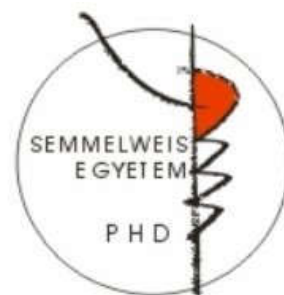


# **A Parkinson-kór epidemiológiája és a prodromális fázisában előforduló kórképek**

Doktori értekezés

**Dr. Szatmári Szabolcs**

Semmelweis Egyetem  
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Hidas Zoltán, PhD, egyetemi docens  
Dr. Bihari Katalin, PhD, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, PhD, egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Purebl György, PhD, egyetemi docens  
Dr. Boczán Judit, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest  
2020

## 1. Bevezetés

A Parkinson-kór (PK) világszerte a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség az Alzheimer-kórt követően. A betegségek globális terheiről szóló tanulmány szerint a neurológiai megbetegedések jelentik a vezető okot a fogyatékkal élők körében. A leggyorsabb ütemben a PK előfordulásának növekedését tapasztalták az utóbbi évtizedekben. A PK prevalenciája és incidenciája nagy nemzetközi szórást mutat. 2016-os adatok szerint a PK incidenciája a 40 év fölötti nőkben 37/100 000 fő/év és 61/100 000 fő/év a 40 évnél idősebb férfiakban. A PK prevalenciája világviszonylatban 0,3% körüli a 40 éves vagy annál idősebb átlagnépességben és 1% a 60 év feletti korosztályban. Fiatal korban a betegség ritka, az esetek csak megközelítőleg 5%-ában kezdődik a PK 40 éves kor alatt. 2016-ban a PK prevalenciáját globálisan 6,1 millióra becsülték. Ez az érték az elkövetkező évtizedekben drasztikusan fog tovább növekedni, becslések szerint 2040-re 17 millió PK-s beteggel kell számolnunk világszerte.

PK-ról részletes, a teljes népességre vonatkozó epidemiológiai felmérés tudomásunk szerint nem készült korábban Magyarországon. 1990-ben Budapest XIII. kerületében végzett kérdőív alapú vizsgálat során az incidencia 9,1/100 000 fő/év volt, a prevalenciát 123,1/100 000 fő betegszámban határozta meg a szerző, a vizsgálat ideje alatti átlagpopulációval számolva. Az 55 év feletti lakosságban az incidencia 21,9/100 000 fő/év, a prevalencia 403,1/100 000 fő volt. Egy később végzett európai áttekintés már 21 000 körüli PK-betegről számol be Magyarországon.

Általában két fő modell használatos a PK előfordulásának becslésére: kérdőív alapú felmérések és adatbázis elemzések. A két modell közül a legmegbízhatóbb módszer és legpontosabb adatok a nagyszámú populációt vizsgáló, kérdőív alapú szűrővizsgálatokkal nyerhetők, azonban ezek nagyon költségesek, idő- és munkaerő-igényesek az adatbázis elemzésekkel ellentétben. Az adatbázisokból nyert elemzések során kifejezett figyelmet igényel a különböző betegségek/esetek pontos meghatározása. Megfelelő algoritmusok alkalmazásával potenciálisan lehetővé válhat a PK-os betegpopuláció gyors és megbízható azonosítása.

Amikor a PK első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már túlnyomó része (akár 60-80%-a) elpusztult. Ez azt feltételezi, hogy több éves-évtizedes preklinikai állapot is létezik. A prodromális fázis évekkal előzi meg a motoros tünetek

megjelenését, és olyan nem motoros tünetekben nyilvánul meg, amelyeket a neurodegeneráció korai jeleiként tartanak számon, viszont ebben a fázisban a PK diagnózisa a motoros kritériumrendszer alapján még nem állítható fel. Az utóbbi években egyre több tanulmány tárgya a prodromális PK kimutatása különböző módszerekkel, elsősorban ennek a szakasznak a kutathatósága céljából, mivel egyes feltételezések szerint megfelelő neuroprotektív kezelési lehetőségekkel ebben a fázisban a PK kialakulása megelőzhető vagy késleltethető lehet.

A PK-betegekben gyakori a multimorbiditás. A komorbiditásokkal kapcsolatos különféle tanulmányok arra világítottak rá, hogy a PK-betegek 80%-ában öt vagy annál több betegség fordul elő egyidejűleg. A PK diagnózisa előtti időszakban a belgyógyászati kórképekről kevesebb adat áll rendelkezésre, viszont számos nem-motoros kórképet hoztak összefüggésbe a PK kialakulásának fokozott kockázatával, melyek között jelentős helyet foglalnak el a különböző belgyógyászati betegségek. Eddigi tanulmányok eredményei nagyrészt ellentmondásosak, viszont néhány kórkép esetében, mint például a diabetes mellitus (DM) és a hypercholesterinaemia, a PK megjelenése egyértelműen magasabb kockázatú volt.

A nyugtalan láb szindróma (restless legs syndrome-RLS) és PK közötti kapcsolatot széles körben kutatták, abból a feltételezésből kiindulva, hogy a dopaminerg diszfunkció mindkét kórképben szerepet játszik, ezért a RLS-t egy lehetséges preklinikai markernek tekintették PK-ban. Eddigi vizsgálatok még nem tudták a két betegség közötti hasonló patomechanizmust elegendő bizonyítékkal alátámasztani. Arra viszont született evidencia, hogy a RLS tünetei már a PK motoros tünetei előtt megjelenhetnek, habár ezek a kutatások kevés esetszámmal történtek, következtetéseik nem voltak eléggé meggyőzőek.

PK-ban a tipikus motoros tünetek mellett számos nem motoros tünet alakulhat ki, melyek közül a neuropszichiátriai kórképek a leggyakoribbak közé tartoznak. A neuropszichiátriai tünetek (NPT) prevalenciája a korai, kezeletlen PK-betegekben akár az 56% -ot is elérheti. A NPT-k már a PK korai, kezeletlen szakaszában kialakulhatnak, a klasszikus motoros tünetek megjelenése előtt, azt feltételezve, hogy azok a neuropatológiai eltérések, melyek az NPT kialakulásában közrejátszanak már a PK kezdeti fázisaiban elkezdődnek. A NPT-k megjelenése PK-ban több tényezőtől is

adódhat: reakció lehet magára a PK-ra, PK-ban megjelenő agyi strukturális elváltozások okozhatják vagy a dopaminpótló terápia mellékhatásként jelenhetnek meg. Ez a patofiziológiai heterogenitás kihívás elé állíthatja a klinikust. A NPT-k kutatásában a legnagyobb hátráltató tényezők a dopaminpótló terápia befolyásoló hatása, a NPT-k közötti nagy átfedés és a nehéz differenciálhatóság.

