

ΟΙ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Χρίστος Χ. Λιάπης, MD, MSc, PhD

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Κέντρο Θεραπείας εξαρτημένων ατόμων, Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας (Ε.Ε.Δ.Υ.)

Περίληψη

Οι νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές, που συνεκδηλώνονται με τα κινητικά συμπτώματα των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει να τυγχάνουν της ανάλογης προσοχής στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση του πολύμορφου αυτού νοσολογικού φάσματος, δεδομένης της αθροιστικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και της αμφίδρομης σχέσης αμοιβαίας επιδείνωσης στη διαδρομή και την πρόγνωση των αταξικών εκδηλώσεων και των συνοδών νευρο-γνωστικών και συναισθηματικών διαταραχών που εμφανίζονται είτε ως απάντηση στην κινητική αναπηρία, είτε ως επιστέγασμα ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Οι γνωστικο-συναισθηματικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές νόσους ή ακόμη και να αποτελούν κυρίαρχη κλινική τους εκδήλωση, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση και την κλινική διαχείριση ασθενών με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Σημαντικός είναι και ο διαγνωστικός ρόλος των νοητικών διαταραχών και των παθολογικών ψυχικών εκδηλώσεων, ως πρώιμων συμπτωμάτων που εμφανίζονται πριν από την κινητική παθολογική σημειολογία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, όπως συμβαίνει και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Η αναζήτηση συσχέτισης συγκεκριμένων νοητικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών με επιμέρους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών, ανοίγει τον ορίζοντα εντόπισης κλινικών ενδοφαινοτύπων του μεγάλου αυτού διαγνωστικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής - αταξικής παθολογίας και της αντιστοίχισής τους με συγκεκριμένους γενετικούς τύπους και μεταλλάξεις που ίσως ενέχονται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διεργασίες. Παρά τις περιορισμένες θεραπευτικές μας δυνατότητες, υπάρχουν κλινικές και πειραματικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ορισμένους τύπους των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, καθώς, τα μη κινητικά (νευρο-γνωστικά και συναισθηματικά) χαρακτηριστικά της εκδήλωσής τους, μπορεί να συμβάλουν στην πρόγνωση αυτών των διαταραχών και στην επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών εξίσου με την κινητική αναπηρία.

Λέξεις ευρετηρίου: παρεγκεφαλιδικές αταξίες, κατάθλιψη, γνωσιακές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές, ADCA, ARCA, SCA

CEREBELLAR ATAXIAS FROM NEUROCOGNITIVE AND PSYCHIATRIC PERSPECTIVE. CLINICAL CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH

Christos Ch. Liapis, MD, MSc, PhD

University of West Attica, Therapy Center for Dependent Individuals, Committee of Public Health Experts (EEDY)

Abstract

Cognitive and affective disorders have been increasingly diagnosed in neurodegenerative diseases, like cerebellar ataxias, often resulting in poor quality of life, since they share a bilateral relationship of mutual aggravation. Comorbid depression in patients with cerebellar ataxias might be a response to progressive motor disability, or represent the outcome of a common, underlying pathophysiological mechanism. In patients with SCA3 (Spinocerebellar Ataxia type 3), depressive symptoms are mainly linked with physical impairment due to disease progression, while in other types of SCA, depression might be considered as a pathophysiological part of the neurodegenerative process, regardless of the ataxic deterioration rate. In ARCA - 1 (Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia type-1), non-motor demonstrations of cerebellar

pathology do not include clinical significant depression, but rather cognitive deficits. Administration of citalopram has delivered significant beneficial effects on the motor phenotype, in animal models of SCA3. Buspirone treatment showed symptomatic improvement in patients with OPCA (olivopontocerebellar atrophy), as well as in patients with Cortical Cerebellar Atrophy and in patients with SCA3. Therapeutic results have been obtained with L-5-HTP (5-hydroxy-L-tryptophan), a precursor of serotonin, in several conditions presenting cerebellar ataxia, even though OPCA has been proven treatment resistant to this therapeutic approach. High dose piracetam infusion has been proven effective in reducing the disability of ADCA (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia) patients by improving their gait ataxia. Donepezil might have therapeutic properties in ameliorating symptoms in CCAS (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome), while memantine has demonstrated therapeutic effects in patients with Friedreich's ataxia and ARCA (as far as visual and oculomotor deficits are concerned) and FXTAS [Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndromes] (regarding verbal memory impairment). Promising results have also been reported by memantine administration in animal models of SCA1. Improvement in neuropsychiatric symptoms in FTXTA has been achieved through combined administration of memantine and venlafaxine and the same applies for donepezil-venlafaxine concomitant administration. Rivastigmin had no therapeutic contribution in the ataxic gait of SCA3 patients who only demonstrated coordination abilities improvement. Cognitive and affective disorders, might be overlapped or even clinically surmounted by motor symptoms of cerebellar ataxias, and therefore should receive the appropriate attention in the holistic therapeutic approach of the multifaceted spectrum of cerebellar pathology. Clinical doctors should aim at the improvement of patient's quality of life, taking in consideration the reciprocal relationship of mutual deterioration that governs the course and prognosis of ataxic manifestations as well as concomitant neurocognitive deficits and emotional disorders.

Key words: cerebellar ataxias, depression, cognitive disorders

Εισαγωγή

Οι διαταραχές του συναισθήματος και των νοητικών λειτουργιών αναγνωρίζονται με αυξανόμενους ρυθμούς, τα τελευταία χρόνια, στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές και συχνά συμβάλλουν στη μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [1, 2, 3].

Στις νευροεκφυλιστικές αυτές διαταραχές ανήκουν και οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό κλινικών οντοτήτων, με ποικίλο γενετικό και παθοφυσιολογικό υπόβαθρο [4]. Η συμβολή της παρεγκεφαλίδας σε μη κινητικές λειτουργίες έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες, τόσο σε ανθρώπους και πειραματόζωα, όσο και από πλειάδα νευροαπεικονιστικών ευρημάτων [5]. Το 1998 οι Schmahmann και Sherman περιέγραψαν το παρεγκεφαλιδικό γνωστικο-συναισθηματικό σύνδρομο (cerebellar cognitive affective syndrome – CCAS), το οποίο περιλαμβάνει ελλείμματα στις εκτελεστικές, τις οπτικοχωρικές και τις γλωσσικές ικανότητες, με συνοδές συναισθηματικές διαταραχές [6, 7]. Οι τελευταίες ποικίλουν από τη συναισθηματική άμβλυση και την κατάθλιψη, έως την άρση αναστολών και τις ψυχωτικές εκδηλώσεις. Οι γνωστικές και συναισθηματικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές νόσους ή να αποτελούν την κυρίαρχη κλινική τους εκδήλωση, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση και την κλινική διαχείριση ασθενών με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία [7]. Σημαντικός είναι και ο διαγνωστικός ρόλος των νοητικών διαταραχών

και των παθολογικών εκδηλώσεων από την ψυχική σφαίρα, ως πρώιμων συμπτωμάτων που εμφανίζονται πριν από την κινητική παθολογική σημειολογία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, όπως συμβαίνει και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Στη νόσο του Parkinson (PD), για παράδειγμα, η οποία είναι μια χαρακτηριστική νευροεκφυλιστική οντότητα η οποία παρέμενε διαγνωστικώς ταυτισμένη, σχεδόν αποκλειστικά, για χρόνια, με τις κινητικές εκδηλώσεις αυτής, ο επιπολασμός των μη κινητικών συμπτωμάτων που μπορεί να τη συνοδεύουν, σε αρκετές μελέτες, δείχνει να ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι 98,6%, αλλά, συχνά, αυτά, περνούν απαρατήρητα και παραμένουν αδιάγνωστα, καλυπτόμενα από τα κινητικά συμπτώματα [2]. Διαταραχές συμπεριφοράς του ύπνου REM, αυτονομικές δυσλειτουργίες, κατάθλιψη και γνωστική έκπτωση αναφέρονται ως πρόδρομα σημεία τόσο της νόσου του Parkinson, όσο και των νωτιαροπαρεγκεφαλιδικών αταξιών (SCA – spinocerebellar ataxias), καθώς και άλλων νευροεκφυλιστικών διεργασιών, ανοίγοντας νέες προοπτικές έγκαιρης διάγνωσης, εάν ο κλινικός ιατρός είναι ευαισθητοποιημένος για την έγκαιρη εντόπισή τους [8, 9]. Η αναζήτηση της συσχέτισης συγκεκριμένων νοητικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών με επιμέρους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών ανοίγει επίσης τον ορίζοντα εντόπισης κλινικών ενδοφαινοτύπων του ευρέως αυτού διαγνωστικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής - αταξικής παθολογίας και της αντιστοίχισής τους με

συγκεκριμένους γενετικούς τύπους και μεταλλάξεις που πιθανόν να ενέχονται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διεργασίες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες μπορούν να ταξινομηθούν αδρά στις Κληρονομικές (Hereditary) και τις Σποραδικές (Sporadic) που με τη σειρά τους ταξινομούνται στις επίκτητες (acquired), όπως η αλκοολική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (ACD) και η παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (PCD) και στις (μη κληρονομικές) εκφυλιστικές αταξίες, αγνώστου αιτιολογίας, με έναρξη κατά την ενηλικίωση (non-hereditary degenerative Sporadic Adult Onset Ataxias – SAOA). Σημαντικά ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν πως κάποιες από τις σποραδικές ιδιοπαθείς αταξίες, είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, συγκροτώντας μία ιδιαίτερη κατηγορία, τις αυτοάνοσες παρεγκεφαλιδικές αταξίες [4]. Οι κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, περιλαμβάνουν, τις αυτοσωμικές επικρατείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ADCA – autosomal dominant cerebellar ataxias) και τις αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ARCA – autosomal recessive cerebellar ataxias). Οι ADCA υποδιαιρούνται στις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCA, με κυριότερους υποτύπους τις SCA 1, SCA 2, SCA3/MJD MachadoJoseph Disease, SCA 6, SCA 7 και SCA 11, ενώ έχουν αναγνωρισθεί 59 τύποι ατών [8]), την DRPLA (οδοντο-ερυθρο-ωχρολουσιανή εκφύλιση - dentatorubral pallidolysian atrophy) και τις επεισοδιακού τύπου αταξίες (EA 1-6, με κυριότερες την EA 1 και την EA 2). Οι ARCA περιλαμβάνουν την αταξία Freidreich (FRDA), την αταξία-τηλαγγειεκτασία (ataxia telangiectasia A-T), την παρεγκεφαλιδική αταξία καθυστερημένης εκδήλωσης, με διατήρηση των τενόντιων αντανακλαστικών (early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes), την αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (ataxia with vitamin E deficiency – AVED) και την αταξία με οπτικοκινητική απραξία τύπου 1 (ataxia with oculomotor apraxia type 1 – AOA1)[9, 10, 11]. Τέλος, αναφέρονται και οι συνδεδεμένες με το χρωμόσωμα X παρεγκεφαλιδικές αταξίες (X-linked cerebellar ataxias – XLCA, Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndromes – FXTAS), επίσης συνδεδεμένες με διανοητική αδυναμία [12, 13].

