

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

Σεβαστή Μποσταντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής

Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

Τα μη κινητικά συμπτώματα στη νόσο του Parkinson (NP) εμφανίζονται σχεδόν στο σύνολο των ασθενών και αποτελούν σημαντικό παράγοντα αύξησης της αναπηρίας και επιδείνωσης της ποιότητας ζωής τους. Στα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται: νευροψυχιατρικά συμπτώματα, διαταραχές του ύπνου και της εγρήγορσης, διαταραχές του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, αισθητικά συμπτώματα, κόπωση, μεταβολή του βάρους κ.ά.

Για πολλά μη κινητικά συμπτώματα δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες σχετικά με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, και η θεραπεία είναι εμπειρική, βασισμένη σε απόψεις ειδικών ή δεν υπάρχει καθόλου θεραπεία. Με βάση τις πρόσφατες συστάσεις της ειδικής επιτροπής τεκμηριωμένης ιατρικής της Movement Disorders Society (MDS), που αφορούν την φαρμακευτική αγωγή των μη κινητικών συμπτωμάτων, κλινικά χρήσιμες ή πιθανώς χρήσιμες θεραπείες υπάρχουν για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, της απάθειας, των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων, της άνοιας, της ψύχωσης, της αϋπνίας, της ημερήσιας υπνηλίας, της σιελορροίας, της ορθοστατικής υπότασης, της κόπωσης, της στυτικής δυσλειτουργίας, των διαταραχών από το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα. Χρειάζονται ακόμη πολλές προσπάθειες για την αξιολόγηση των ήδη υπάρχοντων θεραπευτικών μέσων, αλλά και για την ανακάλυψη και τεκμηρίωση νέων, ώστε στο μέλλον η αντιμετώπιση των μη κινητικών συμπτωμάτων της NP να γίνει πιο αποτελεσματική.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Πάρκινσον, μη-κινητικά συμπτώματα, νευροψυχιατρικά συμπτώματα

TREATMENT OF NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE

Sevasti Bostantjopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis

3rd University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Non-motor manifestations are present in the majority of patients with Parkinson's Disease (PD) covering a wide spectrum of symptoms, starting even before the onset of motor deficits and evolving through the patient's lifespan. Non-motor manifestations include neuropsychiatric symptoms, sleep and wakefulness disorders, autonomic system disturbance, fatigue, apathy, drooling, gastrointestinal and urinary dysfunction etc. Treatment of these multiple and heterogeneous symptoms can be challenging and sometimes quite disappointing. There is a number of high quality studies addressing the problem and offering evidence-based standards for treatment for certain symptoms, but a significant number of non-motor manifestations are empirically treated. Recently the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) has authorized an Evidence-Based Medicine (EBM) Committee to publish recommendations on treating PD non-motor symptoms. According to their findings, there are clinically useful or possibly useful interventions for the treatment of depression, impulse control and related disorders, apathy, dementia, psychosis, insomnia, daytime sleepiness, orthostatic hypotension, fatigue, gastrointestinal dysfunction, drooling, urinary dysfunction and erectile dysfunction. Since there are no randomized controlled trials that meet EBM criteria for the treatment of anxiety disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder,

excessive sweating, impaired olfaction, or ophthalmologic dysfunction, no EBM interventions can be proposed for the present time for these disorders.

Taking into consideration the widespread occurrence of non-motor manifestations and the high impact on the burden of the disease and quality of life of PD patients, we conclude that there is an urgent need for more controlled randomized clinical trials, that will support robust guidelines for the treatment of non-motor symptoms in PD in the future.

Key words: Parkinson disease, non-motor symptoms, neuropsychiatric symptoms

Εισαγωγή

Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson (NP) αποτελούν την βάση για την διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας. Την νόσο όμως συνοδεύει και μία πλειάδα μη κινητικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε όλα τα στάδια της νόσου αλλά περνούν απαρατήρητα καλυπτόμενα από τα κινητικά συμπτώματα και παραμένουν αδιάγνωστα. Στα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται: νευροψυχιατρικά συμπτώματα, διαταραχές του ύπνου, διαταραχές του ΑΝΣ, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, αισθητικά συμπτώματα, κόπωση και μεταβολή του βάρους [1]. Τα μη κινητικά συμπτώματα είναι συχνά και ο επιπολασμός τους στις διάφορες μελέτες φτάνει μέχρι 98.6%. Χαρακτηριστικά ένας ασθενής μπορεί να αναφέρει περίπου 10-12 μη κινητικά συμπτώματα [1, 2]. Η παθοφυσιολογία των μη κινητικών συμπτωμάτων είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την διάρκεια και βαρύτητα της νόσου, την εκφύλιση ντοπαμινεργικών και μη ντοπαμινεργικών οδών, την φαρμακευτική αγωγή και τέλος την ηλικία των ασθενών. Τα μη κινητικά συμπτώματα συμβάλλουν στην εμφάνιση βαρύτερης αναπηρίας, έχουν ως συνέπεια την επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και αποτελούν συχνά αιτία εισαγωγής τους σε νοσηλευτικό ίδρυμα. Επιπρόσθετα, ορισμένα δεν απαντούν στην θεραπεία με L-Dopa και άλλα περιορίζουν την χρήση της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Η ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών για την έγκαιρη αναγνώριση των μη κινητικών συμπτωμάτων βοηθά στην πιο σφαιρική αξιολόγηση του παρκινσονικού ασθενή, στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση και στην πιο αντικειμενική μακροχρόνια παρακολούθησή του.

Η θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων απαιτεί μία σφαιρική προσέγγιση. Αρχικά θα πρέπει να γίνει αναζήτηση και αντιμετώπιση παραγόντων, που προκαλούν ή συνεισφέρουν στην εμφάνιση των μη κινητικών συμπτωμάτων. Στη συνέχεια θα πρέπει να γίνει ρύθμιση της αντιπαρκινσονικής αγωγής, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη. Τέλος ακολουθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για κάθε ένα από τα μη κινητικά συμπτώματα. Για πολλά μη κινητικά συμπτώματα δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες για την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και η θεραπεία είναι εμπειρική,

βασισμένη σε απόψεις ειδικών, ή δεν υπάρχει καθόλου θεραπεία.

Πρόσφατα η Movement Disorders Society (MDS) δημοσίευσε συστάσεις που αφορούν την φαρμακευτική αγωγή των μη κινητικών συμπτωμάτων, τις οποίες συνέταξε ειδική επιτροπή με χρήση μεθόδων τεκμηριωμένης ιατρικής [3].

Θεραπεία νευροψυχιατρικών μη κινητικών συμπτωμάτων

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι συχνό σύμπτωμα της NP που επηρεάζει άμεσα την ποιότητα ζωής και σχετίζεται με μεγαλύτερη αναπηρία και χειρότερη πρόγνωση. Η συχνότητα εμφάνισης της στους παρκινσονικούς ασθενείς είναι περίπου 35%-50%, με ένα εύρος που κυμαίνεται από 2.7% μέχρι 90% [4, 5]. Περίπου 5% με 20% των ασθενών εμφανίζουν μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και 10% με 30% ελάσσονα ή δυσθυμική καταθλιπτική διαταραχή [4, 5]. Η εμφάνιση κατάθλιψης είναι αποτέλεσμα μίας σύνθετης αλληλεπίδρασης ψυχολογικών, σωματικών/νευρολογικών και νευροβιολογικών παραγόντων (εκφύλιση πυρήνων ραφής και υπομέλανος τόπου και δυσλειτουργία ντοπαμινεργικών κυκλωμάτων των μετωποβασαλκών και μεσομεταχιακών περιοχών) [4, 5].

Μία ολιστική προσέγγιση είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη NP: Πρώτο βήμα: Αναζήτηση και αντιμετώπιση άλλων αιτιών που μπορεί να προκαλούν κατάθλιψη. Δεύτερο βήμα: Προσδιορισμός εάν η κατάθλιψη εμφανίζεται μόνο στην φάση off, οπότε θα πρέπει να θεωρηθεί μέρος ενός μη κινητικού off φαινομένου. Στην περίπτωση αυτή χρειάζεται ρύθμιση της ντοπαμινεργικής αγωγής και όχι αντικαταθλιπτική αγωγή. Τρίτο βήμα: Αξιολόγηση της βαρύτητας της κατάθλιψης ώστε σε ελαφρά καταθλιπτική διαταραχή να εφαρμοσθούν μη φαρμακευτικές μέθοδοι και σε βαρύτερη διαταραχή να γίνει έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης

Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και λόγω του ασφαλούς προφίλ τους

[5,6]. Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη ΝΡ είναι οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ηπραμιπεξόλη. Πρέπει κανείς να είναι ενήμερος για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου, όταν χορηγούνται μαζί τα SSRIs ή SNRIs με εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης MAO-B [3]. Επιπλέον η σιταλοπράμη σε υψηλές δόσεις αυξάνει τον κίνδυνο για παράταση του QT σε άτομα άνω των 60 ετών[3]. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν πιο γρήγορη δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε καταστάσεις, που θέλουμε γρήγορη υποχώρηση της καταθλιπτικής διαταραχής [6]. Τα φάρμακα αυτά θέλουν προσοχή στην χορήγηση τους, γιατί σχετίζονται με παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα και έχουν την τάση να επιδεινώνουν την λειτουργία του ΑΝΣ, τις ψυχωσικές εκδηλώσεις και την νοτική λειτουργία[6]. Ο αντικαταθλιπτικός ρόλος τηςπραμιπεξόλης έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες και είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι με ένα φάρμακο μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τόσο τα κινητικά συμπτώματα όσο και την κατάθλιψη [6].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της MDS [3]: 1) από τους SSRIs και SNRIs μόνο η βενλαφαξίνη χαρακτηρίζεται *αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη*. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των υπόλοιπων SSRIs (σιταλοπράμη, σετραλίνη, παροξετίνη, φλουοξετίνη) είναι ανεπαρκή και τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται ως *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμα*, 2) από τα τρικυκλικά

αντικαταθλιπτικά η νορτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη χαρακτηρίζονται *πιθανώς αποτελεσματικές* και *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμες* ενώ για την αμιτριπτυλίνη τα στοιχεία αποτελεσματικότητας είναι ανεπαρκή και είναι *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη*, 3) από τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές ηπραμιπεξόλη *θεωρείται αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη* και 4) ο ρόλος των αναστολέων MAO-B, της ροσιγτόνης, της ατομοξετίνης και της νεφαδοζόνης στην θεραπεία της κατάθλιψης βρίσκεται υπό διερεύνηση (Πίνακας 1).

