

# A gastrointestinalis panaszok felmérésének jelentősége előrehaladott Parkinson-kórban

Szász József Attila dr.<sup>1, 2\*</sup> ■ Szatmári Szabolcs dr.<sup>1, 2\*</sup>  
 Constantin Viorelia dr.<sup>2</sup> ■ Mihály István dr.<sup>2, 3</sup> ■ Rácz Attila dr.<sup>4</sup>  
 Török Imola dr.<sup>5, 6</sup> ■ Nagy Előd dr.<sup>7</sup> ■ Kelemen Krisztina dr.<sup>2, 3</sup>  
 Forró Tímea dr.<sup>2, 8</sup> ■ Baróti Beáta dr.<sup>9, 10</sup> ■ Orbán-Kis Károly dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Neurológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>2</sup>Maros Megyei Klinikai Kórház, 2. Sz. Ideggyógyászati Klinika, Marosvásárhely, Románia

<sup>3</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Élettani Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>4</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. Sz. Elmeagyógyászati Klinika, Marosvásárhely, Románia

<sup>5</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, 1. Sz. Belgyógyászati Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>6</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Gasztroenterológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

<sup>7</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Biokémia és Környezeti Kémia Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>8</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Anatómiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>9</sup>Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Radiológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

<sup>10</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Radiológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

**Bevezetés:** Parkinson-kórban gastrointestinalis zavarok a betegség minden stádiumában előfordulnak, gyakran évekkel a diagnózis felállítása előtt. Jelentőségük előrehaladott Parkinson-kórban nagy, mert az életminőséget tovább rontják, és korlátozhatják mind a hagyományos, mind az eszközös terápiás lehetőségeket.

**Célkérdés:** Előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegeknel jelentkező gastrointestinalis zavarok felmérése.

**Módszer:** Retrospektív tanulmányunkban 6 éves periódusban minden olyan, levodopára reagáló Parkinson-kóros beteg adatait elemeztük, akinél legalább napi 2 óra off állapot bizonyítható, az on állapot súlyossága a Hoehn–Yahr-skálán mérve legalább 3 pont, és legalább napi négyszer kapott levodopát különböző kombinációkban. A gastrointestinalis panaszokat a következő célzott kérdésekre adott igen-nem válaszok segítségével azonosítottuk: volt-e nyelészavar, étvágytalanság, gyomortáji diszkomfort, puffadás, korai jóllakottság, émelygés, hányás, székrekedés.

**Eredmények:** A 286 beteget két csoportra osztottuk a gastrointestinalis panaszok jelenléte, illetve hiánya szerint. A legalább egy gastrointestinalis tünetre panaszkodó 181 beteg esetében szignifikánsan hosszabb volt a kórtartam ( $10,13 \pm 4,03$  vs.  $7,4 \pm 2,42$  év), illetve súlyosabb a klinikai kép (hosszabb off periódusok:  $4,03 \pm 1,32$  vs.  $2,91 \pm 1,02$  óra, tartósabbak a dyskinesisek:  $2,76 \pm 0,91$  vs.  $1,83 \pm 0,61$  óra, magasabb a Hoehn–Yahr-pontszám). Ezek a betegek nagyobb levodopaadagokat kaptak nagyobb adagolási frekvenciával. A gastrointestinalis panaszok közül a székrekedés (59%) és a meteorismus (32,5%) volt a leggyakoribb. A panaszok nagy többsége szignifikánsan gyakrabban fordult elő a dyskinesises betegeknel.

**Következtetés:** A tápcsatorna működésére vonatkozó panaszok gyakoriak előrehaladott Parkinson-kórban. Ezek felmérése a rutinvizsgálat szerves része kell, hogy legyen. Meg kellene határozni a betegek gastrointestinalis profilját, interdiszciplináris megközelítésben, a megfelelő klinikai és paraklinikai módszerekkel. A gastroparesis és a dyskinesisek közötti kapcsolat fontos láncszem lehet az előrehaladott Parkinson-kór patomechanizmusában, ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Orv Hetil. 2020; 161(39): 1681–1687.

**Kulcsszavak:** előrehaladott Parkinson-kór, gastrointestinalis zavarok, levodopa

\*Megosztott első szerzőség.

## The importance of evaluation of gastrointestinal symptoms in advanced Parkinson's disease

**Introduction:** Gastrointestinal disorders occur in all stages of Parkinson's disease, often years before diagnosis. In advanced Parkinson's disease they can worsen the quality of life and may limit both conventional and device-aided therapies.