Μία άλλη, λιγότερο συνηθισμένη ταξινόμηση βασίζεται στις ανατομικές εντοπίσεις των αλλοιώσεων και διακρίνει τις ατροφίες του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, τις ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες, τις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες και τις ατροφίες του οδοντωτού πυρήνα και των απαγωγών οδών της παρεγκεφαλίδας [4].

ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΚΔΗΛΟΥΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η αυτοσωμική υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική ατα-

ξία τύπου-1 (autosomal recessive cerebellar ataxia type-1 – ARCA-1), είναι μία ξεχωριστά περιγραφείσα κληρονομούμενη παρεγκεφαλιδική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από κλινική έναρξη κατά τη μέση ηλικία, σε συνδυασμό με εμφανή, σοβαρή και διάχυτη παρεγκεφαλιδική ατροφία. Ασθενείς με ARCA-1 έχει βρεθεί πως εμφανίζουν σημαντικά ελλείμματα στην προσοχή (και συγκεκριμένα στο εύρος της προσοχής, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη διατήρηση της προσοχής), στη λεκτική μνήμη εργασίας και στις οπτικοχωρικές και οπτικοκατασκευαστικές ικανότητες (τρισιδιάστατα σχέδια, αντιγραφή σύνθετου σκίτσου). Στην ίδια μελέτη, κανένας από τους ασθενείς δεν αναφέρθηκε με σημαντικές συναισθηματικές εκδηλώσεις. Η ARCA-1 αποτελεί ένα μοναδικό μοντέλο διερεύνησης του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στις νοητικές διεργασίες, καθώς όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν διάχυτη, σοβαρή παρεγκεφαλιδική ατροφία, χωρίς να ενέχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου άλλες περιοχές του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος [5].

Τα νοητικά ελλείμματα στην αταξία-τηλαγγειεκτασία (A-T), στη νεαρή ηλικία είναι ήπια και περιορίζονται στις οπτικοχωρικές λειτουργίες. Ευρύτερες γνωστικές δυσλειτουργίες αναδύονται με την πάροδο της ηλικίας και την πρόοδο της νόσου, επηρεάζοντας κυρίως τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη χωρική αντίληψη, το συναίσθημα και τις κοινωνικές γνώσεις. Η λεκτική επεξεργασία παραμένει όπως επηρεασμένη [14].

Δύο μέλη της ίδιας οικογένειας τα οποία είχαν παρεγκεφαλιδική αταξία καθυστερημένης εκδήλωσης, με διατήρηση των τενόντιων αντανακλαστικών, εμφάνιζαν, επιπροσθέτως των κινητικών τους ελλείψεων, προοδευτική έκπτωση των νοητικών και οπτικοχωρικών τους ικανοτήτων. Υποβλήθηκαν σε Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων, με φλουμαζενίλη, η οποία έδειξε απώλεια του GABA-εργικού υποδοχέα A, δέσμωσης των βενζοδιαζεπινών, η οποία δεν παρατηρείται στην αταξία Friedreich και την ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία. Σε σύγκριση με σταθμισμένους κατά ηλικία υγείς μάρτυρες, αυτοί οι ασθενείς έδειξαν γενικευμένη μείωση του μεταβολισμού του εγκέφαλου, με κυρίαρχες υπομεταβολικές ενδείξεις στις περιοχές που αντιστοιχούν στον θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα. Η προοδευτική μεταβολική απορρύθμιση μπορεί να εξηγηθεί από τη διατάραξη της ακεραιότητας των σχετιζόμενων με τις νοητικές λειτουργίες κυκλωμάτων, ως αποτέλεσμα δευτερογενούς εκφύλισης των παρεγκεφαλιδο-θάλαμο-φλοιϊκών προβολών [15].

Οι νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCA τύπου 1, 2, 3, 6, 7 και 17) και η DRPLA οφείλονται σε παθολογικές επαναλήψεις της τριπλέτας CAG [8], που οδηγεί σε υπερέκφραση του γλουταμινικού οξέως. Οι επεισοδιακού τύπου αταξίες οφείλονται σε διαταραχές των διαύλων ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης και συγκεκριμένα, στην EA 1 έχουμε μετάλλαξη στο

γονίδιο KCNA1/Kv1.1 που κωδικοποιεί τους διαύλους K και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12p13, ενώ στην EA 2 έχουμε μετάλλαξη στο γονίδιο CACNA1A4 που κωδικοποιεί τους διαύλους Ca (και συγκεκριμένα την alpha1 υπομονάδα αυτών [16]) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13. Η πρώτη εκδηλώνεται, συνήθως, χωρίς ίλιγγο και με επεισόδια μυοκνυμίας, ενώ η δεύτερη εμφανίζεται με ίλιγγο και με επεισόδια νυσταγμού [17, 18, 19].

Μεταλλάξεις στο γονίδιο CACNA1A4 ευθύνονται επίσης και για τις EA6 και SCA6 [19] καθώς και για την (επίσης ανήκουσα στις αυτοσωμικές επικρατούσες νευρολογικές διαταραχές) οικογενή ημιπληγική ημικρανία τύπου 1 – FHM1 [20]. Η τελευταία που εμφανίζεται κλινικώς με ημικρανία και παρεγκεφαλιδική αταξία, έχει αναφερθεί συνεκδηλούμενη με παρκινσονισμό, όπως και η SCA6 [12]. Μεταλλάξεις στο γονίδιο CACNA1A4 έχουν συσχετισθεί με γνωσιακή έκπτωση περιλαμβάνουσα νοτική ανεπάρκεια και εκτελεστική δυσλειτουργία, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ADHD) και/ή αυτισμό [19]. Επίσης, πρόσφατη μελέτη των Humbertclaude και συν. συσχετίζει τη νοτική έκπτωση με CACNA1A μεταλλάξεις σε παιδικούς πληθυσμούς, μέχρι του σημείου να προτείνεται η θεώρηση του CACNA1A-σχετιζόμενου φαινοτύπου ως νευροαναπτυξιακής διαταραχής. Στην ίδια μελέτη υπογραμμίζονται οι συχνές γνωστικές αδυναμίες και ακαδημαϊκές δυσκολίες σε παιδιά με επεισοδιακό σύνδρομο που σχετίζονται με CACNA1A μεταλλάξεις, ενώ ασθενείς με ατροφία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης [21].

Σε μελέτη 90 ασθενών με SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, ή SCA17, σε κέντρο αναφοράς της Taiwan ποσοστό 21.1% εμφάνιζε παρκινσονισμό (και συγκεκριμένα, 1 ασθενής με SCA1, 6 ασθενείς με SCA 2, 10 ασθενείς με SCA3 και 2 ασθενείς με SCA17, αλλά κανένας ασθενής με SCA6). Ασθενείς με καθαρό παρκινσονισμό είχαν λιγότερες CAG επαναλήψεις στο πλαίσιο των διαγνώσεων SCA2 (31.0 ± 4.5 vs. 36.9 ± 6.0 , $p = .03$) και SCA3 (65.6 ± 7.9 vs. 70.0 ± 4.2 , $p = .02$) εν συγκρίσει με τους εμφανίζοντες καθαρώς αταξικά συμπτώματα, ενώ και η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ασθενών με διάγνωση SCA2 και παρκινσονικές εκδηλώσεις (51.5 ± 8.9 vs. 35.3 ± 12.6 χρόνια, $p = .007$). Νοτικά ελλείμματα προσδιορίστηκαν σε ποσοστό 6.1% των ασθενών με SCA2 και 8.3% των ασθενών με SCA3, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την κατάθλιψη ανέρχονταν σε 9.1% και 8.3% αντίστοιχα [22].

Η προαναφερθείσα ARCA1 παρεγκεφαλιδική αταξία, ή αλλιώς υπολειμματική αταξία του Beauce προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο SYNE1 [5]. Οι Laforce και συν., σε μελέτη προσδιορισμού νοτικών και συναισθηματικών διαταραχών σε ασθενείς με αυτή τη διάγνωση παρεγκεφαλιδικής αταξίας κατέγραψαν μόνο ήπια καταθλιπτικά συμπτώματα

[5], τα περισσότερα εκ των οποίων συνδέονται με τις σωματικές διαστάσεις της κατάθλιψης, όπως αυτές ανιχνεύονται με το BDI-II ερωτηματολόγιο και συγκεκριμένα στα λήμματα: «αισθάνομαι πως υπάρχουν μόνιμες αλλαγές την εμφάνισή μου που με κάνουν να φαίνομαι μη ελκυστικός-ή» και «κουράζομαι πολύ ευκολότερα από ότι παλαιότερα». Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε κλινικώς σημαντική κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή κατά την ψυχιατρική εξέταση. Η παρεγκεφαλιδική βλάβη στην ARCA-1 σχετίζεται, λοιπόν, με σημαντικά νοτικά ελλείμματα, αλλά όχι με ψυχιατρική συννοσηρότητα [5]. Αντίθετα, οι νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCAs) εμφανίζουν συχνά συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, με την τελευταία, μάλιστα, να εμφανίζει αδιευκρίνιστη συσχέτιση με την εξέλιξη της αταξίας [8].

Συγκεκριμένα, σε μελέτη 300 ασθενών με διάγνωση SCA τύπου 1, 2, 3 ή 6, 26% από αυτούς εμφάνιζαν κατάθλιψη, χωρίς το ποσοστό αυτό να διακυμαίνεται ιδιαίτερα ανάμεσα στους διαφόρους τύπους νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, με τον αυτοκτονικό ιδεασμό, όμως, να αποτελεί συχνότερο σύμπτωμα –και μάλιστα σε ποσοστό της τάξεως του 65%– στους ασθενείς με SCA τύπου 3. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα εμφάνιζαν συσχέτιση με τα αποτελέσματα της κλίμακας SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia – Κλίμακα Αξιολόγησης και Βαθμολόγησης της Αταξίας), χωρίς όμως να επιδεινώνονται προϊόντος του χρόνου εξέλιξης της νόσου, ούτε να εμφανίζονται βαρύτερα επί αυξημένων παθολογικών CAG επαναλήψεων στον γενετικό έλεγχο [23]. Ο αυξημένος αριθμός, όμως, CAG επαναλήψεων, φαίνεται να συνδέεται με το φαινόμενο της επίσπευσης (μείωση της ηλικίας έναρξης και αύξηση της κλινικής βαρύτητας της νόσου στις επόμενες γενιές) στις οικογένειες με διάγνωση SCA [11].

