában elérhető a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition) [125] kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékek [126], illetve ezek iskolázottságtól függő határértékei is [127] (11. táblázat).

15. skála. Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III és a mini-Addenbrooke Kognitív Vizsgálat. [128]

Magyar nyelvű teszt elérhető: <https://www.sydney.edu.au/content/dam/corporate/documents/brain-and-mind-centre/frontier/ace-111-updates/Hungary.zip>

Értékelés: Az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III és a mini-Addenbrooke Kognitív Vizsgálat magyar nyelven validált [67]. A leggyakrabban alkalmazott neurokognitív skálák (MMSE, MDRS, MoCA, és ACE) vonatkozásában elérhető a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition) [125] kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékek [126], illetve ezek iskolázottságtól függő határértékei is [127] (11. táblázat).

16. skála. Montreal Kognitív Felmérés.

Magyar nyelvű Montreal Kognitív Felmérés 7.1, 7.2 és 7.3 verziója elérhető regisztráció és tréninget követően: <https://www.mocatest.org/>

Értékelés: A Montreal Kognitív Felmérés magyar nyelven validált [126]. A leggyakrabban alkalmazott neurokognitív skálák (MMSE, MDRS, MoCA, és ACE:) vonatkozásában elérhető a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition) [125] kritériumrendszer szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűrésére szolgáló magyar, validált határértékek [126], illetve ezek iskolázottságtól függő határértékei is [127]. [11 táblázat. Fontosabb neuropszichológiai tesztek határértékei a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűréséhez.]

Táblázatok

1. táblázat. A Parkinson-kór főbb motoros tünetei. [2]

Motoros (mozgással kapcsolatos) tünetek:
bradikinézia (meglassultság és egyre csökkenő amplitúdójú és/vagy sebességű mozgáskivitelezés kombinációja)
rigiditás (izomtónus-fokozódás egyik típusa, ahol az agonista és antagonisták izmok tónusa is kórosan megnő)
tremor (remegés)
görnyedt testtartás

Főleg előrehaladott fázisban jellemző tünetek:

Testtartási instabilitás

Lefagyás

Hezitáció

Elesések

Motoros komplikációk

- Gyógyszer hatástartam rövidülés (wearing off)
- ON-OFF fluktuáció
- Csúcs-koncentrációs hiperkinezisek
- Bifázisos diszkinézia
- Disztónia
- Delayed ON
- No ON jelenség

A Parkinson-kór leggyakrabban előforduló és legfontosabb motoros tüneteinek felsorolása. Diszkinézia alatt a choreiform hiperkineziseket és a disztóniát együttesen értjük.

2. táblázat. A Parkinson-kór leggyakrabban leírt nem-motoros tünete, amelyek a betegség természetes lefolyására vezethetők vissza vagy pedig a terápiával kapcsolatosak. [30]

Domain	Tünetek
Autonóm	Vérnyomás-változások ortosztatikus hipotenzióval, tachycardia, vizeleti zavarok (pl. sürgősség, gyakoriság), noktúria, szexuális diszfunkció, hiperszexualitás (valószínűleg gyógyszer okozta), paroxizmális izzadás, seborrhoea, xerostomia ("száraz szem"), arc hiperémia, mydriasis, sápadtság.
Gyomor-bélrendszeri	Nyálcsorgás, diszfágia, székrekedés, széklet inkontinencia, meteorizmus.
Alvás	REM viselkedési zavar (RBD), túlzott nappali aluszékonyság, élénk álmok, álmatlanság, periodikus végtagmozgások (PLM), nyugtalan láb szindróma (RLS).
Neuropszichiátriai	Kognitív károsodás (beleértve az enyhe kognitív károsodást és a demenciát), depresszió, anhedónia, apátia, szorongás, pánikrohamok, delírium, hallucinációk, illúziók, téveszmék, impulzuskontroll-zavar (ICD), dopaminerg diszregulációs szindróma, dopamin-agonista megvonási szindróma (DAWS).
Érzékszervi	Fájdalom, szaglási zavar, homályos látás, vizuális diszkriminációs zavarok (neurokognitív károsodással is összefügg).
Egyéb	Fáradtság, diplopia, súlyvesztés vagy súlygyarapodás (gyakran gyógyszerrel és fejlődéssel összefüggő)

3. táblázat. Az Egyesült Királyság Parkinson-kór Társaság Agybank kritériumai a Parkinson-kór diagnózisának felállításához. [13], [42]

Fő kritériumok	Támogató kritériumok	Kizáró kritériumok

<ul style="list-style-type: none"> • Bradikinézia <p>és legalább egy másik kritérium az alábbiak közül</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 Hz-es nyugalmi remegés • Rigiditás • Más neurológiai betegséggel nem magyarázható testtartási instabilitás 	<p>Legalább 3 jelenléte szükséges a diagnózishoz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresszív tünettan • Aszimmetrikus kezdet • Tartósan fennálló oldal-aszimmetria • Nyugalmi remegés jelenléte (frekvenciájától függetlenül) • Legalább 10 éves betegségstartam • Jó levodopa hatékonyság • Levodopa-indukált túlmozgások • Levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított ötödik év után is javítja 	<ul style="list-style-type: none"> • Korábbi gyakori, ismételt fejsérülés (pl. bokszt) • Stroke, melyet lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek követnek • Korábbi encefalitisz • Neuroleptikus kezelés alkalmazása a tünetek megjelenésekor • Tartós tüneti javulás jelentkezik gyógyszeres kezelés nélkül is • Több mint 1 vérszerinti rokona Parkinson-kóros • 3 év után is csak egyoldali tünetek észlelhetők • Okulogiriás krízis • Szupranukleáris tekintészavar • Kisagyi tünetek jelenléte • hidrokefalusz vagy agydaganat jelenléte • Nagy dózisu levodopa tartalmú gyógyszeres kezelés mellett sem javuló tünetek • MPTP expozíció • Alsó végtagi piramis jelek jelenléte • Korán megjelenő demencia vagy gnosztikus zavar • Korán megjelenő urológiai okkal nem magyarázható vizeletelési zavar vagy ortosztatikus hipotenzio
--	--	--

4. táblázat. A Mozgászavar Társaság PK (MDS-PD) kritériumrendszere [3].

<p>Alapkritérium: parkinsonizmus, amelyet bradikinézia és legalább 1 tünet az alábbiak közül jellemez: nyugalmi remegés, vagy rigiditás az MDS-UPDRS alapján</p>	
<p>A parkinsonizmus diagnosztizálása után:</p>	
	<p>A klínikailag igazolt Parkinson-kór diagnózisához:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Abszolút kizáró kritériumok hiánya 5. Legalább két támogató kritérium, és 6. Nincsenek vörös zászlós tünetek
	<p>A klínikailag valószínűsíthető Parkinson-kór diagnózisához:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Abszolút kizáró kritériumok hiánya 4. Vörös zászlós tünetek jelenléte, amelyeket támogató kritériumok ellensúlyoznak <ol style="list-style-type: none"> a. Ha 1 vörös zászló van jelen, legalább 1 támogató kritériumnak is kell lennie b. Ha 2 vörös zászló van jelen, legalább 2 támogató kritériumra van szükség c. Ebben a kategóriában 2-nél több vörös zászló tünet nem megengedett.