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης

Σε ελαφρές καταστάσεις η συμμετοχή σε ομάδες/ δίκτυα υποστήριξης, η ψυχοεκπαίδευση, η σωματική άσκηση και ο καλός ύπνος είναι συχνά αποτελεσματικά. Η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία έχει δείξει καλά αποτελέσματα βελτιώνοντας ταυτόχρονα και το άγχος των ασθενών (σύμφωνα με την MDS [3]: *πιθανόν αποτελεσματική, ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη*). Σε λίγες μελέτες χρησιμοποιήθηκε και ο επαναληπτικός Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – Rtms) με αντικρουόμενα αποτελέσματα (σύμφωνα με την MDS [3]: ανεπαρκή στοιχεία, πιθανόν χρήσιμος για σύντομο χρονικό διάστημα).

Ψύχωση

Στις διάφορες μελέτες ο επιπολασμός των ψυχιατρικών εκδηλώσεων ποικίλλει ανάλογα με τα ψυχιατρικά

Πίνακας 1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson*

Σύμπτωμα	Φάρμακο	Χαρακτηρισμός αποτελεσματικότητας
Κατάθλιψη	βενλαφαξίνη	κλινικά χρήσιμο
	πραμιπεξόλη	κλινικά χρήσιμο
	σιταλοπράμη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	σετραλίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	παροξετίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	φλουοξετίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	νορτριπτυλίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	δεσιπραμίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
Ψύχωση	κλοζαπίνη	κλινικά χρήσιμο
	κουετιαπίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	πιμαβανσερίνη	κλινικά χρήσιμο
Άνοια	ριβαστιγμίνη	κλινικά χρήσιμο
	δονεπεξίλη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	γαλανταμίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
Απάθεια	πιριβεδίλη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	ριβαστιγμίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο

* Σύμφωνα με τις υποδείξεις της ειδικής επιτροπής της Movement Disorders Society [3].

συμπτώματα και τον πληθυσμό των παρκινσονικών ασθενών που μελετώνται, π.χ. ο επιπολασμός είναι 22% - 38% για τις σύνθετες οπτικές ψευδαισθήσεις, 17% - 72% για τα ελάσσονα ψευδαισθητικά φαινόμενα, 0% - 22% για τις ακουστικές ψευδαισθήσεις και 1% - 7% για τις παραληρητικές ιδέες [7, 8]. Σε μία μελέτη που απέκλεισε ασθενείς με MMSE < 23, ο επιπολασμός της ψύχωσης ήταν 26% [8]. Οι ψυχωσικές εκδηλώσεις επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, αυξάνουν τον κίνδυνο άνοιας, αποτελούν αιτία εισαγωγής σε άσυλα, αυξάνουν την θνητότητα και συντελούν στην εξουθένωση των φροντιστών. Η ψύχωση στη ΝΡ έχει μία τυπική πορεία [6, 8]. Στα αρχικά στάδια της νόσου εμφανίζονται τα ελάσσονα ψευδαισθητικά φαινόμενα δηλ. οπτικές παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις διάβασης και αίσθηση παρουσίας [6, 8]. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, εμφανίζονται συχνότερα σύνθετες οπτικές ψευδαισθήσεις, αλλήλ και ακουστικές, απτικές, οσφρητικές και γευστικές ψευδαισθήσεις για τις οποίες ο ασθενής έχει εναισθησία. Στα προχωρημένα στάδια μαζί με την παρουσία και γνωστικών διαταραχών/άνοιας εμφανίζονται ψευδαισθήσεις χωρίς να υπάρχει εναισθησία, παραληρητικές ιδέες με παρανοϊκό, ζηλοτυπικό και διωκτικό περιεχόμενο [6, 8]. Η αιτία της ψύχωσης είναι ασαφής. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα θεωρείται η ψύχωση αναπόσπαστο κομμάτι της νόσου (μεταβολές των μονοαμινοεργικών νευροδιαβιβαστών και της ακετυλοχολίνης καθώς και διαταραχή της οπτικής επεξεργασίας) που ενεργοποιείται ή τροποποιείται από την ντοπαμινεργική αγωγή [7-9].

Η αντιμετώπιση της ψύχωσης είναι σύνθετη και διαφέρει στα διάφορα στάδια της νόσου. **Βήμα πρώτο:** Έλεγχος και ρύθμιση εκλυτικών παραγόντων της ψύχωσης, όπως λοιμώξεις, ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές και διαταραχή ύπνου. Επιπλέον διόρθωση οφθαλμολογικών προβλημάτων και αποφυγή συνθηκών χαμηλού φωτισμού [6, 10]. **Βήμα δεύτερο:** μείωση ή διακοπή της πολυφαρμακίας μη παρκινσονικών φαρμάκων, όπως αντιχολινεργικών, αντικαταθλιπτικών, αγχολυτικών και ηρεμιστικών [10]. **Βήμα τρίτο:** μείωση ή διακοπή της ντοπαμινεργικής αγωγής σε βαθμό που θα το επιτρέψει η επιδείνωση της κινητικής συμπτωματολογίας. Προσοχή στην εμφάνιση κακήθους νευροληπτικού συνδρόμου από την διακοπή της λεβοντόπα και του συνδρόμου απόσυρσης των ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Κατά σειρά γίνεται διακοπή των αντιχολινεργικών, διακοπή της αμανταδίνης, μείωση ή διακοπή των αγωνιστών ντοπαμίνης, μείωση/διακοπή των αναστολέων ΜΑΟ-B, μείωση/διακοπή των αναστολέων COMT και τέλος μείωση της λεβοντόπα [10]. **Βήμα τέταρτο:** Φαρμακευτική αγωγή: 1) Χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τα τυπικά αντιψυχωσικά δεν χορηγούνται γιατί επιδεινώνουν τον παρκινсонισμό [10]. Η πιμαβανσερίνη, ένας εκλεκτικός αντίστροφος αγωνιστής των σεροτονινεργικών υποδοχέων (5HT_{2A} inverse agonist)

εγκρίθηκε από τον FDA το 2016 για την θεραπεία της ψύχωσης στη ΝΡ [6-8]. Λόγω των αναφερθέντων παρενεργειών ο FDA ανέλυσε εκ νέου όλα τα υπάρχοντα στοιχεία και κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα δηλ. ότι το φάρμακο είναι χρήσιμο για την θεραπεία της ψύχωσης στη ΝΡ [3]. Πάντως δεν υπάρχουν ακόμα πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου για διάρκεια θεραπείας πέραν των 6 εβδομάδων και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και ανεκτικότητας του φαρμάκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με άνοια (αν και η ανάλυση της PD-P μελέτης έδειξε ότι οι ασθενείς με άνοια είχαν καλύτερη απάντηση). Επιπλέον η πιμαβανσερίνη μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT (οπότε απαιτείται προσοχή στην λήψη της μαζί με άλλα φάρμακα, που κάνουν παράταση του QT και σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα) και παράδοση επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων [3]. Η κλοζαπίνη σε σχετικά χαμηλές δόσεις έχει δείξει στις διάφορες μελέτες ότι είναι αποτελεσματική [7]. Το μειονέκτημα του φαρμάκου είναι η ανάγκη για τακτικό αιματολογικό έλεγχο. Η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της έλλειψης εξωπυραμιδικών παρενεργειών [6]. Δεν υπάρχουν αξιόλογες μελέτες για την χρήση της κουετιαπίνης στην ψύχωση της νόσου, αλλήλ στις μελέτες της κλοζαπίνης η κουετιαπίνη είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την κλοζαπίνη [3]. Η κουετιαπίνη συστήνεται επίσης από National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [3, 6]. Τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη) δεν θεωρούνται χρήσιμα, γιατί δεν δοκιμάστηκαν σε αξιόλογες μελέτες και γιατί επιδεινώνουν τον παρκινсонισμό. Γενικά όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με άνοια λόγω του κινδύνου πτώσεων, επιδείνωσης της γνωστικής λειτουργίας, καρδιοαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου [3]. Σύμφωνα με τις οδηγίες της MDS: 1. Η κλοζαπίνη και η πιμαβανσερίνη θεωρούνται *αποτελεσματικές* και *κλινικά χρήσιμες*. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την κουετιαπίνη είναι ανεπαρκή και θεωρείται *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη*. Η ολανζαπίνη δεν είναι αποτελεσματική ούτε κλινικά χρήσιμη (Πίνακας 1). 2. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης μπορούν να βελτιώσουν την ψύχωση και να έχουν καλύτερο γνωστικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με οπτικές ψευδαισθήσεις (ριβαστιγμίνη επίπεδο B, donepezil επίπεδο C [10]). 3. Σε βαρείες καταστάσεις χρησιμοποιείται και ηλεκτροσπασμοθεραπεία (5 με 12 συνεδρίες) [6, 7, 11].

