

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Γρηγοριάδης
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης
Κ. Βουμβουράκης
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Σ. Γιαννόπουλος
Κ. Κουμάκης
Κ. Κυθιντηρέας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΤΕΥΧΟΥΣ

Επιμέλεια: Λ. Στεφανής
Σ. Μποσταντζοπούλου
Σ. Κονιτσιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Τσιβγούλης
Γ. Ρούντολφ
Μ. Βικελής
Ε. Δαρδιώτης
Ε. Καπάκη
Γ. Δερετζή
Σ. Γιαννόπουλος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

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:
7159ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

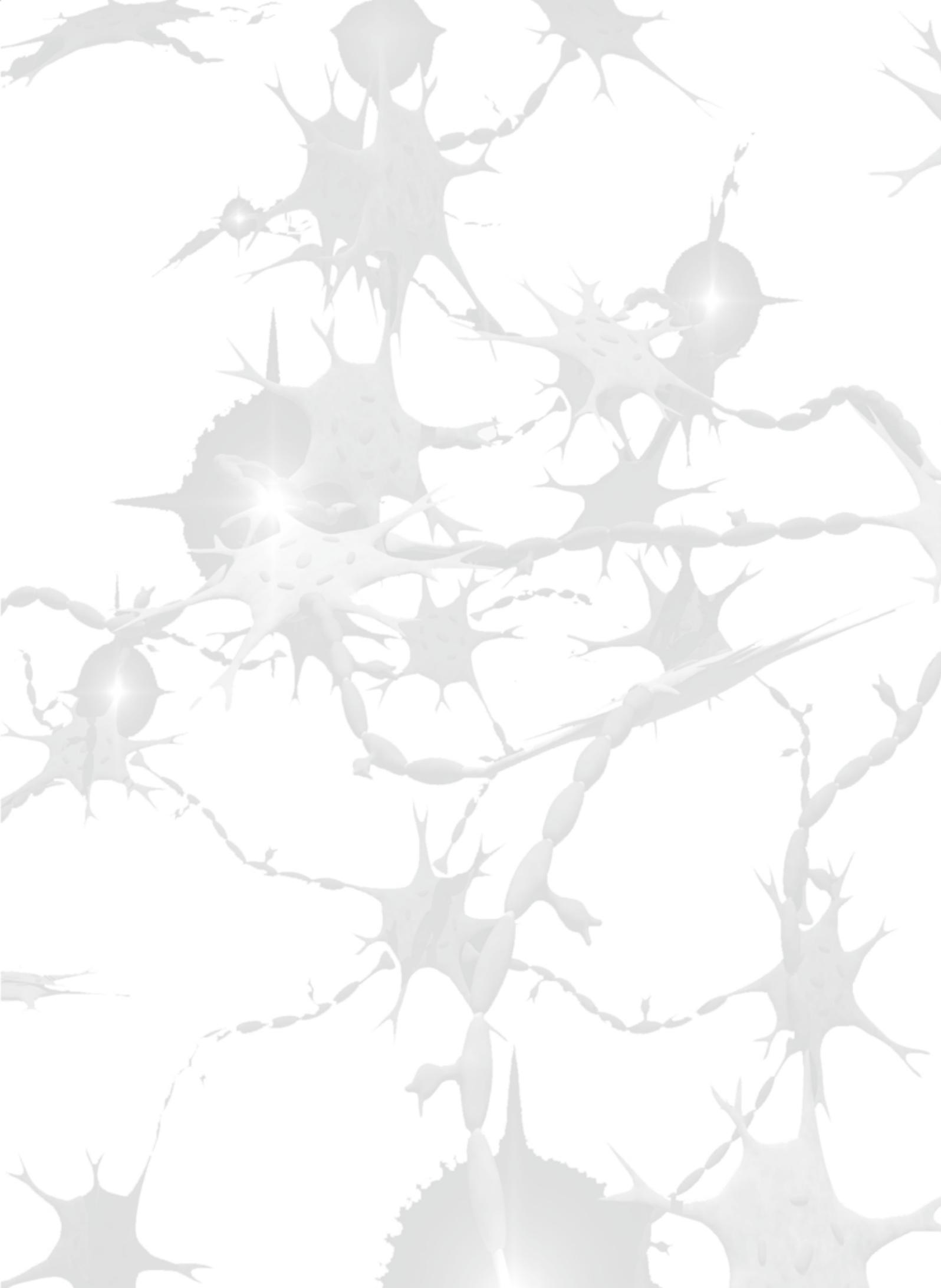
Τόμος 29, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2020

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΜΟΥ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΑΛΥΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ
Νικόλαος Γιάγκου, Μαρία Σταμέλου 6
- ▲ Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΤΟΝΙΩΝ
Ηρώ Μπούρα, Κλεάνθη Σπανάκη 14
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON
Σεβαστή Μποσταντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής 25
- ▲ Η ΚΑΝΝΑΒΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON
Αναστασία Μπουγέα, Νάσος Λεονάρδος, Λεωνίδας Στεφανής 40
- ▲ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ
Αλέξανδρος Γιαννάκης, Σπυρίδων Κονιτσιώτης 52

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



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: N. Grigoriadis
Vice President: T. Avramidis
K. Voumvourakis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: S. Giannopoulos
K. Koumakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

GUEST EDITORS

Guest Editor: L. Stefanis
S. Bostantzopoulou
S. Konitsiotis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsigoulis

ASSOCIATE EDITORS

G. Tsigoulis
G. Rudolf
M. Vikelis
E. Dardiotis
E. Kapaki
G. Deretzi
S. Giannopoulos

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - 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

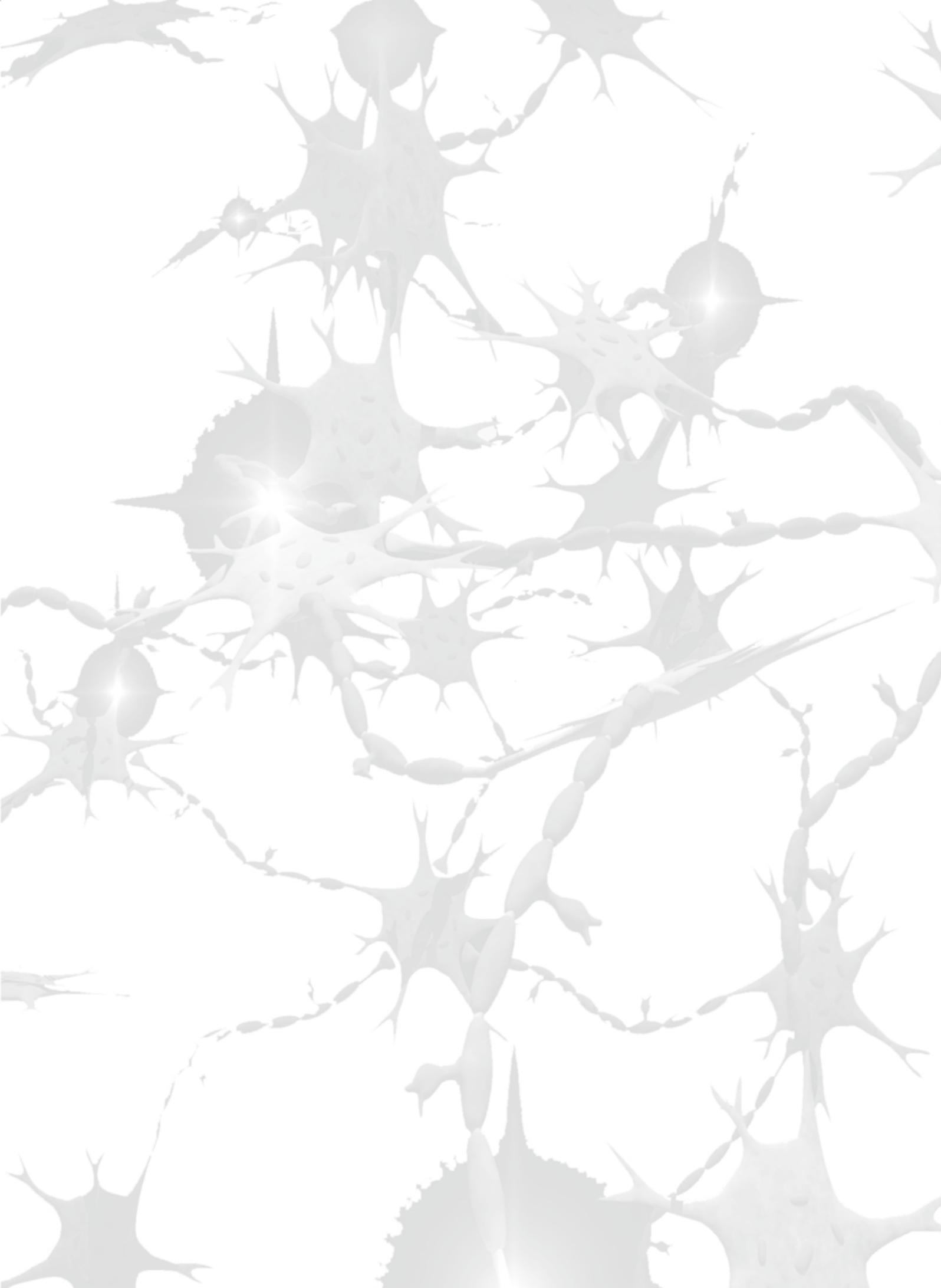
Volume 29:2 May - June 2020

Contents

ARTICLES

- ▲ THE NEW TREMOR CLASSIFICATION: BENEFITS AND UNSOLVED PROBLEMS
Nikolaos Giagkou, Maria Stamelou 6
- ▲ THE NEW CLASSIFICATION OF DYSTONIA
Iro Boura, Cleanthe Spanaki 14
- ▲ TREATMENT OF NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE
Sevasti Bostantzopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis 25
- ▲ CANNABIS IN PARKINSON'S DISEASE
Anastasia Bougea, Nasos Leonardos, Leonidas Stefanis 40
- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN FRONTOTEMPORAL LOBAR DEGENERATION
Alexandros Giannakis, Spiridon Konitsiotis 52

NEWS



δραστηριότητες στον χώρο της βιβλίας

Άρθρα...

«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»

Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΜΟΥ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΑΛΥΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Νικόλαος Γιάγκου¹, Μαρία Σταμέλου^{1,2}

¹ Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα

² Α' Νευρολογική Παν/κή Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

Περίληψη

Η νέα ταξινόμηση των τρόμων που προτάθηκε από την Διεθνή Κοινότητα για την νόσο του Πάρκινσον και τις Κινητικές Διαταραχές το 2018 ορίζει την κατάταξη του τρόμου με βάση δύο άξονες. Στον Άξονα 1, η κλινική εικόνα του τρόμου και η ύπαρξη τυχόν συνοδών σημείων περιγράφεται ενδελεχώς. Τα σύνδρομα που προκύπτουν από την ταξινόμηση στον Άξονα 1, περιγράφονται. Στον Άξονα 2 αναφέρεται η αιτιολογία του τρόμου και αναγνωρίζονται ιδιοπαθείς (οικογενείς, ή σποραδικές), γενετικές και επίκτητες αιτίες τρόμου. Ο ορισμός του ιδιοπαθούς τρόμου (IT) αλλάζει, και προτείνεται η κατηγορία ιδιοπαθής τρόμος – plus, για να υποδηλώσει ασθενείς με IT που εμφανίζουν και κάποια άλλα ήπια κλινικά σημεία. Εισάγεται ο όρος μεμονωμένος τρόμος, και εξαιρούνται οι εστιακοί μεμονωμένοι τρόμοι από την διάγνωση IT. Στο άρθρο αυτό περιγράφεται η νέα ταξινόμηση και συζητούνται τα πλεονεκτήματά της αλλά και τα άλυτα προβλήματα αναφορικά με τον IT που η νέα ταξινόμηση φαίνεται να ανακυκλώνει.

Λέξεις ευρητηρίου: τρόμος, ταξινόμηση, ιδιοπαθής τρόμος, μεμονωμένος τρόμος, αιτιολογία

THE NEW TREMOR CLASSIFICATION: BENEFITS AND UNSOLVED PROBLEMS

Nikolaos Giagkou¹, Maria Stamelou^{1,2}

¹ Parkinson's disease and movement disorders Dept. , HYGIEIA Hospital, Athens, Greece

² Aiginiteion Hospital, First University Clinic, University of Athens, Greece

Abstract

The new tremor classification proposed by the International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society in 2018 classifies tremor based on two axes. In Axis 1, the clinical picture of tremor and the presence of any accompanying signs are described in detail. The syndromes resulting from classification in Axis 1 are described. Axis 2 refers to the etiology of tremor and identifies idiopathic (familial, or sporadic), genetic and acquired causes of tremor. The definition of essential tremor (ET) was changed, and the category of essential tremor – Plus, is suggested to indicate patients with ET, who have some other soft clinical signs. The term isolated tremor is introduced, and such focal isolated tremors are excluded from the diagnosis of ET. This article describes the new classification and discusses its advantages but also the unsolved problems with regard to ET that the new classification seems to recycle.

Key words: tremor, classification, essential tremor, isolated tremor, etiology

1. Εισαγωγή

Ως τρόμος ορίζεται η ακούσια, ρυθμική, ταλαντωτική κίνηση ενός μέρους του σώματος¹. Ο τρόμος αποτελεί ίσως την συχνότερη κινητική διαταραχή και πολλές φορές περιορίζει την ικανότητα του ασθενή να ανταπεξέλθει στις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής, ενώ οδηγεί σε σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις, όχι σπάνια δυσανάλογες των κινητικών προβλημάτων. Παρόλα αυτά, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί πως η έρευνα στο πεδίο αυτό δεν ακολουθεί τους ταχείς ρυθμούς που συναντάμε σε άλλους τομείς της νευρολογίας. Οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, φαρμακευτικές και χειρουργικές, δεν είναι ειδικές για την αιτία ή το υποκείμενο νόσημα που οδηγούν στον τρόπομο, ούτε μπορούν να ανακουφίσουν όλους όσους υποφέρουν από τρόπομο. Μελετώντας τα νέα κριτήρια και την δομή τους, γίνεται εύκολα διακριτό πως στοχεύουν στο να πυροδοτήσουν την έρευνα στον τρόπομο και στα σχετιζόμενα με αυτόν νοσήματα.

2. Γιατί απαιτούνταν νέα ταξινόμηση

Τα προηγούμενα κριτήρια για την ταξινόμηση του τρόμου δημοσιεύτηκαν το 1998². Αρκετή βιβλιογραφία από τότε έως σήμερα ανέδειξε τους περιορισμούς αυτών των κριτηρίων, ιδιαίτερα όσον αφορά τον ιδιοπαθή τρόπομο (IT) (essential tremor – ET), τον τρόπομο που σχετίζεται με την δυστονία, τον δυστονικό τρόπομο και τους εστιακούς τρόμους. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της προηγούμενης κατάταξης του τρόμου είναι ότι αυτή δεν διέπεται από μια συνεπή προσέγγιση ως προς το κριτήριο κατάταξης του τρόμου. Για παράδειγμα, άλλες φορές η ταξινόμηση γίνεται με βάση την πιθανή ανατομική προέλευση του τρόμου, όπως ο παρεγκεφαλιδικός τρόμος. Σε άλλες περιπτώσεις, ο τρόμος καθορίζεται σύμφωνα με την υποτιθέμενη υποκείμενη αιτιολογία, για παράδειγμα «παρκινσονικός τρόμος». Κάποιοι τρόμοι χαρακτηρίζονταν με βάση την κλινική φαινομενολογία ή την εντόπιση (ορθοστατικός τρόμος, φωνητικός τρόμος). Ίσως η πιο αμφιλεγόμενη οντότητα όμως στην κατάταξη αυτή είναι ο ιδιοπαθής τρόμος. Πράγματι, ο IT είναι ένα σύνδρομο με πιθανώς πολλή αιτιολογία αλλά και φαινοτυπική ποικιλομορφία, και αυτό δεν μπορούσε να αντικατοπτριστεί στην προηγούμενη ταξινόμηση^{3, 4, 5}.

Με δεδομένους αυτούς τους περιορισμούς της ταξινόμησης του 1998, συνεκλήθη μια ομάδα εργασίας για τον τρόπομο από την International Parkinson's disease and Movement Disorders Society, με σκοπό να αναθεωρήσει τα κριτήρια συναίνεσης του 1998 και να αναπτύξει ένα αναθεωρημένο σύστημα ταξινόμησης που θα επιτρέπει μια λεπτομερή περιγραφή των διάφορων συνδρόμων του IT αλλά και άλλων συνδρόμων τρόμου, διευκολύνοντας έτσι την ανακάλυψη νέων αιτιολογιών.

3. Η νέα κατάταξη του τρόμου σε δύο άξονες

Η μεγαλύτερη αλλαγή στα νέα κριτήρια είναι ότι πλέον προτείνεται η κατάταξη του τρόμου σε δυο άξονες. Στον Άξονα 1, η κλινική εικόνα του τρόμου και η ύπαρξη τυχόν συνοδών σημείων περιγράφεται ενδελεχώς. Σε πολλές περιπτώσεις, η κλινική εικόνα ενός ασθενούς μπορεί να είναι συμβατή με κάποιο συγκεκριμένο σύνδρομο. Στον Άξονα 2 τοποθετείται, αν αυτό είναι γνωστό, το υποκείμενο αίτιο του τρόμου, πχ Νόσος Πάρκινσον¹.

3.1. Άξονας 1

Τι πρέπει να περιγραφεί σε κάθε ασθενή;

Οι συγγραφείς της νέας κατάταξης του τρόμου παρέχουν οδηγίες για το ποια ακριβώς στοιχεία από το ιστορικό, τον παρακλινικό έλεγχο και την κλινική εξέταση του ασθενούς πρέπει να διευκρινιστούν ώστε να επιτευχθεί μια ολοκληρωμένη περιγραφή της κλινικής εικόνας στον Άξονα 1. Τα στοιχεία αυτά παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Από το ιστορικό πρέπει να διευκρινιστεί η ηλικία στην οποία πρωτοεμφανίστηκε ο τρόμος, η εξέλιξη του στον χρόνο, η έκθεση σε φάρμακα ή τοξικές ουσίες, η ανταπόκριση σε φάρμακα ή στο αλκοόλ, το ατομικό αναμνηστικό και το οικογενειακό ιστορικό. Στην κλινική εξέταση του τρόμου καίριας σημασίας είναι η κατανομή του και οι θέσεις ή κινήσεις που τον εκκλύουν ή τον επιδεινώνουν. Η συχνότητα του τρόμου πρέπει επίσης να αξιολογείται. Ταυτόχρονα πρέπει να αναζητούνται και να περιγράφονται τυχόν συνοδά νευρολογικά σημεία ή σημεία ενδεικτικά συστηματικού νοσήματος. Σύμφωνα με την νέα κατάταξη, αν ο τρόμος είναι το μόνο σημείο σε έναν ασθενή τότε μιλάμε για μεμονωμένο τρόπομο, αν συνοδεύεται από άλλα νευρολογικά ή συστηματικά σημεία τότε μιλάμε για συνδυασμένο τρόπομο. Τα ήπια ή αμφιβόλου κλινικής σημασίας νευρολογικά σημεία («soft signs») πρέπει επίσης να σημειώνονται.

Για κάποια από τα στοιχεία που πρέπει να περιγραφούν στον Άξονα 1, παρέχονται περαιτέρω κατηγοριοποιήσεις ή διευκρινίσεις. Έτσι, αν και η ακριβής ηλικία έναρξης του τρόμου πρέπει να προσδιορίζεται κάθε φορά, οι συγγραφείς προτείνουν και μια αδρή κατάταξη στις παρακάτω ηλικιακές ομάδες: ≤ 2 ετών, 3-12 ετών, 13-20 ετών, 21-45, 46-60 και >60 ετών. Ανάλογα με την κατανομή του, ο τρόμος μπορεί να χαρακτηριστεί ως εστιακός, τμηματικός, ημιτρόμος ή γενικευμένος (Πίνακας 1). Η συχνότητά του πρέπει να κατατάσσεται στις παρακάτω αδρές κατηγορίες: <4, 4-8, 8-12, >12 Hz.