## **2. Célkitűzések**

A PK magyarországi előfordulására vonatkozó korábbi adatok becslésen alapultak, több évtizeddel korábbi állapotra utalnak, a jövőben a PK ellátásának szervezéséhez viszont pontosabb értékekre van szükség, ezért célul tűztük ki a PK prevalencia és incidencia értékeinek, az eddigi becsléseknél jóval pontosabb meghatározását, egy többszörösen validált módszerrel, a teljes magyarországi lakosság lefedésével.

A PK prodromális/kezeletlen fázisára fektetve a hangsúlyt, a PK diagnózisát megelőző periódust vizsgáltuk. Tekintettel a belgyógyászati kórképek és PK kapcsolatát tanulmányozó korábbi epidemiológiai vizsgálatok eltérő eredményeire, célunk volt a leggyakoribb anyagcsere-, keringési rendszer- és emésztőrendszeri betegségek előfordulásának felmérése a PK diagnózisa előtti időszakban. A PK patomechanizmusához köthető NPT-k elemzéséhez a PK prodromális, kezeletlen fázisának vizsgálata szükséges, mivel az antiparkinson szerek (APSZ) használata befolyásolhatja a kognitív, érzelmi, pszichotikus és impulzív tüneteket. Mivel kevés adat áll rendelkezésre a NPT-ről a PK kezeletlen, premotoros fázisában ezért a PK diagnózisát megelőző periódusban megvizsgáltuk az NPT-k előfordulását, melyet ischaemiás cerebrovascularis betegcsoporttal hasonlítottunk össze. Korábbi kutatások ellentmondásos eredményekre jutottak a RLS és PK kapcsolatát illetően is, ezért célul tűztük ki, hogy a RLS szerepét vizsgáljuk a PK kialakulásában egy nagy, amerikai veteránokból álló kohorsz tanulmányban. Azt feltételeztük, hogy a RLS megléte fokozott kockázatot jelent a PK kialakulására.

## **3. Módszerek**

A Nemzeti Agykutatási Program keretében jött létre a NEUROHUN adatbázis, mely a neurológiai betegségek konkrét társadalmi terhének felmérésére készült Magyarországon, az Országos Egészségügyi Pénztár (OEP) adatok alapján, 2004-2016

közötti időszakban. Az adatbázisba azon betegek adatai kerültek bele, akik legalább egyszer az említett periódusban igénybe vették a járó- vagy fekvőbeteg szakellátást. A NEUROHUN adatbázis két részre osztható: az egyik 2004-2013 közötti, csak neurológiai szakellátási adatokat tartalmaz, míg a másik 2004-2016 közötti, teljes szakellátási, szakmától független adatokat tartalmaz, a háziorvosi ellátási adatok nélkül. Jelen tanulmányban a NEUROHUN adatbázist feldolgozva, az OEP-nak a teljes ország területéről beküldött járó- és fekvőbeteg szakellátási, valamint a receptköteles gyógyszerekre vonatkozó gyógyszerügyi jelentéseket elemeztük a PK és ehhez társuló betegségek esetében. A kórképek azonosításához a Betegségek Nemzetközi Oszályozása 10. kiadását (BNO-10) használtuk. Az adatvédelmi előírások miatt központilag átkódolt személyi azonosítót alkalmaztunk, a beteg személye így azonosíthatatlan maradt, a betegek követése pedig a rekordok összekapcsolásával („record linkage”) vált lehetségessé. Vizsgálataink során a kórképek azonosításához a diagnózisok elemzésekor mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusokat figyelembe vettük. Ezzel a megközelítéssel kiküszöbölhető a finanszírozási okokból eredő torzító hatás és csökkenthető egy-egy kórkép előfordulási gyakoriságának alulbecslése.

**A Parkinson-kór prevalenciájának és incidenciájának meghatározása:** az elemzéshez a 2004-2013 közötti neurológiai járó- és fekvőbeteg adatokat használtuk valamint a gyógyszerügyi adatokat, melyek 2010-től állnak rendelkezésre. Az említett két, egymástól független adatbázist kapcsoltuk össze: a neurológiai szakellátás adatait és a gyógyszerügyi jelentések adatait. A vizsgálat 4 fázisban történt: az esetek azonosítását egy 3 lépcsős esetigazolás követte. A PK-esetek azonosításához a 2004-2013 közötti időszakban neurológiai járó- és fekvőbeteg ellátásban legalább egyszer megjelent BNO-10, G20 kód volt szükséges, mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusok figyelembe vételével, ez jelentette az elemzés az első fázisát. Ezt követte, a második fázisban az esetek igazolása. Ahhoz, hogy egy beteget PK-nak tekintsünk az adatbázisban, a következő feltételeknek kellett megfelelnie: egy beteg minimum két különböző évben kapjon G20 kódot, függetlenül attól, hogy elsődleges vagy másodlagos típusú diagnózisról van szó. Ezek alapján nyers valamint korra standardizált incidencia és prevalencia értékeket számoltunk ki, a 2010-2012 közötti időszakra. A harmadik fázisban, az általunk meghatározott és alkalmazott PK szabály

validitását ellenőriztük egy kisebb almintában, a klinikánkon kezelt betegcsoportban. Két irányba kontrolláltuk a NEUROHUN-ban a klinikánkon előforduló PK-betegek adatait és a Semmelweis Egyetem által használt, egészségügyi informatikai rendszer (MedSol) adatait, kiválasztva 2 hónapot, mint vizsgálati periódust: 2012 november és december. Végül soron pedig, ebből a két hónapos időszakból 50 megjelenési időrendi sorrendben kiválasztott, G20 kóddal rendelkező beteget vizsgáltunk meg a MedSolból (31 fekvő- és 19 járóbeteg), ellenőriztük, hogy a legalább 2 éves diagnózis feltétellel megjelenik a NEUROHUN-ban vagy sem, és a betegek orvosi dokumentációi alapján azt is ellenőriztük, hogy a PK diagnózisa pontos és klinikailag is alátámasztott vagy nem. A negyedik fázisban, egy még konzervatívabb esetigazolás céljából azt vizsgáltuk meg, hogy hány olyan beteg van, aki teljesítette a PK két éves előfordulási szabályát, és emellett gyógyszerterápiából APSZ-t is kiváltott a vizsgált években.