Αγχώδεις διαταραχές

Ο επιπολασμός του άγχους στην ΝΡ κυμαίνεται από 10% - 55% [7]. Οι εκδηλώσεις άγχους έχουν την μορφή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, της διαταραχής πανικού και της κοινωνικής φοβίας. Το άγχος συχνά συνυπάρχει με την κατάθλιψη στους παρκινσονικούς ασθενείς. Η αναγνώριση των αγχω-

δών διαταραχών έχει μεγάλη σημασία, γιατί μπορεί να επιδεινώσουν την κινητική συμπτωματολογία των ασθενών. Επιπλέον τα συμπτώματα της νόσου συχνά αλληλοεπικαλύπτονται με συμπτώματα από αγχώδεις διαταραχές όπως η κόπωση, οι διαταραχές του ΑΝΣ, οι γνωστικές διαταραχές και η διαταραχή του ύπνου. Σε ασθενείς, που οι αγχώδεις διαταραχές εμφανίζονται στην φάση off, χρειάζεται ρύθμιση της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Δεν υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες μελέτες για την θεραπεία του άγχους στη νόσο. Στις μελέτες για την θεραπεία της κατάθλιψης φάνηκε ένα δευτερογενές όφελος και στην βελτίωση του άγχους, ιδιαίτερα με την σιταλοπράμη, την σερτραλίνη και την παροξετίνη [6]. Σε βαριές καταστάσεις άγχους χορηγούνται με προσοχή βενζοδιαζεπίνες για 4 εβδομάδες, λόγω των ανεπιθυμητών ενεργειών, όπως καταστολή, γνωστική διαταραχή και αστάθεια βάδισης με πτώσεις [5]. Επιπρόσθετα μπορεί να γίνει μία μη φαρμακολογική προσέγγιση. Η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία έχει δείξει σε μικρές πιλοτικές μελέτες βελτίωση των εκδηλώσεων του άγχους [5-7, 11].

Απάθεια

Απάθεια εμφανίζεται στο 13.9% - 70% [7] των παρκινσονικών ασθενών και η αδυναμία αναγνώρισής της μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα όπως γνωστικές διαταραχές, εγωκεντρισμός και κατάθλιψη. Για την θεραπεία της απάθειας οι φαρμακολογικές επιλογές είναι περιορισμένες. Τα στοιχεία από διάφορες μελέτες στις οποίες δοκιμάστηκαν διάφορα φάρμακα (L-dopa,πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη, πιριβεδίνη, αμανταδίνη, ριβασιγμίνη, μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη, SSRIs, βουπροπιόνη) είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη η χορήγηση 300 mg πιριβεδίνης μείωσε την βαθμολογία της απάθειας κατά 34.7% σε 12 εβδομάδες [11]. Σύμφωνα με την MDS [3] η ριβασιγμίνη είναι *αποτελεσματική* και *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη* και η πιριβεδίνη *πιθανώς αποτελεσματική* και *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη* (για τους ασθενείς με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση) (Πίνακας 1).

Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπορούν να δοκιμασθούν από την αρχή ή σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή. Προκαταρκτικές μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκαν ειδικές θεραπευτικές δραστηριότητες που ενεργοποιούν τις νοντικές λειτουργίες (θεραπεία συμπεριφορικής ενεργοποίησης, ψυχοκινητική θεραπεία, σωματική άσκηση, κοινωνική αλληλεπίδραση, ζωντανή διαδραστική μουσική κ.λπ.) έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην βελτίωση της απάθειας [6].

Γνωστικές διαταραχές και άνοια

Στη ΝΡ παρατηρείται ένα ευρύ φάσμα γνωστικών διαταραχών, που εκτείνεται από την ήπια γνωστική διαταραχή μέχρι τη βαριά άνοια [12]. Η ήπια γνωστική διαταραχή είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται

από κλινικά, γνωστικά και λειτουργικά κριτήρια. Με βάση τα επίσημα κριτήρια της Movement Disorders Society (DRS) [13] για να διαγνωστεί ένας παρκινσονικός ασθενής με ήπια γνωστική διαταραχή, θα πρέπει να έχει έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, όπως αυτή προκύπτει μετά από έλεγχο με νευροψυχομετρικές δοκιμασίες, αλλά σε ήπιο βαθμό. Η έκπτωση αυτή δεν θα πρέπει να παρεμποδίζει τη λειτουργική ανεξαρτησία του ατόμου στις καθημερινές δραστηριότητες, όμως είναι δυνατόν να δημιουργεί δυσκολίες σε δραστηριότητες με σύνθετες λειτουργικές απαιτήσεις. Σε ορισμένους ασθενείς ήπια γνωστικά ελλείμματα μπορεί να είναι εμφανή από την αρχή της εκδήλωσης των κινητικών συμπτωμάτων, όμως η συχνότητά τους αυξάνει με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου [14]. Ο επιπολασμός της ήπιας γνωστικής διαταραχής κυμαίνεται από 26.7% - 40% [13-15].

Η συχνότητα εμφάνισης γνωστικών διαταραχών αυξάνει με την πάροδο του χρόνου και με βάση μακροχρόνιες επιδημιολογικές μελέτες φθάνει στο 80% - 90% των ασθενών μετά από 20 χρόνια νόσου [16]. Η ήπια γνωστική διαταραχή θεωρείται σοβαρός παράγοντας κινδύνου για τη μετάπτωση του ασθενούς στην άνοια [17]. Η άνοια στη ΝΡ με βάση τα κριτήρια της MDS ορίζεται ως ένα σύνδρομο με σταδιακή έναρξη και αργή εξέλιξη, που εμφανίζεται σε ένα ασθενή με διαγνωσμένη ΝΡ και με βάση το ιστορικό, τον κλινικό και νοντικό έλεγχο, παρουσιάζει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: α) Διαταραχή σε περισσότερα από ένα γνωστικά πεδία, β) επιδείνωση σε σύγκριση με το προνοσηρό επίπεδο, γ) η διαταραχή είναι τόσο σοβαρή που παρεμποδίζει τις καθημερινές δραστηριότητες, και η παρεμπόδιση αυτή δεν έχει σχέση με κινητικά ελλείμματα ή συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα [18].

Ο επιπολασμός της άνοις στη ΝΡ παρουσιάζει σοβαρές αποκλίσεις από μελέτη σε μελέτη καθώς δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια κριτήρια για την διάγνωση της [16,19,20].

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοις και των γνωστικών διαταραχών

Η επιτυχία των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης στη νόσο του Alzheimer, έδωσε το έναυσμα για τη δοκιμή των ίδιων φαρμάκων και στην άνοια της ΝΡ. Το 2006 η American Academy of Neurology (AAN), σε κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της άνοις στη ΝΡ, πρότεινε τη χρήση της ριβασιγμίνης και της donepezil, ως πιθανώς αποτελεσματικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της γνωστικής διαταραχής (Επίπεδο Β) [21]. Επισήμανε όμως ότι η βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών με τη χρήση αυτών των φαρμάκων είναι μέτρια [21]. Σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος από επιτροπή μελέτης της MDS [3] προέκυψαν τα εξής: α) Από τους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, η ριβασιγμίνη θεωρείται αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη. Η donepezil και

η γαλτανταμίνη δεν υποστηρίζονται από επαρκή κλινική τεκμηρίωση και χαρακτηρίζονται ως ενδεχομένως χρήσιμα φάρμακα για την άνοια στη ΝΡ. Οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης θεωρούνται σχετικά ασφαλή φάρμακα για τους ασθενείς με ΝΡ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στις αντίστοιχες μελέτες είναι ναυτία και αύξηση του τρόμου [22-24]. β) Η μεμαντίνη, ανταγωνιστής του N-methyl-D-aspartate υποδοχέα (NMDA) επίσης δεν υποστηρίζεται από επαρκή κλινική τεκμηρίωση και θεωρείται ότι είναι φάρμακο υπό διερεύνηση [3] (Πίνακας 1).

Για την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, που η βαρύτητα τους δεν φθάνει στο επίπεδο της άνοιας έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες η ριβασιγμίνη και η ρασαγίλίνη, αλλήλα τα αποτελέσματα των μελετών δεν έδωσαν επαρκείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά τους [3]. Τα φάρμακα αυτά δεν προτείνονται για την αντιμετώπιση της ήπιας γνωστικής διαταραχής, παραμένουν όμως υπό διερεύνηση [3].

Μη φαρμακευτική προσέγγιση: 1) Θα πρέπει να αναζητηθούν και να διακοπούν παράγοντες που επιδεινώνουν την γνωστική διαταραχή [10] όπως αντιχολινεργικά (επίπεδο Β), αμανταδίνη (επίπεδο C), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (επίπεδο C), βενζοδιαζεπίνες (επίπεδο C). 2) Επειδή γνωρίζουμε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ ορθοστατικής υπότασης, αποφρακτικής άπνοιας και αγγειακών παραγόντων με την γνωστική λειτουργία, είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση αυτών των επιβαρυντικών παραγόντων [5]. 3) Εκτός από τα φάρμακα, στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που διερευνούν μη φαρμακευτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη βελτίωση των γνωστικών διαταραχών στη ΝΡ. Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial Direct-Current Stimulation – t-DCS) της αριστερής έξω ραχιαίας περιοχής του προσθίου μετωπιαίου λοβού, δοκιμάστηκε σε διπλή τυφλή μελέτη με μικρό αριθμό παρκινσονικών ασθενών με ήπια γνωστική διαταραχή, που ταυτόχρονα υποβλήθηκαν και σε γνωστική εκπαίδευση μέσω υπολογιστή [25]. Αναφέρονται ενδείξεις για θετική επίδραση, όμως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και του μικρού χρόνου παρακολούθησης, τα ευρήματα θεωρούνται ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν τη χρησιμότητα του t-DCS στην αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών στη ΝΡ και η μέθοδος παραμένει υπό διερεύνηση [3]. Μελέτες αποκατάστασης, που διαπραγματεύονται παρεμβάσεις με σωματική και νοητική εξάσκηση σε παρκινσονικούς, αναφέρουν βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, αλλήλα και στην περίπτωση αυτή οι ενδείξεις για την χρησιμότητά τους είναι ακόμη ανεπαρκείς [3].

