

# ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στάθης Π.

Νευρολογικό τμήμα Νοσοκομείου Mediterraneo

## Περίληψη

Πολλά πρόσφατα κλινικά, παθολογοανατομικά, επιδημιολογικά αλλά και γενετικά δεδομένα αναδεικνύουν την ετερογένεια της νόσου του Πάρκινσον. Η προσπάθεια λοιπόν καθορισμού κλινικών υποτύπων της νόσου θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην κατανόηση παθογενετικών μηχανισμών, επιδημιολογίας, πρόγνωσης και εξατομικευμένης αντιμετώπισης της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται πρόσφατα δεδομένα τα οποία αφορούν στην ανάδειξη κλινικών υποτύπων της νόσου του Πάρκινσον, παρουσιάζονται τα υπέρ και κατά των δύο βασικών μεθόδων ανάδειξης κλινικών υποτύπων της νόσου (empirical vs data-driven) και γίνεται προσπάθεια αντιστοίχισης των υποτύπων που προκύπτουν από την μία με αυτούς που προκύπτουν από την άλλη.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νόσος του Πάρκινσον, κλινικοί υπότυποι

## CLINICAL SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE

Stathis P.

Department of Neurology Mediterraneo

## Abstract

There is increasing evidence that Parkinson disease (PD) is heterogeneous in its epidemiology, clinical presentation and prognosis. Defining subtypes of PD is needed to better understand underlying mechanisms, predict disease course, and eventually design more efficient personalized management strategies. A number of studies using empirical or data-driven approaches have proposed and defined subtypes of PD based on clinical features that tend to cluster together. In this paper, we review what subtypes have been identified in PD so far and we also refer to attempts that aim to find corresponding PD subtypes from both classifications.

**Key words:** Parkinson's Disease, Subtypes, Empirical, Data-driven

## Εισαγωγή

Με δεδομένο ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μία χρόνια εξελισσόμενη πάθηση με ποικιλομορφία κλινικών χαρακτηριστικών<sup>1</sup>, η προσπάθεια καθορισμού ομοιογενών υποτύπων από κλινική και επιδημιολογική άποψη πιθανά να συνέβαλλε στην καλύτερη μελέτη αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η κατηγοριοποίηση αυτή θα μπορούσε να συσχετιστεί με αιτιολογικά, γενετικά, παθοφυσιολογικά, προγνωστικά, αλλά και θεραπευτικά δεδομένα.<sup>2</sup> Ο καθορισμός λοιπόν υποτύπων της νόσου και βεβαίως η χρήση αυτών σε κλινικές μελέτες, όπως για παράδειγμα οι μελέτες νευροπροστασίας, θα μπορούσε όπως αντιλαμβάνεται ο καθένας, να βοηθήσει σημαντικά στην διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Το ίδιο θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε για την ανάγκη προσαρμογής της θεραπευτικής αγωγής στα «μέτρα» κάθε υποτύπου.

Η ποικιλομορφία και πολυπαραγοντική φύση της νόσου μας επιτρέπει την οριοθέτηση υποτύπων αυ-

τής πιθανά με πολλούς τρόπους. Για παράδειγμα η ομαδοποίηση θα μπορούσε να έχει βάση κλινικά γνωρίσματα, όπως τα κινητικά χαρακτηριστικά (π.χ. ακινητική ή τρεμώδης μορφή), τη νοητική κατάσταση, την ηλικία έναρξης, τον ρυθμό εξέλιξης, το χρόνο που εμφανίζεται ένα σύμπτωμα (π.χ. αστάθεια, άνοια), ή ακόμη και συνδυασμό κάποιων χαρακτηριστικών. Προς το παρόν απέχουμε πολύ από τη δυνατότητα ομαδοποίησης σε σχέση με το γενετικό, ή βιολογικό υπόστρωμα, ή την αιτιολογία της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συμπεριλάβουμε χαρακτηριστικές μελέτες ομαδοποίησης, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε κλινικά ή επιδημιολογικά και λιγότερο παθολογοανατομικά δεδομένα.

Δύο κύριες προσεγγίσεις ανάδειξης παρκινσονικών υποτύπων έχουν χρησιμοποιηθεί: Η εμπειρική κατηγοριοποίηση με βάση τις παρατηρήσεις κλινικών χαρακτηριστικών της Πάρκινσον (π.χ. τρεμώδης ή ακινητική μορφή) και η κατηγοριοποίηση (*data*

*driven*) από συσχετισμό μεταβλητών που συνυπάρχουν ή συμμεταβάλλονται προκειμένου να προκύψουν αθροίσματα (*clusters*) κλινικών δεδομένων τα οποία οριοθετούν συγκεκριμένες ομάδες (υπότυπους) εντός του πληθυσμού των πασχόντων χωρίς, εκτός από τον αριθμό των ομάδων που οφείλουν να προκύψουν, καμία άλλη *a priori* συνθήκη σχετικά με το πώς οι επιλεγόμενες μεταβλητές συμβάλλουν στην δημιουργία αυτών των υπότυπων.<sup>20</sup> Στην παρούσα δημοσίευση θα αντλήσουμε στοιχεία από δύο σχετικά πρόσφατες ανασκοπήσεις<sup>2,3</sup> τα δεδομένα των οποίων θα τα εμπλουτίσουμε με άλλα νεώτερα.

