

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυθιντήρας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμιδής
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Ν. Αρτέμης (π. Πρόεδρος ΔΣ)
Κ. Βουμβουράκης
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ ΘΕΜΑΤΙΚΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ

Σ. Μποστατζοπούλου
Σ. Κονιτσιώτης
Π. Στάθης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Β. Κιμισκίδης
Γ. Ρούντολφ
Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Θ. Αβραμιδής
Ν. Αρτέμης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκάρακ - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2016

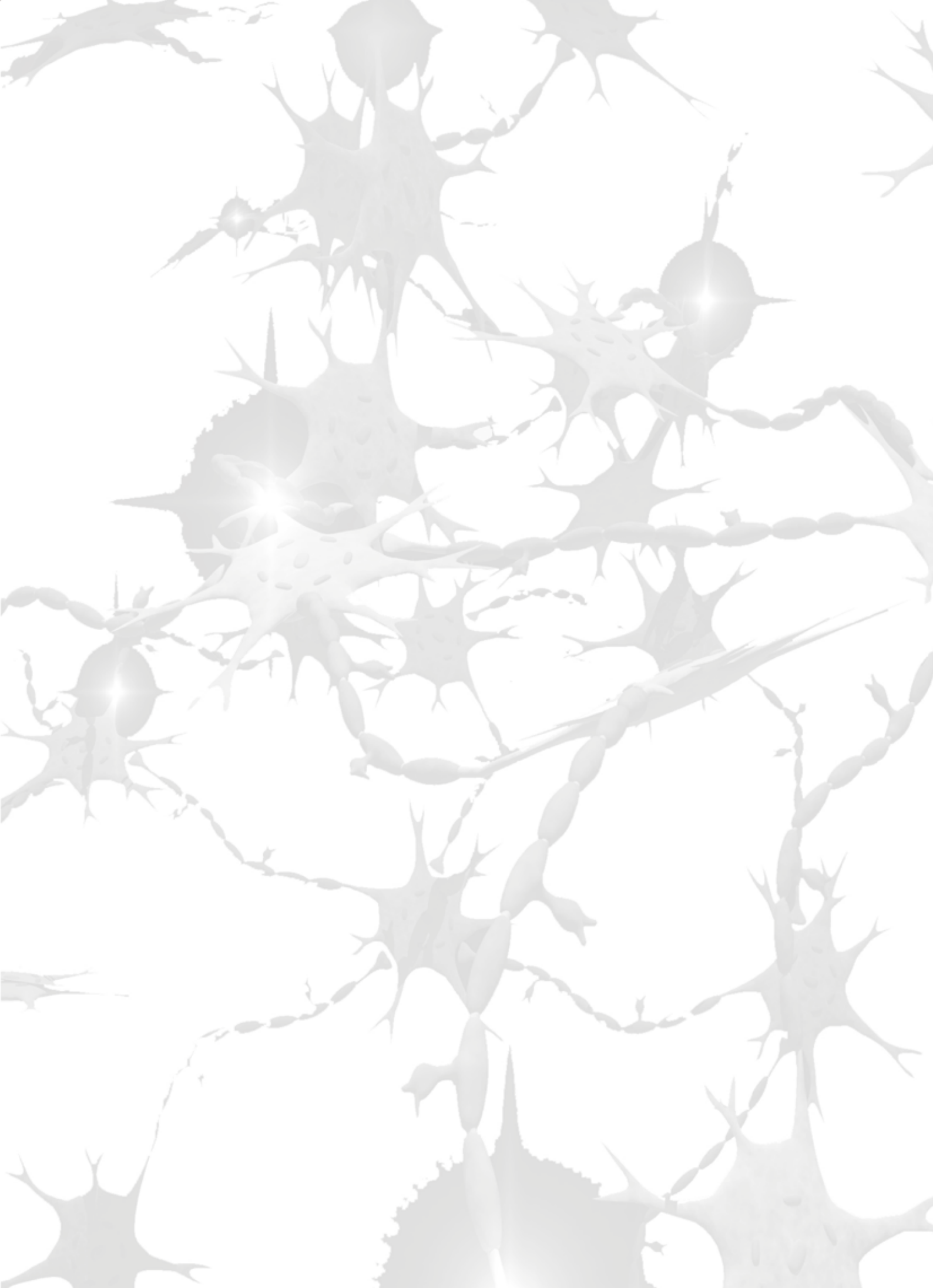
Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON –
Η ΜΕΛΕΤΗ PRMI (PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS
INITIATIVE)
*Κορός Χ., Σμιτσή Α., Παπαγιαννάκης Ν., Παπαδημητρίου Δ., Σταμέλου Μ.,
Στεφανής Λ.* 6
- ▲ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ
Στάθης Π. 17
- ▲ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ
ΤΟΥ PARKINSON: Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΚΛΙΜΑΚΩΝ
Κατσαρού Ζ., Δαγκλής Ι., Μποσταντζοπούλου Σ. 26
- ▲ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ
Χονδρογιώργη Μ., Κονιτσιώτης Σ. 40
- ▲ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ Ν. PARKINSON
Γκίκα Α., Πόταγας Κ. 48

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

- ▲ ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΕΝΕ,
ΑΡΑΧΩΒΑ 23-25 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2016 72



Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias
Vice President: K. Kilintireas
Gen Secretary: T. Avramidis
Treasurer: J. Rudolf
Members: N. Artemis (ex President)
K. Voumvourakis
N. Triantafyllou

THEMATIC ISSUE EDITORS

S. Bostantjopoulou
S. Konitsiotis
P. Stathis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

CO-EDITORS

V. Kimiskidis
J. Rudolf
E. Dardiotis
G. Deretzi
T. Avramidis
N. Artemis

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL ASSISTANCE - WEB-EDITION

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 25:4 July - August 2016

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ BIOMARKERS IN PARKINSON'S DISEASE – THE PPMI STUDY
(PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE)
*Toros C., Simitsi A., Papagiannakis N., Papadimitriou D., Stamelou M.,
Stefanis L.* 6
- ▲ CLINICAL SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE
Stathis P. 17
- ▲ OBJECTIVE CLINICAL EVALUATION OF THE PATIENT
WITH PARKINSON'S DISEASE: THE USEFULNESS OF VARIOUS
RATING SCALES
Katsarou Z., Dagklis I., Bostantjopoulou S. 26
- ▲ COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA IN PARKINSON'S
DISEASE
Chondrogiorgi M., Konitsiotis S. 40
- ▲ SLEEP DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE
Ghika A., Potagas C. 48

ABSTRACTS

- ▲ THEMATIC CONFERENCE OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL
SOCIETY, ARACHOVA 2016, 23-25 SEPTEMBER. 72

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2016

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Ανασκοπήσεις

ημερίδες νευρολογικά νεοα ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON – Η ΜΕΛΕΤΗ PPMI (PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE)

Κορός Χ.¹, Σιμιτσιά Α.¹, Παπαγιαννάκης Ν.¹, Παπαδημητρίου Δ.², Σταμέλου Μ.¹, Στεφανής Λ.¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αττικών, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, με τις εξελίξεις στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου Parkinson και τις προοπτικές νευροπροστατευτικών θεραπειών, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για ανεύρεση βιοδεικτών που θα βοηθήσουν την διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Οι ανωτέρω βιοδείκτες μπορεί να αφορούν μέτρηση δεικτών σε βιολογικά υλικά, απεικονιστικά ή κλινικά ευρήματα. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούμε περισσότερο στους λεγόμενους «wet biomarkers» (υγρούς βιολογικούς δείκτες), και ιδιαίτερα σε αυτούς που ανευρίσκονται στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ENY), χωρίς να παραγνωρίζεται η σημασία άλλων βιολογικών δεικτών. Η μέτρηση της α-συνουκλεΐνης στο ENY αποτελεί έναν εν δυνάμει τέτοιο βιολογικό δείκτη. Η μελέτη PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) αποτελεί μια κλινική μελέτη παρατήρησης - ορόσημο η οποία έχει ως στόχο να εντοπίσει βιοδείκτες της εξέλιξης της νόσου του Parkinson και να αναπτύξει τη μεγαλύτερη συλλογή κλινικών, απεικονιστικών και βιολογικών δεδομένων που δημιουργήθηκε ποτέ από μια ομάδα ασθενών με νόσο Parkinson. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το σκέλος της μελέτης στο οποίο υπάρχει Ελληνική συμμετοχή και που αφορά ασθενείς με γενετικές μορφές της νόσου, όπως οι φορείς της μετάλλαξης p.A53T στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης και μεταλλάξεων στο GBA1 γονίδιο που κωδικοποιεί την β-γλυκοσερεβροσιδάση.

Λέξεις ευρητηρίου: Νόσος Parkinson, βιοδείκτες, α-συνουκλεΐνη, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μελέτη PPMI

BIOMARKERS IN PARKINSON'S DISEASE – THE PPMI STUDY (PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE)

Koros C.¹, Simitsi A.¹, Papagiannakis N.¹, Papadimitriou D.², Stamelou M.¹, Stefanis L.¹

¹ 2nd University Neurology Clinic, Hospital Attikon, Medical School of the national and Kapodistrian University of Athens

² Hospital "Henry Dunant"

Abstract

Given recent advances in the understanding of the pathogenesis of Parkinson's disease and the prospects of neuroprotective therapies, it is imperative to develop novel biomarkers which could facilitate the diagnosis and follow up of afflicted patients. Such biomarkers could involve measurements in biological materials, imaging or clinical markers. In the current review we will focus on wet biomarkers, mainly those involving cerebrospinal fluid (CSF) analysis. Alpha-synuclein CSF levels currently represents a possible biomarker. PPMI study (Parkinson's Progression Markers Initiative) is an observational clinical study - milestone which aims to identify biomarkers for the progression of Parkinson's disease and to develop the largest collection of clinical, imaging and biological data ever created concerning a group of patients with Parkinson's disease. The part of this study (with Greek participation) assessing patients with genetic forms of the disease, such as carriers of the p.A53T mutation in the alpha-synuclein gene and of GBA1 mutations in the gene encoding for beta-glucocerebrosidase is of particular interest.

Key words: Parkinson's disease, biomarkers, a-synuclein, cerebrospinal fluid, PPMI study

Βιοδείκτες

Ένας βιοδείκτης οριζόμενος ως «ένα χαρακτηριστικό το οποίο μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως ένας δείκτης κανονικών βιολογικών διεργασιών, παθολόγων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μία θεραπευτική παρέμβαση» μπορεί να είναι οποιαδήποτε φυσικό χαρακτηριστικό που σχετίζεται με την παρουσία της νόσου (διαγνωστικός δείκτης), ή κάθε χαρακτηριστικό που αλληλάζει την πρόοδο του χρόνου με έναν τρόπο που μπορεί να συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου (δείκτης προόδου). Δεν υπάρχει προς τον παρόν βιοδείκτης σε θέση να προβλέψει την έναρξη της Νόσου Parkinson (PD) ή να αποτελεί δείκτη εξέλιξης της νόσου που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες (1,2). Τα λάθη στη διάγνωση είναι συχνά στην έναρξη της νόσου. Δεδομένου ότι η κλινική διάγνωση της PD συμβαίνει συνήθως μόνο μετά από την εκφύλιση σημαντικού αριθμού ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, υπάρχει ανάγκη για βιοδείκτες PD που περιλαμβάνουν (α) το πρόδρομο, προκλινικό ή προκινητικό στάδιο, και (β) βιοδείκτες του κινδύνου ή της ευαισθησίας για ανάπτυξη της νόσου (3,4). Μπορεί να αφορούν την κλινική εικόνα, την απεικόνιση, τη γενετική, την πρωτεομική, ή βιοχημικούς παράγοντες ή διάφορους συνδυασμούς αυτών (5). Η αποκλειστική εξάρτηση από την κλινική εκτίμηση για τον εντοπισμό ατόμων με PD παρεμποδίζει την πρόοδο της έρευνας. Περαιτέρω, η πρόοδος και η ανταπόκριση στη θεραπεία προσδιορίζεται κυρίως με τη χρήση ημιποσοτικών κλινικών κλιμάκων, όπως η UPDRS III που επικεντρώνονται σχεδόν αποκλειστικά στα κινητικά συμπτώματα. Η εξάρτηση από την κλινική διάγνωση και τα επακόλουθα προβλήματα έχουν οδηγήσει στην ανάγκη να αλληλάξουν τα κριτήρια για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου. Πρόσθετα κριτήρια θα μπορούσε να συμπεριλαμβάνουν, για παράδειγμα, τα μη κινητικά κλινικά σημεία, όπως την ανοσμία και την διαταραχή του ύπνου REM.

Ένα ευρύ φάσμα υποψήφιων μετρήσεων έχει αξιολογηθεί, που συμπεριλαμβάνει οσφρητικό έλεγχο, ανάλυση ιστών, αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, λειτουργική νευροαπεικόνιση, και έλεγχο γενετικής προδιάθεσης. Στο μέλλον η διάγνωση της PD είναι πιθανό να περιλαμβάνει πολλαπλούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών, εργαστηριακών, των δεικτών της απεικόνισης και της γενετικής. Ο ιδανικός βιοδείκτης θα είναι εύκολα αναπαραγόμενος και τεχνικά εφικτός για τα περισσότερα εργαστήρια, φθηνός, μη επεμβατικός και το πιο σημαντικό ευαίσθητος και ειδικός (6). Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούμε περισσότερο στους λεγόμενους «wet biomarkers» (υγρούς βιολογικούς δείκτες), και ιδιαίτερα σε αυτούς που ανευρίσκονται στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ENY), χωρίς να παραγνωρίζεται η σημασία άλλων βιολογικών δεικτών.

Ο προσδιορισμός και η ανάπτυξη χρήσιμων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες περιορίζεται από την περιορισμένη πρόσβαση σε νοσούντα ιστό

του εγκεφάλου μέχρι το θάνατο και τη νεκροψία όταν αυτή είναι εφικτή. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κανένα εμπόδιο μεταξύ του ENY και του εγκεφάλου, το υλικό αυτό θεωρείται ιδανικό για την ανεύρεση βιοδεικτών των νευροεκφυλιστικών ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της PD (7). Ωστόσο, το ENY δεν είναι τόσο εύκολα προσβάσιμο όσο άλλα σωματικά υγρά όπως το αίμα και τα ούρα, των οποίων η συλλογή θεωρείται σχεδόν μη επεμβατική. Ένας αριθμός υποψηφίων βιομορίων που σχετίζονται με πτυχές της παθολογίας της PD έχουν αξιολογηθεί ως προς την καταλληλότητά τους ως βιοδείκτες (π.χ., neurofilaments νευρονημάτια, νευροδιαβιβαστές, ουρικό οξύ, DJ-1). Μέχρι σήμερα η α-συνουκλεΐνη είναι ένας από τους πιο μελετημένους βιοδείκτες, καθώς συνδέεται στενά με την παθογένεια της νόσου (8,9). Συγκεκριμένα, τα σωμάτια Lewy, που χαρακτηρίζουν παθολογοανατομικά τη νόσο, αποτελούν έγκλειστα πλούσια σε α-συνουκλεΐνη. Εξάλλου, η α-συνουκλεΐνη είναι το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου SNCA, μεταλλάξεις του οποίου προκαλούν μονογονιδιακή μορφή νόσου Parkinson (10). Η α-συνουκλεΐνη έχει βρεθεί σε μια ποικιλία βιολογικών υγρών και ιστών από ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων του αίματος, των ούρων, του σάλιου, του γαστρεντερικού σωλήνα, του πνευμονογαστρικού νεύρου, των συμπαθητικών γάγγλιων, των αυτόνομων νεύρων του δέρματος, και του υπογνάθιου αδένου (11-13). Υπάρχει σημαντική σύγκλιση όσον αφορά την μέτρηση επιπέδων της α-συνουκλεΐνης στο ENY, αλλά οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης σε άλλα βιολογικά υλικά (περιφερικό αίμα, ούρα, σάλιο) δεν έχουν δώσει σαφή αποτελέσματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν τεχνικά και μεθοδολογικά ζητήματα που σχετίζονται με τη συλλογή και την αποθήκευση των βιολογικών υλικών για τη μέτρηση βιοδεικτών που μπορούν να συμβάλουν στην υψηλού βαθμού μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων. Μια τυποποίηση των διαδικασιών μπορεί να βοηθήσει στη μείωση ή την εξάλειψη αυτών των προβλημάτων.

Βιοδείκτες στο ENY

α-συνουκλεΐνη

Η α-συνουκλεΐνη είναι μια πρωτεΐνη 140 αμινοξέων που εντοπίζεται στις προσυναπτικές απολήξεις σε κοντινή θέση με τα συναπτικά κυστίδια. Η α-συνουκλεΐνη υφίσταται μετατροπές όπως ακετυλίωση, φωσφορυλίωση, οξειδωση, γλυκοζυλίωση. Τα σωμάτια Lewy σχηματίζονται από τροποποιημένες μορφές της α-συνουκλεΐνης. In vitro ο σχηματισμός ινιδίων α-συνουκλεΐνης προϋποθέτει τη δημιουργία πρόδρομων ολιγομερών μορφών που είναι τοξικές σε καλλιέργειες νευρωνικών κυττάρων (10,14).

Ολική α-συνουκλεΐνη (t-a-Syn)

Η μεγάλη πλειοψηφία των πρόσφατων μελετών

έχουν δείξει μια ελάττωση της ολικής α-συνουκλεΐνης στην PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης αναφέρεται μείωσή της σε άλλες συνουκλεινοπάθειες όπως η Ατροφία Πολλαπλών συστημάτων (MSA) και η άνοια με σωματια Lewy (DLB), χωρίς καλή διακριτική ικανότητα μεταξύ των νόσων (15-17). Δεν υπάρχει πάντως πλήρης συμφωνία σε αυτό το σημείο, καθώς έχουν αναφερθεί και αυξημένα επίπεδα ολικής α-συνουκλεΐνης στην DLB (18). Κατά τους Mollenhauer και συν. μόνο η ολική α-συνουκλεΐνη και όχι η ολική πρωτεΐνη του Αβ42 αμυλοειδούς διαχώρισαν τα άτομα με PD από τα άτομα ελέγχου ή τα άτομα με νόσο Alzheimer με προγνωστική αξία 91% (16). Ο Parnetti και συν διερεύνησαν αν ο συνδυασμός ολικής α-συνουκλεΐνης με την ολική και τη φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη του μπορεί να βελτιώσουν τη διάκριση της PD από άλλες νευρολογικές νόσους. Βρήκαν μια ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ της ολικής α-συνουκλεΐνης και της ολικής πρωτεΐνης του και μειωμένη ειδικότητα της α-συνουκλεΐνης στο ENY ως δείκτη συνουκλεινοπάθειας (ευαισθησία 94%, ειδικότητα 25%) (19).

Ο λόγος t-tau/t-a-Syn και p-tau/t-a-Syn εξετάστηκαν ως πιθανοί βιοδείκτες για την PD (ευαισθησία 89%, ειδικότητα 61%). Ο Shi και συν έδειξαν ότι ο συνδυασμός ολικής α-συνουκλεΐνης και p-tau/t-tau έκανε εφικτό τον διαχωρισμό της PD από την MSA. Στις περισσότερες μελέτες, δεν υπήρχε συσχέτιση της ολικής α-συνουκλεΐνης με την διάρκεια ή την βαρύτητα της νόσου (20).

Οι Mollenhauer και συν και Kang και συν μελέτησαν ασθενείς με PD που δεν είχαν λάβει αγωγή και βρήκαν επίσης ελάττωση στην ολική α-συνουκλεΐνη, απόδειξη ότι το εύρημα δε σχετιζόταν με την επίδραση της ντοπαμινεργικής θεραπείας. Τα υψηλά επίπεδα ολικής α-συνουκλεΐνης στον εγκέφαλο και τα χαμηλά στο ENY πιθανόν αντανακλούν μια παθολογική παγίδευση πρωτεΐνης, ανάλογα με αυτό που συμβαίνει για το Αβ42 αμυλοειδούς στη νόσο Alzheimer (16,21).

Ολιγομερείς μορφές της α-συνουκλεΐνης

Οι Tokuda και συν αξιολόγησαν τις διαλυτές ολιγομερείς μορφές της α-συνουκλεΐνης ως πιθανούς δείκτες της πρώιμης PD και βρήκαν ότι ο λόγος ολιγομερών/ολικής α-συνουκλεΐνης ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με PD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και με άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους. Ο λόγος ολιγομερών προς ολική α-συνουκλεΐνη είχε ευαισθησία 89% και ειδικότητα 91% για την PD. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε δυο νεώτερες μελέτες (22).

Αβ42 αμυλοειδές

Το αμυλοειδές Αβ42 είναι μια πρωτεΐνη 42 αμινοξέων που προέρχεται από την πρωτεολυτική επεξεργασία της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό των αμυλο-

ειδικών πλάκων. Στις περισσότερες μελέτες το Αβ42 είναι σημαντικά μειωμένο στην PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και συσχετίζεται με χειρότερες νοητικές επιδόσεις (20,21,23). Σε άλλες ωστόσο έρευνες δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (24-26). Οι Compta και συν. συνέλεξαν ENY από 27 άτομα με PD χωρίς άνοια και τους παρακολούθησαν σε μακροπρόθεσμη βάση. Οι ασθενείς που εμφάνισαν άνοια σε διάστημα 18 μηνών είχαν χαμηλότερα επίπεδα Αβ42 αμυλοειδούς σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν άνοια. Οι ασθενείς με DLB είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα αμυλοειδούς στο ENY σε σχέση με όλες τις ομάδες που εξετάστηκαν (27). Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα Αβ42 ήταν συγκρίσιμα στην DLB με αυτά που ανευρίσκονται στη νόσο Alzheimer (28). Υπάρχουν λοιπόν στοιχεία ότι το αμυλοειδές Αβ42, ένας δείκτης της νόσου Alzheimer, μπορεί να προβλέπει την εξέλιξη της νοητικής επιβάρυνσης στην PD, αλλά και να εμφανίζεται σε χαμηλά επίπεδα στην DLB.

Δείκτες νευρωνικής θλάθης Ταυ Ολική και φωσφορυλιωμένη μορφή της πρωτεΐνης του (t-tau and p-tau)

Η πρωτεΐνη του είναι ένα σημαντικό συστατικό των μικροσωληνίσκων. Στην PD οι περισσότερες μελέτες έδειξαν φυσιολογικά επίπεδα της πρωτεΐνης του στο ENY αλλά σε κάποιες έχουν αναφερθεί χαμηλότερα επίπεδα (19,24,29). Στα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα υψηλά επίπεδα ολικής του έχουν βρεθεί στην DLB και χαμηλός λόγος p-tau/t-tau στην MSA και την Προϊούσα Υπερηπνηρική Παράλυση (PSP) σε σχέση με την PD (30). Άλλες μελέτες ωστόσο δεν επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω αποτελέσματα (20). Η ολική και η φωσφορυλιωμένη μορφή της πρωτεΐνης του πιθανώς θα αποδειχθούν χρήσιμες στη διαφοροδιάγνωση της PD από την νόσο Alzheimer, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με άλλους δείκτες. Η ανάλυση ατελών/συντετμημένων μορφών (truncated) της πρωτεΐνης του σε σχέση με την ολοκληρωμένη μορφή από τους Borroni και συν έδειξε ελάττωση του λόγου αυτού στην PSP σε σχέση με την PD και την ομάδα ελέγχου (31).

Νευροϊνίδια

Τα νευροϊνίδια αποτελούν βασικά δομικά στοιχεία των νευρώνων, στους οποίους διατηρούν το σχήμα των νευραξόνων. Αποτελούνται από τρεις υπομονάδες με διαφορετικό μοριακό βάρος (χαμηλού, μεσαίου και υψηλού βάρους αλυσίδες). Υψηλότερα επίπεδα των νευροϊνιδίων υψηλού μοριακού βάρους (NF-H) βρέθηκαν στο PSP και την MSA σε σύγκριση με την PD, την φλοιοβασική εκφύλιση και την ομάδα ελέγχου (32).

Τα νευροϊνίδια χαμηλού μοριακού βάρους (NF-L) αποτελούν τη ραχοκοκαλιά του κυτταροσκελετού.

Τα αυξημένα επίπεδά τους στο ENY αντανακλούν την αξονική εκφύλιση μεγάλων εμμύελων νευραξόνων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αξιόπιστα αποτελέσματα ως προς τη χρήση τους για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ PD και άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων αλληλά όχι ως προς τη διάκριση μεταξύ των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων (29,33). Προοπτικές μετρήσεις στο ENY δεν έδειξαν επίδραση της προόδου της νόσου στα επίπεδα των νευροϊνιδίων χαμηλού μοριακού βάρους στο ENY (34).

Όξινη ινιδιακή γλαιοακή πρωτεΐνη

Η όξινη ινιδιακή γλαιοακή πρωτεΐνη (GFAP) είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στα αστροκύτταρα. Ο Süßmuth και συν έδειξε αυξημένη έκφραση στα παρκινσονικά σύνδρομα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλληλά δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της PD και των άλλων παρκινσονικών νοσημάτων (25). Παρόλα αυτά μια άλλη ομάδα βρήκε παραπλήσια επίπεδα της GFAP σε ασθενείς με παρκινσονισμό και άτομα της ομάδας ελέγχου (34).

Οξειδωτικά/αντιοξειδωτικά ένζυμα DJ-1

Η DJ-1 είναι μια πρωτεΐνη με πολλαπλές λειτουργίες. Θεωρείται ότι έχει μια προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού stress που συμβαίνει στη νευροεκφύλιση. Συσχετίζεται με μια αυτοσωματικά υπολειπόμενη μορφή της νόσου Parkinson (35). Τα αποτελέσματα σχετικά με τη DJ-1 είναι αντιφατικά. Μια μελέτη έδειξε μείωση στα επίπεδα της DJ-1 σε παρκινσονικούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 70% (35). Άλλη μελέτη δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα στα παρκινσονικά σύνδρομα, ενώ η πιο πρόσφατη ανέδειξε σημαντική αύξηση στην MSA σε σχέση με την PD και την ομάδα ελέγχου (36,37). Η διαγνωστική αξία της DJ-1 αυξήθηκε όταν αυτή συνδυάστηκε με τα επίπεδα της πρωτεΐνης του (35).

8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)

Η 8-OHdG είναι ένας δείκτης οξείδωσης και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Βρέθηκε αυξημένη σε μη ανοϊκούς ασθενείς με PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και υπήρχε μια αρνητική συσχέτιση με τη βαθμολογία στο MMSE (38).

Ουρικό Οξύ

Το ουρικό οξύ αποτελεί ένα ισχυρό ενδογενές αντιοξειδωτικό. Υπάρχουν δεδομένα που συνδέουν χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό με την PD (39). Οι Maetzler και συν βρήκαν υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο ENY στην PD σε σχέση με την DLB (40). Αντίθετα, οι Constantinescu και συν δεν βρήκαν διαφορές ανάμεσα στους παρκινσονικούς και την ομάδα ελέγχου (41).

Δείκτες φλεγμονής

Η Fractalkine είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που δρα σαν νευροτροφικός και αντιαποπτωτικός παράγοντας. Σύμφωνα με μία μελέτη, μπορεί να διαφοροποιήσει την PD από την MSA με ευαισθησία 99% και ειδικότητα 95%. Επίσης ο λόγος fractalkine/Αβ42 συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της ασθένειας και την πρόοδο της PD (20). Η Neurosin αποτελεί μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με την εξωκυττάρια αποικοδόμηση της α-συνουκλεΐνης. Μια μελέτη που συνέκρινε τα επίπεδα neurosin σε διάφορες συνουκλεϊνοπάθειες έδειξε χαμηλότερα επίπεδα στην άνοια με DLB αλληλά όχι διαφοροποίηση με PD (42). Πάντως σαν σύνολο οι συνουκλεϊνοπάθειες είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα neurosin σε σχέση με τη νόσο Alzheimer και την ομάδα ελέγχου.

Η Neprilysin είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αποικοδόμηση του αμυλοειδούς. Τα επίπεδά της αναφέρονται ως σημαντικά χαμηλότερα στο ENY στους ασθενείς με DLB σε σχέση με την PD όσο και την ομάδα ελέγχου (43).

Μεταβολίτες κατεχολαμινών

Το ομοβανιλιλικό οξύ αποτελεί τον κύριο καταβολίτη της ντοπαμίνης ενώ η ξανθίνη αποτελεί τον άμεσο πρόδρομο του ουρικού. Σύμφωνα με μία μελέτη, ο λόγος ομοβανιλιλικό/ξανθίνη ήταν αυξημένος στους ασθενείς με PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και υπήρχε συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου (44). Το δυδροξυφαινυλατικό οξύ αποτελεί νευρωνικό μεταβολίτη των κατεχολαμινών και βρέθηκε να είναι μειωμένο στην PD και την MSA σε σχέση με άτομα ελέγχου αλληλά δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις συνουκλεϊνοπάθειες (45).

Λυσοσωμική λειτουργία

Δεδομένης της πιθανής σύνδεσης λυσοσωμικής δυσλειτουργίας με την παθογένεια της PD (46), παρουσιάζουν ενδιαφέρον μελέτες όπου μετρώνται λυσοσωμικοί δείκτες σε ασθενείς με τη νόσο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν αναλύσεις της δραστηριότητας του ενζύμου της β-γλυκοσερεβροσιδάσης, καθώς ασθενείς με ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο **GBA1**, που κωδικοποιεί την έκφραση της πρωτεΐνης, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PD, σε μεγάλες διεθνείς μελέτες, αλληλά και στον Ελληνικό πληθυσμό (47-49). Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από δύο μελέτες, όπου αναλύθηκε η ενζυμική δραστηριότητα της β-γλυκοσερεβροσιδάσης στο ENY. Σε μία μελέτη δεν ανευρέθησαν διαφορές (17), ενώ σε μία άλλη η δραστηριότητα της β-γλυκοσερεβροσιδάσης ήταν μειωμένη σε ασθενείς με PD σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου (50). Η δεύτερη αυτή μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός της δραστηριότητας της β-γλυκοσερεβροσιδάσης, του λόγου ολιγομερών/ ολικής α συνουκλεΐνης και της

ηλικίας διαχωρίζει καλύτερα την PD από την ομάδα ελέγχου.

Μελέτες δραστηριότητας της β-γλυκοσερεβροσιδάσης σε περιφερικό αίμα ασθενών με PD και μεταλλάξεις στο γονίδιο **GBA1** έδειξαν σημαντική μείωση της δραστηριότητας, της τάξεως του 50%, στους φορείς αυτούς σε σχέση με ομάδα ελέγχου (51,52). Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς αυτή η μέτρηση, εάν τυποποιηθεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ασθενών με νόσο Parkinson που φέρουν **GBA1** μεταλλάξεις. Επιπλέον, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δείκτης απαντητικότητας σε θεραπείες που είναι υπό ανάπτυξη, και βασίζονται στην ευόδωση της δραστηριότητας της γλυκοσερεβροσιδάσης. Όσον αφορά την δραστηριότητα του ενζύμου σε ασθενείς με PD χωρίς μεταλλάξεις στο **GBA1**, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, καθώς μόνο σε μία από τις δύο προαναφερθείσες μελέτες ανευρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της γλυκοσερεβροσιδάσης (51,52). Μια πιο συνεκτική εικόνα εμφανίζεται όσον αφορά τα επίπεδα της πρωτεΐνης Hsc70, που αποτελεί ρυθμιστή του ηυσοσωμικού μονοπατιού της Αυτοφαγίας Διαμεσολαβούμενης από Σαπερόνες (CMA). Σε δύο ξεχωριστές μελέτες έχουν ανευρεθεί σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα Hsc70 σε περιφερικά μονοκύτταρα ασθενών σε σχέση με ομάδα ελέγχου, κάτι που μπορεί να σχετίζεται με την δυσλειτουργία αυτού του μονοπατιού στην PD (52,53).

