

EXTRAPIRAMIDÁLIS KÓRKÉPEK

MOVEMENT DISORDERS

Klivenyi Péter¹, Vécsei László²

¹az MTA doktora, egyetemi tanár,

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika, Szeged
klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

²az MTA rendes tagja, egyetemi tanár,

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika, Szeged
MTA–SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged
vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az extrapiramidális betegségek vagy más néven neurológia eredetű mozgászavarok az öregedő társadalomban egyre nagyobb kihívást jelentenek. Annak ellenére, hogy ritka betegségnek számítanak, az előfordulási gyakoriságuk alapján a legtöbb egészségügyi szolgáltató praxisa során találkozni fog velük. A kórképek felismerése számos differenciáldiagnosztikai és terápiás nehézséget okozhat, és a páciensek ellátása legtöbb esetben multidiszciplináris megközelítést és speciális tudást igényel. Ezt a munkát segítik a folyamatosan fejlesztett szakmai irányelvek, nemzetközi konzorciumok és különböző szakmai szervezetek által szervezett folyamatos továbbképzések. Jelen összeállításban a leggyakoribb kórképek kerülnek ismertetésre.

ABSTRACT

Movement disorders remain a great challenge in an ageing society. Despite the rare incidence, most healthcare providers face patients suffering in one of these conditions. Most of the time, the diagnosis and treatment of movement disorders may cause difficulties, require special knowledge and multidisciplinary approach. These medical efforts are supported by the national and international guidelines, consortiums and continuous medical education provided by medical societies. In this review we summarize the major features of the most common movement disorders.

Kulcsszavak: extrapiramidális kórképek, Parkinson-kór, Huntington-kór, Wilson-kór, ataxia, tremor

Keywords: movement disorders, Parkinson's disease, Huntington's disease, Wilson's disease, ataxia, tremor

Az extrapiramidális kórképek – a színes és igen változatos klinikai megjelenési formák miatt – diagnosztizálása és kezelése multidisziplinális megközelítést és sok esetben speciális jártasságot igényel. Napjainkban a klinikai kórismézést sok esetben felváltja a genetikai diagnosztika, amely elkerülhetetlenné teszi a klinikai genetikussal történő együttműködést.

PARKINSON-KÓR

A neurológiai eredetű mozgászavarok közül messze a leggyakoribb a tremor. Ezt gyakran (tévesen) a Parkinson-kórral teszik egyenértékűvé, sok diagnosztikus és terápiás tévedést előidézve. A kórkép diagnózisa a mai napig a klinikai tüneteken alapul. A jellegzetes motoros eltérések általában ötven–hatvan életév között jelentkeznek. Tekintettel a mozgászavarok közötti tüneti átfedésekre a Parkinson-kór kórismezésére több diagnosztikus kritériumrendszert is létrehoztak. Ezek közül a legfrissebb a Movement Disorders Society klinikai diagnosztikai algoritmus (Postuma et al., 2015), amelynek alapja a parkinsonizmus igazolása mellett a támogató és a kizáró kritériumok azonosítása (*1. táblázat*). Ennek a rendszernek az alkalmazásával jelentősen javítható a diagnosztikus pontosság. Bár a nemzetközi ajánlásoknak még nem része a genetikai vizsgálatok elvégzése, mégis, egyre inkább általánossá válik a ritka familiáris formák génjei mellett (PARK2, DJ-1, PINK, LRRK2) a gyakoribb genetikai rizikófaktorok (GBA) vizsgálata is (Funayama et al., 2022).