### Οι παρκινσονικοί υπότυποι όπως προκύπτουν από Data Driven/Cluster analysis μελέτες

Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι πιο σημαντικές από τις *data driven* μελέτες ανάδειξης υποτύπων (Όπως και στον πίνακα 2, διατηρείται η αγγλική ονοματολογία των υποτύπων ώστε ο αναγνώστης να μπορέσει να διακρίνει με ακρίβεια τις λεπτές διαφορές που χαρακτηρίζει η ονοματολογία αυτή). Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε σχέση με τις μεταβλητές που χρησιμοποιήσαν και τον προκαθορισμένο αριθμό αθροισμάτων (*clusters*)-υποομάδων. Μία σχετική αδυναμία κάποιων από αυτές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την εισαγωγή δεδομένων σε μία χρονική στιγμή (*cross sectional studies*), είναι ότι έχουν περιλάβει ασθενείς με ποικίλη διάρκεια νόσου με αποτέλεσμα να μην είναι ξεκάθαρο αν αυτό που καθορίζουν σαν υποομάδα αποτελεί μία οντότητα ή ένα στάδιο εξέλιξης της νόσου του Πάρκινσον. Μόνο μία από αυτές εκτίμησε τους ασθενείς σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου.<sup>9</sup> Μία επίσης μελέτη στην προσπάθειά της να υπερβεί το πρόβλημα αυτό καθόρισε τρεις «νωρίς» εμφανιζόμενες ομάδες οι οποίες μεταπίπτουν με την πάροδο του χρόνου (εξέλιξη της νόσου) σε δύο «όψιμες» ομάδες.<sup>4</sup> Ένας πιθανά δόκιμος τρόπος είναι η προσαρμογή (τροποποίηση) των μεταβλητών του συστήματος κατάταξης σε σχέση με την διάρκεια της νόσου.<sup>11,18</sup> Τέλος υψηλής πιστότητας αποτελέσματα σε σχέση με το θέμα αυτό προέρχονται από προοπτικές μελέτες όπου οι ενταγμένοι ασθενείς παρακολουθούνται σε βάθος χρόνου.<sup>18,19</sup>

Ένα επίσης ενδιαφέρον σημείο αποτελεί η χρήση αλγορίθμου προκειμένου το σύστημα κατάταξης να μπορεί να διαχωρίσει ομάδες χρησιμοποιώντας ανεξάρτητες μεταβλητές. Εδώ θα ήταν πιθανά χρήσιμο να γίνει πιο εκτεταμένη αναφορά στην μελέτη αυτή της Van Rooden και συν., διότι αφ' ενός χρησιμοποιείται αλγόριθμος κατηγοριοποίησης αλληλά και προχωρεί σε αξιολόγηση των ευρημάτων τα οποία προέκυψαν από μία ομάδα ασθενών σε μία άλλη ανεξάρτητη ομάδα ασθενών.<sup>11</sup> Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της μελέτης αυτής είναι η χρήση αρκετών μεταβλητών που χαρακτηρίζουν μη-κινητικά συμπτώματα.

Η Ολλανδο-Ισπανική αυτή μελέτη (*cross sectional cluster analysis*)<sup>11</sup> συμπεριέλαβε στοιχεία από δύο πληθυσμούς τους PROPARK και ELEM. Μάλιστα έγινε επιπλέον επιβεβαίωση των ευρημάτων του πρώτου πληθυσμού στον δεύτερο. Προκειμένου να εκτιμηθούν ποσοτικά τα κινητικά χαρακτηριστικά των ασθενών οι ερευνητές εισήγαγαν κάποια σύμπλοκα μεγέθη-παράγοντες. Ένας από αυτούς χρησιμοποιήθηκε για τον τρόπο, ένας άλλος για την βραδυκινησία και την δυσκαμψία καθώς και δύο για τα αποκαλούμενα αξονικά συμπτώματα: ο ένας εξ αυτών περιελάμβανε την έγερση (*rise*), την βάδιση (*gait*) και την αστάθεια στάσης (*postural instability*) αντανakλώντας αυτό που κοινώς χαρακτηρίζεται ως *postural instability gait difficulty* (PIGD), ή στα ελληνικά αστάθεια και δυσχέρεια βάδισης (ΑΔΒ), και ο δεύτερος το «εντός δράσης» πάγωμα (*on-freezing*), την ομιλία (*speech*) και την κατάποση (*swallowing*) με αρκτικόλεξο το FOSS. Από την ανάλυση κατά ομάδες (*data driven/cluster*) στη μελέτη αυτή αναδείχθηκαν τέσσερις υπότυποι: Ομάδα I (49%) χαρακτηρίστηκε από ήπιες σοβαρότητας εκδηλώσεις της νόσου συνολικά σε όλες τις κλινικές παραμέτρους. Οι ασθενείς αυτοί ήταν σχετικά νέοι, με πρώιμη ηλικία έναρξης και λάμβαναν τις χαμηλότερες δόσεις λεβοντόπα με αποτέλεσμα να έχουν και την μικρότερη έκθεση στο φάρμακο αυτό. Ομάδα II (13%) χαρακτηρίστηκε από σοβαρές και συχνές κινητικές επιπλοκές (ΚΕ), δηλαδή κινητικές διακυμάνσεις και δυσκινησίες, καθώς και μέτριας βαρύτητας διαταραχές ύπνου και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, υψηλότερη πρόσληψη και μεγαλύτερη έκθεση σε ντοπαμινεργικά φάρμακα από τους ασθενείς με ήπιους υπότυπους (ομάδες). Οι ασθενείς σε αυτόν τον υπότυπο ήταν συγκριτικά νέοι, είχαν τη νεότερη ηλικία έναρξης και υπερχώ των γυναικών. Ομάδα III (30%) ανέδειξε μέσης βαρύτητας μη-ντοπαμινεργικά συμπτώματα, ενώ οι ΚΕ ήταν ήπιες και λιγότερο συχνές. Οι ασθενείς ήταν σχετικά μεγάλης ηλικίας και είχαν όψιμη ηλικία έναρξης. Ομάδα IV (8%) περιελάμβανε ασθενείς που είχαν πληγεί σοβαρά στα περισσότερα πεδία, αν και ο τρόπος τους ήταν σχετικός ήπιος. Αν και οι ΚΕ ήταν εξέχουσες, παρέμεναν λιγότερο σοβαρές από τις αντίστοιχες της Ομάδας II. Η ομάδα αυτή χαρακτηρίζεται επίσης από της σχετικά μεγάλη ηλικία καθώς και προχωρημένη ηλικία έναρξης, μακροχρόνια χρήση L-dopa, και πάλη αυξημένα ποσοστά συμμετοχής των γυναικών.