Σε μελέτη των Schmitz-Hübbsch και συν., τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κατάθλιψης ασθενών με SCA δεν διέφεραν σε σχέση με ομάδα ασθενών με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, εκτός από τα σημεία που συνδέονται με κινητικές διαταραχές. Ούτε η συχνότητα της κατάθλιψης, ούτε η χρήση αντικαταθλιπτικών παρουσίαζαν διαφορές ανάμεσα στους γενετικούς υποτύπους των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών, με μόνον τις διαταραχές ύπνου να εμφανίζονται συχνότερα στη SCA 3. Παρά τη συσχέτιση υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης με σοβαρότερες μορφές της ασθένειας, η σχέση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με τη νευροεκφυλιστική διαδικασία στις νωτιοπαρεγκεφαλιδικές διαδικασίες, απαιτεί επιπλέον μελέτη [24].

Σε ότι αφορά στη SCA 3, στην προαναφερθείσα μελέτη των Lo και συν. δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα της κλίμακας SARA ή στη βαρύτητα των αταξικών εκδηλώσεων ανάμεσα σε ασθενείς με διάγνωση SCA 3 και σε ασθενείς με άλλους τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών, γεγονός που, αν εξετασθεί σε συνδυασμό με τον υψηλότερο αυτοκτονικό ιδεασμό που εμφανίζουν οι ασθενείς με

αυτή τη διάγνωση, υποδηλώνει πως η κατάθλιψη, σε αυτόν τον τύπο παρεγκεφαλιδικής αταξίας, μπορεί να αποτελεί, περισσότερο, αποτέλεσμα της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας, παρά συναισθηματική απάντηση στην κινητική αναπηρία. Σε αυτό το συμπέρασμα συνηγορούν και παθολογοανατομικές μελέτες των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών οι οποίες αποκάλυψαν πως πολλές εγκεφαλικές περιοχές του στελέχους και του μεταιχμιακού συστήματος, εμφάνιζαν έγκλειστα πολυγλυουταμινικού, συμπεριλαμβανομένων των πυρήνων της ραφής και του υπομέλανος τόπου, υποδηλώνοντας πως η κατάθλιψη αποτελεί περισσότερο ενδογενές στοιχείο της νευροεκφύλισης, παρά σύμπτωμα που αντανακλά την παθολογική – κινητική επιδείνωση [23].

Τα συμπεράσματα αυτά αμφισβητούνται από τα ευρήματα μελέτης των Cecchin και συν., στην οποία η κατάθλιψη σε ασθενείς με SCA 3 (νόσο Machado-Joseph – MJD), εμφανίζεται περισσότερο ως αντιδραστικού τύπου, παρά ως πρωταρχικώς σχετιζόμενη με αυτή καθ' εαυτήν τη (νευρο)παθολογική διαδικασία της ασθένειας [25].

Στη μελέτη αυτή, ποσοστό 33.5% ασθενών με SCA 3- MJD, 16.3% των φροντιστών – συγγενών τους και 6.3% των ανηκόντων στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αυτού του τύπου της νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, εμφάνισαν βαθμολογίες μέτριας έως σοβαρής κατάθλιψης στο BDI [25], ενώ στη μελέτη των Lo και συνεργατών, με χρήση όμως άηλου ψυχομετρικού εργαλείου για τη διάγνωση κατάθλιψης (PHQ-9) δεν προσδιορίστηκε το κατά πόσον ασθενείς με τη διάγνωση της κληρονομικής νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας, οι οποίοι ζούσαν με τα προσβληθέντα από την ίδια νόσο μέλη της οικογένειάς τους, εμφάνιζαν περισσότερους καταθλιπτικούς δείκτες [23]. Οι Cecchin και συν. προσδιόρισαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματα του Beck Depression Inventory και την ηλικία και το γυναικείο φύλο, ενώ άμεση συσχέτισή τους προέκυψε και με την κινητική αδυναμία ($r = 0.507$, $p < 0.0001$) όπως αυτή προσδιορίστηκε με την κλίμακα Barthel Index. Αν και τα καταθλιπτικά συμπτώματα ήταν υψηλότερα στη συγκριτική ομάδα ασθενών με Πολιθηληλή Σκλήρυνση (MS), καθώς 59% αυτών των ασθενών παρουσίασαν βαθμολογίες που αντιστοιχούν σε μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη, η τελευταία δεν προέκυψε να σχετίζεται με τη φυσική αναπηρία, την ηλικία ή το μορφωτικό επίπεδο στην κλινική οντότητα της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας [25].

Το αντίστοιχο ποσοστό ανίχνευσης κατάθλιψης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD) ανέρχεται σε ποσοστά της τάξεως του 40-50% [26, 27] ενώ άλλες μελέτες εμφανίζουν ακόμη ευρύτερες διακυμάνσεις των ποσοστών, από 2.7% έως και πάνω από 90% [2, 26]. με την εκ της νόσου προκαλούμενη κινητική αναπηρία να μην αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα πρόκλησης της καταθλιπτικής διαταραχής [26, 27, 28].

Σε ότι αφορά το συχνό και εν πολλοίς αδιευκρίνιστο, ακόμη, ερώτημα, σχετικά με τον βαθμό στον οποίο η κατάθλιψη που εκδηλώνεται στο πλαίσιο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων είναι αντιδραστική λόγω της προϋπάρχουσας κινητικής αναπηρίας που αυτά επιφέρουν όσο προχωρά η νευροεκφύλιση ή είναι επακόλουθο των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου [27], τα συμπεράσματα της μελέτης των Lin και συνεργατών παρουσιάζουν την ιδιαίτερα συχνή εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με SCA3, ως αποτέλεσμα της κινητικής αναπηρίας που προκαλεί η αταξία, αντανακλώντας τη σοβαρότητα της νόσου. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη αποτελεί μέρος της νευροεκφύλισης της SCA 3, επιβάλλοντας κλινική προσοχή και εντατικοποιημένες παρεμβάσεις στο πλαίσιο της θεραπευτικής φροντίδας ασθενών με SCA3. Συγκεκριμένα, η συχνότητα της εμφάνισης κατάθλιψης προσδιορίστηκε στο 57.69% των ασθενών. Το φύλο ($p = 0.03$) και η βαρύτητα της νόσου ($p < 0.01$) προσδιορίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της καταθλιπτικής διαταραχής. Αντιστρόφως, η κατάθλιψη ($p < 0.01$) και η διάρκεια της νόσου ($p < 0.01$) αποδείχθηκε πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σοβαρότητα των αταξικών συμπτωμάτων ασθενών με SCA3 [29]. Η σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης της κατάθλιψης, στην περίθαλψη ασθενών με νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες αποκτά και μία επιπλέον διάσταση, αν συνυπολογίσουμε πως οι ασθενείς αυτοί αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα υψηλού ρίσκου για ανάπτυξη αυτοκτονικού ιδεασμού, επηρεαζόμενοι από πολιτισμικούς και γεωγραφικούς παράγοντες, ενώ επισημαίνεται πως μία σημαντική αναλογία ασθενών με SCA δεν εμφάνιζαν κλινικώς σημαντική κατάθλιψη, αλλά παρουσίαζαν αυτοκτονικό ιδεασμό [23].

Μελέτη νευροψυχολογικών δοκιμασιών και νευροαπεικονιστικών ευρημάτων, 32 ασθενών με SCA3/MJD και 32 υγιών μαρτύρων, σταθμισμένων κατά ηλικία, φύλο και επίπεδο εκπαίδευσης, αποκάλυψε χειρότερες επιδόσεις για την ομάδα των ασθενών στην επεισοδιακή μνήμη και τη μνήμη εργασίας, καθώς και στα ερωτηματολόγια του Beck για την κατάθλιψη και το άγχος. Ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος αποκάλυψε επίσης μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας για τους ασθενείς με SCA3/MJD στην παρεγκεφαλίδα, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, την έλικα του προσαγωγίου, τον προκινητικό και τον βρεγματικό λοβό. Τα νωτικά ελλείμματα σε ασθενείς με διάγνωση SCA3/MJD φαίνεται ότι σχετίζονται όχι μόνον με δομικές ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους, αλλά και με νευροαπεικονιστικά ευρήματα δυσλειτουργίας στη νευρωνική και αξονική διάχυση κροταφικών, μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών, καθώς και περιοχών της νήσου του εγκεφάλου [30].

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν επίσης τον ρόλο διαδικασιών κυτταρικής αυτοφαγίας στις λεγόμενες πολυγλυουταμινικές παθήσεις, χαρακτηριστικού τύπου των οποίων αποτελούν οι SCA3, SCA7 αλλά και η

νόσος του Huntington (HD) [31, 32]. Η τελευταία, μάλιστα, αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία γενετικής καθοριζόμενης άνοιας στον αναπτυγμένο κόσμο, με διαρκώς επιδεινούμενα νοτικά και ψυχιατρικά συμπτώματα [33]. Τα ευρήματα αυτά αποκτούν ξεχωριστή σημασία αν αναλογιστούμε πως αλληλαγές στη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση ενοχοποιούνται ως μία από τις βασικές αιτίες των γνωστικών διαταραχών [34]. Βιβλιογραφικές αναφορές που αναδεικνύουν ότι η ηλικία έναρξης των αταξικών συμπτωμάτων και ο βαθμός επιδείνωσης της νόσου σχετίζονται με τον αριθμό των παθολογικών CAG επαναλήψεων, προσδιορίζουν επίσης την τοξική επίδραση των πολυγλουταμινικών πρωτεϊνών [23, 35].

Οι κληρονομούμενες κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα, αυτοσωμικές αταξίες (ADCA) και συγκεκριμένα οι χαρακτηριζόμενες από εκτεταμένες περιοχές γλουταμινικού νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCAs - 1, 2, 3, 6, 7, 17), η DRPLA και εν μέρει η SCA 8, έχουν όλες αποδειχθεί πως καταλήγουν σε κάποιο βαθμού γνωστική έκπτωση. Έχει, μάλιστα, προταθεί μία δοκιμαστική κατηγοριοποίηση των διαταραχών αυτών σε τρεις ομάδες, με βάση την αναφερόμενη σοβαρότητα των γνωστικών διαταραχών που επιφέρουν, εν συνδυασμό με τη νευροπαθολογική τους τοπογραφία και τα απεικονιστικά ευρήματα στις Μαγνητικές Τομογραφίες Εγκεφάλου (MRI) [36]. Η κατηγοριοποίηση αυτή φαίνεται στον Πίνακα 1.