1. táblázat. A Parkinson-kór diagnosztikus algoritmus

Parkinsonizmus	Támogató kritériumok	Abszolút kizáró kritériumok	Figyelmeztető jelek (red flags)
bradykinézia	levodopa rezponzivitás	cerebelláris tünetek	gyors progressziójú járászavar
nyugalmi tremor és/vagy rigiditás	levodopa indukálta diszkinézia	lefelé tekintési zavar	5 év után sincsenek progresszív tünetek
	nyugalmi tremor	fronto-temporális demencia/primer progresszív afázia	korai bulbáris tünetek
	szaglászavar	3 év elteltével is csak alsó végtagi tünetek	inspiratorikus légzészavar
	kardiális szimpatikus denerváció	antidopaminerg terápia	súlyos vegetatív zavar 5 éven belül
		rossz levodopa válasz	elesések 5 éven belül

1. táblázat folytatása

Parkinsonizmus	Támogató kritériumok	Abszolút kizáró kritériumok	Figyelmeztető jelek (red flags)
		egyértelmű kortikális tünetek	antekollisz, kéz/láb kontraktúra
		negatív funkcionális képalkotó vizsgálatok	nem motoros tünetek hiánya
		egyéb alternatív diagnózis	piramis jelek
			kétoldali szimmetrikus tünetek

Klinikailag megalapozott Parkinson-kór	Klinikailag valószínű Parkinson-kór
parkinsonizmus	parkinsonizmus
nincs abszolút kizáró kritérium	1 vagy 2 red flag mellett 1 vagy 2 támogató kritérium
legalább 2 támogató kritérium	
nincs red flags	

A kórisme felállítását követően megkezdett tüneti terápia alapja a dopaminrendszer működésének helyreállítása. Erre a célra szolgálnak a MAO-B-gátlók, a dopaminagonisták és a levodopa készítmények (Pringsheim et al., 2021). Előrehaladott stádiumban, amikor a farmakológiai kezeléstől már nem várható jelentős életminőség-javulás, akkor a centrumokban végzett közös terápiák (mélyagyi stimuláció, gyógyszeradagoló pumpák) nyújthatnak segítséget a pácienseknek (2. táblázat) (Deuschl et al., 2022). Sajnos, egyelőre oki terápia nem áll rendelkezésre, bár az immunterápiával több klinikai vizsgálat is folyamatban van.

2. táblázat. Magyarországon elérhető kezelési lehetőségek Parkinson-kórban

MAO-B-gátló	Dopamin-agonisták	Levodopa készítmények	COMT-gátlók	Eszközös terápiák
selegiline	pramipexol	levodopa/benzeramid	entecapon	levodopa/carbidopa intestinális gél pumpa
rasagilin	ropirinol	levodopa/carbidopa	opicapon	levodopa/carbidopa/entecapone pumpa
szafinamid	rotigotin	levodopa/carbidopa/entecapon		apomorfín toll/pumpa
				mélyagyi stimuláció

HUNTINGTON-KÓR

A Huntington-kór egy autoszomális domináns módon öröklődő, genetikai betegség, ahol jellegzetesen pozitív a családi anamnézis. A mutáció a 4 kromoszómán található IT-15-gén CAG-ismétlődésszámának növekedéséből áll. A mozgászavar, amely legtöbbször chorea, negyven-ötven éves kor körül kezdődik, de ezt már megelőzi a magatartás-változás, majd a kórkép előrehaladtával ezek mellé jelentős neurokognitív zavar is társul (Ajitkumar–Jesus, 2022). A kórkép teljes penetranciájú, vagyis azok, akik hordozzák a mutációt, mindenképpen megbetegednek.

Sajnos jelenleg oki terápia nem létezik a betegség gyógyítására, bár genetikai alapú terápiákkal több nemzetközi klinikai vizsgálat is folyik, többek között hazánkban is (Fritz et al., 2022). Kiemelném, hogy Huntington-kór gyanúja esetén, genetikai tanácsadást követően, a diagnosztikus vizsgálat mellett prenatális genetikai vizsgálatra is van lehetőség.