Omics

Η πρωτεομική (proteomics) περιλαμβάνει τόσο την ταυτοποίηση όσο και τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνολικού περιεχομένου των πρωτεϊνών που υπάρχουν σε ένα βιολογικό δείγμα σε μια δεδομένη στιγμή. Πρόκειται για μια προσέγγιση η οποία παράγει μεγάλες ποσότητες δεδομένων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση διαφόρων νοσημάτων. Η πρωτεομική απαιτεί τον πλήρη διαχωρισμό των πρωτεϊνών, μετέπειτα ανάλυση μέσω φασματομετρίας μάζας και ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών μέσω μιας διαδικασίας προηγμένης επεξεργασίας δεδομένων.

Το περιφερικό αίμα δεν φαίνεται κατάλληλο βιολογικό υγρό για πρωτεομικές μελέτες, δεδομένου ότι χαρακτηρίζεται από μεγάλο εύρος τιμών των διαφόρων πρωτεϊνών, κάτι που εμποδίζει μια ακριβή και αναπαραγώγιμη ανίχνευση των υποψήφιων πρωτεϊνών. Ωστόσο, σε μία μελέτη όπου εφαρμόστηκε η πρωτεομική προσέγγιση σε κύτταρα του περιφερικού αίματος, ένα πάνελ πέντε πρωτεϊνών (κοφιλίνη 1, τροπομυοσίνη, γάμμα-ινωδογόνο, ATP συνθετάση βήτα υπομονάδας και ένα βασικό ακτίνη παραλληλή) βοήθησε τη διάκριση ασθενών με PD από άτομα ελέγχου (54).

Σε μια πρόσφατη μελέτη, μια ομάδα πρωτεϊνών του ENY (συμπεριλαμβανομένης της chromogranin, της προδρόμου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς -πρωτεΐνης 1 και της πρωτεΐνης prion) προτάθηκε ως κατάλληλη

μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της PD (55). Ομοίως, σε μια άλλη μελέτη ένα πιο περιορισμένο σύνολο πρωτεϊνών του ENY (BDNF, Apolipoprotein A, απολιποπρωτεΐνη E, ιντερλευκίνη 8, Αβ 42 αμυλοειδές, β2-μικροσφαιρίνη, πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D) παρείχε καλή διακριτική ικανότητα για τη διάγνωση της νόσου (56).

Δεν έχουν υπάρξει μέχρι στιγμής μελέτες που να υποστηρίζουν ότι τέτοιες μέθοδοι μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση της νόσου σε πρόδρομο στάδιο ή για την παρακολούθηση της εξέλιξής της.

Αντίστοιχα με την πρωτεομική άλληλες μέθοδοι «-omics» (transcriptomics) δεν έχουν δώσει ως τώρα αξιόπιστα αποτελέσματα για τη διαφοροδιάγνωση ασθενών με PD.

Απεικόνιση

Οι τεχνικές νευρο-απεικόνισης, όπως η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και η διακρανιακή υπερηχογραφία (TCS) μπορούν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου σε ασθενείς με PD και να χρησιμεύσουν ως συμπλήρωμα στην κλινική εκτίμηση. Δεδομένου ότι αυτές οι προσεγγίσεις είναι μη επεμβατικές μπορούν να εκτιμήσουν επανειλημμένα την ακεραιότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτή συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Όλες οι μέθοδοι, με την εξαίρεση του TCS, είναι ακριβείς, κάτι που περιορίζει την χρησιμότητά τους. Η MRI, η λειτουργική MRI, το SPECT, το PET, καθώς και η διακρανιακή υπερηχογραφία, έχουν χρησιμοποιηθεί σε προσπάθειες να διαφοροποιηθεί η PD από άλλες κινητικές διαταραχές και μπορεί να αυξήσουν τη διαγνωστική ακρίβεια (57,58). Ο διακρανιακός υπερηχος μπορεί να ανιχνεύσει ηχογένεια μεγαλύτερης πυκνότητας στο μεσεγκέφαλο με ικανοποιητική ακρίβεια σε ασθενείς με PD. Η υπερηχογένεια στον μεσεγκέφαλο είναι πιθανό να αντανάκλα την αυξημένη περιεκτικότητα σιδήρου στην μέλαινα ουσία των ασθενών με PD, ακόμη και στις αρχές της νόσου, αν και το 10% των υγιών μαρτύρων εμφανίζουν επίσης αυξημένο σήμα (59). Παρά το γεγονός ότι, ο TCS είναι οικονομικά αποδοτικός και ελπιδοφόρος ως πιθανός βιοδείκτης απεικόνισης στην PD, εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή και απαιτεί επαρκή ηχογένεια του οστικού παράθυρου για να επιτευχθεί καλή απεικόνιση. Επίσης, το επίπεδο του ηχογόνου σήματος δεν έχει σχέση με τη διάρκεια της νόσου, ούτε μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένο σήμα με την εξέλιξη της νόσου. Έτσι, η χρησιμότητα του TCS μπορεί να περιορίζεται σε διαφορική διάγνωση στο αρχικό στάδιο της νόσου, ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλα πρόδρομα συμπτώματα, όπως η ανοσμία (1,2).

Λειτουργικοί δείκτες / δείκτες συμπεριφοράς

Τα μη κινητικά συμπτώματα της PD πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν εκφυλισμό σε εγκεφαλικές περιοχές πέραν (και σε πολλές περιπτώσεις πριν) από την απώλεια της ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και περιλαμβάνουν διαταραχές της όσφρησης, του ύπνου, των οπτικο-χωρικών ικανοτήτων, των γνωστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των μειωμένων εκτελεστικών λειτουργιών, καθώς και της συμπεριφοράς. Δοκιμασίες που στοχεύουν σε αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν κίνδυνο νόσησης από PD, είναι μη επεμβατικές, μπορεί να είναι οικονομικά εφικτές, και να περιλαμβάνουν ορισμένες αξιολογήσεις που μπορεί να γίνουν είτε στο σπίτι ή/και on-line από τους ίδιους τους συμμετέχοντες. Αυτές περιλαμβάνουν τεστ οξύτητας όσφρησης (π.χ., Δοκιμασία Όσφρησης του Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνια – UPSIT), το ερωτηματολόγιο διαταραχής διαταραχής συμπεριφοράς του ύπνου REM, και εξετάσεις που βασίζονται σε χρήση επιταχυνσιόμετρου. Αυτές οι δοκιμές έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες και πιθανά είναι αποτελεσματικές για την ανάπτυξη προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τον κίνδυνο Πάρκινσον που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κοινότητα. Οι βαθμολογίες στα τεστ μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυτοτελώς ή μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ηλικία) με χρήση αλγόριθμων κινδύνου (60, 61). Ωστόσο πολλά από αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά για την PD. Υπάρχουν επίσης ηθικά ζητήματα που σχετίζονται τόσο με ψευδώς θετικά και όσο και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Η μελέτη PPMI Γενικά στοιχεία

Η μελέτη PPMI (Parkinson’s Progression Markers Initiative) αποτελεί μια κλινική μελέτη παρατήρησης - ορόσημο η οποία έχει ως στόχο να εντοπίσει βιοδείκτες της εξέλιξης της νόσου του Parkinson και να αναπτύξει τη μεγαλύτερη συλλογή κλινικών, απεικονιστικών και βιολογικών δεδομένων που δημιουργήθηκε ποτέ από μια ομάδα ασθενών με νόσο Parkinson (62). Τα δεδομένα της μελέτης PPMI και τα ληφθέντα δείγματα είναι δυνατό να καταστούν προσβάσιμα μέσω του ιστοτόπου της μελέτης σε ερευνητές από την ακαδημαϊκή κοινότητα και τη βιομηχανία για περαιτέρω ερευνητικά πρωτόκολλα. Η υποδομή του PPMI αποτελεί με τον τρόπο αυτό ένα νέο μοντέλο στο πεδίο της έρευνας των βιοδεικτών της νόσου Parkinson. Η μελέτη PPMI διεξάγεται σε μεγάλο αριθμό κέντρων (33) στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη, το Ισραήλ και την Αυστραλία. Χρηματοδοτείται από το Ίδρυμα Michael J. Fox για την Έρευνα του Parkinson (MJFF) και γίνεται δυνατή με δωρεές στο Ίδρυμα από μια κοινοπραξία φαρμακευτικών εταιριών που στοχεύουν στην ανάπτυξη φαρμάκων για τη νόσο Parkinson.

Δεδομένου ότι η έλλειψη έγκυρων βιοδεικτών για τη νόσο Parkinson και τις πρόδρομες μορφές της έχει καθυστερήσει την ανάπτυξη θεραπειών, υπάρχει αυξανόμενη συναίνεση ότι μια πρωτοβουλία για την ανάπτυξη βιολογικών δεικτών για την εξέλιξη της νόσου και την έγκαιρη διάγνωση είναι αναγκαία και εφικτή. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική, στη νευροβιολογία, στην τεχνολογία μοριακής απεικόνισης και στην ραδιοχημεία έχουν παράσχει νέα εργαλεία που μπορεί να είναι χρήσιμη στην ταυτοποίηση αυτών των βιοδεικτών, που στο μέλλον μπορεί να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω μελέτες των θεραπειών για την τροποποίηση της νόσου. Ο στόχος αυτής της πρωτοβουλίας ανεύρεσης βιοδεικτών είναι να δημιουργηθεί μια κοινοπραξία από ακαδημαϊκά κέντρα, κυβερνητικούς οργανισμούς, ιδρύματα σχετιζόμενα με την PD και φαρμακευτικές και βιοτεχνολογικές εταιρίες που θα εφαρμόσει ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα για τη δημιουργία δεικτών της προόδου PD. Αυτή η στρατηγική έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία από μια κοινοπραξία των ερευνητών νόσου Alzheimer για την δημιουργία της ADNI, που αποτελεί μία οργανωμένη υποδομή για την ανεύρεση βιοδεικτών εξέλιξης στη νόσο Alzheimer.

Η αποστολή της μελέτης PPMI είναι να ταυτοποιηθούν ένας ή περισσότεροι βιοδείκτες της PD, γεγονός που αποτελεί ένα κρίσιμο βήμα στην ανάπτυξη νέων και καλύτερων θεραπειών για τη νόσο Πάρκινσον. Επιπλέον θα προκύψουν τυποποιημένα δεδομένα της PD και ένα εκτεταμένο βιολογικό αποθετήριο δειγμάτων που θα διατίθενται στην ερευνητική κοινότητα. Επιμέρους ειδικοί στόχοι για την επίτευξη του στόχου αυτού αποτελούν τα εξής: α) Η ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου συνόλου κλινικών δεδομένων, δεδομένων απεικόνισης σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα βιολογικά δείγματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μελέτες επαλήθευσης βιοδεικτών, και β) Η καθιέρωση τυποποιημένων πρωτοκόλλων για την απόκτηση, μεταφορά και ανάλυση των κλινικών/απεικονιστικών και βιολογικών δεδομένων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν από την ερευνητική κοινότητα.

Σχεδιασμός μελέτης PPMI

Η πολυκεντρική μελέτη PPMI για την αξιολόγηση της εξέλιξης των κλινικών χαρακτηριστικών, της απεικόνισης και βιολογικών βιοδεικτών στην PD συμπεριλαμβάνει ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (HC), καθώς και γενετικούς υποτύπους της PD. Έχει σχεδιαστεί να είναι μια οκτάχρονη μελέτη φυσικής ιστορίας (ελάχιστη συμμετοχή 5 ετών) των ασθενών με de novo ιδιοπαθή PD και υγιών μαρτύρων. Περίπου 400 ασθενείς και 200 υγιείς μάρτυρες και άλλες ομάδες που περιγράφονται παρακάτω θα συμμετάσχουν από περίπου 33 κλινικούς χώρους. Όλα τα άτομα θα πρέπει να αξιολογηθούν πλήρως κατά την έναρξη σε δυο επισκέψεις (screening και baseline επίσκεψη) και

κάθε τρεις έως έξι μήνες μετά. Θα υποβληθούν σε κλινικές εκτιμήσεις (κινητικότητα, νευροψυχολογικό έλεγχο) και σε απεικονίσεις και λήψη αίματος, ούρων, και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Τα δεδομένα θα συλλέγονται από κάθε κέντρο κάτω από ομοιόμορφα καθιερωμένα πρωτόκολλα και τα δεδομένα θα αποθηκεύονται και αναλύονται στις κεντρικές εγκαταστάσεις της μελέτης. Επιπλέον, οι βιοδείκτες θα αξιολογηθούν σε περίπου 60-100 άτομα SWEDD (άτομα με κλινική εικόνα PD αλληλά με φυσιολογική λειτουργική απεικόνιση). Μια πρόσθετη ομάδα θα περιλαμβάνει ασθενείς με πρόδρομες εκδηλώσεις της PD (RBD, και/ή υποσμμία). Περίπου 100 άτομα θα παρακολουθηθούν σε μια περίοδο 5 ετών.

Όσον αφορά το γενετικό σκέλος της μελέτης, περίπου 1200 άτομα με κάποια από τις μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με την PD (συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί) θα παρακολουθηθούν σε μια περίοδο 5 ετών. Περίπου 600 από αυτά τα 1200 άτομα θα αξιολογηθούν ως μέρος της ομάδας Genetic Cohort και περίπου 600 θα αξιολογηθούν ως μέρος του ομάδας Genetic Registry. Οι συμμετέχοντες στο Genetic Cohort παρακολουθούνται με τη συχνότητα των ανωτέρω ομάδων της μελέτης (ανά εξάμηνο) ενώ του Genetic Registry θα αξιολογηθούν σε λιγότερο συχνά διαστήματα, με σκοπό να αυξηθεί κατά το δυνατό η στρατολόγηση ασθενών και ασυμπτωματικών φορέων των γονιδίων και με άτομα που δεν επιθυμούν να συμμετέχουν στο εντατικό πρόγραμμα της μελέτης.

Σχετικά με τους ασυμπτωματικούς φορείς των γονιδίων, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι έχουν τη δυνατότητα να μη γνωρίζουν το αποτέλεσμα του γονιδιακού ελέγχου εάν δεν το επιθυμούν. Οι τελευταίοι τυχαίοποιούνται και συνεχίζουν τη συμμετοχή τους σε όποιο σκέλος της μελέτης (Genetic Cohort ή Genetic Registry) καταταγούν.

Συνοπτικά οι ομάδες παρακολούθησης έχουν ως εξής:

- Ομάδα De Novo Ασθενών με νόσο Parkinson
- Ομάδα Control
- Ομάδα ασθενών SWEDD
- Ομάδα ατόμων με πρόδρομα συμπτώματα (Υποσμμία ή Διαταραχές Ύπνου REM)
- Ομάδα Genetic Cohort (ασθενείς με νόσο Parkinson που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια SNCA, GBA ή LRRK2 ή ασυμπτωματικοί φορείς)
- Ομάδα Genetic Registry (ασθενείς με νόσο Parkinson που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια SNCA, GBA ή LRRK2 ή ασυμπτωματικοί φορείς).

Το ακριβές χρονοδιάγραμμα της μελέτης περιγράφεται στους πίνακες 1 και 2.

Γενετικές μορφές νόσου Parkinson στην μελέτη PPMI

Η γενετική βάση της νόσου είναι πλέον αδιαμ-

φισβήτητα για έναν μεγάλο αριθμό ασθενών, που συνήθως έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό, και φέρουν μεταλλάξεις σε γονίδια με αιτιολογική σχέση με την ανάπτυξη της νόσου. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ανευρεθούν και κοινά και διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια ή άλλοι βιολογικοί δείκτες που μπορεί να αλληλοιώνονται στα πλαίσια συγκεκριμένων μεταλλάξεων. Ανεύρεση τέτοιων βιολογικών δεικτών μπορεί να οδηγήσει σε στοχευμένες θεραπείες ανάλογες με το γενετικό υπόβαθρο (φαρμακογενετική). Ακόμη μεγαλύτερη σημασία ενέχουν οι βιοδείκτες για τους ασυμπτωματικούς φορείς, όπου υπάρχει η ελπίδα πρόβλεψης της έναρξης της νόσου σε πρόδρομο στάδιο, κάτι που μπορεί να εφαρμοστεί πιθανώς και στην ιδιοπαθή νόσο.

Στην μελέτη PPMI εξετάζονται κατά κύριο λόγο ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο LRRK2 που προκαλεί αυτοσωματικής κυρίαρχης μεταβίβασης PD, που παρουσιάζεται κατά μέσο όρο σε ηλικία περίπου 60 ετών, όπως και η σποραδική νόσος. Ωστόσο, έχει δείξει ότι η διεισδυτικότητα δεν είναι πλήρης. Οι εκτιμήσεις της διεισδυτικότητας της μετάλλαξης είναι αμφιλεγόμενες και έτσι η μελέτη PPMI παρέχει μια ευκαιρία να εκτιμήσουμε αυτό το θέμα καλύτερα. Υπάρχει μία κυρίαρχη μετάλλαξη του LRRK2, η G2019S, που έχει βρεθεί σε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των ασθενών με Εβραϊκή καταγωγή ή καταγωγή από την Βόρεια Αφρική (63,64). Άλλες παθολογικές μεταλλάξεις περιλαμβάνουν την R1441C και R1441G (πιο διαδεδομένη στη Βόρεια Ισπανία) (65).

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *GBA1*, όπως προαναφέρθηκε, οδηγούν σε PD, που παρουσιάζεται κατά μέσο όρο 5-10 έτη πιο πρώιμα σε σχέση με την ιδιοπαθή νόσο. Η διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων είναι χαμηλή, κάτι που διαφαίνεται από το γεγονός ότι κατά κανόνα οι ασθενείς φορείς *GBA1* μεταλλάξεων δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό (47,66,67). Τα άτομα που είναι ομόζυγα ή σύμπλοκα ετερόζυγα για μεταλλάξεις στο *GBA1* αναπτύσσουν νόσο Gaucher και επιπρόσθετα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν PD σε σχέση με τους ετεροζυγώτες *GBA1* μεταλλάξεων (68). Αν και υπάρχουν πολλές μεταλλάξεις στο *GBA1* που σχετίζονται με την PD, η μελέτη PPMI, τουλάχιστον κατ' αρχήν, θα επικεντρωθεί σε άτομα με την μετάλλαξη N370S. Αυτή η μετάλλαξη έχει βρεθεί σε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των ασθενών Εβραϊκής Ασκενάζι καταγωγής.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-συνουκλείνης SNCA, την πρώτη ανευρεθείσα γενετική βάση της PD, οδηγούν στη νόσο με αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα (69). Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 45 έτη και η διεισδυτικότητα υψηλή, αλληλά όχι απόλυτη (70-74). Στην μελέτη PPMI συμμετέχουν ασθενείς ή φορείς κατά κύριο λόγο με την μετάλλαξη p.A53T, που ανευρίσκεται σε άτομα Ελληνικής ή Ιταλικής καταγωγής.

Πίνακας 1. Διαγνωστικός έλεγχος κατά τις αρχικές επισκέψεις

SCREENING VISIT	BASELINE VISIT
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
ΙΣΤΟΡΙΚΟ (ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ)	MDS-UPDRS
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	TEST ΟΣΦΡΗΣΗΣ UPSIT
MDS-UPDRS	ΠΛΗΡΗΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
TEST MOCA	ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΥΠΝΟΥ REM, ΓΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ-ΑΓΧΟΣ
ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ ΓΙΑ ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ-ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ ΓΙΑ ΔΕΙΓΜΑ RNA, ΟΡΟ, ΠΛΑΣΜΑ, ΟΛΙΚΟ ΑΙΜΑ
ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ ΓΙΑ ΔΕΙΓΜΑ DNA	ΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΥΡΩΝ
ΣΠΙΝΘΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ DAT SCAN	ΟΣΦΥΟΝΩΤΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ENY

Πίνακας 2. Χρονοδιάγραμμα μελέτης

GENETIC COHORT	GENETIC REGISTRY
Επανάλεγχος ανά 6 μήνες (κλινική εξέταση, κλίμακες, MDS-UPDRS, αιμοληψία, δείγμα ούρων)	Ανά 24 μήνες (κλινική εξέταση, κλίμακες, MDS-UPDRS, αιμοληψία, δείγμα ούρων)
Ανά 12 μήνες επιπλέον οσφυονωτιαία παρακέντηση και πλήρης ΝΨ έλεγχος	Ανά 6 μήνες τηλεφωνική επικοινωνία
Ανά 24 μήνες DAT SCAN	
Τηλεφωνική επικοινωνία μια εβδομάδα μετά το σπινθηρογράφημα και την ΟΝΠ	

Τρέχοντα αποτελέσματα ελληνικής συμμετοχής στη μελέτη PPMI

Ένας ικανός αριθμός συμμετεχόντων έχει στρατολογηθεί στο ελληνικό σκέλος της μελέτης PPMI. Στην υποομάδα των ασθενών με πρόδρομα συμπτώματα της PD (διαταραχή του ύπνου REM), έχουν υποβληθεί σε μελέτη ύπνου και σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων 4 ασθενείς από τους οποίους ο ένας πληρούσε τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη και συνεχίζει με ανά τρίμηνο εκτιμήσεις.

Στην ομάδα των γενετικών μορφών με μετάλλαξη p.A53T στο γονίδιο της SNCA έχουν στρατολογηθεί στην υποομάδα Genetic Registry 3 συμπτωματικοί φορείς (1 άνδρας/2 γυναίκες). Στην υποομάδα Genetic Cohort συμμετέχουν 14 συμπτωματικοί φορείς (6 άνδρες/8 γυναίκες) και 3 ασυμπτωματικοί φορείς (1 άνδρας/2 γυναίκες). Η μέση ηλικία των συμπτωματικών φορέων στην αρχική επίσκεψη ήταν 50,4 έτη, η μέση ηλικία έναρξης της νόσου τα 45 έτη και η μέση διάρκεια νόσου τα 5,4 έτη. Η μέση ηλικία των ασυμπτωματικών φορέων ήταν τα 44,7 έτη. Επίσης συμμετέχουν 2 συμπτωματικοί φορείς (1 άνδρας/ 1 γυναίκα) στην υποομάδα των γενετικών μορφών με μετάλλαξη N370S στο γονίδιο της GBA1.

Αναμένεται ότι η ανάλυση βιολογικών δεικτών σε

αυτά τα περιστατικά θα συμβάλει σημαντικά στους ευρύτερους στόχους της μελέτης PPMI. Αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική συμβολή η συμμετοχή φορέων της p. A53T SNCA μετάλλαξης, δεδομένης της σπανιότητας μεταλλάξεων στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης διεθνώς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miller DB, O’Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson’s disease: present and future. *Metabolism*. 2015;64(3 Suppl 1):S40-6.
2. Saracchi E, Fermi S, Brighina L. Emerging candidate biomarkers for Parkinson’s disease: a review. *Aging Dis*. 2013;5(1):27-34.
3. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*. 2003; 302:830–4.
4. Scherzer C. Searching for biomarkers of Parkinson’s disease. *Biomark Med*. 2009; 3:113–4.
5. Sharma S, Moon CS, Khogali A, Haidous A, Chabenne A, Ojo C, et al. Biomarkers in Parkinson’s disease (recent update). *Neurochem Int*. 2013; 63:201–29.
6. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, Persicheti E, Tambasco N, El-Agnaf O, et al. Cerebrospinal fluid

- biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9:131–40.
7. Magdalino N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1065-75.
 8. Mielke MM, Maetzler W. A 'bird's eye' view on the current status and potential benefits of blood biomarkers for Parkinson's disease. *Biomark Med*. 2014; 8:225–7.
 9. Nyhlen J, Constantinescu R, Zetterberg H. Problems associated with fluid biomarkers for Parkinson's disease. *Biomark Med*. 2010; 4:671–81.
 10. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):1015-25.
 11. Eller M, Williams DR. α -Synuclein in Parkinson disease and other neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49:403–8.
 12. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy Body disorders. *Mov Disord*. 2013; 00:1–9.
 13. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LN, Liu LW, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord*. 2014; 29:444–50.
 14. Conway KA, Lee S-J, Rochet J-C, et al. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:571–6.
 15. Tateno F, Sakakibara R, Kawai T, et al. Alpha-synuclein in the cerebrospinal fluid differentiates synucleinopathies (Parkinson Disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy) from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;26:213–16.
 16. Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, et al. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:230–40.
 17. van Dijk KB, Weiss M, Raijmakers A, et al. Reduced a-synuclein levels in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease are unrelated to clinical and imaging measures of disease severity. *Eur J Neurol* 2013;3:388–94.
 18. Kapaki E, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Vekrellis K. The diagnostic value of CSF α -synuclein in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies vs. normal subjects and patients with Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(11):e81654.
 19. Parnetti L, Chiasserini D, Bellomo G, et al. Cerebrospinal fluid Tau/ α -synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias. *Mov Disord* 2011;26:1428–35.
 20. Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 2011;69:570–80.
 21. Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, et al. Association of cerebrospinal fluid β -Amyloid 1–42, T-tau, P-tau 181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson's disease. *JAMA Neurol* 2013;10:1277–87.
 22. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2010;75:1766–70.
 23. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid- β and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's Disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1080–6.
 24. Montine TJ, Shi M, Quinn JF, et al. CSF A β (42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment. *Mov Disord* 2010;25:2682–5.
 25. Sussmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2010;25:1284–8.
 26. Ohrfelt A, Grognet P, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders—a marker of synapse loss? *Neurosci Lett* 2009;450:332–5.
 27. Compta Y, Pereira JB, Ríos J, et al. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:717–24.
 28. Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78:47–54.
 29. Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or Parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012;69:1445.
 30. Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, et al. The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:100–5.
 31. Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008;71:1796–803.
 32. Brettschneider J, Petzold A, Sussmuth SD, et al. Neurofilament heavy-chain NfH (SMI35) in

- cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006;21:2224–7.
33. Bech S, Hjermind LE, Salvesen L, et al. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Related Disord* 2012;18:69–72.
 34. Constantinescu R, Rosengren L, Johnels B, et al. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:142–5.
 35. Hong Z, Chung KA, Quinn JF, et al. DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:713–26.
 36. Salvesen L, Bech S, Lokkegaard A, et al. The DJ-1 concentration in cerebrospinal fluid does not differentiate among parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:899–901.
 37. Herbert MK, Eeftens JM, Aerts MB, et al. CSF levels of DJ-1 and tau distinguish MSA patients from PD patients and controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;1:1–4.
 38. Gmitterová K, Heinemann U, Gawinecka J, Varges D, Ciesielczyk B, Valkovic P, et al. 8-OHdG in cerebrospinal fluid as a marker of oxidative stress in various neurodegenerative diseases. *Neurodegener Dis*. 2009;6(5-6):263-9.
 39. Annanmaki T, Muuronen A, Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1133–7.
 40. Maetzler W, Stapf AK, Schulte C, et al. Serum and cerebrospinal fluid uric acid levels in lewy body disorders: associations with disease occurrence and amyloid-beta pathway. *J Alzheimers Dis* 2011;27:119–26.
 41. Constantinescu R, Andreasson U, Holmberg B, et al. Serum and cerebrospinal fluid urate levels in synucleinopathies versus tauopathies. *Acta Neurol Scand* 2013;127: e8–12.
 42. Wennström M, Surova Y, Hall S, et al. Low CSF Levels of both α -synuclein and the α -synuclein cleaving enzyme neurosin in patients with synucleinopathy. *PLoS ONE* 2013;8:e53250.
 43. Maetzler W, Stoycheva V, Schmid B, et al. Neprilysin activity in cerebrospinal fluid is associated with dementia and amyloid-beta42 levels in Lewy body disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:933–8.
 44. LeWitt P, Schultz L, Auinger P, et al. CSF xanthine, homovanillic acid, and their ratio as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain Res* 2011;1408:88–97.
 45. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central catecholamine deficiency in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Brain* 2012;135:1900–13.
 46. Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies. *Mov Disord*. 2016;31(2):178-92.
 47. Sidransky E, Samaddar T, Tayebi N. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology*. 2009;73(17):1424-5
 48. Moraitou M, Hadjigeorgiou G, Monopolis I, Dardiotis E, Bozi M, Vassilatis D, et al. β -Glucocerebrosidase gene mutations in two cohorts of Greek patients with sporadic Parkinson's disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):149-52
 49. Bozi M, Papadimitriou D, Antonellou R, Moraitou M, Maniati M, Vassilatis DK, et al. Genetic assessment of familial and early-onset Parkinson's disease in a Greek population. *Eur J Neurol*. 2014;21(7):963-8.
 50. Parnetti L, Chiasserini D, Persichetti E, et al. Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014. Jul;29(8):1019-27.
 51. Alcalay RN, Levy OA, Waters CC, Fahn S, Ford B, Kuo SH et al. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. *Brain*. 2015;138(Pt 9):2648-58.
 52. Papagiannakis N, Xilouri M, Koros C, Stamelou M, Antonellou R, Maniati M, et al. Lysosomal alterations in peripheral blood mononuclear cells of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2015;30(13):1830-4.
 53. Sala G, Stefanoni G, Arosio A, Riva C, Melchionda L, Saracchi E, et al. Reduced expression of the chaperone-mediated autophagy carrier hsc70 protein in lymphomonocytes of patients with Parkinson's disease. *Brain Res*. 2014;1546:46-52.
 54. Mila S, Albo AG, Corpillo D, Giraudo S, Zibetti M, Bucci EM, et al. Lymphocyte proteomics of Parkinson's disease patients reveals cytoskeletal protein dysregulation and oxidative stress. *Biomark Med*, 2009. 3: 117-128.
 55. Abdi F, Quinn JF, Jankovic J, McIntosh M, Leverenz JB, Peskind E, Nixon R, Nutt J, Chung K, Zabetian C, Samii A, Lin M, Hattan S, Pan C, Wang Y, Jin J, Zhu D, Li GJ, Liu Y, Waichunas D, Montine TJ and Zhang J Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis*. 2006; 9: 293-348.
 56. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C, Chung KA, Millard SP, Nutt JG and Montine TJ CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol*, 2008;129: 526-529.
 57. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial

- sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008; 7:1044–55.
58. Tuite PJ, Mangia S, Michaeli S. Magnetic resonance imaging (MRI) in Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis Res.* 2013; S1:001.
 59. Sanzaro E, Iemolo F. Transcranial sonography in movement disorders: an interesting tool for diagnostic perspectives. *Neurol Sci.* 2016;37(3):373-6.
 60. Liepelt-Scarfone I, Gauss K, Maetzler W, Müller K, Frühmann Berger W, et al. Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study. *Neuroepidemiology.* 2013; 41:174–82.
 61. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Hardy J, et al. PREDICT-PD: identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013:1–7.
 62. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-35.
 63. Inzelberg R, Hassin-Baer S, Jankovic J. Genetic movement disorders in patients of Jewish ancestry. *JAMA Neurol.* 2014;71(12):1567-72.
 64. Benamer HT, de Silva R. LRRK2 G2019S in the North African population: a review. *Eur Neurol.* 2010;63(6):321-5.
 65. Mata IF, Hutter CM, González-Fernández MC, de Pancorbo MM, Lezcano E, Huerta C, et al. Lrrk2 R1441G-related Parkinson's disease: evidence of a common founding event in the seventh century in Northern Spain. *Neurogenetics.* 2009;10(4):347-53.
 66. Kumar KR, Ramirez A, Göbel A, Kresojević N, Svetel M, Lohmann K, M Sue C, Rolfs A, Mazzulli JR, Alcalay RN, Krainc D, Klein C, Kostic V, Grünewald A. Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):402-5.
 67. Lesage S, Anheim M, Condroyer C, Pollak P, Durif F, Dupuits C, Viallet F, Lohmann E, Corvol JC, Honoré A, Rivaud S, Vidailhet M, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2011;20(1):202-10.
 68. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E, Reches A, Bembi B, Zimran A. Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM.* 1996;89(9):691-4.
 69. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045–2047.
 70. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, et al. Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation. *Mov Disord* 2001; 16:1007–1013.
 71. Papapetropoulos S, Ellul J, Paschalis C, Athanassiadou A, Papadimitriou A, Papapetropoulos T. Clinical characteristics of the alpha-synuclein mutation (G209A)-associated Parkinson's disease in comparison with other forms of familial Parkinson's disease in Greece. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2003;10(3):281-6.
 72. Papapetropoulos S, Paschalis C, Athanassiadou A, Papadimitriou A, Ellul J, Polymeropoulos MH, et al. Clinical phenotype in patients with alpha-synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2001;70(5):662-5.
 73. Kasten M, Klein C. The many faces of alpha-synuclein mutations. *Mov Disord.* 2013;28(6):697-701.
 74. Papadimitriou D, Antonelou R, Miligkos M, Maniati M, Papagiannakis N, Bostantjopoulou S, et al. Motor and Nonmotor Features of Carriers of the p.A53T Alpha-Synuclein Mutation: A Longitudinal Study. *Mov Disord.* 2016 Mar 29. doi: 10.1002/mds.26615.