Διαταραχές του ελέγχου των παρορμήσεων

Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων (ΔΕΠ) και οι συναφείς διαταραχές αποτελούν μια ομάδα διαταραχών με κοινό χαρακτηριστικό την αδυναμία ελέγχου μιας εσωτερικής ώθησης (παρόρμησης) του

εαυτού για να προβεί σε συμπεριφορές, που μπορεί να είναι παράλογες ή βλαπτικές για τον ίδιο ή για τρίτους [26]. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, τις καταναγκαστικές αγορές, την υπερσεξουαλικότητα και την ανεξέλεγκτη υπερφαγία [27]. Επιπλέον, συναφείς διαταραχές αποτελούν η υπερβολική ασχολία με χόμπι, οι στερεοτυπικές συμπεριφορές (στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες, δίχως σκοπό συμπεριφορές) και το σύνδρομο ντοπαμινεργικής απορρύθμισης (dopamine dysregulation syndrome-DDS), στο οποίο παρατηρείται κατάχρηση φαρμακευτικών σκευασμάτων [27]. Θεωρούνται μη κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson και ο επιπολασμός τους κυμαίνεται από 3.5% ως και 43% [28]. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνισή τους, ωστόσο σημαντικότερος από όλους θεωρείται η χρήση αγωνιστών ντοπαμίνης [29]. Στην κλινική πράξη όμως έχουν συσχετιστεί σχεδόν με όλα τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της L-dopa, αλλήλα σε πολύ μικρότερα ποσοστά. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι το ανδρικό φύλο, η μικρότερη ηλικία, η μακρά διάρκεια της νόσου καθώς και η μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου [29].

Σημαντική θεωρείται η πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των ΔΕΠ. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους προαναφερθέντες παράγοντες, πριν τη χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη ενημέρωση τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές τους και να λαμβάνονται πρακτικά μέτρα όπως π.χ. η συμμόρφωση με την αγωγή, ο έλεγχος των δαπανών από τρίτο άτομο, η ελεγχόμενη πρόσβαση στο διαδίκτυο κ.ά. [30].

Η θεραπευτική προσέγγιση των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θεραπεία, την ψυχοθεραπεία και σε επιλεγμένες περιπτώσεις τη χειρουργική θεραπεία.

Φαρμακευτική θεραπεία

Η κυριότερη θεραπευτική παρέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς είναι η μείωση ή η διακοπή του αγωνιστή ντοπαμίνης. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να συμβεί πάντα εύκολα, κάτι που οφείλεται σε δύο λόγους: η πρώτη αιτία είναι ότι πολλοί ασθενείς ενδέχεται να βιώσουν επιδείνωση των κινητικών τους συμπτωμάτων. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (16% με 19%) μπορεί να εμφανίσει ένα σύνδρομο, που οφείλεται στην απόσυρση του φαρμάκου και ονομάζεται σύνδρομο απόσυρσης από αγωνιστή της ντοπαμίνης (Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome – DAWS). Τα συμπτώματά του περιλαμβάνουν κυρίως ψυχιατρικά συμπτώματα (άγχος, κρίσεις πανικού, αγοραφοβία, κατάθλιψη, δυσφορία, κόπωση, ευερεθιστότητα και αυτοκτονικό ιδεασμό) και εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (άηλη, εφιδρώσεις ναυτία-έμετο, ορθοστατική υπόταση) [31]. Προκει-

μένου να αποφευχθούν τα παραπάνω προβλήματα ακολουθούνται συγκεκριμένες στρατηγικές. Καταρχάς, η μείωση του αγωνιστή θα πρέπει να γίνεται σταδιακά και υπό συνεχή παρακολούθηση από τον θεράποντα. Παράλληλα, είναι δυνατή η χορήγηση αναστολέων της Μονοαμινο-οξειδάσης Β (ΜΑΟΒ) ή αναστολέων COMT ή η αύξηση των δόσεων της L-dopa, ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων [30]. Επίσης, μία άλλη προσέγγιση είναι η αλληλαγή σε άλλο αγωνιστή, ο οποίος παρουσιάζει μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης των διαταραχών. Σε μία μελέτη που έγινε σύγκριση της χρήσης αγωνιστών από του στόματος (πραμιπεξόλη, ροπινυρόλη), οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους D3 υποδοχείς και διαδερμικής χορήγησης (ροτιγοτίνη) βρέθηκε ότι στην πρώτη περίπτωση οι ασθενείς εμφάνισαν ΔΕΠ σε διπλάσιο ποσοστό [32].

Όσον αφορά την χρήση άλλων σκευασμάτων, σε μία μικρή τυχαίοποιημένη διπλή τυφή κλινική μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση αμανταδίνης (200mg/ημερησίως) είχε αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών [33]. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, όπου μάλιστα φάνηκε η χρήση της αμανταδίνης να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΔΕΠ, και για αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με επιφύλαξη [34]. Τέλος, υπάρχουν αναφορές για την χρήση νευροληπτικών, βενζοδιαζεπινών, ανταγωνιστών των οπιοειδών (Ναλτρεξόνη), αντικαταθλιπτικών (κυρίως SSRIs), αντιανδρογόνων και αντιεπιληπτικών χωρίς να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ωφελεί η χρήση τους [31]. Η MDS αναφέρει ότι η αμανταδίνη η ναλτρεξόνη έχουν ανεπαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα τους και ακόμα η κλινική εφαρμογή τους βρίσκεται υπό διερεύνηση [3].

Ψυχοθεραπεία

Στην περίπτωση που αποτύχουν οι παραπάνω παρεμβάσεις ή και παράλληλα με αυτές προτείνονται μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις και ειδικότερα η γνωστική και συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (από την MDS χαρακτηρίζεται ως *πιθανώς αποτελεσματική, ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη*) [3].

Χειρουργική θεραπεία

Ο εν τω βάθει ερεθισμός του εγκεφάλου (ιδιαίτως του υποθαλάμιου πυρήνα) έχει δοκιμαστεί για την αντιμετώπιση των ΔΕΠ με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα [30].

Διαταραχές του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση (ΟΥ) δηλαδή πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) τουλάχιστον κατά 20mg και της διαστολικής κατά 10 mg μέσα σε 3min

λήψης της όρθιας θέσης εμφανίζεται στο 25%-50% των ασθενών με NP [35-38]. Μόνο το 16% των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα από την υπόταση, όπως καρηβαρία, ζάλη, θάμβος όρασης ακόμα και απώλεια συνειδήσεως [10, 35, 36, 38]. Τα συμπτώματα όμως της ΟΥ μπορεί να μην είναι ειδικά (κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, να μιμούνται την off φάση, δύσπνοια, αυχεναλγία/ωμαλγία) και να μην τίθεται η διάγνωση της ΟΥ εάν δεν μετρηθεί η ΑΠ στη όρθια θέση [36, 37]. Η αντιμετώπιση της ΟΥ περιλαμβάνει δύο σκέλη: την μη-φαρμακολογική και την φαρμακολογική αντιμετώπιση [37].

Μη-φαρμακολογική αντιμετώπιση

Περιλαμβάνει: 1) αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν την υπόταση όπως διουρητικών, φαρμάκων που προκαλούν αγγειοδιαστολή, κεντρικώς δρώντες α-αγωνιστές, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και α-αποκλειστές, 2) έλεγχος για αναιμία και αντιμετώπιση της, 3) επειδή η L-dopa και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές προκαλούν μία σχετική πτώση της ΑΠ, χρειάζεται ρύθμιση της ντοπαμινεργικής αγωγής, 4) αύξηση πρόσληψης ύδατος (2-2.5 L/ημερησίως) και άλατος και αποφυγή καφεΐνης, αλκοόλ και ιδιαίτερα γλυκών ποτών/αναψυκτικών, 5) συχνά, μικρά γεύματα και αποφυγή μεγάλων γευμάτων με πολλούς υδατάνθρακες, 6) αποφυγή έκθεσης σε θερμό περιβάλλον που αυξάνει την θερμοκρασία του σώματος, 7) ανύψωση του πάνω μέρους του κρεβατιού κατά 30° με 45° μοίρες, 8) φυσική δραστηριότητα (καλύτερα σε καθιστική ή ύπτια θέση), 9) αντιρροπιστικοί χειρισμοί (αργό σήκωμα, σταύρωμα των ποδιών κ.λπ.) και 10) ειδικές κάλτσες μέχρι τη μέση που ασκούν πίεση τουλάχιστον 15-20 mmHg [10, 36-39]. Η λήψη περίπου 0.5L κρύου ύδατος ανεβάζει την ΑΠ πάνω από 20 mmHg που διαρκεί 1-2 ώρες (αυτή η στρατηγική μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από την έναρξη κάποιας δραστηριότητας) [37, 39].