**A belgyógyászati betegségek és a neuropszichiátriai tünetek elemzése:** az elemzés 2004-2016 közötti teljes szakellátási adatokat tartalmaz. A belgyógyászati komorbiditások vizsgálatához csak az először 2015-2016-ban megjelenő G20 betegek 11 éves kórelőzményét elemeztük, 2004-ig. A PK-betegek meghatározására a korábban említett szabályt alkalmaztuk: PK-betegnek tekintettük azokat, akik legalább két évben megkapták a PK diagnózist (2015-ben és 2016-ban is). A belgyógyászati kórképek esetében az alábbi BNO főcsoportokat és ezen belül a két leggyakoribb háromjegyű diagnózis kódok előfordulását vizsgáltuk a PK diagnózisának megállapítása előtti szakaszban: az endokrin és anyagcsere betegségek (E00-E90), a keringési rendszer betegségei (I00-I99), az emésztőrendszer betegségei (K00-K93). A neuropszichiátriai tünetek előfordulását ugyancsak (BNO-10, F00-F99 kódok) az első PK diagnózist megelőző periódusban elemeztük. A kontroll csoportba azok az ischaemiás cerebrovascularis laesióval (ICL) diagnosztizált betegek kerültek, akik legalább egy alkalommal BNO-10 I63 vagy I64 kódot kaptak 2004-2016 között. A Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (RKEB) a tanulmányt jóváhagyta. (SE TUKEB 88/2015).

**A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának vizsgálata:** a tanulmányt a Memphis és a Long Beach Veterans Affairs (VA) intézményi felülvizsgálati bizottsága hagyta jóvá. A RLS-t és PK-t a VA fekvő- és járóbeteg adatbázisából azonosítottuk a BNO-9 (ICD-9) szerint. Azok az amerikai veteránok

kerültek kiválasztásra, akiknek nem volt PK diagnózisuk a RLS diagnózist megelőzően. A végső, vizsgált csoport 3 481 506 beteget tartalmazott, amiből 3 423 031 betegnek nem volt és 58 475 betegnek pedig volt RLS-ja. Ezt a populációt használva becsült részvételi valószínűségeken alapuló párosított csoportokat („propensity score matching”-PSM) hoztunk létre, mindkét csoportban 50 441 beteggel 1:1 arányú párosítást alkalmazva. A RLS csoportban kimeneti változóként az új PK-eseteket határoztuk meg, melynek a követési időben kellett megjelennie a megfelelő BNO kóddal. Kizártuk azokat az eseteket, ahol a PK diagnózisa a RLS előtt már megvolt vagy 60 nappal a RLS diagnózisa után jelent meg.

#### **Statisztikai elemzés:**

A nyers incidencia és prevalencia értékeket a 2013-as európai populációhoz standardizáltuk, 95%-os konfidencia intervallumot és binomiális eloszlást használva. A PK-t megelőző belgyógyászati és neuropszichiátriai tünetek elemzéséhez deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztunk. A PK és ICL betegcsoport összehasonlításához khí-négyzet próbát és logisztikus regressziós elemzést használtunk.

A nyugtalan láb szindróma és Parkinson-kór kapcsolatának elemzéséhez összefoglaló statisztikai elemzést végeztünk arányok, átlagok  $\pm$  SD vagy medián (interkvartilis terjedelmek, IQR) számításával. A folytonos változókat Student-féle t-próbával vagy Mann-Whitney U próbával hasonlítottuk össze. A RLS és az új PK-esetek közötti összefüggéseket Kaplan–Meier módszerrel és Cox-moddal elemeztük. Logisztikus regresszióval meghatároztuk a RLS-hoz köthető jellemzőket, melyeket később hajlandósági együtthatók („propensity scores”- PS) számítására használtunk a következő változókra: nem, kor, rassz, családi állapot, jövedelem, kezdeti eGFR, kezdeti komorbiditások, kezdeti neuroleptikum használat, testtömeg-index. A statisztikai elemzéseket Stata MP 12 programmal (Stata Corporation, College Station, Texas) végeztük.

#### **4. Eredmények**

**Lehetséges Parkinson-kóros betegek száma a tíz év alatt:** a neurológiai járó- vagy fekvő szakellátásban 2004-2013 között 96 874 beteg került kórházba vagy ambuláns neurológiai vizsgálatra legalább egyszer G20 kóddal, mint elsődleges vagy másodlagos diagnózis típus.

**A klinikai Parkinson-kór diagnózis kritériumának validálása egy kisebb almintán:** G20 kóddal 60 fekvőbeteg szerepelt 2012 novemberében vagy decemberében a Neurológiai Klinikán a Semmelweis Egyetem informatikai adatbázisa (MedSol) alapján, közülük 59 jelent meg a nemzeti adatbázisban. A hiányzó egy beteg a klinikáról az OEP felé történő jelentési hibából adódott. A nemzeti adatbázisból 31 fekvőbeteg felelt meg a két éves szabálynak, amiből legalább egy megjelenés 2012 novemberében vagy decemberében volt, ezek mind megjelentek a klinika MedSol rendszerében is. A klinikai adatbázisban G20 kóddal megjelenő 224 ambuláns betegek közül 223 megjelent a nemzeti adatbázisban is. A hiányzó egy betegnek nem volt betegazonosító száma a klinikai rekordokban. A nemzeti adatbázisban G20 kóddal legalább két különböző évben megjelenő - amiből legalább egy 2012 novemberében vagy decemberében volt - 224 ambuláns beteg mindegyike megjelent a klinika informatikai rendszerében is. Az orvosi dokumentációk áttekintése során, 31 fekvőbetegből 26-nak (84%) klinikailag is alátámasztott PK-ja volt. A maradék 5 betegnek egyéb parkinsonismussal járó kórképe volt. A 19 járóbeteg esetében, 18-nak (94%) volt klinikailag megerősített PK-ja. Egy betegnek egyéb nem meghatározott másodlagos Parkinson-szindrómája volt.

**A klinikailag konzekvens Parkinson-kór diagnózisával rendelkező betegek számának becslése 2010-2012 között:** összesen 46 383 beteg teljesítette az általunk felállított PK elfogadott diagnózisának feltételét 2010 és 2012 között. Erre a periódusra vonatkozó incidencia/prevalencia adatokat az **1. táblázat** szemlélteti.

