

# A PARKINSON-KÓR GENETIKÁJA ÉS AKTUÁLIS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

**BEREZNAI Benjamin, MOLNÁR Mária Judit**

Semmelweis Egyetem, Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ, Budapest

## GENETICS AND PRESENT THERAPY OPTIONS IN PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW

Bereznai B, MD; Molnár MJ, MD

**Ideggyogy Sz 2009;62(5-6):155-163.**

Az elmúlt években hat gént találtak, amelyek összekapcsolhatók a Parkinson-kór monogénes formáival. Leggyakrabban az LRRK2- és Parkin-asszociált Parkinson-kórral találkozunk. Bár a pontos genetikai diagnosztikának még nincsen terápiás következménye, a genetikai kutatásnak köszönhetően nagymértékben gyarapodott a betegség patomechanizmusának ismerete. A Parkinson-kór molekuláris genetikai alapjainak összefoglalása mellett áttekintjük a betegség genetikai diagnosztikájának és gyógyszeres, valamint multidiszciplináris kezelésének modern lehetőségeit.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, genetika, génteszt, mélyagyi stimuláció, hosszú hatású dopaminagonista, multidiszciplináris terápia

In the past years, six monogenic forms of Parkinson disease have clearly been associated with this movement disorder. The most frequent forms are LRRK2- and Parkin-associated Parkinson disease. Currently, a genetic diagnosis does not change the therapy, the genes involved in genetic Parkinson disease help to understand the underlying pathophysiologic mechanisms of Parkinson disease. Beside the overview of the molecular-genetic basis, we give a review about genetic testing, pharmacological and other multidisciplinary treatment options.

**Keywords:** Parkinson disease, genetics, gen test, deep brain stimulation, slow release dopamin agonist, multidisciplinary therapy

Levelező szerző: Dr. BEREZNAI Benjamin, Semmelweis Egyetem, Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ, 1083 Budapest, Tömör u. 25-29. Telefon: (20) 254-8363. E-mail: bereznaib@neur.sote.hu

Érkezett: 2008. augusztus 29. Elfogadva: 2009. január 19.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**A** Parkinson-kór a leggyakoribb neurodegeneratív betegség (incidencia: 15/100 000; OMIM: 168 600). Az elmúlt évek genetikai kutatásai a Parkinson-kórral kapcsolatos gének locusainak hosszú sorát – PARK1-től PARK13-ig – eredményezték, ennek ellenére a Parkinson-kór a betegeknek csak körülbelül 3%-ában öröklődik monogénesen<sup>1</sup>. Mindmáig hat génről igazolódott, hogy azok egyértelműen összekap-

csolhatók a betegség monogénes formáival (**1. táblázat**). A betegséggel kapcsolatos gének felismerése új ismereteket eredményezett a patomechanizmust illetően.

Bár összességében ritkán találkozunk öröklődő Parkinson-kórral terhelt családokkal, mégis lényeges a klinikus számára is a genetikai formák ismerete, hiszen ha a 40 éves koruk előtt megbetegedettek csoportját nézzük, az esetek nagy részében

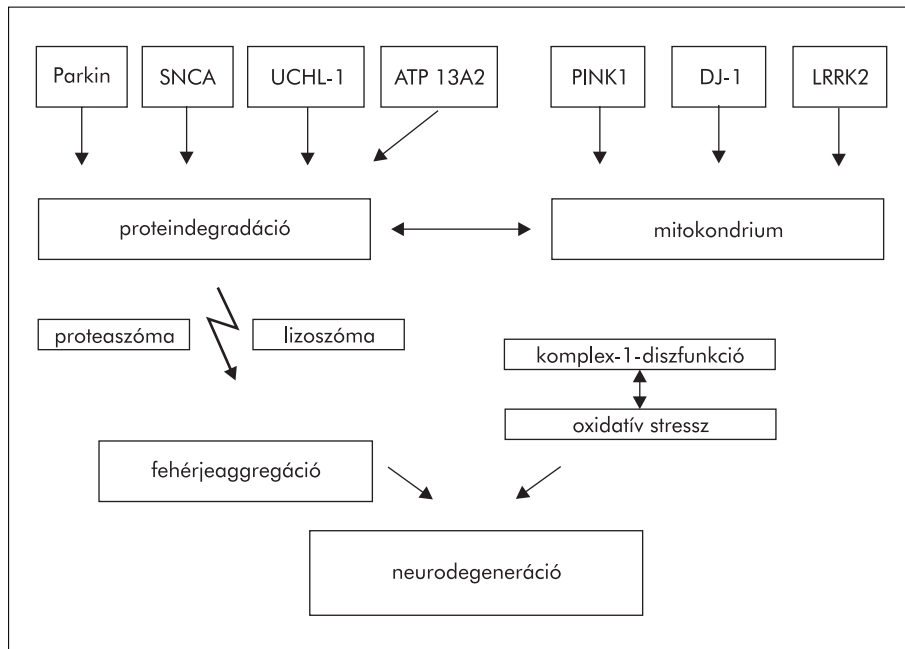
**1. táblázat.** A Parkinson-kór genetikai osztályozása. (A releváns monogénes formák kiemelve)