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είτε αυξάνουν τον ενδοαγγειακό χώρο (φθοριοϋδροκορτιζόνη) είτε αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις (μιδοδρίνη και droxidopa) [10, 35-38, 40]. Η μιδοδρίνη είναι αγωνιστής των α1-αδρενεργικών υποδοχέων και προκαλεί αγγειοσύσπαση [35-37]. Έχει εγκριθεί η χορήγηση της για την ΟΥ από τον FDA [35-37]. Η δράση της αρχίζει σε 30-40 min, φτάνει το μέγιστο σε 1 ώρα και διαρκεί 2-3 ώρες. Χορηγείται τρεις φορές ημερησίως με μέγιστη δόση 10mg σε κάθε δόση, αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη 3-4 ώρες πριν από την νυχτερινή κατάκλιση [36, 37]. Η droxidopa (L-threo-3,4-dihydroxyphenyl-serine – L-DOPS) είναι ένα συνθετικό αμινοξύ που μετατρέπεται σε νορεπινεφρίνη στο σώμα, και έχει εγκριθεί από τον FDA για την θεραπεία της ΟΥ στην NP και στην Ατροφία Πολλήληλων Συστημάτων (MSA) [35-38]. Η δοσολογία δεν πρέπει να

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του ΑΝΣ της νόσου του Parkinson*

Σύμπτωμα	Φάρμακο	Χαρακτηρισμός αποτελεσματικότητας
Ορθοστατική υπόταση	Φθοριοϋδρο-κορτιζόνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	Μιδοδρίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	droxidopa	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
Ουροκυστικές διαταραχές	σολιφενασίνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
Στυτική δυσλειτουργία	σιλιδεναφιλίνη	κλινικά χρήσιμο
Δυσκοιλιότητα	μακρογόλη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	λιουβιπροστόνη	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
Σιελόρροια	glycopyrrolate	ενδεχομένως κλινικά χρήσιμο
	Αλλαντική τοξίνη τύπου A & B	κλινικά χρήσιμο

* Σύμφωνα με τις υποδείξεις της ειδικής επιτροπής της Movement Disorders Society [3].

υπερβαίνει τα 0.2 mg ημερησίως. Είναι χρήσιμη πριν και μετά την έναρξη της αγωγής με droxidopa η 24ωρη παρακολούθηση της ΑΠ. Η φθοριοϋδροκορτιζόνη είναι ένα συνθετικό αλτοκορτικοειδές, που αυξάνει την επαναρρόφηση του ύδατος και του νατρίου από τους νεφρούς και χρειάζεται 7-10 ημέρες για να φανεί η δράση της [35-37]. Πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της υποκαλσιαιμίας και του κινδύνου νεφροτοξικής βλάβης [36-37]. Όλα γενικά τα φάρμακα που αυξάνουν την ΟΥ έχουν τον κίνδυνο της αύξησης της ΑΠ στην ύπτια θέση για τον λόγο αυτό χρειάζεται συστηματική παρακολούθηση της ΑΠ.

Άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμασθεί για την ΟΥ είναι η πυριδοστιγμίνη, η δεσμο-πρεσσίνη, η υοχιμβίνη, η ινδομεθακίνη, η δομπεριδόνη και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (atomoxetine, amprelosetine για τις οποίες υπάρχουν μελέτες υπό εξέλιξη) [10, 33, 35]. Σύμφωνα με την MDS η droxidopa έχει θεωρηθεί *αποτελεσματική* (για μικρό χρονικό διάστημα) και *ενδεχομένως χρήσιμη*, ενώ για την μιδοδρίνη και την φθοριοϋδροκορτιζόνη δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους και θεωρούνται *ενδεχομένως χρήσιμες* [3] (Πίνακας 2).

Ουροκυστικές διαταραχές

Ουρολογικά συμπτώματα εμφανίζονται στο 27% - 85% των παρκινσονικών ασθενών [41]. Οι ασθενείς εμφανίζουν τόσο συμπτώματα αδυναμίας διατήρησης όγκου ούρων στην κύστη (επιτακτική ούρηση, νυκτουρία, συχνουρία και ακράτεια) λόγω υπεραντανακλαστικότητας του εξωστήρα, όσο και συμπτώματα διαταραχής της κένωσης της κύστης (δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, βραδεία και διακοπτόμενη ροή ούρων) λόγω υποδραστικότητας του εξωστήρα [35, 37, 41, 42]. Τα συμπτώματα από τη υπεραντακλαστικότητα του εξωστήρα είναι τα πιο συχνά (26% - 86%

των ασθενών). Προηγείται η νυκτουρία (57% - 86%), ακολουθεί η συχνουρία (32% - 71%) και τέλος η επιτακτική ούρηση (21% - 40%) [41]. Τα συμπτώματα από την διαταραχή κένωσης της κύστης εμφανίζονται στο 1.5% - 3.8% των ασθενών [41]. Η φάση ον συνήθως συνοδεύεται από βελτίωση της δυσκολίας κένωσης της κύστης αν και τα αποτελέσματα της ντοπαμινεργικής θεραπείας είναι αντικρουόμενα [43]. Η L-dopa και η απομορφίνη μπορούν να βελτιώσουν ή να επιδεινώσουν την επιτακτική ούρηση [43]. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση βελτιώνει την χωρητικότητα της κύστης αλλά δεν επηρεάζει την κένωση της κύστης [10, 43].

Πριν από την έναρξη φαρμακευτικών θεραπειών είναι απαραίτητο να γίνει μια μη φαρμακολογική προσέγγιση των διαταραχών της ούρησης: 1) έλεγχος για ροίμωξη ουροποιητικού συστήματος, παθήσεις προστάτου, παθήσεις του πνευλικού εδάφους στις γυναίκες, 2) αποφυγή λήψης καφέ και αλκοόλ και μείωση πρόσληψης υγρών μετά τις 6 το απόγευμα, 3) ανύψωση του πάνω μέρους του κρεβατιού 4) σε περιπτώσεις δυσκολίας κένωσης της κύστης, διακοπή φαρμάκων που προκαλούν ή επιδεινώνουν την κατακράτηση ούρων, όπως τα αντιχολινεργικά, η αμανταδίνη, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιψυχωσικά, τα μυοχαλαρωτικά και τα συμπαθομιμικά [10, 35, 42].

Φαρμακευτική αγωγή

Για την αντιμετώπιση της επιτακτικής ούρησης και γενικά της υπεραντακλαστικότητας του εξωστήρα χρησιμοποιούνται αντιμουσκαρινικά φάρμακα και η μιραβεγρόνη (αγωνιστής των β3-αδρενεργικών υποδοχέων) [10, 35, 37, 39, 40, 42]. Η οξυβουτίνη και η τολτεροδίνη επειδή διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έχουν αυξημένο κίνδυνο για παρενέργειες από το ΚΝΣ. Η δαριφενασίνη, η φεσοτερόδίνη και το τρόσπιο είναι εκλεκτικοί M3 μουσκαρινικοί αποκλειστές, διέρχονται σε μικρό βαθμό των αιματοεγκεφαλικό

φραγμό και δεν επιδεινώνουν συνήθως την γνωστική λειτουργία. Η σολιφενασίνη έχει την μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους M3 μουσκαρινικούς υποδοχείς από όλα τα αντιμουσκαρινικά φάρμακα. Μόνο η σολιφενασίνη (5-10mg ημερησίως) που μελετήθηκε (μία διπλή-τυφλή μελέτη) ειδικά σε ασθενείς με NP έδειξε βελτίωση της συχνουρίας [44]. Σύμφωνα με την MDS η σολιφενασίνη, παρόλο που δεν έχει επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας, μπορεί να θεωρηθεί *ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη* [3] (Πίνακας 2). Η μιραβεγρόνη, που άρχισε να χρησιμοποιείται πρόσφατα, δεν έχει τις παρενέργειες των αντιμουσκαρινικών φαρμάκων και σε μία μελέτη το 60% των ασθενών εμφάνισε βελτίωση της νυκτουρίας και της βαρύτητας της επιτακτικής ούρησης [45].

Άλλες παρεμβάσεις: Σε βαριές καταστάσεις ακράτειας δοκιμάζονται η διέγερση του ισχιακού νεύρου (posterior tibial nerve stimulation) και οι ενέσεις αλθατικής τοξίνης τύπου Α στον εξωστήρα μυ [10, 35, 39].

Για την δυσκοιλία ούρησης και την κατακράτηση ούρων δοκιμάζονται διάφοροι α1-αποκλειστές (αλφουζοσίνη, πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη, σιλοδοσίνη) οι οποίοι όμως μπορεί να επιδεινώσουν την ΟΥ [36, 42].

Για την νυκτουρία μπορεί να γίνει μία καλύτερη βραδυή ρύθμιση της ντοπαμινεργικής αγωγής και έχει δοκιμασθεί ενδορρινικό spray δεσμοπρεσσίνης (με ανεπαρκή δεδομένα) [10].

Σεξουαλικές διαταραχές

Σεξουαλικές διαταραχές εμφανίζονται στο 70%-75% των παρκινσονικών ασθενών [35]. Οι άνδρες ασθενείς εμφανίζουν στυτική δυσλειτουργία, αδυναμία εκσπερμάτισης και αδυναμία οργασμού. Στις γυναίκες αναφέρονται μειωμένη libido, ξηρότητα κόλπου και αδυναμία οργασμού [35]. Η μη φαρμακευτική προσέγγιση του προβλήματος στοχεύει στον αποκλεισμό άλλων αιτιών που μπορεί να προκαλούν στυτική δυσλειτουργία, όπως παθήσεις του προστάτη, κατάθλιψη, σακχαρώδης διαβήτης, παρενέργεια διαφόρων φαρμάκων (SSRIs, β-αποκλειστές, θειαζδικά διουρητικά, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης) [37, 42]. Οι αναστολείς της φωσφωδιαστεράσης -5 είναι η βασική θεραπεία για την στυτική δυσλειτουργία. Από αυτούς, η σιλδεναφίλη με ημιπερίοδο ζωής 4 ώρες βελτίωσε την στυτική δυσλειτουργία σε παρκινσονικούς ασθενείς σε δύο μικρές μελέτες [36, 42]. Η σιλδεναφίλη προτείνεται από την MDS ως *αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη* [3] (Πίνακας 2). Για τους άλλους αναστολείς της φωσφωδιαστεράσης -5 (ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη) δεν έχουν γίνει μελέτες στη ΝΠ. Όλα τα φάρμακα αυτά πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ΟΥ. Άλλες παρενέργειες της σιλδεναφίλης είναι κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, πριαπισμός και καρδιακή ανακοπή [10]. Υπάρχουν ανοιχτές αναφορές για τη βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας με υποδόρια

ένεση απομορφίνης ή χορήγηση της υπογλώσσια [10, 37, 46]. Σε βαριές καταστάσεις και όταν αποτύχει η θεραπεία με τα φάρμακα από το στόμα σπάνια μπορεί να γίνει ενδοπεϊκική έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών όπως προσταγλανδίνη E1 (αλπροσταδίνη) και παπαβερίνη [37, 42, 46]. Υπάρχουν επίσης συσκευές αντλίας κενού και χειρουργικές παρεμβάσεις [37].