Όσον αφορά τις θέσεις ή κινήσεις που εκκλύουν ή επιδεινώνουν τον τρόπομο, διατηρείται η κλασική ορολογία της προηγούμενης κατάταξης όπως φαίνεται στην Εικόνα 1. Έτσι ως τρόμος ηρεμίας ορίζεται ως ο τρόμος που εμφανίζεται σε ένα μέρος του σώματος που

Πίνακας 1. Στοιχεία από τον Άξονα 1 της ταξινόμησης του τρόμου που θα πρέπει να αναζητώνται σε κάθε ασθενή με τρόπο, ώστε να καθορίζεται το σύνδρομο το οποίο εμφανίζει ο κάθε ασθενής

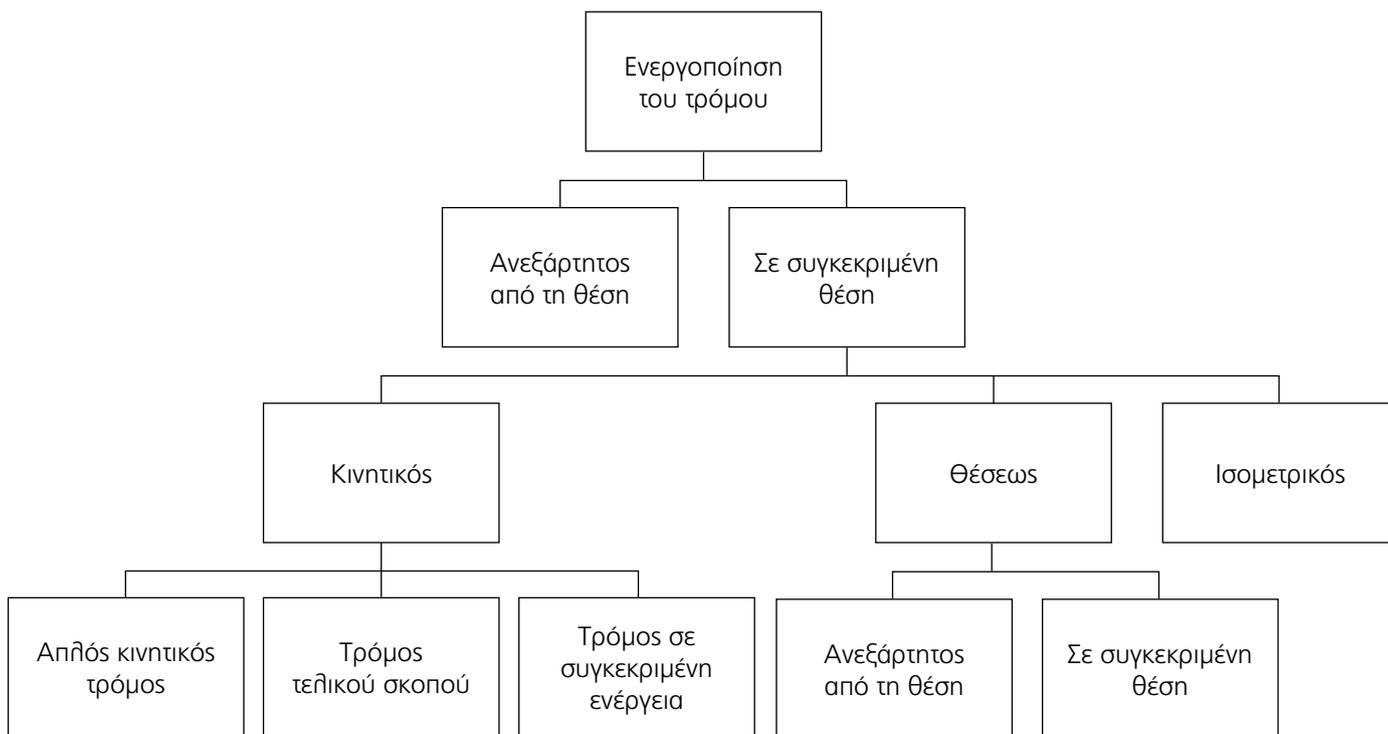
Αδρές κατηγορίες στοιχείων του Άξονα 1	Στοιχεία του Άξονα 1	Υποκατηγορίες	Ορισμοί/Σχόλια
Ιστορικό	Ηλικία έναρξης Εξέλιξη στο χρόνο Έκθεση σε φάρμακα ή τοξικές ουσίες Ανταπόκριση σε φάρμακα ή στο αλκοόλ Ατομικό αναμνηστικό Οικογενειακό ιστορικό		Η ηλικία έναρξης πρέπει να προσδιορίζεται επακριβώς
Χαρακτηριστικά του τρόμου	Κατανομή Έκλυση/επιδείνωση Συχνότητα	Εστιακός Τμηματικός Ημιτρόμος Γενικευμένος <4, 4-8, 8-12, >12 Hz	Η κατανομή πρέπει να προσδιορίζεται επακριβώς <i>Ο τρόμος αφορά μια μόνο περιοχή του σώματος (πχ μόνο ένα άκρο, μόνο την φωνή κ.λπ.)</i> <i>Τρόμος στα δύο άνω ή τα δύο κάτω άκρα ή σε δύο συνεχόμενα μέρη του σώματος (π.χ. κεφαλή και άνω άκρο)</i> <i>Τρόμος στην μία πλευρά του σώματος</i> Δες Εικόνα 1 <i>Οι περισσότεροι τρόμοι έχουν συχνότητα 4-8 Hz</i>
Συνοδά Σημεία	Σημεία συστηματικών νοσημάτων Νευρολογικά σημεία Ήπια ή αμφιβόλου σημασίας σημεία («soft signs»)		
Παρακλινικός έλεγχος	Ηλεκτροφυσιολογία Ανατομική απεικόνιση Απεικόνιση υποδοχεών Βιοδείκτες		

δεν ενεργοποιείται εκούσια από τον ασθενή. Κάποιες φορές δεν αρκεί το μέρος του σώματος να βρίσκεται σε ηρεμία αλλά πρέπει να του παρέχεται και στήριξη ενάντια στην βαρύτητα. Σε άλλες περιπτώσεις, ο τρόμος ηρεμίας μπορεί να εμφανιστεί κατά την βάρδια ή κατά την κίνηση ενός άλλου μέρους του σώματος. Ο αναδυόμενος τρόμος της Νόσου Πάρκινσον δεν θεωρείται τρόμος ηρεμίας σύμφωνα με την νέα κατάταξη.

Ο τρόμος ενεργείας συμπεριλαμβάνει τον κινητικό τρόπο, τον τρόπο θέσης και τον ισομετρικό τρόπο. Ο κινητικός τρόμος εμφανίζεται κατά τις εκούσιες κινήσεις

μερών του σώματος. Στον τρόπο τελικού σκοπού, ο τρόμος επιδεινώνεται καθώς το μέλος πλησιάζει ένα οπτικό στόχο, ενώ στον απλό κινητικό τρόπο δεν εμφανίζονται αξιόλογες μεταβολές κατά την διάρκεια της κίνησης. Στους κινητικούς τρόμους ανήκει και ο τρόμος που εμφανίζεται μόνο σε συγκεκριμένες ενέργειες (task-specific tremor). Ως τρόμος θέσης ορίζεται ο τρόμος που εμφανίζεται όταν το σώμα κρατά κάποια θέση ενάντια στην βαρύτητα, και μπορεί να εμφανίζεται ανεξάρτητα του ποια είναι η θέση αυτή (ανεξάρτητος από την θέση) ή μόνο σε μια συγκεκριμένη θέση

Εικόνα 1. Ταξινόμηση του τρόμου με βάση τον τρόπο ενεργοποίησής του¹, που ουσιαστικά παραμένει αμετάβλητη σε σχέση με την προηγούμενη ταξινόμηση του 1998²



(position-specific tremor). Τέλος, ο ισομετρικός τρόμος εμφανίζεται κατά την σύσπαση των μυών ενάντια σε ένα σταθερό εμπόδιο.

Σύνδρομα

Εκτός από τις οδηγίες για το πώς πρέπει να αξιολογείται και να περιγράφεται ο τρόμος, η νέα κατάταξη ορίζει και μια σειρά από σύνδρομα μεμονωμένου ή συνδυασμένου τρόμου. Τα σύνδρομα ορίζονται με σκοπό να διευκολύνουν την ανεύρεση του υποκείμενου νοσήματος/αιτιολογίας ενός τρόμου είτε σε κλινικό είτε σε ερευνητικό επίπεδο. Τα σύνδρομα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Ένας ασθενής μπορεί να αλληλάξει σύνδρομο στην πορεία του χρόνου καθώς τα συμπτώματά του εξελίσσονται. Στην περίπτωση αυτή, το αρχικό σύνδρομο πρέπει να σημειώνεται στο ιστορικό του ασθενούς.

Παρακλινικός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να προσφέρει στοιχεία τόσο για την σωστή κατάταξη ενός ασθενούς στον Άξονα 1, όσο και για την υποκείμενη αιτιολογία του τρόμου (Άξονας 2). Η νέα κατάταξη μας κατευθύνει να συμπεριλάβουμε στον Άξονα 1 τα αποτελέσματα ηλεκτροφυσιολογικών τεστ, ανατομικών απεικονίσεων και απεικόνισης υποδοχέων και τέλος βιοδεικτών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και οι γενετικοί έλεγχοι.

3.2. Άξονας 2

Ο δεύτερος άξονας αφορά την αιτιολογική ταξινόμηση του τρόμου και αναγνωρίζει ιδιοπαθείς (οικογενείς, ή σποραδικές), γενετικές και επίκτητες αιτίες τρόμου. Η λίστα με πιθανές αιτιολογίες είναι μεγάλη και αλληλάζει συνεχώς¹.

4. Τι αλληλάζει με την νέα ταξινόμηση σε δύο άξονες

Το νέο σχήμα ταξινόμησης για τον τρόπο βασίζεται σε δύο άξονες. Ο άξονας 1 αποσκοπεί στον λεπτομερή κλινικό χαρακτηρισμό του ασθενούς με τρόπο που βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και κάποιες διαγνωστικές εξετάσεις. Ο χαρακτηρισμός του τρόμου με βάση τον άξονα 1 συχνά θα 'αποκαλύπτει' ένα σύνδρομο ή φαινότυπο που θα οδηγήσει στην αναγνώριση μιας ή περισσότερων υποκείμενων αιτιολογιών στον Άξονα 2. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης υποκινήθηκε από τη λογική του καταρχάς φαινομενολογικού προσδιορισμού του συνδρόμου και μετέπειτα την έρευνα για μια υποκείμενη αιτιολογία. Η εισαγωγή του όρου 'μεμονωμένος' σε σχέση με τους 'συνδυασμένους' τρόμους, θα οδηγήσει πιθανώς σε ομοιογενείς πληθυσμούς ασθενών με συγκεκριμένα σύνδρομα μεμονωμένου τρόμου, ώστε να μπορέσουν να αναζητηθούν αιτίες, οι οποίες εν πολλοίς είναι άγνωστες για αυτά τα σύνδρομα.

Προφανώς η κατάταξη σε ένα από τα σύνδρομα

Πίνακας 2. Ταξινόμηση και ορισμοί των συνδρόμων του τρόμου

Σύνδρομα μεμονωμένου τρόμου ηρεμίας ή ενεργείας	
Ιδιοπαθής τρόμος	Σύνδρομο μεμονωμένου τρόμου με αμφοτερόπλευρο τρόπο ενεργείας στα άνω άκρα + ≥ 3 χρόνια διάρκεια + με/χωρίς τρόπο σε άλλες περιοχές (όπως κεφαλή, φωνή, κάτω άκρα) + απουσία άλλων νευρολογικών σημείων όπως αταξία, δυστονία ή παρκινσονισμός. Κριτήρια αποκλεισμού: Μεμονωμένος εστιακός τρόμος (κεφαλής ή φωνής) – ορθοστατικός τρόμος με συχνότητα >12 Hz – Τρόμος σε συγκεκριμένες θέσεις ή ενέργειες – Οξεία έναρξη ή βαθμιδωτή επιδείνωση.
Ιδιοπαθής τρόμος plus	Τρόμος με τα χαρακτηριστικά του ιδιοπαθούς τρόμου και συνοδά νευρολογικά σημεία άγνωστης σημασίας όπως επηρεασμένη βάδιση σε ευθεία γραμμή, αμφίβολες δυστονικές θέσεις, έκπτωση της μνήμης ή άλλα νευρολογικά σημεία άγνωστης σημασίας που δεν επαρκούν ώστε να κατατάξουν τον ασθενή σε ένα άλλο σύνδρομο. Ο ιδιοπαθής τρόμος με τρόπο ηρεμίας κατατάσσεται εδώ.
Μεμονωμένος τμηματικός τρόμος ενεργείας	Σύνδρομο με μεμονωμένο κινητικό τρόπο ή τρόπο θέσης που συνήθως αφορά τα άνω άκρα, και μπορεί επίσης να αφορά την κεφαλή, την φωνή, την γλώσσα και το πρόσωπο.
Μεμονωμένος τρόμος ηρεμίας	Ο μεμονωμένος τρόμος ηρεμίας συχνότερα εμφανίζεται σε ένα άνω ή κάτω άκρο ή σαν ημιτρόμος, μπορεί όμως να εμφανιστεί και αλλού (πχ στα χείλια, τη σιαγόνα ή τη γλώσσα). Είναι ύψιστης σημασίας να καθοριστεί αν ο τρόμος είναι πραγματικά μεμονωμένος ή συνδυάζεται με άλλα κλινικά ευρήματα.
Επαυξημένος φυσιολογικός τρόμος	Δευτεροπαθής τρόμος ενεργείας των άνω άκρων που είναι πιθανώς αντιστρεπτός αν απομακρυνθεί το αίτιο του τρόμου. Η διάγνωση του επαυξημένου φυσιολογικού τρόμου επιβεβαιώνεται όταν ανευρεθεί το αίτιο και μετά την αντιμετώπιση του, ο τρόμος υποχωρήσει.
Σύνδρομα μεμονωμένου εστιακού τρόμου	
Τρόμος φωνής, σιαγόνας, κεφαλής, προσώπου κ.ά.	Τρόμος φωνής: Ορατός ή/και ακουστός τρόμος της φωνητικής συσκευής. Τρόμος κεφαλής: κίνηση της κεφαλής σε κάθετη, οριζόντια ή άλλη διεύθυνση.
Ιδιοπαθής τρόμος υπερώας	Ρυθμική κίνηση της μαλακής υπερώας με συχνότητα 0.5 με 5 Hz. Μπορεί να συμμετέχουν και άλλοι μύες του τραχήλου, αλλά δεν υπάρχουν άλλες νευρολογικές διαταραχές.
Τρόμος σε συγκεκριμένη θέση ή ενέργεια	
Τρόμος σε συγκεκριμένη θέση ή ενέργεια	Εμφανίζονται σε ανθρώπους που επαναλαμβάνουν μια κίνηση ξανά και ξανά. Πρέπει να διακρίνονται από παρόμοια σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη και άλλων νευρολογικών σημείων. Ο Πρωτοπαθής τρόμος γραφής εμφανίζεται κατά την γραφή ή την απόπειρα για γραφή. Τρόμος σε συγκεκριμένες ενέργειες εμφανίζεται συχνά σε μουσικούς και αθλητές.
Ορθοστατικός τρόμος	
Πρωτοπαθής ορθοστατικός τρόμος	Γενικευμένος, υψηλής συχνότητας (13-18 Hz), μεμονωμένος τρόμος που εμφανίζεται κατά την όρθια στάση. Απαιτείται επιβεβαίωση της συχνότητας του τρόμου με ηλεκτρομυογράφημα.
Ψευδο-ορθοστατικός τρόμος	Τρόμος στην όρθια στάση, με συχνότητα μικρότερη των 13 Hz. Συχνά σχετίζεται και με άλλα συνοδά νευρολογικά σημεία.
Τρόμος με προεξάρχοντα συνοδά σημεία	
Δυστονικός τρόμος	Τρόμος σε περιοχή του σώματος που εμφανίζει δυστονία.
Τρόμος σχετιζόμενος με δυστονία	Ο τρόμος και η δυστονία εντοπίζονται σε διαφορετικά μέρη του σώματος.
Τρόμος σιαγόνας με δυστονία	Τρόμος σιαγόνας με δυστονία σιαγόνας ή άλλης περιοχής.
Τρόμος σχετιζόμενος με παρκινσονισμό	Ο τρόμος που σχετίζεται με παρκινσονισμό (δυσκαμψία και βραδυκίνηση) τυπικά είναι ένας τρόμος ηρεμίας με συχνότητα 4-7 Hz των χεριών, του κάτω άκρου, της σιαγόνας, της γλώσσας ή του άκρου πόδα και καλείται κλασικός παρκινσονικός τρόμος. Στους ασθενείς με παρκινσονισμό μπορεί να συνυπάρχουν κι άλλοι τύποι τρόμου, όπως θέσεως ή κινητικός, με ίδια ή διαφορετική συχνότητα από αυτήν του τρόμου ηρεμίας. Αν και τα 4-7 Hz είναι χαρακτηριστικά, μεγαλύτερες συχνότητες έχουν περιγραφεί.
Τρόμος τελικού σκοπού	Τρόμος τελικού σκοπού με συχνότητα <5 Hz, με ή χωρίς άλλα εστιακά σημεία.
Τρόμος Holmes	Τρόμος ηρεμίας, θέσης και τελικού σκοπού που συνήθως αναδύεται από ρυθμικές συσπάσεις με χαμηλή συχνότητα (<5 Hz) των εγγύς και άπω μυών.

Πίνακας 2. Συνέχεια

Τρόμος με προεξάρχοντα συνοδά σημεία	
Μυορρυθμία	Σπάνια ρυθμική κινητική διαταραχή των μυών των άκρων και των μυών που εννευρώνονται από κρανιακά νεύρα. Η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 1-4 Hz. Συνήθως σχετίζεται με εστιακά σημεία από το στέλεχος. Συνήθως η αιτία του συνδρόμου μπορεί να καθορισθεί.
Δευτεροπαθής τρόμος υπερώας	Ρυθμική κίνηση της μαλακής υπερώας με συχνότητα 0.5 με 5 Hz. Συμμετέχουν κι άλλοι μύες που εννευρώνονται από κρανιακά νεύρα, καθώς και ο κορμός και τα άκρα. Συνοδεύεται συχνά από αταξία.
Άλλα σύνδρομα	
Λειτουργικός τρόμος	Ο λειτουργικός ή ψυχογενής τρόμος χαρακτηρίζεται από ανταπόκριση στην απόσπαση προσοχής, συγχρονισμό της συχνότητας του με αυτήν εκούσιων ρυθμικών κινήσεων και από ταυτόχρονη ενεργοποίηση ανταγωνιστών μυών.
Ακαθόριστος τρόμος	Όρος που χρησιμοποιείται για τον τρόπο που δεν ταιριάζει σε κάποιο άλλο εδραιωμένο σύνδρομο ή που χρειάζεται περεταίρω παρακολούθηση για να χαρακτηριστεί.

είναι μια διαδικασία δυναμική, ένα πρώτο βήμα για την αποσαφήνιση της αιτιολογίας και παθοφυσιολογίας της υποκείμενης νόσου. Ασθενείς με μεμονωμένο τρόπο μπορεί να αναπτύξουν πρόσθετα διαγνωστικά σημεία κατά την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου τους, οπότε η ταξινόμηση του Άξονα 1 για έναν ασθενή μπορεί να αλλιάξει. Για παράδειγμα, ασθενής με μεμονωμένο τρόπο στα άνω άκρα άμφω, μπορεί να αναπτύξει δυστονία ή βραδυκίνησια, οδηγώντας σε μια διαφορετική ταξινόμηση του άξονα 1 και 2. Έτσι, η σημασία της μελλοντικής παρακολούθησης και επανεξέτασης στην αξιολόγηση των συνδρόμων του άξονα 1 είναι απαραίτητη.

Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι ένα σύνδρομο μπορεί να έχει πολλαπλές αιτιολογίες και οποιαδήποτε από αυτές τις αιτιολογίες μπορεί να προκαλέσει πολλαπλά σύνδρομα από τον Άξονα 1. Για παράδειγμα, μεμονωμένος τρόμος μπορεί να προκληθεί από τη μετάλλαξη *ANO3*, αλλά αυτή η γενετική μετάλλαξη είναι επίσης αιτία δυστονικού τρόμου⁶. Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από αυτή τη διαδικασία είναι τι πρέπει να κάνουμε με έναν ασθενή με μακροχρόνιο σύνδρομο τρόμου όταν αναπτύσσει πρόσθετα διαγνωστικά σημεία. Για παράδειγμα, ένας ασθενής μπορεί να έχει IT επί δεκαετίες και στην πορεία να αναπτύξει δυστονία. Οι συγγραφείς της ταξινόμησης συνιστούν την αναταξινόμηση αυτών των ασθενών σε δυστονικό τρόπο με προηγούμενη διάγνωση IT.

5. Τι αλλιάζει με την νέα ταξινόμηση για τον IT και IT-plus?

5.1. Βασικές αλλαγές και πλεονεκτήματα των νέων ορισμών

Ο ιδιοπαθής τρόμος καθορίζεται με πιο συγκεκριμένα και αυστηρά κριτήρια (Πίνακας 2), με σκοπό την φαινομενολογική ομοιομορφία στην διάγνωση, που κατά την άποψη των συγγραφέων της ταξινόμησης, θα καταστήσει εφικτές μελέτες για την ανακάλυψη αιτιολογιών του συνδρόμου.

Καταρχάς, ορίστηκε ως ένα σύνδρομο με πολλαπλές πιθανές υποκείμενες αιτιολογίες και όχι ως νοσολογική οντότητα.