| Gén    | Öröklődés | Kromoszóma | Érintett gén        | Lewy-test | Klinikai jellemzők  |
|--------|-----------|------------|---------------------|-----------|---|
| Park1  | AD        | 4q21       | $\alpha$ -synuclein | igen      | dementia  |
| Park2  | AR        | 6q25,2-27  | Parkin              | nem       | korai kezdet, L-dopa-indukált dyskinesia, dystonia            |
| Park3  | AD        | 2p13       | ?                   | igen      | dementia  |
| Park4  | AD        | 4q21       |                     | igen      | (= Park1)   |
| Park5  | AD        | 4p14       | UCH-L1              | ?         | 1 család  |
| Park6  | AR        | 1p35-36    | PINK1               | ?         | korai kezdet, domináló tremor, pszichiátriai komorbiditás     |
| Park7  | AR        | 1p36       | DJ-1                | ?         | korai kezdet, dystonia, feltűnő pszichés jelenségek           |
| Park8  | AD        | 12q12      | LRRK2               | ?         | leggyakoribb genetikai etiológia, késői kezdetű Parkinson-kór |
| Park9  | AR        | 1p36       | ATP13A2             | ?         | ?   |
| Park10 | AD        | 1p32       | ?                   | ?         | késői kezdetű betegség  |
| Park11 | AD        | 2q36       | GIGYF2              | ?         | késői kezdetű betegség  |
| Park12 | ?         | Xq21-25    | ?                   | ?         | ?   |
| Park13 | ?         | 2p12       | OMI/HTRA2           | ?         | ?   |
| ?      |           | 5q23       | Synphilin-1         |           | egy mutáció két betegnél                                      |
| ?      |           | 2q22-23    | NR4A2/Nurr1         |           | három mutáció   |
| ?      |           | 15q25      | POLG                |           | egy család  |

találkozhatunk monogénes genetikai tényezőkkel. A releváns monogénes Parkinson-etiológiák mellett egy sor nagyon ritka, illetve még bizonytalan monogénes és több hajlamosító Parkinson-locust ismerünk. A növekvő ismeretek ellenére az esetek nagy részében feltételezhetően poligénes hajlamosító tényezők, környezeti tényezők és az öregedés

folyamatának komplex együttese állhat a kórkép hátterében.

Az ismert gének, illetve kódolt fehérjék a Parkinson-kór két lényeges patomechanizmusára vetettek fényt. A Parkin, alfa-synuclein, UCHL-1 és ATP13A2 a proteosomális, illetve lizoszomális degradáció fontosságára, míg a PINK1, DJ-1 és LRRK2 gének a mitokondrium és az oxidatív stressz jelentőségére (1. ábra) hívják fel a figyelmet.



**1. ábra.** A neurodegeneráció patomechanizmusa

## Monogénes Parkinson-kór

PARK8: LRRK2

A leggyakoribb Parkinson-gént, a 12q12 lokalizációban található PARK8 locust autoszomális domináns öröklésmenetet mutató japán családban írták le<sup>2</sup>. A gén leucingazdag repeat kinázt kódol (LRRK2). A multifunkcionális fehérje génjében egyrészt missense mutációkat, másrészt splice-site mutációkat írtak le<sup>3,4</sup>. Az autoszomális domináns Parkinson-kór 5–7%-ában találkozunk LRRK2-mutációval<sup>5</sup>, ugyanakkor arab, illetve askenázi zsidó betegek között 40%, illetve 26% a gyako-

riság<sup>6, 7</sup>. A sporadikus Parkinson-kóros esetek 1,6–2,7%-ában is található ebben a génben elváltozás<sup>8, 9</sup>. A multifunkcionális LRRK2 fehérje a ROCO fehérjék családjába tartozik. Feltételezzük, hogy az LRRK2 részt vesz az alfa-synuclein és a tau-fehérje foszforilációjában<sup>1</sup>. A leggyakoribb G2019S-mutáció penetranciája európai populációban 25–35%<sup>10, 11</sup>. Neuropatológiai vizsgálatokban ugyanazon család és mutáció ellenére széles variabilitást mutattak ki<sup>12</sup>. Az LRRK2-mutációkat hordozó betegek fenotípusa nem különbözik a sporadikus Parkinson-kórban szenvedő betegektől.