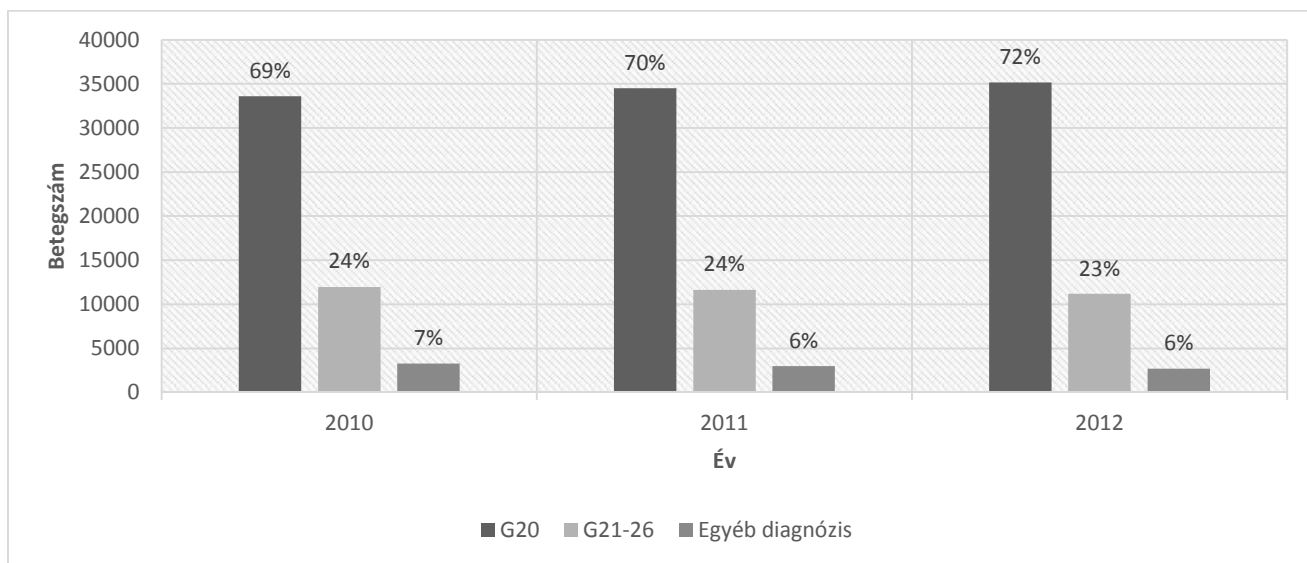
**1. táblázat.** Parkinson-kóros betegek incidenciája (új beteg/100 000 lakos/év) és prevalenciája (betegszám/100 000 lakos) Magyarországon 2010-2012 között.

Év	Nyers incidencia	Nyers prevalencia	Standardizált incidencia*	Standardizált prevalencia*
<b>2010</b>	53	394	59	458
<b>2011</b>	50	406	57	473
<b>2012</b>	46	414	52	483
<b>95% KI átlag a 3 évre</b>	45-53	392-416	51-60	456-485

\*A korra standardizálást a 2013-as európai standard populációra végeztük



**A klinikailag konzekvens Parkinson-kór esetek összekapcsolása az antiparkinson szerek gyógyszerertári kiváltásával:** a gyógyszerertári adatbázisban antiparkinson gyógyszert (ATC kód: N04) kiváltó betegek évenkénti számát, a különböző diagnózis típusok eloszlását figyelembe véve, az **1. ábra** mutatja be. Az APSZ kiváltási arány azon betegek között, akik neurológiai szakellátásban is megjelentek ugyanabban az évben 0,80 volt, míg az összes élő PK-beteg APSZ kiváltási aránya 0,72 volt.



**1. ábra.** N04 ATC gyógyszerek kiváltása: G20 diagnózissal, G21-26 diagnózissal és egyéb diagnózissal 2010-2012 között

**Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt:** 5209 olyan beteg szerepelt az adatbázisban, aki először 2015-ben, utána 2016-ban is, vagyis legalább két évben megkapta a PK diagnózist. Az ezt megelőző periódusban a belgyógyászati komorbiditások megoszlását a **2. táblázat** mutatja.

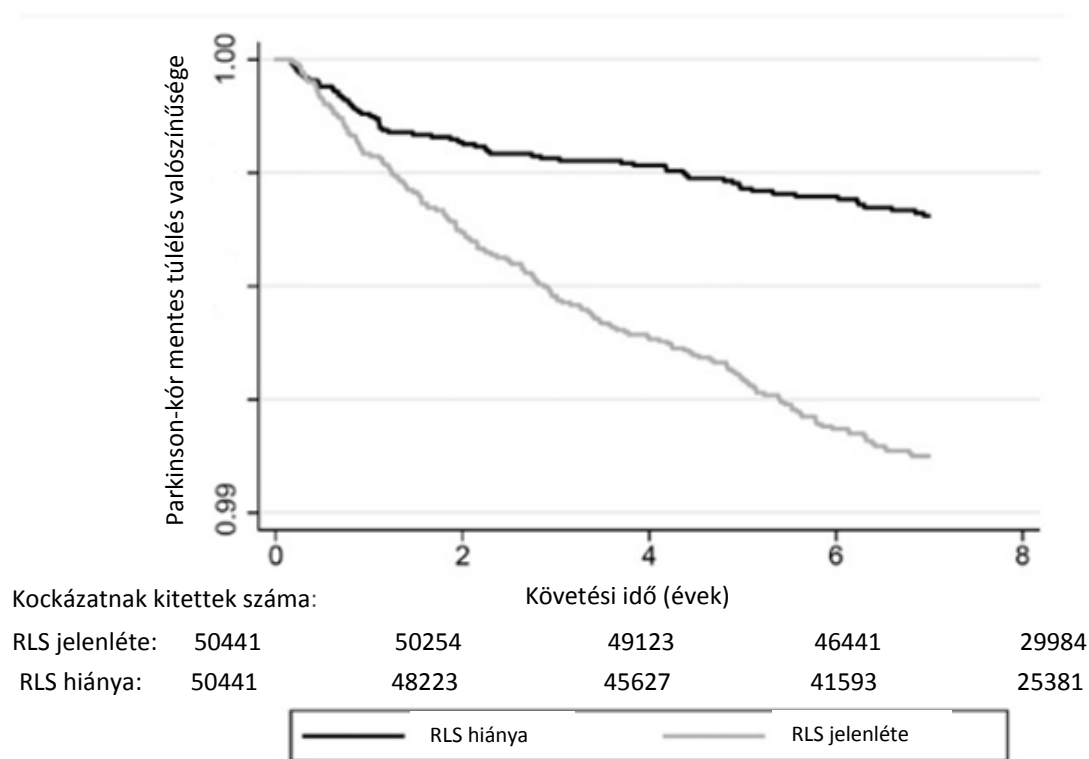
**2. táblázat.** BNO főcsoportonként az első két leggyakrabban előforduló belgyógyászati kórkép.