Δεύτερον, ορίστηκε ως ένα σύνδρομο μεμονωμένου (isolated) τρόμου. Δηλαδή, δεν επιτρέπονται άλλα κλινικά σημεία που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ως πιθανά σε ασθενή με IT, όπως ήπια νοητική έκπτωση, ήπια παρεγκεφαλιδική αταξία, ήπιος παρκινσονισμός και ήπια δυστονία. Ως προς τον ορισμό αυτών των ήπιων κλινικών σημείων («soft signs») και ως προς το αν πραγματικά αυτά ανήκουν στην κλινική οντότητα IT, δεν υπήρξε συναίνεση μεταξύ των μελών της ομάδας που προτείνουν την νέα ταξινόμηση. Θεωρήθηκε ότι ακριβώς τέτοιες αμφισημίες και παραδοχές είναι μια πηγή διαγνωστικής σύγχυσης και αιτιολογικής ετερογένειας στο σύνδρομο IT. Στην κλινική πρακτική, η ερμηνεία των ήπιων κλινικών σημείων («soft signs») είναι υποκειμενική και εναπόκειται στον ερευνητή να την καθορίσει. Ως εκ τούτου προτάθηκε αυτές οι περιπτώσεις να ταξινομούνται ως IT-plus. Αυτοί οι ορισμοί των IT και IT-plus εξασφαλίζουν επομένως ότι στον ορισμό του IT δεν θα περιλαμβάνονται πια άλλα κλινικά ευρήματα, ούτε «soft signs» και έτσι ο IT θα αποτελεί ένα σύνδρομο μεμονωμένου (isolated) τρόμου.

Τρίτον, ο προτεινόμενος ορισμός του IT απαιτεί τουλάχιστον ένα τριετές ιστορικό τρόμου. Μολονότι η επιλογή των τριών ετών ύπαρξης του ιστορικού είναι αυθαίρετη και δεν βασίζεται σε τεκμηριωμένες μελέτες, ο λόγος που αποφασίστηκε είναι για την μείωση των πιθανοτήτων, ο τρόμος να είναι αρχικό σύμπτωμα μιας άλλης νόσου που θα εξελιχθεί στην πορεία (π.χ. δυστονίας, παρκινσονισμού ή αταξίας). Ακόμη και με αυτή τη διασφάλιση, οι ασθενείς με IT μπορεί τελικά να αναπτύξουν και άλλα σημεία σε βάθος ετών, με άλλα λόγια, το IT είναι ένα σύνδρομο που μπορεί να εξελιχθεί σε άλλο σύνδρομο τρόμου στην πορεία. Ο τρόμος διάρκειας μικρότερης των 3 ετών, που κατά τα λοιπά πληροί τα κριτήρια για IT, θα πρέπει να επισημαίνεται κατά την περίοδο παρατήρησης ως «αόριστος τρόμος».

Τέταρτον, παρέχονται σημαντικά κριτήρια αποκλεισμού για τη διάγνωση ενός συνδρόμου IT, όπως ο μεμονωμένος τρόμος κεφαλής και φωνής, οι task-specific τρόμοι, τρόμοι δηλαδή σχετιζόμενοι με συγκεκριμένη ενέργεια, όπως ο τρόμος γραφής και ο ορθοστατικός τρόμος.

Εάν διαπιστωθεί μια αιτιολογία για ασθενείς ή μια ομάδα ασθενών με το σύνδρομο IT (π.χ. ένα νέο γονίδιο), η διάγνωση θα είναι η ειδική ασθένεια ή αιτιολογία του Άξονα 2, αντικαθιστώντας τη λιγότερο ειδική συνδρομική διάγνωση ή ταξινόμηση. Ωστόσο, το σύνδρομο με βάση τον Άξονα 1, παραμένει IT. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με IT θα μπορούσε να διαγνωστεί με κληρονομική δυστονία, αταξία ή παρκινσονισμό. Ο ασθενής λοιπόν θα έχει για παράδειγμα DYT1 που παρουσιάζεται με σύνδρομο IT αρχικά και μπορεί να εξελιχθεί σε άλλο σύνδρομο όσο εξελίσσεται η νόσος με βάση τον Άξονα 1, για παράδειγμα δυστονικό τρόπομο. Αυτή η προσέγγιση συμβαδίζει με τη γενική έννοια της διπλής ταξινόμησης σε συνθετικούς και αιτιολογικούς άξονες.

5.2. Κριτική για τον νέο ορισμό του IT και IT-plus: προβλήματα

Η προτεινόμενη ονοματολογία έχει ήδη λάβει έντονη κριτική⁷⁻¹⁰. Μια μελέτη ανέφερε ότι με τη χρήση της προτεινόμενης ονοματολογίας, 110 (83%) εκ των 133 ασθενών με IT θα έπρεπε να αναταξινομηθεί ως IT-plus λόγω της παρουσίας νευρολογικών σημείων εκτός από τρόπομο. 97 (88%) από τους 110 ασθενείς (18%) είχαν ήπια παρεγκεφαλιδική αταξία, 14 (13%) είχαν εξασθένιση μνήμης, και πέντε (5%) είχαν δυστονία¹¹. Σε άλλη μελέτη 99 (39%) εκ των 252 ασθενών με IT θα πρέπει επίσης να αλληλάξουν σε IT-plus για παρόμοιους λόγους¹⁰.

Η κριτική αφορά το γεγονός ότι στην πραγματικότητα, ο IT είναι μια ετερογενής κατάσταση ούτως ή άλλως και ότι η εισαγωγή ενός δεύτερου όρου δεν φαίνεται απαραίτητη, καθώς μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, καθώς ο IT εξελίσσεται μέσα σε χρόνια μπορεί οι ασθενείς να εμφανίζουν συχνά επιδείνωση του τρόμου, διάδοση σε άλλες περιοχές, και επιπλέον κλινικά σημεία, και η αναθεώρηση πρέπει να είναι μια διαρκής κατάσταση χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα αλλαγή στην διάγνωση. Σημαντικό σημείο αμφισβήτησης αποτελεί το γεγονός, ότι είναι αδύνατον να οριστούν επακριβώς τα ήπια κλινικά σημεία και αυτό αφήνει χώρο για μια υποκειμενικότητα στην διάγνωση του ασθενούς¹².

Τέλος, κατά την άποψη των παρόντων συγγραφέων, που παρίσταντο στην πενταετή αυτή διαδικασία της αναθεώρησης της ταξινόμησης, δεν υπάρχει καμία ένδειξη (τουναντίον είναι αυθαίρετη η παραδοχή) ότι η εξαντλητική φαινοτυπική περιγραφή με σκοπό την δημιουργία φαινοτυπικά όμοιων πληθυσμών θα οδηγήσει στην ανεύρεση νέων αιτιών. Κυρίως γιατί

προφανώς δεν υπάρχει αντιστοιχία φαινότυπου-αιτιολογίας σχεδόν σε καμία νόσο που οδηγεί σε κινητικές διαταραχές. Αντίθετα, η αναζήτηση κοινών υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών είναι αυτή που απαιτείται και η νέα ταξινόμηση δεν βοηθά ιδιαίτερα σε αυτή την κατεύθυνση. Έτσι, ο όρος IT-plus θα πρέπει να προσληφθεί ως ένας προσωρινός όρος, και να προσεγγίζεται με προσοχή και διάθεση αναθεώρησης υπό το πρίσμα νέων ανακαλύψεων.

6. Τί αλληλάζει για τον δυστονικό τρόπομο με την νέα ταξινόμηση

Οι όροι δυστονικός τρόμος, τρόμος σχετιζόμενος με δυστονία και IT στον ορισμό του οποίου επιτρεπόταν η ύπαρξη ήπιας δυστονίας, αποτελούσαν ασαφείς ορισμούς και έναν από τους λόγους που αποφασίστηκε η αναθεώρηση της προηγούμενης ταξινόμησης. Ο τρόμος που εμφανίζεται σε ένα μέρος του σώματος που πάσχει από δυστονία, θεωρείται ότι είναι ένα κομμάτι της δυστονίας και ονομάστηκε δυστονικός τρόμος ακριβώς όπως στα κριτήρια του 1998 και παρέμεινε αμετάβλητος. Επιπλέον, τρόμος σε μέρη του σώματος που δεν έχουν δυστονία σε ασθενείς με δυστονία, καλείται τρόμος που σχετίζεται με δυστονία, όπως στην προηγούμενη ταξινόμηση. Ωστε η μόνη διαφορά σε σχέση με την προηγούμενη ταξινόμηση, είναι ότι ο IT εάν εμφανίζει ήπια δυστονία, ονομάζεται IT-plus. Ως εκ τούτου, δεν υπήρξαν ουσιαστικές διαφορές σε αυτή την κατηγορία.

7. Συμπεράσματα

Η νέα ταξινόμηση των συνδρόμων του τρόμου είχε ως εφιαλήτριο την αδιαμφισβήτητη ανάγκη να αναθεωρηθεί η προηγούμενη κατάταξη του 1998. Πράγματι, η τεκμηριωμένη γνώση των τελευταίων ετών κατέστησε σαφές, ότι η κλινική και αιτιολογική ποικιλομορφία του IT και των μεμονωμένων τρόμων δεν αντικατοπτριζόταν επαρκώς στην περιγραφή τους στην κατάταξη του 1998. Ωστόσο, αυτή η ανάγκη δεν αλληλάζει το γεγονός, ότι επιχειρήθηκε μια νέα ταξινόμηση, χωρίς επαρκή διαθέσιμα τεκμήρια, για το τι πραγματικά είναι αυτά τα σύνδρομα. Αυτό το έλλειμμα γνώσης οδήγησε σε αναπόφευκτους συμβιβασμούς στην νέα ταξινόμηση (π.χ. IT-plus χωρίς ακριβή ορισμό των «soft signs», αυθαίρετος ορισμός του IT, διατήρηση του όρου «τρόμος σχετιζόμενος με δυστονία»), που εν μέρει ανακυκλώνουν τα προβλήματα της προηγούμενης ταξινόμησης, ενώ η συμβολή τους στην λύση των αναπάντητων ερωτημάτων παραμένει αμφίβολη. Σίγουρα, ωστόσο, η νέα κατάταξη αναδεικνύει τις ελλείψεις μας στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών των εκάστοτε συνδρόμων του τρόμου. Το κατά πόσο θα φανεί χρήσιμη και στην απάντηση κάποιων από τα αναπάντητα ερωτήματά μας, θα φανεί σε μελλοντικές μελέτες που θα την χρησιμοποιήσουν. Εναλλακτικά, βιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε άλλοτε άλλο

φαινότυπο, θα αναδείξουν πιθανώς μια πραγματιστική προσέγγιση σε αυτά τα σύνδρομα και θα καταστήσουν αυτές τις φαινοτυπικές ταξινομήσεις μη χρήσιμες πλέον, όπως πολλές φορές στο παρελθόν.

Βιβλιογραφία

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M et al. Consensus statement on the classification of tremors. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee*. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3):2-23.
3. Elble R, Deuschl G. Milestones in tremor research. *Mov Disord* 2011;26:1096-1105.
4. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009; 66: 1202-1208.
5. Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor-some controversial aspects. *Mov Disord* 2011;26:18-23.
6. Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, Schneider SA, Kägi G, Sheerin UM, Rubio-Agusti I, Batla A, Houlden H, Wood NW, Bhatia KP. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. *Mov Disord*. 2014;29:928-34.
7. Louis ED. Essential tremor: “plus” or “minus”. Perhaps now is the time to adopt the term “the essential tremors”. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 56: 111-12.
8. Prasad S, Pal PK. Reclassifying essential tremor: implications for the future of past research. *Mov Disord* 2019; 34: 437.
9. Albanese A. Classifying tremor: language matters. *Mov Disord* 2018; 33: 3-4.
10. Fasano A, Lang AE, Espay AJ. What is “essential” about essential tremor? A diagnostic placeholder. *Mov Disord* 2018; 33: 58-61.
11. Rajalingam R BD, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 56: 109-10.
12. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol* 2020 Mar;19(3):266-270.

Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΤΟΝΙΩΝ

Ηρώ Μπούρα, Κλεάνθη Σπανάκη

Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Περίληψη

Η κλινική εξέταση και η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή με δυστονία αποτελεί πρόκληση για τον νευρολόγο. Για το λόγο αυτό, πολυάριθμες προσπάθειες οργάνωσης της φαινομενολογίας και της νοσολογίας της δυστονίας σε ένα πρακτικό και χρήσιμο σύστημα ταξινόμησης έχουν δημοσιευθεί. Το 2013, ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών προτάθηκε, το οποίο φιλοδοξεί να διορθώσει τις αδυναμίες των παλαιότερων. Η βάση αυτού του αναθεωρημένου συστήματος ταξινόμησης εξακολουθεί να στηρίζεται στη φαινομενολογία της δυστονίας, δίνοντας, ωστόσο, βάρος στην επίτευξη μίας συνδρομικής προσέγγισης για την καθοδήγηση της διάγνωσης. Η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση της αιτιολογικής βάσης της δυστονίας, λόγω των σημαντικών εξελίξεων στον τομέα της νευροαπεικόνισης, της παθολογοανατομίας και της γενετικής, επέβαλλαν την αναβάθμιση του συστήματος ταξινόμησής της, με την προσάρτηση του αιτιολογικού άξονα στον κλινικό, ώστε να κατευθυνθεί διαγνωστικά ο κλινικός ιατρός και να χρησιμοποιεί κοινούς όρους με τον ερευνητή. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια προσπάθεια παρουσίασης της νέου συστήματος ταξινόμησης της δυστονίας και της κριτικής που αυτό έχει δεχθεί.

Λέξεις ευρητηρίου: δυστονία, ταξινόμηση, ορισμός, κινητικές διαταραχές

THE NEW CLASSIFICATION OF DYSTONIA

Iro Boura, Cleanthe Spanaki

University Hospital of Heraklion, Neurology Department

Abstract

Clinical examination and diagnostic approach of the patient who suffers from dystonia remains a challenge. In the past, numerous efforts have been made until currently to organize the phenomenology and nosology of dystonia in a practical and useful way. In 2013, a new classification system was suggested by the Movement Disorders Society as an attempt to address weaknesses of previous systems. This updated scheme was still based on the phenomenology of dystonia, emphasizing, however, a more syndromic approach to guide diagnosis. Due to the growing understanding of the underlying mechanisms of dystonia using neuroimaging methods, pathology and genetics, an etiological axis was introduced to this new system in addition to the classic clinical one, in order to the diagnostic approach and provide a common language between clinicians and researchers. Here we present the latest classification system of dystonia, along with the criticism it has received.

Key words: dystonia, classification, definition, movement disorders

Εισαγωγή

Δυστονία είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα κινητικό φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη σύσπαση κάποιων ομάδων μυών, με αποτέλεσμα αφύσικες στάσεις ή παθολογικές κινήσεις [1]. Ταυτόχρονα, όμως, χρησιμοποιείται και για την περιγραφή μιας ετερογενούς οικογένειας νοσημάτων, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί το συγκεκριμένο κινητικό φαινόμενο.

Οι πρώτες απόπειρες περιγραφής του εν λόγω κινητικού φαινομένου χρονολογούνται από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα, με τον όρο «δυστονία» να χρησιμοποιείται για πρώτη φορά το 1911 από τον Oppenheim [2]. Στα χρόνια που ακολούθησαν, η καλύτερη κατανόηση των κλινικών εκδηλώσεων και της αιτιολογίας της δυστονίας οδήγησε σε πολλαπλές τροποποιήσεις, τόσο της περιγραφής των διαφορετικών μορφών δυστονίας, όσο και του τρόπου οργάνωσης της πληθώρας των νοσολογικών οντοτήτων στις οποίες αναφέρεται ο όρος [2]. Ωστόσο, η ανάγκη δημιουργίας ενός ενιαία αποδεκτού ορισμού και ενός συστήματος ταξινόμησης που θα αποτελούσε οδηγό ορθής διαγνωστικής προσέλασης, πρόγνωσης και θεραπειάς και ταυτόχρονα θα συμπεριελάμβανε υποκείμενους αιτιολογικούς μηχανισμούς, παρέμενε επιτακτική.

Το 2013, υπό την καθοδήγηση μιας επιτροπής εξειδικευμένων ερευνητών (Consensus Committee) της Movement Disorders Society (MDS), ο ορισμός της δυστονίας διαμορφώθηκε ως εξής:

«Η δυστονία είναι ένα υπερκινητικό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, εμμένουσες ή διαλείπουσες, που μπορεί να προκαλούν παθολογικές, συχνά επαναλαμβανόμενες, κινήσεις ή στάσεις ή και τα δύο». Οι δυστονικές κινήσεις και στάσεις χαρακτηρίζονται από στερεοτυπία, καθώς ακολουθούν ένα συγκεκριμένο μοτίβο, έχουν στροφικό χαρακτήρα, και μπορεί να είναι τρομώδεις. Η δυστονία, ειδικά στην αρχική της εκδήλωση, εκλύεται ή επιδεινώνεται με τις εκούσιες κινήσεις και μπορεί να συνοδεύεται από επέκταση της ενεργοποίησης μυών και σε ομάδες που φυσιολογικά δε χρειάζεται να συμμετέχουν στην κίνηση (overflow muscle activation) [3].

Φαινομενολογία δυστονιών

Η διάγνωση της δυστονίας είναι κατά βάση κλινική [4-6]. Αναγνωρίζεται σχετικά εύκολα, εφόσον εκδηλώνεται με την τυπική της μορφή. Ωστόσο, ήπιες εκδηλώσεις μπορεί να διαφύγουν της προσοχής, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση [7-9]. Η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια της δυστονίας και η παρουσία καταστάσεων που τη μιμούνται (ψευδοδυστονίες) (Πίνακας 1), επιτείνουν περαιτέρω το πρόβλημα [10]. Η πραγματική δυστονία συνοδεύεται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που δεν παρατηρούνται στις ψευδοδυστονίες, και καλό είναι να αναζητούνται κατά την κλινική εξέταση (Πίνακας 2).

Ταξινόμηση δυστονιών

Η πρώτη απόπειρα ταξινόμησης των δυστονιών έγινε το 1976 και συνίστατο στην απλοστευμένη διαφοροποίησή τους σε πρωτοπαθείς (primary), δευτεροπαθείς (secondary), και ψυχογενείς (psychological) [11]. Έκτοτε ακολούθησαν διάφορες αναθεωρήσεις, με πιο πρόσφατη αυτή του 2013 υπό την αιγίδα της MDS, η οποία και παρατίθεται στο παρόν κείμενο [3]. Η εν λόγω ταξινόμηση εξυπηρετεί διπλό σκοπό: α) τη φαινοτυπική κατηγοριοποίηση της δυστονίας, ώστε να διευκολύνει το νευρολόγο στην καθημερινή κλινική πράξη (Άξονας I), και β) την αιτιολογική της κατηγοριοποίηση, συνδέοντας έτσι την κλινική πρακτική με το πεδίο της έρευνας (Άξονας II).

Οι δύο άξονες της νέας ταξινόμησης αναλύονται σε επιμέρους βραχίονες (Πίνακας 3), και αποσκοπούν στη δόμηση μιας οργανωμένης και μεθοδικής διαγνωστικής προσέγγισης του δυστονικού ασθενή (Πίνακας 7).

A. Κλινικός άξονας

Ο κλινικός άξονας περιλαμβάνει την περιγραφή της φαινομενολογίας της δυστονίας, εστιάζοντας σε τέσσερις βασικές παραμέτρους: την ηλικία έναρξης, την τοπογραφία, τη σχέση της με το χρόνο, και τις συνοδές εκδηλώσεις.