Έχουν περιγραφεί ψυχιατρικές και ανοϊκές εκδηλώσεις σε ασθενείς με DRPLA. Στη συμπτωματολογία της DRPLA με νεανική έναρξη περιλαμβάνονται η πρόωμη κοινωνική απόσυρση, η παθινδρόμηση στη συμπεριφορά, οι βίαιες συμπεριφορικές εκφάνσεις, οι αυξημένες ανακοπές λόγου, η ήπια διανοητική έκπτωση και οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις από το φάσμα του αυτισμού ή της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ADHD), καθώς και η ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων [36].

Η εξανουκλεοτιδική επέκταση GGCCTG ενός εσωνίου του NOP56 γονιδίου ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση της SCA36 που εντοπίστηκε σε 9 Ιαπωνικές οικογένειες της περιοχής του ποταμού Asida (μετάλλαξη "asidan"). Οι ασθενείς αυτοί επιδεικνύουν έναν μοναδικό κλινικό φαινότυπο ο οποίος δείχνει να ισορροπεί ακριβώς στο σταυροδρόμι της συμπτωματολογίας της παρεγκεφαλιδικής αταξίας και της νόσου του κινητικού νευρώνα (MND). Και οι 12 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, παρουσίαζαν σημαντική έκπτωση στις εκτελεστικές τους λειτουργίες, αντιστοιχούσα σε μετωπιαία δυσλειτουργία, όπως αυτή προσδιορίστηκε με τις δοκιμασίες (FAB - frontal assessment battery) και (MoCA - Montreal cognitive assessment) σε σχέση με σταθμισμένους κατά ηλικία και φύλο υγείς μάρτυρες, ενώ οι κλίμακες, (MMSE - mini mental state examination) και (HDS-R - Hasegawa dementia score-revised) έδωσαν αποτελέσματα εντός του φυσιολογικού εύρους. Η έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών του μετωπιαίου φλοιού στους ασθενείς με αυτού του τύπου τη SCA βρέθηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και με τα αποτελέσματα της κλίμακας SARA για τον προσδιορισμό της βαρύτητας των αταξικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν επίσης ήπια κατάθλιψη και απάθεια [37].

Ελλείμματα στις νοτικές λειτουργίες που διαμεσολαβούνται από τον μετωπιαίο λοβό και συγκεκριμένα, διαταραχές σχετιζόμενες με ένα μοτίβο υπο-φλοιώδους μετωπιαίας δυσλειτουργίας, αποδίδονται από τη διεθνή βιβλιογραφία και σε ασθενείς με τους υπότυπους 2, 3 και 6 των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών ατροφιών (SCA), με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες να προσδιορίζουν διαταραχές κυρίως της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών [36]. Οι Wedding και συν. υποστηρίζουν πως οι νοτικές λειτουργίες φάνηκε να επηρεάζονται ελάχιστα σε 10 ασθενείς με SCA14 [38], συμπέρασμα που αντιδιαστέλλεται με τον προσδιορισμό σημαντικών ανεπαρκειών στην οπτική μνήμη, την ταχύτητα επεξερ-

Πίνακας 1. Δοκιμαστική Κατηγοριοποίηση των ADCA, βάσει των εκδηλούμενων γνωστικών διαταραχών και των νευροαπεικονιστικών ευρημάτων

ΟΜΑΔΑ	ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΑΤΑ	ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ
1 ^η : SCA 6 - 8	ήπιο δυσεκτελεστικό σύνδρομο	διαταραχές στη φλοιοπαρεγκεφαλιδική δικτύωση
2 ^η : SCA 1- 2- 3 - 7	περισσότερο εκτεταμένα ελλείμματα	διαταραχές στη φλοιοραβδωτή οδό, σε συνδυασμό με διαταραχές στην εγκεφαλοπαρεγκεφαλιδική δικτύωση
3: SCA 17 και DRPLA	η γνωστική έκπτωση είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλεί συχνά ανοϊκό σύνδρομο	διαταραχές στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας και στον εγκεφαλικό φλοιό (έλικα του προσαγωγίου, παραϊπ-ποκάμπειος έλικα), στο ραβδωτό σώμα, τον κοιλιο-πλάγιο πυρήνα του θαλάμου, τον μεσοραχιαίο πυρήνα του θαλάμου και ατροφία του οδοντωτού πυρήνα, του ερυθρού πυρήνα, της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα, αντίστοιχα.

γασίας πληροφοριών και την επιταχυνόμενη φωνημική ευχέρεια ενός ασθενούς με την ίδια διάγνωση, σε μελέτη των Bolton και συν [36]. Στην ίδια μελέτη σειράς περιστατικών, μόνον ο ασθενής με των υπότυπο SCA 3 εμφάνιζε συναισθηματικές εκδηλώσεις που ξεπερνούσαν το κλινικό κατώφλι της κατάθλιψης, πράγμα που δεν συνέβαινε με τους ασθενείς που εμφάνιζαν τους υπότυπους SCA 2, 6 και 14 [36]. Σημειώνεται δε πως ο ασθενής αυτός με τον SCA3 υπότυπο εμφάνιζε και την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αξιολόγησης και βαθμολόγησης της αταξίας, SARA score: 21 (ενώ οι αντίστοιχες βαθμολογίες για τον ασθενή με SCA 2 ήταν 9, με SCA 6 ήταν 18,5 και με SCA 14 ήταν 11). Το γεγονός αυτό ενισχύει τα προαναφερθέντα ευρήματα των μελετών που υποστηρίζουν την 'αντιδραστική υφή' της εμφάνισης κατάθλιψης σε ασθενείς με SCA 3, συνδέοντας τη συναισθηματική νόσο με τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων [24, 25, 29], εν αντιθέσει με τη μελέτη των Lo και συν. που θεωρούν ότι η κατάθλιψη στη SCA 3 ίσως δεν είναι αποτέλεσμα της μακράς δοκιμασίας του ασθενούς εκ της νόσου και μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ως ανεξάρτητο κλινικό χαρακτηριστικό [23].

Νοτικές διαταραχές διερευνήθηκαν επίσης σε μελέτη που συμπεριελάμβανε 11 ασθενείς με SCA1, 14 ασθενείς με SCA2 και 11 ασθενείς με SCA3, συγκρινόμενους με δείγμα 8 υγιών μαρτύρων, σταθμισμένων με βάση την ηλικία και το νοτικό πηλίκο. Εκτελεστική δυσλειτουργία προσδιορίστηκε καθ' υπεροχήν στους ασθενείς με SCA1, εν συγκρίσει με τους υγιείς μάρτυρες αλλήλα και με τους άλλους τύπους SCA. Ήπια ελλείμματα ηλεκτρικής μνήμης ανιχνεύθηκαν στις SCA1, SCA2 και SCA3. Το νευροπαθολογικό αυτό μοτίβο στους διάφορους υποτύπους της SCA, υποδηλώνει ότι οι προσδιορισθείσες νοτικές ανεπάρκειες δεν φαίνεται να εξαρτώνται τόσο από την παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, αλλήλα να αποτελούν το αποτέλεσμα της διαταραχής της φλοιοπαρεγκεφαλιδικής δικτύωσης, κυρίως στο επίπεδο της γέφυρας [39].

Κλινικώς προτείνεται ο διαχωρισμός του παρεγκεφαλιδικού συνδρόμου στο κινητικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, στο αιθουσαίοπαρεγκεφαλιδικό σύνδρομο και στο νοτικό-συναισθηματικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο. Αυτός ο διαχωρισμός ενισχύεται από ανατομικά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα, καθώς τώρα υποστηρίζεται πως τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα, δύο μείζονες υποφλοιώδεις κόμβοι, συνδέονται με δισυναπτικές οδούς που εξασφαλίζουν την αμφίπλευρη επικοινωνία [12]. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν πως τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται στη SCA1 μπορεί να οφείλονται σε συνδυασμό παρεγκεφαλιδικών και εξωπαρεγκεφαλιδικών δυσλειτουργιών [40].

Υπέρ του μη αντιδραστικού χαρακτήρα της κατάθλιψης που εμφανίζεται στο πλαίσιο των παρεγκεφαλιδικών αταξιών συνηγορεί και η μελέτη των Silva και συν, οι οποίοι εκτίμησαν 22 ασθενείς με Αταξία

Friedreich's για Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, με τη χρήση του Beck Depression Inventory και τον συνδυασμό νευροαπεικονιστικών ευρημάτων Μαγνητικών Τομογραφιών Εγκεφάλου. Δεν προσδιορίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στα αποτελέσματα του BDI και την ηλικία των ασθενών, τη βαρύτητα των αταξικών συμπτωμάτων, την ηλικία έναρξης της νόσου ή τη διάρκειά της. Προσδιορίστηκε αντίστροφη συσχέτιση των βαθμολογιών με τον όγκο της φαιάς ουσίας στη δεξιά άνω μετωπιαία έλικα. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζουν τη συχνώς εκδηλούμενη, στο πλαίσιο της Αταξίας Friedreich, αλλήλα πιθανώς υπόδιαγιγνωσκόμνη, κατάθλιψη με δομικές ανωμαλίες που καταλείπει η νόσος στον εγκέφαλο [41].

Αντίστοιχη επιστημονική θέση, πως η κατάθλιψη που εντοπίζεται στους ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές αταξίες δεν μπορεί να αποδοθεί μόνον στην κινητική τους αδυναμία, υποστηρίζεται, όπως προαναφέραμε και από τους Lo και συν., βάσει της φυσικής ιστορίας τεσσάρων τύπων νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών που συμπεριελάβαν στη μελέτη τους. Τα αταξικά συμπτώματα χειροτέρευαν με διαφορετικούς ρυθμούς στους διάφορους τύπους SCA, με γρηγορότερη, μάλιστα, ταχύτητα στη SCA 1, ακολουθούμενη από τις SCA 3, SCA 2 και SCA 6, ενώ η επικράτηση της κατάθλιψης, ανά τύπο, δεν ακολουθούσε την ίδια κατάταξη, με τη βαρύτητα της επιδείνωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων να είναι μεγαλύτερη στη SCA 3 ακολουθούμενη από τις SCA1, SCA2, SCA6. Η κατάθλιψη μπορεί επίσης να συμβάλει στην προοδευτική επιδείνωση της αταξίας, ή τουλάχιστον να συμβαδίζει με τα αταξικά συμπτώματα, υπό τον ίδιο, πρωταρχικό, παθογενετικό μηχανισμό [23].