Συγκρίνοντας τα προφίλ των υποτύπων φαίνεται ότι οι ομάδες I και IV διαφέρουν μόνο στο βαθμό της δριμύτητας της νόσου (καλοήθης έναντι κακοήθους), ανεξάρτητα από τις βαθμολογίες στα κλινικά πεδία ενδιαφέροντος. Στις ομάδες III και IV εμφάνιζαν εξέχουσα συμμετοχή διαταραχές του υπότυπου της αστάθειας και δυσχέρειας βάδισης (ΑΔΒ-PIGD), νοητικής δυσλειτουργίας, δυσλειτουργίας του αυτόνομου συστήματος, ψύχωσης, ημερήσιας υπνηλίας,

**Πίνακας 1.** Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, και υπότυποι (*data-driven, cluster analysis*)**Graham 1999<sup>4</sup>**

Short duration (mean 5 years):

1. Good motor control without cognitive impairment
2. Good motor control, executive cognitive deficits
3. Older age at onset, poor motor control + complications, mild cognitive impairment

Longer duration (mean 14 years):

1. Poor motor control, no cognitive impairment
2. Poor motor control, moderately severe cognitive impairment

**Gasparoli 2002<sup>5</sup>**

1. Rapid progression
2. Slow progression

**Dujardin 2004<sup>6</sup>**

1. Mild motor impairment, relatively preserved cognition
2. 'Reduced overall cognitive efficiency', subcorticofrontal syndrome and more severe motor dysfunction

**Lewis 2005<sup>7</sup>**

1. Young onset
2. Non-tremor dominant, cognitive impairment and depression
3. Rapid progression without cognitive impairment
4. Tremor dominant

**Schrag 2006<sup>8</sup>**

1. Young onset
2. Older onset, more rapid progression, less dyskinesias and fluctuations

**Post 2008<sup>9</sup>**

1. Young onset with slow progression
2. Intermediate age onset with anxiety and depression
3. Oldest onset

**Reijnders 2009<sup>10</sup>**

1. Rapid progression
2. Young onset with motor complications
3. Non-tremor dominant and psychopathology
4. Tremor dominant

**Van Rooden 2011<sup>11</sup>**

1. Mild all domains, young
2. Severe motor complications, sleep and depressive symptoms, youngest
3. Medium severity, older
4. Most severe, except mild tremor, prominent motor complications, older

**Liu 2011<sup>12</sup>**

1. Non-tremor dominant
2. Rapid disease progression
3. Young onset
4. Tremor dominant

**Erro 2013<sup>19</sup>**

1. Benign Pure Motor
2. Benign mixed Motor-Non-Motor
3. Non-Motor Dominant
4. Motor Dominant.

**Fereshtehnejad 2015<sup>18</sup>**

1. Mainly motor/slow progression
2. Intermediate
3. Diffuse/severe

και κατάθλιψης, η οποίας είναι κατά κύριο λόγο διαταραχές μη ντοπαμινεργικού υποστρώματος (MND). Ο υπότυπος ADB-PIGD έχει επισημανθεί και σε άλλες μελέτες σαν ένας σημαντικός φαινότυπος κινητικών διαταραχών και έχει επίσης συσχετιστεί με διαταραχές από την νοντική σφαίρα, τάση για κατάθλιψη και προϋούσα πορεία.<sup>7,10</sup> Αντίθετα από άλλες μελέτες, στη μελέτη αυτή δεν αναγνωρίστηκε ο «κλασικός» υπότυπος που προεξάρχει ο τρόμος και χαρακτηρίζεται με ευνοϊκότερη εξέλιξη.<sup>7,10</sup> Οι δύο ομάδες με την μεγαλύτερη συμμετοχή MND, δηλαδή η III και IV χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη ηλικία έναρξης και μέση ηλικία ασθενών σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ο δε ADB-PIGD φαινότυπος θα μπορούσε να ιδωθεί σαν το κινητικό αντίστοιχο των MND. Επιπλέον στη μελέτη αυτή προσδιορίζονται περαιτέρω δύο υποτύποι με έντονες ΚΕ (ομάδες II και IV). Η νεαρά ηλικία έναρξης, το θηλυκό φύλο, η υψηλότερη (σωρευτικά) δόση L-dopa, η μεγαλύτερη διάρκεια και σοβαρότητα της νόσου έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για ΚΔ.<sup>16,17</sup> Η μελέτη καταλήγει ότι οι Παρκινσονικοί υπότυποι χαρακτηρίζονται σε μεγάλο βαθμό από τη σοβαρότητα συμπτωμάτων τα οποία συντάσσονται σε δύο άξονες: το σύμπλεγμα MND και το αντίστοιχο των ΚΔ. Τα ευρήματά μας δείχνουν περαιτέρω ότι η έκφραση υποτύπου καθορίζεται από τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μηχανισμών της νόσου, τη θεραπεία, τη γήρανση, και το φύλο.

### Προοπτικές Μελέτες

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, μελέτες προοπτικές με σαφή αναφορά χρήσης αλγόριθμου κατάταξης, αποτελούν τις εγκυρότερες προσεγγίσεις ενός τέτοιου ζητήματος. Πόσο μάλλον όταν προκύπτουν αρκετά νέα στοιχεία από αυτές. Τέτοιου είδους (προοπτική) είναι η μελέτη των Fereshtehnejad και συν.<sup>18</sup> κατά την οποία αφ' ενός συγκρίθηκαν οι αντίστοιχες πορείες της νόσου μεταξύ των υπότυπων που προέκυψαν από την μελέτη τους, αφ' ετέρου έγινε απόπειρα σύγκρισης των ομάδων που προέκυψαν με ομάδες (υπότυπους) άλλων μελετών. Προκειμένου να ελεγχθεί η πορεία και η δριμύτητα της νόσου οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το μέγεθος Global Composite Outcome (GCO) max=16, το οποίο προκύπτει από την ισοσταθμισμένη άθροιση βαθμολογίας των κρισιμότερων για την κατάσταση του ασθενούς εκδηλώσεων της νόσου, όπως για παράδειγμα η κινητική κατάσταση, οι νοντικές λειτουργίες και τα άλλα μη-κινητικά συμπτώματα.