Πίνακας 1. Παραδείγματα ψευδοδυστονιών

• Απόκλιση κεφαλής (παθήσεις αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, πάρεση τροχιλιακού νεύρου, εξεργασία οπίσθιου κρανιακού βόθρου ή οπισθοφαρυγγικού χώρου)	
• Δυστονικά (τονικά) τικ	• Καμπτοκορμία, σκολήωση
• Δυσπλησία Arnold-Chiari	• Τονικές επιληπτικές κρίσεις
• Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ανθρώπου (Stiff - personsyndrome)	• Τετανία (υπασβεσταιμία, υπομαγνησισαμία, αλκάλωση)
• Νευρομυϊκές παθήσεις (νευρομυοτονία – σύνδρομο Isaac, μυοτονία, φλεγμονώδεις μυοπάθειες, νόσος εναπόθεσης γλυκογόνου)	
• Ρευματολογικές και μυοσκελετικές παθήσεις (εξάρθρωση ατλαντο-αξονικής άρθρωσης, συγκάμψεις Dupuytren)	
• Ψευδο-αθέτωση	• Σύνδρομο Sandifer
• Σύνδρομο Satoyoshi	• Συγγενές σύνδρομο Klippel-Feil

Πίνακας 2. Κινητική φαινομενολογία τυπική για τη δυστονία [3]

Εκούσια κίνηση (Voluntary action)	Η δυστονία, ιδίως στα αρχικά στάδια, εκλύεται ή επιδεινώνεται με την έναρξη μιας εκούσιας, σκόπιμης, στοχο-κατευθυνόμενης κίνησης ή κατά τη διατήρηση μιας θέσης/στάσης ενάντια στη βαρύτητα.
Δυστονικός τρόμος (Dystonic tremor)	Πρόκειται μια ταλαντωτική, ρυθμική, αν και συχνά ασυνεχή και ακανόνιστη, στερεότυπη κίνηση, η οποία παράγεται από τη σύσπαση των δυστονικών μυών, και συχνά επιτείνεται από την προσπάθεια που κάνει ο ασθενής να διατηρήσει της βασική (φυσιολογική) στάση. Ο δυστονικός τρόμος μπορεί να μην υφεθεί πλήρως στο σημείο μηδέν, δηλαδή στη θέση εκείνη στην οποία ο ασθενής επιτρέπει στην αφύσικη δυστονική κατάσταση να εκδηλωθεί πλήρως, χωρίς να την εμποδίζει με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ή αισθητικά τρικ. Ο δυστονικός τρόμος ενίοτε δύσκολα διακρίνεται από τον ιδιοπαθή τρόπο (essential-type tremor).
Κινητική Υπερενεργοποίηση (Υπερχείλιση) (Overflow)	Το φαινόμενο αυτό, που είναι χαρακτηριστικό της δυστονία, συνίσταται στην μη ηθελημένη επέκταση της ενεργοποίησης μυών σε ανατομικά διαφορετικές περιοχές από αυτές με δυστονία, οι οποίες δε χρειάζονται για τη συγκεκριμένη κίνηση που πραγματοποιείται. Συνήθως παρατηρούνται στην κορύφωση της δυστονικής κίνησης ή στάσης.
Δυστονία κατόπτρου (Mirror dystonia)	Η κατοπτρική δυστονία είναι μία κίνηση ή στάση, με παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά της βασικής δυστονικής κίνησης ή στάσης που εμφανίζεται στη μία πλευρά του σώματος όταν πραγματοποιούνται κινήσεις στην αντίθετη πλευρά. Συνήθως εκδηλώνεται στη βαρύτερα προσβεβλημένη πλευρά του ασθενή κατά την επιτέλεση μίας κίνησης ή δραστηριότητας αντίπλευρα.
Κινήσεις αντιπερισπασμού ή αισθητικά τεχνάσματα και τρικ (Alleviating maneuvers, sensory tricks or gestes antagonists)	Πρόκειται για εκούσιες κινήσεις, οι οποίες υιοθετούνται ηθελημένα από τον ασθενή, καθώς βελτιώνουν την αφύσικη δυστονική στάση ή ανακουφίζουν την δυστονική κίνηση. Συνήθως πρόκειται για απλές κινήσεις που εφαρμόζονται ή αφορούν στην περιοχή του σώματος που έχει προσβληθεί από τη δυστονία, χωρίς όμως να αντιτίθενται βίαια σε αυτή.

Πίνακας 3. Σύστημα Ταξινόμησης Δυστονιών

Α) Κλινικός άξονας (Άξονας I)	1) Ηλικία έναρξης
	2) Ανατομική τοπογραφία
	3) Χρονικό πρότυπο
	4) Συνοδές εκδηλώσεις
Β) Αιτιολογικός άξονας (Άξονας II)	2) Ανατομική τοπογραφία
	1) Βλάβη εντός του ΚΝΣ
	2) Πρότυπο κληρονομικότητας

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

A1. Ηλικία έναρξης

Η ταξινόμηση βάσει ηλικίας είναι ιδιαίτερα σημαντική, τόσο ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση, όσο και ως προς την πρόγνωση. Για λόγους ομοιομορφίας με άλλες νευρολογικές παθήσεις προτείνονται οι εξής ηλικιακές ομάδες:

- Βρεφική ηλικία (έως 2 ετών).
- Παιδική ηλικία (3-12 ετών).
- Εφηβεία (13-20 ετών).
- Πρώιμη ενήλικος ζωή (21-40 ετών).
- Όψιμη ενήλικος ζωή (άνω των 41 ετών).

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η δυστονία που εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο ζωής είναι πολύ πιθανό να οφείλεται σε κληρονομική μεταβολική διαταραχή με βαριά πρόγνωση [1].
- Η δυστονία που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία είναι πολύ πιθανό να έχει κάποια υποκείμενη αιτία (π.χ. γενετική) που μπορεί να ταυτοποιηθεί, ενώ συχνά εξελίσσεται από εστιακή σε γενικευμένη [3].
- Η δυστονία που εμφανίζεται μεταξύ 2-6 ετών είναι πιθανό να οφείλεται σε εγκεφαλική παράλυση, ιδίως αν προϋπάρχει αναπτυξιακή καθυστέρηση [3].
- Η δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα (Dopamine Responsive Dystonia, DRD) αναδύεται συνήθως μεταξύ 7-14 ετών [12].

- Η σποραδική εστιακή δυστονία αναδύεται συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών, με συνθέστερες μορφές την αυχενική δυστονία και το βλεφαρόσπασμο [4].
- Κατά κανόνα, οι πρώιμες έναρξης δυστονίες ξεκινούν ως εστιακές και σταδιακά γενικεύονται, ενώ οι όψιμες έναρξης δυστονίες ξεκινούν εστιακά και είτε δεν εξελίσσονται καθόλου, είτε εμφανίζουν αργή και τοπογραφικά περιορισμένη εξέλιξη [1, 10].
- Η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση συστήνεται σε όλο το ηλικιακό φάσμα, με μόνη, ίσως, εξαίρεση τις συχνές μορφές εστιακής ή τμηματικής δυστονίας με έναρξη στην όψιμη ενήλικη ζωή (π.χ. βλεφαρόσπασμος, αυχενική δυστονία, σπασμός γραφέως) όπου οι εξετάσεις, συνήθως, δε βοηθούν διαγνωστικά [1].
- Στην περίπτωση της λαρυγγικής δυστονίας συστήνεται η διενέργεια λαρυγγοσκόπησης προς αποκλεισμό δομικής βλάβης [1].
- Ο γενετικός έλεγχος συνήθως δεν έχει θέση στη διερεύνηση της εστιακής δυστονίας με έναρξη στην ενήλικη ζωή, εκτός αν κι άλλα μέλη της οικογένειας νοσούν ή αν αναγνωρίζεται συγκεκριμένος φαινότυπος που να υποσιάζει για συγκεκριμένη κληρονομούμενη νόσο [1].
- Η στοματοπρομηκική (orobulbar) δυστονία που εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή είναι σχεδόν πάντα στο πλαίσιο όψιμης δυσκινησίας σχετιζόμενης με χρήση νευροληπτικών, παρόλο που μπορεί να αποτελέσει κι εκδήλωση εγκεφαλικής βλάβης μετά από ανοξία ή να τη συναντήσουμε σε ηλικιωμένους που στερούνται της οδοντοστοιχίας τους. Στους εφήβους, όταν δεν υπάρχει ιστορικό λήψης νευροληπτικών, είναι συνήθως παθολογική για νευροακανθοκυττάρωση, αν και θα πρέπει να αποκλειστούν και η PKAN και το σύνδρομο Lesch-Nyan [6].
- Ο ασθενής με δυστονία κάτω άκρου με έναρξη στην ενήλικη ζωή θα πρέπει να διερευνηθεί απαραίτητα για γενετικό παρκινσονισμό σχετιζόμενο με την παρκίνη (π.χ. PARK2) [6].

A2. Ανατομική τοπογραφία

Η ανατομική τοπογραφία της δυστονίας είναι επίσης σημαντική για την καθοδήγηση της διάγνωσης, της πρόγνωσης, αλλιά και της θεραπείας. Όλες οι περιοχές του σώματος μπορούν να προσβληθούν από δυστονία, είτε μεμονωμένα, είτε σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Η τοπογραφία μπορεί να αλλιάξει με το χρόνο, καθώς συχνά επεκτείνεται σε αρχικά μη προσβεβλημένες περιοχές. Συμβατικά αξιολογούμε τις εξής περιοχές: την ανώτερη και κατώτερη κρανιακή περιοχή, την αυχενική περιοχή, το λάρυγγα, το κορμό, τα άνω και τα κάτω άκρα.

Ανάλογα με την τοπογραφία των δυστονικών φαινομένων προτείνονται οι εξής όροι:

- **Εστιακή δυστονία:** Μόνο μία περιοχή του σώματος προσβάλλεται.
- **Τμηματική δυστονία:** Δύο συνεχόμενες περιοχές του σώματος προσβάλλονται.
- **Πολυεστιακή δυστονία:** Δύο ή περισσότερες μη συνεχόμενες περιοχές του σώματος προσβάλλονται.
- **Γενικευμένη δυστονία:** Προσβάλλεται ο κορμός και τουλάχιστον άλλες δύο περιοχές του σώματος. Οι δυστονίες όπου εμπλέκονται τα κάτω άκρα διαχωρίζονται από αυτές που δεν εμπλέκονται.
- **Ημιδυστονία:** Προσβάλλονται περισσότερες από δύο περιοχές του σώματος, οι οποίες βρίσκονται στην ίδια πλευρά.

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η αυχενική δυστονία θεωρείται κατά σύμβαση μορφή εστιακής δυστονίας, παρόλο που συνήθως εμπλέκεται και η ωμική ζώνη [3].
- Σε περίπτωση ημιδυστονίας επιβάλλεται η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση προς αποκλεισμό ετερόπλευρης δομικής βλάβης στα βασικά γάγγλια [6].
- Σε περίπτωση γενικευμένης δυστονίας επιβάλλεται η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση. Όταν έχει έναρξη στην ενήλικη ζωή είναι πιθανό να είναι επίκτητης αρχής ή ψυχογενής [10].

A3. Χρονικό πρότυπο

Η εικόνα της δυστονίας μπορεί να εξελίσσεται με την πρόοδο της νόσου, να εμφανίζει διακύμανση από στιγμή σε στιγμή ή κατά τη διάρκεια της ημέρας, συνήθως σε συνάρτηση με τις εκούσιες κινήσεις, με αισθητικά τεχνάσματα (gestes antagonistes), αντιρροπιστικούς χειρισμούς (compensatory phenomena), με εξωτερικά ερεθίσματα, ψυχολογικές παραμέτρους ή τον κirkάδιο ρυθμό. Ειδικότερα:

- Ανάλογα με την **πορεία που ακολουθεί στο χρόνο μακροπρόθεσμα**, η δυστονία μπορεί να χαρακτηριστεί ως στατική ή προοδευτική/εξελισσόμενη.
- Ανάλογα με την ημερήσια διακύμανση **της εμφάνισης ή της έντασης των κινητικών φαινομένων (βραχυπρόθεσμα)**, μπορεί να χαρακτηριστεί ως:
 - Εμμένουσα/επίμονη (persistent): όταν εμφανίζει την ίδια κλινική εικόνα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.
 - Εκλυόμενη σε συγκεκριμένη ενέργεια (action-specific): όταν η δυστονική κίνηση εκδηλώνεται μόνο με αφορμή μια συγκεκριμένη κίνηση ή δραστηριότητα.
 - Με ημερήσια διακύμανση (diurnal fluctuations): όταν η εμφάνιση, η βαρύτητα και η φαινομενολογία της εμφανίζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας που σχετίζονται με τον κirkάδιο ρυθμό.
 - Παροξυσμική (paroxysmal): όταν εμφανίζεται με αιφνίδια αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια, τα οποία συνήθως πυροδοτούνται από κάποιο ερέθισμα,

μετά τη λήξη των οποίων ο ασθενής επιστρέφει στην πρότερη νευρολογική του κατάσταση.

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η παροξυσμική δυστονία διαφοροποιείται από την action-specific. Στην πρώτη περίπτωση το ίδιο ερέθισμα άλλοτε πυροδοτεί κι άλλοτε όχι τη δυστονία, αναλόγως των συνθηκών, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η ίδια κινητική δραστηριότητα πυροδοτεί σταθερά και προβλέψιμα τη δυστονική κίνηση. Η παροξυσμική δυστονία μπορεί να συνεχίσει να υφίσταται και μετά τη λήξη της εφαρμογής του ερεθίσματος, ενώ η action-specific σταματά με την παύση της δραστηριότητας.
- Η DRD χαρακτηριστικά εμφανίζει ημερήσια διακύμανση καθώς επιδεινώνεται τις βραδινές ώρες και μετά την άσκηση [13], ενώ βελτιώνεται κατά τον ύπνο [6].
- Η ραχδαία ή σημαντική επιδείνωση μιας δυστονίας επιβάλλει τη διενέργεια νευροαπεικόνισης.
- Ο έλεγχος με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έχει θέση κυρίως στην διαφοροδιάγνωση της παροξυσμικής δυστονίας [1].

A4. Συνοδές εκδηλώσεις

Η δυστονία μπορεί να εμφανιστεί ως μεμονωμένη εκδήλωση ή σε συνδυασμό με άλλες κινητικές διαταραχές, καθώς και με άλλες νευρολογικές ή συστηματικές εκδηλώσεις. Ειδικότερα:

- Μεμονωμένη δυστονία (isolated dystonia): Η δυστονία αποτελεί τη μόνη κινητική εκδήλωση του ασθενή (εξαιρείται ο τρόμος που μπορεί να συνυπάρχει με την δυστονία χωρίς να αλληλάζει ο ορισμός της ως μεμονωμένη).
- Συνδυασμένη δυστονία (combined dystonia): Η δυστονία συνδυάζεται με άλλες κινητικές διαταραχές, όπως μυόκλονο, παρκινσονισμό ή αταξία.
- Δυστονία που σχετίζεται με άλλες μη κινητικές νευρολογικές ή συστηματικές εκδηλώσεις: Στην κατηγορία αυτή υπάγονται περιπτώσεις συνύπαρξης της δυστονίας με άλλες κλινικές εκδηλώσεις είτε από το νευρικό σύστημα είτε από άλλα συστήματα (π.χ. σπαστικότητα, επιληψία, γνωστική έκπτωση, κώφωση, διαταραχή αισθητικότητας, δυσαυτονομία).

Κλινικές παρατηρήσεις

- Στις συνδυασμένες μορφές, η δυστονία δεν είναι απαραίτητα η κυρίαρχη κινητική εκδήλωση, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στη δυστονία άκρου ποδός στη νεανική νόσο Parkinson που σχετίζεται με την παρκίνη.
- Η DRD υπάγεται συνήθως στην κατηγορία των συνδυασμένων δυστονιών, καθώς συχνά συνδυάζεται με παρκινσονισμό [14]. Διαφοροποιείται, ωστόσο, από την πρώιμη έναρξης νόσο του Parkinson. Η απεικόνιση με DaTSCAN είναι φυσιολογική στην

πρώτη περίπτωση και παθολογική στη δεύτερη. Ωστόσο, ο γενετικός έλεγχος παραμένει σημαντικός για τη συμβουλευτική του ασθενή, αφού καταστάσεις όπως η εγκεφαλική παράλυση, η κληρονομική σπαστική παραπληγία, η πτώση άκρου ποδός και η ψυχογενής διαταραχή επίσης περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση στα αρχικά στάδια της DRD.

- Σε περίπτωση συνύπαρξης της δυστονίας με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, συστήνεται η διενέργεια νευροαπεικόνισης.
- Η **νευροαπεικόνιση επιλογής** είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, όπου θα περιλαμβάνονται και ακολούθιες ευαίσθητες στην εναπόθεση μετάλλων π.χ. σιδήρου. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι πιο ευαίσθητη στην αναγνώριση ελασβετώσεων στα βασικά γάγγλια ή αλλού [15].
- Ο **βασικός εργαστηριακός έλεγχος** των συνδυασμένων δυστονιών περιλαμβάνει α) αιματολογικό έλεγχο, β) επίχρισμα περιφερικού αίματος (διερεύνηση για ακανθοκυττάρωση), γ) έλεγχο νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, δ) έλεγχο επιπέδων σιδήρου, μαγγάνιου και ασβεστίου, ε) έλεγχο παραθυροειδικής λειτουργίας, στ) έλεγχο ουρικού οξέος [15].
- Η πιθανότητα της νόσου Wilson θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη στον ασθενή με συνδυασμένη (και όχι μόνο) δυστονία (επίπεδα χαλκού στον ορό και στα ούρα, σερουλοπλασμίνη, οφθαλμολογικός έλεγχος) [15].
- Ο έλεγχος με ηλεκτρομυογράφημα είναι σημαντικός όταν υπάρχει υποψία για υποκείμενο νευρομυϊκό νόσημα που μιμείται δυστονία, όπως η μυοτονία [1]. Επίσης, στον ασθενή με προοδευτική δυστονία, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με αισθητική νευρογραφία και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά, μπορεί να αποκαλύψει διαταραχή της αισθητικότητας και άρα να προσανατολίσει προς συγκεκριμένα σύνδρομα [15].
- Είναι σημαντική η αναζήτηση οφθαλμολογικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με δυστονία (π.χ. διαταραχές του οπτικού νεύρου, του αμφιβληστροειδούς, ή του κερατοειδούς, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία κ.ά.), καθώς μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση σε συγκεκριμένες διαταραχές όπως π.χ. δακτύλιος Kayser-Fleischer στη νόσο Wilson [15].

A5. Εκτίμηση ασθενών με μεμονωμένη ή συνδυασμένη δυστονία: η συνδρομική προσέγγιση

Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης του ασθενή ως προς τους προαναφερθέντες τέσσερις βραχίονες, το τελευταίο βήμα, στην ταξινόμηση του ασθενή με δυστονία στον κλινικό άξονα, αποτελεί η αναγνώριση ενός πιθανού δυστονικού συνδρόμου. Οι Balint και Bhatia [14] πρότειναν ένα αλγόριθμο συνδρομικής διάγνωσης πατώντας στα βήματα της προαναφερθείσας ταξινόμησης της MDS.

Ένα σύνδρομο αποτελεί ένα σύνολο κλινικών συμπτωμάτων και σημείων που τείνουν να εμφανίζονται σε συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες. Ένα σύνδρομο μπορεί να παραπέμπει σε μία συγκεκριμένη νόσο, συχνότερα όμως συνδέεται με πολλαπλά αίτια. Σκοπός της αναγνώρισης ενός συνδρόμου είναι να κατευθύνει τη διερεύνηση προς συγκεκριμένες κατηγορίες νοσημάτων και να περιορίσει σημαντικά τη διαφορική διαγνωστική.

Συνοψίζοντας, ο κλινικός πρέπει να ακολουθήσει τα εξής βήματα κατά τη διαγνωστική προσπάθεια ενός ασθενή:

1. Αναζήτηση της τυπικής φαινομενολογίας της δυστονίας – επιβεβαίωση της παρουσίας δυστονίας και αποκλεισμός ψευδοδυστονιών.
2. Περιγραφή της τοπογραφίας της δυστονίας.
3. Καθορισμός χρονικών παραμέτρων των συμπτωμάτων (ηλικία έναρξης, εξέλιξη, διακύμανση).
4. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης άλλης κινητικής διαταραχής (διάκριση μεταξύ μεμονωμένης ή συνδυασμένης δυστονίας):
 - Εάν ναι, καθορισμός επικρατούσας κινητικής διαταραχής (για παράδειγμα, η διαφορική διάγνωση της ήπιας δυστονίας με έκδηλη σπαστικότητα είναι σημαντικά πιο περιορισμένη από τη σημαντική δυστονία με ήπια πυραμιδική προσβολή [15]).
5. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης άλλων νευρολογικών μη κινητικών συμπτωμάτων ή σημείων.
6. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης συστηματικών εκδηλώσεων.
7. Αναγνώριση ενός δυστονικού προτύπου που μπορεί να μας προσανατολίσει σε συγκεκριμένες διαγνώσεις.

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν μερικά χαρακτηριστικά συνδρομικά πρότυπα, τα οποία καλό είναι να τα αναγνωρίσουμε στο στάδιο αυτό, καθώς μας κατευθύνουν προς συγκεκριμένες διαγνώσεις.

Γενικευμένες μεμονωμένες δυστονίες πρώιμης έναρξης: Οι δυστονίες της παιδικής ηλικίας εμφανίζονται συχνά με εστιακή έναρξη από ένα άκρο και εξελίσσονται σε γενικευμένες, ενίοτε μάλιστα ταχέως. Τυπικές δυστονίες αυτού του τύπου είναι οι δυστονίες που σχετίζονται με μεταλλάξεις των γονιδίων της Torsin A (παλιά DYT1) και της THAP1 (παλιά DYT6). Η αναγνώριση ενός τέτοιου προτύπου, οφείλει να μας προσανατολίζει κατ' αρχήν προς την ανάγκη γενετικού ελέγχου για τον αποκλεισμό των δυστονιών αυτών.