Ως προς τη σχέση αλλήλα και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης μέσα στο κλινικό πλαίσιο των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει επίσης να συνεκτιμήσουμε το γεγονός πως η παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό ενσωμάτωσης των πληροφοριών που είναι απαραίτητες για την απαρτίωση της συναισθηματικής ενημερότητας, με αποτέλεσμα τη δυσκολία των καταθλιπτικών ασθενών με παρεγκεφαλιδική νόσο να αναγνωρίζουν ευθαρσώς τη συναισθηματική τους κατάσταση στο «εδώ και το τώρα» [42].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τις, γενικά, περιορισμένες θεραπευτικές μας δυνατότητες, υπάρχουν κλινικές και πειραματικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ορισμένους τύπους των παρεγκεφαλιδικών αταξιών [43], καθώς, όπως εκθέσαμε παραπάνω, τα μη κινητικά χαρακτηριστικά των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, μπορεί να συμβάλουν στην πρόγνωση αυτών των διαταραχών και στην επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών όχι λιγότερο απ' όσο η

κινητική αναπηρία [23].

Η σιταλοπράμη, ένας εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) έδειξε να μειώνει τη νευροτοξικότητα σε ζωικά μοντέλα της SCA3 και να παρουσιάζει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ χρειάζονται και άλλες κλινικές μελέτες για τη δοκιμή των SSRIs σε ασθενείς με SCA [23].

Ειδικά σε ότι αφορά στη SCA 3, φαίνεται πως οι καταθλιπτικές της εκδηλώσεις συνδέονται περισσότερο με την προϊούσα κινητική αναπηρία που καταλείπεται εκ της νόσου [24, 25, 29], με μόνο μία μελέτη να υποστηρίζει το αντίθετο [23], ενώ στους υπόλοιπους τύπους των νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών η κατάθλιψη φαίνεται να αποτελεί κομμάτι της νευροεκφύλισης [23] που δεν συνδέεται αιτιακά με τον βαθμό επιδείνωσης της αταξίας.

Επίσης, από την προηγηθείσα ανασκοπική έρευνα συμπεραίνουμε πως ειδικά στην ARCA – 1, οι εξωκινητικές εκδηλώσεις της παρεγκεφαλιδικής παθολογίας δεν συμπεριλαμβάνουν κλινικώς σημαντική κατάθλιψη, αλλά νοτικά ελλείμματα [5, 8].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται βελτίωση των νοτικών ελλειμμάτων ασθενούς με γνωστικοσυναισθηματικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, αγγειακής –όμως– αιτιολογίας, με τη χρήση του αναστολέα του ενζύμου της ακετυλοχολινεστεράσης, donepezil [44].

Έχει καταγραφεί η ευεργετική επίδραση των αμινοπυριδινών (3,4 διάμινοπυριδίνη – 3,4DAP και 4 αμινοπυριδίνη – 4AP) και συγκεκριμένα της 4AP σε τρεις ασθενείς με EA2 παρεγκεφαλιδική αταξία, καθώς και σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια («trekling mouse» - “tottering mouse”) [45]. Επίσης αναφέρεται πως η θεραπευτική χορήγηση της 4AP εμπόδισε την εκδήλωση επεισοδίων σε πέντε από τους 6 ασθενείς που μελετήθηκαν και έπασχαν από EA 2 [46].

Οι αμινοπυριδίνες ανήκουν στην οικογένεια των Κν μη εκλεκτικών αποκλειστών των διαύλων Na και η θεραπευτική τους δράση αποδίδεται στην αύξηση της ανταποκρισιμότητας των κυττάρων του Purkinje της παρεγκεφαλίδας. Άλλη μία μελέτη παρουσιάζει βελτίωση του SARA score ασθενών με EA 2, μετά από χορήγηση 5mg 4 AP ημερησίως [47].

Αναφέρεται επίσης βελτίωση ύστερα από τη χορήγηση ακεταζολαμίδης σε έναν ασθενή και την κόρη του, οι οποίοι εμφάνιζαν EA 2 με ημικρανικές προσβολές, επεισόδια υπεριδρωσίας και υποθερμίας και χρόνια διάρροια στα μεσοδιαστήματα των επεισοδίων [48]. Οι Strupp και συν. αναφέρουν ανταπόκριση στην ακεταζολαμίδα στο 70% των ασθενών με EA 2 στους οποίους χορηγήθηκε, με προσωρινή όμως διάρκεια της βελτίωσης των συμπτωμάτων [45]. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη παρουσιάζει επιδείνωση των αταξικών συμπτωμάτων, μετά από τη χορήγηση ακεταζολαμίδης σε μία ασθενή και στην κόρη της, που έπασχαν από EA 2, ενώ παρουσιάστηκε βελτίωση μετά τη χορήγηση φλουναριζίνης (εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων

ασβεστίου) [49]. Σε παλαιότερη μελέτη αναφέρεται επίσης θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη χορήγηση φλουναριζίνης σε δεκάχρονο παιδί με επεισοδιακή αταξία τύπου 2 (EA 2) [50].

Γενικότερα, η χορήγηση ακεταζολαμίδης φέρεται να προστατεύει από τα αταξικά επεισόδια, επιδρώντας στο ενδοκυτταρικό pH και συνακόλουθα στο διαμεμβρανικό δυναμικό. Απαιτούνται όμως προοπτικές μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της στην ανάσχεση ή ακόμη και στη βελτίωση της εκφυλιστικής πορείας της νόσου. Στην EA 1 φαίνεται να δρα θεραπευτικά η χορήγηση καρβαμαζεπίνης [51].

Η ενδοφλέβια χορήγηση 60g πιρακετάμης (ενός χαμηλού μοριακού βάρους παραγώγου του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέως - GABA), ημερησίως, για 14 ημέρες σε 8 ασθενείς με αυτοσωμικές επικρατείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες (ADCA), συνοδεύτηκε από βελτίωση του ICARS score (International Cooperative Ataxia Rating Scale), τόσο συνολικά όσο και στις επιμέρους παραμέτρους που αφορούν στη στάση και τη βάδιση [52]. Τα ευρήματα αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέρον αν συσχετισθούν με προαναφερθέντα συμπεράσματα μελέτης της (ανήκουσας στις αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες - ARCA) Παρεγκεφαλιδικής Αταξίας Καθυστερημένης Εκδήλωσης, με Διατήρηση των Τενόντιων Αντανακλαστικών (EOCA), στην οποία προσδιορίστηκε απώλεια του GABA-εργικού υποδοχέα A δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών, σχετιζόμενη με προοδευτική έκπτωση των νοτικών και οπτικοχωρικών ικανοτήτων [15].

Έχει περιγραφεί ευεργετική επίδραση από τη μηνιαία χορήγηση στεροειδών σε ασθενείς που εμφάνιζαν αυτοάνοση παρεγκεφαλιδική αταξία με αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμικού οξέως (autoimmune cerebellar ataxia / cerebellar ataxia with GAD – ab) [53,54,55]. Πρόκειται για μία κλινική οντότητα, που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 1 και την αυτοάνοση πολυενδοκρινιπάθεια και φέρεται να ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ανθρώπου (stiff man syndrome). Σημειώνεται δε πως η αποκαρβοξυλίωση του γλυουταμικού οξέως είναι το κύριο ένζυμο που ρυθμίζει την παραγωγή του (ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή) γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) [56], ενώ δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η δυναμική επίδραση των στεροειδών στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών [57].

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ανοσοσφαιρινών τόσο σε μεμονωμένους ασθενείς με αυτοάνοση παρεγκεφαλιδική αταξία [53], όσο και σε πάσχοντες από Σύνδρομο Οψόκλονου-Μυόκλονου – OMS (opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome) [58], μία σπάνια νευρολογική διαταραχή που επίσης συνδέεται με την παρουσία αντισωμάτων κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλυουταμικού οξέως. Το OMS εμφανίζεται συνήθως στο πλαίσιο μιας άλλης νοσολογικής οντότητας που διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα (όγκος διαφορετικής εντόπισης ή ιογενής ροί-

μωξη) αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και χωρίς άλλη νοσολογική συνύπαρξη.

Η ανοσοπαθολογία των προαναφερθέντων αταξιών και η θεραπευτική δράση των στεροειδών και των ανοσοσφαιρινών, αποδίδεται στην άμεση τοξική επίδραση που ασκούν τα αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέως στα κύτταρα του Purkinje της παρεγκεφαλίδας και στην ανασταλτική τους επίδραση στα κυκλώματα της GABA-εργικής μετάδοσης [59].

Η υπόθεση για το ανοσολογικό υπόβαθρο πολλών από τις σποραδικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, αγνώστου αιτιολογίας, ενισχύεται και από το γεγονός πως αυτοάνοσες διαταραχές που συνδέονται με το σύμπλεγμα HLA DQ2, απαντούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σποραδική ιδιοπαθή παρεγκεφαλιδική αταξία, απ' ό,τι σε ασθενείς με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες [4].

Ο έλεγχος, λοιπόν, για αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέως, συνιστάται να γίνεται σε ασθενείς με ιδιοπαθή παρεγκεφαλιδική αταξία και κυρίως σε γυναίκες ώριμης ηλικίας, με συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα συγκεκριμένης οργανικής εντόπισης. Προτείνεται δε η άμεση χορήγηση κορτικοστεροειδών, για να αποφευχθεί η εγκατάσταση μη αναστρέψιμης παρεγκεφαλιδικής ατροφίας [54].

Ανάλογα αποτελέσματα κλινικής βελτίωσης, προέκυψαν από τη χορήγηση βιταμεθαζόνης σε ένα παιδί με αταξία-τηλαγγειεκτασία (A-T) και σε 6 ασθενείς επίσης με A-T. Συγκεκριμένα, οι 5 από αυτούς εμφάνισαν βελτίωση στην κλίμακα SARA, μετά από τη χορήγηση 0.1 mg/kg ημερησίως για 10 ημέρες και σε 2 από αυτούς η βελτίωση παρέμεινε 7 ημέρες μετά τη λήξη του θεραπευτικού σχήματος [59].

Η χορήγηση βουσιπρόνης (μερικός αγωνιστής των 1A υποδοχέων της σεροτονίνης, με αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές ιδιότητες) σε 18 ασθενείς που έπασχαν από ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία (OPCA) έδειξε βελτίωση, προσδιοριζόμενη με την κλίμακα ICARS, ενώ η προσθήκη οιστρογόνου στο θεραπευτικό σχήμα δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή [60].