Támogató kritériumok (jelölje be, ha a kritériumok teljesülnek)	
<input type="checkbox"/>	Egyértelmű és drámai javulás a dopaminerg terápiára. A kezdeti stádiumban a kezelés hatására a beteg visszatért a normális vagy közel normális szintű működéshez. A kezdeti válasz egyértelmű dokumentációjának hiányában nagyfokú válasznak minősíthető: <ul style="list-style-type: none"> • Jelentős javulás a dózis növelésével vagy jelentős romlás a dózis csökkentésével párhuzamosan. Azonban egy enyhe fokú változás nem meríti ki ezt a kritériumot. Objektív módon (az UPDRS III-ban a kezelés megváltoztatásával elért >30%-os javulásként definiálva), vagy szubjektíven, egy megbízható beteg vagy gondozó által a markáns változásokról szóló elmondással dokumentálható. • Egyértelmű és markáns ON/OFF-ingadozás, amelynek valamikor előre jelezhető és magába foglalja a dózis végi wearing off jelenségét.
<input type="checkbox"/>	Levodopa által kiváltott diszkinézia jelenléte
<input type="checkbox"/>	Egy végtag nyugalmi remegése, klinikai vizsgálattal dokumentálva (múltban vagy jelenleg).
<input type="checkbox"/>	Szaglászcsökkenés vagy a MIBG-szcintigráfián észlelt szív szimpatikus denervációja.
Abszolút kizáró kritériumok: A felsorolt jellemzők bármelyikének jelenléte kizárja a PK-t.	
<input type="checkbox"/>	Egyértelmű kisagyi tünettan, mint például cerebelláris járás, végtagi ataxia, vagy kisagyi okulomotoros rendellenességek (pl. tartós tekintés kiváltotta nisztagmus, makro négyzetes hullám rángások, hipermetrikus szakkádok).
<input type="checkbox"/>	Lefelé irányuló vertikális szupranukleáris tekintésbénulás, vagy a lefelé irányuló vertikális szakkádok szelektív lassulása.
<input type="checkbox"/>	A betegség első 5 évében a konszenzusos kritériumok szerint meghatározott valószínű viselkedési variáns frontotemporális demencia vagy primer progresszív afázia diagnózisa kimondható.
<input type="checkbox"/>	3 évnél hosszabb ideje kizárólag az alsó végtagokra korlátozódó parkinsonos tünettan
<input type="checkbox"/>	Dopamin-receptor-blokkolóval vagy dopamin-csökkentő szerrel történő kezelés olyan dózisban és időtartamban, amely megfelel a gyógyszer okozta parkinsonizmusnak.
<input type="checkbox"/>	a betegség legalább közepes súlyossága ellenére sem észlelhető klinikai válasz a nagy dózisú levodopa kezelésre
<input type="checkbox"/>	Egyértelmű agykérgi szenzoros hiánytünetek (pl. grafesztézia, sztereognózis ép elsődleges szenzoros modalitással), egyértelmű végtagi ideomotoros apraxia vagy progresszív afázia.
<input type="checkbox"/>	A preszinaptikus dopaminerg rendszer normális funkciójára utaló neurológiai képalkotás
<input type="checkbox"/>	Dokumentáció egy olyan alternatív állapotról, amelyről ismert, hogy parkinsonizmust okoz, és amely valószínűsíthetően összefügg a beteg tüneteivel, vagy a szakértő értékelő orvos a teljes diagnosztikai értékelés alapján úgy véli, hogy egy alternatív szindróma valószínűbb, mint a Parkinson-kór.
Vörös zászlós jelek	
<input type="checkbox"/>	Gyors progressziójú járászavar, amely a kezdettől számított 5 éven belül rendszeres kerekesszék használatot igényel.
<input type="checkbox"/>	A motoros tünetek vagy jelek progressziójának teljes hiánya 5 vagy több év alatt, kivéve, ha a stabilitás a kezeléssel függ össze.

<input type="checkbox"/>	Korai bulbáris diszfunkció: súlyos diszfónia vagy dizartria (az idő nagy részében érthetetlen beszéd) vagy súlyos diszfágia (lágyméreg, NG-szonda vagy gasztrosztómias táplálás szükséges) az első 5 éven belül.
<input type="checkbox"/>	Belégzési zavar: nappali vagy éjszakai belégzési stridor vagy gyakori belégzési sóhajok.
<input type="checkbox"/>	Súlyos vegetatív elégtelenség a betegség első 5 évében. Ez a következőket foglalhatja magában: <ul style="list-style-type: none"> • ortosztatikus hipotenzio - a vérnyomás ortosztatikus csökkenése 3 percen belül álló helyzetben legalább 30 Hgmm szisztolés vagy 15 Hgmm diasztolés értékkel, dehidráció, gyógyszeres kezelés vagy más olyan betegség hiányában, amely valószínűsíthetően magyarázná a vegetatív diszfunkciót, vagy • Súlyos vizeletretenció vagy vizeletinkontinencia a betegség első 5 évében (kivéve a tartós vagy kis mértékű stressz inkontinenciát nőknél). Férfiak esetében a vizeletretenció nem tudható be prosztatata betegségnek és merevedési zavarral kell társulnia.
<input type="checkbox"/>	Ismétlődő (>1/év) elesés egyensúlyzavar miatt a betegség kezdetétől számított 3 éven belül.
<input type="checkbox"/>	Aránytalan mértékű anterokollisz (disztónikus) vagy a kéz vagy a láb kontraktúrája az első 10 éven belül.
<input type="checkbox"/>	A betegség bármelyik gyakori nem-motoros jellemzőjének hiánya a betegség 5 éves időtartama ellenére. Ezek közé tartozik az alvászavar (átalvási nehezítettség, túlzott nappali álmoság, a REM magatartászavar tünetei), autonóm diszfunkció (székrekedés, nappali vizelési inger, tüneti ortosztázis), hipozmia vagy pszichiátriai problémák (depresszió, szorongás vagy hallucinációk).
<input type="checkbox"/>	Egyéb okkal nem magyarázható piramispálya károsodás tünetei, amelyet centrális parézis, piramis jelek vagy egyértelmű patológiás hiperreflexia jellemez (kivéve az enyhe reflex aszimmetriát és az izolált extenzor plantar választ).
<input type="checkbox"/>	Bilaterális szimmetrikus parkinsonizmus. A beteg vagy a gondozó a tünetek kétoldali megjelenéséről számol be, és nincs oldal dominancia, és az objektív vizsgálat során sem figyelhető meg oldal aszimmetria
Kritériumok alkalmazása:	
1. Észlelhető-e a betegnél az MDS-kritériumok szerint meghatározott parkinsonizmus? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
Ha nem, akkor sem valószínűsíthető PK, sem klinikailag igazolt PK nem diagnosztizálható. Ha igen:	
2. Vannak-e abszolút kizáró kritériumok? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
Ha "igen", akkor sem valószínűsíthető PD, sem klinikailag igazolt PD nem diagnosztizálható. Ha nem:	
3. A vörös zászlók száma:	
4. A jelenlévő támogató kritériumok száma:	
5. Van legalább 2 támogató kritérium, és nincsenek vörös zászlók? Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>	
Ha igen, a beteg megfelel a klinikailag igazolt Parkinson-kór kritériumának. Ha nem:	

6. Több mint 2 vörös zászló van?		Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>
Ha "igen", akkor a valószínűsíthető PD nem diagnosztizálható. Ha nem:		
7. A vörös zászlók száma megegyezik vagy kevesebb, mint a támogató kritériumok száma?		Igen <input type="checkbox"/> Nem <input type="checkbox"/>
Ha igen, a beteg megfelel a valószínűsíthető Parkinson-kór kritériumainak.		