Εστιακές ή τμηματικές μεμονωμένες δυστονίες με έναρξη στην ενήλικη ζωή: Τα συνήθη δυστονικά πρότυπα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν το βρεφαρόσπασμο, την αυχενική δυστονία και το σπασμό γραφέως. Τα σύνδρομα αυτά είναι συνήθως σποραδικά, παραμένουν εστιακά ή εξελίσσονται σε τμηματικά, χωρίς να γενικεύονται ποτέ. Η αιτία τους, κατά κανόνα, δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί. Οπότε δεν χρήζουν νευροαπεικόνισης ή εκτενούς εργαστηριακού και γενετικού ελέγχου.

Οτιδήποτε αποκλίνει από τα παραπάνω πρότυπα, π.χ. γενικευμένη μεμονωμένη δυστονία στην ενήλικη ζωή ή εστιακή μεμονωμένη δυστονία που δεν εξελίσσεται σε παιδική ηλικία, ή συνδυασμένη δυστονία οποιουδήποτε τύπου, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Πίνακας 4). Το βασικότερο στη διερεύνηση τέτοιων ασθενών, είναι να αποκλεισθούν, κατά προτεραιότητα, νοσήματα δυνητικά θεραπεύσιμα, όπως η νόσος Wilson, η δυστονία που απαντά στην ντοπαμίνη, μεταβολικά νοσήματα, όπως η νόσος Niemann Pick τύπου C κ.ά.

B. Αιτιολογικός άξονας

Ο δεύτερος κύριος άξονας αφορά την αιτιολογία. Καθώς η αιτιολογία των δυστονικών νοσημάτων διαρκώς αλληλάζει με την πρόοδο της έρευνας, ο άξονας αυτός αναμένεται να τροποποιηθεί πολλές φορές στο μέλλον. Επί του παρόντος δύο είναι τα βασικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν την κατηγοριοποίηση σε αυτόν τον άξονα. Η αναγνώριση υποκείμενης δομικής βλάβης (είτε σε απεικόνιση είτε σε παθολογοανατομική εξέταση) και η τεκμηρίωση γενετικής βάσης.

B1. Παθολογία του νευρικού συστήματος

Ανάλογα με την παρουσία ή όχι αναγνωρίσιμης υποκείμενης δομικής παθολογίας σε μικροσκοπικό (παθολογοανατομική εξέταση) ή μακροσκοπικό επίπεδο (νευροαπεικόνιση), οι δυστονίες ταξινομούνται στις εξής ομάδες:

- Δυστονία επί εδάφους εξελισσόμενης εκφύλισης νευρικών κυττάρων ή εγκεφαλικών δομών.
- Δυστονία επί εδάφους μη εξελισσόμενης δομικής βλάβης του νευρικού συστήματος (συγγενούς ή επίκτητης), π.χ. νευροαναπτυξιακές διαταραχές ή επίκτητες δομικές βλάβες.
- Δυστονία χωρίς ένδειξη υποκείμενης εκφύλισης ή δομικής βλάβης. Παρόλο που σε αυτή την κατηγορία δε διαπιστώνονται υποκείμενες βλάβες με τις τρέχουσες διαγνωστικές μεθόδους, αυτό δε σημαίνει ότι δεν υφίστανται.

Κλινικές παρατηρήσεις

Οι εκφυλιστικές νόσοι που προσβάλλουν κυρίως τη φαίδια ουσία είναι πιθανότερο να προκαλέσουν δυστονία που συνυπάρχει με φλοιικά φαινόμενα, όπως η άνοια και η επιληψία. Οι εκφυλιστικές νόσοι που στοχεύουν πρωτίστως στη λευκή ουσία (ηυκοεγκεφαλοπάθειες) είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν δυστονία σε συνδυασμό με σπαστικότητα ή αταξία [15].

B2. Κληρονομικότητα

Σύμφωνα με την παρουσία ή όχι υπεύθυνου γενετικού παράγοντα ή σαφούς επίκτητης αιτίας, οι δυστονίες ταξινομούνται ως εξής:

Πίνακας 4. Δυστονικά σύνδρομα [15]*

Μεμονωμένα δυστονικά πρότυπα που χρήζουν εκτενούς διερεύνησης, καθώς ενδέχεται να εξελιχτούν σε συνδυασμένα δυστονικά σύνδρομα ή νευροεκφυλιστικές παθήσεις με δυστονικές εκδηλώσεις		
Κρανιακή δυστονία σε νεαρούς ενήλικες και παιδιά	Δυστονία κάτω άκρων με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Non-task specific δυστονία άκρου με έναρξη στην ενήλικη ζωή
Κορμική δυστονία	Γενικευμένη δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Ημιδυστονία
Συνδυασμένη δυστονία		
Δυστονία ± παρκινσονισμός με έναρξη στη βρεφική ή παιδική ηλικία	Δυστονία ± παρκινσονισμός με έναρξη στην εφηβεία ή ενήλικη ζωή	Δυστονία και παρκινσονισμός σε ηλικιωμένους ενήλικες
Δυστονία με χορεία	Δυστονία με παρεγκεφαλιδική αταξία	Δυστονία με μυόκλονο
Δυστονία ως μέρος παροξυσμικής δυσκινησίας	Δυστονία με σπαστικότητα (±παρκινσονισμός)	Δυστονία με τικ
Δυστονία με νευρολογικές εκδηλώσεις		
Δυστονία – κώφωση	Δυστονία με οφθαλμολογικές δ/χές	Δυστονία με περιφερική νευροπάθεια
Δυστονία με προοδευτική άνοια		
Δυστονία με συστηματικές εκδηλώσεις		
Δυστονία με ενδοκρινολογικές δ/χές	Δυστονία με αιματολογικές δ/χές	Δυστονία με δ/χές συμπαγών οργάνων π.χ ηπατοσπληνομεγαλία
Δυστονικά σύνδρομα με νευροαπεικονιστικά ευρήματα		
Δυστονία με ευρήματα εναπόθεσης σιδήρου σε MRI εγκεφάλου	Δυστονία με βλάβες στα βασικά γάγγλια	Δυστονία με επασβεστώσεις στα βασικά γάγγλια
Προοδευτική δυστονία με φυσιολογική MRI εγκεφάλου ή γενικευμένη ατροφία		Δυστονία με λευκοεγκεφαλοπάθεια

MRI: Μαγνητική Τομογραφία.

* Χρήσιμες εκτενείς λίστες των παθήσεων που ανήκουν σε κάθε μία από τις κατηγορίες δυστονικών νοσημάτων που αναφέρονται στον πίνακα θα βρείτε στην:ελεύθερης πρόσβασης ανασκόπηση των Fung et al. 2013 [15].
Βλέπε σχετικό link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893445/>.

Πίνακας 5. Κληρονομικές δυστονίες [3, 10]

Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα
DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, αιφνίδιας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12), neuroferritinopathy (NBIA3), dentatorubral-pallidoluysian atrophy, νόσος Huntington, SCA3, SCA2, SCA6, SCA17, νόσος Fahr κ.ά.
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
Νόσος Wilson, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2), οικογενής νόσος Parkinson (parkin), μεταβολικές διαταραχές, νευροακανθοκυττάρωση, αταξία-τηλαγγειεκτασίακ.ά.
Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα
Δυστονία Lubag, σύνδρομο Lesch-Nyhan, σύνδρομο Mohr-Tranebjaerg, σύνδρομο του Rett, νόσος Pelizaeus-Merzbacher
Μιτοχονδριακές δυστονίες
Σύνδρομο Leigh, οπτική ατροφία Leber, MELAS, MERRF

- Κληρονομούμενες δυστονίες (Πίνακας 5), εφόσον έχει βρεθεί η γενετική τους αιτιολογία.
- Επίκτητες δυστονίες (Πίνακας 6), εφόσον έχει τεκμηριωθεί υποκείμενη δομική βλάβη ή άλλη αιτιολογία.
- Ιδιοπαθείς δυστονίες (άγνωστη αιτιολογία). Οι ιδιοπαθείς δυστονίες χωρίζονται σε σποραδικές και οικογενείς με βάση την παρουσία ή απουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι περισσότερες συνήθεις εστιακές

Πίνακας 6. Επίκτητες δυστονίες [3, 10]

Περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη
Εγκεφαλική παράλυση, όψιμης έναρξης δυστονία
Λοιμώξεις
Εγκεφαλίτιδα, υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα, HIV, φυματίωση, σύφιλη, απόστημα
Φάρμακα
Λεβοντόπα και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, νευροληπτικά (ντοπαμινεργικοί αποκλειστές), αντιεπιληπτικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου
Τοξικά αίτια
Έκθεση σε μαγγάνιο, κοβάλτιο, κυάνιο, μεθανόλη, διθειοφράμη, carbon disulfide, 3-nitropropionic acid, μονοξείδιο του άνθρακα, τσίμπημα σφίγγας
Αγγειακά αίτια
Ισχαιμία, αιμορραγία, αγγειοφλεβώδεις δυσπλασίες/ανευρύσματα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Νεοπλασίες
Νεοπλασίες εγκεφάλου, παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα
Απομυελινωτικά νοσήματα
Πολύπληη σκλήρυνση, γεφυρική μυελινολίωση
Τραύμα/Δομικές βλάβες
Τραύμα ή χειρουργικές παρεμβάσεις κεφαλής ή αυχενικής μοίρας νωτιαίου μυελού, συριγγομυελία
Ψυχογενής δυστονία

και τμηματικές δυστονίες με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Η ανακάλυψη ολοένα περισσότερων νέων γονιδίων μπορεί να οδηγήσει στην εκ νέου ταξινόμηση κάποιων ιδιοπαθών δυστονιών σε κληρονομικές/γενετικής αρχής.

Κλινικές παρατηρήσεις

Στοιχεία που θα θέσουν την υποψία επίκτητης δυστονίας [10]:

- Ιστορικό εξωγενούς τραύματος ή έκθεσης (π.χ. φάρμακο, ΚΕΚ, περιγεννητική ασφυξία, εγκεφαλίτιδα).
- Δυστονία που είναι σε πλήρη έκφραση και σε ηρεμία.
- Άτυπη εντόπιση για την ηλικία έναρξης (π.χ. κάτω άκρο σε ενήλικο ή κρανιακή εντόπιση σε παιδί).
- Πρώιμη διαταραχή ομιλίας.

Κριτική του νέου συστήματος ταξινόμησης

Η αναθεωρημένη ταξινόμηση της MDS έχει διττή σκοπιμότητα. Αφενός οργανώνει την πολύπλοκη φαινομενολογία της δυστονίας, αφετέρου ομαδοποιεί τους υποκείμενους αιτιολογικούς της μηχανισμούς. Ο συνδυασμός των παραμέτρων του Άξονα I αποσκοπεί στην ανάδειξη αναγνωρισμένων δυστονικών προτύπων και ακολούθως δυστονικών συνδρόμων, τα οποία με τη σειρά τους θα συνδεθούν με, συγκεκριμένες αιτιολογίες (Άξονας II). Μέσω της νέας ταξινόμησης

δημιουργείται μία κοινή γλώσσα επικοινωνίας ανάμεσα στον κλινικό νευρολόγο που επιθυμεί ακριβή διάγνωση και αιτιολογική θεραπεία του δυστονικού ασθενή, και στον ερευνητή που χρειάζεται ομοιογενείς ομάδες ασθενών για την έρευνά του.

Η αξία κάθε κλινικής ταξινόμησης αντικατοπτρίζεται στην ικανότητα των κλινικών ιατρών να κατανοούν το περιεχόμενό της, να την υιοθετούν και να τη μεταφέρουν με ορθό τρόπο στην κλινική πράξη. Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την περίοδο 2013-2017, διαπιστώθηκε ότι το 59.8% των δημοσιευμένων μελετών χρησιμοποίησαν σωστά τη νέα ταξινόμηση των δυστονιών, με ανοδική πορεία του ποσοστού με την πάροδο του χρόνου [16]. Ωστόσο, το 31.3% χρησιμοποίησε μεικτή ορολογία, ενώ το 8.9% επέμεινε στο παλαιότερο σύστημα ταξινόμησης. Είναι ενδιαφέρον ότι στα νευρολογικά περιοδικά το ποσοστό ορθής χρήσης της νέας ταξινόμησης ξεπερνούσε ελαφρώς το 60%, ανεξαρτήτως εάν επρόκειτο για περιοδικά γενικής νευρολογίας ή κινητικών διαταραχών. Σε μία πρόσφατη μελέτη στη Βραζιλία, έγινε προσπάθεια επαναταξινόμησης 289 ασθενών με πρωτοπαθή δυστονία, σύμφωνα με το νέο σύστημα ταξινόμησης της MDS [17]. Η γνώμη των συγγραφέων ήταν συνολικά θετική. Βρήκαν την ταξινόμηση σχετικά εύκολη στην εφαρμογή της και θεώρησαν ότι το νέο σύστημα τους βοήθησε να δομήσουν αποτελεσματικά τις διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες για τη διάγνωση και αιτιολόγηση της πάθησης των ασθενών τους. Η μόνη ένσταση

Πίνακας 7. Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή με δυστονία [15]

Φαινομενολογία της κινητικής διαταραχής ή των κινητικών διαταραχών
1. Είναι δυστονία; – αποκλεισμός ψευδοδυστονιών
2. Ποιο είναι το χρονικό μοτίβο της νόσου; <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία έναρξης. • Εξέλιξη. • Διακύμανση της φαινομενολογίας στο χρόνο. • Αλληλεπίδραση ανάπτυξης νευρολογικών σημείων.
3. Παρουσία επιπρόσθετων κινητικών ή μη κινητικών νευρολογικών και συστηματικών εκδηλώσεων
4. Χαρακτηρισμός της δυστονίας: Μεμονωμένη ή Συνδυασμένη
Αν πρόκειται για μεμονωμένη δυστονία αναγνωρίστε τα πρότυπα των γνωστών γενετικών δυστονιών της παιδικής ζωής και τις συνήθεις εστιακές δυστονίες της ενήλικης ζωής.
Αν πρόκειται για συνδυασμένη δυστονία:
1. Ποιες άλλες κινητικές διαταραχές ή νευρολογικές εκδηλώσεις είναι παρούσες;
2. Ποια είναι η επικρατούσα από όλες κινητική διαταραχή;
3. Ποιες άλλες συστηματικές εκδηλώσεις είναι παρούσες;
4. Οικογενειακό ιστορικό και πρότυπο κληρονομικότητας.
5. Τι αποκαλύπτει η απεικόνιση εγκεφάλου;
6. Τι αποκαλύπτουν άλλες βασικές εξετάσεις (π.χ. εργαστηριακός έλεγχος);
7. Χρειάζονται εξειδικευμένες εξετάσεις (π.χ. γενετικός, νευροφυσιολογικός έλεγχος, ΟΝΠ);
8. Περιγραφική διάγνωση δυστονικού συνδρόμου.
Διαφορική Διάγνωση
1. Δημιουργία αιτιολογικής διαφορικής διάγνωσης βάσει του προτύπου της μεμονωμένης δυστονίας ή του είδους της συνδυασμένης δυστονίας ή του δυστονικού συνδρόμου.
2. Προγραμματισμός εξειδικευμένων διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. γενετικός έλεγχος, βιοψία ιστού) βάσει της διαφορικής διάγνωσης.
3. Κατηγοριοποίηση σε Επίκτητη, Κληρονομούμενη ή Ιδιοπαθής μεμονωμένη ή συνδυασμένη δυστονία.

ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση.

αφορούσε στη διάκριση μεταξύ πολυεστιακής και γενικευμένης δυστονίας, η οποία θεωρούν ότι δεν έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα στην κλινική πράξη.

Η χρήση της νέας ταξινόμησης δεν είναι, όμως, χωρίς προβλήματα. Στο πλαίσιο ενός πιλοτικού προγράμματος, παγκοσμίου φήμης ειδικοί επί της δυστονίας κλήθηκαν να αξιολογήσουν τη γραπτή περιγραφή 55 ασθενών με δυστονία χρησιμοποιώντας την καινούρια ταξινόμηση [18]. Περιέργως, μόνο στο 16.1% των περιπτώσεων υπήρξε 100% συμφωνία μεταξύ τους, στοιχείο που, μεταξύ άλλων, θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό κάποιας ασάφειας των κριτηρίων. Παρά την ασυμφωνία, η δομή της ταξινόμησης σχολιάστηκε ως συμπαγής, και αναγνωρίστηκε ότι εκφράζει επαρκώς την πολυδιάστατη και πολύπλοκη φύση της δυστονίας.

Τα παραπάνω μεγέθη αποκαλύπτουν σημαντικό βαθμό αδράνεια, δυσκολία ή απροθυμία των νευρολόγων να αντικαταστήσουν την παλαιότερη ταξινόμηση με την καινούρια. Μία πιθανή αιτία ίσως είναι το γεγονός

ότι οι καινούριοι όροι δεν είναι ταυτόσημοι με τους παλαιότερους. Το 2019, σε μία προσπάθεια περαιτέρω αποσαφήνισης κι εξομάλυνσης της μετάβασης από το παλαιότερο στο νεότερο σύστημα ταξινόμησης, δημοσιεύτηκαν οδηγίες ερμηνείας και αντικατάστασης των παλαιότερων όρων με τους καινούριους [4]. Ειδικότερα:

Πρωτοπαθής δυστονία (primary dystonia):

Ο όρος αυτός, αρκετά διαδεδομένος στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκε για να εκφράσει αμιγείς μορφές δυστονίας που δε συνοδεύονται από άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις και δεν έχουν γνωστή αιτιολογία π.χ. γονιδιακή μετάλλαξη ή δομική εγκεφαλική βλάβη. Ο όρος θεωρείται πλέον αδόκιμος κι ελλιπής. Ο πλησιέστερος όρος στην καινούρια ταξινόμηση θα ήταν μεμονωμένη δυστονία ή μεμονωμένη κληρονομούμενη δυστονία [4].

Αμιγής δυστονία (pure dystonia): πρόκειται επίσης για όρο που έχει εγκαταλειφθεί και αντιστοιχεί στη μεμονωμένη δυστονία.

Άτυπη δυστονία (dystonia-plus): Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για τις περιπτώσεις εκείνες όπου η δυστονία συνδυάζεται με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως ο μυόκλονος ή ο παρκινσονισμός, χωρίς υποκείμενη νευρωνική εκφύλιση. Στην παρούσα ταξινόμηση θεωρείται πλησιέστερος με τον όρο συνδυασμένη δυστονία.

Κληρονομική – εκφυλιστική δυστονία (heredodegenerative dystonia): Ο όρος παραπέμπει στον καινούριο όρο της δυστονίας που σχετίζεται με νευρολογικές ή συστηματικές παθήσεις.

Το σύστημα ταξινόμησης DYTn: Το σύστημα αυτό καθιερώθηκε από την επιτροπή HGOGNC (Human Genome Organization Gene Nomenclature Committee) προκειμένου να ονοματίσει γονιδιακούς τόπους που σχετίζονται με κληρονομούμενες μορφές δυστονίας, όταν το υπεύθυνο γονίδιο δεν ήταν ακόμα γνωστό. Το σύστημα αυτό είχε μειονεκτήματα, τα οποία οδήγησαν το 2016 στην αναθεώρησή του από την MDS [19].

Οι νέες οδηγίες ονοματολογίας έχουν εφαρμογή στο σύνολο των γενετικών κινητικών διαταραχών και αφορούν μόνο εκείνες τις νόσους για τις οποίες έχει ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο γονίδιο. Στην περίπτωση των δυστονιών, το **πρόθεμα DYT** χρησιμοποιείται πλέον μόνο στις νόσους όπου η δυστονία προεξάρχει στην κλινική εικόνα και, αντί να ακολουθείται από έναν αριθμό, όπως συνέβαινε παλαιότερα, ακολουθείται από το όνομα του υπαίτιου γονιδίου ως **κατάληξη** (π.χ. DYT-SGCE αντί για DYT11).

Το νέο σύστημα ονοματολογίας δέχτηκε αρνητική κριτική σε κάποια σημεία (π.χ. ως προς την ανάγκη αποσαφήνισης του όρου ‘προεξάρχουσα’ κινητική διαταραχή) [20]. Θεωρήθηκε επίσης, ότι οι συγγραφείς επέλεξαν να αγνοήσουν το προηγούμενο δυσλητουργικό μεν, αλλά ήδη ενσωματωμένο στην κλινική πράξη δε, σύστημα, αντί να το διορθώσουν [21]. Αναγνωρίστηκε, ωστόσο, ότι το νέο σύστημα ονοματολογίας κινείται παράλληλα με το νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών, όπου το πρόθεμα της προεξάρχουσας κινητικής διαταραχής συμβαδίζει με τον πρώτο άξονα του φαινοτύπου και η κατάληξη του γονιδίου με το δεύτερο άξονα της αιτιολογίας [20].