WILSON-KÓR

A Wilson-kór egy autoszomális recesszív módon öröklődő rézanyagcsere-betegség. A réztranszport proteinhiánya miatt a réz lerakódik a parenchimális szervekben (agy, szem, máj), előidézve azok károsodását. A transzport deficiencia súlyosságát tekintve eltérő klinikai tünetek jelentkeznek. Legsúlyosabb esetekben fiatal korban jelentkező májelégtelenség, enyhébb esetekben későbbi életkorban kezdődő mozgászavar vagy pszichiátriai tünetek állhatnak az előtérben. A májfunkciós eltérések mellett, a koponya MRI-felvételeken kimutatható rézlerakódás vetheti fel a Wilson-kór gyanúját, amelyet genetikai vizsgálattal kell megerősíteni (Kasztelan-Szczerbinka–Cichoz-Lach, 2021).

A kórkép tüneti kezelése és rézszegény diéta mellett kelátképzők adásával érhető el a szabad réz szintcsökkenése, és ezáltal a klinikai tünetek javulása. Végző esetben oki terápiaként a májtranszplantáció is szükségessé válhat.

FRIEDREICH-ATAXIA

A hereditær ataxiák rendkívül heterogén betegcsoport, amelyben a vezető tünet a járás, illetve a végtagok koordinációs zavara. A tünetek rendkívüli változatossága igen nehézvé teszi a kórkép felismerését. A genetikai diagnózist viszont nehezíti, hogy az észlelt eltérések döntő többségében azok betegségek okozó hatása nem került még megerősítésre.

Az ebbe a csoportba tartozó Friedreich-ataxia egy autoszomális recesszív betegség, amelynek oka az FRDA-gén első intronjában található GAA-ismétlődés hosszának növekedése. A tünetek általában fiatal felnőtt korban kezdődnek járászavarral és végtagügyetlenséggel, amelyhez a későbbiekben diabétesz, gerincdeformitás és kardiomiopátia is társulhat (Keita et al., 2022). A kezelésére sajnos csak rendkívül szerény lehetőségek állnak rendelkezésünkre, és azok is elsősorban tüneti hatásúak.

ESSZENCIÁLIS TREMOR

Az egyik leggyakoribb mozgászavar, amelynek a Parkinson-kórtól való elkülönítése kiemelten fontos, hiszen alapjaiban más kezelést igényel. Míg ez utóbbi betegségben jellegzetesen nyugalmi tremor jelentkezik, addig esszenciális tremorban a mozgászavar inkább akciós és/vagy poszturális jellegű. Éppen ezért panaszkodnak a betegek arra, hogy az étkezés, az ivás vagy éppen az írásuk vált nehezítetté a betegségük miatt. Ugyancsak jellegzetes, hogy esszenciális tremorban gyakran észlelhető fejtremor vagy laringeális tremor, amely általában nem fordul elő Parkinson-kórban. Maga a betegség autoszomális domináns módon öröklődik, de egyértelműen a betegséghez köthető gén(ek) még nem ismert(ek). A tünetek általában a húszas, illetve az ötvenes életévekben erősödnek fel olyan mértékben, hogy panaszokat okozzanak (Pan–Kuo, 2022).

A gyógyszeres kezelés mellett (propanolol, topiramat, primidon), bizonyos esetekben, mélyagyi stimulációs műtét is szükségessé válhat (Frei–Truong, 2022).

MOZGÁSZAVARRAL FOGLALKOZÓ SZAKMAI SZERVEZETEK

A rendkívül heterogén betegcsoportok diagnosztikai és kezelési nehézségei miatt vált szükségessé az iránymutató szakmai szervezetek létrehozása. Annak ellenére, hogy a legtöbb betegségnek van önálló szakmai képviselője (European Huntington's Disease Network, Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias Registry stb.) a legjelentősebb szervezet az amerikai Movement Disorders Society, illetve a European Academy of Neurology Movement Disorders Panelja (Bassetti, 2022). Hazánk a két nagy társaság mellett több önálló társaság munkájában is részt vesz. Magyarországon a Magyar Tudományos Parkinson Társaság 1999-ben alakult meg, és döntően a Parkinson-kórral kapcsolatos továbbképzéseket és szakmai egyeztetéseket végzi (URL1).