Η μελέτη διαπίστωσε ότι τα μη-κινητικά συμπτώματα και ειδικότερα η νοντική κατάσταση, η διαταραχή ύπνου τύπου REM (RBD) και η ορθοστατική υπόταση είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες για τον καθορισμό υπότυπων της Πάρκινσον (PD) με αντίστοιχη πρόγνωση. Τρεις υποομάδες βρέθηκαν: η ομάδα που χαρακτηρίζεται κυρίως από τις *κινητικές διαταραχές / με αργή εξέλιξη(I)*, η *διάχυτη / με κακοήθη πρόγνωση(III)*, και

η *ενδιάμεση(II)*. Η ταυτοποίηση αυτών των υποτύπων (πληθυσμών) κατά την έναρξη βρέθηκε να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα. Ο κυρίως *κινητικός/ με αργή εξέλιξη* πληθυσμός αντιπροσωπεύει ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον που έχουν κατά κύριο λόγο μέτριου βαθμού κινητικές εκδηλώσεις. Ο τρόμος ήταν συχνότερος από ότι στις άλλες ομάδες, αλλά το πάγωμα (freezing) και οι πτώσεις ήταν σπάνια. Η ηπια νοντική διαταραχή (MCI) και η κατάθλιψη μπορεί να υπάρχουν, αλλά είναι ηπιότερες από εκείνες του τρίτου πληθυσμού. Τα δε συμπτώματα από το αυτόνομο ήταν επίσης ήπια. Αυτοί οι ασθενείς είχαν την πιο ευνοϊκή πορεία της νόσου με το λιγότερο επιδείνωση της βαθμολογίας GCO μετά από 5 χρόνια. Στο άλλο άκρο του φάσματος, ο *διάχυτος / κακοήθης* υπότυπος είχε ορθοστατική υπόταση (OH), MCI ως επί το πλείστον σε πολλά πεδία ελέγχου, και διαταραχή ύπνου τύπου REM (RBD) κατά την έναρξη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης πιο σοβαρά κινητικά συμπτώματα, διαταραχές βάδισης και πτώσεις, έντονα συμπτώματα από το αυτόνομο, εμφανείς ψυχικές διαταραχές καθώς και διαταραχές διάκρισης των χρωμάτων. Αυτή η υποομάδα έδειξε τον πιο γρήγορο και κακοήθη ρυθμό εξέλιξης στη βαθμολογία GCO καθώς και σε όλες τις κινητικές και μη-κινητικές παραμέτρους του. Μεταξύ αυτών των 2 άκρων, η *ενδιάμεση υποομάδα* ορίστηκε ως έχουσα OH, αλλά χωρίς MCI. Άλλα συμπτώματα μη κινητικά ήταν μέτρια, ενώ τα κινητικά ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με αυτά του τύπου με κυρίως κινητικά / και φαινότυπο βραδείας εξέλιξης. Αυτή η υποομάδα εμφάνισε μέτρια πρόοδο και με την πρόγνωση γενικά πιο κοντά σε εκείνη του πληθυσμού I. Κατά την συσχέτιση με τους υπότυπους άλλων μελετών ο υπότυπος *διάχυτος/κακοήθης* μάλλον αντιστοιχεί με τον *δριμύτερο (most severe)* υπότυπο της μελέτης της Van Rooden και συν.<sup>11</sup> και τον *με επικρατούντα τα μη-κινητικά συμπτώματα (non-motor dominant)* του Erro και συν.<sup>19</sup> Όσον αφορά στην πρόοδο της νόσου η διαφορά που προέκυψε μεταξύ *διάχυτου/κακοήθης* υπότυπου σε σχέση με τους άλλους δύο της παρούσης μελέτης βρίσκει το ανάλογο της (ταχεία εξέλιξη) στην *με μη-επικρατούντα τον τρόπο* ομάδα του Lewis και συν.<sup>7</sup>

Ενδιαφέροντα επίσης αποτελέσματα προκύπτουν από την επίσης προοπτική μελέτη των Erro και συν.<sup>19</sup> (πίνακας 2). Η κατά αθροίσματα κλινικών χαρακτηριστικών (cluster analysis) αυτή μελέτη διεισδυτικού παρακολούθησης των ασθενών, κάνει επίσης χρήση αλγόριθμου καθορισμού των υποομάδων. Η μελέτη πρωτοτυπεί στο γεγονός ότι περιλαμβάνει πρωτοδιαγνωσμένους ασθενείς πριν λάβουν θεραπεία υποκατάστασης της ντοπαμίνης και συνεπώς με προφανή τα κινητικά και μη-κινητικά συμπτώματα που θα μπορούσε να «καλύψει» η θεραπεία. Ένα επίσης χαρακτηριστικό της μελέτης αυτής είναι η έμφαση που δίνει στα μη-κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των ψυχονοντικών διαταραχών, προκειμένου να καθο-

**Πίνακας 2.** Οι υπότυποι σύμφωνα με τη μελέτη των Erro και συν<sup>19</sup>

| Group 1 – BPM* (n = 21)                                                                               | Group 2 - bmM-NM* (n = 32)                                                         | Group 3 – NMD* (n = 27)                                                                                              | Group 4 – MD* (n = 20)                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 years at onset                                                                                     | 59 years at onset                                                                  | 58 years at onset                                                                                                    | 62 years at onset                                                                    |
| Intermediate UPDRS III score (with mild tremor and bradykinesia scores) Intermediate Progression rate | Low UPDRS III score (with low tremor and bradykinesia scores) Low Progression rate | Intermediate UPDRS III score (with intermediate tremor, bradykinesia and axial scores) Intermediate Progression rate | High UPDRS III score (with high bradykinesia and axial scores) High Progression rate |
| Absent depression, anxiety and frontal cognitive impairment                                           | Mild depression, anxiety and frontal cognitive impairment                          | Intermediate depression, anxiety and frontal cognitive impairment                                                    | High depression, anxiety and frontal cognitive impairment                            |
| Very low NMS score (Memory, Sleep and Psychiatric domains selectively spared)                         | Intermediate NMS score (Sex domain selectively affected)                           | High NMS score (Urinary domain selectively affected)                                                                 | Intermediate NMS score                                                               |

\* Benign Pure Motor (BPM), Benign mixed Motor-Non-Motor (bmM-NM), Non-Motor Dominant (NMD), Motor Dominant (MD).