Παρά την κριτική, το νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών αποτελεί ένα βήμα μπροστά, στη δύσκολη προσπάθεια οργάνωσης μιας πολύπλοκης νόσου με σημαντική ετερογένεια και δυσκολία στη διάγνωση. Οι υποστηρικτές της αναθεωρημένης ταξινόμησης των δυστονιών, απαντώντας στη δημιουργική κριτική που τους ασκήθηκε, δεν αρνήθηκαν την ανάγκη μελλοντικών τροποποιήσεων του σχήματος, ειδικά εν όψει νέων ανακαλύψεων. Θεωρούν όμως ότι το σύστημα που πρότειναν είναι ευέλικτο και ευπροσάρμοστο στις τρέχουσες εξελίξεις και μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την αναθεώρησή του στο μέλλον [22].

Προς επίρρωση αυτής της θέσης, και υπό τη σκέπη της MDS, αναπτύχθηκε μία διαδικτυακή βάση δεδο-

μένων (MDSGene) για την καταχώρηση διαφόρων φαινοτύπων κινητικών διαταραχών που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα γονίδια. Η βάση αυτή εμπλουτίζεται συνεχώς μέσα από ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, από μία ομάδα έμπειρων ειδικών επί των γενετικών κινητικών διαταραχών [23]. Καθώς ο αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων καθιστά δύσκολο, ακόμα και για τους ειδικούς των κινητικών διαταραχών, να παρακολουθήσουν τη διαρκώς παραγόμενη γνώση, η εν λόγω βάση αναμένεται να συνδράμει στην προσπάθεια οργάνωσης του όγκου των πληροφοριών με τον πιο εύπεπτο τρόπο. Επίσης, για την διασφάλιση της ορθής εφαρμογής των νέων ταξινομητικών οδηγιών της δυστονίας, προτάθηκε η δημιουργία εκπαιδευτικών διαδικτυακών προγραμμάτων και online ομαδικών εκτιμήσεων δυστονικών ασθενών από ειδικούς για το γενικό νευρολόγο [18].

Συμπέρασμα

Η μεγάλη ετερογένεια της δυστονίας, τόσο φαινοτυπικά, όσο και αιτιολογικά, δημιουργεί προκλήσεις στον εξειδικευμένο και μη νευρολόγο ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση του δυστονικού ασθενή. Το γεγονός ότι η διάγνωση είναι κλινική, την καθιστά περισσότερο ευάλωτη σε σφάλματα (bias), ενώ οι εκτενείς διαφοροδιαγνωστικές λίστες συχνά στερούνται πρακτικής χρησιμότητας. Η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση της αιτιολογικής βάσης της δυστονίας λόγω των σημαντικών ανακαλύψεων στον τομέα της νευροαπεικόνισης και της γενετικής, επέβαλε την αναβάθμιση του συστήματος ταξινόμησής της με την προσάρτηση του αιτιολογικού άξονα στον κλινικό, ώστε να κατευθυνθεί ικανοποιητικά ο κλινικός ιατρός και να χρησιμοποιεί κοινούς όρους με τον ερευνητή.

Η βάση του αναθεωρημένου συστήματος ταξινόμησης των δυστονιών εξακολουθεί να στηρίζεται στη φαινομενολογία της δυστονίας και δίνει βάρος στην επίτευξη μίας συνδρομικής προσέγγισης για την καθοδήγηση της διάγνωσης [14]. Η κλινική εκτίμηση του δυστονικού ασθενή συνιστά μια βαθμιδωτή διαδικασία, που ξεκινά με την ταξινόμηση της φαινομενολογίας της κινητικής διαταραχής, συνεχίζει με τον καθορισμό του δυστονικού συνδρόμου, και οδηγείται ακολούθως σε μια στοχευμένη αιτιολογική διαφορική διάγνωση, χρησιμοποιώντας το μικρότερο δυνατό αριθμό διερευνητικών εξετάσεων, αρκετές από τις οποίες είναι ιδιαίτερα ακριβές (π.χ. γενετικός έλεγχος) ή επίπονες (π.χ. βιοψία δέρματος ή μυελού των οστών) [15]. Ταυτόχρονα, αποτελεί μια δυναμική απόπειρα σύνδεσης της κλινικής πράξης με το πεδίο της έρευνας, εκφράζοντας έτσι την τρέχουσα τάση στο χώρο των κινητικών διαταραχών [24].

Βιβλιογραφία

1. Jinnah, H.A., *The Dystonias*. Continuum (Minneapolis, Minn), 2019. 25(4): p. 976-1000.

2. Newby, R.E., et al., *A History of Dystonia: Ancient to Modern*. *Mov Disord Clin Pract*, 2017. 4(4): p. 478-485.
3. Albanese, A., et al., *Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update*. *Mov Disord*, 2013. 28(7): p. 863-73.
4. Albanese, A., M. Di Giovanni, and S. Lalli, *Dystonia: diagnosis and management*. *Eur J Neurol*, 2019. 26(1): p. 5-17.
5. LeDoux, M.S., *Dystonia: phenomenology*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18 Suppl 1(Suppl 1): p. S162-4.
6. Bertram, K.L. and D.R. Williams, *Diagnosis of dystonic syndromes--a new eight-question approach*. *Nat Rev Neurol*, 2012. 8(5): p. 275-83.
7. Jog, M., et al., *Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey*. *Can J Neurol Sci*, 2011. 38(5): p. 704-11.
8. Bertram, K.L. and D.R. Williams, *Delays to the diagnosis of cervical dystonia*. *J Clin Neurosci*, 2016. 25: p. 62-4.
9. Albanese, A. and F.D. Sorbo, *Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016. 6: p. 319.
10. Geyer, H.L. and S.B. Bressman, *The diagnosis of dystonia*. *Lancet Neurol*, 2006. 5(9): p. 780-90.
11. Fahn, S. and R. Eldridge, *Definition of dystonia and classification of the dystonic states*. *Adv Neurol*, 1976. 14: p. 1-5.
12. Antelmi, E., et al., *Nonmotor Symptoms in Dopa-Responsive Dystonia*. *Mov Disord Clin Pract*, 2015. 2(4): p. 347-356.
13. Chaila, E.C., et al., *Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia*. *Arch Neurol*, 2006. 63(8): p. 1185-8.
14. Balint, B. and K.P. Bhatia, *Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment*. *Curr Opin Neurol*, 2014. 27(4): p. 468-76.
15. Fung, V.S., et al., *Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes*. *Mov Disord*, 2013. 28(7): p. 889-98.
16. Sasikumar, S., et al., *Implementation of the Current Dystonia Classification from 2013 to 2018*. *Mov Disord Clin Pract*, 2019. 6(3): p. 250-253.
17. Bezerra, T.C., et al., *Epidemiological and clinical aspects of a sample of Brazilian patients with primary dystonia and the impact of the new classification on their clinical evaluation*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018. 76(12): p. 821-826.
18. van Egmond, M.E., et al., *Variable Interpretation of the Dystonia Consensus Classification Items Compromises Its Solidity*. *Mov Disord*, 2019. 34(3): p. 317-320.
19. Marras, C., et al., *Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force*. *Mov Disord*, 2016. 31(4): p. 436-57.
20. Albanese, A., et al., *"Complex" dystonia is not a category in the new 2013 consensus classification*. *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1758-1759.
21. Jinnah, H.A., *Locus Pocus*. *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1759-1760.
22. Klein, C., et al., *Reply letter to Jinnah "Locus pocus" and Albanese "Complex dystonia is not a category in the new 2013 consensus classification": Necessary evolution, no magic!* *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1760-1762.
23. Lill, C.M., et al., *Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDS-Gene)*. *Mov Disord*, 2016. 31(5): p. 607-9.
24. Bhatia, K.P., et al., *Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society*. *Mov Disord*, 2018. 33(1): p. 75-87.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

Σεβαστή Μποσταντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής

Γ^ο Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

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

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

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

TREATMENT OF NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE

Sevasti Bostantjopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis

3rd University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

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

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

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

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

Εισαγωγή

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

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

βασισμένη σε απόψεις ειδικών, ή δεν υπάρχει καθόλου θεραπεία.

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

Θεραπεία νευροψυχιατρικών μη κινητικών συμπτωμάτων

Κατάθλιψη

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

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

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης

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

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

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

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

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης

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

Ψύχωση

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

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

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

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

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

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

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

Αγχώδεις διαταραχές

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

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

Απάθεια

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

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

Γνωστικές διαταραχές και άνοια

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

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

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

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

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοις και των γνωστικών διαταραχών

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

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

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

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

Διαταραχές του ελέγχου των παρορμήσεων

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

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

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

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

Φαρμακευτική θεραπεία

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

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

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

Ψυχοθεραπεία

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

Χειρουργική θεραπεία

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

Διαταραχές του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος

Ορθοστατική υπόταση

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

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

Μη-φαρμακολογική αντιμετώπιση

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

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

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

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

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

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

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

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

Ουροκυστικές διαταραχές

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

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

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

Φαρμακευτική αγωγή

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

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

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

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

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

Σεξουαλικές διαταραχές

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

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

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

Γαστρεντερικές διαταραχές

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

Δυσκοιλιότητα

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

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

Σιελόρροια

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

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

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

Γαστροπάρεση

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

Άλλες γαστρεντερικές διαταραχές

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

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

Υπερβολική ανάπτυξη μικροβίων στο λεπτό έντερο

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

Διαταραχές του ύπνου και της εγρήγορης

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κόπωση

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

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

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

Βιβλιογραφία

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

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

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

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

Η ΚΑΝΝΑΒΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Αναστασία Μπουγέα, Νάσος Λεονάρδος, Λεωνίδας Στεφανίς

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον των ασθενών με νόσο Parkinson (ΝΠ) για τα πιθανά θεραπευτικά οφέλη της κάνναβης. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι τριπλός: 1) να αναφερθούν κάποιοι βασικοί μηχανισμοί δράσης της κάνναβης, 2) να εξεταστεί η δράση ουσιών που σχετίζονται με το κανναβινοειδές σύστημα σε μοντέλα ΝΠ, και 3) να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κάνναβης σε ασθενείς με ΝΠ, αξιολογώντας την ποιότητα των κλινικών μελετών. Οι δράσεις των ενδοκανναβινοειδών και των φυτικών παραγώγων της κάνναβης είναι σύνθετες, με επίδραση σε ευρείες εγκεφαλικές λειτουργίες, ενώ και τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζωικά πρότυπα όπου μοντελοποιείται η ΝΠ είναι εν πολλοίς αντιφατικά, παρ' ό,τι καταδεικνύουν κάποιες σημαντικές επιδράσεις, ιδίως στο φαινόμενο των υπερκινήσιων. Διεξήγαμε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω των Medline/PubMed, Web of Science, CINAHL, και Cochrane. Η ποιότητα των 14 κλινικών μελετών εκτιμήθηκε με τις κλίμακες Cochrane (4 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες RCT) και Newcastle-Ottawa (10 μη τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες). Η θετική επίδραση της κάνναβης στα κινητικά (5 μελέτες) και τα μη κινητικά συμπτώματα (4 μελέτες) σε ασθενείς με ΝΠ που περιγράφονται στις μη τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχει επιβεβαιωθεί από τις ελάχιστες διαθέσιμες RCT μέχρι στιγμής. Μόνο μια παλαιότερη RCT σε έναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών έδειξε μείωση των επαγόμενων υπερκινήσιων από τη ληβοντόπα, ενώ οι υπόλοιπες τρεις δεν έδειξαν καμία επίδραση στα κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Ήπια σωματικά (ζάλη, ναυτία, κακή γεύση) και ψυχωσικά συμπτώματα (σύγχυση, οπτικές ψευδαισθήσεις) συγκαταλέγονται στις πιο συχνές παρενέργειες. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για την χρήση κάνναβης στην κλινική πρακτική της ΝΠ.

Λέξεις ευρητηρίου: νόσο Parkinson (ΝΠ), κάνναβη, τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT), Levodopa-induced dyskinesias (LIDs)

CANNABIS IN PARKINSON DISEASE

Anastasia Bougea, Nasos Leonardos, Leonidas Stefanis

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Aeginition Hospital

Abstract

There is increasing interest amongst patients with Parkinson's Disease (PD) regarding the potential therapeutic effects of cannabis. The aim of the present review is to 1) report some of the basic mechanisms of action of cannabis, 2) examine the effect of various substances related to the cannabinoid system in PD models, and 3) examine the effectiveness and safety of cannabis in patients with PD, through an assessment of the quality of clinical trials. The effects of endocannabinoids and of the herbal products of cannabis are complex, as they affect a wide variety of brain functions, while the results from studies in PD animal models are in many ways contradictory, even though some effects appear robust, in particular regarding the phenomenon of dyskinesias. We performed a systematic bibliographical review using Medline/PubMed, Web of Science, CINAHL, και Cochrane. The quality of 14 clinical trials was ascertained through the Cochrane (4 Randomized Clinical Trials (RCT)) and Newcastle-Ottawa (10 non-randomized Clinical trials) scales. The positive effects of cannabis on motor (5 studies) and non-motor symptoms (4 studies) in PD patients that are reported in the non-randomized studies have not been confirmed in the few available RCTs performed to date. Only one earlier RCT in a very small number of patients showed a reduction of Levodopa-Induced dyskinesias (LIDs), while the other three did not show any effect on motor and non-

motor symptoms. The most common side effects noted were mild somatic (dizziness, nausea, dysgeusia) and psychotic manifestations (confusion, visual hallucinations). There is insufficient evidence for the safety and effectiveness of the use of cannabis in PD clinical practice

Key words: Parkinson’s Disease (PD), cannabis, Randomized Controlled Trials (RCT), Levodopa-induced dyskinesias (LIDs)

Εισαγωγή

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που πλήττει 4,5 εκατομμύρια παγκοσμίως με υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος [1]. Επί του παρόντος, η L-Dopa και άλλες συμπτωματικές θεραπείες παρέχουν περιορισμένη ανακούφιση, αλλά παρουσιάζουν παρενέργειες, όπως οι υπερκίνησιες λόγω L-Dopa (LID), ακόμη μόλις μετά από 24 μήνες έκθεσης. Συνεπώς, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μειωμένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

Τα προϊόντα με βάση την κάνναβη για ιατρική χρήση, τα οποία περιέχουν κανναβινοειδή από το φυτό Cannabis sativa, συμπεριλαμβανομένης της Δ9-τετραυδροκανναβινόλης (THC) και της κανναβιδιόλης (CBD) έδειξαν ανακουφιστικά οφέλη στην θεραπεία του καρκίνου, επιληψίας και πολλαπλής σκλήρυνσης [2]. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει προταθεί ως κατάλληλο σύστημα στόχος για νευροπροστασία, δεδομένου του ρόλου του στο σύστημα των βασικών γαγγλίων, και ευρημάτων που υποδηλώνουν πιθανή τροποποίηση παθολογικών χαρακτηριστικών τόσο σε μοντέλα τρωκτικών και πρωτεύοντων, όσο και σε ασθενείς με ΝΠ [3,4].

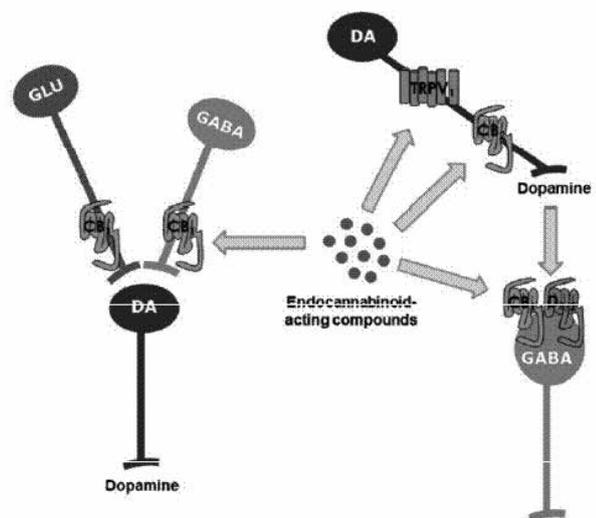
Λόγω του αυξανόμενου ενδιαφέροντος των ασθενών με ΝΠ, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν συστηματικά κλινικές και προκλινικές μελέτες που πραγματεύονται την συσχέτιση της κάνναβης με τη ΝΠ [4]. Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι τριπλός: 1) να αναφερθούν κάποιοι βασικοί μηχανισμοί δράσης της κάνναβης, 2) να εξεταστεί η δράση ουσιών που σχετίζονται με το κανναβινοειδές σύστημα σε μοντέλα ΝΠ, και 3) να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κάνναβης αξιολογώντας την ποιότητα των κλινικών μελετών.

Ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα σχηματίζεται από τα ενδοκανναβινοειδή (eCBs), τα ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση και αποδόμησή τους και τους υποδοχείς τους (CBRs). Είναι ευρέως παραδεκτό ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως ο έλεγχος της κίνησης, η διαδικασία της μάθησης, η μνήμη, η διάθεση, η συμπεριφορά, η νόηση, το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, η πρόσληψη

τροφής και η έμμεση [5]. Τα εκτενέστερα ερευνηθέντα ενδοκανναβινοειδή, όπως η ανανδαμίδη (AEA) και η 2-αραχιδονογλυκερόλη (2-AG) αλληλεπιδρούν με τους δύο βασικούς υποτύπους κανναβινοειδών υποδοχέων (CB₁ και CB₂) αλλά και με άλλους υποδοχείς, μεταξύ των οποίων ξεχωρίζουν οι ιοντικοί δίαυλοι TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Συνοπτική σχηματική απεικόνιση των διαφόρων νευρωνικών μηχανισμών που προτείνονται για την ερμηνεία των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και ντοπαμινεργικής διαβίβασης στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων



Αλληλεπιδράσεις κανναβινοειδών – ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με τη ντοπαμινεργική διαβίβαση, η ενεργοποίηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος έχει συσχετισθεί με την καταστολή της κίνησης [6]. Είναι γνωστό ότι οι κανναβινοειδείς αγωνιστές ενισχύουν την επαγόμενη από τη ρεσερπίνη υποκίνησια καθώς και την καταπληξία που προκαλείται από τους ανταγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, ενώ ελαττώνουν την επαγόμενη από αμφεταμίνη υπερδραστηριότητα [7]. Έχει λοιπόν διατυπωθεί η άποψη ότι στις υποκινητικές διαταραχές προεξάρχει η ελάττωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας συνοδευόμενη από όδωση του ενδοκαννα-

βινοειδούς συστήματος, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει στην περίπτωση των υπερκινητικών διαταραχών [5].

Είναι πραγματικά αξιοσημείωτο, ωστόσο, ότι αυτή η αντίστροφη συσχέτιση των δύο συστημάτων νευροδιαβίβασης υφίσταται ενώ οι εμπληματικοί για το ενδοκανναβινοειδές σύστημα CB_1 υποδοχείς απουσιάζουν από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Θεωρείται, λοιπόν, ότι η συσχέτιση αυτή προκύπτει με έμμεσο τρόπο μέσω της διαμεσολήβησης GABA-εργικών και γλυταμινεργικών νευρώνων (οι οποίοι διαθέτουν CB_1 υποδοχείς).

Τρεις, ωστόσο, σχετικά πρόσφατες πειραματικές παρατηρήσεις έρχονται να θέσουν υπό αμφισβήτηση την κλασική αυτή θεώρηση. Πρώτον, ορισμένα κανναβινοειδή, όπως η ανανδαμίδη, συνδέονται με τους TRPV1 υποδοχείς, τους οποίους και ενεργοποιούν. Οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες των βασικών γαγγλίων, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό την άμεση δράση των συγκεκριμένων ενδοκανναβινοειδών στη ντοπαμινεργική διαβίβαση [8]. Δεύτερον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι CB_1 υποδοχείς είναι σε θέση να σχηματίζουν ετερομερή με τους D_1 και D_2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος, επιτρέποντας κατ' αυτόν τον τρόπο την άμεση αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων σε προσυναπτικό επίπεδο [9]. Τρίτον, ταυτοποιήθηκε η παρουσία CB_2 υποδοχέων σε μελαινοραβδωτούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ανθρωπίνου εγκεφάλου [10]. Έτσι, τα ενδοκανναβινοειδή είναι σε θέση, μέσω του άλλου βασικού υποδοχέα, να ασκούν άμεση ρυθμιστική επίδραση στη ντοπαμινεργική διαβίβαση. Αν και η διασπορά τους στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι σαφώς πιο περιορισμένη σε σχέση με τους CB_1 , οι CB_2 υποδοχείς συσχετίζονται συχνά με παθολογικές καταστάσεις [11].

Συμπερασματικά, είτε μέσω άμεσων είτε μέσω έμμεσων μηχανισμών που εμπλέκουν GABA-εργικούς ή γλυταμινεργικούς νευρώνες, τα ενδοκανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με τη ντοπαμινεργική διαβίβαση στα βασικά γάγγλια και αυτό φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με τον έλεγχο της κίνησης, όπως η PD.