#### PARK2: PARKIN

A második leggyakoribb autoszomális recesszív PARK2 gén 12 exonjával a hatos kromoszómán található (6q25-27), és a Parkin nevet viseli. A Parkin gén az E3-ubiquitin ligázfehérjét kódolja. Parkinson-kóros testvérpárok csaknem 50%-ában igazolódott Parkin-mutáció<sup>13</sup>. Sporadikus Parkinson-kórban 20 éves kor előtt kezdődő betegség esetén a betegek 77%-ában, 40 évesnél fiatalabb kor előtt kezdődő betegség esetén már csak 25%-ában, míg 40 éves kor után kezdődő betegség esetén csak nagyon ritkán található Parkin-génmutáció a tünetek hátterében<sup>14</sup>. Májig több mint 100 mutációt írtak le az autoszomális recesszív Parkin génnel összefüggő juvenilis Parkinson-kór hátterében. A mutációk közt találunk homozigóta és összetett heterozigóta pontmutációkat, illetve deletiókat<sup>14–17</sup>. Ezekből eltér egy heterozigóta pontmutáció a 7. exonban, amelyet hajlamosító tényezőnek tartanak a kései, nem öröklődő Parkinson-kórral összefüggésben<sup>18</sup>. A Parkin-asszociált Parkinson-szindróma patogeneze az E3-ubiquitin ligáz enzimaktivitásával, illetve annak csökkenésével függ össze<sup>19</sup>. Az ubiquitin feladata bizonyos fehérjék előkészítése a proteosomában történő lebontáshoz. Az ubiquitin szubsztrátumai között találjuk az alfa-synucleint és a synphilin-1-et is<sup>20, 21</sup>. A sejtkárosodást a hibás fehérjelebontás következményeként kialakuló fehérjeaggregátumok okozhatják. Klinikai szempontból lényeges, hogy gyakran nem a típusos parkinsonos tüneti triász – rigor, tremor, hypokinesis –, hanem dystoniás tünetek állnak az előtérben, a kórkép progressziója lassú, viszont korán jelentkeznek súlyos, L-dopa okozta dyskinesziák.

#### PARK6: PINK1

Az autoszomális recesszív Parkinson-kórt okozó PARK6 locuson található mitokondriális kinázt kódoló PINK1 gén több európai, korai kezdetű és

gyakran pszichiátriai tünetekkel asszociált Parkinson-kórral terhelt családban ismert, 1–8%-os gyakorisággal, 40 különböző mutációval<sup>22</sup>. Az eddigi eredmények tükrében a PINK1-mutáció a gyakoriság szempontjából harmadik helyen áll. Heterozigóta mutációi is vezethetnek Parkinson-kórhoz<sup>23–26</sup>. PINK1 kizárólagosan a mitokondriumokban expresszálódik. A PINK1 gén és a Parkinson-kór összefüggésének felismerése hangsúlyozza a mitokondriumok, az energia- és oxidatív anyagcsere jelentőségét a Parkinson-kór patogenezisében<sup>27</sup>. A homozigóta mutációt hordozó betegek fenotípusa nem különbözik a sporadikus Parkinson-kórtól.

#### PARK7: DJ-1

A PARK7 locuson (1p36) található autoszomális recesszív juvenilis Parkinson-kórral összefüggésbe hozható DJ-1 génmutáció nagyon ritka. Eddig összesen tíz homozigóta, illetve összetett heterozigóta mutációt írtak le. A DJ-1 gén hidroxid-szenzitív fehérjét kódol, amely szenzormolekulaként működik az oxidatív stresszel szemben<sup>28</sup>. A DJ-1 gén mutációi korai kezdetű juvenilis Parkinson-kórt okoznak dystoniás és pszichiátriai tünetekkel.

#### PARK1: ALFA-SYNUCLEIN

A gyakoriság szempontjából utolsó helyen említendő alfa-synuclein (PARK1) előfordulása 0,5% alatti. A PARK1 gén (SNCA) a 4. kromoszóma hosszú karjának 21–23 locusán található<sup>29</sup>. A preszinaptikus fehérje a vesiculumok érésében és negatív regulátorként a neurotranszmitterek kibocsátásában vesz részt. A PARK1 gén mutációja következtében az alfa-synuclein struktúrája megváltozik, az átalakult fehérje más fehérjékkel oldhatatlan komplexeket képez, amelyeket a proteosomák nem képesek lebontani<sup>30, 31</sup>. Az intracelluláris akkumuláció mellett a fehérjeaggregátumok a sejtmembránban ellipszis, illetve kör alakú pórusokat is képeznek<sup>32</sup>. Feltehetően a dopaminerg idegsejteket ezek a változások teszik érzékenyvé a külső hatásokkal, így az oxidatív stresszel szemben is<sup>33</sup>. Ezenkívül több duplikációt és triplikációt is leírtak, így a géndózisnak is jelentős szerepe lehet a Parkinson-kór fenotípusának a kialakulásában<sup>34, 35</sup>. Két esetben sporadikus Parkinson-kórban szenvedő betegek esetében is találtak SNCA-duplikációkat<sup>36</sup>. A PARK1 gén mutációinak, illetve multiplikációinak hordozói nem különböznek szignifikánsan a sporadikus Parkinson-kórtól, egyedül dementiával társul gyakrabban.