**Aim:** Our objective was the assessment of gastrointestinal symptoms in the advanced stages of Parkinson's disease.

**Method:** In this retrospective study, we analyzed the 6-year data of all levodopa-responsive patients with Parkinson's disease, with at least 2 hours per day off status, at least 3 on the Hoehn–Yahr scale during on phase, and at least four doses of levodopa per day. Gastrointestinal symptoms were evaluated on the basis of yes/no answers given to questions about dysphagia, inappetence, epigastric discomfort, bloating, early satiety, nausea, vomiting and constipation.

**Results:** 286 patients were assigned according to the presence/absence of gastrointestinal complaints. The 181 patients with at least one gastrointestinal symptom had longer disease duration ( $10.13 \pm 4.03$  vs  $7.4 \pm 2.42$  years), more severe clinical picture (longer off:  $4.03 \pm 1.32$  vs  $2.91 \pm 1.02$  hours, more lasting dyskinesia:  $2.76 \pm 0.91$  vs  $1.83 \pm 0.61$  hours, higher Hoehn–Yahr score) and received higher levodopa doses at higher dosing frequencies. Constipation and bloating were the most common gastrointestinal complaints. Most of the complaints occurred more frequently in dyskinetic patients.

**Conclusion:** Gastrointestinal complaints are common in advanced Parkinson's disease; their assessment should be a part of routine examination. The gastrointestinal profile should be determined by interdisciplinary approach with appropriate clinical and instrumental methods. The relationship between gastroparesis and dyskinesias may be an important link in the pathomechanism of advanced Parkinson's disease but further studies are needed to clarify this.

**Keywords:** advanced Parkinson's disease, gastrointestinal disorders, levodopa

Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, Mihály I, Rácz A, Török I, Nagy E, Kelemen K, Forró T, Baróti B, Orbán-Kis K. [The importance of evaluation of gastrointestinal symptoms in advanced Parkinson's disease]. *Orv Hetil.* 2020; 161(39): 1681–1687.

(Beérkezett: 2020. március 4.; elfogadva: 2020. május 5.)

### Rövidítések

COMTg = catechol-O-metiltransferáz-gátló; DAT = (device-aided therapies) eszköz által támogatott terápiák; EPK = előrehaladott Parkinson-kór; HY = Hoehn–Yahr; LD = levodopa; MAO-Bg = monoaminoxidáz-B-gátló; MMSE = (Mini-Mental State Examination) Mini Mentális Állapot Vizsgálat; PK = Parkinson-kór; SIBO = (small intestinal bacterial overgrowth) a vékonybélben jelentkező kóros bakteriális túlszaporulat

A Parkinson-kór (PK) a második leggyakoribb, progresszív lefolyású, neurodegeneratív kórkép [1], melynek klinikumát magyar nyelven Pápai Páriz Ferenc már 330 éve leírta [2]. Az első angol nyelvű leíróról 150 éve Parkinson-kórnak nevezett betegség vezető motoros tünetei jól ismertek nemcsak a széles orvostársadalomban, hanem a laikusok számára is. Ezzel szemben a sokféle nem motoros tünet, a betegek életminőségére gyakorolt jelentős hatásuk ellenére, gyakran háttérbe szorul [3–6]. Minden PK-beteg legalább egy nem motoros tünetre is panaszkodik [7–9]. A szubsztitúciós terápia bevezetését követően elkerülhetetlenül jelentkező motoros komplikációk ellátása mellett a nem motoros tünetek enyhítése gyakori kihívás a kezelőorvos számára. Előrehaladott Parkinson-kórban (EPK) ez a feladat komoly korlátokba ütközhet. A kórkép progresszív jellegét, az elengedhetetlen dopa-

minerg terápiát, illetve a társbetegségek kezelése miatt jelentkező gyógyszerkölsönhatásokat mind figyelembe kell venni a kezelési stratégiában.

A nem motoros tünetek között a gastrointestinalis zavarok a betegség minden stádiumában előfordulnak, sőt gyakran évekkel a diagnózis megállapítása előtt jelentkeznek [8]. Jelenlétükben EPK-ban a levodopa (LD) amúgy is előnytelen farmakokinetikája még inkább romlik, tovább szűkítve a terápiás lehetőségeket [7].

### Célkitűzés, módszer

Célunk a PK késői stádiumaiban lévő betegeinknél jelentkező gastrointestinalis panaszok felmérése volt. Klinikánkon az EPK-betegekkel interdiszciplináris munkacsoport (neurológus, pszichiáter, gasztroenterológus) foglalkozik, és kijelöli a további kezelési stratégiát, illetve megállapítja az elérhető eszközös terápiákra (device-aided therapies, DAT) való alkalmasságot. A többlépcsős kivizsgálás szerves részét képezi a nem motoros tünetek felmérése is. A beválasztási kritériumokat, eddigi eredményeinket, a dopaminerg terápia korlátait, a motoros komplikációk spektrumát korábbi közleményeinkben bemutattuk [10–14].