Φαρμακολογία της CBD

Η CBD είναι το βασικό μη ψυχοτρόπο συστατικό του φυτού *Cannabis sativa*. Πρόκειται για φυτοκανναβινοειδές, του οποίου η συγκέντρωση μπορεί να ανέλθει έως και το 40% σε ορισμένα φυτικά εκχυλίσματα [12]. Το μείζον ψυχοτρόπο συστατικό της κάνναβης είναι η $\Delta 9$ -τετραϋδροκανναβινόλη ($\Delta 9$ -THC), η οποία έχει άμεση δράση στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB_1 και CB_2 . Σε αντίθεση με την $\Delta 9$ -THC, η CBD δρα στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB_1 και CB_2 μόνον σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις ($\geq 10 \mu M$) [13]. Για την CBD υφίστανται *in vitro* ενδείξεις ότι δρα ανταγωνιστικά έναντι τόσο των CB_1 όσο και των CB_2

υποδοχέων [13]. Εμφανίζει επίσης έμμεση συμπεριφορά αγωνιστή στους CB_1 υποδοχείς και αυξάνει τα ενδογενή επίπεδα της ανανδαμίδης [13]. Δεδομένου ότι η ψυχοτρόπος δραστηριότητα της $\Delta 9$ -THC εξαρτάται από την ενεργοποίηση των CB_1 υποδοχέων καθώς και ότι η CBD σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις δεν προκαλεί ενεργοποίησή τους, η CBD στερείται ψυχωσικόμορφων ιδιοτήτων. Η CBD επηρεάζει τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση των ενδογενών επιπέδων της τελευταίας [14].

Ενδοκανναβινοειδή και κανναβινοειδή στη ΝΠ

Ενδείξεις από πειραματικά μοντέλα

Οι μέχρι σήμερα μελέτες των αλληλαγών που λαμβάνουν χώρα στο σύστημα της ενδοκανναβινοειδούς νευροδιαβίβασης έχουν αναδείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Υπάρχουν αναφορές τόσο για ελάττωση όσο για αύξηση της σύνδεσης με CB_1 υποδοχείς στο ραβδωτό σε πειραματικά μοντέλα ΝΠ [15]. Έτσι, σε μοντέλα MPTP πιθήκων κατεδείχθη αυξημένη σύνδεση με CB_1 υποδοχείς στο ραβδωτό, η οποία επανήλθε εντός του φυσιολογικού πλαισίου μετά από χορήγηση L-Dopa [15]. Επιπλέον, ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των CB_1 υποδοχέων είχε ως αποτέλεσμα την αποδρομή του παρκινσονισμού σε ποντίκια με εκτεταμένες βλάβες στη μέλαινα ουσία (απώλεια κυττάρων > 95%), όχι όμως σε πειραματόζωα με βλάβες μικρότερης έκτασης (κυτταρική απώλεια της τάξης του 85-95%) [16].

Έχει επίσης καταδειχθεί ότι συνθετικοί αγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση σε πειραματικά μοντέλα ΝΠ. Έτσι, ο WIN55,212-2, ένας μη εκλεκτικός αγωνιστής των κανναβινοειδών υποδοχέων, αποδείχθηκε νευροπροστατευτικός για τους μελαινοραβδωτούς νευρώνες στο MPTP μοντέλο. Η δραστηριότητα αυτή αποδόθηκε σε ενεργοποίηση των CB_2 και όχι των CB_1 υποδοχέων [17]. Παρόμοια αποτελέσματα κατεδείχθησαν σε MPTP ποντίκια και για έναν άλλο μη εκλεκτικό αγωνιστή των κανναβινοειδών υποδοχέων, τον HU-210 [17].

Αρκετές, τέλος, είναι οι μελέτες που αφορούν τη δράση των κανναβινοειδών στις επαγόμενες LIDs. Αυξημένα επίπεδα AEA και 2-AG έχουν καταδειχθεί στο ραβδωτό και τη μέλαινα ουσία MPTP πρωτευόντων. Η χορήγηση L-Dopa είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση στο φυσιολογικό των επιπέδων των ενδοκανναβινοειδών μόνο για τα πειραματόζωα που δεν εμφάνιζαν υπερκινήσεις [18]. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, επιβεβαιώθηκε η παρουσία παθολογικών επιπέδων AEA και 2-AG στο ραβδωτό πειραματοζώων με LIDs, ενώ κατεδείχθη ότι η ενδοραβδωτή χορήγηση αμφοτέρων σε παρκινσονικά ποντίκια πριν τη θεραπεία με L-Dopa είχε ως αποτέλεσμα την αποφυγή εμφάνισης των LIDs [18].

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο αγωνιστής WIN55,212-2 συνέβαλε στην πρόληψη εμφάνισης LIDs [19]. Επιπροσθέτως, η ναβιλόνη, ένας ακόμη αγωνιστής των κανναβινοειδών υποδοχέων, ελάττωσε τις LIDs σε MPTP ηρωτεύοντα, στα οποία είχε χορηγηθεί L-Dopa [19]. Τέλος, μικρές δόσεις του συνθετικού αγωνιστή HU-210 είχαν ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση των υπερκινησιών που προκαλούνται από την χορήγηση είτε L-Dopa είτε απομορφίνης σε ποντίκια [19].

Ωστόσο, τα δεδομένα σε ό,τι αφορά το ρόλο της ενεργοποίησης των CB₁ υποδοχέων στην παθοφυσιολογία των LIDs είναι αντικρουόμενα. Πειραματόζωα στα οποία απουσίαζαν οι CB₁ ανέπτυξαν ήπιες και όχι σοβαρές υπερκινησίες μετά από χορήγηση L-Dopa [20]. Η συγχορήγηση L-Dopa και του ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων rimonabant σε MPTP πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της βαρύτητας των υπερκινησιών χωρίς να επηρεασθεί η αντιπαρκινσονική δράση της L-Dopa [20]. Σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας αναμένεται να διαδραματίσει η διεξαγωγή στοχευμένων μελετών με αντικείμενο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ CB₂ υποδοχέων και LIDs.

Αποτελεσματικότητα κανναβινοειδών σε κλινικές μελέτες

Μη τυχαιοποιημένες μελέτες: παρατήρηση και σειρά περιπτώσεων

Στις αρχές του 90, οι Frankel και συν αξιολόγησαν την επίδραση της κάνναβης (1 g τσιγάρου που περιείχε 2,9% THC) στον ύπνο πέντε ασθενών με ΝΠ. Δεν προέκυψε σημαντική βελτίωση έναντι της ληβοντόπα είτε της απομορφίνης, ενώ σε τρεις περιπτώσεις ο τρόμος σταμάτησε [21].

Σε μια μεγάλη έρευνα με 339 ασθενείς με ΝΠ, περίπου το 25% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι καταναλώνουν τακτικά κάνναβη ως συμπληρωματική θεραπεία με βελτίωση της βραδυκινσίας (45%), δυσκαμψίας (38%) και μείωση της LID (14%) [22] (Πίνακας 1 και 2). Μόνο 4 ασθενείς (4,7%) ανέφεραν ότι η κάνναβη επιδείνωσε τα συμπτώματά τους.

Οι Zuardi και συν πραγματοποίησαν ανοικτή πιλοτική μελέτη 6 ασθενών με ΝΠ και ψύχωση υπό CBD [23]. Τα κινητικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σύμφωνα με το συνολικό σκορ της κινητικής κλίμακας (UPDRS). Τα ψυχωσικά συμπτώματα που αξιολογήθηκαν με τη Σύντομη Ψυχιατρική Κλίμακα Βαθμολόγησης (BPRS) και το Ερωτηματολόγιο Ψύχωσης (PPQ) μειώθηκαν σημαντικά με τη CBD.

Οι Lotan και συν ανέφεραν βελτίωση των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων 22 ασθενών με ΝΠ μετά από κάπνισμα κάνναβης για 2 μήνες [24]. Όσον αφορά τα κινητικά συμπτώματα, η συνολική βαθμολογία UPDRS μειώθηκε σημαντικά με μείωση

του τρόμου, της δυσκαμψίας και της βραδυκινσίας. Όσον αφορά τα μη κινητικά συμπτώματα, σημειώθηκε βελτίωση του πόνου και της ποιότητας ύπνου.

Σε αυτό-χορηγούμενο ερωτηματολόγιο έρευνας, 9/207 (4,3%) ασθενείς με ΝΠ δήλωσαν χρήση κάνναβης για τη θεραπεία των συμπτωμάτων τους [25]. Πέντε ανέφεραν βελτίωση στη διάθεσή τους και στον ύπνο και δύο ανέφεραν βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής.

Οι Yust-Katz και συν βρήκαν ότι η κάνναβη μείωσε σημαντικά τον πόνο σε 114 ασθενείς με ΝΠ (77%) [26]. Ωστόσο, δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο ή τη δόση της κάνναβης ή εάν βελτιώθηκε η σοβαρότητα της νόσου ή η ποιότητα ζωής τους. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των αναλγητικών/οπιοΐδων έναντι της κάνναβης.

Οι Shohet και συν ανέφεραν σημαντική βελτίωση στα 30 λεπτά μετά την κατανάλωση κάνναβης στο συνολικό σκορ της UPDRS και τον πόνο (οπτική αναλογική κλίμακα) σε 18 ασθενείς με ΝΠ [27]. Ο μέσος ουδός του πόνου σε ψυχρό ερέθισμα μειώθηκε σημαντικά στο πιο επηρεασμένο άκρο, αλλά μόνο μετά τον αποκλεισμό δύο ασθενών που κατανάλωναν κάνναβη με ατμιστή αντί για κάπνισμα. Μετά από έκθεση 14 εβδομάδων, το μέσο κατώτατο όριο πόνου μειώθηκε σημαντικά στο περισσότερο επηρεασμένο άκρο σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κάνναβη.

Στη μελέτη των Balash και συν., το 33,3% (6/18) των ασθενών με ΝΠ ανέφερε μείωση του τρόμου, της δυσκαμψίας και των πτώσεων μετά το κάπνισμα κάνναβης [28]. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε βελτίωση του ύπνου, αλλά όχι της μνήμης ούτε των επιτακτικών ουρήσεων.

Σε μια ανώνυμη διαδικτυακή έρευνα του ιδρύματος MICHAEL J. FOX, το 73,7% ασθενών με ΝΠ έλαβε κάνναβη για περισσότερο από 12 μήνες (72,3%), με βελτίωση της διάθεσης, μνήμης και κόπωσης. Επιπλέον, το 47,8% ανέφερε μείωση της ντοπαμινεργικής αγωγής [29].

Σε μια σειρά 4 ασθενών με ΝΠ και RBD χορηγήθηκε CBD σε δόσεις 75mg και 300mg ημερησίως για 6 εβδομάδες [30]. Όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντική μείωση των RBD επεισοδίων μετά από πολυπνογραφική καταγραφή χωρίς παρενέργειες.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Μια μελέτη του 2001 σε 7 μόλις ασθενείς με ΝΠ από το Μάντσεστερ έδειξε μείωση της διάρκειας και η σοβαρότητας της υπερκινησίας (σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο) στην ομάδα της ναβιλόνης, αγωνιστή των υποδοχέων κανναβινοειδών, που χορηγήθηκε σε συνολική δόση 0,03 mg/kg σωματικού βάρους, με τη μισή δόση 12 ώρες πριν και το υπόλοιπο 1 ώρα πριν από μια οξεία

Πίνακας 1. Κλινικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων των κλινικών μελετών

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Ν° ασθενών, φύλο Ηλικία: mean \pm SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean ετη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Frankel et al., 1990	Case series	5 Ηλικία, φύλο, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) κάπνισμα κάνναβης (1 g+2.9 % THC) 2) diazepam 5 mg orally, 3) Ldopa/carbidopa 250 mg/25 mg peros (Sinemet 275), 4) apomorphine 1.5 mg υποδορίως	Webster scale	↔ τρόμος	υπνηλία ή ήπια ευφορία, ήπια αστάθεια μετά τη διαζεπάμη (2)
Sieradzan et al., 2001	RCT double- blind, placebo- crossover	3Α/4Γ Ηλικία, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) ομάδα: κάπνισμα Nabilone (0.03mg/kg) + LDopa (0.03mg/kg) 2) placebo: LDopa (0.03mg/kg)	1) Rush Dyskinesia Disability Scale 2) H&Y 3) modified Webster Scale	↔ Αναπηρία και στις 2 ομάδες ↓ συνολικό σκορ δυσκινη- σίας Nabilone vs placebo	ήπια καταστολή, «επιπλήουσα αίσθηση», ζάλη, υπερακουσία, αποπροσανατολισμός, οπτικές ψευδαισθήσεις
Carroll et al., 2004	4 εβδ. RCT διπλά- τυφή, placebo- crossover	12Α/7Γ Ηλικία: 67 έτη Διάρκεια Νόσου: 14 έτη	1) ομάδα: Cannador (1.25 mg CBD + 2.5 mg THC) 2) placebo: synthetic oil caps	1) UPDRS, 2) Rush scale, 3) Bain scale, 4) tabletarm drawing task, 5) ADL scale, 6) PDQ-39, 7) on-off, 8) ημερολόγια Category rating scales	↔ LID, κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής, ύπνος	Ήπια σωματικά (κυστίτιδα: 1, ξηροστομία: 4, αλλοιωμένη γεύση: 1, μυοσκελετικός πόνος: 2, διάρροια: 3, δυσκοιλιότητα: 3, ναυτία: / λιθαργος: 9, Ανεξάρτητη: 4, Παράνοια: 1, Ζωντανά όνειρα / εφιάλτες: 2, Σύγχυση: 1
Mesnage et al., 2004	16 ημ-RCT τυφή, placebo	24 Ηλικία, φύλο, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) Rimonabant (20mg/d) για 16 ημ. 2) SR 48692, (180mg/d, n = 4) για 9 ημ. 3) SR 142801 (200 mg/d, n = 4) για 19 ημ. 4) placebo (n = 12)	1) UPDRS, 2) βιντεοκατα- γραφή	↔ Στα κινητικά ή την LID	Καμία
Venderová et al., 2004	Open- label pilot	55Α/29Γ Ηλικία: 65.7 έτη Διάρκεια Νόσου: 8.5 έτη	Κάπνισμα κάνναβης	Ανώνυμο ερωτηματολό- γιο μέσω mail	31%: βελτί- ωση τρόμου ηρεμίας, 45%: βραδυκινσία, 14%: βελτίωση LID	ΔΑ
Zuardi et al., 2008	4 εβδ. Open- label pilot	4Α/Γ Ηλικία: 58.8 \pm 14.9 έτη	1 st εβδ.: 150 mg/ημ. (CBD) 2 nd εβδ.: 250 mg/day CBD 3 rd εβδ.: 325 mg/day CBD 4 th εβδ.: 400mg/day CBD	1) BPRS, 2) PPQ, 3) UPDRSολι- κό σκορ, 4) CGI-I, 5) MMSE, 6) FAB	↓ BPRS ↓ UPDRS ↔ MMSE, FAB	Καμία

Πίνακας 1. Συνέχεια

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Ν° ασθενών, φύλο Ηλικία: mean ±SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean ετη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Finseth et al., 2014	Patient survey	9 Ηλικία: 49-75 έτη Διάρκεια Νόσου: 2-11 έτη	κάνναβη	Αυτοχορηγούμενο ερωτηματολόγιο μέσω mail	Βελτίωση διάθεσης (56%), ύπνος (56%), κινητικά συμπτώματα (22%), ποιότητα ζωής (22%)	Καμία
Lotan et al., 2014	Σειρά περιστατικών	13Α/9Γ Ηλικία: 65 ± 10.2 έτη Διάρκεια Νόσου: 7.3 ± 4.8έτη	Κάπνισμα κάνναβης, 1g (+ 2.9% THC)	1) UPDRS 2) VAS 3) pain intensity scale, 4) Short-Form McGill Pain Questionnaire, 5) Medical Cannabis Survey 6) National Drug and Alcohol Research Center Questionnaire	↓ UPDRS σκορ ↓ VAS σκορ ↓ Βελτίωση πόνου και ύπνου	<u>Βραχείες:</u> υπογλυκαιμία, ζάλη <u>Μακράς διάρκειας:</u> υπνηλία, ταχυπαλμία, κακή γεύση
Chagas et al., 2014a	Διπλά-τυφή 6 εβδ. πιλοτική	1) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 65.86 ± 10.59 έτη 2) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 63.43 ± 6.48 έτη 3) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 67.29 ± 7.23 έτη	1) ομάδα: CBD 75mg/ημ. 2) ομάδα: CBD 300 mg/ημ. 3) ομάδα: placebo	1) UPDRS σκορ 2) PDQ-39 3) UKU 4) BDNF πλάσματος 5) H1-MRS	↔ UPDRS 2 ^η ομάδα vs placebo ↑ ευεξία (2 ^η ομάδα) ↔ BDNF, H1-MRS	Καμία
Chagas et al., 2014b	Σειρά περιστατικών	<u>4 ασθενείς με RBD</u> 1 ^{ος} : 1Α 61 ετών 2 ^{ος} : 1Α 59 ετών 3 ^{ος} : 1Α 63 ετών 4 ^{ος} : 1Α 71 ετών	1 ^{ος} : CBD 75 mg/ημ. 2 ^{ος} : CBD 75 mg/ημ. 3 ^{ος} : CBD 75 mg/ημ. 4 ^{ος} : CBD 300 mg/ημ.	πολυυπονογραφία	↓ RBD επεισοδίων	Καμία
Shohet et al., 2016	open-label, παρατήρησης	<u>Ομάδα κάνναβης:</u> 20 Ηλικία: 62.4 ± 9 έτη Διάρκεια Νόσου: 6.8 ± 3.5 έτη <u>Ομάδα ελέγχου:</u> 12 Ηλικία: 70 ± 7.2 έτη Διάρκεια Νόσου: 6 ± 2.6 έτη	Άτμισμα ή κάπνισμα κάνναβης αντιχολινεργικά, αγωνιστές ντοπαμίνης, αμανταδίνη, ρασαγιλίνη	1) UPDRS 2) PRI 3) short-form McGill Pain Questionnaire 4) VAS	↓ UPDRS σκορ ↓ πόνος ↓ ουδού πόνου στο κρύο στο πιο επηρεασμένο άκρο	ΔΑ
Yust-Katz et al., 2016	open-label	114 Ηλικία: 68 ± 9.9 έτη Διάρκεια Νόσου: 6 ± 6 έτη	κάνναβη dora, κοινά αναλγητικά (παρακεταμόλη, NSAID), οπιοειδή (Τραμαδόλη, Οξικωδόνη)	1) UPDRS 2) McGill test 3) δομημένο ερωτηματολόγιο	77%: ↓ πόνος	ΔΑ

Πίνακας 1. Συνέχεια

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Ν° ασθενών, φύλο Ηλικία: mean \pm SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean έτη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Balash et al., 2017	Αναδρομική τηλεφωνική	40Α/7Γ Ηλικία: 64.2 \pm 10.8 έτη Διάρκεια Νόσου: 10.8 \pm 8.3 έτη	Κάπνισμα κάνναβης sativa άνθους + φύλλων (5/45, 11.1%), ή ελαίου (4/46, 8.7%) 0.9 \pm 0.5 g	δομημένο ερωτηματολόγιο	↓ πτώσεις, πόνος, κατάθλιψη, τρόμος, δυσκαμψία, ύπνος	βήχας (34.9%) σύγχυση (17%) οπτικές ψευδαισθήσεις (17%)
Kindred et al., 2017	Ανώνυμη	452 57.9% Α/42.1% Γ Ηλικία: 61.1 \pm 9.5 έτη	Κάπνισμα κάνναβης εδώδιμα	Αυτοαναφερόμενες κλίμακες: GNDS, NHP, ABC, FSS, IPAQ	Βελτίωση διάθεσης, μνήμης, κόπωσης, μείωση σωματικού βάρους	ΔΑ

A: άνδρες; Γ: γυναίκες; ABC: Activities of Balance Confidence; ADL scale: Activities of Daily Living; AEs: adverse events; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CBD: Cannabidiol ;CGI-I: clinical global impression improvement; FSS: Fatigue Severity Scale; GNDS: Guy's Neurological Status Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; IPAQ: International Physical Activities Questionnaire; H1-MRS: Proton magnetic resonance scans; H&Y scale: Hoehn & Yahr; LID: (L-dopa)-induced dyskinesias; MMSE: minimal status examination; NHP: Quality of Life Assessment; NR: Non reported; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PPQ: Parkinson Psychosis Questionnaire; PRI: Pain Rating Index; RBD: REM: sleep behavior disorder; THC: tetrahydrocannabinol; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; UKU: Udvalg for kliniske undersøgelser; VAS: visual analog scale; ΔΑ: Δεν αναφέρονται; χωρίς βελτίωση: ↔.