**2. táblázat.** Géndiagnosztikai lehetőségek 2009-ben Magyarországon a Semmelweis Egyetem Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központban (SNCA, LRRK2, Parkin, [www.molneur.eoldal.hu](http://www.molneur.eoldal.hu)) és a Debreceni Egyetem, Klinikai Biológiai és Molekuláris Patológiai Intézetben (LRRK2, Gly2019Ser leggyakoribb mutáció, [www.kbmpi.hu](http://www.kbmpi.hu)) végezhető genetikai diagnosztika Parkinson-kórban

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Autoszomális domináns öröklődést mutató típusos Parkinson-fenotípussal rendelkező családoknál | LRRK2, SNCA duplikáció       |
| Autoszomális domináns Parkinson-kór és demencia   | SNCA-mutáció és -triplikáció |
| Fiatalkori Parkinson-kór  | Parkin, LRRK2                |
| Sporadikus Parkinson-kór  | LRRK2 (G2019S mutáció)       |

## Genetikai komplexitás

Egyre több eredmény utal arra, hogy a Parkinson-kór genetikai háttere komplex. Egyes betegek esetében két gén is mutációt szenvedett, például a DJ-1 és a PINK, valamint az LRRK2 és a Parkin génben. Érdekes módon az autoszomális recesszív öröklődésű Parkin-mutációt hordozó betegek több mint 50%-ában csak egy mutált allél van jelen. Hasonló megfigyelést írtak le a PINK1 esetében is<sup>37</sup>.

## Genetikai diagnosztika

A genetikai diagnosztika Parkinson-kórban szenvedő betegek esetében a kórkép etiológiájának tisztázását szolgálja. Egyértelmű pozitív családi anamnézis esetén a tünetmentes családtagoknál is elvégezhető. A Parkinson-kórra hajlamosító gének vizsgálatát jelenleg csak tudományos céllal végzik, míg az autoszomális domináns, illetve recesszív öröklődést mutató monogénes esetekben részben már rutin diagnosztikai eljárás. Minden esetben elkerülhetetlen, hogy a genetikai vizsgálatot szakszerű genetikai felvilágosítás és pozitív eredmény esetén tapasztalt klinikai utógondozás kísérje.

Parkinson-kórban a **2. táblázatban** összefoglalt géndiagnosztikai vizsgálatok ajánlottak.

## Terápia

Elsődleges klinikai cél a beteg tüneteinek kezelése és a megfelelő életminőség biztosítása. Mivel a kezelés a legtöbb esetben krónikus, több évtizeden át tartó, az aktuális hatás és mellékhatások mellett figyelembe kell venni a kórlefordulás jellemzőit és az egyes kezelési lehetőségek, illetve szövődményeik hatását a kórlefordulásra. Dopaminagonistákkal végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a hosszabb felezési idővel és így kevésbé pulzatis módon ható dopaminagonisták az L-dopával összehasonlítva hasonlóan jó hatásúak monoterápiában, illetve

szükség szerint L-dopával kombinálva, mint az L-dopa önmagában. Ugyanakkor kedvezően befolyásolják a kórlefordulást a terápia következtében jelentkező motoros fluktuációk, például dyskinesia szempontjából<sup>38, 39</sup>.

Figyelembe véve a betegségre jellemző, a dopaminerg neuronok degenerációjával összefüggő gyógyszerhatás-rövidülést és a klinikai on-off fluktuációt, valamint a pulzatis dopaminerg stimulációval összefüggő, gyógyszer indukálta motoros fluktuációkat, megállapíthatjuk, hogy a modern Parkinson-terápia célja az élettanihoz hasonló tónusos dopaminergstimuláció biztosítása. Ezt a célt szolgálják a különböző, hosszan ható L-dopa-készítmények és dopaminagonista gyógyszerek, a lassan felszabaduló (slow release), illetve retard készítmények, az L-dopa-hatást meghosszabbító enzimgátlók, a többszöri, a gyógyszer plazmaszintjének esését elkerülő bevételi sémák és kivételes esetekben a duodenalis, parenteralis, illetve subcutan pumpás terápiai lehetőségek.

Egyre több adat utal arra, hogy a Parkinson-terápia nem csupán tüneti terápia, hanem a betegség lefordulását is módosító terápia lehet<sup>40-43</sup>. Ennek fényében nem egyedül a beteg motoros tüneteinek súlyossága határozza meg a Parkinson-terápia kezdetének időpontját, a korai dopaminerg terápia kedvező hatással lehet a kórkép lefordulására. A **3. táblázat** összefoglalja a Magyarországon kapható és OEP-támogatott Parkinson-gyógyszereket. A **4. táblázat** a nem motoros tünetek kezelésében használt gyógyszereket mutatja.

## Új farmakoterápiás lehetőség

Az elmúlt évben új dopaminagonistával bővült a terápiai lehetőségek tára. A Requip-Modutab az eddig Requip néven használt ropinirol hosszú hatású, 24 órás, retard változata. Farmakokinetikai vizsgálatokban igazolták, hogy a retard formulával a hatóanyag lassabban, hat óra után éri el a maximális plazmakoncentrációt (összehasonlítva a kétórás gyorsan