5. táblázat. A Lewy-teszt demencia (DLB) kritériumai. [15]

Esszenciális feltétel	Demencia: Progresszív kognitív hanyatlás, mely a mindennapi funkciók károsodását okozza. Kifejezett károsodás a figyelmi, a végrehajtási és a vizuospatialis funkciókban, a memória és megnevezési funkciók relatív megkíméltségével.
Alap (mag) klinikai jellemzők	<ol style="list-style-type: none"> 5. Fluktuáció a kognitív funkciókban (különösen a figyelemben és az éberségben) 6. Visszatérő vizuális hallucinációk (részletes, jól formált) 7. REM magatartási zavar (akár a kognitív tünetek megjelenése előtt) 8. parkinsonizmus
Szupportív klinikai jellemzők	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptikus érzékenység (kifejezett) • Tartási instabilitás • Ismétlődő elesések • Szinkópe (vagy más átmeneti non-reszponzív állapot) • Kifejezett autonóm zavar • Hiperszomnia (EDS) • Hipozmia • Nem vizuális hallucinációk • Szisztémás delúziók • Apátia, anxietas, depresszió
Indikatív biomarkerek	<ol style="list-style-type: none"> 3. A bazális ganglionok csökkent dopamin transzporter felvétele (DATSCAN) 4. Csökkent aktivitás miokardium MIBG SPECT/(CT)-mérés során REM alvás atónia nélkül, polyszomnografiával igazolva
Szupportív biomarkerek	<ul style="list-style-type: none"> • A mediális temporális területek relatív épsége CT/MRI vizsgálattal • Funkcionális képalkotókkal: csökkent okcipitális aktivitás PET vizsgálattal; a hátsó/középső cinguláris aktivitás relatív épsége (cingulate island sign) • Prominens posterior lassú hullám EEG aktivitás periodikus pre-alfa/théta fluktuációkkal
Nem támogató jellemzők	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovaszkuláris betegség • parkinsonizmus az egyedüli alap (mag) klinikai jellemző és az a demencia előrehaladott szakaszában jelenik meg.
Időbeli összefüggések	<ul style="list-style-type: none"> • A demencia és a mozgászavar egy éven belül jelentkezik; a mozgászavar kezdete után több, mint egy évvel kezdődő demencia Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD)

Valószínű (probable) DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Két vagy több alap (mag) klinikai jellemző VAGY <ul style="list-style-type: none"> • Egy alap (mag) klinikai jellemző ÉS egy vagy több indikatív biomarker
Lehetséges (possible) DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Egy alap (mag) klinikai jellemző indikatív biomarker nélkül VAGY <ul style="list-style-type: none"> • Egy vagy több indikatív biomarker, alap (mag) klinikai jellemző nélkül
Definitív DLB	<ul style="list-style-type: none"> • Lewy-testek, Lewy-neuritek neuropatológiai vizsgálattal igazolva, a társuló Alzheimer-típusú patológiától függően neokortikális vagy limbikus kiterjedéssel.

6. táblázat. A progresszív szupranukleáris parézis (PSP) diagnosztikai kritériumai. [16].

Kötelező alapkritériumok		B1. Sporadikus betegség B2. Az első tünetek jelentkezésekor 40 vagy afeletti életkor B3. A tünetek progresszív romlása
Kötelező kizáró kritériumok	Klinikai jellemzők	11. Domináns, más okkal nem magyarázható epizódikus memóriazavar (Alzheimer-kór kizárására) 12. Domináns, más okkal nem magyarázható autonóm zavar (multiszisztémás atrófia és Lewy-patológia kizárására) 13. Domináns, más okkal nem magyarázható vizuális hallucinációk és fluktuáció (Lewy-testes demencia kizárására) 14. Domináns, más okkal nem magyarázható, több szegmentumot érintő felső és alsó motoneuron tünetek (motoneuron-betegség kizárására) DE: izolált felső motoneuron tünetek nem kizáróak! 15. Hirtelen kezdet vagy lépcsőzetes lefolyás vagy gyors progresszió 16. Enkefalitisz az anamnézisben 17. Domináns végtagi ataxia 18. Tartási instabilitás azonosítható oka (érezszavar, vesztibuláris zavar, súlyos spaszticitás, alsó motoneuron tünetek)
	Képzővizsgálattal:	3. Kifejezett leukoenkefalopátia 4. Releváns agyi szerkezeti károsodás
Kizáró kritériumok, klinikai összefüggésben	Képzővizsgálatok	Atípusos lefolyású formákban szerkezeti patológia kizárására (pl. Stroke, CADASIL), illetve prionbetegségekre jellemző jelzavar kizárására
	Laboratóriumi	5. PSP-CBS esetében Alzheimer-kór kizárása

	vizsgálatok	<p>liquor amiloid/tau, amiloid PET segítségével.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. 45 év alatti betegek esetében: <ol style="list-style-type: none"> a. Wilson-kór (alacsony szérum cöruoplazmin és réz, fokozott 24 órás vizelet rézürítés, Kayser-Fleischer gyűrű) b. Niemann-Pick C betegség (plazma oxysterol, filipin teszt) c. Hypoparathyreosis d. Neuroacanthocytosis e. Neurosyphilis 7. Gyors progressziójú betegségben kizárandó: <ol style="list-style-type: none"> a. Prionbetegség b. Paraneopláziás encefalitisz 8. 4. Whipple-kór
	Genetikai vizsgálatok	<ol style="list-style-type: none"> 5. A MAPT ritka variánsai (mutációi) nem kizáró kritérium, de jelenlétük meghatározza az öröklődő, nem pedig a sporadikus PSP-t. 6. A MAPT H2 haplotípus homozigotizása nem kizáró kritérium, de valószínűtlenné teszi a diagnózist. 7. LRRK2 és Parkin ritka variánsokat figyeltek meg boncolással igazolt PSP-ben szenvedő betegeknél, de ok-okozati összefüggésük egyelőre nem világos. 8. Más gének ismert ritka variánsai kizáró kritériumot jelentenek, mivel klinikailag a PSP egyes aspektusait utánozhatják, de neuropatológiailag eltérhetnek; ezek közé tartoznak a következők <ol style="list-style-type: none"> a. Nem-MAPT-hez társuló frontotemporális demencia (pl. C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B). b. Parkinson-kór (pl. SYNJ1, GBA) c. AD (APP, PSEN1, PSEN2) d. Niemann-Pick betegség, C típus (NPC1, NPC2) e. Kufor-Rakeb-szindróma (ATP13A2) f. Perry-szindróma (DCTN1) g. Mitokondriális betegségek (POLG, ritka mitokondriális variánsok) h. Dentatorubrális pallidolulioszi atrofia (ATN1) i. Prion betegségek (PRNP)
KLINIKAI MAG TULAJDONSÁGOK:		