Röviden: a retrospektív tanulmányunk tárgyát képező 6 éves periódusban minden olyan, LD-ra reagáló PK-beteg adatait elemeztük, akinél legalább napi 2 óra off állapot (gyógyszerhatás-rövidülés, „lecsengés”, az utolsó LD-adag klinikai hatékonyságának kimerülése) bizonyítható, dyskinesisekkel vagy ezek nélkül, az on állapot (a soron következő LD-adagra jelentkező javulás) súlyossága a módosított Hoehn–Yahr (HY)-skálán mérve legalább 3 pont, és legalább napi négyszer kaptak LD-t különböző kombinációkban. A módosított HY-skála: tünetmentes – 0 pont; egyoldali tünetek – 1; féloldali tünetek és tartási zavarok – 1,5; kétoldali tünetek, tartási zavarok nélkül – 2; enyhe, kétoldali tünetek, tartási zavarokkal – 2,5; közepesen súlyos, kétoldali tünetek, tartási zavarokkal, de önálló beteg – 3; súlyos rokkantság, de segítség nélkül áll/jár – 4; kerekesszék/ágyhoz kötött – 5 pont [15, 16]. A betegek általános jellemzői mellett elemeztük a PK sajátosságait, a motoros, illetve nem motoros komplikációkat és a dopaminerg terápiát. A gastrointestinalis tüneteket a célzott kérdésekre adott igen-nem válaszok alapján értékeltük. A kérdőívben nyelészavarok, étvágytalanság, epigastriális diszkomfort, meteoris-

mus, korai jóllakottság, émelygés/hányinger, hányás és székrekedés szerepelt. Ez utóbbit a vizsgálat megkezdésekor érvényben lévő kritériumok szerint definiáltuk (2 vagy kevesebb széklet/hét) [17]. Az adatok statisztikai feldolgozását Prism 5.0 programcsomag (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) segítségével végeztük. A statisztikai analízis során, az adatok típusától függően, Fisher-féle egzakt, illetve Mann–Whitney-tesztet alkalmaztunk, a statisztikai szignifikanciaszint  $p < 0,05$  volt. Az etikai engedély száma: UMFST 94/19.05.2017.

## Eredmények

Az első körben 311 EPK-beteget vizsgáltunk; a további teljes felmérésben 286 beteg vett részt, őket két csoportra osztottuk a gastrointestinalis panaszok jelenléte, illetve hiánya szerint. Részletes adataikat az 1. táblázatban mutatjuk be. A férfiak és a nők egyenlő arányban oszlottak meg a csoportok között, az átlagéletkor viszont mindkét nem esetében (bár nem szignifikánsan) alacsonyabb volt abban a csoportban, amelyben előfordultak a gastrointestinalis panaszok. A legalább egy gastrointesti-

1. táblázat | Előrehaladott Parkinson-kóros betegek jellemzői a gastrointestinalis panaszok függvényében

Jellemzők	Gastrointestinalis panaszok (min. 1 panasz) n = 181	Gastrointestinalis panaszok nélkül n = 105	p
Férfiak n (%)	93 (51,3)	54 (51,4)	ns
Nők	88	51	ns
Átlagéletkor ( $\pm$ SD)			
Teljes esetszám	68,61 $\pm$ 9,20	69,90 $\pm$ 8,74	ns (0,1782)
Férfi	67,62 $\pm$ 9,58	69,50 $\pm$ 9,36	ns (0,2096)
Nő	69,65 $\pm$ 8,72	70,31 $\pm$ 8,12	ns (0,5432)
A PK diagnózis óta eltelt időtartam (évek): átlag $\pm$ SD medián	10,13 $\pm$ 4,03 10	7,4 $\pm$ 2,42 7	<0,0001
Átlagos off időtartam (óra, átlag $\pm$ SD)	4,03 $\pm$ 1,32	2,91 $\pm$ 1,02	<0,0001
A dyskinesis átlagos időtartama (óra, átlag $\pm$ SD, n)	2,76 $\pm$ 0,91 n = 101	1,83 $\pm$ 0,61 n = 9	0,002
A Hoehn–Yahr-skála pontszáma			
On állapotban medián átlag	3 3,24	3 3,09	0,0021
Off állapotban medián átlag	4 4,34	4 4,10	<0,0001
MMSE-pontszám (átlag $\pm$ SD)	24,55 $\pm$ 2,71	25,79 $\pm$ 2,52	<0,0001
Levodopa: átlagadag (mg/nap) medián adag (mg/nap) átlagos adagolási frekvencia, x/nap adagolási frekvencia, x/nap, medián	721,48 $\pm$ 215,9 750 4,69 $\pm$ 0,94 4	610,83 $\pm$ 171,5 600 4,15 $\pm$ 0,41 4	<0,0001 <0,0001