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στάθης Π.

Νευρολογικό τμήμα Νοσοκομείου Mediterraneo

Περίληψη

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

Λέξεις ευρητηρίου: Νόσος του Πάρκινσον, κλινικοί υποτύποι

CLINICAL SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE

Stathis P.

Department of Neurology Mediterraneo

Abstract

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

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

Εισαγωγή

Με δεδομένο ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μία χρόνια εξελισσόμενη πάθηση με ποικιλομορφία κλινικών χαρακτηριστικών¹, η προσπάθεια καθορισμού ομοιογενών υποτύπων από κλινική και επιδημιολογική άποψη πιθανά να συνέβαλλε στην καλύτερη μελέτη αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η κατηγοριοποίηση αυτή θα μπορούσε να συσχετιστεί με αιτιολογικά, γενετικά, παθοφυσιολογικά, προγνωστικά, αλλά και θεραπευτικά δεδομένα.² Ο καθορισμός λοιπόν υποτύπων της νόσου και βεβαίως η χρήση αυτών σε κλινικές μελέτες, όπως για παράδειγμα οι μελέτες νευροπροστασίας, θα μπορούσε όπως αντιλαμβάνεται ο καθένας, να βοηθήσει σημαντικά στην διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Το ίδιο θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε για την ανάγκη προσαρμογής της θεραπευτικής αγωγής στα «μέτρα» κάθε υποτύπου.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 1. Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, και υπότυποι (*data-driven, cluster analysis*)**Graham 1999⁴**

Short duration (mean 5 years):

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

Longer duration (mean 14 years):

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

Gasparoli 2002⁵

1. Rapid progression
2. Slow progression

Dujardin 2004⁶

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

Lewis 2005⁷

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

Schrag 2006⁸

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

Post 2008⁹

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

Reijnders 2009¹⁰

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

Van Rooden 2011¹¹

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

Liu 2011¹²

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

Erro 2013¹⁹

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

Fereshtehnejad 2015¹⁸

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

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

Προοπτικές Μελέτες

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

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

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

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

Πίνακας 2. Οι υπότυποι σύμφωνα με τη μελέτη των Erro και συν¹⁹

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

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

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

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

Παθολογοανατομικά δεδομένα και υπότυποι

Στο σημείο αυτό άξιζε να προστεθούν στοιχεία από δύο μελέτες αξιολόγησης σε παθολογοανατομικό επίπεδο των παρκινσονικών κλινικών υποτύπων. Η πρώτη που αφορά στην ομάδα του A Lees (UK)¹³ κατά την οποία έγινε προσπάθεια αντιστοίχισης προκαθορισμένων κλινικών υποτύπων και παθολογοανατομικής εικόνας. Στη μελέτη αυτή εφαρμόστηκε η κατά Lewis⁷ κατάσταση σε 242 παθολογοανατομικά διαγνωσμένα περιστατικά με νόσο του Πάρκινσον από την UK Brain Data Bank. Με τον τρόπο αυτό προέκυψαν τέσσερις υποομάδες: I. Η με πρώιμη έναρξη της νόσου (25%), II. Η με επικρατούντα τον τρόπο (31%), III. Η με μη-επικρατούντα τον τρόπο (36%) και IV. Η με ταχεία εξέλιξη της νόσου χωρίς άνοια (8%). Η μελέτη αυτή ανέδειξε την ισχυρή συσχέτιση του περιγράμματος που χαρακτηρίζει την υποομάδα με μη-επικρατούντα τρόπο και της νοητικής ανεπάρκειας. Η ομάδα με πρώιμη

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

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

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

Ο εμπειρικός τρόπος κατάταξης

Παλαιότερος τρόπος κατάταξης των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου του Πάρκινσον είναι ο αποκαλούμενος εμπειρικός τρόπος. Σύμφωνα με αυτόν οι υποτύποι καθορίστηκαν σε σχέση με την κλινική εμπειρία. Ένας παραδοσιακός διαχωρισμός παραπέμπει σε δύο ομάδες υποτύπων: αφ' ενός τους πρώιμους (*early onset*) και όψιμους (*late onset*) έναρξης και αφ' ετέρου τους βράδυ (α)κινητικό-δυσκαμπτικό (*akinetic-rigid*) και με κυριαρχούντα τον τρόπο (*tremor-dominant*).²¹ Μία επίσης από τις επικρατούσες εμπειρικές κατατάξεις διαχωρίζει τους ασθενείς σε αυτούς με επικρατούντα τον τρόπο (*tremor-dominant-TD*) και σε αυτούς με διαταραχές στάσης (αστάθεια) και δυσχαίρεια βάδισης (*postural instability and gait difficulty-PIGD*).²² Στη δεύτερη περίπτωση οι ερευνητές άντλησαν στοιχεία από την βάση δεδομένων της μελέτης DATATOP, η οποία συμπεριέλαβε 800, άνευ θεραπείας ασθενείς, αρχικών σταδίων της νόσου και αφού χρησιμοποίησαν χαρακτηριστικά σύμπλοκα μεγέθη όπως η ενοποιημένη κλίμακα για την νόσο του Πάρκινσον (Unified Parkinson Disease Rating Scale-UPDRS), κλίμακες εκτίμησης του τρόμου και των κλινικών χαρακτηριστικών *αστάθεια* και *δυσχέρεια βάδισης*, κατάφεραν να κατατάξουν με ικανοποιητική επιτυχία τον πληθυσμό αυτό στις δύο παραπάνω υποομάδες, βάση της αναλογίας (ratio) των τιμών που προέκυψαν από κάθε σύμπλοκο μέγεθος.²² Αργότερα έγινε δυνατή η αξιολόγηση/επικύρωση της κατάταξης αυτής με την χρήση της νέας UPDRS σε πληθυσμό 877 ασθενών με σημαντική ειδικότητα και ευαισθησία.²³ Όπως προτείνουν οι Thenganatt και Jankovic²⁴ στους δύο παραπάνω υποτύπους μπορεί να συστοιχιστούν οι υποτύποι: ο «με νωρίς έναρξη» (*Young Onset-YOPD*) με τον TD και ο «με όψιμη έναρξη» (*Late Onset-LOPD*) με τον PIGD. Κατά τους συγγραφείς αυτούς ο YOPD εμφανίζει συχνότερα δυσκαμψία, δυστονία και σχετιζόμενες με την λεβοντόπα, κινητικές επιπλοκές. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η πρώιμη έναρξη της νόσου (<50) σχετίζεται με την βραδύτερη πορεία αυτής.^{8,21,25}

Οι Thenganatt και Jankovic²⁴ προχωρούν περισσότερο αναφέροντας ότι το 30% του υπότυπου YOPD έχει την μετάλλαξη PARKIN με πιθανά κλινικά χαρακτηριστικά την πρώιμη εμφάνιση δυσκινησιών, την δυστονία, τον τρόπο των κάτω άκρων, τα αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, την υπερευαίσθησία στην λεβοντόπα, τις διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κλπ.²⁶

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

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

Συμπεράσματα

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

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

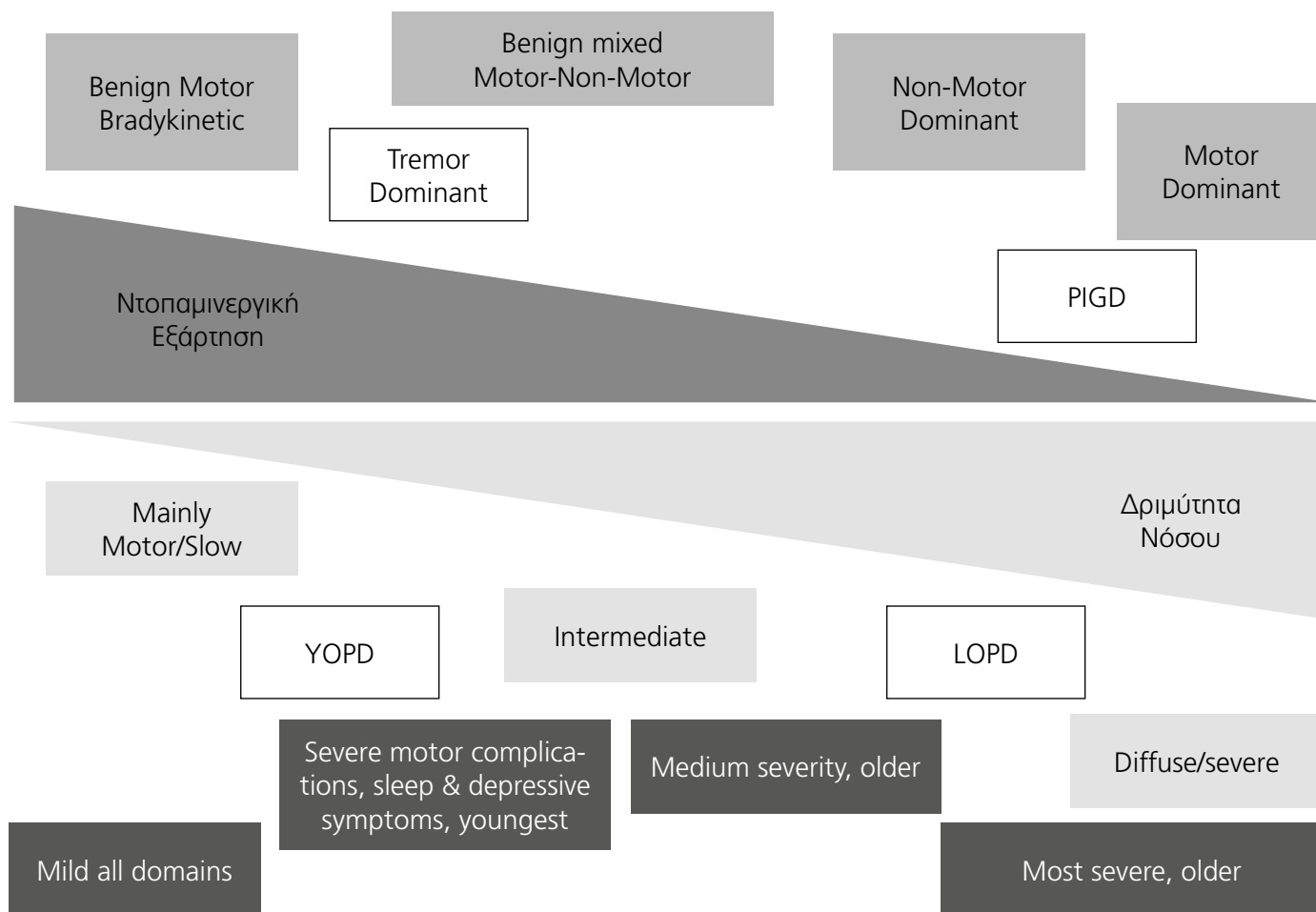
ρές μεταβλητές καθορισμού υποτύπων. Έτσι λοιπόν σε τέτοιου είδους μελέτες καθορισμού Παρκινσονικών υποτύπων, καταγράφεται πρόσφατα η τάση να περιλαμβάνονται όλο και περισσότερες μεταβλητές μη-κινητικών συμπτωμάτων.

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

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

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

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



έχουμε προσδιορίσει την μέθοδο καθορισμού του.

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

Βιβλιογραφία

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

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

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON: Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΚΛΙΜΑΚΩΝ

Κατσαρού Ζ.¹, Δαγκλής Ι.², Μποσταντζοπούλου Σ.²

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

² Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. «Γ.Παπανικολάου»

Περίληψη

Η κλινική αξιολόγηση του ασθενή με νόσο του Parkinson είναι δύσκολη, επειδή θα πρέπει ταυτόχρονα να αναγνωρισθούν και αξιολογηθούν ένα πλήθος από κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα, η θεραπευτική τους απάντηση στις διάφορες μορφές θεραπείας, οι άμεσες και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των φαρμάκων καθώς και η εξέλιξη της ίδιας της νόσου. Υπάρχουν πάρα πολλές κλίμακες και ερωτηματολόγια, που προσφέρουν τη δυνατότητα είτε ολοκληρωμένης γενικής εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου, είτε αξιολόγησης συγκεκριμένων συμπτωμάτων ή δυσκολιών. Η Ενιαία Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου του Parkinson (UPDRS) απετέλεσε τα τελευταία 25 χρόνια το σημαντικότερο μέσο γενικής αξιολόγησης των παρκινσονικών ασθενών, αλλά πρόσφατα αντικαταστάθηκε από τη βελτιωμένη μορφή της, την κλίμακα MDS-UPDRS. Ιδιαίτερα σημαντική θέση στην κινητική αξιολόγηση του παρκινσονικού ασθενή κατέχουν οι κλίμακες, που εξειδικεύονται στο βάδισμα π.χ. PIGB, Berg Balance Scale, Mini-BESTest, Functional Gait Assessment Freezing of Gait Questionnaire, Falls Efficacy Scale κ.ά. Οι επιπλοκές της θεραπείας μπορούν να αξιολογηθούν με ειδικά ερωτηματολόγια όπως τα Wearing-Off Questionnaires, με 9 ή 19 λήμματα και με διάφορες κλίμακες δυσκινησιών. Το ερωτηματολόγιο Non Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest) και η κλίμακα Non Motor Symptom Scale (NMSS) χρησιμοποιούνται για την «ολιστική» αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων των παρκινσονικών. Επιπλέον μια σειρά εξειδικευμένων κλιμάκων προσφέρεται για την αναλυτική, ξεχωριστή, διερεύνηση ενός μη κινητικού συμπτώματος π.χ κλίμακες αξιολόγησης της κατάθλιψης, διαταραχών του αυτόνομου, της κόπωσης, των γνωσιακών λειτουργιών κ.λ.π. Τέλος σημαντική θέση κατέχουν και οι κλίμακες αξιολόγησης της ποιότητας ζωής (π.χ. PDQ-39), που δίνουν στον κλινικό την εικόνα της νόσου από τη σκοπιά του αρρώστου.

Λέξεις ευρετηρίου: N. Parkinson, κλίμακες αξιολόγησης, κινητικά συμπτώματα, μη κινητικά συμπτώματα

OBJECTIVE CLINICAL EVALUATION OF THE PATIENT WITH PARKINSON'S DISEASE: THE USEFULNESS OF VARIOUS RATING SCALES

Katsarou Z.¹, Dagklis I.², Bostantjopoulou S.²

¹ Department of Neurology, Hippokration Hospital, Thessaloniki

² 3rd University Department of Neurology, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki

Abstract

Assessment of Parkinson's disease (PD) is a complex process as a consequence of the variety of motor and non-motor symptoms as well as treatment complications, that can be present in a patient. A significant number of rating scales and questionnaires, either generic or specific, have been developed for PD clinical assessment. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) has been the 'gold standard' during the past 25 years followed by its revised version, the MDS-UPDRS. Gait and balance assessments are important components of a comprehensive motor evaluation. Recommended scales by the Movement Disorders Society (MDS) are the PIGB, Berg Balance Scale, Mini-BESTest, Functional Gait Assessment, Freezing of Gait Questionnaire, Falls Efficacy Scale etc. Treatment complications can be evaluated by means of specific instruments for wearing off screening e.g., Wearing-Off Questionnaires with either 9 or 19 items

as well as various dyskinesia rating scales. A 'holistic' approach to non-motor symptoms evaluation can be performed using the Non Motor Symptom Questionnaire or the Non Motor Symptom Scale. There is a large variety of scales designated for the assessment of single non motor symptoms e.g. depression, autonomic impairment, sleep, fatigue, cognitive function etc. Last but not least, measures of health related quality of life (e.g. PDQ-39) are employed to capture the patients' perspective of the impact of PD upon his/hers wellbeing and social status.

Key words: Disease, assessment scales, motor symptoms, non-motor symptoms

Η νόσος του Parkinson (NP) είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη νευρολογική διαταραχή, η οποία οδηγεί τον ασθενή σε ολιθένα και μεγαλύτερη αναπηρία. Η κλινική αξιολόγηση του παρκινσονικού ασθενή είναι δύσκολη, επειδή θα πρέπει ταυτόχρονα να αναγνωρισθούν και αξιολογηθούν ένα πλήθος από κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα, η θεραπευτική τους απόντηση στις διάφορες μορφές θεραπείας, οι άμεσες και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των φαρμάκων καθώς και η εξέλιξη της ίδιας της νόσου. Ένας ακόμη παράγοντας ασάφειας στον τρόπο αξιολόγησης είναι οι ατομικές ιδιαιτερότητες των ασθενών, η διαφορετική απάντηση στη θεραπεία, οι διακυμάνσεις στη διάρκεια του 24ωρου και η υποκειμενική εκτίμηση του θεράποντα γιατρού (1, 2).

Η αξιολόγηση των ασθενών με τη βοήθεια αντικειμενικών, αξιόπιστων, σταθμισμένων κλιμάκων, προσφέρει τη δυνατότητα τυποποιημένης εκτίμησης, αναπαραγωγιμότητα και ευαισθησία στην κλινική μεταβολή. Οι κλίμακες αυτές δίνουν αριθμητικές παραμέτρους σε συμπτώματα ή σημεία και προκειμένου να θεωρηθούν αξιόπιστες, υπόκεινται σε εκτενή κλινική μελέτη και στατιστικό έλεγχο με βάση τις αρχές της κλιμετρικής (3).

Ειδικά για τη NP η πρώτη προσπάθεια αξιολόγησης ασθενών με αντικειμενικό τρόπο, έγινε από τους England και Schwab (1956), οι οποίοι δημιούργησαν μια κλίμακα προσδιορισμού της αναπηρίας του παρκινσονικού ασθενή στις καθημερινές δραστηριότητες (4).

Το 1967 οι Hoehn και Yahr ανακοίνωσαν την ομώνυμη κλίμακα (H&Y), η οποία ταξινομεί τους ασθενείς σε στάδια από ένα μέχρι πέντε, ανάλογα με την εντόπιση, την επέκταση των κύριων συμπτωμάτων και την αναπηρία (5). Η κλίμακα έχει δεχθεί κριτική καθόσον είναι μεικτή, περιλαμβάνει δηλαδή ταυτόχρονη αξιολόγηση κλινικών σημείων και αναπηρίας. Επίσης δεν έχει γραμμικό χαρακτήρα σε σχέση με τη βαρύτητα, καθόσον η μετάβαση από το στάδιο 2 στο 3, καθορίζεται μόνο από την ύπαρξη της διαταραχής ισορροπίας, ενώ η βραδυκινησία ή η δυσκαμψία μπορεί να μην είναι ιδιαίτερα σοβαρή. Αντίθετα ένας ασθενής με βαρύτερη βραδυκινησία, αλλά χωρίς διαταραχή ισορροπίας ταξινομείται στο στάδιο 2 (6). Η κλίμακα H&Y όμως άντεξε τη δοκιμασία του χρόνου και χρησιμοποιείται εκτενώς μέχρι σήμερα. Ενσωματώθηκε μάλιστα στις δύο πιο αξιόπιστες σύγχρονες κλίμακες

την Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) και τη νεώτερη έκδοση της την Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (7-9).

Μέχρι το μέσο της δεκαετίας του 1980 εμφανίστηκαν πολλές κλίμακες αξιολόγησης των παρκινσονικών ασθενών. Οι πιο σημαντικές ήταν οι: Columbia University Rating Scale [CURS], Webster Parkinson's Disease Rating Scale [Webster], Northwestern University Disability Scale [NUDS], Columbia scale for assessing signs of Parkinson's disease (Columbia), University of California Los Angeles scale [UCLA], κ.ά. Καμία από αυτές δεν έτυχε γενικής αποδοχής, κυρίως λόγω μεθοδολογικών ατελειών (1, 10). Το 1987 εμφανίστηκε η πρώτη ενιαία κλίμακα αξιολόγησης ασθενών με NP, η UPDRS και σταδιακά επικράτησε έναντι όλων των άλλων (7).

Η νεώτερη εποχή της αξιολόγησης των παρκινσονικών ασθενών, τα τελευταία 20 χρόνια, χαρακτηρίζεται από την προσπάθεια δημιουργίας μιας αξιόπιστης γενικής-ολιστικής κλίμακας, που θα αξιολογεί τα κινητικά, τα σημαντικά μη κινητικά συμπτώματα, καθώς και τις επιπλοκές της θεραπείας π.χ. UPDRS & MDS-UPDRS (7, 9). Παράλληλα όμως αναπτύχθηκαν και πολλές κλίμακες, που αξιολογούν είτε μεμονωμένα κινητικά συμπτώματα π.χ. βραδυκινησία, βάδιση, πάγωμα, ή μη κινητικά συμπτώματα.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

1. Κλίμακες γενικής αξιολόγησης

A. Η κλίμακα UPDRS. Αποτελείται από 4 υποκλίμακες και καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και διαταραχών της λειτουργικότητας στη NP (7). Η υποκλίμακα I αξιολογεί αδρά νοητικές-ψυχικές λειτουργίες, ενεργητικότητα, διάθεση (4 λήμματα-ερωτήσεις). Η υποκλίμακα II εξετάζει τις επιδόσεις στις καθημερινές δραστηριότητες (13 λήμματα-ερωτήσεις). Η υποκλίμακα III αξιολογεί κλινικά τις κινητικές εκδηλώσεις της νόσου (14 λήμματα). Θεωρείται η πιο σημαντική και πολλές φορές χρησιμοποιείται μεμονωμένα. Η υποκλίμακα IV διερευνά τις επιπλοκές της θεραπείας (11 λήμματα-ερωτήσεις) (7). Μέρος της UPDRS, αλλά χωρίς συμμετοχή στη γενική βαθμολογία αποτελούν οι κλίμακες H&Y και England & Schwab (4-5). Η UPDRS

χρησιμοποιήθηκε εκτενώς σε όλο το φάσμα της ΝΡ, τόσο σε ερευνητικό πεδίο όσο και στην κλινική πράξη. Αποτέλεσε το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση άλλων κλιμάκων, καθόσον έχει πολύ καλό επίπεδο αξιοπιστίας και εγκυρότητας. Παρουσιάζει όμως ορισμένες μεθοδολογικές ατέλειες στη διατύπωση μερικών λημμάτων, και ασάφειες στις οδηγίες για τον τρόπο βαθμολογίας. Επίσης δεν καλύπτει επαρκώς τον τομέα των μη κινητικών συμπτωμάτων, ενώ στην υποκλίμακα IV, που αφορά στις επιπλοκές της θεραπείας η βαθμολόγηση των λημμάτων δεν είναι ενιαία. Επιπλέον δεν θεωρείται ότι μπορεί να ανιχνεύσει μικρές μεταβολές στη γενική κατάσταση των ασθενών, ιδιαίτερα όσων δεν παρουσιάζουν σοβαρή δυσλειτουργία (11).

Β. Η κλίμακα MDS-UPDRS. Η International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) δημιούργησε το 2007 (8), μία ομάδα εργασίας από ειδικούς στη ΝΡ, με σκοπό τη δημιουργία μιας νέας κλίμακας αξιολόγησης του παρκινσονικού ασθενή, που θα ήταν βελτιωμένη σε σύγκριση με τη UPDRS. Το αποτέλεσμα ήταν η δημιουργία της κλίμακας MDS-UPDRS (9). Οι κύριες βελτιώσεις είναι: α) Η νέα κλίμακα διατηρεί την αρχική δομή της UPDRS, αλλά καθορίζει πιο αναλυτικά τη βαθμολογία των λημμάτων. Τα συμπτώματα βαθμολογούνται από 0-4 με βάση την βαρύτητα τους (0= φυσιολογικό, καθόλου διαταραχή, 4= σοβαρό, τα συμπτώματα και σημεία παρεμποδίζουν πλήρως την λειτουργικότητα), β) Επιπλέον αξιολογεί ένα πλήθος μη κινητικών συμπτωμάτων: άγχος, απάθεια, κόπωση, ουρολογικά προβλήματα, δυσκοιλιότητα, αίσθημα ζάλης, προβλήματα ύπνου, ημερήσια υπνηλία, σύνδρομο ντοπαμινεργικής απορρύθμισης, γ) Διαχωρίζει τον κινητικό τρόπο από τον τρόπο θέσης και αξιολογεί χωριστά τον τρόπο ηρεμίας ως προς το εύρος και τη διάρκεια, δ) Αξιολογεί αναλυτικά τις επιπλοκές της θεραπείας ως προς το είδος, την ένταση, τη διάρκεια και την αναπηρία, ε) Επιτρέπει στον ίδιο τον ασθενή και/ή το φροντιστή του να αξιολογήσει το βαθμό δυσκολίας, που έχει στις καθημερινές δραστηριότητες, αλλά και τη βαρύτητα ορισμένων μη κινητικών διαταραχών, όπως ο ύπνος, η δυσκοιλιότητα κ.ά. Η κλίμακα MDS-UPDRS δημιουργήθηκε αρχικά στην Αγγλική γλώσσα και αξιολογήθηκε σε μεγάλο πληθυσμό αγγλόφωνων παρκινσονικών ασθενών. Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα της με βάση κλινιμετρική στατιστική μεθοδολογία είναι άριστη (9). Προκειμένου όμως να αυξήσει την αξιοπιστία της και αποκτήσει τη δυνατότητα παγκόσμιας χρήσης, χρειάστηκε να μεταφραστεί σε διάφορες γλώσσες και να υποβληθεί σε κλινιμετρικό έλεγχο σε κάθε μεταφρασμένη έκδοση. Η κλίμακα MDS-UPDRS μεταφράστηκε στα ελληνικά με πρωτοβουλία του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της ΕΝΕ*, με βάση το πρωτόκολλο της MDS και εφαρμόστηκε σε 350 ασθενείς. Πέρασε με επιτυχία τη στατιστική αξιολόγηση και έγινε αποδεκτή από την MDS ως επίσημη μετάφραση. Η ελληνική έκδοση της

MDS-UPDRS είναι ανηρτημένη στον ιστότοπο της MDS: <http://www.movementdisorders.org> [education-MDS-rating scales].

Γ. Η Βραχεία Κλίμακα κλίμακα Αξιολόγησης νόσου Parkinson (The Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES)/Scales for Outcomes in Parkinson's Disease) (12). Εντάσσεται στο γενικό πλαίσιο ενός προγράμματος αξιολόγησης παρκινσονικών ασθενών μέσω ειδικών ανεξάρτητων κλιμάκων, σε πολλαπλά επίπεδα, με την ονομασία Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA) (13). Ιδιαίτερα η κλίμακα αυτή σχεδιάστηκε προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως σύντομο υποκατάστατο της UPDRS (14). Έχει 4 τμήματα (υποκλίμακες) όπως και η UPDRS (κινητική διαταραχή, καθημερινές δραστηριότητες, κινητικές επιπλοκές και νοητικές-ψυχικές λειτουργίες (12). Σε νεότερες εκδόσεις έχει αφαιρεθεί η τελευταία υποκλίμακα και χρησιμοποιούνται μόνο οι τρεις πρώτες, οι οποίες περιλαμβάνουν 21 συνολικά λήμματα. Κάθε λήμμα βαθμολογείται από 0=φυσιολογική κατάσταση μέχρι 3=μέγιστη βαρύτητα, αδυναμία λειτουργίας (14). Σε πρόσφατη αξιολόγηση από την MDS η κλίμακα θεωρήθηκε ότι πληροί τα κριτήρια της «συνιστώμενης» για την αξιολόγηση των παρκινσονικών, ιδιαίτερα ως προς τις δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες (15).

2. Ειδικές κλίμακες αξιολόγησης μεμονωμένων κινητικών συμπτωμάτων

Α. Τοποποιημένη Κλίμακα αξιολόγησης της βραδυκινησίας (BMRS). Στην κλίμακα αυτήν αξιολογείται η κίνηση των άνω και κάτω άκρων με βάση τα λήμματα Νο 23 (πλήξη δακτύλων), Νο 24 (κίνηση χεριών), Νο 25 (γρήγορες εναλλασσόμενες κινήσεις άνω άκρων) και Νο 26 (πλήξη άκρου ποδός) του μέρους III της UPDRS. Η αξιολόγηση γίνεται σε 3 άξονες ως προς την ταχύτητα, το εύρος και το ρυθμό της κίνησης. Κάθε λήμμα σε κάθε άξονα βαθμολογείται από 0 (φυσιολογική κίνηση) ως 4 (μέγιστη διαταραχή) και η συνολική βαθμολογία είναι αθροιστική (16).

Β. Κλίμακες αξιολόγησης στάσης σώματος, βλάβης και ισορροπίας. Η διαταραχή της ισορροπίας και της βάδισης αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τον ασθενή με ΝΡ και οι κίνδυνοι από τις πτώσεις είναι μια συνεχής απειλή. Η αξιολόγηση της βάδισης και η του κινδύνου πτώσεων δεν θα πρέπει να είναι απουσιάζει από την κλινική αξιολόγηση του κάθε παρκινσονικού ασθενή (2). Υπάρχουν πολλοί τρόποι αξιολόγησης της ισορροπίας και της βάδισης των παρκινσονικών ασθενών. Μια ομάδα εργασίας της MDS ανέλαβε να αξιολογήσει τις μεθόδους που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για την παραπάνω αξιολόγηση. Διαπιστώθηκε ότι για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κλίμακες αξιολόγησης, ερωτηματολόγια και κλινικές δοκιμασίες (17).

Α) Κλίμακες. Βρέθηκαν 11 κλίμακες για την αξιολόγηση της ισορροπίας και της βάδισης και αν προσθέ-

σομε σ' αυτές και ένα σύνολο σχετικών λημμάτων της UPDRS και της MDS-UPDRS, τότε ο συνολικός αριθμός ανέρχεται σε 12. Κάποιες κλίμακες είναι απλές, ενώ άλλες απαιτούν κάποια βοηθήματα για την αξιολόγηση π.χ. χρονόμετρο, μεζούρα, χάρακα, ράμπα, σκάλα κ.λπ. Συνήθως είναι απαραίτητος και ο κατάλληλος χώρος, ώστε ο ασθενής να έχει τη δυνατότητα ελεύθερης κίνησης σε σταθερή απόσταση. Σύνοψη αναφορά γίνεται στις σημαντικότερες από αυτές παρακάτω: α) Βαθμολογία κορμικής αστάθειας και δυσχέρειας βάδισις (PIGD). Η κλίμακα είναι «συνιστώμενη» από την MDS (17). Στήριζεται στο άθροισμα του συνόλου της βαθμολογίας των παρακάτω λημμάτων της UPDRS: 13, 14, 15, 29, και 30 και κυμαίνεται από 0=απουσία διαταραχής μέχρι 20=μέγιστη διαταραχή. Η μεγαλύτερη αδυναμία της είναι το ότι δεν μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές σε ελαφράς βαρύτητας καταστάσεις, αλλά είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στο διαχωρισμό διαφόρων υποτύπων της NP. Η βαθμολογία PIGD μπορεί να προκύψει και από την MDS-UPDRS (λήμματα 2.12-2.13 και 3.10-3.12).