ριστούν οι υποομάδες. Εν τούτοις δεν καταφέρνει να βρει καθαρά πρότυπα συνύπαρξης και παρόμοιας εξέλιξης (επιδείνωσης) τέτοιων συμπτωμάτων όπως για παράδειγμα τα συμπτώματα του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ουρολογικά, καρδιαγγειακά, γαστρεντερικά), τα οποία θα έπρεπε κανονικά να αθροίζονται σε υψηλότερο ποσοστό και δριμύτητα στον υπότυπο *non-motor dominant* (NMD) και να επιδεινώνονται παράλληλα.

Όπως επισημαίνεται από πολλούς συγγραφείς, προκειμένου η κλινική κατάταξη σε υπότυπους να αποβεί χρήσιμη για την αιτιολογία, πρόγνωση και την θεραπεία της Πάρκινσον θα ήταν σημαντικό να αντανakλά και την αντίστοιχη παθοφυσιολογική ή αιτιολογική διαδικασία. Έτσι η ανεύρεση κάποιων βιολογικών δεικτών (biomarkers) οι οποίοι θα μπορούσαν να διακρίνουν τους υπότυπους μεταξύ τους θα ήταν κάτι πολύ χρήσιμο.<sup>2,3</sup>

### Παθολογοανατομικά δεδομένα και υπότυποι

Στο σημείο αυτό αξίζει να προστεθούν στοιχεία από δύο μελέτες αξιολόγησης σε παθολογοανατομικό επίπεδο των παρκινσονικών κλινικών υποτύπων. Η πρώτη που αφορά στην ομάδα του A Lees (UK)<sup>13</sup> κατά την οποία έγινε προσπάθεια αντιστοίχισης προκαθορισμένων κλινικών υποτύπων και παθολογοανατομικής εικόνας. Στη μελέτη αυτή εφαρμόστηκε η κατά Lewis<sup>7</sup> κατάταξη σε 242 παθολογοανατομικά διαγνωσμένα περιστατικά με νόσο του Πάρκινσον από την UK Brain Data Bank. Με τον τρόπο αυτό προέκυψαν τέσσερις υποομάδες: I. Η με πρώιμη έναρξη της νόσου (25%), II. Η με επικρατούντα τον τρόπο (31%), III. Η με μη-επικρατούντα τον τρόπο (36%) και IV. Η με ταχεία εξέλιξη της νόσου χωρίς άνοια (8%). Η μελέτη αυτή ανέδειξε την ισχυρή συσχέτιση του περιγράμματος που χαρακτηρίζει την υποομάδα με μη-επικρατούντα τρόπο και της νοητικής ανεπάρκειας. Η ομάδα με πρώιμη

έναρξη της νόσου είχε το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και τη μεγαλύτερη καθυστέρηση στην εμφάνιση των πτώσεων και τη νοητική έκπτωση, αλλα εμφάνιζε νωρίτερα δυσκινησίες. Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι οι ασθενείς με περιγραμμά νόσου του τύπου με επικρατούντα τον τρόπο δεν διαφέρουν στο προσδόκιμο επιβίωσης από τους αντίστοιχους με μη-επικρατούντα τον τρόπο ασθενείς. Δεν υπήρξε επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων αυτών σε σχέση με το χρόνο που μεσοδιαβεί έως την έναρξη των πτώσεων και την εμφάνιση των παραισθήσεων. Η ταχύτερη εξέλιξη της νόσου παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τη μεγαλύτερη ηλικία έναρξης, πρώιμη κατάθλιψη και πρόωρη εμφάνιση αξονικών συμπτωμάτων και στο 70% των περιπτώσεων, με έναρξη της νόσου με τρόπο. Από παθολογοανατομική σκοπιά, η με μη επικρατούντα τον τρόπο υποομάδα εμφάνιζε την υψηλότερη συγκέντρωση και διασπορά από σωμάτια Lewy στον εγκεφαλικό φλοιό από όλες τις άλλες ομάδες. Εμφάνιζε επίσης το υψηλότερο φορτίο πηλκών αμυλοειδούς-β στο φλοιό και εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας από τις υποομάδες με πρώιμη έναρξη της νόσου και με επικρατούντα τρόπο. Αν και η μελέτη αυτή δεν κατάφερε να αναδείξει παθολογοανατομικές διαφορές οι οποίες να αντιστοιχούν στους άλλους υπότυπους βοήθησε σημαντικά προς την κατεύθυνση της πιθανής ύπαρξης διαφορετικών βιολογικών υποστρωμάτων τα οποία χαρακτηρίζουν τους διάφορους υπότυπους.