Με δεδομένη τη ρυθμιστική επίδραση της σεροτονίνης στα κύτταρα του Purkinje της παρεγκεφαλίδας, αναφέρεται θεραπευτική επίδραση από τη χορήγηση μίας προδρόμου ουσίας της σεροτονίνης, της L -5 υδροξυτριπτοφάνης, σε αρκετούς τύπους παρεγκεφαλιδικών αταξιών και κυρίως στην αταξία Friedreich's και στις ατροφίες του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Όχι όμως και στις ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδικές ατροφίες, λόγω της καταστροφής των κυττάρων του Purkinje [61]. Για τους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αν και μεμονωμένα εμφανίζονται να έχουν θεραπευτική επίδραση σε ασθενείς με SCA, δεν τεκμηριώνεται συγκεκριμένο νευροπαθοφυσιολογικό υπόστρωμα [62].

Θεραπευτικές τεχνικές διακρανιακής διέγερσης του κινητικού και προκιντικού φλοιού (transcranial direct current stimulation - tDCS, low frequency repetitive

stimulation - LFRSM1, αντίστοιχα) υπόσχονται ελπιδοφόρες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των παρεγκεφαλιδικών αταξιών [63].

Η L-Καρνιτίνη φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του οξειδωτικού stress, μειώνοντας την καταστροφή του DNA σε κυτταρικές σειρές που προέρχονται από ασθενείς με Αταξία - Τηλαγγειεκτασία [64].

Συμπερασματικά, η ακεταζολαμίδη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τη θεραπεία των επεισοδιακών αταξιών [65,66]. Ασθενείς με EA 2 ανταποκρίνονται σημαντικά στο φάρμακο, σε δόσεις 125-250 mg ημερησίως σταδιακά αυξανόμενες μέχρι τα 500mg δις ημερησίως. Για όσους δεν ανταποκρίνονται, είναι αλληλεργικοί ή δεν αντέχουν τις παρενέργειες της ακεταζολαμίδης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η 4-αμινοπυριδίνη, σε δόση 5mg τρεις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται για τη διατήρηση της φυσικής και πνευματικής τους ενεργητικότητας. Η ελαφρά άσκηση, η υγιεινή διατροφή και ο επαρκής ύπνος μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των αταξικών επεισοδίων [65].

Η χορήγηση υψηλών δόσεων πιρακετάμης, 60g ημερησίως, αποδεικνύεται επωφελής σε ασθενείς με SCA [52]. Έχει ιδιαίτερη σημασία η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς, ανάλογα με την κλινική και γενετική κατηγοριοποίηση των αταξικών του διαταραχών και πάντοτε με γνώμονα την ανταπόκριση και την ανοχή του στη θεραπεία, συνυπολογίζοντας, την ίδια στιγμή και τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στην απαρτίωση πολλών νοητικών και συναισθηματικών λειτουργιών.

Η συννοσηρότητα της κατάθλιψης με τις SCA μπορεί να υποδηλώνει πως το κύκλωμα που εμπλέκει την παρεγκεφαλίδα και το μεταιχμιακό σύστημα επηρεάζεται καθ' υπερβολή και, ως εκ τούτου, η πρόγνωση της αταξικής διαταραχής είναι πιθανώς διαφορετική. Η υπόθεση πως τα μη κινητικά συμπτώματα μπορεί να συμβάλλουν στην κινητική επιδείνωση έχει εκτενώς μελετηθεί στη HD και στην PD, αλλά όχι επαρκώς στις SCAs [23].

Η έλευση της νέας μεθόδου αλληλοτύχισης του DNA (next-generation sequencing) έχει βοηθήσει στη διεύρυνση του φάσματος των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, οι οποίες απαιτούν μια πολυεπίπεδη προσέγγιση στους άξονες της διάγνωσης και της κλινικής διαχείρισης. Η ανάδειξη ανατομικών σχέσεων μεταξύ της παρεγκεφαλίδας και των βασικών γαγγλίων αντανάκλα την καλύτερη κατανόηση του παρεγκεφαλιδο-βασεογαγγλιο-φλοιϊκού συστήματος. Καινούριες θεραπείες που στοχεύουν σε παθολογικά μονοπάτια τα οποία σχετίζονται με το RNA, αναπτύσσονται καθημερινώς [12]. Ταυτόχρονα, η έγκαιρη αναγνώριση του γνωστικο-συναισθηματικού συνδρόμου (CCAS) σε παιδιά με Αταξία-Τηλαγγειεκτασία, μπορεί να διευκολύνει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής [14].

Οι γνωστικές και ψυχιατρικές συνιστώσες του CCAS,

μαζί με την αταξική κινητική αναπηρία συναπαρτίζουν εννοιολογικά την υπόθεση της «δυσμετρίας της σκέψης» (dysmetria of thought hypothesis). Η συνολική παρεγκεφαλιδική βλάβη εκδηλώνεται ως αταξία όταν εμπλέκεται η αισθητικοκινητική παρεγκεφαλίδα και ως CCAS όταν η παθολογία εντοπίζεται στην οπίσθια (νοητικο-συναισθηματική) παρεγκεφαλίδα (που εμπλέκεται στη νοητική επεξεργασία) ή στον σκώληκα (ο οποίος καλείται και «μεταιχμιακή παρεγκεφαλίδα») [7]. Η υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα τροποποιεί τη σκέψη και το συναίσθημα κατά τον ίδιο τρόπο που ρυθμίζει και τον κινητικό έλεγχο, έχει να προσφέρει πολλή στην κατανόηση των μηχανισμών της νόησης και ανοίγει νέες θεραπευτικές ευκαιρίες στα πεδία της συμπεριφορικής νευρολογίας και της νευρο-ψυχιατρικής [67], υπογραμμίζοντας την ανάγκη συμπερίληψης στη θεραπευτική προσέγγιση και των γνωστικο-συναισθηματικών παθολογικών διαστάσεων που συχνά συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές αταξίες.

Ο εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, σιταλοπράμη, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντικαταθλιπτικό, έχει δείξει, όπως προαναφέρθηκε [23], ελπιδοφόρα αποτελέσματα, σε πειραματόζωα με SCA3 – Machado-Joseph Disease, χορηγούμενος τόσο πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων [68], όσο και σε προχωρημένα στάδια της νόσου [69]. Φαίνεται, λοιπόν, πως η τροποποίηση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης από τη σιταλοπράμη, αποτελεί μια πολύ υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτόν τον τύπο της παρεγκεφαλιδικής αταξίας (SCA3-MJD), ακόμη και μετά την κλινική έναρξη των συμπτωμάτων, με καλύτερη, όμως αποτελεσματικότητα αν χορηγηθεί νωρίτερα. Σημειώνεται δε πως υπάρχει πυκνή βιβλιογραφία για τη συνεκδήλωση κατάθλιψης, μαζί με τις κινητικές διαταραχές της SCA3, με την πρώτη μάλιστα να θεωρείται περισσότερο αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών, παρά εγγενές στοιχείο της νευροπαθοφυσιολογίας της νόσου, όπως υποστηρίζεται για τους υπόλοιπους τύπους SCA. Σε κάθε περίπτωση, για την έγκαιρη χορήγηση σιταλοπράμης σε ασθενείς με SCA και ιδιαίτερα με SCA3 θα πρέπει να συνεκτιμάται και το αντικαταθλιπτικό αυτής όφελος, όπως και η σχέση της καταθλιπτικής συννοσηρότητας με την κλινική πρόγνωση των κινητικών συμπτωμάτων.

Η σεροτονινεργική υπόθεση για την αιτιοπαθολογική ερμηνεία των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, με τους 5-HT1A υποδοχείς της σεροτονίνης να φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των κυττάρων του Purkinje και στην αναστολή της απελευθέρωσης γλουταμινικού στους τελικούς γλουταμινεργικούς νευράξονες της παρεγκεφαλίδας [70], υποστηρίζεται και από τα συμπεράσματα μελετών όπου παρουσιάζονται βελτιωτικά αποτελέσματα, μετά από χορήγηση βουσπιρόνης (η οποία είναι μερικός αγωνιστής των υποδοχέων αυτών), στους κινητικούς δείκτες ασθενών με φλοιϊκή ατροφία της παρεγκεφαλίδας (CCA) [70, 71], με ελαιο-γεφυρο-παρεγκε-

φαλιδική εκφύλιση [60], με SCA3-MJD [72] και με φαρμακοτοξικές αταξικές εκδηλώσεις προκαλούμενες από τη λήψη Li [73].

Αντικρουόμενα αποτελέσματα παρουσιάζονται, ωστόσο, από μελέτες χορήγησης βουσπιρόνης σε ασθενείς με SCA, όπου δεν προέκυψε κλινική ανωτερότητα της βουσπιρόνης έναντι του placebo [74] και σε ζωικά μοντέλα της SCA1, όπου πάλι η βουσπιρόνη δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη ρύθμιση αταξικών συμπτωμάτων σε ποντίκια και το ίδιο προέκυψε και για τις συγκριτικώς χορηγηθείσες ριλουζόλη, αμανταδίνη και ζολπιδέμη [75].

Σε ότι αφορά τα νοοαναληπτικά φάρμακα, εκτός από τις δυνητικές ευεργετικές επιδράσεις της πιρακετάμης [52] και της δονεπεζίλης [44] που προαναφέρθηκαν, έχει περιγραφεί θεραπευτική επίδραση της χορήγησης μεμαντίνης (NMDA ανταγωνιστής) στην ανάσχεση της έκπτωσης της οπτικής οξύτητας σε ασθενή με αταξία του Friedreich [76], στις οπτικοκινητικές διαταραχές ασθενών με ARCA [77, 78] καθώς και στη βελτίωση της λεκτικής μνήμης σε ασθενείς με τρομώδες-αταξικό σύνδρομο εύθραυστου X (Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome – FXTAS) [79]. Συγχορήγηση μεμαντίνης και βενλαφαξίνης (SNRI αντικαταθλιπτικό) βελτίωσε τόσο τα κινητικά συμπτώματα, όσο και τις αγχώδεις και καταθλιπτικές εκδηλώσεις ασθενών με FXTAS [80], ενώ αντίστοιχη συγχορήγηση βενλαφαξίνης και δονεπεζίλης σε ασθενή με ανοϊκόμορφες και συναισθηματικές διαταραχές, στο πλαίσιο των εκδηλώσεων του FXTAS, φαίνεται να σταθεροποίησε την ψυχιατρική του εικόνα [81]. Ελπιδοφόρα αποτελέσματα έχει δώσει, επίσης, η χορήγηση μεμαντίνης σε πειραματόζωα με SCA1 [82]. Αν και η χορήγηση ριβασιγμίνης έχει δώσει αποτελέσματα βελτίωσης στη βάδιση ασθενών με νόσο του Parkinson, δεν προέκυψαν ανάλογα αποτελέσματα σε ότι αφορά στην αταξική βάδιση ασθενών με SCA3, όπως αυτά προσδιορίστηκαν με τη χρήση των κλιμάκων SARA και GAIT-Rite. Προέκυψε όμως, στην ίδια πρόσφατη μελέτη, βελτίωση στον κινητικό συντονισμό [83]. Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα τα οποία υπόσχονται πιθανά θεραπευτικά οφέλη προέκυψαν επίσης, κατά το παρελθόν, από τη χορήγηση γκαλιανταμίνης σε ασθενείς με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες [84].