β) Άλλες συνιστώμενες κλίμακες οποίες όμως απαιτούν βοηθήματα είναι οι: Berg Balance Scale (18), Mini-BESTest (19), Dynamic Gait Index (20) και Functional Gait Assessment (21).

β) *Ερωτηματολόγια*. Από τα 6 υπάρχοντα ερωτηματολόγια, 4 χαρακτηρίστηκαν ως «συνιστώμενα»: α) Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης του Παγώματος στο Βάδισμα (The Freezing of Gait Questionnaire) (22), β) η κλίμακα ABC (Activities-Specific Balance Confidence) (23), γ) η κλίμακα Falls Efficacy Scale (FES) (24) και δ) το τροποποιημένο Ερωτηματολόγιο Καθημερινών δραστηριοτήτων και Φόβου Πτώσης των Ηλικιωμένων (Survey of Activities and Fear of Falling in the Elderly – Modified) (25).

γ) *Κλινικές δοκιμασίες*. Τέσσερις οι: α) Βάδιση 6 λεπτών, β) Βάδιση 10 λεπτών, γ) Λειτουργικό εύρος και δ) Χρονομετρημένη έγερση-βάδιση (Timed Up-and-Go) χαρακτηρίστηκαν ως «συνιστώμενες» (17). Υπάρχει μια επιφύλαξη ως προς τη χρησιμότητα τους, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει πάγωμα, επειδή μπορεί να επηρεαστεί η αξιοπιστία τους.

3. Κλίμακες αξιολόγησης των επιπλοκών της θεραπείας

A. Κλίμακες αξιολόγησης της εξάντλησης του θεραπευτικού αποτελέσματος της λεβοντόπα (wearing off)

Η εξάντληση της θεραπευτικής απάντησης στη λεβοντόπα είναι συχνό και πολύμορφο φαινόμενο στη NP (30). Η ανίχνευση του και η αντικειμενική του αξιολόγηση είναι αρκετά δύσκολη και θεωρητικά απαιτεί παρακολούθηση του ασθενή όλο το 24ωρο. Επειδή αυτό είναι δύσκολο να γίνει σε μεγάλο αριθμό ασθενών, δημιουργήθηκαν ειδικά ερωτηματολόγια, τα

οποία δίνουν μια γενική εικόνα της θεραπευτικής απάντησης του παρκινσονικού ασθενή στη φαρμακευτική αγωγή. Μια ομάδα εργασίας της MDS (26) αξιολόγησε τις υπάρχουσες, σταθμισμένες κλίμακες ανίχνευσης και αξιολόγησης του φαινομένου της εξάντλησης του θεραπευτικού αποτελέσματος και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν 3 κλίμακες ανίχνευσης συμπτωμάτων εξάντλησης του θεραπευτικού αποτελέσματος: α) Wearing-Off Questionnaire με 32 λήμματα (WOQ-32) (27), β) Wearing-Off Questionnaire με 19 λήμματα (QUICK ή WOQ-19) (28) και γ) Wearing-Off Questionnaire με 9 λήμματα (WOQ-9) (29). Από τις κλίμακες αυτές συνιστώνται οι: WOQ-19 και WOQ-9, ενώ η WOQ-32 κατατάσσεται στις προτεινόμενες (26). Επιπλέον δυνατότητα αξιολόγησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της εξάντλησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, μπορεί να γίνει μέσω των κλιμάκων UPDRS και MDS-UPDRS, αλλά ακόμη δεν έχουν γίνει αρκετές κλινικές μελέτες, ώστε να εξασφαλιστεί πλήρως η αξιοπιστία τους στον τομέα αυτό. Για το λόγο αυτό οι κλίμακες αυτές κατατάσσονται στις προτεινόμενες και όχι στις συνιστώμενες (26). Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει και η χρήση από τον ασθενή ειδικών «ημερολογίων» [Parkinson's disease home diary] όπου καταγράφεται από τον ίδιο, σε όλη τη διάρκεια της ημέρας, ανά 30 λεπτά, η κλινική του κατάσταση. Τα ημερολόγια αυτά θεωρητικά δίνουν πιο αξιόπιστη εικόνα και συνιστώνται από την MDS, αλλά υπάρχει κάποια επιφύλαξη κατά πόσον όλοι οι ασθενείς μπορούν να τα συμπληρώσουν σωστά. Η σωστή συμπλήρωση έχει άμεση συσχέτιση με το μορφωτικό επίπεδο του ασθενή και την επιθυμία συνεργασίας του (26, 30).

Κλίμακες αξιολόγησης των δυσκινησιών

Οι δυσκινησίες, που οφείλονται σε φαρμακευτικές επιδράσεις στη NP, αποτελούν σοβαρό παράγοντα αναπηρίας για τον ασθενή και η αξιολόγηση τους είναι απαραίτητη στην καθημερινή κλινική πρακτική, αλλά και την έρευνα. Διάφορες κλίμακες αξιολόγησης των δυσκινησιών στη NP αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τα τελευταία 40 χρόνια. Κάποιες είναι κλίμακες γενικής χρήσης όπως η Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (31), που προσαρμόστηκαν στην αξιολόγηση των παρκινσονικών ασθενών, ενώ άλλες αναπτύχθηκαν αποκλειστικά και μόνο γι' αυτούς π.χ. Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) (32). Δυνατότητα αξιολόγησης των δυσκινησιών υπάρχει και μέσω των κλιμάκων γενικής αξιολόγησης των παρκινσονικών ασθενών όπως είναι η UPDRS και η MDS-UPDRS (7, 9). Μία ομάδα εργασίας της MDS ανέλαβε να μελετήσει τα δεδομένα των κλιμακωτικών χαρακτηριστικών των διαφόρων κλιμάκων των δυσκινησιών και να προτείνει τις περισσότερο αξιόπιστες (33). Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προέκυψαν οκτώ κλίμακες: α) Abnormal Involuntary Movement

Scale (AIMS), β1) UPDRS μέρος IV και β2) η αναθεωρημένη της έκδοση η MDS-UPDRS, γ) the Obeso Dyskinesia Rating Scale δ) Rush Dyskinesia Rating Scale, ε) Clinical Dyskinesia Rating Scale, στ) Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Scale (LF), ζ) Parkinson Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26), και η) Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)(33). Από τις κλίμακες αυτές συνιστώνται ως πλέον αξιόπιστες οι: AIMS και Rush Dyskinesia Rating Scale (33). Οι υπόλοιπες χαρακτηρίζονται ως προτεινόμενες. Για τις δύο τελευταίες PDYS-26 και UDysRS, οι οποίες την εποχή της μελέτης ήταν σχετικά καινούργιες, αφήνεται ανοικτό το ενδεχόμενο, μελλοντικά, να αξιολογηθούν και να αναβαθμισθούν σε επίπεδο «συνιστώμενων». Πράγματι μία νεότερη μελέτη που είχε σαν κύριο άξονα τη διερεύνηση του ερωτήματος, ποιά κλίμακα δυσκινσιών είναι ευαίσθητη στην μεταβολή μετά από θεραπευτική παρέμβαση, έδειξε ότι οι κλίμακες LF, PDYS-26 και UDysRS έχουν αυτή τη δυνατότητα, αλλά από η πιο ευαίσθητη είναι η UDysRS (37).

Η ενιαία κλίμακα αξιολόγησης δυσκινσιών (UDysRS) (32), είναι σύνθετη και περιλαμβάνει αξιολόγηση από το γιατρό, τον ασθενή και το φροντιστή. Περιλαμβάνει 4 τμήματα και αξιολογεί: 1) Την αναπηρία λόγω των δυσκινσιών στη φάση ON με βάση το ιστορικό. 2) Την αναπηρία λόγω δυστονίας στη φάση OFF. 3) Την Αντικειμενική αξιολόγηση της διαταραχής με βάση τη βαρύτητα των δυσκινσιών και την ανατομική τους κατανομή, η οποία βασίζεται στην παρατήρηση τέσσάρων δραστηριοτήτων του ασθενούς (επικοινωνία, πόση, ένδυση, μετακίνηση). Αξιολογούνται οι δυσκινσίες ή η δυστονία σε επτά ανατομικές θέσεις και βαθμολογείται η βαρύτερα προσβεβλημένη περιοχή. 4) Την Αντικειμενική αναπηρία, η οποία περιλαμβάνει 4 ήθηματα και αξιολογεί τις προηγούμενες τέσσερις δραστηριότητες του ασθενούς υπό το πρίσμα της αναπηρίας.

Η κλίμακα UDysRS μεταφράστηκε στα ελληνικά με πρωτοβουλία του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της ΕΝΕ*, με βάση το πρωτόκολλο της MDS και εφαρμόστηκε σε 250 ασθενείς. Η πρώτη φάση της συλλογής δεδομένων έχει ολοκληρωθεί και αναμένεται η στατιστική ανάλυση προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία στάθμισης και ελέγχου της αξιοπιστίας της κλίμακας.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

Στην νόσο του Parkinson εμφανίζεται μία πλειάδα μη κινητικών συμπτωμάτων, τα οποία συχνά περνούν απαρατήρητα, επειδή δεν υπάρχει η ευαισθητοποίηση για την αναζήτηση τους. Στα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου συμπεριλαμβάνονται νοητικές και ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, απάθεια, έκπτωση νοητικών λειτουργιών κ.λπ.), κόπωση, διαταραχές του ύπνου, γαστρεντερικά συμπτώματα, διαταραχές

του ΑΝΣ, αισθητικά και αισθητηριακά συμπτώματα (34). Τα μη κινητικά συμπτώματα επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλούν σοβαρή αναπηρία και πολλά από αυτά δεν απαντούν στην θεραπεία με L-Dopa. Επιπρόσθετα η παρουσία μη κινητικών συμπτωμάτων περιορίζει την χρήση αντιπαρκινσονικών φαρμάκων. Ιδιαίτερη σημασία είναι και το γεγονός ότι μερικά μη κινητικά συμπτώματα (δυσκοιλιότητα, διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM, κατάθλιψη, ανοσμία) προηγούνται της εμφάνισης της κινητικής σημειολογίας. Διάφορα ερωτηματολόγια/κλίμακες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων. Οι κλίμακες αυτές είτε αξιολογούν το σύνολο των μη κινητικών συμπτωμάτων, είτε αφορούν στην αξιολόγηση μεμονωμένων μη κινητικών συμπτωμάτων.

Ι. Κλίμακες/ερωτηματολόγια για την γενική αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων

Το ερωτηματολόγιο Non Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest) (35) και η κλίμακα Non Motor Symptom Scale (NMSS) (36) χρησιμοποιούνται για την «ολιστική» αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου.

Το ερωτηματολόγιο Non Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest) σχεδιάστηκε για μία γρήγορη ανίχνευση της παρουσίας μη κινητικών συμπτωμάτων. Αποτελείται από 30 ερωτήσεις τις οποίες απαντά ο ασθενής με Ναι/Όχι. Οι ερωτήσεις ομαδοποιούνται σε 10 τομείς: γαστρεντερικό σύστημα (8 ερωτήσεις), ουροποιητικό σύστημα (2 ερωτήσεις), σεξουαλική λειτουργία (2 ερωτήσεις), καρδιαγγειακό (2 ερωτήσεις), απάθεια/προσοχή/μνήμη (3 ερωτήσεις), ψευδαισθήσεις/παραληρητικές ιδέες (2 ερωτήσεις), κατάθλιψη/ανηδονία/άγχος (2 ερωτήσεις), ύπνος/κόπωση (5 ερωτήσεις), πόνος (1 ερώτηση) και διάφορα (π.χ. διπλωπία, απώλεια βάρους - 3 ερωτήσεις). Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι εύχρηστο, με εγκυρότητα αποδεδειγμένη με διεθνείς μελέτες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή αξιολόγηση των ασθενών, για την ανίχνευση μη κινητικών συμπτωμάτων, που θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω (34, 37, 38).

Για την ποσοτικοποιημένη και ολοκληρωμένη αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων χρησιμοποιείται η κλίμακα Non Motor Symptom Scale (NMSS) (36). Η κλίμακα συμπληρώνεται από τον ιατρό και κάθε σύμπτωμα εκτιμάται τόσο ως προς την συχνότητα του, όσο και ως προς την βαρύτητα του. Η κλίμακα διερευνά 9 πεδία: καρδιαγγειακό, ύπνος/κόπωση, διάθεση/νοητική λειτουργία, αντιληπτικά προβλήματα/ψευδαισθήσεις, προσοχή/μνήμη, πεπτικό σύστημα, ουροποιητικό σύστημα, σεξουαλική λειτουργία και διάφορα (πόνος, μεταβολή γεύσης ή όσφρησης, μεταβολή βάρους, υπερίδρωση). Είναι δυνατόν να

υπολογιστεί μία βαθμολογία για κάθε πεδίο ξεχωριστά και για ολόκληρη την κλίμακα συνολικά.

II. Ειδικές κλίμακες/ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση μη κινητικών συμπτωμάτων μεμονωμένα

Μετά από την γενική/σφαιρική αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου με τις δύο προαναφερθείσες κλίμακες και εφόσον εντοπισθούν διαταραχές γίνεται περαιτέρω εξειδικευμένη αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων μεμονωμένα.

A. Νοτικές και ψυχιατρικές διαταραχές

Κατάθλιψη

Κατάθλιψη παρατηρείται συχνά στη ΝΠ και περίπου 40% των ασθενών εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα (39). Η κατάθλιψη επηρεάζει την λειτουργικότητα του ασθενούς, τη νοτική του λειτουργία και την ποιότητα ζωής του, οπότε είναι απαραίτητη η αναζήτηση της και η αξιολόγηση της.

Σύμφωνα με την Quality Standards Subcommittee της American Academy of Neurology (2006) χρήσιμες για την ανίχνευση της κατάθλιψης θεωρούνται οι κλίμακες Beck Depression Inventory (BDI-I) και Hamilton Depression Scale (Ham-D17) (επίπεδο B) και η Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (επίπεδο C) (40). Η MDS Task Force on Depression Rating Scales (2007) (39) αξιολόγησε τις κλινικές ιδιότητες δώδεκα κλιμάκων, που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της κατάθλιψης στην ΝΠ: Beck Depression Inventory (BDI-I, BDI-II), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Geriatric Depression Scale (GDS), Cornell Scale for the Assessment of Depression in Dementia (CSDD), the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), Inventory of Depressive Symptoms-Clinicians (IDS-C), UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Patient Health Questionnaire (PHQ), WHO – Five Well – being Index (WHO-5) και το επιμέρους τμήμα της UPDRS για την κατάθλιψη. Η Επιτροπή αυτή κατέληξε ότι οι κλίμακες HAM-D, BDI, HADS, MADRS και GDS είναι κατάλληλες για την ανίχνευση της κατάθλιψης στη ΝΠ. Για την αξιολόγηση όμως της βαρύτητας της κατάθλιψης προτείνονται οι HAM-D, MADRS, BDI και SDS. Επιπλέον η επιτροπή αυτή τονίζει δύο πράγματα: 1) η αξιολόγηση της κατάθλιψης πρέπει να γίνεται στην φάση on, γιατί καμία κλίμακα δεν καλύπτει τις διακυμάνσεις του συναισθήματος στις φάσεις on και off και 2) για την διάγνωση της κατάθλιψης είναι απαραίτητη η χρήση του DSM-IV μετά από ημιδομημένη συνέντευξη (δεν τίθεται η διάγνωση μόνο με το αποτέλεσμα των κλιμάκων).

Τέλος σε μία πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης των κλιμάκων, που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της κατάθλιψης στη ΝΠ, αναφέρει ότι οι κλίμακες που έχουν υψηλή ευαισθησία (>85%) και υψηλή ειδικότητα (>75%) είναι οι: GDS, HADS-D, HAMD-17, IDS-C, MADRS, NICE, PHQ-9, WHO-Five και SDS (41).

Όσον αφορά την ανηδονία καμία από τις χρησιμοποιούμενες κλίμακες (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, Chapman Scales for Physical and Social Anhedonia) δεν έχει σταθμισθεί για τους παρκινσονικούς ασθενείς (42).

Ψύχωση

Ψυχωσικά συμπτώματα μπορούν να εμφανισθούν ακόμη και στο 50% των ασθενών, με πιο συχνές τις οπτικές ψευδαισθήσεις (43). Διάφορες κλίμακες έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην ΝΠ, από τις οποίες άλλες είναι ειδικές μόνο για την ΝΠ και άλλες χρησιμοποιούνται στη σχιζοφρένεια, καθώς και σε άλλες παθήσεις με ψυχωσικά συμπτώματα. Αυτές οι κλίμακες είναι: Parkinson Psychosis Rating Scale (PPRS), Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ), Rush Hallucination Inventory, Baylor Hallucinations Questionnaire, Neuropsychiatric Inventory [(NPI), όταν υπάρχει έκπτωση γνωστικών λειτουργιών], Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Schedule for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) και Clinical Global Impression Scale (CGIS) (43). Η Quality Standards Subcommittee της American Academy of Neurology (2006) (40), η MDS Task Force on Psychosis Scales (2008) και οι Martinez-Martin και συν (2016) συμφωνούν ότι καμία κλίμακα δεν αξιολογεί όλο το φάσμα των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην ΝΠ και δεν είναι ιδανική για την αξιολόγηση της ψύχωσης στη νόσο. Προς το παρόν η MDS Task Force on Psychosis Scales (43) μέχρι να δημιουργηθεί κατάλληλη κλίμακα, προτείνει τις κλίμακες NPI, SAPS, PANSS και BPRS για κλινικές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας νέων φαρμάκων για την ψύχωση στη ΝΠ.

Αγχώδεις διαταραχές

Οι ανγχώδεις διαταραχές (γενικευμένη ανγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού, κοινωνική φοβία) αναφέρονται πολύ συχνά στη ΝΠ. Το 2008 η MDS Task Force on Anxiety rating scales αξιολόγησε 6 κλίμακες, που έχουν χρησιμοποιηθεί σε παρκινσονικούς ασθενείς για την μελέτη του άγχους: Beck Anxiety Inventory (BAI), Hospital Anxiety and Depression Scale και την Anxiety subscale (HADS-A), Zung Self-rating Anxiety Scale (SAS), Anxiety Status Inventory (ASI), Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) και Neuropsychiatric Inventory (NPI τμήμα 5) (44). Καμία από αυτές τις κλίμακες δεν

προτείνεται από την επιτροπή, γιατί δεν πληρούν όλες τις απαραίτητες κλινικές ιδιότητες, δεν καλύπτουν όλο το φάσμα των αγχώδων εκδηλώσεων. Μία άλλη γενική κλίμακα άγχους, η Geriatric Anxiety Inventory (GAI) αξιολογήθηκε τελευταία στη ΝΠ, ως προς την αξιοπιστία της και βρέθηκε ότι είναι επαρκής ως μέσο ανίχνευσης του άγχους (41, 45). Πιο πρόσφατα δημιουργήθηκε η Parkinson's Anxiety Scale (PAS), η οποία αποτελείται από 12 λήμματα (που συμπληρώνονται από τον εξεταστή ή τον ασθενή) με 3 υποκλίμακες: εμμένουσες αγχώδεις διαταραχές (5 λήμματα), επεισοδιακές αγχώδεις διαταραχές (4 λήμματα) και συμπεριφορά αποφυγής (3 λήμματα)(46). Η κλίμακα έδειξε καλή ευαισθησία και ειδικότητα σαν εργαλείο ανίχνευσης των αγχώδων διαταραχών στη ΝΠ και καλύτερες κλινικές ιδιότητες συγκριτικά με τις άλλες κλίμακες.

Απάθεια

Το 2008 η MDS Task Force on Apathy and Anhedonia Rating Scales έκανε μία αξιολόγηση των 6 κλίμακων, που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της απάθειας στη ΝΠ: Apathy Evaluation scale (AES), Apathy Scale (AS), Lille Apathy Rating Scale (LARS), Neuropsychiatric Inventory (NPI, section 7), Apathy Inventory (AI) και UPDRS (item 4) (42). Μόνο η κλίμακα AS χαρακτηρίστηκε σαν «συνιστώμενη». Από όλες τις κλίμακες μόνον η κλίμακα LARS έχει σταθμισθεί με τα πρόσφατα (2009) διαγνωστικά κριτήρια για την απάθεια με καλά αποτελέσματα (41). Έτσι η LARS, που δημιουργήθηκε ειδικά για την ΝΠ, θεωρείται η καλύτερη από τις άλλες κλίμακες, με βασικό μειονέκτημα ότι είναι εκτεταμένη και χρονοβόρα.

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, Σύνδρομο ντοπαμινεργικής απορρύθμισης

Διάφορες κλίμακες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση και βαθμολόγηση είτε σφαιρικά τις διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων είτε μεμονωμένα συγκεκριμένες διαταραχές. Αυτές οι κλίμακες είναι: Questionnaire for Impulsive – Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP), Minnesota Impulsive Disorders Interview, South Oaks Gambling Screen, Compulsive Buying Scale, Sexual Addiction Screening Test for PD (PD-SAST), Clinician Punding Criteria and Rating Scale και Saving Inventory-Revised (41). Μόνο το QUIP έχει σταθμισθεί σαν ειδικό εργαλείο για την ανίχνευση διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων στην ΝΠ (47). Είναι ένα ερωτηματολόγιο που το απαντά ο ασθενής και αποτελείται από 12 ερωτήσεις που ταξινομούνται σε 3 υποομάδες: διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, καταναγκαστικές συμπεριφορές και καταναγκαστική χρήση φαρμάκων(47). Επιπρόσθετα μία κλίμακα για την εκτίμηση της βαρύτητας των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων προέ-

κυψε από το QUIP: η Questionnaire for Impulsive – Compulsive Disorders in Parkinson's disease Rating Scale (QUIP-RS) (48). Η κλίμακα αυτή συμβάλλει στη διάγνωση των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων και βοηθά στην παρακολούθηση των μεταβολών της βαρύτητας των συμπτωμάτων στον χρόνο.

Νοτική έκπτωση και άνοια

Στην ΝΠ υπάρχει ένα φάσμα νοτικών διαταραχών, που κυμαίνεται από την ήπια γνωστική έκπτωση μέχρι την άνοια. Το 2007 θεσπίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια στη ΝΠ από μία ειδική επιτροπή της MDS (49) και το 2012 μία άλλη επιτροπή της MDS θέσπισε τα διαγνωστικά κριτήρια για την ήπια γνωστική έκπτωση στην νόσο (50). Σύμφωνα με την MDS (51) η διαγνωστική προσέγγιση της άνοιας με την χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών έχει 2 επίπεδα: το επίπεδο 1 περιλαμβάνει απλές και όχι χρονοβόρες δοκιμασίες, ενώ το επίπεδο 2 περιλαμβάνει δοκιμασίες για την αξιολόγηση των επιμέρους νοτικών ελλειμμάτων και της βαρύτητας της άνοιας. Το επίπεδο 1 περιλαμβάνει το Mini Mental State Examination (MMSE) για την γενική εκτίμηση της νοτικής λειτουργίας και απλές δοκιμασίες ελέγχου της προσοχής (months reversed-serial 7's), των εκτελεστικών λειτουργιών (lexical fluency-clock drawing), της μνήμης (από το MMSE) και της οπτικοχωρικής ικανότητας (από το MMSE). Επειδή το MMSE δεν είναι ευαίσθητο στις μεταβολές, που χαρακτηρίζουν τις γνωστικές διαταραχές στην ΝΠ, το επίπεδο 2 περιλαμβάνει την Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) για την γενική εκτίμηση της νοτικής λειτουργίας. Το Mattis Dementia Rating Scale περιλαμβάνει τομείς (προσοχή, μνήμη, εκτελεστική λειτουργία), που διαταράσσονται στις υποφλοιώδεις άνοιες, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και υπάρχει η στάθμιση του και στον Ελληνικό πληθυσμό (51, 52). Στο επίπεδο 2 περιλαμβάνεται επίσης η αξιολόγηση, με διάφορες ειδικές δοκιμασίες, των εκτελεστικών λειτουργιών, της μνήμης κ.λ.π. Η διαγνωστική προσέγγιση για την ήπια γνωστική έκπτωση, σύμφωνα πάλι με την MDS, περιλαμβάνει για την γενική εκτίμηση της νοτικής λειτουργίας τις κλίμακες Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS), Scales for Outcome in PD-cognition (SCOPA-COG) και Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) (50). Επιπλέον προτείνονται διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της προσοχής και της μνήμης εργασίας, των εκτελεστικών λειτουργιών, της γλώσσας, της μνήμης και της οπτικοχωρικής λειτουργίας. Η κλίμακα Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) έχει σταθμισθεί σαν ένα εργαλείο χρήσιμο για την διάγνωση της άνοιας στην ΝΠ με ευαισθησία 84% και ειδικότητα 94% (53). Πρόσφατα αποδείχθηκε επίσης χρήσιμη στον προσδιορισμό της ήπιας γνωστικής έκπτωσης στην νόσο και στην ανίχνευση γνωστικών μεταβολών

σε μη ανοϊκούς παρκινσονικούς ασθενείς (54). Διάφορες άλλες κλίμακες έχουν επίσης δημιουργηθεί για την αξιολόγηση της άνοιας και της γνωστικής διαταραχής στη ΝΠ όπως: Mini-Mental Parkinson (MMP)(55), Parkinson's Disease Dementia – Short Screen (PDD-SS) (56) και Parkinson Neuropsychometric dementia assessment (PANDA) (57). Τέλος επειδή οι κλίμακες MoCA, MMSE και DRS-2 χρησιμοποιούνται ευρέως στην ΝΠ, δημιουργήθηκαν συντελεστές μετατροπής βαθμολογίας, που επιτρέπουν την άμεση και εύκολη σύγκριση αυτών των τριών κλιμάκων ανίχνευσης γνωστικών διαταραχών στη ΝΠ (58).

B. Διαταραχές του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος και Γαστρεντερικές διαταραχές

Διαταραχές από το ΑΝΣ εμφανίζονται συχνά στη ΝΠ και εκτός του ότι επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, μερικές φορές γίνονται επικίνδυνες για την ίδια την ζωή τους. Οι διαταραχές από το ΑΝΣ περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, διαταραχή από το ουροποιητικό σύστημα (νυκτουρία, επείγουσα ούρηση, συχνουρία), σεξουαλικές διαταραχές και υπεριδρωση. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, αγευσία, και σιελόρροια.

Γενική αξιολόγηση των διαταραχών του ΑΝΣ

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την γενική εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ είναι η κλίμακα Scale for Outcomes in PD for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT), που σχεδιάστηκε ειδικά για να αξιολογεί την λειτουργία του ΑΝΣ στους παρκινσονικούς ασθενείς(59,60). Αποτελείται από 25 λήμματα, που στοχεύουν στις παρακάτω περιοχές: γαστρεντερικό (7 λήμματα), ουροποιητικό (6 λήμματα), καρδιαγγειακό (3 λήμματα), θερμορρυθμιστικό (4 λήμματα), αναπνευστικό της κόρης (1 λήμμα) και σεξουαλικό (2 λήμματα για τους άνδρες και 2 για τις γυναίκες) (59). Αποτελεί μία αξιόπιστη σταθμισμένη κλίμακα με καλή εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής, για την εκτίμηση της συχνότητας και το φορτίο της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στη ΝΠ (61).

Αξιολόγηση μεμονωμένων διαταραχών του ΑΝΣ

Ορθοστατική Υπόταση: Σύμφωνα με την MDS Task Force of Dysautonomia Rating Scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension (62) οι «συνιστώμενες» με περιορισμούς κλίμακες για την μελέτη της συχνότητας ή και της βαρύτητας της ορθοστατικής υπότασης είναι η SCOPA-AUT και η Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS). Η NMSS και η Orthostatic Grading Scale (OGS) απλώς είναι «προτεινόμενες» για την μελέτη της συχνότητας ή και της βαρύτητας της ορθοστατικής υπότασης.

Υπάρχουν λίγες κλίμακες ή ερωτηματολόγια, που εστιάζονται στην σιελόρροια, στην δυσφαγία και στην δυσκοιλιότητα στην ΝΠ. **Δυσφαγία:** σύμφωνα με την MDS Task Force of Dysautonomia Rating Scales in Parkinson's disease: η Sialorrhea, Dysphagia and Constipation (63), η Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ), που έχει χρησιμοποιηθεί σε παρκινσονικούς ασθενείς και η Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes (Quality of life)(SWAL-QOL), που έχει ελεγχθεί σε πληθυσμούς με δυσφαγία και έχει υποβληθεί σε σοβαρό κλινιμετρικό έλεγχο, πληρούν τα κριτήρια για την κατηγορία των «προτεινόμενων». **Σιελόρροια:** σύμφωνα με την ίδια επιτροπή 3 κλίμακες για την σιελόρροια πληρούσαν τα κριτήρια για «προτεινόμενες»: η Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και σε παρκινσονικούς ασθενείς, η Drooling Rating Scale που δοκιμάστηκε σε παρκινσονικούς ασθενείς και η Sialorrhea Clinical Scale for PD, που εφαρμόστηκε μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών. **Δυσκοιλιότητα:** δεν υπάρχουν κλίμακες ή ερωτηματολόγια ειδικά για την αξιολόγηση της δυσκοιλιότητας στους ασθενείς με ΝΠ.

Διαταραχές από το ουροποιητικό σύστημα: Οι διαταραχές από την κύστη στη ΝΠ εκδηλώνονται με επιτακτική ούρηση, συχνουρία και νυκτουρία, που υποδηλώνουν υπερδραστηριότητα της ουροδόχου κύστης, λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυός. Οι διαταραχές της ουροδόχου κύστεως δεν έχουν μελετηθεί επισταμένα και δεν υπάρχουν κλίμακες για την αξιολόγηση των διαταραχών αυτών. Στις λίγες μελέτες με παρκινσονικούς ασθενείς, έχουν χρησιμοποιηθεί κλίμακες, που εφαρμόζονται σε άλλες παθήσεις αλλά δεν έχουν σταθμισθεί για την ΝΠ. Αυτές οι κλίμακες είναι: International Prostate Symptom Score (64), American Urological Association Symptom Index (65), Urogenital Distress Inventory-6 (65) και International Continence Society Questionnaire (66). Τελευταία χρησιμοποιήθηκε το Overactive Bladder Questionnaire (με 36 ή 8 λήμματα η σύντομη μορφή) (67), που αξιολογεί την ημερήσια συχνουρία, την νυκτουρία, την επιτακτική ούρηση και την ακράτεια. Θεωρήθηκε ένα εύκολο εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της ουροδόχου κύστης στη ΝΠ.

Σεξουαλικές διαταραχές: Οι σεξουαλικές διαταραχές εμφανίζονται στο 37%-65% των ασθενών και οφείλονται κυρίως στην δυσλειτουργία του υποθαλάμου με διαταραχή των οδών ντοπαμίνης-οξυτοκίνης. Όπως και στις διαταραχές από την κύστη δεν υπάρχουν ειδικές κλίμακες για την εκτίμηση των σεξουαλικών διαταραχών στη ΝΠ. Στις λίγες μελέτες που εμφανίζονται στη βιβλιογραφία, έχουν εφαρμοσθεί οι παρακάτω κλίμακες: International Index of Erectile Dysfunction (IIEF) (68), Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)(69) και Quality of Sexual Life Questionnaire (QoSL-Q)(70).

Γ. Διαταραχές του ύπνου

Ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου στη ΝΠ κυμαίνεται από 60-95%. Οι πιο συχνές διαταραχές του ύπνου είναι η αϋπνία (δυσκολία στη έλευση του ύπνου ή στην διατήρηση του ύπνου, πολύ πρωινή αφύπνιση), η διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM, το σύνδρομο ανησύχων άκρων, τα ζωηρά όνειρα, η διαταραχή αναπνοής (άπνοια), η ημερήσια υπνηλία και οι αιφνίδιες προσβολές ύπνου. Η ανάπτυξη ενός ερωτηματολογίου/ κλίμακας για την αξιολόγηση των διαταραχών του ύπνου στη ΝΠ είναι ιδιαίτερα δύσκολη και περίπλοκη λόγω αφ' ενός της ποικιλίας των διαταραχών του ύπνου που εμφανίζονται στην νόσο και αφ' ετέρου της παρουσίας κατάθλιψης, κόπωσης, νοτικής διαταραχής, κινητικών διακυμάνσεων και επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής (71, 72).