MMSE = Mini Mentális Állapot Vizsgálat; n = betegszám; ns = nem szignifikáns; PK = Parkinson-kór; SD = standard deviáció

2. táblázat | A gastrointestinalis tünetek előfordulása előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél a motoros komplikációk függvényében

Tünet	EPK-betegek n = 286	Motoros fluktuációk n = 176	Motoros fluktuációk + dyskinesis n = 110	p
Dysphagia	7 (2,4%)	1 (0,6%)	6 (5,5%)	0,0142
Étvágytalanság	56 (19,6%)	5 (2,8%)	51 (46,4%)	<0,0001
Epigastriális diszkomfort	44 (15,4%)	4 (2,3%)	40 (36,4%)	<0,0001
Meteorismus	93 (32,5%)	16 (9,1%)	77 (70,0%)	<0,0001
Korai jóllakottság	37 (12,9%)	3 (1,7%)	34 (30,9%)	<0,0001
Nausea	21 (7,3%)	8 (4,5%)	13 (11,8%)	0,0338
Hányás	2 (0,7%)	1 (0,6%)	1 (0,9%)	ns
Székrekedés	170 (59,4%)	76 (43,2%)	94 (85,5%)	<0,0001

EPK = előrehaladott Parkinson-kór motoros fluktuációkkal ± dyskinesissel; n = betegszám; ns = nem szignifikáns

nal is tünetre panaszoló 181 beteg esetében szignifikánsan hosszabb volt a kórtartam ( $10,13 \pm 4,03$  vs.  $7,4 \pm 2,42$  év), illetve súlyosabb a klinikai kép (hosszabb off periódusok:  $4,03 \pm 1,32$  vs.  $2,91 \pm 1,02$  óra, tartósabbak a dyskinesisek:  $2,76 \pm 0,91$  vs.  $1,83 \pm 0,61$  óra, magasabb a HY-pontszám, kisebb a MMSE-pontszám:  $24,55 \pm 2,71$  vs.  $25,79 \pm 2,52$  pont). Ugyanakkor ezek a betegek szignifikánsan nagyobb teljes napi LD-adagokat kaptak nagyobb adagolási frekvenciával ( $721,48$  vs.  $610,83$  mg,  $4,69 \pm 0,94$  vs.  $4,15 \pm 0,41$ -szer naponta).

A gastrointestinalis panaszok közül a székrekedés és a meteorismus volt a leggyakoribb. A motoros komplikációk típusai szerint a panaszok nagy többsége szignifikánsan gyakrabban fordult elő a dyskinesises betegeknél (2. táblázat).

## Megbeszélés

A progresszív lefolyású PK klinikumát a különböző mértékű motoros és nem motoros tünetek keveréke jellemzi, ezek a betegség és az életkor előrehaladásával fokozódnak. Az utolsó két évtizedben a széles skálájú nem motoros tünetek vizsgálata/felmérése indokoltan került a klinikai kutatások középpontjába [18–23]. A PK klasszikus tünetei előtti megjelenésük és időbeli változásuk fontos érvei az alfa-szinuklein-zárványok Braak-modell szerinti terjedésének, illetve az ebből később levezetett „dual-hit” elméletnek. Ez utóbbi lényege egy sejtről sejtre terjedő (prion-like), egyelőre még ismeretlen patológias folyamat, mely az ornyálkahártyán indul/hatol be (hyposmia), majd a lenyelt orrváladékkal a gyomor-bél traktusba kerül, ami magyarázná a betegség tüneteinek megjelenése előtt, a belek falának idegsejtjeiben kimutatható Lewy-testeket, illetve a korai gastrointestinalis zavarokat [24–26]. A gastrointestinalis tünetek – gyakoriságuk, illetve a betegek életminőségére gyakorolt jelentős hatásuk mellett – rávilágíthatnak a betegség eme komp-

lex patofiziológiájának egyes részleteire is. A klinikai tapasztalat szerint, főleg EPK-ban, a betegek jelentős hányadánál a nem motoros tünetek egy adott pillanatban nagyobb terhet jelentenek a betegnek és a hozzátartozóknak, mint a motoros zavarok, például a gyakoribb kórházi beutalást (például psychosis, dementia) vagy az intézményes keretek közötti beteggondozást figyelembe véve [3, 4].