BNO kód	BNO név	Előfordulás N=5209 (100%)
E78	A lipoprotein anyagcsere rendellenességei és egyéb lipidaemiák	2156 (41%)
E11	Nem inzulin dependens cukorbetegség	1675 (32%)
I10	Magasvérnyomás-betegség (elsődleges)	4618 (89%)
I25	Idült ischaemiás szívbetegség	2641 (51%)
K21	Gastrooesophagealis reflux	1478 (28%)
K80	Epekövesség	1286 (25%)

**Neuropszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór diagnózisa előtt:** 2004-2016 közötti időszakban legalább egy PK diagnózis kóddal (G20) összesen 130 773 beteg volt az egészségügyi járó- és fekvőbeteg szakellátásban. A két éves kritérium feltétele 79 795 betegnél teljesült, a továbbiakban ezt a betegcsoportot vizsgáltuk. Az átlagéletkor  $\pm$  SD  $73 \pm 9$  év, a betegek 48%-a férfi volt. A vizsgált 13 év alatt a 79 795 betegből 59 403-nak (74,4%) volt legalább egy diagnózisa a “Mentális és viselkedészavarok” (F00-F99) diagnózis kategóriából. Az első PK diagnózisa előtt 26 645 (33,3%) betegnek volt legalább egy pszichiátriai diagnózisa is. Ebből a csoportból 19 774-nek (24,7%) az F00-F99 diagnózisát pszichiátriai járó- és/vagy fekvőbeteg szakellátásban állapították meg. A kontroll csoportba 783 843 beteg került, akinek legalább egy alkalommal ICL diagnózisa volt (I63/I64) a teljes szakellátásban 2004-2016 között, és nem volt parkinsonismura utaló diagnózisa (G20-26). Az átlagéletkor  $\pm$  SD ebben a csoportban  $69 \pm 12$  év volt, a férfiak aránya 45%. A vizsgált periódusban legalább egy F00-F99 diagnózisa 437 139 (55,7%) betegnek volt. Ebből a betegszámból 232 083 (29,6%) a pszichiátriai diagnózisát az I63/I64 előtt kapta, és 157 091 (20%) betegnek pszichiátriai szakellátásban állapították meg az F00-F99 diagnózisát. A PK-betegek közül 33,3%-nak míg az ICL betegeknek 29,6%-nak volt pszichiátriai diagnózisa az első PK vagy ICL diagnózis megjelenés előtt ( $p < 0,001$ ). A PK-betegekben a pszichiátriai kórképek magas előfordulási aránya szignifikáns maradt korra és nemre történő logisztikus regressziós elemzést követően is ( $p < 0,01$ ) korra, nemre és diagnózis típusra vonatkozóan). A PK-csoportban, amelyben a pszichiátriai diagnózisok az első PK diagnózisa előtt jelentek meg, csökkenő sorrendben a Hangulatzavarok (F30-F39: 16%), Organikus és szimptomatikus mentális zavarok (F00-F09: 16%), Neurotikus, stresszhez társuló és szomatiform rendellenességek (F40-F48: 14%) és a Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek (F20-F29: 5%) voltak a leggyakrabban előforduló diagnózis főcsoportok. Összehasonlítva az ICL csoporttal az említett kategóriák előfordulása csak 12% ( $p < 0,001$ ), 9% ( $p < 0,001$ ), 12% ( $p < 0,001$ ) és 2% ( $p < 0,001$ ).

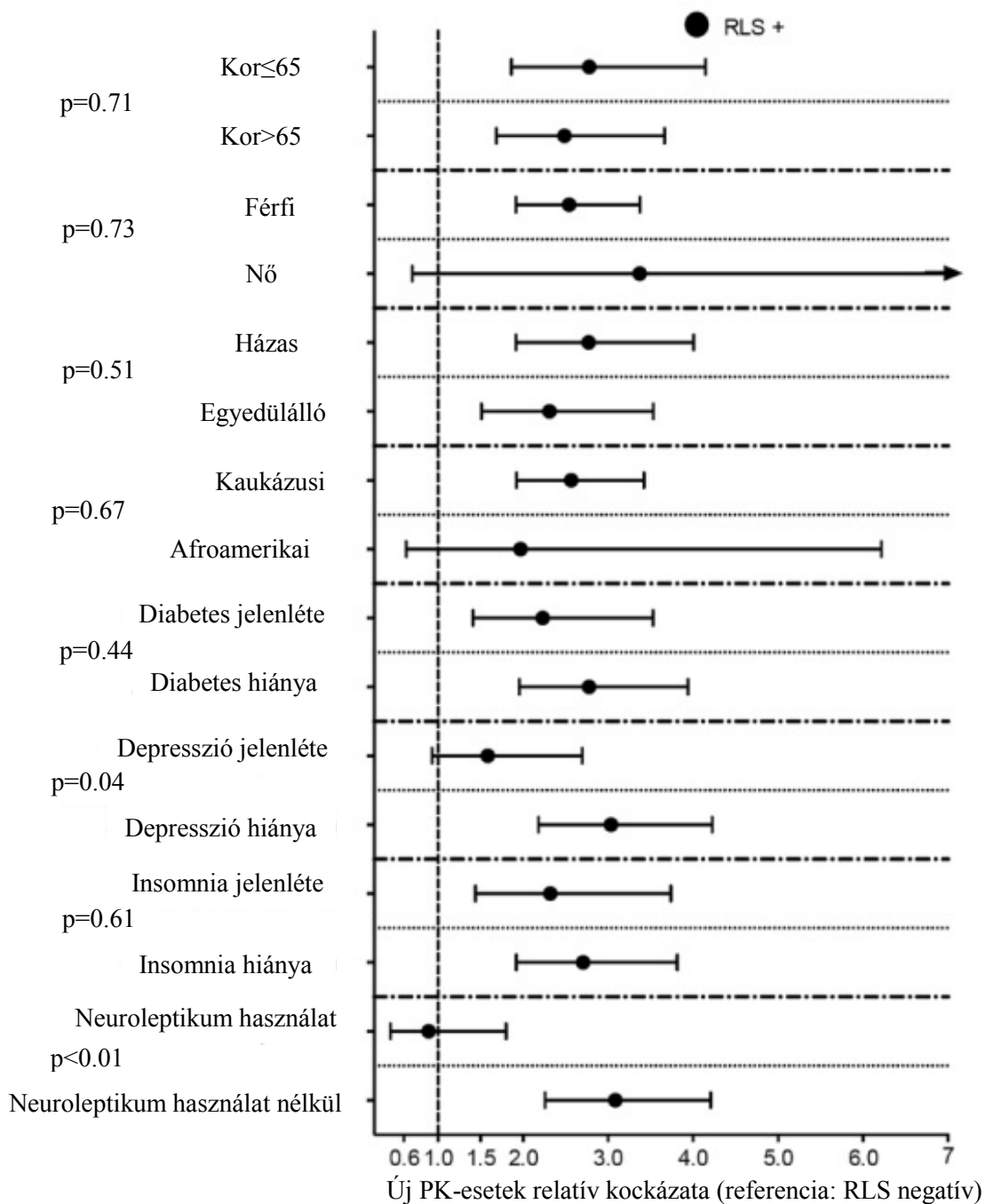
**Nyugtalan láb szindróma (RLS) és új Parkinson-kóros esetek előfordulása közötti kapcsolat:** a vizsgált amerikai csoport átlagéletkora  $60 \pm 14$  év volt, 93%-a férfi, a betegek 78%-a kaukázusi és 17%-a afroamerikai volt, 44%-a egyedülálló, 24%-a cukorbeteg és az átlag, kezdeti eGFR érték  $84 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> volt. Új Parkinson-