Valószínűségi szint	Szemmozgászavar (O)	Tartási instabilitás (P)	Akinézia (A)	Kognitív zavar (C)
1. szint	Vertikális szupranukleáris tekintésbénulás	A tünetkezdet utáni 3 éven belül ismételt, nem provokált elesések	A tünetkezdet utáni 3 éven belül progresszív „gait freezing”	Non-fluens/agrammatikus primer progresszív afázia vagy progresszív beszéd apraxia
2. szint	Vertikális szakkádsebesség csökkenés	Retropulziós teszt pozitív 3 éven belül a tünetek kezdete után	Dominánsan axiális, levodopa rezisztens akinetikus-rigid parkinsonizmus	Frontális kognitív/magatartási zavar kezdeti tünetként
3. szint	gyakori „macro square wave jerks” vagy szemnyitási apraxia	Retropulziós tesztben kettőnél több lépésben kompenzál tünetkezdethez képest 3 éven belül	Tremor domináns vagy aszimmetrikus vagy levodopa-reszponzív parkinsonizmus	kortikobazális szindróma

SZUPPORTÍV TULAJDONSÁGOK:

Klinikai jellemzők (clinical clues)	Képkalkító eltérések (Imaging findings)
CC1: levodopa-rezisztencia; CC2: hipokinetikus, spasztikus dizartria; CC3: diszfágia	IF1: Középgygi atrofia vagy hipometabolizmus; IF2: Posztszinaptikus striatális dopaminerg degeneráció.

PSP DIAGNOSZTIKAI BIZONYOSSÁGI SZINTEK, ALTÍPUSOK (VALÓSZÍNŰ, LEHETSÉGES, SZUGGESZTÍV ESETÉBEN B1+B2+B3 MELLETT):

Diagnózis bizonyossága	Feltétel	Fenotípus
Definitív PSP	Neuropatológiai diagnózis	Bármely klinikai szindróma
Valószínű (probable) PSP	(O1 vagy O2) ÉS (P1 vagy P2)	PSP-Richardson-szindróma
	(O1 vagy O2) ÉS A1	PSP-progresszív „gait freezing”
	(O1 vagy O2) ÉS (A2 vagy A3)	PSP-parkinsonizmus
	(O1 vagy O2) ÉS C2	PSP-frontális
Lehetséges (possible) PSP	O1	PSP-szemmozgászavar

	O2 ÉS P3	PSP-Richardson-szindróma
	A1	PSP-progresszív „gait freezing”
	(O1 vagy O2) ÉS C1	PSP-beszéd/nyelvi zavar
	(O1 vagy O2) ÉS C3	PSP-CBS
Gyanított (suggestive) PSP	O2 vagy O3	PSP-szemmozgászavar
	P1 vagy P2	PSP-poszturális instabilitás
	O3 ÉS (P2 vagy P3)	PSP-Richardson-szindróma
	A2 vagy A3) ÉS (O3, P1-2, C1-2, CC1-4 egyike)	PSP-parkinsonizmus
	C1	PSP-beszéd/nyelvi zavar
	C2 ÉS (O2 vagy P3)	PSP-frontális
	C3	PSP-CBS

7. táblázat. A kortikobazális szindróma (CBS) diagnosztikai kritériumai. [17]

Diagnózis bizonyossága	Feltétel
I: Valószínű (probable) kortikobazális szindróma (1 ÉS 2)	1. Legalább kettő az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● Aszimmetrikus végtagi rigor vagy akinézia ● Aszimmetrikus végtagi disztónia ● Aszimmetrikus végtagi mioklonus 2. Legalább kettő az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● orofaciális vagy végtagi apraxia ● Kortikális érzészavar ● Idegen kéz szindróma
II: Lehetséges (Possible) kortikobazális szindróma (1 ÉS 2):	<ul style="list-style-type: none"> ● Legalább egy I/1 közül, akár szimmetrikusan ● Legalább egy I/2 közül
III: Frontális magatartási-vizuospaciális szindróma	Legalább egy az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> ● végrehajtási funkciók zavara ● magatartási zavar vagy személyiségváltozás ● vizuospaciális zavar
IV: Primer progresszív afázia non-fluens/agrammatikus variánsa	Nehezített, agrammatikus beszéd ÉS legalább egy az alábbiakból:

	<ul style="list-style-type: none"> • károsodott mondatértés/agrammatizmus viszonylag megtartott megértéssel szavak szintjén • beszéd apraxia
V: Progresszív szupranukleáris bénulás szindróma (CBS-PSP)	<p>Legalább három az alábbiakból:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axiális vagy szimmetrikus végtagi rigor vagy akinézia • Tartási instabilitás vagy elesések • Vizelettartási zavar • Magatartászavar • Szupranukleáris tekintésbénulás vagy lassabb vertikális szakkádok

8. táblázat. A multiszipstémás atrófia (MSA) kritériumai. [18]

Diagnózis bizonyossága	Feltétel
Definitív MSA	Neuropatológiai diagnózis; Papp-Lantos inklúziók kimutatása
Valószínű (Probable) MSA	<p>Sporadikus, progresszív, felnőttkori (30 évnél idősebb korban jelentkező) betegség</p> <p>Autonóm tünet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vizelet inkontinencia, VAGY • férfiakban erektilis diszfunkció VAGY • Ortosztatikus hipotenzió (minimum 30 Hgmm szisztolés vagy 15 Hgmm diasztolés vérnyomásesés állva 3 percen belül) <p>ÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levodopára nem reagáló parkinsonizmus (bradikinézia, rigor, tremor vagy tartási instabilitás) <p>VAGY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebelláris tünetek (járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar)
Lehetséges (Possible) MSA	<p>Sporadikus, progresszív, felnőttkori (30 évnél idősebb korban jelentkező) betegség</p> <ul style="list-style-type: none"> • parkinsonizmus (bradikinézia, rigor, tremor vagy tartási instabilitás) <p>VAGY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebelláris tünetek (járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar) <p>ÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Legalább egy autonóm panasz <ul style="list-style-type: none"> ○ (más okkal nem magyarázható sürgető vagy gyakori vizelési inger, ○ nem teljes hólyagürülés, ○ erektilis diszfunkció ,vagy ○ a valószínű MSA kritériumoknál felsorolt mértéket el nem érő ortosztázis) <p>ÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Legalább egy járulékos tünet az alábbiak közül: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lehetséges (Possible) MSA-P vagy MSA-C <ul style="list-style-type: none"> ■ Babinski-jel fokozott reflexekkel • Stridor