A rutin klinikai (neurológiai) vizsgálat során a PK nem motoros tünetei alig vagy egyáltalán nem kerülnek „terítékre”, ami az alapellátásra és a klinikai kórházakra egyaránt érvényes. Ez azért is sajnálatos, mert az alvás- és hangulatzavarok, a gastrointestinalis tünetek, a fájdalom, a nyugtalanláb-szindróma stb. jelentős részére potenciálisan hatékony terápiák állnak rendelkezésre [3].

Az eddig lefolytatott tanulmányok főként az egyes tünetek gyakoriságát és kevésbé a súlyosságát vizsgálták, és döntő többségükben keresztmetszeti jellegűek. Követéses vizsgálatban 2 év után a gastrointestinalis, a figyelem-, memória- és alvási zavarok, valamint a bőrelváltozások voltak a leggyakoribbak [27].

Napjainkban elfogadottá vált, hogy PK-ban az egész tápcsatorna érintett, a szájüregtől az anorectalis régióig, már a preklinikai stádiumoktól kezdve [28, 29]. A bélrendszer baktériumflórájának zavara olyan gyulladásozó folyamatokat okozhat, amelyeknek központi idegrendszeri hatásuk is lehet [30].

A nyelészavarok prevalenciáját 9%-tól 77%-ig becsülik az egyes vizsgálatok [17, 29]. A dysphagia azon tünetek egyike, amelyekről a betegek ritkán számolnak be, de az aspirációs pneumonia mint lehetséges szövődmény a nyelészavarok jelentőségét hangsúlyozza. Saját anyagunkban nyelészavarról csak a betegek 2,4%-a számolt be. Esetünkben az endoszkópos vizsgálat nem mutatott ki kóros elváltozást. A dysphagiákkal kapcsolatos célzott vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a PK-betegek nagymértékben alábecsülik vagy nem érzékelik a különböző vizsgálmódszerekkel kimutatható valós nyelészavarokat [29].

A gastrointestinalis zavarok okai között egyre gyakrabban említik a vékonybélben jelentkező kóros bakteriális túlszaporulatot (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), amelynek több kutatás szerint is nagy a prevalenciája PK-ban (25–50%) [29, 31]. Gyakorlati szempontból is lehet jelentősége annak, hogy olyan PK-betegeknek, akiknél SIBO igazolható, súlyosabb motoros fluktuációk jelentkeznek: megnyúlt off időtartam, megkésített on (delayed on), illetve esetenként az on állapot hiánya (no on). Hasonló tendenciát igazoltak *Helicobacter pylori*-fertőzés esetén [29, 32]. Jóllehet a LD farmakokinetikáját elemző vizsgálatok nem bizonyítottak be különbséget igazolt *H. pylori*-fertőzéses PK-betegeknek, illetve a fertőzés hiányában, egyes megfigyelések szerint a motoros komplikációk enyhülnek a fertőzés megfelelő kezelését követően [32]. Előfordulhat továbbá, hogy a SIBO kedvezőtlenül befolyásolja az amúgy is lelassult gyomortüritést [33].

Minden olyan tényező, amely renyhébb gyomormotilitást okoz, és következményesen a gyomorürítést lassítja (gastroparesis), a LD plazmakoncentrációját csökkenti (a hagyományos LD-készítmények felszívódása csak a vékonybél nyálkahártyáján át, aktív transzportrendszerek segítségével valósulhat meg) [7, 28]. PK-ban a gyomorürítés zavara nagyon gyakori, prevalenciája 70%-tól akár 100%-ig terjedhet, jóllehet nem minden érintett betegnek van panasza [29]. Gastroparesisre kell gondolni, ha PK-ban étvágytalanság, epigastriális diszkomfort, meteorismus, korai jóllakottság, nausea, illetve hányás jelentkezik. Megtévesztő módon hasonló panaszok jelentkezhetnek a dopaminerg terápia gyakori mellékhatásaként is: mind a LD, mind a dopaminagonisták, a gyomor-, illetve bélfalban található dopaminerg receptorok ingerlésével a gyomor-bél motilitás csökkenését okozhatják.