Εν κατακλείδι, οι νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές, κλινικώς συνεκδηλούμενες με τα κινητικά συμπτώματα των παρεγκεφαλιδικών αταξιών, θα πρέπει να τυγχάνουν της ανάλογης προσοχής στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση του πολύμορφου αυτού νοσολογικού φάσματος της παρεγκεφαλιδικής παθολογίας, με δεδομένη την αθροιστική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και την αμφίδρομη σχέση αμοιβαίας επιδείνωσης που διέπει τη διαδρομή και την πρόγνωση των αταξικών εκδηλώσεων και των συνόδων νευρογνωστικών ελλειμμάτων και συναισθηματικών διαταραχών, είτε ως απάντηση στην κινητική αναπηρία, είτε ως επιστέγασμα ενός κοι-

νού παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] [Silva CB, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum*. 2013 Jun;12(3):429-36. doi: 10.1007/s12311-012-0424-0. PMID: 23090212.
- [2] Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Daglis I. Treatment of non-motor symptoms of Parkinson's Disease. *Official Journal of the Hellenic Neurological Society*. 2020 May-Jun;29(2):25-39.
- [3] Moscovich M, Heinzel S, Postuma RB, Reilmann R, Klockgether T, Jacobi H, Höglinger G, Berg D. How specific are non-motor symptoms in the prodrome of Parkinson's disease compared to other movement disorders? *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Dec;81:213-218. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.003. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33039276.
- [4] Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünewald RA, Sharrack B, Sanders DS, Wood-roofe N, Davies-Jones GA. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease *Mov Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1370-7.
- [5] Laforce R Jr, Buteau JP, Bouchard JP, Rouleau GA, Bouchard RW, Dupré N. Cognitive impairment in ARCA-1, a newly discovered pure cerebellar ataxia syndrome. *Cerebellum*. 2010 Sep;9(3):443-53. doi: 10.1007/s12311-010-0184-7. PMID: 20559786.
- [6] Schmähmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121:561-79.
- [7] Schmähmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):367-78. doi: 10.1176/jnp.16.3.367. PMID: 15377747.
- [8] Teive HA. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1133-42. PMID: 20069236.
- [9] Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6. PMID: 29891078.
- [10] Saghazadeh A, Hafizi S, Hosseini F, Ashrafi MR, Rezaei N. Early-Onset Friedreich's Ataxia With Oculomotor Apraxia. *Acta Med Iran*. 2017 Feb;55(2):128-130. PMID: 28282710.
- [11] Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, Tardieu M, Saïd G, Habert MO, Demarquay G, Tannier C, Beis JM, Brice A, Koenig M, Dürr A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain*. 2003 Dec;126(Pt 12):2761-72. doi: 10.1093/brain/awg283. Epub 2003 Sep 23. PMID: 14506070.
- [12] Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2020 Feb;33(1):150-160. doi: 10.1097/WCO.0000000000000774. PMID: 31789706.
- [13] Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:175-189. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1. PMID: 29891057 Beau-din M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, Tsuji S, Schmähmann JD, Manto M, Rouleau GA, Klein C, Dupre N. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. 2019 Dec;18(6):1098-1125. doi: 10.1007/s12311-019-01052-2. PMID: 31267374; PMCID: PMC6867988.
- [14] Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmähmann JD. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Ataxia-Telangiectasia. *Cerebellum*. 2019 Apr;18(2):225-244. doi: 10.1007/s12311-018-0983-9. PMID: 30338439.
- [15] Mielke R, Hilker R, Weber-Luxenburger G, Kessler J, Heiss WD. Early-onset cerebellar ataxia (EOCA) with retained reflexes: reduced cerebellar benzodiazepine-receptor binding, progressive metabolic and cognitive impairment. *Mov Disord*. 1998 Jul;13(4):739-45. doi: 10.1002/mds.870130423. PMID: 9686785.
- [16] Pietrobon D. CaV2.1 channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010 Jul;460(2):375-93. doi: 10.1007/s00424-010-0802-8. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20204399.
- [17] Zafeiriou DI, Lehmann-Horn F, Vargiami E, Teflioudi E, Ververi A, Jurkat-Rott K. Episodic ataxia type 2 showing ictal hyperhidrosis with hypothermia and interictal chronic diarrhea due to a novel CACNA1A mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):191-3. Epub 2008 Jul 3.
- [18] Marti S, Baloh RW, Jen JC, Straumann D, Jung HH. Progressive cerebellar ataxia with variable episodic symptoms--phenotypic diversity of R1668W CACNA1A mutation. *Eur Neurol*. 2008;60(1):16-20. Epub 2008 Apr 25.
- [19] Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A, Riou É, Ospina LH, Gagnon L, Vanasse C, Rossignol E. CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov;23(11):1505-12. doi: 10.1038/ejhg.2015.21. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25735478; PMCID: PMC4613477.
- [20] [Bruun M, Hjerminde L, E, Thomsen C, Danielsen E, Thomsen L, L, Pinborg L, H, Khabbazzavani

- N, Nielsen J, E: Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Associated with Parkinsonism: A Case Report. *Case Rep Neurol* 2015;7:84-89. doi: 10.1159/000381827.
- [21] Humbertclaude V, Riant F, Krams B, Zimmermann V, Nagot N, Annequin D, Echenne B, Tournier-Lasserre E, Roubertie A; Episodic Syndrome Consortium. Cognitive impairment in children with CACNA1A mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):330-337. doi: 10.1111/dmcn.14261. Epub 2019 May 21. PMID: 31115040.
- [22] Chen SJ, Lee NC, Chien YH, Hwu WL, Lin CH. Heterogeneous nonataxic phenotypes of spinocerebellar ataxia in a Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019 Oct;9(10):e01414. doi: 10.1002/brb3.1414. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31523939; PMCID: PMC6790309.
- [23] Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmsot G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shak-kottai VG, Ying S, Zesiewicz T, Bushara K, Ge-schwind M, Xia G, Yu JT, Lee LE, Ashizawa T, Subramony SH, Kuo SH. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22:87-92. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.021. Epub 2015 Nov 22. PMID: 26644294; PMCID: PMC4695274.
- [24] Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, Ribai P, Charles P, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Salvatore E, van de Warrenburg BP, Szymanski S, Infante J, Timmann D, Boesch S, Depondt C, Kang JS, Schulz JB, Klopstock T, Lossnitzer N, Löwe B, Frick C, Rottländer D, Schlaepfer TE, Klockgether T. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2011 Apr;26(5):870-6. doi: 10.1002/mds.23698. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21437988.
- [25] Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, Saraiva-Pereira ML, Sequeiros J, Jardim LB. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet*. 2007;10(1):19-26. doi: 10.1159/000096276. PMID: 17167246.
- [26] Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec;13(12):409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. PMID: 24190780; PMCID: PMC4878671.
- [27] [Liapis CC, Katrana E, Bostantjopoulou S. EVALUATING DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE. 8th Scientific Congress of Hellenic Medical Students. Ioannina, Greece, 2002; (P96), p164.
- [28] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803. PMID: 17987654.
- [29] Lin MT, Yang JS, Chen PP, Qian MZ, Lin HX, Chen XP, Shang XJ, Wang DN, Chen YC, Jiang B, Chen YJ, Chen WJ, Wang N, Gan SR. Bidirectional Connections between Depression and Ataxia Severity in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Patients. *Eur Neurol*. 2018;79(5-6):266-271. doi: 10.1159/000489398. Epub 2018 May 15. PMID: 29763923.
- [30] Lopes TM, D'Abreu A, França MC Jr, Yasuda CL, Betting LE, Samara AB, Castellano G, Somazzi JC, Balthazar ML, Lopes-Cendes I, Cendes F. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2370-9. doi: 10.1007/s00415-013-6998-8. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23775343.
- [31] Ren H, Hao Z, Wang G. Autophagy and Polyglutamine Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:149-161. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_9. PMID: 32671744.
- [32] Ashkenazi A, Bento CF, Ricketts T, Vicinanza M, Siddiqi F, Pavel M, Squitieri F, Hardenberg MC, Imarisio S, Menzies FM, Rubinsztein DC. Polyglutamine tracts regulate beclin 1-dependent autophagy. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):108-111. doi: 10.1038/nature22078. Epub 2017 Apr 11. doi: 10.1038/nature22078. Epub 2017 Apr 11. doi: 10.1038/nature22078.
- [33] Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.
- [34] [Baek JH, Jung S, Son H, Kang JS, Kim HJ. Glutamine Supplementation Prevents Chronic Stress-Induced Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2020 Mar 26;12(4):910. doi: 10.3390/nu12040910. PMID: 32224923; PMCID: PMC7230523.
- [35] Lindsay E, Storey E. Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain Sci*. 2017 Jul 14;7(7):83. doi: 10.3390/brainsci7070083. PMID: 28708110; PMCID: PMC5532596.
- [36] Bolton C, Lacy M. Comparison of cognitive profiles in spinocerebellar ataxia subtypes: a case series. *Cerebellum Ataxias*. 2019 Sep 18;6:13. doi: 10.1186/s40673-019-0107-4. PMID: 31548897; PMCID: PMC6749672.
- [37] [Abe K, Ikeda Y, Kurata T, Ohta Y, Manabe Y, Okamoto M, Takamatsu K, Ohta T, Takao Y, Shiro Y, Shoji M, Kamiya T, Kobayashi H, Koizumi A. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asi-