Μία αντίθετη ερευνητική προσέγγιση ακολούθησε η ομάδα της G Halliday (Sydney-Australia).<sup>14</sup> Στη μελέτη αυτή έγινε σε περιστατικά τράπεζας εγκεφάλων με νόσο του Πάρκινσον προσπάθεια κατάταξης σε κατά Braak στάδια και εν συνεχεία αναζητήθηκαν τα αντίστοιχα κλινικά στοιχεία των περιστατικών αυτών. Τα άτομα αυτά (τα δυνάμενα να καταταχθούν κατά Braak) τα χαρακτήριζε η πρωιμότερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου. Σημαντικό δε

παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό των ασθενών με άνοια ήταν η εκτεταμένη διασπορά του νεοφλοιού με σωμάτια Lewy, ακόμη και σε περιπτώσεις με μικρής διάρκειας ασθένεια. Τέλος, υψηλά φορτία με σωμάτια Lewy και συνύπαρξη πηλακών αμυλοειδούς χαρακτήριζε την ομάδα με την μεγαλύτερη ηλικία έναρξης, νοτική ανεπάρκεια και σχετικά σύντομη πορεία της νόσου. Αντίστοιχα αποτελέσματα (αυξημένη συγγένωση σωμάτων του Lewy στο φλοιό στην ομάδα με μη επικρατούντα τον τρόπο) προέκυψαν από μελέτη περιστατικών της Netherlands Brain bank, αν και οι ερευνητές δεν κατάφεραν να βρουν συσχέτιση H&Y σταδίων με τα αντίστοιχα κατά Braak.<sup>29</sup> Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν επίσης τη βιολογική σημασία των κλινικών υποτύπων.

### Ο εμπειρικός τρόπος κατάταξης

Παλαιότερος τρόπος κατάταξης των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου του Πάρκινσον είναι ο αποκαλούμενος εμπειρικός τρόπος. Σύμφωνα με αυτόν οι υποτύποι καθορίστηκαν σε σχέση με την κλινική εμπειρία. Ένας παραδοσιακός διαχωρισμός παραπέμπει σε δύο ομάδες υπότυπων: αφ' ενός τους πρώιμους (*early onset*) και όψιμους (*late onset*) έναρξης και αφ' ετέρου τους βράδυ (α)κινητικό-δυσκαμπτικό (*akinetic-rigid*) και με κυριαρχούντα τον τρόπο (*tremor-dominant*).<sup>21</sup> Μία επίσης από τις επικρατούσες εμπειρικές κατατάξεις διαχωρίζει τους ασθενείς σε αυτούς με επικρατούντα τον τρόπο (*tremor-dominant-TD*) και σε αυτούς με διαταραχές στάσης (αστάθεια) και δυσχαίρεια βάδισης (*postural instability and gait difficulty-PIGD*).<sup>22</sup> Στη δεύτερη περίπτωση οι ερευνητές άντλησαν στοιχεία από την βάση δεδομένων της μελέτης DATATOP, η οποία συμπεριέλαβε 800, άνευ θεραπείας ασθενείς, αρχικών σταδίων της νόσου και αφού χρησιμοποίησαν χαρακτηριστικά σύμπλοκα μεγέθη όπως η ενοποιημένη κλίμακα για την νόσο του Πάρκινσον (Unified Parkinson Disease Rating Scale-UPDRS), κλίμακες εκτίμησης του τρόμου και των κλινικών χαρακτηριστικών *αστάθεια* και *δυσχέρεια βάδισης*, κατάφεραν να κατατάξουν με ικανοποιητική επιτυχία τον πληθυσμό αυτό στις δύο παραπάνω υποομάδες, βάση της αναλογίας (ratio) των τιμών που προέκυψαν από κάθε σύμπλοκο μέγεθος.<sup>22</sup> Αργότερα έγινε δυνατή η αξιολόγηση/επικύρωση της κατάταξης αυτής με την χρήση της νέας UPDRS σε πληθυσμό 877 ασθενών με σημαντική ειδικότητα και ευαισθησία.<sup>23</sup> Όπως προτείνουν οι Thenganatt και Jankovic<sup>24</sup> στους δύο παραπάνω υποτύπους μπορεί να συστοιχιστούν οι υποτύποι: ο «με νωρίς έναρξη» (*Young Onset-YOPD*) με τον TD και ο «με όψιμη έναρξη» (*Late Onset-LOPD*) με τον PIGD. Κατά τους συγγραφείς αυτούς ο YOPD εμφανίζει συχνότερα δυσκαμπσία, δυστονία και σχετιζόμενες με την λεβοντόπα, κινητικές επιπλοκές. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η πρώιμη έναρξη της νόσου (<50) σχετίζεται με την βραδύτερη πορεία αυτής.<sup>8,21,25</sup>

Οι Thenganatt και Jankovic<sup>24</sup> προχωρούν περισσότερο αναφέροντας ότι το 30% του υπότυπου YOPD έχει την μετάλλαξη PARKIN με πιθανά κλινικά χαρακτηριστικά την πρώιμη εμφάνιση δυσκινησιών, την δυστονία, τον τρόπο των κάτω άκρων, τα αυξημένα τενόντια αντανάκλαστικά, την υπερευαίσθησία στην λεβοντόπα, τις διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κλπ.<sup>26</sup>

Οι εμπειρικά διαχωριζόμενοι υποτύποι υποστηρίζεται ότι εμφανίζουν και αντίστοιχα παθολογοανατομικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά. Φαίνεται ότι ο εμπειρικά καθοριζόμενος *akinetic-rigid* υπότυπος χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη απώλεια νευρώνων στο κοιλιακό έξω τμήμα της συμπαγούς μέλαινας ουσίας, ενώ ο υπότυπος *tremor-dominant* στο μέσο τμήμα αυτής.<sup>27</sup> Οι Rajput και συν.<sup>28</sup> εξέτασαν μεταθανάτια τα επίπεδα της ντοπαμίνης σε ομάδες ασθενών με *tremor-dominant*, *akinetic-rigid* καθώς και φαινότυπο με μικτά χαρακτηριστικά και οι οποίες παρέμειναν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Βρήκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης στην ωχρά σφαίρα και το ραβδωτό σώμα στις *tremor-dominant* περιπτώσεις. Έτσι, υπάρχει ισχυρή υποστήριξη για βιολογικές διαφορές μεταξύ των παραδοσιακών (κινητικών) υποτύπων της νόσου του Πάρκινσον. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, την σχέση τους με τα διάφορα νευρωνικά κυκλώματα, την πορεία και την έναρξη της νόσου, προκαλούν αρκετά απεικονιστικά ευρήματα προερχόμενα από PET, SPECT και *f* MRI μελέτες, οι οποίες θα πρέπει όμως να αξιολογηθούν και να επεκταθούν και οι οποίες ανασκοπούνται εκτενώς από τον Μ. Πολίτη.<sup>30</sup> Τέτοιες μελέτες σε αρκετές περιπτώσεις συχνά συνάδουν με τον εμπειρικό τρόπο διαχωρισμού των παρκινσονικών υποτύπων.<sup>24</sup>