Azt is le kell szögezni viszont, hogy nem lehet egyértelmű párhuzamot vonni a panaszok jelenléte, intenzitása és a gastroparesis súlyossága között. Vizsgálatunkban az egyes tünetek előfordulása az irodalomban fellelhető szórás „középmezőnyében” található [7, 33]. Kiemeljük viszont, hogy a ritkábban jelzett hányás kivételével azon betegeknél, akiknél a motoros fluktuációk mellett dyskinesisek is előfordultak, a gyomorürítés elégtelenségére utaló klinikai tünetek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő. Erre nézve nem találtunk említést az általunk átnézett irodalomban az EPK-beteggel kapcsolatosan. Vélhetően ez a megfigyelés is kiemeli a LD-plazmakoncentráció-ingadozás okozta szabálytalan dopaminerg stimuláció jelentőségét a dyskinesisekhez vezető kóros plasticitas kialakulásában [34].

A PK-ban jelentkező leggyakoribb tünet a székrekedés (obstipatio), mely a betegség minden stádiumában előfordulhat, olykor évekkel megelőzheti a klinikai diagnózist, de kialakulására nincs egyértelmű magyarázat. Betegeink székrekedéses panaszai esetén a gasztroenterológiai felmérés az első lépésben anamnézisből, fizikális vizsgálatból, rutin laboratóriumi vizsgálatokból és hasi ultrahangvizsgálatból állt. Ezek alapján javasolták szükség esetén a vastagbéltükrözést vagy egyéb vizsgálatokat. A vastagbélrák szűrése Romániában 2019 májusától a székletben megjelenő vér immunológiai kimutatásával történik, ezt követi a vastagbél tükrözése.

Egyes megfigyelések szerint a székrekedés gyakoribb a rigid-akineticus típusú kórfarmákban, mint a tremordomináns PK-ban (a kórkép korai és késői stádiumaiban egyaránt) [27]. Jelenléte több tényező együtthatásának következménye: szerepet játszanak a renyhe bélmozgások, a csökkent folyadékbevitel, a rostszegény étrend, a PK kezelésében használt gyógyszerek (főleg az antikolinerg és a dopaminerg szerek), a megnövekedett vastagbél-tranzitidó és a végbél működési zavara [20]. Leggyakrabban használt definícióját véve figyelembe (2 vagy kevesebb székletürítés/hét), átlagprevalenciája 44% (16%-tól akár 90%-ig terjedhet) [20, 33, 34]. Az általunk vizsgált betegek 59,4%-ában fordult elő (43,2%-ban a csak motoros fluktuációkra panaszokozó betegeknél,

míg a dyskinesises betegeknél ez az arány 85,5% volt). Ilyen jellegű összehasonlítást, illetve különbséget nem találtunk az irodalomban.

A jelenlegi terápiás algoritmusok szerint minden olyan PK-beteget, akinek gastrointestinalis panaszai vannak, és a kezelés hatékonyságát szuboptimálisnak ítéljük – vagyis alapos a gyanúja a dopaminerg szerek elégtelen felszívódásának –, ismételten ki kell vizsgálni, illetve a terápiát újra kell értékelni [29]. A neurológus szempontjából a LD biológiai hasznosulásának jelentős javítását reméljük a harmadik generációs catechol-O-metiltransferázgátló (COMTg) opikapon, illetve a monoaminoxidáz-Bgátló (MAO-Bg) és glutamátmodulátor szafinamid alkalmazásától [35–37]. A károsodott gastrointestinalis motilitás (főleg a gastroparesis) megkerülhető a LD inhalátoron való adagolásával, melynek gyors, off állapotot javító hatását klinikai vizsgálatok és a mindennapos gyakorlat is igazolta [38].

A gasztroenterológus szemszögéből nézve kevés terápiás lehetőség adódik az EPK-beteggel ilyen irányú panaszainak befolyásolására. Életmódot, étkezést érintő tanácsok, különböző gyakorlatok, szükség esetén bizonyos antibiotikumok eredményezhetnek valamennyi javulást. A metoklopramid – mint a vér-agy gáton áthatoló, egyébként hatékony dopaminantagonista – PK-ban nem alkalmazható. A csak perifériás hatású dopaminantagonista domperidon viszont sok esetben hatékony eszköze a gyomor-bél perisztaltika fokozásának, illetve a dopaminerg mellékhatások leküzdésének, ha figyelünk a gyógyszer miatt megnőtt cardiovascularis kockázatra [17, 33]. A gyakorló orvos szempontjából fontos felhívni a figyelmet a gasztroenterológiai tünetek jelentőségére PK-ban. Hasznos lenne minden PK-, de különösen az EPK-beteggel esetében meghatározni a „gastrointestinalis profilt”, egyrészt mert amíg még a konzervatív terápia hatásos, a tápcsatornát „megkerülő” módszerekkel (transzdermalis dopaminagonista, LD-aeroszol, előre töltött apomorfin-fecskendő) javítani lehetne a motoros komplikációkat és késleltetni a DAT bevezetését. Másrészt ha már egyértelművé válik, hogy az életminőség szempontjából elkerülhetetlen a DAT, a döntéshozatalban jelentősége lehet a tápcsatorna működőképességének. A gastrointestinalis profil megállapításának módszertanához további tanulmányok szükségesek, mivel interdiszciplináris jellegén túl fontos lenne egyszerűen, költséghatékonyan, a betegek számára sem kellemetlen vagy időigényes módszerekkel megbízható adatokat gyűjteni.