Σύμφωνα με την MDS Task Force for scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease (2010)(71) από τις 48 κλίμακες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του ύπνου μόνον 6 πληρούσαν τα κριτήρια για «συνιστώμενες» ή «προτεινόμενες». Οι κλίμακες Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) συστήνονται για την σφαιρική βαθμολόγηση των προβλημάτων του ύπνου, την ανίχνευση και μέτρηση της βαρύτητας τους. Η SCOPA-SLEEP συστήνεται για την σφαιρική βαθμολόγηση των προβλημάτων του ύπνου, την ανίχνευση και μέτρηση της βαρύτητας τους, καθώς και για την βαθμολόγηση της ημερήσιας υπνηλίας. Η Epworth Sleepiness Scale (ESS) συστήνεται για βαθμολόγηση της ημερήσιας υπνηλίας, την ανίχνευση και μέτρηση της βαρύτητας της. Η Inappropriate Sleep Composite Score (ISCS) προτείνεται για την βαθμολόγηση της σοβαρής ημερήσιας υπνηλίας ή των επεισοδίων ύπνου και η Stanford Sleepiness Scale (SSS) προτείνεται για την υπνηλία σε μία συγκεκριμένη στιγμή. Συμπερασματικά οι κλίμακες αυτές χρησιμεύουν στην ανίχνευση των διαταραχών του ύπνου σφαιρικά/γενικά και της ημερήσιας υπνηλίας, καθώς και στην εκτίμηση της βαρύτητας αυτών των διαταραχών. Καμία από τις μελετηθείσες κλίμακες δεν είναι κατάλληλη ή επαρκής για την διάγνωση ειδικών διαταραχών του ύπνου, όπως η διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM, το σύνδρομο ανησύχων άκρων και η διαταραχή αναπνοής (άπνοια). Η κλίμακα για τα ανήσυχτα άκρα (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale-IRLSSG), καθώς και οι κλίμακες για την διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM (REM Behavioral Disorders Questionnaire – RBDQ και REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen – RBDIQ) παρ' όλο που έχουν χρησιμοποιηθεί σε παρκινσονικούς ασθενείς δεν έχουν επίσημα σταθμισθεί στη ΝΠ (72).

Η αυτό-συμπληρούμενη κλίμακα Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) αποτελείται από 15 ήμματα, που βαθμολογούνται σε μία οπτική αναλογική κλίμακα, από 0 (σοβαρά και πάντα παρόντα) μέχρι 10 (ποτέ δεν εμφανίσθηκαν). Το συνολικό άθροισμα

κυμαίνεται από 0 έως 150 (72,73). Το 2011 δημιουργήθηκε μία καινούργια έκδοση της Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), η PDSS-2, για να διορθώσει διάφορα κενά της προηγούμενης κλίμακας (72,74). Προστέθηκαν η ακινησία, ο πόνος και η άπνοια στον ύπνο και αφαιρέθηκαν οι ερωτήσεις για την ημερήσια υπνηλία και τα επεισόδια ύπνου. Η βαθμολόγηση των διαφόρων λημμάτων γίνεται με κλίμακα τύπου Likert, η οποία έχει 5 κατηγορίες απαντήσεων, από 0 (ποτέ) μέχρι 4 (πολύ συχνά).

Δ. Κόπωση

Η κόπωση είναι ένα συχνό μη κινητικό σύμπτωμα στη ΝΠ, και μάλιστα στις διάφορες μελέτες έχει χαρακτηριστεί σαν ένα μεγάλο πρόβλημα από το 50% περίπου των ασθενών και σαν η κυριότερη αιτία της αναπηρίας από το 1/3 των ασθενών (75). Η MDS Task Force on fatigue rating scales (2010) αξιολόγησε 7 κλίμακες κόπωσης που είχαν χρησιμοποιηθεί στην ΝΠ(76). Οι κλίμακες που συνιστώνται για την αξιολόγηση της βαρύτητας της κόπωσης είναι η Fatigue Severity Scale (FSS) και η Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), ενώ οι κλίμακες που συνιστώνται για την ανίχνευση της κόπωσης είναι Parkinson's Fatigue Scale (PFS), η Fatigue Severity Scale (FSS) και η Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F). Από όλες τις κλίμακες η κλίμακα που πληροί τα κριτήρια για «συνιστώμενη» τόσο για την ανίχνευση της κόπωσης όσο και για την αξιολόγηση της βαρύτητας της κόπωσης είναι η FSS. Πρόσφατα έχει σταθμισθεί στην ΝΠ η Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) η οποία είναι μια αξιόπιστη, πολυδιάστατη κλίμακα με δυνατότητα αξιολόγησης των επιπτώσεων της κόπωσης στη γνωσιακή, σωματική και κοινωνική λειτουργία των παρκινσονικών ασθενών (75,77). Μία ομάδα εργασίας της MDS το 2016 πρότεινε διαγνωστικά κριτήρια για την κόπωση που σχετίζεται με την ΝΠ καθώς και τρόπους αξιολόγησης της (75). Για την αξιολόγηση των υποκειμενικών συμπτωμάτων της κόπωσης η επιτροπή αναφέρεται στις κλίμακες που έχουν θεωρηθεί συνιστώμενες από την MDS Task Force on fatigue rating scales καθώς και στην Modified Fatigue Impact Scale.

Ε. Πόνος

Η συχνότητα εμφάνισης του πόνου στη ΝΠ κυμαίνεται από 30% μέχρι 83% (78). Έχουν γίνει προσπάθειες ταξινόμησης του πόνου με βάση την αιτιολογία (ιδιοδοκτικός, νευροπαθητικός), την εντόπιση και την χρονιότητα (78,79). Η πρώτη κλίμακα αξιολόγησης του πόνου στη ΝΠ, η King's Parkinson's Disease Pain Scale, δημοσιεύθηκε το 2015 (78). Είναι μία κλίμακα που βασίζεται σε αξιολόγηση από τον εξεταστή, μέσω συνέντευξης και έχει 7 πεδία, που περιέχουν 14 ερωτήσεις. Τα πεδία καλύπτουν τα διάφορα είδη

του πόνου όπως, μυοσκελετικός πόνος, χρόνιος πόνος, πόνος, που σχετίζεται με τις διακυμάνσεις της θεραπευτικής απάντησης, νυχτερινός πόνος, προσωποσποματικός πόνος, και ριζιτικός πόνος. Τέλος οι ερωτήσεις βαθμολογούνται με βάση την βαρύτητα και την συχνότητα του πόνου.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON

Η ΝΠ επηρεάζει όλους τους τομείς της ποιότητας ζωής δηλαδή την φυσική υγεία και την λειτουργική ικανότητα, την ψυχική υγεία, την κοινωνικότητα και το περιβάλλον (επιβάρυνση υγείας φροντιστών). Η υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παρκινσονικών ασθενών γίνεται με την χρήση ερωτηματολογίων της ποιότητας ζωής. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν πολλές μη ειδικές κλίμακες/ερωτηματολόγια που έχουν εφαρμοσθεί και σε άλλες παθήσεις όπως: Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Short-Form Health Survey (SF-36), Nottingham Health Profile (NHP) και EuroQoL (EQ-5D (80)). Επειδή τα γενικά αυτά ερωτηματολόγια δεν εστιάζονται επαρκώς σε συγκεκριμένα πεδία ενδιαφέροντος που έχουν σημασία για την ΝΠ δημιουργήθηκαν ειδικές κλίμακες ποιότητας ζωής για τους παρκινσονικούς ασθενείς οι οποίες περιέχουν στοιχεία από τις γενικές κλίμακες αλλά και στοιχεία ειδικά για την νόσο. Οι κλίμακες αυτές είναι: Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), Parkinson's Disease Questionnaire Short Form (PDQ-8), Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL), Parkinson's Impact Scale (PIMS), Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQALIF) και Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial (SCOPA-PS (80)). Τόσο το (PDQ-39), όσο και το PDQ-8 έχουν μεταφρασθεί και σταθμισθεί στην Ελληνική γλώσσα (81,82). Το PDQ-39 αποτελείται από 39 ερωτήσεις ομαδοποιημένες σε 8 υποκλίμακες που καλύπτουν τους τομείς της φυσικής υγείας, της ψυχικής υγείας και της κοινωνικότητας (δεν συμπεριλαμβάνεται ο ύπνος και η σεξουαλικότητα). Το PDQ-39 είναι το ερωτηματολόγιο που έχει αξιολογηθεί περισσότερο εμπειριστικά και χρησιμοποιήθηκε ευρύτητα σε πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες.

Σύμφωνα με την MDS task force for health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease, 4 γενικές κλίμακες ποιότητας ζωής, από τις 8 που αξιολογήθηκαν, πληρούσαν τα κριτήρια για «προτεινόμενες» (80). Αυτές ήταν οι EQ-5D, NHP, SF-36 και SIP. Επιπρόσθετα η ίδια επιτροπή μελέτησε 9 ειδικές για την νόσο κλίμακες ποιότητας ζωής και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνον 5 πληρούσαν τα κριτήρια για «προτεινόμενες» (80). Αυτές οι κλίμακες ήταν οι PDQ-39, PDQ-8, PDQL, PIMS και SCOPA-PS. Πρόσφατα το Neuro-QoL Health-Related Quality of Life Measurement System, ένα νέο

πολυδιάστατο σύστημα αξιολόγησης της σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής υγείας από τον ίδιο τον ασθενή, σταθμίσθηκε σε παρκινσονικούς ασθενείς με καλά αποτελέσματα (83).

* Σημ. Ελληνική ομάδα μετάφρασης και στάθμισης της MDS-UPDRS και UDysRS (με αλφαβητική σειρά): Ζ. Κατσαρού, Σ. Κονιτσιώτης, Σ. Μποσταντζοπούλου, Π. Στάθης, Λ. Στεφανής, Γ. Τάγαρης και συνεργάτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002;17: 867-876.
2. Factor SA, Bennett A, Hohler AD, Wang D, Miyasaki JM. Quality improvement in neurology: Parkinson disease update quality measurement set: Executive summary. *Neurology*. 2016; 86:2278-83.
3. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, de Vet HC. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63:737-45.
4. England AC Jr, Schwab RS. Postoperative medical evaluation of 26 selected patients with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1956; 4(12):1219-32.
5. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
6. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1020-1028.
7. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, et al, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987:153-163.
8. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41-47.
9. Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129-2170.

10. Hely MA, Chey T, Wilson A, Williamson PM, O'Sullivan DJ, Rail D et al. Reliability of the Columbia scale for assessing signs of parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:466–472.
11. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003; 18:738-50..
12. Rabey JM, Bass H, Bonuccelli U Rabey JM, Bass H, Bonuccelli U., et al. Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:322-337.
13. SCOPA homepage. www.lumc.nl/2050/research/scopa_homepage.html.
14. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, ET AL. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:388–395.
15. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, et al. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*. 2016 May 19. doi: 10.1002/mds.26649.
16. Kishore A, Espay AJ, Marras C, Al-Khairalla T, Arenovich T, Asante A, et al. Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: Differential effects on bradykinesia. *Mov Disord* 2007;22:328-333.
17. Bloem BR Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al., and for the Movement Disorders Society Rating Scales Committee. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2016 May 23. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.26572.
18. Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S, Carne W. Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: a key to rehabilitation evaluation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86:789-92.
19. Mak MK1, Auyeung MM The mini-BESTest can predict parkinsonian recurrent fallers: a 6-month prospective study. *J Rehabil Med*. 2013;45:565-71.
20. Huang S, Hsieh C, Wu R, Tai C, Lin C, Lu W. Minimal detectable change of the Timed "Up & Go" Test and the Dynamic Gait Index in People with Parkinson Disease, *Phys Ther* 2011; 91:114-121.
21. Wrisley DM, Kumar NA. Functional Gait Assessment: Concurrent, discriminative, and predictive validity in community dwelling older adults. *Phys Ther* 2010;90:761–773.
22. Giladi N., Shabtai H., Simon E. S., Biran S., Tal J., Korczyn A. D. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6:165–170.
23. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50A:M28–M34.
24. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol* 1990;45:239–243.
25. Lachman ME, Howland J, Tennstedt S, Jette A, Assmann S, Peterson EW. Fear of falling and activity restriction: the survey of activities and fear of falling in the elderly (SAFE). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:43–50.
26. Antonini A Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R. Wearing-off scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2011;26: 2169–2175.
27. Stacy M. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2010;117:837-46.
28. Martinez-Martin P, Tolosa E, Hernandez B, Badia X. Validation of the "QUICK" questionnaire—a tool for diagnosis of "wearing-off" in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23: 830–836.
29. Stacy MA, Murphy JM, Greeley DR, Stewart RM, Murck H, Meng X; COMPASS-I Study Investigators. The sensitivity and specificity of the 9-item Wearing-off Questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:205-12. Epub 2007 Sep 27.
30. Hauser RA, Deckers F, and Leher P. Parkinson's disease home diary: Further validation and implications for clinical trials. *Mov Disord* 2004;19:1409–1413.
31. Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Washington, DC: US Government Printing Office; 1976. Pp: 534–537.
32. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The unified dyskinesias rating scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008; 23: 2398–2403.
33. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: Critique and recommendations *Mov Disord* 2010;25: 1131–1142.
34. Chaudhuri R, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: The non-motor

- issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:717-723.
35. Chaudhuri R, Martinez-Martin P, Schapira A, Stocchi F, Sethi K, Odin P et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2006;7:916-923.
 36. Chaudhuri R, Martinez-Martin P, Brown R, Sethi K, Stocchi F, Odin P et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-1911.
 37. Chaudhuri R, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Pyao B, Tluk S et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the Nonmotor Symptoms Questionnaire. *Mov Disord* 2010;25:704-709.
 38. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karakasis C, Peitsidou E, Milioni D, Rossopoulos N. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's disease: an underestimated necessity. *Hippokratia* 2013;17:214-219.
 39. Schrag A, Barone P, Brown R, Leentjens A, McDonald W, Starkstein S et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007;22:1077-1092.
 40. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K et al. 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.
 41. Martinez-Martin P, Leentjens A, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D: Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:270-279.
 42. Leentjens A, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard I, Starkstein S et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's diseases: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:2004-2014.
 43. Fernandez H, Aarsland D, Fenelon G, Friedman J, Marsh L, Troster A et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:484-500.
 44. Leentjens A, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard I, Starkstein S et al. Anxiety rating scales in Parkinson disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:2015-2025.
 45. Matheson S, Byrne G, Dissanayaka N, Pachana N, Mellick G, O'Sullivan J et al. Validity and reliability of the Geriatric Anxiety Inventory in Parkinson's disease. *Australas J Ageing* 2012;3:13-16.
 46. Leentjens A, Dujardin K, Pontone G, Starkstein S, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 2014;29:1035-1043.
 47. Weintraub D, Hoops S, Shea J, Lyons K, Pahwa R, Driver-Dunckley E et al. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009;24:1461-1467.
 48. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea J, Xie S, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord* 2012;27:242-247.
 49. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn D, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707.
 50. Litvan I, Goldman J, Troster A, 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.
 51. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown R, Broe G et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorders Society Task Force. *Mov Disord* 2007;22:2314-2324.
 52. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Zikouli A, Kazazi E, Kafantari A, Tsipropoulou et al. Performance of Greek demented and nondemented subjects on the Greek version of the Mattis Dementia Rating Scale. A validation study. *Int J Neurosci*. 2010 Nov;120:724-730.
 53. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:998-1005.
 54. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2013 (10):1376-1383.
 55. Mahieux F, Michelet D, Manificier M-J, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behaviour Neurol* 1995;8:15-22.
 56. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Martínez-Corral M, Gironell A. PDD-Short Screen: a brief cognitive

- test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:440-446.
57. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:93-101.
 58. van Steenoven I, Aarsland D, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Rick J et al. Conversion between Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Dementia Rating Scale-2 scores in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014; 29:1809-1815.
 59. Visser M, Marinus J, Stiggelbout A, van Hilten J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-1312.
 60. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Danglis I, Karakasis H, Milioni D, Falup-Pecurariu C. Self reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. *Hippokratia* (in press).
 61. Forjaz MJ, Ayala A, Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Martinez-Martin P; Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study. Assessing autonomic symptoms of Parkinson's disease with the SCOPA-AUT: a new perspective from Rasch analysis. *Eur J Neurol* 2010 Feb;17:273-279.
 62. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011; 26:1985-1992.
 63. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompolti K et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation-critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:635-646.
 64. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429-433.
 65. Lemack G, Dewey R Jr, Roehrborn C, O'Suilleabhain P, Zimmern P. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250-254.
 66. Sammour Z, Gomes C, Barbosa E, Lopes R, Sallem F, Trigo-Rocha E et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn* 2009;28:510-515.
 67. Iacovelli E, Gilio F, Meco G, Fattapposta F, Vanacore N, Brusa L et al. Bladder symptoms assessed with overactive bladder questionnaire in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:1203-1209.
 68. Roumiguié M, Guillotreau J, Castel-Lacanal E, Malavaud B, De Boissezon X, Marque P et al. Assessment of sexual function in men with idiopathic Parkinson's disease using the International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-15)]. *Prog Urol* 2011; 21:67-71.
 69. Celikel E, Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Cevik A. Assessment of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Eur J Neurol* 2008; 15:1168-1172.
 70. Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, Kozlova E, Orlev Y, Molshatzki N et al. Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20:1085-1088.
 71. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010; 25:2704-2716.
 72. Zea-Sevilla MA, Martínez-Martin P. Rating scales and questionnaires for assessment of sleep disorders in Parkinson's disease: what they inform about? *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121 Suppl 1:533-40.
 73. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:629-635.
 74. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011; 26:644-652.
 75. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord* 2016; 31:625-631.
 76. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:805-822.
 77. Schiehser DM, Ayers CR, Liu L, Lessig S, Song DS, Filoteo JV. Validation of the Fatigue Impact Scale Modified in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19:335-338.
 78. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D et al-EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. King's Parkinson's

- disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord* 2015; 30:1623-31.
79. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:284-294.
80. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011; 26:2371-2380.
81. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Peto V, Alevriadou A, Kiosseoglou G. Quality of life in Parkinson's disease: Greek translation and validation of the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39). *Qual Life Res* 2001; 10:159-163.
82. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Peto V, Kafantari A, Apostolidou E, Peitsidou E. Assessing quality of life in Parkinson's disease: can a short-form questionnaire be useful? *Mov Disord* 2004; 19:308-312.
83. Nowinski CJ, Siderowf A, Simuni T, Wortman C, Moy C, Cella D. Neuro-QoL health-related quality of life measurement system: Validation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31:725-733.

ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Χονδρογιώργη Μ., Κονιτσιώτης Σ.

Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μίου Ιωαννίνων

Περίληψη

Η εμφάνιση άνοιας σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον (ΝΠ) θεωρείτο επί μακρόν ως μη σχετιζόμενη με την κύρια νόσο. Η πρόοδος στην διαχείριση των κινητικών συμπτωμάτων και η συνεχώς αυξανόμενη διάρκεια ζωής των ασθενών κατέστησαν δυνατή την ανάδειξη της άνοιας ως εγγενές χαρακτηριστικό της ΝΠ με σαφή διακριτά σημεία από άλλες μορφές άνοιας. Συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, ο κινητικός υπότυπος της νόσου κ.α. αυξάνουν τον κίνδυνο για άνοια. Τουλάχιστον κατά τα αρχικά στάδια η γνωστική έκπτωση σε ασθενείς με ΝΠ ακολουθεί ένα υποφλοιώδες-δυσεκτελεστικό πρότυπο, με τη διαταραχή φλοιωδών λειτουργιών να χαρακτηρίζει την κλινική μετάβαση σε άνοια. Η παθοφυσιολογία της άνοιας στη ΝΠ αφορά δυσλειτουργία τόσο ντοπαμινεργικών όσο και μη-ντοπαμινεργικών κυκλωμάτων. Σε κυτταρικό επίπεδο το σήμα κατατεθέν αποτελούν τα σωμάτια και οι νευρίτες Lewy, ενώ νευριτιδικές πλάκες και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα έχουν επίσης ανευρεθεί σε ασθενείς με ΝΠ. Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης λόγω του ιδιαίτερου προτύπου της απαιτεί τη χρήση ειδικών εργαλείων. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί ειδικές για τη ΝΠ νευροψυχολογικές κλίμακες, κατάλληλες τόσο για σύντομη όσο και για ενδελεχή αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών. Κριτήρια για τη διάγνωση της άνοιας αλληλά και της ήπιας γνωστικής διαταραχής στη ΝΠ είναι επίσης διαθέσιμα. Όσον αφορά την αντιμετώπιση, η ριβασιγμίνη είναι επί του παρόντος η μοναδική εγκεκριμένη από τον FDA αγωγή, ενώ υπό διερεύνηση βρίσκεται η αποτελεσματικότητα πολλών άλλων θεραπειών.

Λέξεις ευρετηρίου: Άνοια νόσου Πάρκινσον, ήπια γνωστική έκπτωση

COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA IN PARKINSON'S DISEASE

Chondrogiorgi M., Konitsiotis S.

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Ioannina, Greece

Abstract

Dementia in patients suffering from Parkinson's disease (PD) has long been considered unrelated to the disease. The constant improvement in the management of motor symptoms and the consequent increase in the life expectancy of these patients brought out the cognitive impairment as an intrinsic feature of PD that in severe stages may dominate the clinical picture. Certain clinical characteristics such as the age and the motor subtype of the disease may increase the risk of dementia. At least at its early stages, PD-related cognitive impairment follows a subcortical-dysexecutive pattern, with additional cortical deficits frequently characterizing the transition to dementia. Dysfunction in both dopaminergic and non-dopaminergic networks has been implicated in the pathogenesis of cognitive decline in PD. At cellular level the spreading of Lewy bodies/neurites constitutes the fundamental pathology, while Alzheimer's disease-related protein aggregates are also detected. The assessment of cognitive decline may be quite challenging and requires specific neuropsychological instruments. PD-specific cognitive scales, suitable for both short and detailed examination, have been developed. Criteria for the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in PD have been also proposed by expert work groups. Rivastigmine is the only FDA approved treatment for PD dementia until now, but several other treatments are currently under testing.

Key words: Parkinson's disease, Dementia, Mild cognitive impairment

Εισαγωγή

Η συνύπαρξη γνωστικής διαταραχής στη νόσο Πάρκινσον (ΝΠ) δεν αναφέρεται στην πρώτη περιγραφή της νόσου από τον James Parkinson¹. Περισσότερο από έναν αιώνα αργότερα, ο Ball μελετώντας παθολογοανατομικά ευρήματα, υποστηρίζει ότι η άνοια που εμφανίζουν πολλοί ασθενείς με ΝΠ δεν οφείλεται σε νόσο Alzheimer αλλά σε κάποιο διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό². Σήμερα υπολογίζεται ότι τουλάχιστον 30% των ασθενών με ΝΠ πάσχει από άνοια³, ενώ το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 80% μεταξύ ασθενών με διάρκεια νόσου πάνω από 20 έτη⁴. Η ανάπτυξη άνοιας έχει σοβαρό αντίκτυπο στην εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής⁵, και συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας⁶. Η μέση διάρκεια από την έναρξη της ΝΠ έως την ανάπτυξη άνοιας θεωρείται ότι είναι περίπου 10 έτη⁷, ωστόσο δεν είναι σπάνια η εκδήλωση σοβαρής νοτικής διαταραχής σε ασθενείς με σχετικά πρόσφατη διάγνωση της νόσου. Παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με την ανάπτυξη άνοιας αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, ο σοβαρός βαθμός παρκινσονισμός και ειδικότερα δυσκαμψίας, ο κινητικός υπότυπος της νόσου με κυρίαρχα σημεία ορθοστατικής αστάθειας-δυσχέρειας βάδισης (PIGD) και η ήπια γνωστική διαταραχή κατά την έναρξη της ΝΠ. Η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη της ΝΠ, το άρρεν φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η κατάθλιψη και οι οπτικές ψευδαισθήσεις έχουν επίσης προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας αλλά τα ευρήματα των σχετικών μελετών είναι αντικρουόμενα⁸. Άνοια έχει παρατηρηθεί στις οικογενείς μορφές ΝΠ PARK1 και PARK8, ενώ θεωρείται σπάνια στις μορφές PARK2, PARK6 και PARK7⁹⁻¹². Μεταλλάξεις του γονιδίου γλυκοκερεβροσιδάσης (GBA), το APOE4 αλληλίο, καθώς και ο H1 απλότυπος της πρωτεΐνης MAPP έχει βρεθεί επίσης ότι συνεισφέρουν στη γνωστική έκπτωση μέσω διαφόρων μηχανισμών¹³. Τα τελευταία χρόνια η περιγραφή της ήπιας γνωστικής διαταραχής της ΝΠ¹⁴ έχει αυξήσει σημαντικά το ερευνητικό ενδιαφέρον στο πεδίο αυτό, καθώς η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η ταυτοποίηση βιοδεικτών θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στην επιβράδυνση της εξέλιξης πρώιμων γνωστικών διαταραχών σε άνοια.

Πρότυπο γνωστικής διαταραχής

Η άνοια της ΝΠ ακολουθεί γενικά ένα «υποφλοιώδες-δυσεκτελεστικό» πρότυπο στο οποίο εντάσσεται και η διαταραχή της λειτουργίας της προσοχής. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελλείμματα αποκλειστικά στο πεδίο της μνήμης ή της οπτικοχωρικής λειτουργίας¹⁵. Παρακάτω περιγράφονται οι διαταραχές που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΝΠ στα κυριότερα γνωστικά πεδία.

Διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών

Οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών είναι συχνά παρούσες από την αρχή της διάγνωσης της ΝΠ¹⁶, ή ακόμη μπορεί να αποτελούν μέρος ενός συνδρόμου που προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου¹⁷. Επιδεινώνονται με την εξέλιξη της νόσου¹⁸ και κατά πολλούς θεωρούνται ως προγνωστικός παράγοντας μετάπτωσης της απλής γνωστικής έκπτωσης σε άνοια^{15,19-20}. Η-flexτική ροή αποτελεί την εκτελεστική λειτουργία που έχει μελετηθεί περισσότερο στη ΝΠ και η διαταραχή της θεωρείται αρκετά τυπική στους ασθενείς αυτούς^{8,21}. Ο σχηματισμός των εννοιών είναι επίσης από τις βασικές νοτικές λειτουργίες που βλάπτονται στη ΝΠ²²⁻²³.

Διαταραχές προσοχής

Ελλείμματα προσοχής εντοπίζονται στους ασθενείς με ΝΠ από τα πρώιμα στάδια της νόσου οπότε και γίνονται αντιληπτά ως διαταραχές του εκτελεστικού ελέγχου^{16,24}. Με την εξέλιξη της νόσου οι διαταραχές αυτές επιδεινώνονται, ενώ ταυτόχρονα διαταράσσεται και το επίπεδο εγρήγορσης²⁵. Οι διαταραχές της προσοχής έχουν προταθεί ως προγνωστικός παράγοντας μειωμένης λειτουργικότητας σε καθημερινές δραστηριότητες και χειρότερης ποιότητας ζωής, και ευθύνονται για μεγάλο μέρος της αναπηρίας που προκαλεί η άνοια της ΝΠ²⁶.

Διαταραχές μνήμης

Διαταραχές μνήμης παρουσιάζονται περίπου στο 70% των ασθενών με άνοια της ΝΠ, ποσοστό σημαντικά μικρότερο από το αντίστοιχο μεταξύ ασθενών με άλλες μορφές άνοιας²³. Για την εκδήλωση ελλειμμάτων μνήμης πιστεύεται ότι αρχικά ευθύνονται διαταραχές στην ανάκτηση, ενώ οι λειτουργίες της κωδικοποίησης και αποθήκευσης φθίνουν σε πιο προχωρημένα στάδια⁸. Έτσι, η μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες άμεσης ανάκλησης αποτελεί αρκετά ευαίσθητο δείκτη ακόμη και πρώιμων διαταραχών μνήμης²⁷⁻²⁸.

Διαταραχές οπτικοχωρικής λειτουργίας

Οι οπτικοχωρικές ικανότητες περιλαμβάνουν μια σειρά από δεξιότητες που σχετίζονται με την αναγνώριση προτύπων, την κατασκευαστική ικανότητα, την αναγνώριση των χρωμάτων και τη χωρική αντίληψη. Οι διαταραχές αυτές είναι πολύ συχνές στη ΝΠ, με το πρότυπό τους να αλλάζει κατά τη μετάπτωση της ήπιας γνωστικής έκπτωσης σε άνοια²⁹⁻³⁰ και συνεπώς εμφανίζουν μεγάλη χρησιμότητα ως κλινικοί βιοδείκτες. Επιπλέον η ικανότητα αντιγραφής ακόμη και ενός απλού σχήματος έχει συσχετισθεί με διάφορους δείκτες οδνηγικής ικανότητας, όπως η αναγνώριση σημάτων οδικής κυκλοφορίας³¹, αναδεικνύοντας έναν ακόμη πολύ σημαντικό αλλά και πρακτικό λόγο αξιολόγησης αυτών των λειτουργιών.

Διαταραχές του λόγου

Η αξιολόγηση του λόγου έχει τύχει λιγότερης προσοχής σε σχέση με τα υπόλοιπα γνωστικά πεδία στη ΝΠ καθώς κλινικά σαφής αφασία παρατηρείται μάλλον σπάνια στους ασθενείς αυτούς. Διαταραχές στη λεκτική ροή ή την κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος αποδίδονται ενίοτε σε ανεπάρκεια της λειτουργίας του λόγου, ωστόσο οι εκτελεστικές και οπτικοχωρικές ικανότητες που συναπαιτούνται αντίστοιχα για τη σωστή εκτέλεση αυτών των δοκιμασιών περιπλέκουν την εξακρίβωση της πάσχουσας λειτουργίας³².

Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψευδαισθήσεις διαπιστώνονται στο 45-65% των ασθενών με άνοια της ΝΠ³³⁻³⁵. Πρόκειται κυρίως για οπτικές ψευδαισθήσεις, συχνά έγχρωμες και καλά δομημένες. Παραισθήσεις αναφέρονται περίπου από το 25-30% των ασθενών³⁴⁻³⁵. Κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και απάθεια συνοδεύουν επίσης συχνά την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης⁸.

Εξαιτίας της σχετικά πρόσφατης περιγραφής των ειδικών νευροψυχολογικών εργαλείων και των κριτηρίων για την άνοια και τη ήπια γνωστική διαταραχή της ΝΠ όπως αυτά περιγράφονται παρακάτω, τα ευρήματα των μελετών νευροαπεικόνισης είναι σχετικά περιορισμένα και αρκετά ετερογενή, ώστε είναι δυσχερές η περιγραφή συγκεκριμένων παθολογικών προτύπων. Μια μετα-ανάλυση μελετών που χρησιμοποίησαν την τεχνική voxel-based morphometry ανέδειξε μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας σε δομές του μέσου κροταφικού λοβού και τα βασικά γάγγλια σε ασθενείς με άνοια ΝΠ σε σχέση με υγιή άτομα³⁶. Από τις προοπτικές μελέτες ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Lee et al³⁷, στην οποία σε ασθενείς με ΝΠ ήπια γνωστική έκπτωση που εξελίχθηκε σε άνοια έναντι εκείνων που δεν μετέπεσαν σε άνοια, παρατηρήθηκε ατροφία σε προμετωπιαίες περιοχές, στο νησαίο φλοιό και στους κερκοφόρους πυρήνες. Διαταραχές συμβατές με εκφύλιση ανευρίσκονται επίσης με τη δοκιμασία DTI στην υποφλοιώδη λευκή ουσία πρώιμα στην εκδήλωση της γνωστικής έκπτωσης και μπορεί να προηγούνται της παρουσίας έκδηλης ατροφίας³⁸.