**3. táblázat. Magyarországon alkalmazott Parkinson-gyógyszerek**

| Hatóanyag                         | Készítmények neve          | Napi dózis (mg)                         | Alkalmazás módja | Idő a maximális plazmakoncentrációig (h) | Plazmafelezési idő (h) |
|-----------------------------------|----------------------------|---|------------------|--|------------------------|
| <i>L-dopa</i>                     |                            |   |                  |  |                        |
| L-dopa, standard                  | Duellin,<br>Madopar        | 200–1000                                | per os           | 1  | 0,5–2                  |
| L-dopa, oldható                   | Madopar, Dispersible       | 200–1000                                | per os           | 0,4                                      | 0,5–2                  |
| L-dopa, retard                    | Madopar HBS,<br>Sinemet CR | 300–1200,<br>300–1000                   | per os           | 1,6 – 2,6,2                              | 0,5–2                  |
| <i>Dopaminagonisták</i>           |                            |   |                  |  |                        |
| Apomorphin                        | Apo-Go                     | 5–60                                    | subcutan         | 0,1–0,3                                  | 0,5                    |
| Bromocriptin                      | Bromocriptin-richter       | 7,5–50 (-120)                           | per os           | 0,5–3                                    | 3–6                    |
| Pramipexol                        | Mirapexin                  | 0,7–3,15                                | per os           | 1–3                                      | 8–12                   |
| Ropinirol                         | Requip                     | 3–24 (-40)                              | per os           | 1,5                                      | 6–8                    |
|                                   | Requip-Modutab             | 2–24                                    | per os           | 6  |                        |
| <i>MAO B-gátlók</i>               |                            |   |                  |  |                        |
| Selegilin                         | Kognitiv                   | 5–10                                    | per os           | 0,5–2                                    | –                      |
|                                   | Jumex                      | 5–10                                    | per os           | 2–20                                     | 5                      |
|                                   | Selegiline-Chinoin         | 5–10                                    | per os           | 2–20                                     | 5                      |
|                                   | Selegiline-Merck           | 5–10                                    | per os           | 2–20                                     | 5                      |
| <i>COMT-gátló</i>                 |                            |   |                  |  |                        |
| Entacapon                         | Comtan                     | 200–2000<br>(minden L-dopa-adagolással) | per os           |  |                        |
| <i>L-dopa és COMT kombináció</i>  |                            |   |                  |  |                        |
|                                   | Stalevo                    | 150–1000 mg<br>L-dopa                   | per os           |  |                        |
| <i>Glutamátreceptor-agonisták</i> |                            |   |                  |  |                        |
| Amantadin-hydrochlorid            | Viregyt                    | 200–300                                 | per os           | 6–10                                     | 15                     |
| Amantadinszulfát                  | PK-Merz                    | 200–600                                 | per os           | 10–30                                    |                        |
|                                   | PK-Merz-infúzió            | 200–600                                 | intravénás       | ?  | ?                      |

ható, háromszori adagolású ropinirollal), viszont ugyancsak lassan csökkenve 24 óra után éri el ugyanazt a kiindulási plazmaszintet, amelyet a háromszori adagolású ropinirol nyolc óra után mutat<sup>44</sup>. A vizsgálatokban igazolták, hogy az étkezés nem befolyásolja szignifikánsan a hosszú hatású tableta felszívódását. A mellékhatásprofil megegyezett a háromszori adagolású ropinirol eddig megfigyelt és tapasztalt mellékhatásaival<sup>44</sup>. A klinikai vizsgálatokban igazolták a farmakokinetikai profilt, azaz a háromszori adagolású ropinirollal végzett klinikai vizsgálatok eredményeivel összevetve a retard formula hatásosabbnak bizonyult, mert 35% helyett a betegek 52%-ában érték el a levodopa- és off-idő 20%-os csökkenését. A mellékhatások gyakoriságában ugyancsak jobbnak bizonyult a retard ropinirol<sup>45</sup>. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a retard ropinirol biztonságos és hatásos gyógyszer, mert az eddigi terápiás eljárással szemben több előnyt is mu-

tat: egyszerűbb a napi egyszeri adagolás, a plazmaszint és várhatóan az on-off fluktuáció csökken, folyamatos a dopaminergstimuláció. További vizsgálatok szükségesek annak elemzéséhez, hogy hogyan alakul retard ropinirol alkalmazásakor a dyskinesia és más motoros szövődmények jelentkezése és gyakorisága, illetve a terápia hogyan befolyásolja a Parkinson-kór lefolyását.

Megemlítendő, hogy hazánkban hét központ vett részt a 2008 végén lezárt és még nem publikált vizsgálatban, amelyben a retard készítményt, a pramipexol ER-t vizsgálták placebóval, illetve az eddig használatos pramipexol IR-rel szemben. További, a folyamatos dopaminerg stimuláció elvén alapuló jövőbeli terápiás lehetőség a transzdermális dopaminagonista rotigotin, amely például pramipexollal összehasonlítva hasonló hatást mutatott<sup>46</sup>.