Για τη μειωμένη libido στους άνδρες η ημερήσια υποδόρια χορήγηση ζέλης τεστοστερόνης βελτιώνει την κατάσταση [42, 46]. Τέλος στις γυναίκες με μειωμένο libido το φάρμακο φλιβανσερίνη, ένας κεντρικός δρών αγωνιστής/ανταγωνιστής της σεροτονίνης έδειξε καλά αποτελέσματα και έχει εγκριθεί από τον FDA αλλά δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακόμα στη ΝΠ [42].

Γαστρεντερικές διαταραχές

Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνές στην νόσο και ποικίλουν από σιελόρροια μέχρι διαταραχές της κινητικότητας του στομάχου, λεπτού και παχέος εντέρου.

Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα είναι από τα πιο συχνά μη κινητικά συμπτώματα και εμφανίζεται στο 80-90% των ασθενών [35, 47]. Η μειωμένη κίνηση του εντέρου εμφανίζεται στο 20%-80% των ασθενών και η δυσλειτουργία της απόδευσης στο 60% - 90% [39, 48]. Υπάρχει και ένα ποσοστό ασθενών γύρω στο 40% που έχουν και τις δύο διαταραχές. Η δυσκοιλιότητα είναι πρώιμο σύμπτωμα της νόσου, μπορεί να προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων μέχρι και 20 χρόνια και αυτός που έχει δυσκοιλιότητα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [39]. Η χρόνια δυσκοιλιότητα έχει επίπτωση στην ποιότητα ζωής και μειώνει την απορρόφηση των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων. Επιπρόσθετα τα ίδια τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη νόσο επιδεινώνουν την δυσκοιλιότητα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας χωρίζεται σε δύο κατηγορίες: 1) στην αντιμετώπιση της βραδείας διάβασης του περιεχομένου του παχέος εντέρου και 2) στην αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της απόδευσης. Η αντιμετώπιση βραδείας προώθησης του περιεχομένου του παχέος εντέρου ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα [10, 35, 37-39, 47, 48]: **Βήμα 1:** Αντιμετώπιση παραγόντων που επιδεινώνουν την δυσκοιλιότητα, π.χ. φάρμακα, μη ενυδάτωση, έλλειψη άσκησης. **Βήμα 2:** Τροποποίηση της διατροφής -λήψη ζυμωμένων προϊόντων γάλακτος με προβιοτικά (μία μελέτη έδειξε βελτίωση της δυσκοιλιότητας), αύξηση πρόσληψης φρούτων και λαχανικών, λήψη ψωμιών και δημητριακών υψηλής άλεσης. Η πρόσληψη προβιοτικών και πρεβιοτικών ινών συστήνεται από την MDS ως *αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη* [3]. Επιπλέον πρέπει να γίνεται ενυδάτωση, άσκηση και η σίτιση να γίνεται την ίδια ώρα της ημέρας. **Βήμα 3:** Χορήγηση καθαρτικών που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων

(ψύλλιο ή μεθυλκυτταρίνη) ή δρουν ωσμωτικά (πολυαιθυλενο-γλυκόλη, μαγνήσιο, λακτουλόζη). Το ψύλλιο σε μία μελέτη σε παρκινσονικούς ασθενείς αύξησε την κινητικότητα του παχέος εντέρου και σε δύο άλλες μελέτες ο συνδυασμός διατροφής πλούσιας σε αδιάλυτες ίνες μαζί με ψύλλιο 5mg δύο φορές την ημέρα είχε καλά αποτελέσματα [35]. Η πολυαιθυλενογλυκόλη –μακρογόλη– βελτίωσε σημαντικά τις κινήσεις του εντέρου και θεωρείται από την MDS[3] *πιθανώς αποτελεσματική και ενδεχομένως χρήσιμη* (Πίνακας 2). **Βήμα 4:** Χορήγηση καθαρτικών που διεγείρουν την εντερική κινητικότητα (βικασοδόλη, πικοθειϊκό νάτριο, σέννα). Πρέπει να χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα σε συγκεκριμένους ασθενείς [10]. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση με αυτήν την αγωγή προχωρούμε στο **Βήμα 5** που είναι η χορήγηση φαρμάκων που ενεργοποιούν τους διαύλους χλωρίου του εντερικού αυλού ή αγωνιστές σεροτονίνης. Η λουβιπροστόνη που δρα στους διαύλους χλωρίου τύπου2 έχει δοκιμασθεί σε μία μελέτη 52 παρκινσονικών ασθενών με καλά αποτελέσματα. Η MDS [3] χαρακτηρίζει το φάρμακο *πιθανώς αποτελεσματικό και ενδεχομένως χρήσιμο* (Πίνακας 2). Η λινακλιτιδίνη και plicanatide που είναι αγωνιστές της γουανιλικής κυκλάσης C παρόλο που χρησιμοποιούνται στην χρόνια δυσκοιλιότητα δεν έχουν δοκιμασθεί στη ΝΡ. Πολλά άλλα φάρμακα, prucalopride και mosapride (αγωνιστές των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5-HT₄), eloxibat (αναστολέας μεταφοράς χολικών οξέων στο ειλεό) και relamorelin (κεντρικός δρών αγωνιστής των υποδοχέων γκρελίνης) βρίσκονται σε φάση κλινικών μελετών [35, 37]. Πρόσφατα τελείωσε μία μελέτη φάσης II με καλά αποτελέσματα στην αύξηση των κινήσεων του εντέρου με το φάρμακο ENT-1 (kenterin) που είναι συνθετικό παράγωγο της σκουαλαμίνης η οποία εκτοπίζει την α-συνουκλίνη από τις μεμβράνες που είναι συνδεδεμένη, καταστέλλοντας την μετατροπή μονομερών της α-συνουκλίνης σε ολιγομερή [35]. Για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της απόδευσης χρησιμοποιούνται η βιοανάδραση (βελτίωση 25% - 30% ασθενών με χρόνια δυσκοιλιότητα, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες για την ΝΡ), και οι ενέσεις αλλαντικής τοξίνης στον εξωτερικό σφιγκτήρα του πρωκτού και στον ηβοορθικό μύ (2 μελέτες με έγχυση του φαρμάκου μόνο μία φορά, οπότε δεν γνωρίζουμε το αποτέλεσμα στην χρόνια χρήση) [35,39,47,48]. Σε δύο μικρές μελέτες δοκιμάστηκαν η υποδόρια χορήγηση απομορφίνης και η χορήγηση L-dopa με καλά αποτελέσματα, αλλά δεν έχουν γίνει περαιτέρω κλινικές μελέτες, όπως και με την δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης L-dopa [35,39,43,47,48].

Σιελόρροια

Η σιελόρροια εμφανίζεται στο 10% - 81% των ασθενών και προκαλεί δυσκολία στην ομιλία, στη σίτιση και αμνηχανία στις κοινωνικές εκδηλώσεις [47, 48]. Μία πρώτη σύσταση για την αντιμετώπιση της

σιελόρροιας είναι η μείωση τσίχλας ή σκληρής καραμέλας και γενικά συμπεριφορική τροποποίηση ώστε να γίνει η κατάποση εκούσια κίνηση [37, 39, 47, 48]. Τα άλλα μέτρα που εφαρμόζονται αποβλέπουν στην μείωση της παραγωγής σιέλου. Για την αντιμετώπιση της σιελόρροιας χρησιμοποιούνται η τοπική χορήγηση αντιχολινεργικών (1 σταγόνα υπογλώσσια 1% οφθαλμικού διαλύματος ατροπίνης ή ιπρατρόπιο spray), από το στόμα η glycopyrrrolate, που δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αλλά έχει παρενέργειες την κατακράτηση ούρων, την δυσκοιλιότητα και το θάμβος όρασης, και οι ενέσεις αλλαντικής τοξίνης A και B στους σιελογόνους αδένες [35, 39, 47-49].

Η MDS(Πίνακας 2) προτείνει τις ενέσεις αλλαντικής τοξίνης A και B ως *αποτελεσματικές και κλινικά χρήσιμες*, τη glycopyrrrolate ως *αποτελεσματική και ενδεχομένως χρήσιμη*, ενώ το ιπρατρόπιο spray ακόμα βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Γαστροπάρεση

Εμφανίζεται στο 70% - 100% των ασθενών αν και όλοι δεν παρουσιάζουν συμπτώματα [49]. Η καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου προκαλεί ναυτία, εμέτους, πρόωρο κορεσμό, κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους [37, 39, 48]. Επιπρόσθετα η γαστροπάρεση είναι υπεύθυνη για την μη σταθερή απάντηση στην L-dopa, για την καθυστερημένη απάντηση στο φάρμακο και για την αποτυχία απάντησης κάποιας δόσης [39, 48]. Για την αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας της γαστροπάρεσης αρχικά θα πρέπει να τροποποιηθεί η διατροφή, με μικρά συχνά γεύματα με χαμηλή περιεκτικότητα λίπους. Τα φάρμακα που χορηγούνται για την γαστροπάρεση περιλαμβάνουν αποκλειστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, αγωνιστές των υποδοχέων μοτιλίνης και αγωνιστές σεροτονίνης [37-39, 47-49]. Κανένα όμως από αυτά τα φάρμακα δεν έχει μελετηθεί για την ΝΡ[37]. Από τους αποκλειστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων η μετοκλοπραμίδη και η ιτοπρίδη δεν χορηγούνται λόγω της επιδείνωσης του παρκινσονισμού και της ΟΥ. Η δομπεριδόνη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και θεωρείται από την MDS *πιθανώς αποτελεσματική και ενδεχόμενα χρήσιμη*. Προσοχή θέλει η χορήγηση της γιατί μπορεί να κάνει παράταση του QT. Από τους αγωνιστές των υποδοχέων μοτιλίνης η αζιθρομυκίνη έχει λιγότερες παρενέργειες από την ερυθρομυκίνη αλλά μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT και αρρυθμίες. Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι εκλεκτικοί αγωνιστές σεροτονίνης (μοσαπρίδη, προυκαλοπρίδη), μουςκαρινικοί αγωνιστές (βεδανεξόλη), ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων (νιζατιδίνη), αγωνιστές των υποδοχέων γρελίνης, αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (πυριδοστιγμίνη) και ενέσεις αλλαντικής τοξίνης [37-39, 47-49]. Σε μία μελέτη η εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμίου πυρήνα βελτίωσε την κένωση του στομάχου [50].