NEMZETKÖZI KUTATÁSOK

A mozgászavar-kutatások hangsúlya az utóbbi évtizedben a genetikai vizsgálatok irányába tolódott el. Mivel döntően ritka betegségekről van szó, ezért a nemzetközi kollaboráció elengedhetetlen, hiszen a vizsgálatokhoz szükséges betegszám csak így biztosítható. A kutatás fókusza a genetikai eltérések betegségek okozó hatásának igazolása mellett azok patomechanizmusára is kiterjed. Az ezen a területen elért eredmények tették lehetővé a személyre szabott (genetikai) terápiák megjelenését ezekben a kórállapotokban (Huntington-kór, LRRK2-mutációhoz köthető Parkinson-kór, SOD1-mutációs ALS stb.) (Di Luca et al., 2022). Ezek sajnálatos módon még csak a betegek kis százalékát érintik, de tudományos jelentőségük ezen túlmutat, hiszen teljesen új kezelési elvek kialakítását eredményezte. A genetikai kutatások mellett az immunológiai alapú antitest-terápiák is jelentős szereppel bírnak. Ennek az az alapja, hogy lehetővé vált a betegségekre jellemző specális fehérjeaggregátumok (zárványtestek) immunológiai mechanizmusú eltávolítása, azonban a gyógyszervizsgálatok ennek klinikai hasznát még nem tudták bizonyítani betegeken. Szintén jelentős léptékben haladnak az eszközös terápiák technológiai fejlesztései is (Potel et al., 2022).

HAZAI KUTATÁSOK

A mozgászavarok hazai kutatásai főleg klinikai irányultságúak, elsősorban a Parkinson-kórra vonatkoznak, és többségükben az egyetemi műhelyekhez köthetők. A kutatómunka fókusza főként a diagnosztikus és terápiás nehézségek értékelése és leküzdése, sok esetben nemzetközi együttműködés keretében (Szatmári et al., 2019; Lucza et al., 2018; Maszlag-Török et al., 2021; Despotov et al., 2021). Ebben a témakörben preklinikai kutatások jellemzően a Szegedi Tudományegyetemen folynak.

ÖSSZEGZÉS

A genetikai vizsgálatok elterjedésével és metodikai fejlődésével az extrapiramidális kórképek diagnosztikája a klinikai alapokról fokozatosan genetikai alapokra tevődik át. Ennek következtében nyilvánvalóvá vált, hogy számos tünet, illetve eltérés nemcsak egy betegséghez tartozhat, hanem több más kórképben is megjelenhet, megnehezítve ezáltal a klinikai diagnózist. A genetikai eltérések azonosítása viszont új utat nyitott a személyre szabott, célzott terápiák fejlesztéséhez. Ebben a korszakváltásban élünk jelenleg. Ebből a szempontból is kiemelten fontosnak tartjuk a neurológusok folyamatos továbbképzését, a mozgászavar centru-

mok szakmai és infrastrukturális fejlesztését, valamint a nemzetközi kollaborációk kialakítását. Az ehhez szükséges személyi és tárgyi feltételek biztosítása az adott intézmény feladata, míg a források rendelkezésre bocsátása már szakmapolitikai kompetencia. A hazai orvostársadalomnak mindent el kell követnie, hogy erre a rendkívül gyors fejlődésre szakmailag felkészüljünk, hogy a betegeink minél hamarabb részesülhessenek a fejlődés eredményeiből.