A jelenleg Magyarországon elérhető Parkinson-gyógyszereket a **3. táblázat**, a komorbiditások ke-

**4. táblázat.** Parkinson-kórban gyakrabban előforduló komorbiditások, illetve tünetek példaszzerű kezelési lehetőségei

|  |                       |                           |
|--|-----------------------|---------------------------|
| <i>Orthostaticus hypotensio</i>              |                       |                           |
| Domperidon                                   | Motilium              | 3×10-20 mg                |
| Fludrocortison                               | Astonin H             | 0,05–0,3 mg               |
| <i>Detrusor hiperaktivitás, pollakisuria</i> |                       |                           |
| Oxybutinin                                   | Ditropan              | 2×2,5–5 mg                |
| <i>Obstipatio</i>                            |                       |                           |
| Lactulose                                    | Duphalac,<br>Laevolac | 15–45 ml/nap              |
| <i>Sialorrhoea</i>                           |                       |                           |
| Amitryptilin                                 | Teperin               | 25–75 mg                  |
| <i>Depresszió</i>                            |                       |                           |
| Bupropion                                    | Wellbutrin            | 1×150 mg                  |
| <i>Dopamimetikus pszichózis</i>              |                       |                           |
| Clozapin                                     | Leponex               | 25–50 mg                  |
| Quetiapin                                    | Seroquel              | 25–50 mg                  |
| <i>Erectilis diszfunkció</i>                 |                       |                           |
| Sildenafil                                   | Viagra                | 25, maximum<br>100 mg/nap |

zelésére leggyakrabban használt gyógyszereket példaszzerűen a **4. táblázat** foglalja össze.

### Idegsebészeti terápia – mélyagyi stimuláció

A Parkinson-kór mélyagyi stimulációs kezelése olyan előrehaladott állapotú betegek számára ajánlott, akiknek a tüneteit már nem lehet megfelelő módon kezelni gyógyszerekkel. Fontos, és a terápia eredményességét előrevetítő jelenség az L-dopára, illetve a dopaminerg gyógyszerre történő egyértelmű javulás. A kontraindikációk között szerepel a kognitív zavar és a dementia, a pszichotikus tünetek, a depresszió és más, például vascularis komorbiditás jelenléte. Az STN stimulációjával csökkenthetők az off-fázis tünetei és időtartama, valamint a dyskinesia intenzitása mind on-, mind off-fázisban. Az off-tünetek stimuláció kapcsán a dopaminerg gyógyszereléshez hasonlóan javulnak<sup>47</sup>. Off-állapotban a beteg tünetei 50-60%-kal javulnak, a UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) motoros tüneteket vizsgáló skáláján mérve<sup>48-50</sup>. Az on-állapot tartama az STN-stimuláció kapcsán az ébrenléttel töltött idő 27%-áról 74%-ára javul<sup>49</sup>. Az STN stimulációja parkinsonos tremor-

ban is hatásos kezelésnek bizonyult<sup>51,52</sup>. Az STN ingerlése kapcsán a gyógyszerdózis legtöbbször jelentősen (körülbelül 50%-kal) csökkenthető<sup>53</sup>. Néhány esetben a gyógyszeres kezelés időlegesen felfüggeszthető<sup>54</sup>.

### Multidisziplináris terápia

#### FIZIKOTERÁPIA

A rendszeres fizioterápia lényeges része a Parkinson-betegek terápiájának és a motoros tünetek enyhítése mellett a beteg életminőségének megőrzésében is fontos szerepet játszik. A gyógytorna a következő célkitűzésekkel dolgozik:

1. Az inaktivitásból származó fájdalom és kontraktúrák elkerülése.
2. A kóros testtartás és izomtónus javítása.
3. Egyes mozgások harmonikus kivitelezésének megőrzése.
4. Az izomerő és a motoros reakciók javítása, illetve megtartása.
5. A mindennapi életben szükséges finom motoros akciók javítása, illetve megőrzése.
6. Társas csoporttorna során a szociális interakció pozitív befolyásolása<sup>55, 56</sup>.

Parkinson-betegek esetében különösen lényeges az anaerob tréning és az ezzel összefüggő laktacidózis és a mitokondriális energiaellátás zavarának elkerülése, hiszen a légzési lánc zavara és a szabad gyökök felhalmozódása szerepet játszik a kórkép kialakulásában.

#### ZENE- ÉS TÁNCTERÁPIA

A németországi Parkinson-klinikákon használt „gyógyeurhythmia” a beszéd egyes elemeit a teljes test és a mozgás lehetőségeivel valósítja meg<sup>57</sup>. Dill-Schmölders vizsgálta a zeneterápia hatását Parkinson-betegek kezelésében<sup>58</sup>: 33 tagú betegcsoport vizsgálatával kimutatták, hogy a heti két alkalommal alkalmazott zeneterápia a testi és lelki állapot szignifikáns javulásához vezetett.

#### RELAXÁCIÓS TERÁPIA

Sok különböző relaxációs lehetőség közül a Jacobson által leírt relaxációt említenénk, amelynek alapja az a megfigyelés, hogy a feszült izomtónus nyugtalanságot, feszültséget és félelmet eredményez. A Jacobson-relaxáció lényege, hogy a beteg megtapasztalja az izomfeszült és laza állapotának különbségét, és tudatosan végzi egyes izomcsoportok rövid megfeszítését és hosszabb relaxációját<sup>56</sup>.