Άλλες γαστρεντερικές διαταραχές

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Περίπου 1/3 των παρκινσονικών ασθενών έχουν προσβληθεί από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού [47]. Η λοίμωξη αυτή έχει σαν συνέπεια την καθυστέρηση στην έναρξη δράσης της L-dopa και την μειωμένη δράση της, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να έχουν επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων τους και των διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ελικοβακτηριδίου γίνεται με συνδυασμό αντιβιοτικών (αμοξικιλίνη, κλαριθρομυσίνη) για 10-14 ημέρες. Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου συνδυάζεται με βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων και των κινητικών διακυμάνσεων [47, 49]. Σύμφωνα δε με μία διπλή τυφή μελέτη η βελτίωση των συμπτωμάτων ήταν μεγαλύτερη μετά τους 3 μήνες από την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου [49].

Υπερβολική ανάπτυξη μικροβίων στο λεπτό έντερο

Ο επιπολασμός της υπερβολικής ανάπτυξης μικροβίων στο λεπτό έντερο σε παρκινσονικούς ασθενείς κυμαίνεται από 25% - 50% [47]. Αυτή η υπερβολική ανάπτυξη εκτός των γαστρεντερικών συμπτωμάτων που προκαλεί, συνδυάζεται με κινητικές διακυμάνσεις [47, 49]. Η εκρίζωση των μικροβίων με αντιβιοτικά (ριφαξιμίνη), επιφέρει βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας. Παρατηρείται στο 43% των ασθενών υποτροπή της παθολογικής διεργασίας μετά 6 μήνες [47, 49].

Διαταραχές του ύπνου και της εγρήγορσης

Οι διαταραχές του ύπνου είναι από τις συχνότερες μη κινητικές εκδηλώσεις της ΝΠ, με συχνότητα που κυμαίνεται από 40% - 98% [51, 52]. Πρόκειται για ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, που περιλαμβάνει: αϋπνία, συμπεριφορική διαταραχή του ύπνου REM, σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων, περιοδικές κινήσεις κάτω άκρων στον ύπνο, υπνική άπνοια, παραϋπνίες του μη-REM ύπνου, υπερβολική ημερήσια υπνηλία και υπνικές προσβολές [53, 54]. Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να εμφανισθούν πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου, στα αρχικά, αργά και στα προχωρημένα στάδια, σε ασθενείς χωρίς αγωγή, αργά και υπό αγωγή [1, 55]. Η αϋπνία, η οποία εκδηλώνεται ως δυσχέρεια στην έναρξη του ύπνου, δυσκολία διατήρησης του ύπνου και πρώιμη πρωινή αφύπνιση είναι η πιο συχνή διαταραχή του ύπνου στη ΝΠ και παρατηρείται στο 88% των ασθενών [53, 54]. Η αιτιολογία των διαταραχών του ύπνου στη ΝΠ είναι πολύ-παραγοντική. Σημαντικοί παράγοντες, που συμβάλλουν στη διαταραχή του ύπνου είναι η επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων τη νύχτα, ορισμένα μη κινητικά συμπτώματα (νυκτουρία, κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή γνωστικών λειτουργιών, ψυχωσικές εκδηλώσεις), τα

αντιπαρκινσονικά φάρμακα και η συνύπαρξη υπνικής άπνοιας [3]. Δεν θα πρέπει όμως να παραγνωρίζεται ο σημαντικός ρόλος της εκφύλισης των ζωτικής σημασίας εγκεφαλικών κέντρων ελέγχου του καρδιακού ρυθμού και του ύπνου, όπως ο υποθάλαμος, ο υπομέλας τόπος, οι πυρήνες της ραφής κ.ά. που είναι συνυφασμένη με τη ΝΠ [56].

Η θεραπευτική προσέγγιση των διαταραχών του ύπνου στη ΝΠ αρχίζει με ένα λεπτομερές ιστορικό από τον ασθενή και τον/την σύντροφο του, ώστε να ανιχνευθούν τα επιμέρους χαρακτηριστικά της διαταραχής του ύπνου [3, 57]. Η χρήση ημερολογίου ύπνου και ειδικού ερωτηματολογίου π.χ. Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2), της κλίμακας ημερήσιας υπνηλίας Epworth κ.λπ., μπορεί να βοηθήσει στη καλύτερη αξιολόγηση του παρκινσονικού ασθενούς [58]. Όταν κρίνεται αναγκαίο ο ασθενής παραπέμπεται σε κέντρο μελέτης διαταραχών του ύπνου για πολυ-υπνογραφική αξιολόγηση. Η ενημέρωση του ασθενούς και της οικογένειάς του σχετικά με τους κανόνες της σωστής υγιεινής του ύπνου είναι σημαντική. Θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια βελτιστοποίησης της αντιπαρκινσονικής αγωγής, ώστε να έχουμε καλό έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων στη διάρκεια της νύχτας. Επίσης θα πρέπει να γίνει προσπάθεια θεραπευτικής αντιμετώπισης των μη κινητικών συμπτωμάτων, που μπορεί να συμβάλλουν στη αϋπνία. Αν αυτές οι προσεγγίσεις αποτύχουν, τότε θα στραφούμε στη χρήση εξειδικευμένης αγωγής [3, 57].

Η ειδική επιτροπή μελέτης της MDS, αρμόδια για τη θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων της ΝΠ, με χρήση μεθόδων τεκμηριωμένης ιατρικής, προτείνει τα εξής για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και των υπνικών προσβολών των παρκινσονικών ασθενών [3]:

A) Για την αντιμετώπιση της αϋπνίας αξιολογήθηκαν διάφορα ντοπαμινεργικά φάρμακα (λεβοντόπα και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές). Από αυτά η ροτιγοτίνη χαρακτηρίζεται ως *πιθανώς αποτελεσματική* και *ενδεχόμενα χρήσιμη*. Το υπνωτικό εσζοπικλόνη, ένα εναντιομερές της ζοπικλόνης, προτείνεται ως ενδεχόμενα χρήσιμο, με βάση τις δυνατότητες του φαρμάκου, να βελτιώνει σφαιρικά τις παραμέτρους του ύπνου, όμως για την αποτελεσματικότητα του δεν υπάρχουν ακόμη επαρκείς αποδείξεις [3]. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η ζοπικλόνη. Σύμφωνα με τις επίσημες ενδείξεις η ζοπικλόνη σε δόση 7.5 mg, πριν την κατάκλιση, συνιστάται μόνο για βραχύχρονη χορήγηση, που δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Σε ηλικιωμένους η δόση θα πρέπει να είναι στο ήμισυ και η διάρκεια χορήγησης μικρότερη [59]. Θα πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη και τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την ψυχική σφαίρα και τον αυξημένο κίνδυνο για πτώσεις στους ηλικιωμένους ασθενείς [60]. Η μελατονίνη σε δόση 3-5 mg, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της αϋπνίας στη ΝΠ, χαρακτηρίζεται από την ειδική

επιτροπή της MDS ως ενδεχόμενα χρήσιμο φάρμακο, λόγω του γεγονότος ότι έχει επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αϋπνίας σε άτομα άνω των 55 ετών, και του ασφαλούς της προφίλ [3].

Β) Σε περιπτώσεις υπνικής άπνοιας η θεραπεία με συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP) χαρακτηρίζεται ως *πιθανώς αποτελεσματική* και *ενδεχόμενα χρήσιμη*. Η χρήση της συσκευής βελτιώνει τον ύπνο και μειώνει την ημερήσια υπνηλία [3].

Γ) Σε περιπτώσεις παρκινσονικών με συμπεριφορική διαταραχή του ύπνου REM συνιστάται πριν γίνει κάποια θεραπευτική παρέμβαση, να εξαλειφθούν πρώτα άλλοι παράγοντες, όπως αντικαταθλιπτικά φάρμακα (SSRIs, SNRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) κ.ά., που είναι γνωστό ότι επιβαρύνουν τη διαταραχή [3]. Δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες να αναδεικνύουν μια θεραπεία ως αποτελεσματική για τη συμπεριφορική διαταραχή του ύπνου REM [3, 61]. Η επιτροπή της MDS με βάση βιβλιογραφικά στοιχεία αναφέρει ότι είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν η κλοναζεπάμη και η μελατονίνη, ξεχωριστά ή σε συνδυασμό. Όσον αφορά την κλοναζεπάμη, θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι δεν ενδείκνυται σε άτομα με υπνική άπνοια [3, 62].