Végző soron EPK-ban hatékony megoldásként – megfelelően kiválasztott esetekben és a megfelelő időben – DAT alkalmazása javasolt [39, 40]. A DAT közül a mély agyi stimuláció (főleg a nucleus subthalamicus ingerlése) javítja a gyomorürítést, a levodopa-karbidopa intestinalis géllal való kezelés során pedig azzal érünk el jelentős javulást, hogy a gastroparesist „kiiktatva” közvetlenül a felszívódás helyére, folyamatosan adagoljuk a LD-t [29, 40–43].

Tanulmányunk erősségei között említjük a 6 év alatt összegyűlt, alaposan dokumentált, nagy esetszámot EPK-ra vonatkozóan. A klinikákon alkalmazott kezelési stratégiák az irodalmi adatokhoz hasonlítanak [43–46]. Romániában egyetemi klinikákon történik az EPK-betegek kivizsgálása és a DAT-ra való alkalmasság eldöntése, így elemzésünk tükrözi a romániai, de lehetséges, hogy akár a kelet-európai betegpopulációban jelentkező gastrointestinalis tünetek gyakoriságát. Gyenge pontok: a tanulmány retrospektív, keresztmetszeti jellege, továbbá bizonyos vizsgálatokat csak ritkán vagy egyáltalán nem végeztünk el betegeinknél: a *Helicobacter pylori*-fertőzést ritkán kerestük, nyelőcső-manometriát a nyelészavarokban, technécium-99 izotóppal mért gyomorürítésvizsgálatot, illetve a béltranszidó mérését sem tudtuk kivitelezni.

## Következtetés

A tápcsatorna működésére vonatkozó panaszok gyakoriak EPK-ban, de a betegek a dysphagiát ritkábban jelzik. A PK-betegek gastrointestinalis panaszainak családorvos és neurológus általi felmérése a rutinvizsgálat szerves része kell, hogy legyen. A PK-, de különösképpen az EPK-betegek gastrointestinalis profilját meg kellene határozni, interdiszciplináris megközelítésben, a megfelelő klinikai és paraklinikai módszerekkel. A gastroparesis és a dyskinesisek közötti kapcsolat fontos láncszem lehet az EPK patomechanizmusában, ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

*Anyagi támogatás:* A Studium-Prospero Alapítvány és az MTA közös pályázata: 138/2017.01.26.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. J. A., Sz. Sz., C. V., O.-K. K.: Adatgyűjtés, elemzés, a közlemény szerkesztése, megírása. M. I., R. A., T. I., N. E., K. K., F. T. B. B.: Adatgyűjtés, elemzés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdeklőségek:* Sz. J. A.: Tanácsadói/előadói tiszteletdíj: Abbvie, Boehringer-Ingelheim, GSK, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Teva, UCB. C. V.: Előadói tiszteletdíj: Abbvie. A többi szerzőnek nincsenek érdeklőségei.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a következő kollégák segítségét: *Almásy Emőke, ifj. Szatmári Szabolcs, Bancu Ligia, Szederjesi János, Georgescu Dan, Rad Paul, Ciorba Marius.*