A Parkinson-betegség diagnózisa a beteget és környezetét egyaránt érinti. Míg a parkinsonos beteg a csökkenő testi teljesítőképességgel és következményeivel, valamint a diagnózis elfogadásával küzd, addig a házastársra, illetve a beteg ellátását és ápolását végző hozzátartozóra ugyancsak súlyos pszichés teher nehezedik<sup>58</sup>. Az első pillanattól kulcsszerepe van a kommunikációnak, beleértve a hozzátartozót, de ugyanúgy a kérdések függvényében a pszichiátert, pszichológust vagy mentálhigiénés szakembert is<sup>58</sup>.

### Kitekintés: génterápia

Bár rutinterápiát még nem jelent, de érdemes fókuszálni a génterápiás lehetőségekre is. A genetikai ismeretek új lehetőséget nyitottak: a mutált alfa-

synuclein expressziójának csökkentése, illetve felüggesztése lehetséges genetikai beavatkozás<sup>59</sup>. Másik potenciális lehetőség az alfa-synuclein-oltás, aminek következtében csökkent alfa-synuclein-felhalmozódást mutattak ki<sup>60</sup>. A Parkin, Pink1 és DJ-1 okozta Parkinson-kórban enzim hiányát feltételezzük kóroki tényezőként. A gének expressziójának növelése pozitív hatással lehet a Parkinson-kór lefolyására, illetve kialakulására<sup>61, 62</sup>. A Kaplitt-kísérlet a génterápia klinikai gyakorlati alkalmazásával kecsegtet. A New York-i munkacsoport adenovírusvektor segítségével juttatta be a glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) cDNS-t a betegek egyik oldali nucleus subthalamicusába (SN). Az SN-sejtek ezáltal a fontos gátló neurotranszmittert, a gamma-aminovajsavat (GABA) termelték. Ennek következtében a kóros szignál gátlódott és helyreállt a normális motoros funkció. Tizenkét beteget monitoroztak több mint egy éven át, és 25–65%-nak találták a motoros funkció javulását<sup>63, 64</sup>.

## IRODALOM

1. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution. Multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 2007 Aug. 29.
2. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51(3):296-301.
3. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004;44(4):595-600.
4. Zimprich A, Müller-Miyhok B, Farrer M, Leitner P, Sharma M, Hulihan M, et al. The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further delineation of the disease-containing interval. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):11-9.
5. Di Fonzo A, Rohé CF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, Stocchi F, Guedes L, Fabrizio E, Manfredi M, Vanacore N, Goldwurm S, Breedveld G, Sampaio C, Meco G, Barbosa E, Oostra BA, Bonifati V; Italian Parkinson Genetics Network. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365(9457):412-5.
6. Lesage S, Dürr A, Brice A. LRRK2 is a major gene in North African parkinsonism. *Med Sci (Paris)* 2006;22(5):470-1.
7. Orr-Urtreger A, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Berco-vich D, Gurevich T, et al. The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? *Neurology* 2007;69(16):1595-602.
8. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365(9457):415-6.
9. Mata IF, Kachergus JM, Taylor JP, Lincoln S, Aasly J, Lynch T, et al. Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease. *Neurogenetics* 2005;6(4):171-7.
10. Clark LN, Wang Y, Karlins E, Saito L, Mejia-Santana H, Harris J, et al. Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease. *Neurology* 2006;67(10):1786-91. Epub 2006 Oct 18.
11. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006;354(4):424-5.
12. Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, Uitti RJ, McComb RD, Stoessl AJ, et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 2004;62(9):1619-22.
13. Abbas N, Lücking CB, Ricard S, Dürr A, Bonifati V, De Michele G, et al. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum Mol Genet* 1999;8(4):567-74.
14. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;342(21):1560-7.
15. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392(6676):605-8.
16. Lücking CB, Abbas N, Dürr A, Bonifati V, Bonnet AM, de Broucker T, et al. Homozygous deletions in parkin gene in