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lehetséges (Possible) MSA-P <ul style="list-style-type: none"> ■ Gyorsan progrediáló parkinsonizmus ■ Levodopára adott elégtelen válasz ■ A motoros tünetek kezdete utáni 3 éven belül kialakuló tartási instabilitás ■ Járási ataxia, cerebelláris dizartria, végtagataxia vagy cerebelláris eredetű szemmozgászavar ■ A motoros tünetek kezdete utáni 5 éven belül kialakuló diszfágia ■ MRI-n a putámen, a pedunculus cerebellaris medius, a pons vagy a cerebellum atrófiája ■ A putámen, az agytörzs vagy a cerebellum hipometabolizmusa FDG-PET vizsgálattal ○ Lehetséges (Possible) MSA-C <ul style="list-style-type: none"> ■ parkinsonizmus (bradikinézia és rigor) ■ MRI-n a putámen, a pedunculus cerebellaris medius vagy a pons atrófiája ■ A putámen hipometabolizmusa FDG-PET vizsgálattal ■ Preszinaptikus nigrostriatalis dopaminerg denerváció jelei SPECT vagy PET vizsgálattal
<p>Az MSA diagnózisát támogató tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> ● orofaciális disztónia ● Anterokollisz ● Camptocormia (a gerinc anteflexiója álló helyzetben) vagy Pisa-szindróma (a gerinc laterális flexiója) ● Kifejezett diszfónia, dizartria ● Újonnan megjelenő vagy fokozódó horkolás ● Hűvös kezek és lábak ● Kényszernevetés vagy kényszersírás ● mioklonusszerű poszturális/akciós tremor <p>Az MSA diagnózisát nem támogató tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Klasszikus pilulasodró tremor ● Klinikailag szignifikáns polineuropátia ● Nem gyógyszer-indukálta hallucinációk ● 75 éves életkor feletti kezdet ● Családban előforduló ataxia vagy parkinsonizmus ● DSM-IV kritériumoknak megfelelő demencia ● Sclerosis multiplexre utaló fehérállományi léziók 	

9. táblázat. Gyógyszer-indukált parkinsonizmust okozó gyógyszerek. [56]

Potenciál	Hatóanyagcsoport	Hatóanyag
Nagy	Dopamin D2 receptor blokkolók	Típusos antipszichotikumok Atípusos antipszichotikumok (nagyobb dózisban)
	Dopamin depletáló	Tetrabenazine, reserpine
	DOPA szintézis gátló	Metildopa

	P-típusú kalcium csatorna blokkolók	Flunarizine, cinnarizin
Közepes	Atípusos antipszichotikumok	Ziprasidone
	Antianginás	Trimetazidine
	L-típusú kalcium csatorna blokkolók	Diltiazem, verapamil
	Antiepileptikumok	Valproát, phenytoin, levetiracetam (?)
	Antiemetikumok	Prochlorperazine, metoclopramide, szubsztituált benzamide
	Hangulatstabilizátorok	Lítium
Alacsony	Dopamin depletálók	Deutetrabenazine, vlbenazine
	antiaritmiás gyógyszerek	Amiodarone, procaine
	Immunszuppresszánsok	Ciclosporin, tacrolimus
	Antidepresszánsok	SSRI: fluoxetine, sertralin Triciklikusok: phenelzine MAOI: moclobemide, phenelzine
	Antibiotikumok	Cotrimoxazole
	Antivirális	Aciclovir, vidarabine, anti-HIV
	Statinok	Lovastatin
	Antifungális	Amphotericin B
	Hormonok	Levothyroxine sodium, medroxyprogesterone, epinephrine (adrenaline)

10. táblázat. Kivizsgálási algoritmus PK esetén (Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése)

Vizsgálat	Elvégzése
Anamnézis, heteroanamnézis, illetve a társbetegségek feltérképezése	Kötelező
Neurológiai fizikális vizsgálat	Kötelező

Agyi képalkotó vizsgálatok: <ul style="list-style-type: none"> Koponya MR (nagy felbontású, specifikus szekvenciákkal) Koponya CT (csak sürgősség esetén vagy ha a koponya MR kontraindikált) 	Kötelező
Ioflupane (¹²³ I-FP-CIT) SPECT	Speciális esetekben
A posztzinaptikus funkciók diagnosztikájának alkalmazási területei	Speciális esetekben
Az autonóm idegrendszer funkcionális képalkotó vizsgálata	Speciális esetekben
Levodopa (apomorfín) teszt	Speciális esetekben
Transzkraniális Doppler ultrahangos vizsgálat	Speciális esetekben
Genetikai vizsgálatok	Speciális esetekben
Szaglásteszt	Speciális esetekben
Schellong-teszt	Speciális esetekben
Poliszomnográfia	Speciális esetekben
Tremor kvalitatív és kvantitatív mérése	Speciális esetekben
Urodinamikai vizsgálat	Speciális esetekben
Szimpatikus bőrválasz és vérnyomás vizsgálat billenőasztalos provokációval vagy Schellong-módszer szerint	Speciális esetekben
Vastagbél tranzit ideje	Speciális esetekben
Neuropszichológiai tesztek	Speciális esetekben
Klinikai kritériumrendszer (UKPDSBB vagy MDS-PD)	Kötelező

11. táblázat. A fontosabb neuropszichológiai tesztek határértékei Parkinson-kórban a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar szűréséhez. [67]

Teszt / Iskolázottság (év)	Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban (DSM-5)	Súlyos neurokognitív zavar Parkinson-kórban (DSM-5)
----------------------------	--	---

		Határérték	Szenzitivitás	Specificitás	Határérték	Szenzitivitás	Specificitás
ACE-I	0-8	84,4	0,862	0,571	74,5	0,821	0,744
	9-12	87,1	0,850	0,614	76,5	0,848	0,773
	>12	90,5	0,847	0,626	80,5	0,903	0,927
ACE-III	0-8	83,5	0,931	0,643	70,5	0,805	0,907
	9-12	85,5	0,805	0,786	77,5	0,909	0,740
	>12	88,5	0,765	0,744	78,5	0,957	0,927
Mini-ACE	0-8	23,5	0,793	0,714	17,5	0,718	0,791
	9-12	24,5	0,850	0,514	20,5	0,833	0,747
	>12	25,5	0,718	0,798	21,5	0,907	0,917
MMSE	0-8	26,5	0,414	0,857	25,5	0,744	0,860
	9-12	27,5	0,575	0,743	26,5	0,803	0,780
	>12	28,5	0,612	0,714	27,5	0,814	0,809
MoCA (7,3 verzió)	0-8	23,5	0,979	0,667	20,5	,957	0,875
	9-12	24,5	0,870	0,713	21,5	,909	0,950
	>12	24,5	0,952	0,903	21,5	,833	0,971

Rövidítések: ACE= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; ACE-III= Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III. verzió; Mini-ACE = Mini - Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; MMSE= Mini-Mentál Státusz Vizsgálat; MOCA= Montreal Kognitív Felmérés.