kór -esetek megjelenése a becsült részvételi valószínűségeen alapuló párosított (PSM) csoportban: a párosított csoportban az átlag utánkövetési idő 8,1 év volt (IQR: 7,2-8,5 év) és 253 új PK-eset jelent meg (0,25%, incidencia érték 3,35 [2,96-3,79]/10 000 beteg/év). A RLS negatív csoportban 68 új PK-eset volt (0,13%, incidencia érték 1,87 [1,48–2,37]/10 000 beteg/év) és 185 új PK-eset (0,37%, incidencia érték 4,72 [4,09–5,45]/10 000 beteg/év) a RLS pozitív csoportban. Az RLS megléte több mint kétszeres kockázatot jelentett új PK-esetek kialakulására (hazard ratio [HR]: 2,57, 95% konfidencia intervallum [KI]: 1,95–3,39) a RLS negatív csoporttal összehasonlítva (**2. ábra**). Ez a különbség szignifikáns maradt szinte az összes alcsoportban is (**3. ábra**)



**2.ábra.** Új PK-esetek Kaplan-Meier görbéi RLS pozitív és negatív betegeknél a PSM kohorszban.

**A Parkinson-kór előfordulása Magyarországon:** vizsgálatunk célja az volt, hogy felbecsüljük a PK-betegek számát Magyarországon, a prevalencia és incidencia értékeket pedig validáljuk két egymástól független adatbázis összehasonlításával.



**3. ábra.** A RLS és új PK-esetek közötti asszociáció a különböző betegcsoportokban a PSM kohorszban.

Azt találtuk, hogy mind a prevalencia, mind az incidencia értékek jelentősen magasabbak a korábbi becslésekhez képest. 2010-2012 között számításaink szerint az országban 40 000 körüli PK-beteg volt, és ha csupán a betegeknek azt a 72%-át vesszük figyelembe akik APSZ-t is kiváltottak, még mindig nagyobb értékeket találunk a

korábbi becsléseknél. A gyógyszerkiváltás aránya magasabb (80%) volt abban a betegkörben, akik rendszeres neurológiai ellenőrzés alatt álltak. Eredményeinkhez hasonló értékeket talált számos hasonló módszertannal készült tanulmány a világ több pontjáról is az incidencia, prevalencia és gyógyszerkiváltás arányát tekintve. Összességében elmondható, hogy a nagy egészségügyi adatbázisok használata epidemiológiai felmérésekre nem egyedülálló, a PK esetében pedig megfelelő, szigorú kritériumok alkalmazásával (több évben megjelenés, minden diagnózis típus figyelembe vétele, specifikus gyógyszerkiváltás) pontosabb becslések nyerhetők. A PK elkülönítése egyéb parkinsonismustól, különösen a PK kezdetén, sokszor nem könnyű feladat a vizsgáló számára. Ebből adódóan, annak ellenére, hogy az adminisztratív nagy adatbázisok átfogó és releváns források lehet bizonyos betegpopulációk vizsgálatára, kihívást jelent egy olyan megközelítés, szűrés létrehozása, amely jól elkülöníti a PK-t egyéb parkinsonismustól. A PK-betegpopuláció azonosítása az említett adatbázisokból számos további nehézségbe ütközhet, melyek a mi tanulmányunk eredményeit is befolyásolhatják: a PK diagnózisa a klinikai tüneteken alapul, a biztos diagnózis csak patológiai vizsgálatok után állítható fel, ezért klinikai bizonytalanság mindig jelen lehet. A klinikai diagnózis pontossága, ahogy egyre több tünet megjelenik az évek előrehaladtával, egyre biztosabbá válik, éppen ezért választottuk a legalább 2 éves kritériumot a PK betegek azonosítására. A PK diagnózisai, melyeket az adatbázisokból nyertünk nem közvetlen beteggel való találkozás során születtek, hanem egyéb szakorvosok által felállított diagnózisokra és jelentésekre hagyatkoztunk. Az N04 ATC szerek nem specifikusan csak PK-ban alkalmazhatók, hanem más kórképekben is illetve a diagnózisok egyes esetekben tévesen szerepelhetnek olyan recepteken, amivel N04 ATC-t váltanak ki. A téves besorolás hibáját és az ebből eredő torzító hatást mindig figyelembe kell venni egészségügyi adminisztratív adatbázisok elemzésekor, mert veszélyeztetheti a vizsgálat eredményeinek validitását. Emellett szintén a PK-betegek számának alulbecslését eredményezik azok a betegek, akik nem jelentek meg a neurológiai ellátó rendszerben, akiket még nem diagnosztizáltak, akik még nem kaptak APSZ-t, és akik nem tudták kiváltani a felírt szert akár gazdasági megfontolásból akár bármi egyéb okból.

**Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában:** tanulmányunkban a PK diagnózisát megelőzően a leggyakrabban előforduló

anyagcsere-, keringési rendszer- és emésztőrendszeri betegségeket vizsgáltuk és azt találtuk, hogy az összes anyagcsere betegség közül a hyperlipidaemiák és a nem inzulin dependens cukorbetegség, az összes keringési betegség közül a magas vérnyomás és az idült ischaemiás szívbetegség, az összes emésztőrendszeri betegség közül pedig a gastrooesophagealis reflux és az epekövesség a leggyakrabban előforduló diagnózisok. Mivel csak a diagnózisok előfordulásának gyakoriságát vizsgáltuk ezért a PK és a felsorolt kórképek között ok okozati összefüggés jelen vizsgálatból nem vonható le, elsősorban az esetleges kapcsolat lehetőségére világít rá, és felhívja a figyelmet a további vizsgálatok szükségességére.

**Pszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában:** a NEUROHUN adatbázist elemezve a pszichiátriai betegségek előfordulását vizsgáltuk a PK első diagnózisát megelőző időszakban. Azt találtuk, hogy számos pszichiátriai kórkép (hangulatzavarok, kognitív hanyatlás, szorongás, szkizofrénia) gyakrabban fordult elő PK-betegekben a diagnózis előtt, mint a kontroll csoportban, az ICL betegekben. A PK előtti gyakori megjelenés még úgy is jelentős maradt, ha mindössze csak azokat a diagnózisokat értelmeztük, amelyeket pszichiátriai ellátásban állapítottak meg. Azt találtuk, hogy a PK-betegek 16%-ának volt diagnózisa az „Organikus és szimptomatikus mentális zavarok” diagnózis csoportból (F00-09), melyek többségét valamilyen típusú demencia tette ki. Ezzel ellentétben, az ICL csoportban a betegek mindössze 9%-ának volt diagnózisa ugyanabból az F00-09 diagnózis kategóriából. Feltételezhető, hogy a kognitív hanyatlás gyakori előfordulása összefügg a PK alap patomechanizmusával, mely már a motoros tünetek előtt megjelenhet, ahogy ezt már irodalmi adatok is alátámasztották: a kognitív hanyatlás mértéke PK-ban összefügg a kortikális atrófia súlyosságával és az időskori PK kezdettel, a betegek többségénél pedig, a betegség tartam növekedésével párhuzamosan előbb vagy utóbb kialakul a demencia. A demencia gyakoribb előfordulása esetünkben azáltal is magyarázható, hogy a PK-betegcsoport átlagéletkora az első PK diagnózisának megjelenése időpontjában 73 év volt, tehát egy idősebb betegpopulációról van szó.

Jelentős különbséget észleltünk a Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek (F20-29) csoportban is, ahol a szkizofrénia diagnózisa (F20) fordult elő a leggyakrabban. A szkizofrénia és PK közötti pontos kapcsolat egyelőre tisztázatlan, mivel kevés tanulmány vizsgálta a két betegség közötti összefüggéseket.

Több kutatás is arról vélekedik, hogy a kognitív és negatív tünetek szkizofréniában megelőzik a pozitív tünetek kialakulását, melynek a dopamin szint csökkenés állhat a háttérben, ezáltal azt feltételezik, hogy végső soron a szkizofréniát hypodopaminerg aktivitás és egy összetettebb mechanizmus okozza a korábbi, csak hyperdopaminerg elmélettel szemben. Másrészt viszont, a szkizofréniában használt neuroleptikumok által indukált sekunder parkinsonismusnak is jelentősége van, habár olyan tanulmányok is megjelentek, amelyek megkérdőjelezték ezt, és arra következtetnek, hogy a parkinsonismus nem csak a gyógyszerhasználat mellékhatása, hanem eredetileg is a szkizofréniához tartozó motoros jelenség, mely a betegség késői fázisaiban manifesztálódik. A Hangulatzavarok (affektív rendellenességek) csoportban (F30–F39) is szignifikáns különbséget találtunk, nem meglepő módon a depressziós epizód volt a leggyakoribb mindkét betegcsoportban. PK-ban a subcorticalis struktúrák változása, corticalis és subcorticalis limbikus kapcsolatok és neurotranszmitter zavarok (dopaminerg, noradrenerg, szerotoninerg) játszanak elsősorban szerepet a depressziós tünetek kialakulásában, involválva a primer depressziók patomechanizmusában is részt vevő tényezőket, de szociális faktorok, a PK-ra adott érzelmi válaszreakció, a fájdalom ugyanúgy szerepet játszhatnak. Vizsgálatunkban a depresszió prevalencia értéke a PK premotoros szakaszában korábbi tanulmányok eredményével megegyezik, megerősítve a gyakori előfordulást már a PK diagnózisa előtt. Egy másik kategória, ahol jelentős differenciát találtunk, a Neurotikus, stresszhez társuló és szomatiform rendellenességek (F40-F48) csoportja. A főcsoporton belül a szorongásos rendellenességek voltak a leggyakoribbak. PK-ban a szorongás kialakulása a depresszióhoz hasonlóan szintén multifaktoriális eredetű, a dopamin rendszer már a PK korai fázisaitól kezdve involválva lehet, az agyi metabolizmus csökkenése, különböző agyi régiók atrofíája mellett. A szorongás fennállása kockázati tényező lehet a PK megjelenésében, de a pszichoreaktivitás, a pszichoszociális tényezők is szerepet játszanak a kialakulásában. Az általunk talált szorongás prevalencia érték a PK kezeletlen, premotoros fázisában, a hangulatzavarokkal megegyezően, szintén korrelál az irodalmi adatokkal.

**A nyugtalan láb szindróma (RLS) és Parkinson-kór kapcsolata:** amerikai veteránokból álló, nagy létszámú csoportban megvizsgáltuk a RLS és az új PK-esetek kialakulása közötti kapcsolatot. Eredményeink azt mutatják, hogy a RLS-betegeknél magasabb kockázattal alakul ki PK 8 éves követés során. Az észlelt összefüggésre