Τέλος θα άξιζε να αναφέρουμε ότι τα επόμενα χρόνια σημαντική βοήθεια στον τομέα αυτό θα προσφέρουν οι γενετικές μελέτες διερεύνησης των επιδερμικών γονιδιακών θέσεων (όπως αυτές έχουν ταυτοποιηθεί από τις GWASs) και των κλινικών χαρακτηριστικών των διάφορων υποτύπων της νόσου του Πάρκινσον.<sup>31,32</sup>

### Συμπεράσματα

Στις μέρες μας γίνεται όλο και περισσότερο εμφανές ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μια ετερογενής διαταραχή με ποικίλους κλινικοπαθολογικούς φαινοτύπους και φυσική ιστορία. Η προσπάθεια κατάταξης των κλινικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών αυτή γίνεται διότι έχει γίνει αντιληπτό ότι η σε βάθος γνώση σχετικά με αυτούς τους υποτύπους μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς της ασθένειας και την παθογένεση αυτής. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει στην δυνατότητα εφαρμογής πιο στοχευμένων και συνεπώς πιο αποτελεσματικών θεραπειών.

Από τις πιο πρόσφατες και πιο έγκυρες *data driven/cluster* μελέτες προκύπτει ότι οι νοτικές διαταραχές και τα λοιπά μη-κινητικά συμπτώματα αποτελούν ισχυ-

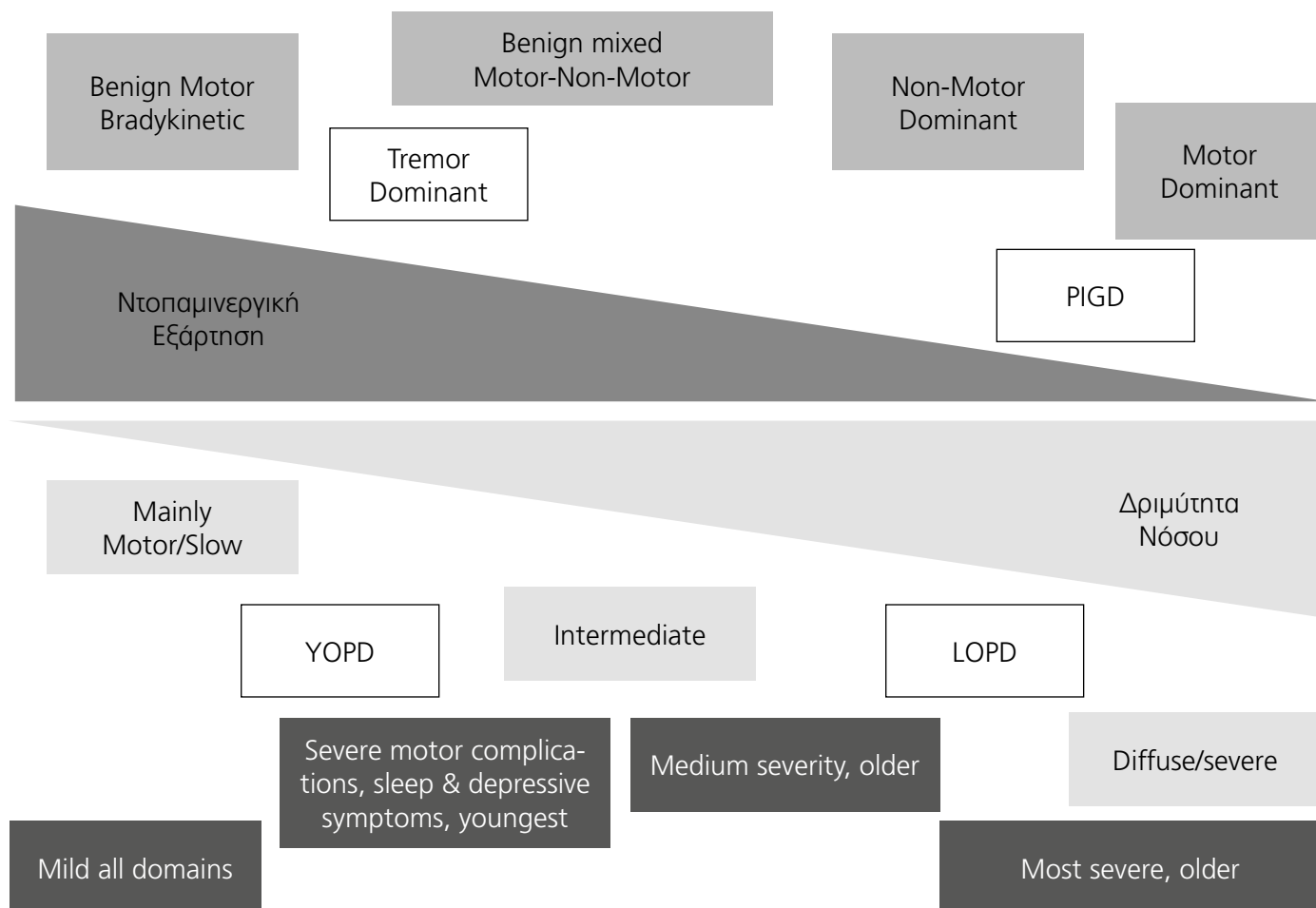
ρές μεταβλητές καθορισμού υποτύπων. Έτσι λοιπόν σε τέτοιου είδους μελέτες καθορισμού Παρκινσονικών υποτύπων, καταγράφεται πρόσφατα η τάση να περιλαμβάνονται όλο και περισσότερες μεταβλητές μη-κινητικών συμπτωμάτων.