12. táblázat. Parkinson-kór gyógyszeres kezelési lehetőségei. (Forrás: szerzők saját szerkesztése, 2022. szeptember)

Besorolás	Hatóanyag	Magyarországon támogatottan elérhető?	Korai PK	Komplikált PK
Antikolinerg	Biperiden	+	+	+
	Procyclidin	+	+	+
	Trihexyphenydidil	-	+	+
MAO-B gátló	selegiline	-	+	+

	rasagiline	+	+	+
MAO-B gátló és csatorna-blokkoló	safinamide*	+	-	+
NMDA-R antagonist	amantadin	+	+	+
Dopamin agonista	ropinirol	+	+	+
	pramipexol	+	+	+
	rotigotin	+	+	+
	apomorphin	+	-	+
COMT-gátló	entacapone	+	-	+
	tolcapone**	-	-	+**
	opicapone	-	-	+
Levodopa + DDC	levodopa/benserazide	+	+	+
	levodopa/carbidopa	-	+	+
Levodopa + DDC + COMT-gátló	levodopa/carbidopa/entacapone	+	-	+
Intesztinális levodopa	levodopa/carbidopa (LCIG)	+	-	+
	levodopa/entacapone/carbidopa (LECIG)	-	-	+

+ jelentése: elérhető (2022. szeptemberi állapot) vagy ajánlott

- jelentése: nem elérhető vagy nem ajánlott

*safinamide MAO-B gátlás hatás mellett nátriumcsatorna-blokkoló hatással is rendelkezik

**csak másodvonalbeli kezelésként használható

13. táblázat. Rasagiline alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rasagiline	- Parkinson-kór: monoterápiában (levodopa-kezelés nélkül) vagy adjuváns kezelésként (levodopa-kezelés mellett) a dózis-végi ("end-of-dose") fluktuációkat mutató betegeknél	- ajánlott adagja naponta egyszer 1 mg

14. táblázat. A safinamide alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
safinamide	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kórban szenvedő felnőtt betegek számára önmagában vagy egyéb PD gyógyszerrel együtt alkalmazott stabil dózisú levodopa (L-DOPA) kiegészítő kezeléseként javasolt, a középső-késői szakaszban, az ingadozást mutató betegeknél. 	<ul style="list-style-type: none"> - napi 50 mg-os adaggal kell elkezdni - az egyéni klinikai szükséglet függvényében ez az adag napi 100 mg-ra növelhető

15. táblázat. Az antikolinerg gyógyszerek alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
Procyclidin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - parkinsonos nyálfolyás, izzadás - neuroleptikum által előidézett extrapiramidális tünetek 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - szokásos kezdő adag 2,5 mg prociklidin naponta 3-szor, ami napi 2,5 -5 mg-mal emelhető 2-3 naponként - hatásos fenntartó adag általában 10-30 mg prociklidin/nap - maximális adag: 60 mg/nap
Biperiden	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - parkinsonos nyálfolyás, izzadás - neuroleptikum által előidézett extrapiramidális tünetek - nikotinmérgezés - szerves foszforvegyületek okozta mérgezés 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdetben napi 2-szer 1 mg (2 x 1/2 tabletta) adható - az adag naponta mintegy 2 mg-mal növelhető - fenntartó adag 3-4x1/2-2 tabletta - maximális adag: 16 mg/nap

16. táblázat. Antikolinerg Rizikó Skála és a fontosabb gyógyszerek antikolinerg potenciáljának felmérése. [74]

3 pont	2 pont	1 pont
--------	--------	--------

<ul style="list-style-type: none"> · Amitriptyline hydrochloride · Atropine products · Benztropine mesylate · Carisoprodol · Chlorpheniramine maleate · Chlorpromazine · Cyproheptadine hydrochloride · Dicyclomine hydrochloride · Diphenhydramine hydrochloride · Fluphenazine hydrochloride · Hydroxyzine hydrochloride · Hydroxyzine pamoate · Hyoscyamine products · Imipramine hydrochloride · Meclizine hydrochloride · Oxybutynin chloride · Perphenazine · Promethazine hydrochloride · Thioridazine hydrochloride · Thiothixene · Tizanidine hydrochloride · Trifluoperazine hydrochloride 	<ul style="list-style-type: none"> · Amantadine hydrochloride · Baclofen · Cetirizine hydrochloride · Cimetidine · Clozapine · Cyclobenzaprine hydrochloride · Desipramine hydrochloride · Loperamide hydrochloride · Loratadine · Nortriptyline hydrochloride · Olanzapine · Prochlorperazine maleate · Pseudoephedrine hydrochloride · Triprolidine hydrochloride · Tolterodine tartrate 	<ul style="list-style-type: none"> · Carbidopa-levodopa · Entacapone · Haloperidol · Methocarbamol · Metoclopramide hydrochloride · Mirtazapine · Paroxetine hydrochloride · Pramipexole dihydrochloride · Quetiapine fumarate · Ranitidine hydrochloride · Risperidone · Selegiline hydrochloride · Trazodone hydrochloride · Ziprasidone hydrochlorid
--	---	---

Magyarázat: A nagyobb pontszám, nagyobb antikolinerg hatást jelent. Az antikolinerg rizikó skála pontszámának kiszámításához az adott beteg esetében azonosítsa a beteg által szedett gyógyszereket, és adja össze az egyes gyógyszerek összpontszámát [74].

17. táblázat. Az amantadin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
amantadin-szulfát	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - neuroleptikumok által előidézett extrapiramidális tünetek 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - az első 4-7 napban napi egy 100 mg tabletta, ezután hetente egy tablettával lehet növelni a napi adagot - hatásos fenntartó adag általában naponta kétszer 1-3 db 100 mg tabletta - maximális adag: 600 mg/nap - “napi utolsó adagot nem szabad délután 4 óra után bevenni”
amantadin-hidroklorid	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Parkinson szindrómák egy része (pl. szénmonoxid mérgezés, posztkenfalitisz) - neuroleptikumok által előidézett parkinsonizmus 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - az első héten 100 mg naponta, majd növelendő napi 2x100 mg-ra - az adag csak lépcsőzetesen, legalább 1 hetes időközökkel emelhető. - maximális adag: 400 mg/nap

18. táblázat. A ropinirol alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rövid hatású ropinirol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében. - Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - a kezdő adag naponta 3-szor 0,25 mg egy hétig - 2. héten 3x0,5 mg - 3. héten 3x0,75 mg - 4. héten 3x1 mg - ezt követően az adag hetente emelhető, naponta 3-szor 0,5 mg-mal - Terápiás hatás 3-9 mg/nap közötti adagok alkalmazása esetén várható - Maximális adag: 24 mg/nap
hosszú hatású ropinirol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór - Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében. - Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be ("end-of-dose" vagy "ON-OFF" fluktuációk). 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - javasolt kezdő dózisa 2 mg naponta egyszer, az első héten. - a napi adag hetenként vagy hosszabb időközönként naponta egyszer 2 mg-mal emelhető - Terápiás válaszra a napi egyszeri 4 mg adagnál lehet számítani. - Maximális adag: 24 mg/nap

19. táblázat. A pramipexol alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rövid hatású pramipexol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javasolt, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban - közepesen súlyos vagy súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő felnőtt betegek tüneti kezelésére javallott, 0,54 mg bázist (0,75 mg sót) meg nem haladó adagban 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - a pramipexol kezdő adagja 3x0,088 mg - az adag hetente emelhető - 2. héten 3x0,18 mg - 3. héten 3x0,35 mg - Terápiás hatás 1,05 mg/nap feletti adagok alkalmazása esetén várható - Maximális adag: 3,3 mg bázis (ill. 4,5 mg só)
hosszú hatású pramipexol	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javallott, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adagja 0,26 mg bázis (0,375 mg só) naponta, ezt fokozatosan 5-7 napos időközönként kell növelni - 2. héten 1x0,52 mg - 3. héten 1x1,05 mg