vizsgálatunk során nem találtunk pontos magyarázatot. Mivel a RLS oka mai napig tisztázatlan és mivel az RLS diagnózisa után viszonylag ritkán jelentkezett PK (az 50 441 RLS pozitív betegből 185 új PK-eset), nehéz közös fiziopatológiai hátteret találni a két kórképben, annak ellenére, hogy mindkét betegségben a dopaminterápia hatásosnak bizonyul. Két olyan, elsősorban férfiakat tartalmazó felmérés készült nemrég (keresztmetszeti és egy prospektív hosszmetzeti módszerrel), amely arra a következtetésre jutott, hogy a RLS megléte a PK gyakoribb kialakulásához vezet minden korcsoportban, és hogy a RLS a PK-nak nem kockázati tényezője, hanem korai klinikai tünete lehet. A két vizsgálat megerősíti eredményeinket, miszerint összefüggés van a RLS és a PK között, habár továbbra is kérdéses, hogy a fennálló kapcsolatnak olyan patológiai magyarázata van, mely szerint RLS-ből PK jöhet létre, vagy mindkét kórképnek hasonló kiindulási pontja van. Fontos megjegyeznünk, hogy a RLS csoportban az új PK-esetek kialakulásának kockázata viszonylag alacsony, ezért nem jelenthetjük ki, hogy az összefüggés erős és specifikus. Ezzel ellentétben például a REM alvási zavarnak erősebb hatása van a PK kialakulására, az idiopátiás REM alvási zavarban szenvedő betegek többségénél 7,5 éven belül PK vagy Lewy-testes demencia alakul ki. A BNO kódok (ICD-9) használatának limitációit ebben a vizsgálatban is ki kell emelnünk. A klinikailag felállított diagnózisokkal, kérdőívekkel ellentétben a BNO kódok az Amerikai Egyesült Államokban sem nyújtanak teljesen megbízható adatokat. Továbbá, mivel nem volt adatunk a PK stádiumairól, ezért nem tudtuk felmérni a RLS és a PK súlyossága közötti összefüggéseket sem. A RLS kezeléséről és súlyosságáról sem volt információnk ezért felmerülhet, hogy enyhébb vagy remisszióban lévő RLS-esetek nem voltak bekódolva, ezért nem tudtuk őket azonosítani. A kezelések tekintetében levodopa vagy dopamin-agonista kezelésről nem volt adatunk. A vizsgált populáció nagyrészt idős, férfi amerikai veteránokból állt, ezért eredményeink nem valószínű, hogy reprezentatívak más populációk esetében, mint a nők, fiatalabb vagy nem amerikai betegek.

## **5. Következtetések**

A Parkinson-kór prevalenciájának és incidenciájának meghatározása Magyarországon: a NEUROHUN adatbázis megfelelő esetazonosítási és igazolási módszerekkel alkalmas a PK klinikai, epidemiológiai vizsgálataira és egészségügyi szervezési vagy egyéb kérdések megválaszolására. A korábbi adatokhoz képest magasabb incidenciacsökkentés és



prevalencia értékek a PK egyént és társadalmat egyaránt sújtó, egyre fokozódó terhére hívják fel a figyelmet, amire a magyar egészségügynek fel kell készülnie. Az adatbázis elemzésében megvan a lehetőség arra, hogy felmérhessük a beteggondozás minőségét és költségeit, emellett a PK-t vagy egyéb neurológiai kórképeket hosszú távon követhessük, és előfordulásukat meghatározhatjuk Magyarországon.

Belgyógyászati kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában: tanulmányunk felveti, és erősebb gyanút ad arra, hogy kapcsolat lehet az elemzett krónikus belgyógyászati betegségek (lipidaemia, DM, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, GR, epekövesség) és a PK között, viszont további részletes vizsgálatok szükségesek az összefüggések pontosabb tisztázására. Az említett belgyógyászati betegségekben szenvedő betegeknel hasznos lehet a PK klasszikus tüneteit keresni, ezáltal elősegítve a korai diagnózist és a megfelelő kezelés beállítását. Ehhez viszont az adott betegséggel foglalkozó szakorvos és a neurológus szoros együttműködése szükséges. Emellett tanulmányunk felhívja a figyelmet a PK-ban előforduló komorbiditások magas prevalenciájára is.

Pszichiátriai kórképek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában: a PK diagnózisa előtt számos pszichiátriai kórkép gyakrabban fordul elő, mint az ischaemiás cerebrovascularis betegekben. Ezáltal megerősítjük azt, hogy a PK korai fázisaiban, akár évekkel a diagnózis előtt már elkezdődik egy folyamat, amely bizonyos NPT kialakulásához vezet, továbbá felhívjuk a figyelmet a tünetek korai szűrésének fontosságára, melyek sok esetben aluldiagnosztizáltak és alulkezelték.

A nyugtalan láb szindróma és a Parkinson-kór kapcsolata: amerikai veteránokból álló nagylétszámú csoportban azt találtuk, hogy a RLS-esetekben magasabb kockázattal alakulhat ki PK 8 éves utánkövetés során. Eredményeink azt indítványozzák, hogy a RLS a PK korai klinikai markere lehet.

### **Saját publikációk jegyzéke**

#### **A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:**

1./ Szatmari S Jr, Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Molnar MZ. (2017) Association of restless legs syndrome with incident Parkinson's disease. Sleep, 40: 2.

2./ Szatmari S, Illigens BM-W, Siepmann T, Pinter A, Takats A, Bereczki D. (2017) Neuropsychiatric symptoms in untreated parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13.

3./ Szatmari Jr S, Ajtay A, Balint M, Takats A, Oberfrank F, Bereczki D. (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. *Front Neurol*, 10: 640.

4./ ifj. Szatmári Sz, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. (2019) Belgyógyászati betegségek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában egy teljes lakosságot lefedő adatbázis elemzése alapján. *Bulletin of medical sciences/Orvostudományi Értesítő*, 92: 35-41.

5./ közlésre benyújtva: PLoS One: Szatmari Jr S, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D: The prevalence of psychiatric symptoms before the diagnosis of Parkinson's disease in a nationwide cohort: a comparison to patients with cerebral infarction.

**Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent közlemények:**

-Pinter A, Szatmari Jr S, Horvath T, Penzlin A, Barlinn K, Siepmann M, Siepmann T: (2019) Cardiac dysautonomia in depression – heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15: 1287–1310.

-Siepmann T, Pinter A, Buchmann SJ, Stibal L, Arndt M, Kubasch AS, Kubasch ML, Penzlin AI, Frenz E, Zago W, Horváth T, Szatmári S Jr, Bereczki D, Takats A, Ziemssen T, Lipp A, Freeman R, Reichmann H, Barlinn K, Illigens BM. (2017) Cutaneous Autonomic Pilomotor Testing to Unveil the Role of Neuropathy Progression in Early Parkinson's Disease (CAPTURE PD): Protocol for a Multicenter Study. *Front Neurol*, 8: 212.

-ifj. Szatmári Sz, Bajkó Z, Szász J. (2015) A szubsztitúciós terápia bevezetésének sajátosságai a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák Parkinson kóros betegeinél. *Bulletin of medical sciences/Orvostudományi értesítő*, 88: 103-107.