IRODALOM

- Ajitkumar, A. – Jesus, O. D. (2022): Huntington Disease. *StatPearls*, <https://www.statpearls.com/nurse/ce/activity/59957/?specialty=specialty>
- Bassetti, C. L. (2022): European Academy of Neurology 2019–2022. *European Journal of Neurology*, 29, 9, 2567–2571. DOI: 10.1111/ene.15421
- Despotov K. – Zádori D. – Veres G. et al. (2021): Genetic Epidemiological Characteristics of a Hungarian Subpopulation of Patients with Huntington’s Disease. *BMC Neurology*, 21, 1, 79. DOI: 10.1186/s12883-021-02089-9, <https://bmcnneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02089-9>
- Deuschl, G. – Antonini, A. – Costa, J. et al. (2022): European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson’s Disease: I. Invasive Therapies. *Movement Disorders*, 37, 7, 1360–1374. DOI: 10.1002/mds.29066, <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.29066>
- Di Luca, D. G. – Reyes, N. G. D. – Fox, S. H. (2022): Newly Approved and Investigational Drugs for Motor Symptom Control in Parkinson’s Disease. *Drugs*, 82, 10, 1027–1053. DOI: 10.1007/s40265-022-01747-7, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01747-7>
- Frei, K. – Truong, D. D. (2022): Medications Used to Treat Tremors. *Journal of the Neurological Sciences*, 435, 120194. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120194, <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0022510X22000569?returnurl=null&referrer=null>
- Fritz, N. E. – Busse, M. – Muratori, L. M. et al. (2022): An MDS Evidence-Based Review on Treatments for Huntington’s Disease. *Movement Disorders*, 37, 7, 1566–1567. DOI: 10.1002/mds.28855, <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mds.28855>
- Funayama, M. – Nishioka, K. – Li, Y. et al. (2022): Molecular Genetics of Parkinson’s Disease: Contributions and Global Trends. *Journal of Human Genetics*, Jul 11. DOI: 10.1038/s10038-022-01058-5, <https://www.nature.com/articles/s10038-022-01058-5>
- Kasztelan-Szczerbinska, B. – Cichoz-Lach, H. (2021): Wilson’s Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 21, 5097. DOI: 10.3390/jcm10215097, <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/5097/htm>
- Keita, M. – McIntyre, K. – Rodden, L. N. et al. (2022): Friedreich Ataxia: Clinical Features and New Developments. *Neurodegenerative Disease Management*, 12, 5, 267–283. DOI: 10.2217/nmt-2022-0011
- Lucza T. – Ascherman Z. – Kovács M. et al. (2018): Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke’s Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke’s Cognitive Examination in Parkinson’s Disease. *Behavioural Neurology*, 2018: 5932028. DOI: 10.1155/2018/5932028, <http://real.mtak.hu/88115/>
- Maszlaz-Török R. – Boros F. A. – Vécsei L. et al. (2021): Gene Variants and Expression Changes of SIRT1 and SIRT6 in Peripheral Blood Are Associated with Parkinson’s Disease. *Scientific*

- Reports*, 11, 1, 10677. DOI: 10.1038/s41598-021-90059-z, <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90059-z>
- Pan, M. K. – Kuo, S. H. (2022): Essential Tremor: Clinical Perspectives and Pathophysiology. *Journal of the Neurological Sciences*, 435, 120198. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120198, [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00060-0/pdf](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00060-0/pdf)
- Postuma, R. B. – Berg, D. – Stern, M. et al. (2015): MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30, 12, 1591–601. DOI: 10.1002/mds.26424, <https://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/Joseph/publications/Methodological/Postuma2016.pdf>
- Potel, S. R. – Marceglia, S. – Meoni, S. et al. (2022): Advances in DBS Technology and Novel Applications: Focus on Movement Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22, 9, 577–588. DOI: 10.1007/s11910-022-01221-7
- Pringsheim, T. – Day, G. S. – Smith, D. B. et al. (2021): Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*, 97, 20, 942–957. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012868
- Szatmári S., Jr. – Ajtay A. – Bálint M. et al. (2019): Linking Individual Patient Data to Estimate Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease by Comparing Reports of Neurological Services and Pharmacy Prescription Refills at a Nationwide Level. *Frontiers in Neurology*, 10, 640. DOI: 10.3389/fneur.2019.00640, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591465/>

URL1: Magyar Tudományos Parkinson Társaság, <https://parkinson-tarsasag.hu>