Δ) Στις περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενης ημερήσιας υπνηλίας ή υπνικών προσβολών μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικού φαρμάκου ή αύξηση της δόσης του, συστήνεται αλλαγή θεραπείας ή μείωση της δόσης στο ανεκτό επίπεδο. Αν η ημερήσια υπνηλία σχετίζεται με αϋπνία ή κατάθλιψη η αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών είναι η καλύτερη προσέγγιση στο πρόβλημα [3]. Το φάρμακο μοδαφινίλη, το οποίο έχει επίσημη ένδειξη για τη ναρκοληψία, βρέθηκε σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ότι έχει πιθανώς χρησιμότητα στην αντιμετώπιση της ημερήσιας υπνηλίας και των υπνικών προσβολών. Με βάση τα ευρήματα αυτά, η ειδική επιτροπή της MDS προτείνει τη μοδαφινίλη ως *ενδεχόμενα χρήσιμη* θεραπεία για τις παραπάνω διαταραχές της εγρήγορσης [3].

Μια άλλη ουσία που μελετήθηκε στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ημερήσιας υπνηλίας στη ΝΡ είναι η καφεΐνη. Επειδή σε μια υψηλού επιπέδου μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης καφεΐνης στην ημερήσια υπνηλία των παρκινσονικών, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά [63], η ειδική επιτροπή της MDS θεωρεί ότι η θεραπευτική δυνατότητα της καφεΐνης για το σκοπό αυτό είναι προς το παρόν υπό διερεύνηση [3]. Όμως λόγω της ευρείας διάδοσης της χρήσης της καφεΐνης και του καλού προφίλ ασφάλειας, αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τους παρκινσονικούς ασθενείς στην προσπάθεια βελτίωσης της ημερήσιας υπνηλίας [3].

Κόπωση

Η κόπωση είναι συχνό μη κινητικό σύμπτωμα με επιπολασμό στο 33%-58% των ασθενών [64, 65]. Επι-

πλέον σε μία μελέτη 1/3 των ασθενών χαρακτήριζαν την κόπωση σαν το σύμπτωμα που τους προκαλούσε την μεγαλύτερη αναπηρία [64]. Η παθοφυσιολογία της κόπωσης είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, για αυτόν τον λόγο υπάρχουν μεγάλες δυσκολίες στην θεραπευτική αντιμετώπισή της [64, 66]. Αρχικά θα πρέπει να αντιμετωπισθούν παράγοντες που μπορεί να επιδεινώνουν την κόπωση, όπως κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, απάθεια, αναιμία και πόνος [67]. Τόσο για την φαρμακευτική όσο και την μη φαρμακευτική θεραπεία της κόπωσης δεν υπάρχουν αρκετές αξιόπιστες μελέτες. Στη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κόπωσης περιλαμβάνονται η άσκηση, η συμπεριφορική θεραπεία και ο βελονισμός. Η ρασαγιλίνη σε μία μελέτη βελτίωσε την φυσική κόπωση στους παρκινσονικούς ασθενείς [3]. Επίσης μικρή βελτίωση φάνηκε με την μοδαφινίλη και την δοξαμίνη σε μελέτες που δεν ήταν αξιόπιστες [67, 68]. Η ειδική επιτροπή MDS προτείνει την ρασαγιλίνη σαν *αποτελεσματική* και *ενδεχομένως χρήσιμη*, ενώ για την μεθυλφαινιδάτη, την μοδαφινίλη και τον βελονισμό αναφέρει ότι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή και υπό διερεύνηση [3].

Τα μη κινητικά συμπτώματα της ΝΡ είναι πολυάριθμα και πολλές φορές δεν γίνονται αντιληπτά από το γιατρό στην πρώτη εκτίμηση του ασθενούς. Η θεραπευτική τους αντιμετώπιση δεν είναι πάντα εφικτή με σημαντική επιτυχία και πολλές προτεινόμενες από τη βιβλιογραφία θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν στηρίζονται σε τεκμηριωμένα δεδομένα. Χρειάζονται ακόμη πολλές προσπάθειες για την αξιολόγηση των ήδη υπαρχόντων θεραπευτικών μέσων, αλλά και για την ανακάλυψη και τεκμηρίωση νέων.

Βιβλιογραφία

1. Chaudhuri CR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:717-723.
2. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
3. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox S, Katzenschlager R, Lloret S et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease: an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-198.
4. Timmer M, van Beek M, Bloem B, Esselink R. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2017;15:359-368.
5. Weintraub D, Mamikonyan E. The neuropsychiatry of Parkinson disease: a perfect storm. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27:998-1018.

6. Mueller C, Rijkumar A, Wan Y, Velayudhan, Ffytche D, Chaudhuri KR, Aarsland D. Assessment and management of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2018;32:621-635.
7. Nagy A, Schrag A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2019;126:889-896.
8. Ffytche D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:81-95.
9. Ravina B, Marder K, Fernandez H, Freidman J, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH Work group. *Mov Disorder* 2007;22:1061-1068.
10. Ferreira J, Katzenschlager R, Bloem B, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2013;20:5-15.
11. Han JW, Ahn YD, Kim W, Shin CM, Jeong SJ, Song YS et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.* 2018 Nov 19;33(47):e300.
12. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disor.* 2011 ; 26:1814-24.
13. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand B, Weintraub D, Petersen R et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
14. Baschi R, Restivo V, Nicoletti A, Cicero CE, Luca A, Recca D, et al. Mild Behavioral Impairment in Parkinson's Disease: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PACOS). *J Alzheimers Dis.* 2019;68:1603-1610.
15. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord* 2020;35:45-54.
16. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844.
17. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Gekus R, Schmand B, Dalymple-Alford J et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2017;32:1056-1065.
18. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ;22:1689-707.
19. Aarsland D1, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005 ;20:1255-63.
20. Szeto JYY, Walton CC, Rizos A, Martinez-Martin P, Halliday GM, Naismith SL et al. Dementia in long-term Parkinson's disease patients: a multicentre retrospective study. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6:2.
21. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 ;66:996-1002.
22. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26, Suppl 3:S42-80.
23. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees A, Schumann G et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27: 1230-1238.
24. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2014 ;37:9-16.
25. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Gentile G, Giglio M, Schifano R, et al. Double-blind randomized trial of tDCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. *Brain Stim* 2015;8:1223-1225.
26. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, 4th ed., text revision. edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
27. Weintraub D, Claassen DO: Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017, 133:679-717.
28. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P et al: Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018, 91(3):e189-e201.
29. Latella D, Maggio MG, Maresca G, Saporoso AF, Le Cause M, Manuli A et al: Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci* 2019, 398:101-106.
30. Zhang S, Dissanayaka NN, Dawson A, O'Sullivan JD, Mosley P, Hall W et al: Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr* 2016, 28(10):1597-1614.

31. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, Brothie JM, Ray Chaudhuri K, Brown RG et al: Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord* 2015, 30(2):150-159.
32. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P et al: Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, 85(8):840-844.
33. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M: Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010, 68(3):400-404.
34. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al: Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010, 68(6):963-968.
35. Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25:37-47.
36. Palma JA, Kaufmann O. Orthostatic Hypotension in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med* 2020;36:53-67.
37. Palma JA, Kaufmann O. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33:372-390.
38. Mendoza-Velázquez J, Flores-Vázquez J, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz A, Be Illegens BM, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in α-Synucleinopathies. *Front Neurol* 2019;10:363.
39. Pfeiffer R. Management of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2017;37:176-185.
40. Zesiewicz T, Sullivan K, Arnulf I, Chaudhuri K, Morgan J, Gronseth G et al. Practice Parameters: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931.
41. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;35:8-16.
42. Margolesky J, Betté S, Singer C. Management of Urologic and Sexual Dysfunction in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med* 2020;36:69-80.
43. Chaudhuri K, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-474.
44. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, Salemi JL, Shaw JD, Sullivan KL; Non-Motor Working Group of the Parkinson Study Group (PSG). Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May;21(5):514-20.
45. Peyronnet B, Vulture G, Palma J, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: a retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;57:22-6.
46. Bronner G, Vodusek D. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:375-383.
47. Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;39:17-26.
48. Pfeiffer R. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:54.
49. Fasano A, Visanji N, Liu L, Lang A, Pfeiffer R. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:625-639.
50. Arai E, Arai M, Uchiyama T, Higuchi Y, Aoyagi K, Yamanaka Y et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1478-85.
51. Peeraully T, Yong M-H, Chokroverty S, Tan E-K. Sleep and Parkinson's disease: a review of case control polysomnographic studies. *Mov Disord* 2012;27:1729-1737.
52. Gros P, Videnovic A. Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 ;36:119-130.
53. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Supl 1): S117-S122.
54. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev* 2017;35:33-50.
55. Al-Qassabi A, Fereshtehnejad S-M, Postuma RB. Sleep disturbances in the prodromal stage of Parkinson disease. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:22.
56. Yousaf T, Pagano G, Wilson H, Politis M. Neuroimaging of Sleep Disturbances in Movement Disorders. *Front Neurol*. 2018 Sep 11;9:767.
57. Baumann CR. Sleep-wake and circadian disturbances in Parkinson disease: a short clinical guide. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 ;126:863-869.
58. Kurtis MM, Balestrino R, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Martinez-Martin P. A Review of Scales to Evaluate Sleep Disturbances in Movement Disorders. *Front Neurol*. 2018 May29;9:369.
59. ΕΟΦ. Εθνικό συνταγολόγιο 2007, σελ. 197.
60. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. 2013;9:155-62.
61. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo

- A, Luppi PH, Plazzi G et al..REM sleep behaviour disorder.Nat Rev Dis Primers. 2018 ;4:19.
62. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2017;32:645-658.
63. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Parkinson Relat Disord* 2016;27:25-34.
64. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disord* 2018;33:1712-1723.
65. Elbers R, Berendse H, Kwakkel G. Treatment of fatigue in Parkinson disease. *JAMA* 2016;315:2340-2341.
66. Kluger B, Herlofson K, Chou K, Lou J-S, Goetz C, Lang A et al. Parkinson's disease-related fatigue: a case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord* 2016;31:625-631.
67. Herlofson K, Kluger B. Fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017;374:38-41.
68. Elbers R, Verhoef J, van Wegen E, Berendse H, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015,10.CD010925.