- European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *Lancet* 1998;352(9137):1355-6.
17. *Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, Kobayashi T, Kitada T, Yoritaka A, et al.* A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Genomics* 1998;49(1):143-6.
  18. *Wang M, Hattori N, Matsumine H, Kobayashi T, Yoshino H, Morioka A, et al.* Polymorphism in the parkin gene in sporadic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999;45(5):655-8.
  19. *Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM.* Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(24):13354-9.
  20. *Chung KK, Zhang Y, Lim KL, Tanaka Y, Huang H, Gao J, et al.* Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001;7(10):1144-50.
  21. *Lim KL, Chew KC, Tan JM, Wang C, Chung KK, Zhang Y, et al.* Parkin mediates nonclassical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *J Neurosci* 2005;25(8):2002-9.
  22. *Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al.* Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304(5674):1158-60.
  23. *Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Bretelet MM, Gasser T, Bonifati V, Bentivoglio AR, De Michele G, Dürr A, Cortelli P, Wassilowsky D, Harhangi BS, Rawal N, Caputo V, Filla A, Meco G, Oostra BA, Brice A, Albanese A, Dallapiccola B, Wood NW; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease.* PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol* 2002;51(1):14-8.
  24. *Rogaeva E, Johnson J, Lang AE, Gulick C, Gwinn-Hardy K, Kawarai T, et al.* Analysis of the PINK1 gene in a large cohort of cases with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61(12):1898-904.
  25. *Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA; Italian Parkinson Genetics Network.* Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005;65(1):87-95.
  26. *Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, et al.* Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56(3):424-7.
  27. *Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, Yang YX, Gandhi S, Healy DG, et al.* A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2006;60(4):414-9.
  28. *Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, et al.* The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(24):9103-8. Epub 2004 Jun 4.
  29. *Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al.* Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276(5321):2045-7.
  30. *Conway KA, Harper JD, Lansbury PT.* Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med* 1998;4(11):1318-20.
  31. *Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.* Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388(6645):839-40.
  32. *Volles MJ, Lansbury PT Jr.* Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a pore-like mechanism. *Biochemistry* 2002;41(14):4595-602.
  33. *Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr.* Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001;294(5545):1346-9.
  34. *Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Krüger R, Rocca WA, Schneider NK, Lesnick TG, Lincoln SJ, Hulihan MM, Aasly JO, Ashizawa T, Chartier-Harlin MC, Checkoway H, Ferrarese C, Hadji-georgiou G, Hattori N, Kawakami H, Lambert JC, Lynch T, Mellick GD, Papapetropoulos S, Parsian A, Quattrone A, Riess O, Tan EK, Van Broeckhoven C; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium.* Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006;296(6):661-70.
  35. *Ibáñez P, Lohmann E, Pollak P, Durif F, Tranchant C, Agid Y, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group.* Absence of NR4A2 exon 1 mutations in 108 families with autosomal dominant Parkinson disease. *Neurology* 2004;62(11):2133-4.
  36. *Ahn TB, Kim SY, Kim JY, Park SS, Lee DS, Min HJ, et al.* Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008;70(1):43-9.
  37. *Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE.* Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 2007;6(7):652-62.
  38. *Parkinson Study Group.* Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 2000;284(15):1931-8.
  39. *Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE.* A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(20):1484-91.
  40. *DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease.* Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1989;46(10):1052-60.
  41. *Parkinson Study Group.* A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59(12):1937-43.
  42. *Fahn S.* Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999;56(5):529-35.
  43. *Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ; REAL-PET Study Group.* Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54(1):93-101.
  44. *Tompson DJ, Vearer D.* Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007;29(12):2654-66.

45. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68(14):1108-15.
46. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(6):513-20.
47. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Seiwald M, Helscher RJ, Binder H. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic parkinson's disease: one year follow-up. *J Neural Transm* 1999;106(7-8):693-709.
48. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339(16):1105-11.
49. Deep-brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345(13):956-63.
50. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001;56 (4):548-51.
51. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350(9092):1675.
52. Rodríguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macías R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(Suppl3):111-8.
53. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Pfaller B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998;13(6):907-14.
54. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002;58(3):396-401.
55. Hendrich A, Holig G. Sport und Morbus Parkinson – Grenzen und Möglichkeiten. In: Przuntek H, Müller Th: Adjuvante nicht-medikamentöse Therapieansätze bei Morbus Parkinson Darmstadt, 2000, Steinkopff Verlag, 57-64.
56. Götz W. History of treatment of Parkinson disease. *Pharm Unserer Zeit* 2006;35(3):190-7.
57. Reinnardy L. Heileurhythmie bei Morbus Parkinson. In: Przuntek H, Müller TH. Adjuvante nicht-medikamentöse Therapieansätze bei Morbus Parkinson Darmstadt, 2000, Steinkopff Verlag, 112-15.
58. Dill-Schmölders C. Rhythmus als spezifischer Wirkfaktor in der Behandlung von Parkinson-PatientInnen. In: Jochims S. Musiktherapie in der Neurorehabilitation. München: Hippocampus Verlag; 162-80.
59. Kohl F. Progressive muscle relaxation according to E. Jacobson. A modern relaxation technique. *Med Monatsschr Pharm* 2002;25(3):77-87.
60. Macht M, Ellgring H. Psychologische Interventionen bei der Parkinson-Erkrankung. 2003, Stuttgart: Kohlhammer.
61. Gonzalez-Alegre P. Therapeutic RNA interference for neurodegenerative diseases: from promise to progress. *Pharmacol Ther* 2007;114:34-55.
62. Mochizuki H, Yamada M, Mizuno Y. Parkin gene therapy for alpha-synucleinopathy: A rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:S107-S109.
63. Masliah E, Rockenstein E, Adame A, Alford M, Crews L, Hashimoto M, et al. Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 2005;46:857-68.
64. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007;369:2097-105.

### TISZTELT OLVASÓNK!

Örömmel értesítjük, hogy a Clinical Neuroscience/Idegyógyászati Szemle Szerkesztőbizottságának döntése alapján a „*Legjobb közlemény 2008*” elismerést **Kovács Gábor Géza, Kóvári Viktor, Nagy Zoltán: Dementiával járó kórképek gyakorisága az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet hároméves neuropatológiai anyagában** [Idegyogy Sz 2008;61(1-2):24–32.] című közleménye nyerte. A szerzők díja egy jelentős képzőművészeti alkotás és díszoklevél.

Szerkesztőség