Απεικονιστικά ευρήματα

Παθοφυσιολογία

Εικόνα 1. Σύνοψη κριτηρίων για τη διάγνωση της άνοιας της νόσου Πάρκινσον σύμφωνα με τη Movement Disorders Society (Task Force)⁸



Εικόνα 2. Σύνοψη κριτηρίων για τη διάγνωση της ήπιας γνωστικής έκπτωσης στη νόσο Πάρκινσον σύμφωνα με τη Movement Disorders Society (Task Force)⁶³

Βασικά χαρακτηριστικά (απαιτούνται όλα)

- Διάγνωση ΝΠ
- Σταδιακή γνωστική έκπτωση (που δεν πληρεί τα κριτήρια για άνοια) στα πλαίσια βέβαιης ΝΠ
- Η γνωστική διαταραχή δεν επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητα
- Η γνωστική διαταραχή δεν αποδίδεται σε άλλη αιτία



Διάγνωση Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής (Επίπεδο 1 - Σύντομη αξιολόγηση)

- Διαταραχή διαπιστωμένη σε έλεγχο με κλίμακα σφαιρικής αξιολόγησης γνωστικών ικανοτήτων σταθμισμένη για χρήση στη ΝΠ (π.χ. PD-CRS, SCOPA-Cog, MoCA, MDRS) ή
- Διαταραχή σε τουλάχιστον 2 δοκιμασίες σε περίπτωση χρησιμοποίησης συστοιχίας περιορισμένου αριθμού δοκιμασιών (π.χ. αξιολόγησης <5 γνωστικών πεδίων)



Διάγνωση Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής (Επίπεδο 2 - Ενδεικτής αξιολόγησης)

- Απαιτείται νευροψυχολογικός έλεγχος ο οποίος περιλαμβάνει τουλάχιστον 2 δοκιμασίες για την αξιολόγηση καθενός από τα ακόλουθα γνωστικά πεδία: προσοχή και εργαζόμενη μνήμη, εκτελεστική λειτουργία, λόγος, μνήμη, οπτικοχωρική λειτουργία)
- Διαταραχή σε τουλάχιστον 2 από τις παραπάνω δοκιμασίες
- Ως διαταραχή ορίζεται ως: α) βαθμολογία μικρότερη κατά 1-2 SDs από τις αντίστοιχες νόρμες ή β) σημαντική μείωση της απόδοσης σε επαναλαμβανόμενο έλεγχο ή γ) σημαντική μείωση της απόδοσης από τα εκτιμώμενα προνοσηρά επίπεδα

Όπως αντικατοπτρίζεται στην ποικιλομορφία των γνωστικών διαταραχών, το παθολογικό υπόβαθρο της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ είναι εξαιρετικά ετερογενές και αποτελεί ακόμη τομέα εντατικής έρευνας. Σε κυτταρικό επίπεδο το σήμα κατατεθέν αποτελούν τα έγκληιστα α-συνουκλεΐνης με τη μορφή σωματίων ή νευριτών Lewy και με την πρόοδο της κατανομής τους να εμφανίζει σαφή συσχέτιση με τον βαθμό της γνωστικής διαταραχής³⁹⁻⁴¹. Η παρουσία παθολογολογικών ευρημάτων που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer, όπως νευριτιδικές πλάκες και νευροϊνιδικά συμπλέγματα, έχει επίσης επαρκώς τεκμηριωθεί σε ασθενείς με άνοια της ΝΠ^{40,42}. Ωστόσο, καθώς η παρουσία α-συνουκλεΐνης φέρεται να ενεργοποιεί τη συσσώρευση πρωτεΐνης τ ⁴³ και β-αμυλοειδούς⁴⁴ στα νευρικά κύτταρα, οι εναποθέσεις αυτές έχουν πιθανώς μια δευτερεύουσα σημασία στην εξέλιξη της διαταραχής, δρώντας συνεργιστικά με τα σωματίνα και τους νευρίτες Lewy.

Διαταραχές σε διάφορα νευρικά κυκλώματα έχουν συσχετισθεί με συγκεκριμένες γνωστικές διαταραχές στη ΝΠ. Ενδεικτικά, οι διαταραχές των εκτελεστικών διαταραχών είναι εκείνες που συνδέονται περισσότερο

με τη δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, υπό την έννοια ότι η εξάντληση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα διαταράσσει τη νευροδιαβίβαση στο μετωπο-ραβδωτό κύκλωμα^{18,45}. Εκφυλιστικές βλάβες στο μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικό δίκτυο και ειδικότερα στο νησαίο φλοιό⁴⁶ και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο⁴⁷ έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση του δυσεκτελεστικού συνδρόμου στη ΝΠ. Ωστόσο, η μερική μόνο βελτίωση των ελλειμμάτων της εκτελεστικής λειτουργίας με τη χορήγηση λεβοντόπα, όπως αποδεικνύεται και σε μελέτες λειτουργικής MRI⁴⁸, συνηγορεί υπέρ της δυσλειτουργίας και άλλων νευροδιαβαστικών συστημάτων εκτός του ντοπαμινεργικού. Πράγματι, η δυσλειτουργία του νοραδρενεργικού συστήματος έχει επίσης συσχετισθεί με την εξέλιξη της ανόικης διαταραχής στη ΝΠ⁴⁹. Επιπλέον, η απώλεια έως και του 70% των νευρικών κυττάρων στον πυρήνα του Meynert όπως αυτή έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με άνοια ΝΠ⁵⁰ και το επακόλουθο χολινεργικό έλλειμμα ευθύνονται για την έκπτωση του επιπέδου εγρήγορης και για άλλες διαταραχές προσοχής, ενώ διαταράσσουν σημαντικά και το στάδιο της κωδικοποίησης της λειτουργίας της μνήμης, καθώς και την οπτική αντίληψη⁵¹⁻⁵³.

Τέλος, η ατροφία σε δομές του μέσου κροταφικού λοβού έχει προταθεί ότι χαρακτηρίζει τη μετάπτωση από ήπια γνωστική έκπτωση σε άνοια, παρουσιάζοντας επίσης ισχυρή συσχέτιση με τη βαρύτητά της^{36,46}.

Διάγνωση

Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ παρουσιάζει διάφορες δυσκολίες. Αρχικά, οι διαταραχές της κίνησης καθιστούν δυσχερή την εκτέλεση και αξιολόγηση κάποιων δοκιμασιών όπως π.χ. η σχεδίαση κάποιου σχήματος, ενώ προκαλούν επίσης σύγχυση στην εκτίμηση του βαθμού έκπτωσης του επιπέδου της λειτουργικότητας που οφείλεται αποκλειστικά στη γνωστική δυσλειτουργία. Επιπλέον, συνήθως χρησιμοποιούμενες στην κλινική πρακτική κλίμακες, όπως η Mini-Mental State Examination, εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία στη γνωστική έκπτωση της ΝΠ λόγω του ιδιαίτερου προτύπου της τελευταίας. Για τον παραπάνω λόγο έχει προταθεί η χρήση κλιμάκων που έχουν σχεδιαστεί τα τελευταία χρόνια ειδικά για τη ΝΠ. Κλίμακες σύντομης (απαιτούμενος χρόνος $\leq 10'$) αξιολόγησης αποτελούν οι Parkinson's Disease Dementia-Short Screen (PDD-SS) και Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)⁵⁴. Οι κλίμακες Mini-Mental Parkinson (MMP)⁵⁵ και Scales for Outcomes of Parkinson's Disease Cognition (SCOPA-Cog)⁵⁶ επιτρέπουν μια πιο ενδελεχή αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών (απαιτούμενος χρόνος $> 15'$), ενώ η Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)⁵⁷ περιλαμβάνει δοκιμασίες που ελέγχουν πρακτικά ολόκληρο το φάσμα των γνωστικών πεδίων που προσβάλλονται στη ΝΠ (απαιτούμενος χρόνος 15-25'). Εκτός της χρησιμότητάς τους στη διάγνωση της άνοιας της ΝΠ, όλες οι παραπάνω κλίμακες εκτός της PDD-SS παρέχουν επιπλέον cut-off score για τη διάγνωση της ήπιας γνωστικής έκπτωσης. Κάποιες από τις παραπάνω κλίμακες, όπως οι PANDA⁵⁸ και PD-CRS⁵⁹ είναι διαθέσιμες και στην ελληνική γλώσσα. Σχετικά με τις κλίμακες Montreal Cognitive Assessment (MoCA) και Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), παρότι μη ειδικές για τη νόσο έχουν σταθμιστεί για χρήση στη ΝΠ⁶⁰⁻⁶¹ και υπερτερούν σημαντικά σε ευαισθησία της MMSE.

Με σκοπό την πιο συνεπή χρήση των όρων, το 2007 ομάδα εργασίας της *Movement Disorders Society* καθόρισε ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση πιθανής και δυνητικής άνοιας της ΝΠ^{8,62}, ενώ το 2012 προχώρησε και στην περιγραφή κριτηρίων για την ήπια γνωστική έκπτωση⁶³. Τα βασικά στοιχεία της διάγνωσης της άνοιας και της ήπιας γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ σύμφωνα με τη *Movement Disorders Society* περιγράφονται στην Εικόνα 1 και Εικόνα 2 αντίστοιχα. Για την αξιολόγηση των επιμέρους γνωστικών πεδίων η *Movement Disorders Society* έχει προτείνει επίσης συγκεκριμένες δοκιμασίες, όπως η σχεδίαση ρολογιού ή οι δοκιμασίες ηλεκτρικής ροής για την αξιολόγηση της εκτελεστικής λειτουργικότητας, η αντιγραφή αλληλοε-

πικαλυπτόμενων τετραγώνων για την αξιολόγηση της οπτικοχωρικής λειτουργίας κ.λπ.⁶².

Αντιμέτωπιση

Η μοναδική εγκεκριμένη από τον FDA θεραπεία για την άνοια της ΝΠ είναι η ριβαστιγμίνη (αναστολέας χολινεστεράσης/ βουτυρυλοχολινεστεράσης), ως αγωγή από του στόματος και στη μορφή διαδερμικού εμπλάστρου. Η παρουσία οπτικών ψευδαισθήσεων έχει προταθεί ως προγνωστικός παράγοντας μεγαλύτερου οφέλους από τη ριβαστιγμίνη⁶⁴. Γαστρεντερικές διαταραχές και επιδείνωση του τρόμου αποτελούν τις συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες⁶⁵. Μέτριο όφελος έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση υδροχλωρικής δονεπεζιλής και μεμαντίνης στις ελάχιστες έως τώρα διαθέσιμες μελέτες⁶⁶⁻⁶⁷. Υπό διερεύνηση βρίσκεται επίσης η αποτελεσματικότητα της droxidopa (L-DOPS), της ατομοξετίνης και του παράγοντα SYN120 (ανταγωνιστής 5-HT₆/5-HT_{2A}). Σχετικά με την ήπια γνωστική διαταραχή, η ριβαστιγμίνη, στη μοναδική έως τώρα ολοκληρωμένη κλινική δοκιμή απέτυχε να επιδείξει όφελος στην γνωστική επίδοση αλλά βελτίωσε τη λειτουργικότητα των ασθενών⁶⁸, ενώ υπό εξέλιξη βρίσκονται κλινικές δοκιμές για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της δονεπεζιλής [NCT02450786], της ατομοξετίνης [NCT01738191] αλλά και της ρασαγιλίνης [MODERATO NCT01723228, NCT01497652]. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε δομές σχετιζόμενες με τη γνωστική λειτουργία αλλά και η χορήγηση νευροπροστατευτικών παραγόντων που στοχεύουν στην αναστολή δημιουργίας σωματίων Lewy πιθανώς θα αποτελέσουν πολλά υποσχόμενες προσεγγίσεις στο μέλλον. Οι συστάσεις για φυσική και γνωστική άσκηση δεν θα πρέπει να αμελούνται, όπως και η έγκαιρη αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων ψυχιατρικών διαταραχών.

Συμπεράσματα

Η γνωστική έκπτωση αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μη-κινητικά συμπτώματα της ΝΠ και στο στάδιο της άνοιας συχνά κυριαρχεί της κλινικής εικόνας. Ο έλεγχος με εξειδικευμένες κλίμακες μπορεί να αναδείξει σοβαρά γνωστικά ελλείμματα που λόγω του ιδιαίτερου προτύπου τους συχνά διαλανθάνουν της προσοχής τόσο των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, όσο και των ίδιων των ιατρών. Η έγκαιρη διάγνωση αυτών των διαταραχών και η παρακολούθησή τους μέσω της διενέργειας τακτικού νευροψυχολογικού ελέγχου επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση και επιφυλάσσει σημαντικά οφέλη.

Βιβλιογραφία

1. Parkinson J. "An essay on the shaking palsy" London: Sherwood, Neely, and Jones, 1817
2. Ball MJ. The morphological basis of dementia

- in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 11 (1Suppl):180-184, 1984
3. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(10):1255-1263, 2005
 4. 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* 23(6):837-844, 2008
 5. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord* 25(9):1170-1176, 2010
 6. Reid WG, Hely MA, Morris JG, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 3(4):327-333
 7. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54(8):1596-1602, 2000
 8. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(12):1689-1707, 2007
 9. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045-2047, 1997
 10. Singleton AB, Farrer M, Johnston J, et al. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302(5646):841, 2003
 11. Zarranz JJ, Alegre J, Geímez-Esteban J, et al. The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 55(2):164-173, 2004
 12. Wszolek ZK, Vieregge P, Uittis RJ, et al. German-Canadian Family (Family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia- Longitudinal observations. *Parkinsonism Related Disord* 3(3):125-136, 1997
 13. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29(5):634-650, 2014
 14. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(9):1272-1277, 2007
 15. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 21(9):1343-1349, 2006
 16. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65(8):1239-1245, 2005
 17. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord* 29(5):608-621, 2014
 18. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 46(3):590-596, 2012
 19. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(6):1221-1226, 2002
 20. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18(3):149-154, 2005
 21. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9):1215-1220, 2003
 22. Paolo AM, Axelrod BN, Tröster AI, Blackwell KT, Koller WC. Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 18(6):892-897, 1996
 23. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 19(1):60-67, 2004
 24. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132(Pt 11):2958-69, 2009
 25. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 59(11):1714-1720, 2002
 26. Bronnick K, Ehrt U, Emre M, et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(10):1136-1142, 2006
 27. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 9(1):e86233, 2014
 28. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106(Pt 2): 257-270, 1983
 29. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 41(3):365-369, 1991
 30. Laatu S, Revonsuo A, Pihko L, Portin R, Rinne JO. Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10(4):227-233, 2004
 31. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks J,

- Rodnitzky RL, Dawson JD. Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 60(4):407-413, 2006
32. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol* 20(3):640-645, 2010
 33. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(1):36-42, 2007
 34. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123(Pt 4):733-745, 2000
 35. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 16(5):528-536, 2001
 36. Pan PL, Shi HC, Zhong JG, et al. Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci* 34(5):613-619, 2013
 37. Lee JE, Cho KH, Song SK, et al. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(1):7-16, 2014
 38. Duncan GW, Firbank MJ, O'Brien JT, Burn DJ. Magnetic resonance imaging: a biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Mov Disord* 28(4):425-438, 2013
 39. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248(1-2):255-258, 2006
 40. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathological substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 72(4):587-598, 2012
 41. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54(10):1916-1921, 2000
 42. Jellinger KA. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease--its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord* 12(2):119-120, 2006
 43. Waxman EA, Giasson BI. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by α -synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *J Neurosci* 31(21):7604-7618, 2011
 44. Kazmierczak A, Strosznajder JB, Adamczyk A. α -Synuclein enhances secretion and toxicity of amyloid beta peptides in PC12 cells. *Neurochem Int* 53(6-8):263-269, 2008
 45. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis* 11(2):79-92, 2013
 46. Mazler TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(2):188-194, 2012
 47. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* 137(Pt 9):2493-2508, 2014
 48. Jubault T, Monetta L, Strafella AP, Lafontaine AL, Monchi O. L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor cortico-striatal loop but does not modify the cognitive network. *PLoS One* 4(7):e6154, 2009
 49. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(7):774-783, 2013
 50. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 13(3):243-248, 1983
 51. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 253(2):242-247, 2006
 52. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48(5):413-421, 1985
 53. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain* 138(Pt 6):1454-1476, 2015
 54. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 14(2):93-101, 2008
 55. Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol* 8(1):15-22, 1995
 56. Marinus J, Visser M, Verwey NA, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(9):1222-1228, 2003.
 57. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new

- cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(7):998-1005, 2008
58. Theotoka I, Vagena V, Kouremenos E, Kapaki E, Maltezos M, Liappas. PANDA Questionnaire in the Greek population: preliminary data. *Annals of General Psychiatry* 9(Suppl 1):S210, 2010
59. Χονδρογιώργη Μ, Αρετούλη Ε, Λάφη Χ, και συν. Προσαρμογή στην ελληνική γλώσσα και ψυχομετρικός έλεγχος της κλίμακας Parkinson's disease Cognitive Rating scale. *Νευρολογία* 24(3):89, 2015
60. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(7):1043-1046, 2008
61. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(11):1546-1550, 2008
62. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 22(16):2314-2324, 2007
63. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27(3):349-356, 2012
64. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(11):1899-1907, 2006
65. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004747, 2006
66. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(7):934-939, 2005
67. Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(1):54-46, 2015
68. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord* 30(7):912-918, 2015

ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ν. PARKINSON

Γκίκα Α., Πόταγας Κ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Περίληψη

Οι διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με Ν.Ρ, είναι από τις συχνότερες και πρωιμότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια. Η πρωτοπαθής προσβολή των κέντρων ρύθμισης του κίρκαδιανού κύκλου στο στέλεχος, η επιδείνωση των κινητικών και των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων κατά τη νύχτα και οι φαρμακοεπαγόμενες διαταραχές του ύπνου αποτελούν κάποιες από τις συνηθέστερες αιτίες των διαταραχών αυτών.

Η μελέτη τους παρουσιάζει αφενός κλινικό ενδιαφέρον, καθώς αποτελούν συχνό σύμπτωμα και αφετέρου ερευνητικό ενδιαφέρον, γιατί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ύπνου στη ΝΡ πιθανώς να αναδείξει τις διαταραχές αυτές ως προκλινικούς-προγνωστικούς δείκτες της νόσου και παράλληλα να βοηθήσει στην πλήρως κατανοητή της νευροεκφυλιστικής διεργασίας στη ΝΡ.

Λέξεις ευρετηρίου: Parkinson's, ύπνος, RBD, RLS, υπνηλία

SLEEP DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Ghika A., Potagas C.

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Ioannina, Greece

Abstract

Sleep symptoms in Parkinson's disease (PD) are frequent and have multifactorial origins. Frequent causes of these disorders include primary involvement of sleep/wake regulating centers in the brainstem, nocturnal manifestations of motor and dysautonomic signs and medication effects.

The study of sleep disorders in PD is of obvious clinical importance due to their impact on the patient's quality of life. Furthermore, understanding sleep pathophysiology in PD may render these disorders as pre-clinical-prognostic markers of the disease and help elucidate the underlying neurodegenerative process.

Key words: Parkinson's, sleep, RBD, RLS, sleepiness

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

«Ο ύπνος διαταράσσεται σοβαρά. Οι τρομώδεις κινήσεις των κάτω άκρων κατά τον ύπνο επαυξάνονται μέχρι που ξυπνούν τον ασθενή, και συχνά επιφέρουν ένταση και πανικό... και στα τελικά στάδια [υπάρχει] επίμονη υπνηλία με ήπιο παραλήρημα» James Parkinson [1].

Η πρώτη αναφορά στις διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με Ν. Parkinson (Ν.Ρ), έγινε από τον James Parkinson στην «Πραγματεία περί της Τρομώδους Παράλυσης» το 1817, όπου περιέγραφε διαταραχές του ύπνου στα τελικά στάδια της νόσου [2].

Σήμερα είναι γνωστό ότι οι διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με Ν.Ρ, είναι από τις συχνότερες και πρωιμότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με πολύπλοκη

αιτιοπαθογένεια [3, 4]. Η πρωτοπαθής προσβολή των κέντρων ρύθμισης του κίρκαδιανού κύκλου στο στέλεχος [5, 6], η επιδείνωση των κινητικών και των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων κατά τη νύχτα [7] και οι φαρμακοεπαγόμενες διαταραχές του ύπνου αποτελούν κάποιες από τις συνηθέστερες και συχνά συνυπάρχουσες αιτίες των διαταραχών αυτών.

Η καταγραφή και μελέτη των διαταραχών του ύπνου στη Ν.Ρ, παρουσιάζει ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, πρώτον λόγω της σημαντικής επίπτωσης στην κλινική εικόνα των ασθενών [8] [9] [10] και στην ποιότητα ζωής αυτών [11] [12, 13] και των φροντιστών τους, δεύτερον γιατί η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας τους συμβάλλει σημαντικά στην πλήρως κατανοη-

ση της νευροεκφυλιστικής διεργασίας και τρίτον γιατί κάποιες από αυτές ίσως αποτελούν προκλινικούς ή και προγνωστικούς δείκτες της νόσου [14] [15].

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνολο των ασθενών με Ν.Ρ. που εμφανίζουν διαταραχές ύπνου διακυμαίνεται από 63% έως 98% [16, 17] [18] [19, 20]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα, παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις τόσο λόγω της κλινικής υποεκτίμησης των προβλημάτων ύπνου, όσο και λόγω διαφορών στη μεθοδολογία των μελετών αλλά και στην ορολογία των διαταραχών.

Στις αρχές του 2000 δημοσιεύτηκαν δύο κλίμακες αξιολόγησης του ύπνου στους ασθενείς με Ν.Ρ (Parkinson's Disease Sleep Scale 1 - PDSS-1 [21] SCOPA Sleep Scale [22]) και αργότερα η αναθεωρημένη (Parkinson's Disease Sleep Scale 2 - PDSS-2 [23]) και η Neurodegenerative Disease Sleep Questionnaire (NDSQ) [24] οι οποίες πλέον χρησιμοποιούνται συστηματικά και βοηθούν στην επισκόπηση και καταγραφή των συχνότερων συμπτωμάτων κατά τον ύπνο στη Ν.Ρ, εισάγοντας κοινή ορολογία αλλά και υπογραμμίζοντας συμπτώματα που αρχικώς υποαξιολογούνταν [22, 25] [26] [20, 27] [28].

Παράλληλα, η δυνατότητα της αντικειμενικοποίησης και μερικής ποσοτικοποίησης των συμπτωμάτων αυτών,

με τη βοήθεια της Πολυυπνογραφίας και της Ακτιγραφίας, κατέδειξε τη μεγάλη συχνότητα και ποικιλομορφία των διαταραχών αυτών στη Ν.Ρ [29, 30] [31].

3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιοπαθογένεια των διαταραχών του ύπνου στους ασθενείς με Ν.Ρ είναι πολύπλοκη και συχνά πολυπαρογοντική, καθώς πολλοί από τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν [32] (Εικόνα 1).

Κάποιες από τις διαταραχές (RBD, RLS, αναστροφή ωραρίου ύπνου, υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία) οφείλονται σε πρωτογενή προσβολή από τη Ν.Ρ, των ντοπαμινεργικών και άλλων μη ντοπαμινεργικών πυρήνων του στελέχους [5] [33] που ρυθμίζουν τον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης και ελέγχουν την θαλαμοφλοιϊκή ενεργοποίηση [34] [6, 35].

Άλλες διαταραχές οφείλονται στην επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων της Ν.Ρ στη διάρκεια της νυκτερινής κατάκλισης (νυκτερινά offs, ακινητικά ή τρομώδη, δυστονίες, λαρυγγικός σπασμός) ή των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων (νυκτουρία, ορθοστατική υπόταση, εφίδρωση, αρρυθμία) [7] [36].

Αρκετά συχνά οι διαταραχές του ύπνου σχετίζονται άμεσα με τη ντοπαμινεργική αγωγή [31] είτε ως ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. αγωνιστές ντοπαμίνης σχετίζονται

Εικόνα 1. Αλληλεπιδρώντες παράγοντες στην εμφάνιση διαταραχών ύπνου στη Ν.Ρ



Πίνακας 1. Συχνές διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με N.P

Διαταραχή ύπνου	Συχνότητα εμφάνισης	Βιβλιογραφικές αναφορές
1. RBD = (REM sleep Behavior Disorder) διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM	25-50%	[42] [43] [44]
2. RLS = (Restless Legs Syndrome) Σύνδρομο ανήσυχων άκρων	14,3%-56,7	[45] [46] [47]
3. NLE = (Narcolepsy Like Episodes) Επεισόδια αιφνίδιου ύπνου	9,3%	[33] [48]
4. Αναστροφή ωραρίου ύπνου	8- 12%	[39] [49]
5. EDS = (Excessive Daytime Sleepiness) Υπέρμετρα ημερήσια υπνηλία	15.5-57%	[50] [51] [52] [53] [54]
6. Αϋπνία	54-60%	[55, 56]
7. Υπνική άπνοια	25-50%	[37] [38] [31] [20]
8. Λαρυγγόσπασμος -Συριγμός	5-8%	[57] [58]
9. Νυκτερινά offs (τρεμώδη ακινητικά, δυστονικά)		[32]
10. Δυσαυτονομία (νυκτουρία, καρδιακή αρρυθμία, ορθοστατική υπόταση)		[32, 59]

με αιφνίδια επεισόδια ύπνου και με υπέρμετρα ημερήσια υπνηλία), είτε ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης αποστέρησης της αγωγής κατά τις ώρες του ύπνου (π.χ. νυκτερινά wearing off, πρωινές δυστονίες).

Τέλος, ένα μέρος των διαταραχών αυτών ενδεχομένως να είναι ανεξάρτητες από τη Ν.Ρ [37] [38] και να αποτελούν σχετιζόμενες είτε με την ηλικία των ασθενών [39] διαταραχές ύπνου (π.χ αύξηση της επίπτωσης των υπνοαπνοϊκών διαταραχών προοιούσης της ηλικίας, ΧΑΠ, καρδιακές αρρυθμίες) είτε με τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων [40] [41] (π.χ. η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχές του ύπνου είτε ως σύμπτωμα είτε ως παρενέργεια των αντικαταθλιπτικής αγωγής).

4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ Ν.Ρ

Οι κυριότερες διαταραχές κατά τον ύπνο στους ασθενείς με Ν.Ρ αναγράφονται στον πίνακα 1.

4.1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΣΤΟ ΣΤΑΔΙΟ REM (RBD)

Η διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM (RBD = REM sleep Behavior Disorder) είναι η πιο ενδιαφέρουσα και πολυμελετημένη διαταραχή ύπνου στη ΝΡ αφού από την αρχική της περιγραφή είχε συσχετισθεί με τη νόσο. Ορίζεται ως η απώλεια της μυϊκής ατονίας κατά τη διάρκεια του σταδίου REM, που εκφράζεται με κινήσεις εκδραμάτισης του ονειρικού περιεχομένου [60, 61]. Συνήθως πρόκειται για βίαιες κινήσεις των άκρων, σχετιζόμενες με εφιαλτικό ονειρικό περιεχόμενο (καταδίωξη από τερατόμορφα πλάσματα, σκυλιά, άγρια ζώα ή εγκληματίες) που συχνά έχουν ως αποτέλεσμα την πτώση του ασθενούς από το κρεβάτι ή/και τον τραυματισμό του ίδιου ή του παρακοιμωμένου του [62].

Η συχνότητα της RBD στους ασθενείς με ΝΡ υπολογίζεται από 25%-60% [63, 64] [42-44] και προηγείται κατά

μέσο όρο 3-11 έτη της έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων [65, 66]. Επιπλέον, παρατηρείται πολύ συχνά (60-90%) και στις άλλες συνουκλιεπάθειες (Ατροφία πολλαπλών συστημάτων, Άνοια με σωμάτια Lewy) όπου και εκεί προηγείται 25 έως και 50 έτη της κλινικής εμφάνισης των νοητικών διαταραχών [67], ενώ είναι σπάνια στις Ταυπάθειες (N. Alzheimer, Μετωποκροταφική Άνοια) [68] [69]. Η παραπάνω παρατήρηση οδήγησε στην αιτιοπαθογενετική συσχέτιση [67, 70] της RBD με τη νευροεκφύλιση λόγω εναπόθεσης α-συνουκλεΐνης, ενώ από πολλούς μελετητές η RBD θεωρείται πρώιμος κλινικός δείκτης μίας επικείμενης συνουκλιεπάθειας [71] [72]. Συγκεκριμένα, η συνύπαρξη RBD με υποσμία [73] [72], ή δυσαυτονομία [74] ή/και οπτικοχωρικές διαταραχές [75] αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης NP ή άλλης συνουκλιεπάθειας.

Μεταξύ των ασθενών με NP, RBD παρατηρείται συχνότερα στους πάσχοντες από την ακινητική μορφή της νόσου [76], ενώ στα προχωρημένα στάδια της νόσου η RBD μπορεί να σχετίζεται και με άλλα μη κινητικά συμπτώματα, όπως ψευδαισθήσεις [77] [78] και νοητική έκπτωση [79].

Εντύπωση προκαλεί, ότι οι κινήσεις του ασθενούς κατά την εκδραμάτιση του ονείρου στην RBD, δεν έχουν παρκινσονικά χαρακτηριστικά καθώς δεν υπάρχει τρόμος ή δυστονία, τα άκρα κινούνται γρήγορα, συτονισμένα και συμμετρικά [64] ενώ συχνά υπάρχουν φωνές και μορφασμοί κατά τη διάρκεια των οποίων καταργείται η όποια υποφωνία ή υπομιμία [64] [80]. Η ανάκτηση του ελέγχου των κινήσεων κατά τη διάρκεια της RBD, υποδηλώνει την παροδική ενεργοποίηση ενός εναλλασστικού δικτύου κινητικού ελέγχου που παρακάμπτει τη ντοπαμινεργική οδό των βασικών γαγγλίων και παρέχει τη δυνατότητα φυσιολογικής κινητικότητας. Η ανάλυση των κινήσεων κατά την RBD και η ανέρευση της αιτίας, αυτής της αυτόματης παροδικής κινητικής βελτίωσης, μπορεί αφενός να συμβάλει καθοριστικά στη θεραπεία της NP και αφετέρου να βοηθήσει στην κατανόηση της κινητικότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου [81].

4.2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ (RLS)

Η συχνότητα του RLS είναι αυξημένη στους ασθενείς με NP σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (14,3-56,7% vs 7%) [31, 46, 47] και αποτελεί συχνό αίτιο διακεκομένου ύπνου και αϋπνίας [82] επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών [45, 83].

Συγκριτικά με την ιδιοπαθή μορφή του συνδρόμου, στους ασθενείς με NP το σύνδρομο εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (ακόμα και όταν αυτό εμφανίζεται προ της έναρξης ντοπαμινεργικής αγωγής), δεν εμφανίζουν υπεροχή οι γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και οι ασθενείς έχουν σπανιότερα οικογενειακό ιστορικό RLS [46]. Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, στους ασθενείς με NP και RLS, η βαρύτητα του RLS σχετίζεται με τη βαρύτητα της NP [47], παρατηρεί-

ται μεγαλύτερη κινητική ανησυχία (restlessness) στην παρκινσονική πλευρά, έχουν συχνότερα ορθοστατικά επεισόδια και περισσότερο άγχος από τους ασθενείς με NP χωρίς RLS [45] [84].