		- Maximális adag: 3,15 mg bázis
--	--	---------------------------------

20. táblázat. A rotigotin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
rotigotin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kór okozta panaszainak és tüneteinek kezelésére javallott, önmagában (levodopa nélkül) vagy levodopával kombinációban - közepesen súlyos vagy súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő felnőtt betegek tüneti kezelésére 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - napi egyszeri 2 mg/24 óra adaggal kell kezdeni, - majd heti 2 mg/24 óra dózisemeléssel a hatásos dóziséig emelni - Maximális adag: 8 mg/24 óra (korai PK) és 16 mg/24 óra (szövődményes PK)

21. táblázat. Az apomorfin alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
apomorfin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerrel nem kielégítően kontrollált motoros hullámzások ("ON-OFF" jelenségek) kezelése 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adag 1 mg apomorfin-hidroklorid-hemihidrát (0,1 ml) injekció adható be szubkután - napi dózisa betegenként eltérő, jellemzően a 3-tól 30 mg-os tartományban van, amit 1 és 10 közötti alkalommal, esetenként akár napi 12 különálló injekció formájában adnak be

22. táblázat. Az levodopa/benserazide alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
Levodopa/ benserazide (standard tabletta)	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopátiás és posztkomplexus parkinsonizmus. Előzetes idegsebészeti beavatkozás nem képez ellenjavallatot. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - ajánlott kezdő dózis napi 3-4 alkalommal egy negyed LB 200 mg/50 mg tablettával - A napi dózist ezután hetente egyszer vagy kétszer egy fél 200 mg/50 mg-os tablettával kell emelni, amíg a teljes terápiás hatást el nem érik, vagy amíg mellékhatások nem jelentkeznek - Idős betegeknél elég lehet a kezelést napi egyszer vagy kétszer egy negyed 200 mg/50 mg-os tablettával kezdeni és a dózist három vagy négy naponként egy fél tablettával emelni. - A hatásos adag általában kettő-négy 200

		mg/50 mg-os tableta naponta, osztott adagokban
Levodopa/ benserazide (IR, diszpergálódó tableta)	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopátiás és posztkenkefalitisztes parkinsonizmus. - diszpergálódó tableta különösen azoknak a betegeknek ajánlott, akik diszfágiában (nyelési zavarban) szenvednek, vagy amikor a hatás gyors kialakulására van szükség, pl. kora reggeli vagy délutáni akinézia esetén, vagy ha a lassan kialakuló aktív mozgás ("delayed on") vagy a szokásos adag hatásának elvesztése ("wearing off") áll az előtérben 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - ajánlott kezdő dózis napi 3-4 alkalommal 50 mg levodopa/12,5 mg benserazide - a napi dózist ezután hetente egyszer vagy kétszer egy 100 mg/25 mg-os diszpergálódó tablettával kell emelni, amíg a teljes terápiás hatást el nem érik, vagy amíg mellékhatások nem jelentkeznek. - hatásos adag általában négy-nyolc 100 mg/25 mg-os diszpergálódó tableta naponta - Ritkán van szükség több mint tíz 100 mg/25 mg-os diszpergálódó tableta adására
Levodopa/ benserazide (hosszú hatású kapszula)	<ul style="list-style-type: none"> - A Parkinson-kór bármelyik stádiuma. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - ajánlott kezdő adag naponta 3-szor egy kapszula - LB retard kemény kapszulából nagyobb adagok szükségesek, mint a standard levodopa és dekarboxiláz-gátló kombinációkból, mert a biológiai hasznosulása kisebb.

23. táblázat. Farmakokinetikai különbségek a különböző levodopa/benserazide formulák között [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember].

Típus	Jellemző (LB készítmény alkalmazási előírata alapján)
Standard	A levodopa maximális plazmakoncentrációja kb. egy órával a LB beadása után alakul ki. A standard LB-ből származó levodopa abszolút biológiai hasznosulása kb. 98%. A levodopa maximális plazmakoncentrációja és a felszívódás mértéke (AUC) a dózissal arányosan nő (50-200 mg levodopa). A levodopa csúcs-plazmakoncentrációja 30%-kal alacsonyabb és később jelentkezik, ha a LB-t standard étkezés után adják. A táplálék általában 15%-kal csökkenti a levodopa felszívódásának mértékét, de ez változó lehet.
Vízoldékony	LB diszpergálódó tableta adása után a levodopa farmakokinetikai profilja nagyban hasonlít a standard LB adását követően tapasztaltnak, de a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő rövidebb a LB diszpergálódó tableta alkalmazása után.
Retard	A LB retard kemény kapszulából a hatóanyag lassan szabadul fel a gyomorban, a maximális levodopa plazmakoncentráció 20-30%-kal alacsonyabb, mint a standard gyógyszerformákkal elérhető koncentráció, és kb. 3 órával a bevétel után alakul ki. A LB retard kemény kapszula biohasznosulása a standard LB-énak kb. 50-70%-a, és ezt az étkezés nem befolyásolja. A maximális levodopa plazmakoncentrációt az étkezés nem befolyásolja, de később jelenik meg (öt óra) étkezés után beadva. Ha a LB retard kemény kapszulát együtt

	adják antaciddal, a levodopa felszívódása 32%-kal csökken.
--	--

24. táblázat. Az entacapone kezelés. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
entacapone	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kóros felnőtt betegek kezelésére, valamint a levodopa/dopa-dekarboxiláz (DDC) -gátló kombinációs kezelésre nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkra javallt 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - napi optimális dózist minden egyes beteg esetében a levodopa gondos titrálásával kell meghatározni. <p>a LCE kombinációban a napi dózist lehetőség szerint a hét rendelkezésre álló hatáserősség alkalmazásával kell optimalizálni</p> <ul style="list-style-type: none"> - maximális dózis 2000 mg entacapone/nap

25. táblázat. Az opicapone kezelés. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
opicapone	<ul style="list-style-type: none"> - Az opicapone adjuváns kezelésre javasolt a levodopa/DOPA dekarboxiláz (DDC) gátlókat tartalmazó készítmények mellett a Parkinson-kóros és az említett kombinációkra nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknél 	<ul style="list-style-type: none"> - 1x50 mg - maximális dózis 50 mg/nap

26. táblázat. A legfontosabb motoros és nem-motoros tünetek, amelyek a nem megfelelően kontrollált Parkinson-kór gyanúját vethetik fel (fontossági sorrendben). [80]

Motor	nem-motoros
1. A motoros ingadozások zavaró mértékűek	1a. Problémás hallucinációk/pszichózis
2. Napi két óra "OFF" tünetekkel.	1b. nem-motoros tünetek ingadozása
3. Napi legalább 1 óra zavaró diszkinéziával	2a. Impulzuskontroll-zavar
4. Motoros szövődmények jelenléte	2b. Az éjszakai alvászavarok aggasztó szintje
5. Naponta 5 vagy ennél több szájon át szedett levodopa adagok	3a. Súlyos fokú depresszió
	3b. Problémás nappali elalvási kényszer

27. táblázat. A motoros komplikációk pragmatikus megközelítése. [80]