- dan. *Eur J Neurol*. 2012 Aug;19(8):1070-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03669.x. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22353375.
- [38] Wedding IM, Koht J, Dietrichs E, Landrønig, Tal-laksen CM. Cognition is only minimally impaired in spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14): a neuropsychological study of ten Norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurol*. 2013;13(1):186.
- [39] Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Zühlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):207-11. doi: 10.1007/s00415-003-0976-5. PMID: 12574952. Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Zühlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):207-11. doi: 10.1007/s00415-003-0976-5. PMID: 12574952.
- [40] Asher M, Rosa JG, Rainwater O, Duvick L, Benny-worth M, Lai RY, CRC-SCA, Kuo SH, Cvetanovic M. Cerebellar contribution to the cognitive alterations in SCA1: evidence from mouse models. *Hum Mol Genet*. 2020 Jan 1;29(1):117-131. doi: 10.1093/hmg/ddz265. PMID: 31696233.
- [41] [Silva CB, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum*. 2013 Jun;12(3):429-36. doi: 10.1007/s12311-012-0424-0. PMID: 23090212.
- [42] Clausi S, Lupo M, Olivito G, Siciliano L, Contento MP, Aloise F, Pizzamiglio L, Molinari M, Leggio M. Depression disorder in patients with cerebellar damage: Awareness of the mood state. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:386-393. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.029. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30423466.
- [43] Gazulla J. An update on neurochemistry and pharmacological therapy of the cerebellar ataxias *Rev Neurol*. 2007 Jul 1-15;45(1):31-41.
- [44] Nishida Y, Hizume M, Fumimura Y, Ichikawa T. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Improved by Donepezil. *Intern Med*. 2019 Apr 1;58(7):1003-1006. doi: 10.2169/internal-medicine.1206-18. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30568118; PMCID: PMC6478979.
- [45] Michael Strupp Roger Kalla, Stefan Glasauer, Judith Wagner, Katharina Hüfner, Klaus Jahn and Thomas Brandt Aminopyridines for the treatment of cerebellar and ocular motor disorders *Prog Brain Res*. 2008;171:535-41.
- [46] Michael Strupp, Andreas Zwergal and Thomas Brandt Episodic Ataxia Type 2 Neurotherapeutics. 2007 Apr;4(2):267-73.
- [47] Löhle M, Schrempf W, Wolz M, Reichmann H, Storch A. Potassium channel blocker 4-aminopyridine is effective in interictal cerebellar symptoms in episodic ataxia type 2--a video case report. *Mov Disord*. 2008 Jul 15;23(9):1314-6.
- [48] Zafeiriou DI, Lehmann-Horn F, Vargiami E, Teflioudi E, Ververi A, Jurkat-Rott K. Episodic ataxia type 2 showing ictal hyperhidrosis with hypothermia and interictal chronic diarrhea due to a novel CACNA1A mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):191-3. Epub 2008 Jul 3.
- [49] Marti S, Baloh RW, Jen JC, Straumann D, Jung HH. Progressive cerebellar ataxia with variable episodic symptoms--phenotypic diversity of R1668W CACNA1A mutation. *Eur Neurol*. 2008;60(1):16-20. Epub 2008 Apr 25.
- [50] Boel M, Casaer P. Familial periodic ataxia responsive to flunarizine *Neuropediatrics*. 1988 Nov;19(4):218-20.
- [51] Eunson LH, Rea R, Zuberi SM, Youroukos S, Panayiotopoulos CP, Liguori R, Avoni P, McWilliam RC, Stephenson JB, Hanna MG, Kullmann DM, Spauschus A. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol*. 2000 Oct;48(4):647-56.
- [52] Ince Gunal D, Agan K, Afsar N, Borucu D, Us O. The effect of piracetam on ataxia: clinical observations in a group of autosomal dominant cerebellar ataxia patients. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Apr;33(2):175-8.
- [53] Bonnan M, Cabre P, Olindo S, Signate A, Saint-Vil M, Smadja D. Steroid treatment in four cases of anti-GAD cerebellar ataxia] *Rev Neurol (Paris)*. 2008 May;164(5):403-4.
- [54] Birand B, Cabre P, Bonnan M, Olindo S, Smadja D. A new case of cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies treated with corticosteroids and initially seronegative *Rev Med Interne*. 2006 Aug;27(8):616-9. Epub 2006 Jun 5.
- [55] Virgilio R, Corti S, Agazzi P, Santoro D, Lanfranconi S, Candelise L, Bresolin N, Comi GP, Bersano A Effect of steroid treatment in cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jan;80(1):95-6.
- [56] Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):840-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-309201. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511790.
- [57] Ghaemi S.N., Liapis C., Owen D. (2016) The Psychopathology of Power. In: Garrard P, Robinson G. (eds) *The Intoxication of Power*. Palgrave Macmillan, London.
- [58] Markakis I, Alexiou E, Xifaras M, Gekas G, Rombos A Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome with autoantibodies to glutamic acid

- decarboxylase. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Jun;110(6):619-21. Epub 2008 Apr 22
- [59] Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, Russo I, Di Bonito M, Imperati F, Romano A, Pignata C. Steroid-induced improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol.* 2008 Mar;15(3):223-8.
- [60] Heo JH, Lee ST, Chu K, Kim M. The efficacy of combined estrogen and buspirone treatment in olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Sci.* 2008 Aug 15;271(1-2):87-90.
- [61] Trouillas P. The cerebellar serotonergic system and its possible involvement in cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1993 May;20 Suppl 3:S78-82.
- [62] Gazulla J. An update on neurochemistry and pharmacological therapy of the cerebellar ataxias *Rev Neurol.* 2007 Jul 1-15;45(1):31-41
- [63] Manto M, Ben Taib NOA novel approach for treating cerebellar ataxias. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):58-60.
- [64] Berni A, Meschini R, Filippi S, Palitti F, De Amicis A, Chessa L. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells. *Mutat Res.* 2008 Feb 29;650(2):165-74. Epub 2007 Dec 8.
- [65] Jen CJ. Hereditary Episodic Ataxias *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1142: 250–253 (2008).
- [66] Griggs RC, Moxley RT 3rd, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology.* 1978 Dec;28(12):1259-64.
- [67] Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annu Rev Neurosci.* 2019 Jul 8;42:337-364. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050258. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939101.
- [68] Ashraf NS, Duarte-Silva S, Shaw ED, Maciel P, Paulson HL, Teixeira-Castro A, Costa MDC. Citalopram Reduces Aggregation of ATXN3 in a YAC Transgenic Mouse Model of Machado-Joseph Disease. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3690-3701. doi: 10.1007/s12035-018-1331-2. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30187384; PMCID: PMC6417975.
- [69] Esteves S, Oliveira S, Duarte-Silva S, Cunha-Garcia D, Teixeira-Castro A, Maciel P. Preclinical Evidence Supporting Early Initiation of Citalopram Treatment in Machado-Joseph Disease. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3626-3637. doi: 10.1007/s12035-018-1332-1. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173407.
- [70] Trouillas P, Xie J, Adeleine P. Buspirone, a serotonergic 5-HT1A agonist, is active in cerebellar ataxia. A new fact in favor of the serotonergic theory of ataxia. *Prog Brain Res.* 1997;114:589-99. doi: 10.1016/S0079-6123(08)63389-0. PMID: 9193169.
- [71] Trouillas P, Xie J, Adeleine P, Michel D, Vighetto A, Honnorat J, Dumas R, Nighoghossian N, Laurent B. Buspirone, a 5-hydroxytryptamine1A agonist, is active in cerebellar ataxia. Results of a double-blind drug placebo study in patients with cerebellar cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1997 Jun;54(6):749-52. doi: 10.1001/archneur.1997.00550180059013. PMID: 9193210.
- [72] Friedman JH. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia 3 responsive to buspirone. *Mov Disord.* 1997 Jul;12(4):613-4. doi: 10.1002/mds.870120426. PMID: 9251088.
- [73] Megna J, O'dell M. Ataxia from lithium toxicity successfully treated with high-dose buspirone: a single-case experimental design. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Aug;82(8):1145-8. doi: 10.1053/apmr.2001.24808. PMID: 11494197.
- [74] Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci.* 2007 Sep 15;260(1-2):143-6. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.019. Epub 2007 May 23. PMID: 17512011.
- [75] [Nag N, Tarlac V, Storey E. Assessing the efficacy of specific cerebellomodulatory drugs for use as therapy for spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2013 Feb;12(1):74-82. doi: 10.1007/s12311-012-0399-x. PMID: 22718440.
- [76] Peter S, Manousaridis K, Boesch S, Mennel S. Memantin bei Optikusatrophie in Friedreich-Ataxie [Memantine for optic nerve atrophy in Friedreich's Ataxia]. *Ophthalmologe.* 2016 Aug;113(8):704-7. German. doi: 10.1007/s00347-015-0191-7. PMID: 26666888.
- [77] Rosini F, Federighi P, Pretelegiani E, Piu P, Leigh RJ, Serra A, Federico A, Rufa A. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS One.* 2013 Jul 22;8(7):e69522. doi: 10.1371/journal.pone.0069522. PMID: 23894498; PMCID: PMC3718679.
- [78] Serra A, Liao K, Martinez-Conde S, Optican LM, Leigh RJ. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology.* 2008;70(10):810-812. doi:10.1212/01.wnl.0000286952.01476.eb
- [79] Yang JC, Niu YQ, Simon C, Seritan AL, Chen L, Schneider A, Moghaddam ST, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Olichney JM. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Nov;39(12):2760-8. doi: 10.1038/npp.2014.122. Epub 2014 May 29. PMID: 24871547; PMCID: PMC4200486.

- [80] Ortigas MC, Bourgeois JA, Schneider A, et al. Improving fragile X-associated tremor/ataxia syndrome symptoms with memantine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(5):642-644. doi:10.1097/JCP.0b013e3181f1d10a.
- [81] Bourgeois JA, Farzin F, Brunberg JA, Tassone F, Hagerman P, Zhang L, Hessler D, Hagerman R. Dementia with mood symptoms in a fragile X premutation carrier with the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical intervention with donepezil and venlafaxine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006 Spring;18(2):171-7. doi: 10.1176/jnp.2006.18.2.171. PMID: 16720793.
- [82] Iizuka A, Nakamura K, Hirai H. Long-term oral administration of the NMDA receptor antagonist memantine extends life span in spinocerebellar ataxia type 1 knock-in mice. *Neurosci Lett*. 2015 Apr 10;592:37-41. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02.055. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25725171.
- [83] Grobe-Einsler M, Vogt IR, Schaprian T, Hurlmann R, Klockgether T, Kaut O. Effects of Rivastigmine on Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3: A Case Series of Five Patients. *Neurodegener Dis*. 2020;20(2-3):104-109. doi: 10.1159/000510057. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32992315.
- [84] Avakian GN, Groppa SA, Shakhnovich VA. Elektrofiziologicheskiĭ analiz izbiratel'nosti deĭstviia antikholésteraznykh preparatov pri geredoataksiiakh [Electrophysiologic analysis of the selectivity of action of anticholinesterase preparations in hereditary ataxias]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1986;86(6):892-6. Russian. PMID: 3751424.