Μολονότι, πολλοί μελετητές πιθανολογούν κοινή παθοφυσιολογική αρχή του RLS και της NP [85, 86], τα περισσότερα γενετικά, ιστοπαθολογικά και απεικονιστικά ευρήματα δεν επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο. [87] Τα περισσότερα δεδομένα συντείνουν στο ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς, εμφανίζουν RLS μετά την έναρξη της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Τα συμπτώματα του RLS, επιδεινώνονται με την αύξηση των δόσεων και της διάρκειας χορήγησης των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, υποδηλώνοντας ότι το σύνδρομο πιθανόν να επάγεται αλληλά και να επιτείνεται από τη ντοπαμινεργική θεραπεία (dopaminergic augmentation) [88] [89]. Παρόλα αυτά, είναι πρώιμο να θεωρηθεί το RLS ως επιφαινόμενο της NP σχετιζόμενο αποκλειστικά με την αντιπαρκινσονική αγωγή και να αποκλειστεί η πιθανή συσχέτιση του με αυτή καθαυτή τη νευροεκφυλιστική διεργασία, καθώς υπάρχουν ελάχιστες προοπτικές μελέτες παρακολούθησης ασθενών με NP και RLS προ και μετά της έναρξης ντοπαμινεργικής αγωγής.

4.3. ΥΠΕΡΜΕΤΡΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΥΠΝΗΛΙΑ (EDS = Excessive Daytime Sleepiness) - ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ (NLE = Narcolepsy Like Episodes)

Ως υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία (EDS = Excessive Daytime Sleepiness) ορίζεται η αδυναμία αφύπνισης και διατήρησης της εγρήγορσης που απαιτείται για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, με αποτέλεσμα την έκπτωση της λειτουργικότητας του ατόμου. Εκτιμάται υποκειμενικά με την κλίμακα υπνηλίας EPWORTH (μέτρηση της πιθανότητας επέλευσης ύπνου σε διαφορετικές καταστάσεις) και αντικειμενικά με την Πολλαπλή Δοκιμασία Λανθάντος Χρόνου Επέλευσης Ύπνου MSLT = Multiple Sleep Latency Test κατά την Πολυπνογραφία (πολλαπλές διαδοχικές μετρήσεις του χρόνου που απαιτείται για την επέλευση του ύπνου μετά από αφύπνιση).

Στο πλαίσιο της NP παρατηρείται σε ένα μεγάλο ποσοστό (15.5 - 57%) των ασθενών [50] [52] [53] [90] [54] και είναι πολύ συχνότερη από ότι στον αντίστοιχο πληθυσμό μαρτύρων. [53]. Αποτελεί την κλινική έκφραση της συνεπίδρασης όλων των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθολογία του ύπνου στη NP καθώς μπορεί:

- α) να είναι πρωτογενής λόγω της άμεσης προσβολής των υποθαλαμικών κέντρων ρύθμισης του ύπνου από την εναπόθεση της συνουκλεΐνης,
- β) μπορεί να οφείλεται στη μεγάλη καταπόνηση εξαιτίας της κινητικής δυσχέρειας κατά την εγρήγορση,
- γ) να σχετίζεται με τις συχνές αφυπνήσεις λόγω νυκτουρίας, ακινητικών ή δυστονικών νυκτερινών συμπτωμάτων,

δ) να είναι φαρμακογενής επαγόμενη ιδίως από αγωνιστές ντοπαμίνης,

ε) να σχετίζεται με κατάθλιψη ή

στ) να είναι απότοκος υπνικής άπνοιας [32].

Η EDS είναι πιο συχνή και πιο βαριά σε άρρηνες ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα (στάδιο Hoehn Yahr 3-4), που παρουσιάζουν τον ακινητικό φαινότυπο της NP και πιο συγκεκριμένα τον κλινικό υπότυπο PIGD = Postural Instability-Gait –Difficulty, με κορμική αστάθεια και δυσχέρεια βάδισης) [91] [92, 93]. Στους ασθενείς αυτούς, η υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα δυσσυντονικών συμπτωμάτων, ψευδαισθήσεων και νοητικής έκπτωσης [50] [90] [54], ενώ είναι δυνατόν να εμφανίζεται από τα αρχικά στάδια της νόσου σε ηπιότερη μορφή και να επιδεινώνεται παράλληλα με την εξέλιξη της νόσου [93].

Ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι τα παρατηρούμενα επεισόδια αιφνίδιας υπνηλίας (NLE = Narcolepsy Like Episodes) που μοιάζουν με ναρκοληπτικά επεισόδια [94] [33, 48], καθώς ο ασθενής δεν έχει καμία προειδοποίηση για την εισβολή τους και είναι εντελώς αδύνατο να τα αποτρέψει. Τα επεισόδια αυτά, είναι λιγότερο συχνά σε σχέση με την EDS (9% vs 15.5 - 57%) και έχουν σχετισθεί με τη λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης, η οποία διπλασιάζει έως και τριπλασιάζει τον κίνδυνο των NLE. [11, 95, 96] Σε αντιστοιχία με τη ναρκοληψία έχει βρεθεί ότι στη NP παρατηρείται προοδευτική απώλεια των υποθαλαμικών νευρώνων που εκκρίνουν υποκρετίνη (ορεξίνη) [33] [97] [98], χωρίς όμως να έχει διαπιστωθεί μείωση της κυκλοφορούσας στο ENY υποκρετίνης όπως συμβαίνει στη ναρκοληψία όπου συχνά συνυπάρχει και καταπληξία. Στην περίπτωση της NP τα NLE σπάνια συνοδεύονται και από καταπληξία [99], όμως συχνά αποτελούν αίτιο τραυματισμών και αυτοκινητιστικών ατυχημάτων [11] [100].

4.4. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ (ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ – ΛΑΡΥΓΓΟΣΠΑΣΜΟΣ)

Οι σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές είναι συχνές στους ασθενείς με NP όμως η συχνότητα αυτή δε διαφέρει σημαντικά από των ατόμων αντίστοιχης ηλικίας [20, 101], [81]. Οι συνηθέστερες διαταραχές ύπνου στη NP, είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA = Obstructive Sleep Apnea) και ο λαρυγγικός συριγμός (Stridor) που σχετίζονται πιθανώς με κινητικές διαταραχές (υπερτονία των αναπνευστικών μυών, σπασμός του λάρυγγα κατά τις ακινητικές -off- περιόδους ή δυσλειτουργία των ανωτέρων αναπνευστικών οδών λόγω τρόμου) ή με κεντρική νευροεμφύληση των υποθαλαμικών αναπνευστικών κέντρων (ελαττωματικός έλεγχος των πνευμόνων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα) [102].

Η OSA στο πλαίσιο της NP, είναι ήπιας ή μετρίου βαρύτητας και σχεδόν ποτέ δεν παρατηρείται σοβαρός

αποκορεσμός του οξυγόνου κατά τα ανοϊκά επεισόδια [102], και κατά συνέπεια δε θέτει σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Αντιθέτως ο λαρυγγικός συριγμός, αν δεν αναγνωρισθεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε τραχειοστομία ή και να αποβεί μοιραίος. Πρόκειται αρχικώς για μερική απόφραξη του λάρυγγα που οδηγεί σε έναν τραχύ υψίσυχο εισπνευστικό συριγμό και σχετίζεται με περιόδους off ή δυστονίας [101] [57] [37]. Η λαρυγγική απόφραξη συνήθως αρχίζει κατά τη νύχτα, αναγνωρίζεται από το χαρακτηριστικό ήχο και μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση μάσκας cpap [103] [104]. Η διαταραχή είναι λιγότερο συχνή στη NP (5-8%) [57] [58] ενώ είναι σημαντικά συχνότερη στην Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (30-46%) (MSA = Multiple System Atrophy) [105].

4.5. ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Η αϋπνία αποτελεί πιθανώς το πιο συχνό παράπονο των ασθενών με NP σε σχέση με τον ύπνο τους. Συχνά αφορά στη δυσκολία στην επέλευση του ύπνου και ακόμη συχνότερα στη δυσχέρεια της διατήρησης του [55, 56]. Η πρώτη σχετίζεται με τη νευροεμφύληση των ρυθμιστικών κέντρων του ύπνου, ενώ ο κατακερματισμός του ύπνου συχνά είναι απότοκος κινητικών (ακινητικά off/δυστονίες, τρόμος) και μη κινητικών συμπτωμάτων (νυκτουρία, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη). [106] Οι νυκτερινές αφυπνίσεις μπορεί να επιμκύνονται και να προκαλούν μείωση του συνόλου των ωρών του ύπνου και ακολούθως ημερήσια υπνηλία, ενώ ο κατακερματισμός του ύπνου λόγω των κινητικών συμπτωμάτων μπορεί να ελεγχθεί μερικώς με τη βέλτιστη ρύθμιση των βραδινών ντοπαμινεργικών φαρμάκων.

Η νυκτουρία είναι η συχνότερη αιτία νυκτερινών εγέρσεων στους ασθενείς με NP, αφού υπολογίζεται ότι το 62% των ασθενών παρουσιάζουν νυκτουρία, [27, 107] και ότι το ποσοστό εμφάνισης του συμπτώματος αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας (τριπλασιασμός του Odds Ratio για την εμφάνιση νυκτουρίας ανά έτος) και με την επιδείνωση της νόσου (αύξηση του Odds Ratio κατά 1,8% για κάθε αλλαγή σταδίου H&Y) [59]

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Κατά τη διάρκεια των δύο σχεδόν αιώνων από τη δημοσίευση της Πραγματείας του Parkinson's περί «Τρομώδους Παραλήψεως», η καταγραφή και κατανόηση των διαταραχών του ύπνου στη NP έχουν σημαντικά εμπλουτιστεί όμως δεν έχουν ακόμα αποκρυπτογραφηθεί.

Οι συσχετίσεις των διαταραχών αυτών με συγκεκριμένους κλινικούς υποτύπους της νόσου και η εμφάνιση αυτών αρκετά προ της κλινικής εκδήλωσης της νόσου υποσημαίνουν την άρρηκτη και πιθανώς αιτιολογική σχέση τους με τη νόσο και την πιθανή μελλοντική

αξιοποίηση του ως προκλινικούς και προγνωστικούς δείκτες.

Επιπλέον, η μελέτη της RBD και της θεαματικής βελτίωσης της κινητικότητας των ασθενών κατά την εκδραμάτιση των ονείρων, ίσως αποκαλύψει μία εναλλακτική μη ντοπαμινοεξαρτώμενη οδό κινητικότητας δίνοντας νέες θεραπευτικές προοπτικές στην αντιμετώπιση της N.P.

Βιβλιογραφία

- Potagas C: James Parkinson Πραγματεία περί της τρομώδους Παράλησης. Βαγιονάκης, 2003.
- Videnovic A, D Golombek: Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;243:45–56.
- Lees AJ, NA Blackburn, VL Campbell: The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512–519.
- Mehta SH, JC Morgan, KD Sethi: Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS Spectr* 2008;13:6–11.
- Braak H, E Ghebremedhin, U Rub, H Bratzke, K Del Tredici: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121–134.
- Boeve BF, MH Silber, CB Saper, TJ Ferman, DW Dickson, JE Parisi, EE Benarroch, JE Ahlskog, GE Smith, RC Caselli, M Tippman-Peikert, EJ Olson, SC Lin, T Young, Z Wszolek, CH Schenck, MW Mahowald, PR Castillo, K Del Tredici, H Braak: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770–2788.
- Mitra T, KR Chaudhuri: Sleep dysfunction and role of dysautonomia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S93–5.
- Merello M, A Hughes, C Colosimo, M Hoffman, S Starkstein, R Leiguarda: Sleep benefit in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:506–508.
- Neikrug AB, JE Maglione, L Liu, L Natarajan, JA Avanzino, J Corey-Bloom, BW Palmer, JS Loreda, S Ancoli-Israel: Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1119–1129.
- Fantini ML, L Macedo, M Zibetti, M Sarchioto, T Vidal, B Pereira, A Marques, B Debilly, P Derost, M Ulla, N Vitello, A Cicolin, L Lopiano, F Durif: Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:174–179.
- Frucht S, JD Rogers, PE Greene, MF Gordon, S Fahn: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908–1910.
- Louter M, MA van der Marck, DA Pevernagie, M Munneke, BR Bloem, S Overeem: Sleep matters in Parkinson's disease: use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *Eur J Neurol* 2013;20:259–265.
- Telarovic S, D Mijatovic, I Telarovic: Effects of various factors on sleep disorders and quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2015;115:615–621.
- dos Santos AB, KA Kohlmeier, GE Barreto: Are sleep disturbances preclinical markers of Parkinson's disease? *Neurochem Res* 2015;40:421–427.
- Mollenhauer B, J Zimmermann, F Sixel-Doring, NK Focke, T Wicke, J Ebentheuer, M Schaumburg, E Lang, E Trautmann, H Zetterberg, P Taylor, T Friede, C Trenkwalder: Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers. *Neurology* 2016.
- Trenkwalder C: Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:107–114.
- Kumar S, M Bhatia, M Behari: Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775–781.
- Mondragon-Rezola E, I Arratibel-Echarren, J Ruiz-Martinez, JF Marti-Masso: [Sleep disorders in Parkinson's disease: insomnia and sleep fragmentation, daytime hypersomnia, alterations to the circadian rhythm and sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol* 2010;50 Suppl 2:S21–6.
- Prudon B, GW Duncan, TK Khoo, AJ Yarnall, KN Anderson: Primary sleep disorder prevalence in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:259–262.
- Alatriste-Booth V, M Rodriguez-Violante, A Camacho-Ordonez, A Cervantes-Arriaga: Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:241–245.
- Chaudhuri KR, S Pal, A DiMarco, C Whately-Smith, K Bridgman, R Mathew, FR Pezzela, A Forbes, B Hogl, C Trenkwalder: The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629–635.
- Marinus J, M Visser, JJ van Hilten, GJ Lammers, AM Stiggelbout: Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003;26:1049–1054.
- Trenkwalder C, R Kohnen, B Hogl, V Metta, F Sixel-Doring, B Frauscher, J Hulsmann, P Martinez-Martin, KR Chaudhuri: Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011;26:644–652.
- Scullin MK, TL Harrison, SA Factor, DL Bliwise: A Neurodegenerative Disease Sleep Questionnaire:

- principal component analysis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014;336:243–246.
25. Tse W, Y Liu, GM Barthlen, TD Halbig, SV Tolgyesi, JM Gracies, CW Olanow, WC Koller: Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:317–321.
 26. Martinez-Martin P, M Visser, C Rodriguez-Blazquez, J Marinus, KR Chaudhuri, JJ van Hilten: SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1681–1688.
 27. Vaughan CP, JL Juncos, LM Trotti, TMn Johnson, DL Bliwise: Nocturia and overnight polysomnography in Parkinson disease. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32:1080–1085.
 28. Maiga B, MS Diop, M Sangare, K Dembele, L Cisse, O Kone, LB Seck, G Landoure, CO Guinto, M Ndiaye, MM Ndiaye: Sleep quality assessment in 35 Parkinson's disease patients in the Fann Teaching Hospital, Dakar, Senegal. *Rev Neurol (Paris)* 2016
 29. Montplaisir J, JF Gagnon, ML Fantini, RB Postuma, Y Dauvilliers, A Desautels, S Rompre, J Paquet: Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044–2051.
 30. Peeraully T, MH Yong, S Chokroverty, EK Tan: Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord* 2012;27:1729–1737.
 31. Joy SP, S Sinha, PK Pal, S Panda, M Philip, AB Taly: Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naive Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:287–291.
 32. Diederich NJ, DJ McIntyre: Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J. Neurol. Sci.* 2012;314:12–19.
 33. Haq IZ, Y Naidu, P Reddy, KR Chaudhuri: Narcolepsy in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2010;10:879–884.
 34. Rye DB, DL Bliwise, B Dihenia, P Gurecki: FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J. Sleep Res.* 2000;9:63–69.
 35. Rye DB: The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004;63:S2–7.
 36. Kim JS, HE Park, YS Oh, SH Lee, JW Park, BC Son, KS Lee: Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder. *J. Neurol. Sci.* 2016;362:59–63.
 37. Cochen De Cock V, M Abouda, S Leu, D Oudiette, E Roze, M Vidailhet, T Similowski, I Arnulf: Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010;11:247–252.
 38. Nomura T, Y Inoue, M Kobayashi, K Namba, K Nakashima: Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2013;327:22–24.
 39. Mattis J, A Sehgal: Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:192–203.
 40. Riedel O, I Heuser, J Klotsche, R Dodel, HU Wittchen: Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:27–34.
 41. Riedel O, J Klotsche, A Spottke, G Deuschl, H Forstl, F Henn, I Heuser, W Oertel, H Reichmann, P Riederer, C Trenkwalder, R Dodel, HU Wittchen: Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2010;257:1073–1082.
 42. Poryazova R, M Oberholzer, CR Baumann, CL Basseti: REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med* 2013;9:55–9A.
 43. Mahajan A, LS Rosenthal, C Gamaldo, RE Salas, GM Pontone, A McCoy, C Umeh, Z Mari: REM Sleep Behavior and Motor Findings in Parkinson's Disease: A Cross-sectional Analysis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:245.
 44. Jankovic M, M Svetel, V Kostic: Frequency of REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 2015;72:442–446.
 45. Fereshtehnejad SM, M Shafieesabet, GA Shahidi, A Delbari, J Lökk: Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand* 2015;131:211–218.
 46. Ylikoski A, K Martikainen, M Partinen: Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2015;73:212–219.
 47. Zhu XY, Y Liu, XJ Zhang, WH Yang, Y Feng, WG Ondo, EK Tan, YC Wu: Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2015;357:109–114.
 48. Ylikoski A, K Martikainen, T Sarkanen, M Partinen: Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med* 2015;16:540–544.
 49. Suzuki K, M Miyamoto, T Miyamoto, K Hirata: Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:8.
 50. Tandberg E, JP Larsen, K Karlsen: Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999;14:922–927.
 51. Arnulf I: Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005;9:185–200.
 52. Breen DP, CH Williams-Gray, SL Mason, T

- Foltynie, RA Barker: Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:233–234.
53. Hogl B, K Seppi, E Brandauer, S Glatzl, B Frauscher, U Niedermuller, G Wenning, W Poewe: Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18:319–323.
54. Schulte EC, J Winkelmann: When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011;258:S328–35.
55. Gjerstad MD, T Wentzel-Larsen, D Aarsland, JP Larsen: Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:476–479.
56. Ylikoski A, K Martikainen, M Sieminski, M Partinen: Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci* 2015;36:2003–2010.
57. Corbin DO, AC Williams: Stridor during dystonic phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:821–822.
58. Gdynia HJ, J Kassubek, AD Sperfeld: Laryngospasm in neurological diseases. *Neurocrit Care* 2006;4:163–167.
59. Rana AQ, H Vaid, MR Akhter, NY Awan, A Fattah, MH Cader, K Hafez, MA Rana, MS Yousuf: Prevalence of nocturia in Parkinson's disease patients from various ethnicities. *Neurol. Res.* 2014;36:234–238.
60. Schenck CH, SR Bundlie, MG Ettinger, MW Mahowald: Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308.
61. Schenck CH, SR Bundlie, MW Mahowald: Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388–393.
62. Schenck CH, SA Lee, MA Bornemann, MW Mahowald: Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci* 2009;54:1475–1484.
63. Gagnon JF, MA Bedard, ML Fantini, D Petit, M Panisset, S Rompre, J Carrier, J Montplaisir: REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585–589.
64. De Cock VC, M Vidailhet, S Leu, A Teixeira, E Apartis, A Elbaz, E Roze, JC Willer, JP Derenne, Y Agid, I Arnulf: Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007;130:450–456.
65. Postuma RB, JF Gagnon, S Rompre, JY Montplaisir: Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:239–244.
66. Postuma RB: Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S1–4.
67. Claassen DO, KA Josephs, JE Ahlskog, MH Silber, M Tippmann-Peikert, BF Boeve: REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494–499.
68. Boeve BF, MH Silber, TJ Ferman, JA Lucas, JE Parisi: Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–630.
69. Plazzi G, R Corsini, F Provini, G Pierangeli, P Martinelli, P Montagna, E Lugaresi, P Cortelli: REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094–1097.
70. Postuma RB, CH Adler, BN Dugger, JG Hentz, HA Shill, E Driver-Dunckley, MN Sabbagh, SA Jacobson, CM Belden, LI Sue, G Serrano, TG Beach: REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1413–1417.
71. Jiang H, J Huang, Y Shen, S Guo, L Wang, C Han, L Liu, K Ma, Y Xia, J Li, X Xu, N Xiong, T Wang: RBD and Neurodegenerative Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2016
72. Mehta SH, CH Adler: Advances in Biomarker Research in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:7.
73. Stiasny-Kolster K, Y Doerr, JC Moller, H Hoffken, TM Behr, WH Oertel, G Mayer: Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005;128:126–137.
74. Ferini-Strambi L, A Oldani, M Zucconi, S Smirne: Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 1996;19:367–369.
75. Ferini-Strambi L, MR Di Gioia, V Castronovo, A Oldani, M Zucconi, SF Cappa: Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* 2004;62:41–45.
76. Kumru H, J Santamaria, E Tolosa, A Iranzo: Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007;8:779–783.
77. Onofrij M, L Bonanni, G Albani, A Mauro, D Bulla, A Thomas: Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J. Neurol. Sci.* 2006;248:143–150.
78. Benbir G, S Ozekmekci, M Cinar, F Beskardes,

- H Apaydin, E Erginoz: Features associated with the development of hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;114:239–243.
79. Vendette M, JF Gagnon, A Decary, J Massicotte-Marquez, RB Postuma, J Doyon, M Panisset, J Montplaisir: REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843–1849.
 80. De Cock VC, R Debs, D Oudiette, S Leu, F Radji, M Tiberge, H Yu, S Bayard, E Roze, M Vidailhet, Y Dauvilliers, O Rascol, I Arnulf: The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011;134:856–862.
 81. De Cock VC, M Vidailhet, I Arnulf: Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:254–266.
 82. Klingelhoefer L, A Rizos, A Sauerbier, S McGregor, P Martinez-Martin, H Reichmann, M Horne, KR Chaudhuri: Night-time sleep in Parkinson's disease - the potential use of Parkinson's KinetiGraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol* 2016
 83. Rijsman RM, LF Schoolderman, RS Rundervoort, M Louter: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:55–9.
 84. Moccia M, R Erro, M Picillo, G Santangelo, E Spina, R Allocca, K Longo, M Amboni, R Palladino, R Assante, S Pappata, MT Pellicchia, P Barone, C Vitale: A Four-Year Longitudinal Study on Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease. *Sleep* 2016;39:405–412.
 85. Guerreiro TM, DR Nishikawa, LC Ferreira, HA Melo, RC Prado: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: clinical characteristics and biochemical correlations. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:869–872.
 86. Gan-Or Z, RN Alcalay, A Bar-Shira, CS Leblond, RB Postuma, S Ben-Shachar, C Waters, A Johnson, O Levy, A Mirelman, M Gana-Weisz, N Dupre, J Montplaisir, N Giladi, S Fahn, L Xiong, PA Dion, A Orr-Urtreger, GA Rouleau: Genetic markers of Restless Legs Syndrome in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:582–585.
 87. Moller JC, M Unger, K Stiasny-Kolster, WH Oertel: Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J. Neurol. Sci.* 2010;289:135–137.
 88. Allen RP, CJ Earley: Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–213.
 89. Marchesi E, A Negrotti, M Angelini, M Goldoni, G Abrignani, S Calzetti: A prospective study of the cumulative incidence and course of restless legs syndrome in de novo patients with Parkinson's disease during chronic dopaminergic therapy. *J. Neurol.* 2016;263:441–447.
 90. Shpirer I, A Miniovitz, C Klein, R Goldstein, T Prokhorov, J Theitler, L Pollak, JM Rabey: Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 2006;21:1432–1438.
 91. Gjerstad MD, D Aarsland, JP Larsen: Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544–1546.
 92. Tholfson LK, JP Larsen, J Schulz, OB Tysnes, MD Gjerstad: Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology* 2015;85:162–168.
 93. Zhu K, JJ van Hilten, J Marinus: Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:34–40.
 94. Baumann C, L Ferini-Strambi, D Waldvogel, E Werth, CL Bassetti: Parkinsonism with excessive daytime sleepiness--a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005;252:139–145.
 95. Ondo WG, K Dat Vuong, H Khan, F Atassi, C Kwak, J Jankovic: Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392–1396.
 96. Hobson DE, AE Lang, WR Martin, A Razmy, J Rivest, J Fleming: Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455–463.
 97. Thannickal TC, YY Lai, JM Siegel: Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586–1595.
 98. Breen DP, C Nombela, R Vuono, PS Jones, K Fisher, DJ Burn, DJ Brooks, AB Reddy, JB Rowe, RA Barker: Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016
 99. Fialova M, P Dvorak, P Dusek, P Kovalska, K Sonka: Narcolepsy with cataplexy and Parkinson's disease. *Case Report. Neuro Endocrinol Lett* 2015;36:226–230.
 100. Meindorfner C, Y Korner, JC Moller, K Stiasny-Kolster, WH Oertel, HP Kruger: Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord* 2005;20:832–842.
 101. Vas CJ, M Parsonage, OC Lord: Parkinsonism associated with laryngeal spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:401–403.
 102. Diederich NJ, M Vaillant, M Leischen, G Mancuso, S Golival, R Nati, M Schlessler: Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;20:1413–1418.
 103. Iranzo A, J Santamaria, E Tolosa: Continuous

- positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet* 2000;356(9238):1329–1330.
104. Iranzo A, J Santamaria, E Tolosa, I Vilaseca, F Valldeoriola, MJ Marti, E Munoz: Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2004;63:930–932.
105. Vetrugno R, F Provini, P Cortelli, G Plazzi, EM Lotti, G Pierangeli, C Canali, P Montagna: Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med* 2004;5:21–30.
106. Chaudhuri KR, AH Schapira: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–474.
107. Martinez-Martin P, AH Schapira, F Stocchi, K Sethi, P Odin, G MacPhee, RG Brown, Y Naidu, L Clayton, K Abe, Y Tsuboi, D MacMahon, P Barone, M Rabey, U Bonuccelli, A Forbes, K Breen, S Tluk, CW Olanow, S Thomas, D Rye, A Hand, AJ Williams, W Ondo, KR Chaudhuri: Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623–1629.

δραστηριότητες συνεδρία βιβλία

Ένθετο, περιλήψεις...

Προφορικές ανακοινώσεις

ημερίδες
νευρολογικ
νεο
ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

7-A1*

Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΩΝ ΔΕΞΙΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Τσιακίρη Α., Βαδικόλιας Κ., Βλῆτινού Π., Βρύζας Μ., Φωτιάδου Σ., Τερζούδη Α., Ηλιόπουλος Ι., Πιπερίδου Χ.
 Ιατρείο Άνοιας Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ - Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή - Σκοπός:

Η ήπια γνωστική διαταραχή (ΗΓΔ) αντιπροσωπεύει ένα στάδιο γνωστικής έκπτωσης, που δεν πληροί τα κριτήρια για τη διάγνωση άνοιας, καθώς πρόκειται για έκπτωση που δεν επηρεάζει την καθημερινή λειτουργικότητα. Άτομα με ΗΓΔ απαντώνται συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη και η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική. Φαίνεται ότι άτομα με ΗΓΔ έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν άνοια μέσα στα επόμενα χρόνια. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη της εξέλιξης των γνωστικών, λεκτικών και μη λεκτικών δοκιμασιών, καθώς και των εκτελεστικών δεξιοτήτων στην ήπια γνωστική διαταραχή.

Μεθοδολογία:

Συμπεριλήφθησαν ασθενείς που παρακολουθούνται στο ειδικό Ιατρείο Άνοιας της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου της Αλεξανδρούπολης. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: διάγνωση με ήπια γνωστική διαταραχή (ΗΓΔ) σύμφωνα με τα κριτήρια του Petersen. Κάθε συμμετέχων υποβλήθηκε σε μια σειρά κλινικών εκτιμήσεων, όπως έχουν προταθεί από Consortium to Establish a Registry for AD (CERAD) και σε μια ημι-δομημένη συνέντευξη για την ανίχνευση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης όλοι οι συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν στην πλήρη σειρά των δοκιμασιών του πρωτοκόλλου σε αρχικό στάδιο, έπειτα από 6 και 12 μήνες (σύνολο 18μηνια παρακολούθηση). Συνολικά συμπεριλήφθησαν 105 ασθενείς (65 γυναίκες και 40 άνδρες) με μέσο όρο ηλικίας 72,3 έτη.

Αποτελέσματα:

Οι μεταβλητές που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αλλαγή από την πρώτη έως την τρίτη μέτρηση ήταν: βαθμολογία MMSE ($p=0.001$), σύνολο μνήμης ($p=0.000$), προσοχή-συγκέντρωση ($p=0.038$), μνήμη-ανάκληση ($p=0.002$), ιδεοκινητική ευπραξία ($p=0.019$), σύνολο πρακτικών ικανοτήτων ($p=0.000$), αφαιρετική σκέψη ($p=0.038$), σύνολο αντίληψης ($p=0.027$), βαθμολογία CAMCOG ($p=0.000$), κατανόηση οδηγιών ($p=0.050$), συγκράτηση οδηγιών ($p=0.028$), εκτέλεση εντολής-ακρίβεια ($p=0.028$), σημασιολογική μνήμη ($p=0.000$), κατονομασία-χωρίς βοήθεια ($p=0.023$), σύνολο κατονομασίας ($p=0.011$), χρόνος BNT ($p=0.000$), σύνολο GDS ($p=0.001$), NPI-απάθεια ($p=0.050$), FRSSD-ομιλία ($p=0.004$), FRSSD-αναγνώριση προσώπων ($p=0.013$), FRSSD-μνήμη γεγονότων ($p=0.030$), FRSSD-σύνολο ($p=0.019$).

Συμπεράσματα:

Στην παρούσα μελέτη τα υποσυστήματα μνήμης που παρουσίασαν έκπτωση στην ΗΓΔ ήταν η εργαζόμενη μνήμη, η σημασιολογική μνήμη και η επεισοδιακή μνήμη. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως ένα μεγάλο ποσοστό (62,5%) δεν παρουσίασε επιδείνωση, σύμφωνα με την επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ενώ ένα μικρό ποσοστό (6,25%) πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση ΝΑ στην τελευταία αξιολόγηση, εύρημα σύμφωνο με τη διεθνή βιβλιογραφία που δίνει ένα εύρος αυξημένου κινδύνου εξέλιξης της ΗΓΔ σε ΝΑ ανά χρόνο 1%-25%.

8-A1

ΑΜΝΗΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΛΕΚΤΡΟΠΛΗΞΙΑ

Χαρισίου Κ. Χονδρογιώργη Μ. Ζηκίδης Η. Πετρίδου Σ. Ε. Κυρίτσας Α.
 Νευρολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Εισαγωγή:

Η απαρτίωση της μνήμης εμπλέκει διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και η έκπτωση της περιλαμβάνει

* Ο κωδικός κάθε περιλήψης αναφέρεται στη σειρά και την ενότητα παρουσίασης.

ένα μεγάλο φάσμα αιτιών, αναστρέψιμων και μη. Μια δυντικά αναστρέψιμη αιτία αμνησίας είναι και η ηλεκτροπληξία.

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής, 38 ετών με ελεύθερο ατομικό ιστορικό υπέστη ηλεκτροπληξία στα πλαίσια εργατικού ατυχήματος με συνεχόμενο ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής τάσης. Η ύπλη εισόδου εδραζόταν στο δεξιό άνω άκρο και η ύπλη εξόδου στα πέλματα άμφω. Άμεσα μετά το ατύχημα ήταν συγχυτικοδιεγερτικός, με σταδιακή αποκατάσταση, διατηρώντας όμως μεγαλύτερη επιβάρυνση στην μνημονική λειτουργία. Τις επόμενες δυο εβδομάδες εμφάνιζε σφαιρική αμνησία με αδυναμία ανάκλησης πρόσφατης και απώτερης μνήμης. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανεδείκνυε υψηλό σήμα στους θαλάμους άμφω χωρίς εμπλουτισμό. Στην εξέταση με mini mental (mmse) και moca τεστ ένα μήνα μετά σημείωνε χαμηλά σκορ (21/30 και 19/30 αντίστοιχα). Σε επανέλεγχο πέντε μήνες αργότερα παρουσιάζει σημαντική βελτίωση, έχοντας αποκαταστήσει την απώτερη και άμεση μνήμη. Εξακολουθεί να υπολείπεται στην πρόσφατη μνήμη, καθώς δυσκολεύεται να συγκρατήσει νέες πληροφορίες, αλλά και στην εκτέλεση οπτικοχωρικών δοκιμασιών σημειώνοντας στο MMSE 29/30 και στο MoCA τεστ 26/30.