Kérdések a betegnek	Ha a válasz NEM: Lehetséges probléma	Lehetséges megoldások
Eléggé jól kontrolláltak a tünetei?	Elégtelen hatás	<ul style="list-style-type: none"> ·A dopamin agonista adagjának növelése ·Az egyéni levodopa adagok növelése ·Monoterápia → kombináció (pl. L-DOPA+DA vagy L-DOPA+MAO-B gátló) ·Kombináció → Újabb hatóanyaggal kiegészítés, de ez a mellékhatások rizikó növelésével járhat
Amikor reggel felébred, elfogadható a mozgása? Ha nem, mennyi időbe telik, amíg a gyógyszer elkezd hatni?	Problémás reggeli "OFF" idő	<ul style="list-style-type: none"> ·A reggeli levodopát közvetlenül ébredés után vegye be. ·Növelje a dopamin-agonista adagját (használjon többet este). ·Este lefekvéskor DA vagy retard L-DOPA készítményt használjon ·Ha a reggeli levodopa adag kevésbé hatékony a többi adaghoz képest - növelje ezt az egyedi adagot.
Amikor a gyógyszer elkezd hatni, a hatás a következő adagig kitart-e? Ha nem, mennyi ideig jelentkeznek a tünetek?	Wearing off (motoros vagy nem-motoros tünetek)	<ul style="list-style-type: none"> ·DA hozzáadása ·Növelje a dopamin agonista adagját ·Gyakoribb levodopa adagok felírása ·COMT-gátló hozzáadása ·MAO-B gátló hozzáadása ·Safinamide hozzáadása ·Amantadin hozzáadása ·speciális esetben antikolinergikum hozzáadása
Egyes adagok hatása csak sokára alakul ki, vagy egyáltalán nem tapasztalja a hatását?	Delayed ON vagy No ON	<ul style="list-style-type: none"> ·A levodopa alkalmazását mindig legalább 60 perccel étkezés előtt vagy után. ·Prokinetikumok (pl. domperidon) felírása. ·Helicobacter pylori és/vagy vékonybél baktériumok túlszaporodása szindróma kizárása.
Vannak túlzott önkéntelen mozdulatai, amikor a gyógyszer hatása alatt áll?	Diszkinézia	<ul style="list-style-type: none"> ·A levodopa alacsonyabb dózisban és gyakrabban történő felírása. ·Amantadin hozzáadása ·Levodopa részleges helyettesítése dopamin agonistával ·MAO-B és vagy COMT-gátló csökkentése / elhagyása

Elfogadható az éjszakai mozgékonyasága?	Problémás éjszakai "OFF"	·Azonnali felszabadulású levodopa felírása az éjszakai ébredésekhez ·Növelje a dopamin agonistát (többet használjon este) ·Retard levodopa vagy LCE használata/emelése este lefekvéskor
---	--------------------------	---

28. táblázat. Eszközös kezelések összehasonlítása előrehaladott Parkinson-kórban. [80]

Jellemzők	Apomorfin	Mély agyi stimuláció (DBS)	Levodopa-carbidopa bélgél (LCIG)
Fiatalabb életkor (<70 év)	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Idősebb kor (>70 év)	Valószínűleg alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Jó levodopa-válasz	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Határozottan alkalmas
Levodopa-rezisztens remegés	Nem alkalmas	Határozottan alkalmas	Nem alkalmas
Problémás diszkinézia	Lehetséges hogy alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Jó kognitív funkciók	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas	Valószínűleg alkalmas
Éjszakai alvászavar	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Fájdalom	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Impulzuskontroll-zavar	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Súlyos depresszió	Lehetséges hogy alkalmas	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Súlyos apátia	Lehetséges hogy alkalmas	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Súlyos szorongás	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas
Enyhe demencia	Lehetséges hogy alkalmas	Nem alkalmas	Lehetséges hogy alkalmas

Multimorbiditás	Lehetséges alkalmas / Nem alkalmas	Lehetséges / Nem	Nem alkalmas	Lehetséges / Nem alkalmas
Támogatás/gondozó hiánya	Nem alkalmas	Lehetséges alkalmas	Lehetséges / Nem	Nem alkalmas
Túlzott aluszékonyosság	Nem alkalmas	Lehetséges alkalmas	Lehetséges / Nem	Lehetséges / Nem alkalmas
Diszfágia	Valószínűleg alkalmas	Nem alkalmas	Lehetséges / Nem	Valószínűleg alkalmas

29. táblázat. Az LCIG kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
DUODOPA (levodopa / carbidopa) 20 mg/ml + 5 mg/ml intesztinális gél	<ul style="list-style-type: none"> - Levodopára reagáló, súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak kielégítő eredményt. 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális - A reggeli bólus adagot pumpával adagolják a gyors (10-30 perc alatti) terápiás dózisszint elérése céljából. Az adagot a beteg előző napi reggeli levodopa bevétele alapján + szonda holtterét feltöltő gél mennyisége alapján kell kiszámítani. A reggeli összdózis általában 5-10 ml; ez 100-200 mg levodopának felel meg - A folyamatos fenntartó dózis 2 mg/óra (0,1 ml/óra) lépésekben állítható be. Az adagot a beteg előző napi levodopa bevétele alapján kell kiszámítani. - Az ajánlott maximális napi adag 200 ml. Kivételes esetekben ennél nagyobb adagra is szükség lehet. - A kezelés általában a beteg ébrenléte alatt történik. Amennyiben ez orvosi szempontból indokolt, akár 24 órán keresztül is alkalmazható.

30. táblázat. A LECIG kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
LECIG (levodopa / entacapone / carbidopa) 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intesztinális	<ul style="list-style-type: none"> - Súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális - A reggeli bólus adagot pumpával adagolják a gyors (10-30 perc alatti) terápiás dózisszint elérése céljából. A reggeli összdózis általában 5-10 ml; ez 100-200 mg levodopának felel meg - A folyamatos fenntartó adag 2 mg/óra (0,1 ml/óra) lépés fokban állítható be.

gél	kielégítő eredményt.	<ul style="list-style-type: none"> - A folyamatos fenntartó dózis általában 0,7-5,0 ml/óra (15-100 mg levodopa/óra). - Az ajánlott maximális napi adag 100 ml (2000 mg levodopa). - A kezelés általában a beteg ébrenléte alatt történik. Amennyiben ez orvosi szempontból indokolt, akár 24 órán keresztül is alkalmazható.
-----	----------------------	---

31. táblázat. A apomorfin pumpa kezelés alkalmazása. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése, 2022. szeptember]

Hatóanyag	Indikációk (alkalmazási előirat alapján)	Dózis (alkalmazási előirat alapján)
apomorfin	<ul style="list-style-type: none"> - Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a szájon át alkalmazott Parkinson elleni szerrel nem kielégítően kontrollált motoros hullámzások ("ON-OFF" jelenségek) kezelése 	<ul style="list-style-type: none"> - individuális dozírozás - kezdő adag 1 mg apomorfin-hidroklorid-hemihidrát (0,1 ml) injekció adható be szubkután - napi dózisa betegenként eltérő, jellemzően a 3-tól 30 mg-os tartományban van, amit 1 és 10 közötti alkalommal, esetenként akár napi 12 különálló injekció formájában adnak be

Algoritmusok

1. ábra. A Parkinson-kór kezelési algoritmus. [Forrás: fejlesztőcsoport saját szerkesztése]