## Irodalom

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525–535.
- [2] Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16: 290–293.
- [3] Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010; 25: 704–709.
- [4] Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010; 25: 2493–2500.
- [5] Lucza T, Karádi K, Komoly S, et al. Neurocognitive disorders in Parkinson's disease. [Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 915–926. [Hungarian]
- [6] Kincses P, Kovács N, Karádi K, et al. Critical issues of the biopsychosocial treatment of Parkinson's disease. [A Parkinson-kór biopszichoszociális ellátásának kritikus kérdései.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 472–478. [Hungarian]
- [7] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2018; 20: 54.
- [8] Klingelhofer L, Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. 1st edn. Elsevier Inc., Amsterdam, 2017.
- [9] Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, et al. Impact of sex on the nonmotor symptoms and the health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2016; 2016: 7951840.
- [10] Szász JA, Szatmári S, Constantin V, et al. Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mureș, Romania. [Az orális levodopakezelés jellegzetességei előrehaladott Parkinson-kórban a marosvásárhelyi neurológiai klinikák tapasztalatában.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 662–669. [Hungarian]
- [11] Szász JA, Constantin VA, Orbán-Kis K, et al. Profile of patients with advanced Parkinson's disease suitable for device-aided therapies: retrospective data of a large cohort of Romanian patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 3187–3195.
- [12] Szász J, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Characteristics of dopaminergic treatments in advanced Parkinson's before levodopa-carbidopa intestinal gel infusion: data from 107 tested patients. *Mov Disord.* 2018; 33: S171.
- [13] Szász JA, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: data from a large cohort of Romanian patients. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9: 128.
- [14] Szász J, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Spectrum of motor complications in advanced Parkinson's disease: data from a large Romanian case series evaluated for suitability for device aided therapy. *Mov Disord.* 2019; 34: 210.
- [15] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–442.
- [16] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004; 19: 1020–1028.
- [17] Woitalla D, Goetze O. Treatment approaches of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease, therapeutic options and future perspectives. *J Neurol Sci.* 2011; 310: 152–158.
- [18] Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015; 30: 229–237.

- [19] Hermanowicz N, Jones SA, Hauser RA. Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2205–2212.
- [20] Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, et al. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol.* 2016; 23: 1606–1613.
- [21] Szatmari S, Illigens BM, Siepmann T, et al. Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 815–826.
- [22] Romosan AM, Dehelean L, Romosan RS, et al. Affective theory of mind in Parkinson's disease: the effect of cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2521–2535.
- [23] Faludi B, Janszky J, Komoly S, et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease: characteristics, evaluation and therapeutic approaches. [Alvászavarok Parkinson-kórban: megjelenés, kivizsgálás, terápiás lehetőségek.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1091–1099. [Hungarian]
- [24] Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7: S73–S87.
- [25] Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12571–12572.
- [26] Guseo A. Parkinson's puzzle. [A Parkinson-puzzle.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 2060–2069. [Hungarian]
- [27] Antonini A, Barone P, Marconi R, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol.* 2012; 259: 2621–2631.
- [28] Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 23–32.
- [29] Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 625–639.
- [30] Bencs V, Bencze J, Módos LV, et al. Pathological and clinical comparison of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. [A Parkinson-kórhoz társuló demencia és a Lewytestes demencia patológiai és klinikai összehasonlítása.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 727–737. [Hungarian]
- [31] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28: 1241–1249.
- [32] Lee WY, Yoon WT, Shin HY, et al. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 1696–1700.
- [33] Su A, Gandhi R, Barlow C, et al. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 39: 17–26.
- [34] Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 811–826.
- [35] Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, et al. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: a review of a new licensed medicine. *Mov Disord.* 2018; 33: 1528–1539.
- [36] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29: 229–237.
- [37] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 1273–1280.
- [38] Patel AB, Jimenez-Shahed J. Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 2955–2964.
- [39] Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21: 1133–1144.
- [40] Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 45: 13–20.
- [41] Juhász A, Aschermann Z, Ács P, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 37: 79–86.
- [42] Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm.* 2016; 123: 407–414.
- [43] Chaudhuri KR, Pirtosek Z, Pickut B, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients: final long-term non-motor, quality of life and safety results from the GLORIA registry. *Mov Disord.* 2016; 31: 661.
- [44] Szász J, Constantin V, Fazakas P, et al. The role of selective monoamine oxidase B inhibitors in the therapeutic strategy of Parkinson's disease in the neurology clinics of Tirgu Mures County Emergency Clinical Hospital. [A szelektív monoaminoxidáz-B-gátlók helye a Parkinson-kór kezelési stratégiájában a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák gyakorlatában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 2023–2028. [Hungarian]
- [45] Szász JA, Orbán-Kis K, Constantin VA, et al. Therapeutic strategies in the early stages of Parkinson's disease: a cross-sectional evaluation of 15 years' experience with a large cohort of Romanian patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 831–838.
- [46] Szász JA, Constantin V, Mihály I, et al. Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy – 15 years of experience of the neurological clinics from Tirgu Mures. A cross-sectional study. [A dopaminagonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában – keresztmetszeti vizsgálat.] *Ideggyógy Szle.* 2019; 72: 187–193. [Hungarian]

(Szatmári Szabolcs dr.,  
e-mail: szabolcs.szatmari@gmail.com)