Συζήτηση:

Το ενδιαφέρον στην παρούσα περίπτωση είναι η διαταραχή της μνήμης που παρέμεινε μετά την ηλεκτροπληξία βαίνοντας ωστόσο βελτιούμενη, και η οποία οφειλόταν σε άμφω θαλαμική βλάβη. Ο ρόλος του θαλάμου είναι κριτικής σημασίας για την λειτουργία της μνήμης τόσο με την συμμετοχή του στο κύκλωμα papez όσο και μέσω των άμεσων φλοιικών συνδέσεων. Ελλείμματα μνήμης μετά από εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος έχουν περιγραφεί εκτενέστερα σε ψυχιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ηλεκτροθεραπεία.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- John P. Aggleton & Agathe Pralus, (2016), Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit, *BRAIN* 2016: 139; 1877–1890.
- R H Swartz, S E Black, (2006), Anterior-medial thalamic lesions in dementia: frequent, and volume dependently associated with sudden cognitive decline, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1307–1312.
- Bag S, & Canbek O, Early effects of modern electroconvulsive therapy on subjective memory in patients with mania or depression, *J Psychiatry*. 2016 Apr-Jun;58(2):198-203.

16-A1

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΤΩΞΕΩΝ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΒΑΔΙΣΗΣ ΚΑΙ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΟΙΑ

Βηλοτινού Π.¹, Βαδικόλιας Κ.¹, Τσιακίρη Α.¹, Φωτιάδου Σ.¹, Τερζούδη Αικ.¹, Ηλιόπουλος Ι.¹, Αγγελούσης Ν.², Πιπερίδου Χ.¹.

¹ Ιατρείο Άνοιας Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ - Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

² Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Εισαγωγή - Σκοπός:

Οι διαταραχές βάρδισης και ισορροπίας, είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με άνοια, αυξάνοντας τον κίνδυνο πτώσεων με ταυτόχρονο περιορισμό της ανεξάρτητης διαβίωσής τους. Η βάρδιση των ηλικιωμένων με άνοια χαρακτηρίζεται από μειωμένη ταχύτητα και μήκος βάρδισης, αυξημένο χρόνο διπλής στήριξης αλλά και αυξημένη ποικιλία κινητικών προτύπων, χαρακτηριστικά που απαντώνται σε διαφορετική βαρύτητα μεταξύ ασθενών με ν. Alzheimer (AD) και Αγγειακή άνοια (VaD). Σκοπός της έρευνας ήταν η καταγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών της βάρδισης και της ισορροπίας ανάμεσα στις δύο αυτές διαγνωστικές υποκατηγορίες της άνοιας.

Μεθοδολογία:

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 19 άτομα (Μ.Ο. 75 έτη), με διάγνωση AD (n=11), και VaD (n=8), που συμμετέχουν στις εργασίες του «Σχολίου Μνήμης» της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής κλινικής του Γ.Π.Π.Ν. Έβρου. Χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αξιολόγησης η κλίμακα Tinetti Balance Assessment Scale με υποομάδες τους τομείς «Ισορροπία» και «Βάρδιση». Αξιολογήθηκε η ισορροπία σε θέση: καθιστή, έγερσης, όρθια, ταλάντω-

σης και σε στροφική κίνηση κορμού. Αντίστοιχα αξιολογήθηκαν βασικοί τομείς της βάδισης, όπως η γενική εκτέλεση, συμμετρία και απόκλιση βήματος, μετατόπιση ηλικάνης και χρόνος βάδισης.

Αποτελέσματα:

«Υψηλό βαθμό κινδύνου για πτώσεις» παρουσίασε το 18% των ασθενών με AD έναντι 77,8% των ασθενών με VaD. «Μετρίου βαθμό κίνδυνο για πτώσεις» παρουσίασε το 36,4% των ασθενών με AD έναντι 11,1% των ασθενών με VaD, ενώ «Χαμηλό βαθμό κίνδυνο για πτώσεις» εμφάνισε το 45,5% των ασθενών με AD και μόλις το 11,1% των ασθενών με VaD. Και στις δύο ομάδες ασθενών (AD, VaD) παρατηρήθηκε σημαντικότερη διαταραχή στον τομέα «Ισορροπία» σε σχέση με τον τομέα «Βάδιση».

Συμπεράσματα:

Η αξιολόγηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών βάδισης και ισορροπίας ασθενών με άνοια, σε μεγαλύτερο πληθυσμιακό δείγμα, μπορεί να αποτελέσει ένα επιπρόσθετο εργαλείο στη διαγνωστική αξιολόγηση της άνοιας.

18-A2

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ALS: ΠΟΛΥΤΡΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΙΑΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Χρηστίδη Φ.¹, Καραβασιλής Ε.², Βελονάκης Γ.², Ρέντζος Μ.¹, Ξηρού Σ.¹, Τούλλας Π.², Ζούβεθου Β.¹, Κόλλιας Σ.³, Βαδικόλιας Κ.⁴, Κελέκας Ν.², Ευδοκίμης Ι.¹

¹ Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

² Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

³ Department of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

⁴ Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ

Εισαγωγή:

Η φαινοτυπική ετερογένεια στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis – ALS) υποδηλώνει πως οι ασθενείς παρουσιάζουν δομικές μεταβολές εντός και εκτός των αμιγώς κινητικών περιοχών αηλιά και εκτός των μετωπιαίων λοβών.

Σκοπός:

In vivo διερεύνηση της κινητικής και μη κινητικής προσβολής σε ασθενείς με ALS χωρίς άνοια με σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης.

Υλικό και Μέθοδοι:

Συμμετείχαν 50 ασθενείς με ALS και 25 μάρτυρες που υποβλήθηκαν στο ίδιο απεικονιστικό πρωτόκολλο σε μαγνητικό τομογράφο 3T (Philips Achieva-Tx MR scanner) με ακολουθίες κατάλληλες για τη διερεύνηση της φαιάς [High Resolution 3D-T1-weighted (HR_3DT1w)] και της λευκής ουσίας [3D-directional diffusion-weighted images (DWI)]. Για τη διερεύνηση της φαιάς και της λευκής ουσίας εφαρμόστηκε η μέθοδος «voxel-based morphometry» (VBM) και η μέθοδος «tract-based spatial statistics» (TBSS), αντιστοίχως.

Αποτελέσματα:

Οι ασθενείς παρουσιάζουν ατροφία σε πρόσθια/οπίσθια κεντρική έλικα αμφοτερόπλευρα, πλάγιες μετωπιαίες και κογχομετωπιαίες περιοχές, πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα, οπίσθιο τμήμα της νήσου του Reil (με επέκταση στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα), άγκιστρο και αμυγδαλή δεξιά, άνω κροταφική έλικα/υπερχείλιο έλικα αριστερά, και άνω κροταφικό πόλο/άγκιστρο/αμυγδαλή αριστερά, δεξιά ατρακτοειδή έλικα και τμήμα 8 του αριστερού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου. Η ανάλυση TBSS ανέδειξε διάχυτες μεταβολές στη λευκή ουσία στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο και σε συνδετικά και συνδεσμικά –μη κινητικά– δεμάτια (μεσολόβιο, ψαλίδα, προσαγώγιο, άνω και κάτω επιμήκης, κάτω μετωπο-νιακή και άγκιστροειδής δεσμίδα).

Συμπερασματικά:

Οι ασθενείς με ALS χωρίς άνοια παρουσιάζουν διάχυτες μεταβολές τόσο στη φαιά όσο και στη λευκή ουσία που δεν συνάδουν μόνο με κινητική προσβολή αηλιά υποστηρίζουν επιπροσθέτως την παρουσία μη κινητικής προσβολής. Η συνδυαστική χρήση σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης και μεθόδων μετεπεξεργασίας των δεδομένων επιτρέπει την ανάδειξη περιοχών με ταυτόχρονη προσβολή της φαιάς και της λευκής ουσίας.

14-A2

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ - ΕΝΑ ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΟ ΑΙΤΙΟ ΑΝΟΙΑΣ

Μπακόλα Ε., Σερεμέτα Ε., Μπούμπα Α., Λύκου Χ., Μειδάνη Ε., Μαυρίκη Α., Κουτσοκέρα Μ., Κατσούλας Γ., Ακουαβίβα Τ.

ΓΝ Ελευσίνας «Θριάσιο»

Εισαγωγή:

Η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των αρτηριολίων και εναπόθεση αμυλοειδούς στα τοιχώματα των εγκεφαλικών αρτηριών. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική, να οδηγήσει σε άνοια ή και να προκαλεί μεμονωμένες ή υποτροπιάζουσες λοβώδεις αιμορραγίες.

Παρουσίαση περιστατικού:

Αντράς 58 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και πρόσφατη διακοπή της φαρμακευτικής του αγωγής καθώς και πρόσφατου αιμορραγικού ΑΕΕ (νοσηλεία προ 8μήνου) εισήχθη στο ΓΝΕ «Θριάσιο» λόγω υπερτασικής αιχμής, κεφαλαλγίας και εμέτων καθώς διαταραχής της όρασης αιφνίδιας εγκατάστασης. Εκ της ANE διαπιστώθηκε ελαφρά σύγχυση, ήπια δεξιά πυραμιδική συνδρομή και δεξιά ομώνυμη ημιανοψία. Στην αξονική εγκεφάλου αναδείχθηκε εγκεφαλική αιμορραγία αριστερά βρεγματικά με περιεστιακό οίδημα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του εκτιμήθηκε η γνωστική κατάσταση του ασθενούς όπου διαπιστώθηκε ήπια γνωσιακή διαταραχή με Mini Mental score 24/30. Από τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο προέκυψε επίσης μια οριακή τιμή της βιταμίνης B12 και ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία υποκατάστασης. Ο ανοσολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε αιμάτωμα σε υποξεία φάση στον AP βρεγματικό λοβό, μια χρόνια αιμορραγική αλληόωση στην AP έσω κάψα καθώς και πολυάριθμες στικτές ή μικρές. γραμμοειδείς εστίες χαμηλού σήματος στις T2*w ακολουθίες (αιμοσιδηρίνη). Η MRA εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Συζήτηση:

Η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί σε έναν ασθενή καθώς η σίγουρη διάγνωση της νόσου απαιτεί ιστοπαθολογική επιβεβαίωση. Παρόλα αυτά σε ασθενείς με πολλαπλές αιμορραγίες σε διάστημα μηνών ή ετών και γνωσιακή έκπτωση θα πρέπει να τίθεται η υποψία.

9-A2

ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΥΠΕΡΠΥΡΗΝΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ (PSP) ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Καραβασίλη Α., Πρωτόπαπας Ν., Σολδάτος Π.

Διάγνωση Κέντρο Αποκατάστασης και Αποθεραπείας, Καθαμάτα

Νέοι Ειδικοί

Εισαγωγή:

Η PSP είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος του ΚΝΣ με διαταραχές στη βάδιση και ισορροπία, στις οφθαλμικές κινήσεις, αλληλαγές στη συμπεριφορά, δυσκολία στο λόγο και την κατάποση και άνοια. Εμφανίζεται κυρίως σε μεσήλικες (επίπτωση 1.39-6.4/100.000) με ελαφρά επικράτηση στους άνδρες. Οφείλεται σε παθολογική συσσώρευση πρωτεΐνης tau. Οι διαταραχές στην ισορροπία και τη βάδιση είναι συχνά πρώιμα συμπτώματα αλλά η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με γνωστικές και συμπεριφορικές αλληλαγές. Κατά την πορεία της νόσου η βάδιση επιδεινώνεται μέχρι την καθήλιση του ασθενούς. Οι οπτικοκινητικές διαταραχές προκαλούν μεγαλύτερη αναπηρία και η γνωστική έκπτωση καταλήγει σε άνοια. Δεν υπάρχει αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία της νόσου ενώ η θεραπεία αποκατάστασης επιτυγχάνει συμπτωματική βελτίωση.

Παρουσίαση περιστατικών:

Πρόκειται για δύο ασθενείς, άνδρα 75 χρόνων (περιστατικό 1) και γυναίκα 68 χρόνων (περιστατικό 2). Το πρώτο περιστατικό παρουσίαζε έκπτωση της μυϊκής ισχύος άνω και κάτω άκρων (3/5 MRC), εύκολη κόπωση, απουσία συντονισμού των κινήσεων, διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας, έντονη δυσκαμψία και έκπτωση

γνωσιακής λειτουργίας. Το πρόγραμμα αποκατάστασης περιλάμβανε ασκήσεις καρδιο-αναπνευστικής αντοχής, κινησιομάλαξη, προοδευτική έγερση σε καθιστή και στη συνέχεια σε όρθια θέση, παθητική κινητοποίηση, μηχανοθεραπεία (τροχαλίες - τροχός - ποδήλατο), ασκήσεις ελέγχου κορμού, επανεκπαίδευση στατικής και δυναμικής ισορροπίας, ασκήσεις συντονισμού, επανεκπαίδευση βάδισης, ανάβαση/κατάβαση κλίμακας και στήριξη σε κουπαστή. Ο ασθενής εξήλθε εμφανώς βελτιωμένος (Barthel Index 10/100 -> 80/100, Berg: 3/56 -> 29/56, FIM: 39/126 -> 75/126, MMSE: 17/30 -> 22/30). Το δεύτερο περιστατικό παρουσίαζε έντονη δυσκαμψία, δυσκαταποσία, διαταραχές από την οφθαλμοκινητικότητα προς όλες τις κατευθύνσεις, εργώδη ομιλία, έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών. Το πρόγραμμα της περιελάμβανε τεχνικές νευρομυϊκής επανεκπαίδευσης (P.N.F.), διατακτικές ασκήσεις, ασκήσεις συντονισμού, μηχανοθεραπεία (εργόμετρο, τροχαλίες), ασκήσεις κορμού-λεκάνης σε μπάλα, επανεκπαίδευση βάδισης (Up-LoadSystem, δίζυγο και με βοήθημα βάδισης). Εξήλθε βελτιωμένη (Barthel: 25/100 -> 40/100, Berg: 3/56 -> 5/56, FIM: 30/126 -> 54/126, MMSE: 18/30 -> 23/30).

Συζήτηση:

Η θεραπεία αποκατάστασης σε ασθενείς με PSP προσφέρει σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας και της ποιότητας ζωής τους. Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση της γνωσιακής τους λειτουργίας.

15-B1

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΟΎΠΕΡ-ΠΛΑΣΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ RITUXIMAB

Ράλλης Δ.¹, Στούμπος Δ.², Παπαντωνίου Μ.¹, Καναβούρας Κ.¹, Κατσουλάκου Σ.¹, Σκαλίγκου Π.¹, Κωτσοπούλου Μ.²

¹ Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

² Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Μεταξά, Πειραιάς

Εισαγωγή:

Η Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, PML) αποτελεί σπάνια απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οφείλεται σε ενεργοποίηση του ιού JC, ο οποίος λαθροβιεί σε λανθάνουσα κατάσταση στην πλειοψηφία του υγιούς πληθυσμού. Πριν από τη ραγδαία αύξηση της συχνότητας του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας τη δεκαετία του '80, η PML εμφανιζόταν κυρίως σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα. Τα τελευταία έτη το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη συχνή εμφάνιση της νόσου μετά από θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα. Η ριτουξιμάμπη (Rituximab) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου CD20 των Β λεμφοκυττάρων. Χορηγείται σε περιπτώσεις κακοθειών του αιμοποιητικού συστήματος και σε νοσήματα ανοσοολογικής αρχής.

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής 48 ετών, με ιστορικό λεμφώματος Non-Hodgkin εμφάνισε επιδεινούμενη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και δεξιά ημιπάρεση με αφασία μεικτού τύπου. Εντός 24ώρου περιέπεσε σε ανθεκτικό γενικευμένο τονικοκλονικό status epilepticus, λόγω του οποίου διασωληνώθηκε και ετέθη σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Ο ασθενής είχε προσφάτως ολοκληρώσει τη λήψη σχήματος R-CHOP και ευρισκόταν σε καλή γενική κατάσταση.

Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία ανέδειξε περιορισμένης έκτασης υποφλοιώδη περιοχή παθολογικής έντασης σήματος χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση ή παρουσία πιεστικών φαινομένων, η οποία σε επανέλεγχο εμφανιζόταν σταδιακά αυξανόμενη σε μέγεθος. Η διάγνωση της PML επιβεβαιώθηκε από την ανίχνευση του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ συνηγορητικά ήταν και τα ευρήματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας.

Περιλαμβάνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, με έμφαση στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της PML σε ασθενείς με προηγηθείσα χορήγηση rituximab, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και μαγνητικής φασματοσκοπίας εγκεφάλου, την πρόγνωση και τα τωρινά δεδομένα όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές.

17-B1

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Κουτσοκέρα Μ., Μειδάνη Ε., Λύκου Χ., Σερεμέτα Ε., Δημητρακόπουλος Θ., Μαυρίκη Α., Μπακόλα Ε., Κατσούλας Γ., Ακουαβίβα Τ.-Π.

Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

Εισαγωγή:

Στην μέχρι τώρα βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πολύ λίγα περιστατικά στα οποία συνυπάρχει αυξημένη ενδοκράνια πίεση με σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ). Ως ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση (ΙΕΥ) περιγράφεται η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης με οίδημα οπτικής θηλής σε απουσία απεικονιστικών ευρημάτων.

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής 18 ετών φυσιολογικού βάρους προσήλθε στα ΤΕΠ λόγω προϊούσας μη σφύζουσας κεφαλαλγίας με συνοδό διπλωπία και εμβοές ώτων. Η κλινική εξέταση και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογικές. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής άμφω με φυσιολογική οπτική οξύτητα. Διενεργήθηκε οσφουονωτιαία παρακέντηση με μόνο παθολογικό εύρημα την αυξημένη πίεση εισόδου (44cmH₂O). Ο λοιπός παρακλινικός έλεγχος ορού και ΕΝΥ για λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα ήταν αρνητικός. Τα συμπτώματα υφέθησαν παροδικά μετά την ΟΝΠ και ετέθη η διάγνωση της ΙΕΥ. Λόγω ιστορικού αλλεργίας στις σουλφοναμίδες δεν χορηγήθηκε ακεταζολαμίδη και η υποτροπή αντιμετωπίστηκε με εκκενωτική ΟΝΠ. Η ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο με μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου που ήταν φυσιολογική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και ΑΜΣΣ όπου απεικονίστηκαν εστίες αυξημένης έντασης σήματος με απομυελινωτικά χαρακτηριστικά υπερ- και υπο- σκηνιδιακά καθώς και σικτική ενδομυελική εστία στο Α6 - Α7 επίπεδο. Τέθηκε η διάγνωση της ΣΚΠ και χορηγήθηκε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη με βελτίωση της κλινικής εικόνας.

Συζήτηση:

Έχουν προταθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί για την ΙΕΥ. Πρόσφατα προτάθηκε η συμμετοχή φλεγμονωδών παραγόντων και το προφίλ των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στο ΕΝΥ ασθενών με ΙΕΥ παρουσιάζει ομοιότητες με αυτό της ΣΚΠ. Παρόλο που είναι πιθανή η τυχαία συνύπαρξη, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση θα μπορούσε να είναι μια μορφή εκδήλωσης της ΣΚΠ.

11-B2

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΕΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΧΟΛΑΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΩΝ CD19 Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 6 ΕΤΩΝ

Ευαγγελιοπούλου Μ.-Ε., Ανδρέαδου Ε., Κούτσας Γ., Κατσίκας Π., Αναγνωστούλη Μ., Ευδοκιμίδης Ι., Κυλιτηρέας Κ.

Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Εισαγωγή:

Η οπτική νευρομυελίτιδα (ΟΝΜ) αποτελεί μια βαριά νόσο του νευρικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως τα οπτικά νεύρα και το νωτιαίο μυελό. Η έγκαιρη διάκριση της ΟΝΜ από την πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι σημαντική καθώς έχει διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση, έχει ένδειξη ανοσοκατασταλτικής έναντι νοσοτροποποιητικής αγωγής. Η αγωγή με ριτουξιμάμπη έχει πρόσφατα προταθεί ως θεραπεία στην ΟΝΜ και φάσματος αυτή. Εντούτοις οι δείκτες ανταπόκρισης στην αγωγή και το σχήμα χορήγησης της δεν έχει σαφώς προσδιορισθεί.

Υλικό - Μέθοδοι:

Πέντε ασθενείς (μέσου όρου ηλικίας 54 ± 10.21) με ONM και διαταραχές φάσματος οπτικής νευρομυελίτιδας αξιολογήθηκαν βάσει της αναπηρίας και των υποτροπών. Όλοι οι ασθενείς (3 με ONM, 2 με διαταραχές φάσματος ONM - 1 ασθενής με οπτική νευρίτιδα, 1 ασθενής με υποτροπιάζουσα μυελίτιδα) έλαβαν αγωγή με ριτουξιμάμπη (ΡΤΞ) για έξι έτη. Ένας ασθενής με NMOSD λάμβανε αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη πριν την αγωγή με ΡΤΞ και δύο είχαν διαγνωσθεί ως Σκλήρυνση κατά πλάκας και λάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη. Όλοι λάμβαναν αγωγή με ΡΤΞ 375 mg/m^2 εβδομαδιαία για 4 εβδομάδες και μετά ανά 2μνηνο για τα πρώτα δύο έτη και στη συνέχεια ανά 6 μήνες για 4 έτη. Μέτρηση υποπληθυσμών Β λεμφοκυττάρων διενεργήθηκε ανά 2μνηνο κατά τη διάρκεια της αγωγής και παρέμειναν σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με ΡΤΞ οι ασθενείς δεν εμφάνισαν υποτροπές, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κλινική τους εικόνα ενώ δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπεράσματα:

Οι ασθενείς με ONM και φάσματος ONM υπό αγωγή με ΡΤΞ για 6 έτη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην EDSS και στην συχνότητα εμφάνισης υποτροπών.

12-B2**ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Θεοδωρίδου Β., Παπαγιαννόπουλος Σ., Κάζης Δ., Κατσικάκη Γ., Μποσταντζοπούλου Σ.

Γ' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ. Γ.Ν.Θ.

Εισαγωγή:

Η Οπτική Νευρομυελίτιδα (NMO) είναι ένα απομυελινωτικό νόσημα του ΚΝΣ στην παθογένεια του οποίου φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο αντισώματα έναντι της ακουαπορίνης-4. Τα αναθεωρημένα κριτήρια του IPND (International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis) διευρύνουν τον όρο μιλώντας για φάσμα διαταραχών (NMOSD) επιτρέποντας να ενταχθούν σ' αυτό ασθενείς που πριν δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις της διάγνωσης.

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής 48 ετών με ιστορικό τεσσάρων επεισοδίων οπτικής νευρίτιδας δεξιού οφθαλμού από τριετίας και αρνητική έρευνα για Πολύπληθη Σκλήρυνση και Οπτική Νευρομυελίτιδα, εισάγεται λόγω υποξείας εγκατάστασης παραπάρεσης και δυσαισθησίας με ζωνοειδή κατανομή (Θ7-Θ10). Από την ΜΤ αναδείχθηκε εστία υψηλού Τ2 σήματος με ήπιο εμπλουτισμό στη ΘΜΣΣ (Θ6-Θ9) ενώ η ΜΤ εγκεφάλου ήταν φυσιολογική. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών και παρουσίασε κλινική βελτίωση. Ο νέος έλεγχος των αντισωμάτων έναντι της ακουαπορίνης-4 ήταν αρνητικός. Η ασθενής παρουσίασε νέα υποτροπή με διαταραχές της όρασης και επιδείνωση της βάδισης. Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε απομυελινωτική εστία στην περιοχή του προμήκη. Λόγω μη βελτίωσης της νευρολογικής εικόνας μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, πραγματοποιήθηκαν πέντε συνεδρίες πλάσμοφαίρεσης με βελτίωση της συμπτωματολογίας. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με Αζαθειοπρίνη και Πρεδνιζολόνη κι ένα χρόνο μετά, παραμένει ελεύθερη υποτροπής.

Συζήτηση:

Η Οπτική Νευρομυελίτιδα είναι μια πάθηση που επιφέρει σημαντικού βαθμού αναπηρία αλλά και θνησιμότητα σε κάποιες περιπτώσεις. Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η θεραπευτική της αντιμετώπιση, τόσο των υποτροπών όσο και η μακροχρόνια προληπτική αγωγή, είναι κριτικής σημασίας.

13-B2

ΔΥΣΧΡΗΣΙΑ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ ΤΟΥ ΟΡΡΕΝΗΙΜ (USELESS HAND OF ÖRRΕNHEIM) ΛΟΓΩ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

Χαρισίου Κ., Ζηκίδης Η., Χονδρογιώργη Μ., Περίδου Σ.-Ε., Κυρίτσος Α.
Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Εισαγωγή:

Η μυελίτιδα μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες μεταξύ των οποίων και η πολλαπλή σκληρήνωση ιδίως στις νεαρές ηλικίες, και να χαρακτηρίζεται από πληθώρα συμπτωμάτων με συχνότερα απαντούμενα την μυϊκή αδυναμία και την υπαισθησία. Σπάνια μόνο έχει περιγραφεί η αδεξιότητα του άνω άκρου ως μονοσύμπτωμα μυελίτιδας της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ) που πάντοτε χρήζει διαφορικής διάγνωσης από φλοιική βλάβη.

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής, 24 ετών, δεξιόχειρας παρουσίασε από μινός δυσχρησία του δεξιού άνω άκρου με αδυναμία στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων και αλλογή του γραφικού χαρακτήρα. Κατά την κλινική εξέταση εμφάνιζε επιπολής υπαισθησία του δεξιού άνω άκρου περιφερικά και ενώ διατηρούσε φυσιολογική μυϊκή ισχύ δυσκολευόταν στην εκτέλεση δοκιμασιών επιδεξιότητας καθώς και στο να χειριστεί αντικείμενα, να γράψει και να ντυθεί. Από την μαγνητική τομογραφία δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, ενώ στην ΑΜΣΣ στο ύψος Α2-Α3 σπονδύλου ελεγχόταν ενδοκαναλική βλάβη κεντρικής εντόπισης που κάλυπτε το μεγαλύτερο μέρος της εγκάρσιας επιφάνειας με ήπιο περιφερικό εμπλουτισμό. Οι ολιγοκλιωνικές ζώνες στο ΕΝΥ ήταν τύπου 4 και ο έλεγχος για αντισώματα ακουοπρίνης-4 στον ορό καθώς και οι λοιπές ανοσολογικές εξετάσεις αρνητικές. Ετέθη σε τριήμερο σχήμα ενδοφλέβιας κορτιζονοθεραπείας σημειώνοντας σταδιακή κλινική βελτίωση.

Συζήτηση:

Το σύνδρομο δύσχρηστου άνω άκρου του Öppenheim αν και αποτελεί μια σπάνια εκδήλωση μυελικής βλάβης της ανώτερης ΑΜΣΣ έχει θέση στη διαφοροδιαγνωστική φαρέτρα του νευρολόγου. Οφείλεται πιθανότατα σε στερεοαγνώσια ή σε προσβολή ενός κινητικοαισθητικού δικτύου του μυελού στην ΑΜΣΣ που ελέγχει την εκτέλεση των λεπτών κινήσεων. Κλινικά προσομοιάζει με την αδεξιότητα που απαντάται στην κινητική απραξία μέλους (limb-kinetic apraxia)οφειλόμενη σε φλοιικές βλάβες και από την οποία θα πρέπει να διαχωρίζεται.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- Kamogawa K & Okuda B, Useless hand syndrome with astereognosis in multiple sclerosis, Mult Scler Relat Disord. 2015 Jan;4(1):85-7.
- Rae-Grant AD, Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis Continuum (Minneapolis). 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):992-1006s.
- Coleman RJ1, Russon L, Useless hand of Öppenheim--magnetic resonance imaging findings, Mult Scler Relat Disord. 2015 Jan;4(1):85-7.

δραστηριότητες
ΣΥΝΕΔΡΙΑ
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

2016

- ❖ **11-15 Σεπτεμβρίου 2016: 12th European Congress on Epileptology**, Prague, <http://www.epilepsycongress.org/12th-european-congress-on-epileptology-prague-2016/>
- ❖ **14-17 Σεπτεμβρίου 2016: Ectrims Congress**, London UK, <http://www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses/>
- ❖ **23-25 Σεπτεμβρίου 2016: Θεματική Συνάντηση Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας**, Αράχωβα, www.enee.gr
- ❖ **30 Σεπτεμβρίου-2 Οκτωβρίου 2016: Ημέρες Κλινικής Νευρολογίας**, Ναύπλιο, <http://imeres-klinikis-neurologias.gr/index.php>
- ❖ **20-22 Οκτωβρίου 2016: 4ο Συνέδριο Νεότερες εξελίξεις στη Νευρολογία και στα Συναφή Πεδία**, Θεσσαλονίκη, www.praxicon.gr/neurology.html
- ❖ **31 Οκτωβρίου-2 Νοεμβρίου 2016: 26th Alzheimer Europe Conference**, Copenhagen, Denmark, <http://eventegg.com/alzheimer-europe-2016/>
- ❖ **2 Νοεμβρίου 2016: 2η Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: «Νόσος Alzheimer & Σακχαρώδης Διαβήτης»**, Θεσσαλονίκη, http://www.enee.gr/images/2016_07_26%20AFISA.pdf
- ❖ **24-26 Νοεμβρίου 2016: 24th Annual Meeting of the European Charcot Foundation Multiple Sclerosis in Practice**, Milan Italy, <http://www.charcot-ms.org>
- ❖ **26 Νοεμβρίου 2016, Σεμινάριο ENE**
- ❖ **02-04 Δεκεμβρίου 2016: Ημέρες Νευρολογίας 2016**, Λάρισα, http://www.enee.gr/images/announcements/2016_06_23%20SAVE%20THE%20DATE.pdf
- ❖ **17 Δεκεμβρίου 2016, Σεμινάριο ENE**
- ❖ **23-26 Μαρτίου 2017: The 11th World Congress on Controversies in Neurology**, Athens, Greece, <http://www.comtecmed.com/cony>
- ❖ **22-29 Απριλίου 2017: American Academy of Neurology**, Boston, <http://columbianeurology.org/2017-american-academy-neurology-annual-meeting>
- ❖ **16-18 Μαΐου 2017, 3d European Stroke Organization Conference**, Prague, Czech Republic
- ❖ **24-26 Μαΐου 2017: European Stroke Conference**, Berlin Germany, <http://eurostroke.eu/invitation-26-esc-berlin-germany-2>
- ❖ **8-11 Ιουνίου 2017: 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων**, Καλαμάτα, www.enee.gr
- ❖ **24-27 Ιουνίου 2017: 3rd Congress of the European Academy of Neurology**, Amsterdam, <http://eventegg.com/ean-amsterdam-2017>
- ❖ **02-06 Σεπτεμβρίου 2017: 32th International Epilepsy Congress**, Barcelona, <http://www.epilepsycongress.org/32nd-international-epilepsy-congress/>
- ❖ **25-28 Οκτωβρίου 2017: Ectrims 2017**, Paris France, <http://www.pr-medicaevents.com/congress/ectrims-2017>