Ο εμπειρικός τρόπος διαχωρισμού φαίνεται απλούστερος και ευκολότερα εφαρμόσιμος από τον αντίστοιχο των *data driven/cluster* μελετών, οι οποίες συχνά παρουσιάζουν υποτύπους, τα χαρακτηριστικά των οποίων δεν είναι αναγνωρίσιμα στην κλινική πράξη. Πιθανά έτσι εξηγείται το ότι ο εμπειρικός τρόπος διαθέτει μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν κάποιο παθολογοανατομικό και βιολογικό υπόστρωμα αν και κάτι τέτοιο μένει να διερευνηθεί περισσότερο και να επεκταθεί στους υποτύπους και των *data driven/cluster* μελετών, όπως η μελέτη της Selikhova.<sup>13</sup>

Αποτελεί ζήτημα μείζονος ενδιαφέροντος η δυνατότητα σύγκλησης των δύο τρόπων καθορισμού παρκιν-

σονικών υποτύπων και η κατάληξη σε συγκεκριμένους πολλαπλώς χρήσιμους υποτύπους, πράγμα που αυτή τη στιγμή μοιάζει αρκετά δύσκολο (Γράφημα 1) (*εμπειρική απόπειρα του συγγραφέα*). Για παράδειγμα σύμφωνα με τους Liu P και συν.<sup>12</sup> οι οποίοι αποπειράθηκαν να ταυτίσουν τα δεδομένα των *data-driven* μελετών με τα αντίστοιχα των εμπειρικών, οι υποτύποι των πρώτων οι οποίοι θα μπορούσαν να συμπτυχθούν στους εξής τέσσερις: 1. *non-tremor dominant*, 2. *rapid disease progression*, 3. *young onset* και 4. *tremor dominant*, δεν μπορούν να αντιστοιχιστούν με τους υποτύπους οι οποίοι προέβυψαν με εμπειρικό τρόπο από την μελέτη του Jankovic και συν (DATATOP);<sup>22</sup> Έτσι ο *young onset* υποτύπος των *data-driven* μελετών δεν είναι ταυτόσημος με τον YOPD των εμπειρικών. Άρα δεδομένης της συγκεχυμένης και ποικίλης ονοματολογίας των διαφόρων υποτύπων, τουλάχιστον προς το παρόν όταν αναφερόμαστε σε ένα υπότυπο θα πρέπει να

**Γράφημα 1.** Πιθανές θέσεις των Παρκινσονικών υποτύπων οι οποίοι προκύπτουν από τις προοπτικές μελέτες των Erro και συν (σκούρο γκρι),<sup>19</sup> Fereshtehnejad και συν (ανοιχτό γκρι),<sup>18</sup> την cross sectional μελέτη της Van Rooden και συν (μαύρο),<sup>11</sup> καθώς και των υποτύπων οι οποίοι προκύπτουν από τον εμπειρικό τρόπο σύμφωνα με τους Thenganatt και Jankovic (λευκό),<sup>24</sup> σε σχέση με τους άξονες «ντοπαμινοεξαρτώμενων συμπτωμάτων» (ελάττωση από τα αριστερά προς τα δεξιά) και «δριμύτητας νόσου» (αύξηση από τα αριστερά προς τα δεξιά).



έχουμε προσδιορίσει την μέθοδο καθορισμού του.

Είναι μάλλον βέβαιο ότι στο μέλλον στην παραπάνω προσπάθεια θα γίνει αποτελεσματικότερη με την προσθήκη στοιχείων από τις γενετικές μελέτες.

### Βιβλιογραφία

1. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:454-462
2. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: Lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:409-415
3. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:969-78
4. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord* 1999;14:10-20
5. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):S77-8
6. Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, et al. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004;251:1383-92
7. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, et al. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343-8
8. Schrag A, Quinn NP, Ben-Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:275-6
9. Post B, Speelman JD, de Haan RJ, et al. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;255:716-22
10. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:379-82
11. van Rooden SM, Colas F, Martinez-Martin P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:51-8
12. Liu P, Feng T, Wang YJ, et al. Clinical heterogeneity in patients with early-stage Parkinson's disease: a cluster analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12:694-703.
13. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2947-57.
14. Halliday G, Hely M, Reid W, et al. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409-15
15. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
16. Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: Clinical manifestations and management. *J Neurol Sci* 2008;266:204-215.
17. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;20(suppl 11):S11-S16.
18. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JBM et al. New clinical subtypes of parkinson disease and their longitudinal progression. A prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol*. 2015;72(8):863-873
19. Erro R, Vitale C, Amboni M, et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One* 2013;8(8):e70244.
20. Fraley C, Raftery AE. How many clusters? Which clustering method? Answers via model-based cluster analysis. *Computer Journal* 1998;41:578-588.
21. Foltynie T, Brayne C, Barker RA, et al. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:138e45.
22. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529-34.
23. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: comparison with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord*. 2013;28(5):668-670.
24. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson's disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):499-504.
25. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22:1839-5.
26. Khan NL, Graham E, Critchley P et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* (2003), 126, 1279±1292.
27. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2002;(62):347-76.
28. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, et al. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73:206-12.
29. van de Berg WD, Hepp DH, Dijkstra AA, Rozemuller JA, Berendse HW, Foncke E. Patterns of  $\alpha$ -synuclein pathology in incidental cases and clinical subtypes of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(suppl 1):S28-S30.
30. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease:

- from research setting to clinical practice. *Nature Rev Neurol* 2014;10:708–722.
31. Shulman JM, Yu L, Buchman AS et al. Association of Parkinson Disease Risk Loci With Mild Parkinsonian Signs in Older Persons. *JAMA Neurol.* 2014 April; 71(4): 429–435.
32. Kasten M, Klein C. Genetic Risk Loci for Parkinson's Disease: Moving From State to Trait? *Mov Disord* 2015;6:747-749.