Πίνακας 2. Γενικά χαρακτηριστικά των κύριων τύπων κανναβινοειδών

Φαρμακευτική ονομασία	Εμπορική ονομασία	Τρόπος Λήψης	Χημική σύνθεση	Δοσολογία	Φαρμακοκινητική
CBD	Cannabidiol®	Per os καψάκιο	κανναβινόλη	Ποικίλη	Μη διαθέσιμη στους ανθρώπους
THC	Namisol®	Per os καψάκιο	Δ9- τετραϋδροκανναβινόλη	Ποικίλη	tmax=1-2h half-life: 72-80h
Dronabinol	Marinol®	Per os καψάκιο	Συνθετικό THC	2.5 mg, 5 mg, 10 mg	tmax = 2-4 h. Completely absorbed (90-95%) κατόπιν μονής δόσης Alpha (πλάσμα) half-life: 4 h Beta (ιστός) half-life: 25-36 h
Nabilone	Cesamet®	Per os καψάκιο	Συνθετικό ανάλογο THC	1mg	tmax = 2 h Alpha (πλάσμα) half-life: 2 h Beta (tissue) half-life: 25-36 h
Nabiximols	Sativex®	Σπρι βλενογόνων	Συνδυασμός THC + CBD	2.7 mg THC + 2.5 mg CBD ανά 100 μl	tmax = 98-253 min (πλάσμα) half-life: 85-130 min Κάθαρση εντός 12-24 h μετά τη δόση

πρόκληση L-Dopa. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ΝΠ μετά την πρόκληση με L-Dopa [31].

Οι Carroll και συν. το 2004 μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του Cannador®, εκχυλίσματος κάνναβης με αναλογία THC προς CBD 2:1, σε 17 ασθενείς με ΝΠ [32]. Σε διάστημα 4 εβδομάδων, χορηγήθηκαν αυξανόμενες δόσεις Cannador® b.i.d., μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση THC 0,25 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της LID (που εκτιμήθηκε με την UPDRS IV και τη κλίμακα Rush Dyskinesia), του σκορ της UPDRS

III, του πόνου (McGill), της ποιότητας ζωής (PDQ-39) είτε του ύπνου (οπτική κλίμακα). Αντίθετα, σημειώθηκε μια (μη σημαντική) τάση προς την αύξηση της σοβαρότητας της υπερκινησίας με τη θεραπεία του Cannador® (Πίνακας 3).

Το 2004, οι Mesnage και συν εξέτασαν την επίδραση του ανταγωνιστή CB-1R rimonabant σε δόση 20 mg/ημέρα, σε 4 ασθενείς με ΝΠ εντός 16 ημερών [33]. Στο τέλος αυτής της περιόδου, ούτε οι βαθμολογίες UPDRSIII ούτε οι βαθμολογίες υπερκινησίας UPDRS IV βελτιώθηκαν σημαντικά.

Πίνακας 3. Κλίμακα Cochrane αξιολόγησης σφάλματος των 4 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

Συγγραφείς, έτος	Τυχαιοποίηση	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση των συμμετεχόντων	Τυφλοποίηση αξιολογητών έκβασης	Διαχείριση αποσύρσεων και ζημιών	Επιλεκτική αναφορά	Συνολικά
Sieradzan et al., 2001	?	?	?	?	?	+	?
Carroll et al., 2004	+	?	+	+	+	+	+
Mesnage et al., 2004	+	?	+	+	+	+	+
Chagas et al., 2014a	?	?	+	+	+	+	+

+, χαμηλός κίνδυνος σφάλματος, – υψηλός κίνδυνος σφάλματος, ? ασαφής κίνδυνος σφάλματος.

Οι Chagas και συν (2014) χορήγησαν σε τρεις ομάδες επτά ασθενών με ΝΠ, χωρίς ψύχωση ή άνοια, CBD 75 mg/ημέρα ή CBD 300 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο [34]. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες της UPDRS, τα επίπεδα BDNF και H1-MRS στο πλάσμα. Η βαθμολογία όμως στην PDQ-39 ήταν σημαντικά καλύτερη στην ομάδα που έλαβε CBD 300 mg/ημέρα σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, υποδηλώνοντας μια θετική δράση της CBD στην υψηλότερη αυτή δόση, πιθανώς λόγω επίδρασης στην γενικότερη αίσθηση ικανοποίησης των ασθενών (Πίνακας 4).

Αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών

Η μεθοδολογική ποιότητα των 4 RCT αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα Cochrane, συμπεριλαμβανομένης της τυχαιοποίησης, της απόκρυψης των κατανομών, της τυφλοποίησης, της διαχείρισης αποσύρσεων και ζημιών και της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων [35]. Η πληθωσιμότητα των μελετών (3/4) ήταν χαμηλού κινδύνου σφάλματος. Η μοναδική μελέτη που δεν αξιολογείται θετικά με βάση την κλίμακα Cochrane είναι η αναφερόμενη θετική μελέτη των Sieradzan et al. (2001), προσδίδοντας περαιτέρω αμφιβολίες για την εγκυρότητά της (Πίνακας 2). Η μεθοδολογική ποιότητα των 10 μη τυχαιοποιημένων μελετών αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) (Πίνακας 2) [36]. Τα κριτήρια NOS περιλάμβαναν: (i) επιλογή δείγματος (βαθμολογίες, 0-4), (ii) συγκρισιμότητα (βαθμολογίες, 0-2), και (iii) κλινική έκβαση (βαθμολογίες, 0-3). Ο μέσος όρος της βαθμολογίας NOS των μελετών ήταν 7, δηλαδή μέτριας ποιότητας.

Παρενέργειες κανναβινοειδών

Το κύριο ενεργό συστατικό που είναι υπεύθυνο για την ψυχοτρόπο επίδραση της κάνναβης είναι η THC.

Σε δύο μελέτες, οι ασθενείς με ΝΠ που υποβλήθηκαν σε αγωγή με το ανάλογο THC εμφάνισαν παράνοια, ζωντανά όνειρα/εφιάλτες και οπτικές ψευδαισθήσεις [31, 32]. Στη μελέτη του Balash, το 17% ανέφερε ψευδαισθήσεις, που οδήγησαν στην διακοπή χρήσης sativa κάνναβης σε 5 ασθενείς (10,6%) [28]. Στη μελέτη των Lotan και συν, 6/28 ασθενείς (21%) σταμάτησαν το κάπνισμα κάνναβης με THC λόγω ψυχωσικών συμπτωμάτων [24]. Σε κλινικές μελέτες με CBD, δεν αναφέρθηκαν ψυχωσικές εκδηλώσεις [23, 34].

Εκτός από τις ψυχοτρόπες παρενέργειες, η κάνναβη συσχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα [37]. Λόγω της συμπαθητικής καρδιακής απενεύρωσης, η ικανότητα αντιστάθμισης της πτώσης της αρτηριακής πίεσης με αύξηση του καρδιακού ρυθμού είναι περιορισμένη στους ασθενείς με ΝΠ. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να εντείνει την επίδραση των κανναβινοειδών στην ορθοστατική δυσλειτουργία. Η μελέτη των Sieradzan και συν ανίχνευσε ορθοστατική πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε όλους τους ασθενείς με ΝΠ [31].

Το πρόβλημα με το κάπνισμα κάνναβης είναι ότι δεν απορροφάται το φάρμακο σε προβλέψιμη συγκέντρωση έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί με ομοιόμορφο τρόπο σε μια μελέτη. Επιπλέον, το κάπνισμα κάνναβης μπορεί να σχετίζεται με μια προοδευτική απώλεια γνωστικών ικανοτήτων. Στη μελέτη των Carroll και συν, τρεις ασθενείς με ΝΠ ανέφεραν πτωχή μνήμη/συγκέντρωση μετά από θεραπεία με THC [32]. Παρόλο που μερικές μελέτες έχουν δείξει ελάττωση όγκου στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και την παρεγκεφαλίδα, άλλες δεν έχουν δείξει τέτοιες επιδράσεις [38,39]. Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης, στη συνυπάρχουσα χρήση άλλων φαρμάκων και στην ανάλυση δεδομένων.

Αντενδείξεις κανναβινοειδών

Παρόλο που δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδη-

Πίνακας 4. Ποιοτική αξιολόγηση των 10 μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών βάσει της κλίμακας Newcastle-Ottawa scale

Κριτήρια	Frankel et al., 1990	Venderová et al., 2004	Zuardi et al., 2009	Chagas et al., 2014b	Finseth et al., 2014	Lotan et al., 2014	YustKatz et al., 2016	Shohet et al., 2016	Balash et al., 2017	Kindred et al., 2017
Επιλογή (max 5*)										
Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Μέγεθος δείγματος	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Μη αποκρινόμενοι										
Εκτίμηση της έκθεσης (παράγοντας κινδύνου)	*	*	*	*	*	*	**	*	*	**
Συγκρισιμότητα (max 2*)										
Τα υποκείμενα σε διαφορετικές ομάδες αποτελεσμάτων είναι συγκρίσιμα με βάση το σχεδιασμό της μελέτης ή την ανάλυση. Έλεγχος συγχυτικών παραγόντων	*	*	*	*	**	*	*	**	*	*
Εκβαση (max 3*)										
Εκτίμηση του αποτελέσματος	*	**		*	*	**	**	**	*	*
Στατιστικό test	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Συνολική βαθμολογία	6	7	6	6	7	7	8	8	6	7

γίες, η κάνναβη δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της προσωπικότητας, σχιζοφρένεια και άλλες ψυχωσικές διαταραχές [40]. Επιπλέον, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις [37]. Η κάνναβη μπορεί να επιδεινώσει τη λιπώδη ηπατική νόσο και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C [41]. Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, η επίδραση της THC και της CBD μπορεί να παραταθεί. Οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν κανναβινοειδή επειδή η Δ9-THC συσσωρεύεται στο μητρικό γάλα [42, 43].

Περιορισμοί των κλινικών μελετών

Δεν υπάρχουν μελέτες υψηλής ποιότητας που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κάνναβης για την ΝΠ. Μεθοδολογικά ζητήματα όπως το μικρό δείγμα, η αδυναμία τυφλοποίησης των μελετών, τα μη τυποποιημένα δοσολογικά σχήματα και η αμφίβολη ποιότητα της παραγόμενης για φαρμακευτική χρήση κάνναβης περιορίζουν την πιθανή κλινική χρησιμότητα της. Μερικές μελέτες χρησιμοποίησαν αυτοαναφορές ή ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν τηλεφωνικά. Οι αναδρομικές αυτοαξιολογήσεις των εξεταζομένων σχετικά με την κατάστασή τους με την πάροδο του χρόνου είναι ιδιαίτερα προβληματικές, δεδομένης της ανάκλησης του μνημονικού υλικού από ασθε-

νείς με ΝΠ και γνωστική έκπτωση. Ένα άλλο ζήτημα που προκύπτει από αυτές τις μελέτες ήταν ότι όλες σχεδόν οι μελέτες που έχουν δείξει θετική επίδραση της κάνναβης έγιναν χωρίς να υπάρχει σύγκριση με ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Η επίδραση του εικονικού φαρμάκου έχει αναφερθεί ότι είναι τόσο υψηλή όσο το 70% [44]. Επιπλέον, άλλοι συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. απουσία follow-up, αντιπαρκινσονική θεραπεία, μη τυποποιημένο εκχύλισμα) είναι σημαντικοί περιορισμοί. Μια άλλη προβληματική πτυχή των κλινικών μελετών είναι ότι δεν υπάρχει μέτρηση των επιπέδων της κάνναβης και επομένως είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί ομοιογενής έκθεση σε κανναβινοειδή εντός και μεταξύ των μελετών [40]. Το αν η κάνναβη μεταβάλλει τις δομές του εγκεφάλου στην ΝΠ πρέπει επίσης να διευκρινιστεί περαιτέρω με νευροεικονιστικές μεθόδους. Η αποσαφήνιση της λειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ενδοκανναβινοειδών και άλλων νευροχημικών συστημάτων, καθώς και ο ρόλος τους στη νευροπροστασία είναι ζωτικής σημασίας για μελλοντικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Πρακτικές οδηγίες- Προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα κάνναβης σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων [44]

1. Έναρξη ελαίου CBD 3% 1 σταγόνα/ημέρα. Αργή τιτλοποίηση (ανά 5 ημέρες) διαιρώντας την ημε-

- ρήσια δόση σε μικρότερες μέχρι το «θεραπευτικό παράθυρο» (δόση με το μέγιστο όφελος).
2. Παραμονή στο δοσολογικό σχήμα του θεραπευτικού παραθύρου για 2 μήνες.
 3. Όταν φτάσουμε στην εύρεση της καλύτερης δόσης του ενός Κανναβινοειδούς, όταν έχει σταθεροποιηθεί ο ασθενής, μπορούμε να εξετάσουμε την περίπτωση να προσθέσουμε THC, ή CBD ή CBDA/ RAW (5-8 σταγόνες ημερησίως εφάπαξ).
 4. Η εύρεση του «θεραπευτικού παράθυρου» στην THC είναι πιο εύκολη από ότι με την CBD λόγω της ψυχοδραστικής ιδιότητας της THC.
 5. Η πλέον συνηθισμένη θεραπευτική εφαρμογή της THC, είναι να παραμείνει ο ασθενής λίγο χαμηλότερα από το κατώφλι της «ευφορικής επίδρασης».
 6. Μόλις επανέλθουν τα συμπτώματα (λόγω της «υπερπλήρωσης» της ενδοκανναβινοειδούς αποθήκης) μπορεί να χρειαστεί να γίνει «επανεκκίνηση» (**reboot**). Εάν για παράδειγμα παίρναμε 10 σταγόνες την ημέρα και οδηγηθήκαμε στην ανάγκη επανεκκίνησης, επιστρέφοντας στη λήψη θα ξεκινήσουμε από τις 9 σταγόνες.
 7. Η δράση από την υπογλώσσια δόση αρχίζει μετά από 60-90 λεπτά. Μην τρώτε ή πίνετε για 15 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης, ώστε να απορροφηθεί το μέγιστο.

Συμπεράσματα

Παρόλο που υπάρχουν αποχρώσεις ενδείξεις για θεραπευτικά οφέλη της κάνναβης, ιδιαίτερα πιθανόν για κάποιες μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της στην ΝΠ. Απαιτούνται περισσότερες άρτια μεθοδολογικά κλινικές μελέτες για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φαρμακευτικής κάνναβης στην κλινική πράξη στη ΝΠ.

Βιβλιογραφίες

1. G.P.s.D. Collaborators., "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016", *Lancet Neurol* 17(11): 939-953, 2018.
2. Mouhamed Y., Vishnyakov A., Qorri B., Sambhi M., Frank SS., Nowierski C., et al, "Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals", *Drug Healthc Patient Saf* 10:45-66, 2018.
3. Garcia C., Palomo-Garo C., Gomez-Galvez Y., Fernandez-Ruiz J., "Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia", *Br J Pharmacol* 173(13): 2069-79, 2016.
4. Antonazzo M., Botta M., Bengoetxea H., Ruiz-Ortega J.Á., Morera-Herreras T., "Therapeutic potential of cannabinoids as neuroprotective agents for damaged cells conducting to movement disorders", *Int Rev Neurobiol* 146:229-257, 2019.
5. Busquets Garcia A., Soria-Gomez E., Bellocchio L., Marsicano G., "Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas", *F1000Res* 24;5, 2016.
6. Fernández-Ruiz J., "The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction", *Br J Pharmacol* 156(7):1029-40, 2009.
7. Gorriti MA., Rodriguez de Fonseca F., Navarro M., Palomo T., "Chronic (-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats", *Eur J Pharmacol* 365: 133-142, 1999.
8. Mezey E., Toth ZE., Cortright DN., Arzubi MK., Krause JE., Elde R., et al, "Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human", *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3655-3660, 2000.
9. Ferré S., Goldberg SR., Lluís C., Franco R., "Looking for the role of cannabinoid receptor heteromers in striatal function", *Neuropharmacology* 1:226-34, 2009.
10. García C., Palomo-Garo C., Gómez-Gálvez Y., Fernández-Ruiz J., "Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia", *Br J Pharmacol* 173(13):2069-79, 2016.
11. Fernández-Ruiz J., Romero J., Velasco G., Tolón RM., Ramos JA., Guzmán M., "Cannabinoid CB2 receptor: a new target for the control of neural cell survival?", *Trends Pharmacol Sci* 28:39-45, 2007.
12. Atakan Z., "Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals", *Ther Adv Psychopharmacol* 2:241-254, 2012.
13. Thomas A., Baillie GL., Phillips AM., Razdan RK., Ross RA., Pertwee RG., "Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro", *Br J Pharmacol* 150:613-623, 2007.
14. Murillo-Rodriguez E., Palomero-Rivero M., Millan-Aldaco D., Mechoulam R., Drucker-Colin R., "Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats", *Life Sci* 88:504-511, 2011.
15. Lastres-Becker I., Molina-Holgado F., Ramos JA., Mechoulam R., Fernandez-Ruiz J., "Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease", *Neurobiol Dis* 19:96-107, 2005.
16. Fernandez-Espejo E., Caraballo I., de Fonseca FR., El Banoua F., Ferrer B., Flores JA., et al., "Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian

- efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism", *Neurobiol Dis* 18:591-601, 2005.
17. Chung YC., Bok E., Huh SH., Park JY., Yoon SH., Kim SR., et al., "Cannabinoid receptor type 1 protects nigrostriatal dopaminergic neurons against MPTP neurotoxicity by inhibiting microglial activation", *J Immunol* 187:6508-6517, 2011.
 18. Junior NCF., Dos-Santos-Pereira M., Guimarães FS, Del Bel E., "Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia", *Neurotox Res* 37(1):12-29, 2020.
 19. Martinez A., Macheda T., Morgese MG., Trabace L., Giuffrida A., "The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats", *Neurosci Res* 72:236-242, 2012.
 20. Perez-Rial S., Garcia-Gutierrez MS., Molina JA., Perez-Nievas BG., Ledent C., Leiva C., et al., "Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors", *Neurobiol Aging* 32: 631-645, 2011.
 21. Frankel JP., Hughes A., Lees AJ., Stern GM., "Marijuana for parkinsonian tremor", *J Neurol Neurosurg* 53(5): 436, 1990.
 22. Venderova K., Ruzicka E., Vorisek V., Visnovsky P., "Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms", *Mov Disord* 19(9): 1102-6, 2004.
 23. Zuardi AW., Crippa JA., Hallak JE., Pinto JP., Chagas MH., Rodrigues GG., et al., "Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease", *J Psychopharmacol (Oxford, England)* 23(8): 979-83, 2009.
 24. Lotan I., Treves TA., Roditi Y., Djaldetti R., "Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study", *Clin neuropharmacol* 37(2): 41-4, 2014.
 25. Finseth TA., Hedeman JL., Brown RP. 2nd, Johnson KI., Binder MS., Kluger BM., "Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in colorado", *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015:874849, 2015.
 26. Yust-Katz S., Hershkovitz R., Gurevich T., Djaldetti R., "Pain in Extrapyrmidal Neurodegenerative Diseases", *Clin J Pain* 33(7): 635-639, 2017.
 27. Shohet A., Khlebtovsky A., Roizen N., Roditi Y., Djaldetti R., "Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease", *Eur J Pain* 21(3): 486-493, 2017.
 28. Balash Y., Bar-Lev Schleider L., Korczyn AD., Shabtai H., Knaani J., et al., "Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience", *Clin Neuropharmacol* 40(6): 268-272, 2017.
 29. Kindred JH., Li K., Ketelhut NB., Proessel F., Fling BW., Honce JM., et al., "Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation", *Complement Ther Med* 33: 99-104, 2017.
 30. Chagas MH., Eckeli AL., Zuardi AW., Pena-Pereira MA., Sobreira-Neto MA., Sobreira ET. et al., "Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series", *J Clin Pharm Ther* 39(5) 564-6, 2014.
 31. Sieradzan KA., Fox SH., Hill M., Dick JP., Crossman AR., Brotchie JM., "Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study", *Neurology* 57(11): 2108-11, 2001.
 32. Carroll CB., Bain PG., Teare L., Liu X., Joint C., Wroath C. et al., "Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study", *Neurology* 63(7): 1245-50, 2004.
 33. Mesnage V., Houeto JL., Bonnet AM., Clavier I., Arnulf I., Cattelin F. et al., "Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease", *Clin Neuropharmacol* 27(3):108-10, 2004.
 34. Chagas MH., Zuardi AW., Tumas V., Pena-Pereira MA., Sobreira ET., Bergamaschi MM. et al., "Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial", *J Psychopharmacol* 28(11):1088-98, 2014.
 35. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials", *BMJ* 343:d5928, 2011.
 36. Stang A., "Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses", *Eur J Epidemiol* 25(9):603-5, 2010.
 37. Ghosh M., Naderi S., "Cannabis and Cardiovascular Disease", *Curr Atheroscler Rep* 21(6) 21: 2019.
 38. Gilman JM., Kuster JK., Lee S., Lee MJ., Kim BW., Makris N., "Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users", *J Neurosci* 34(16):5529-38, 2014 .
 39. Weiland BJ., Thayer RE., Depue BE., Sabbineni A., Bryan AD., Hutchison KE., "Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults", *J Neurosci* 35(4) 1505-12, 2015.

40. van der Steur SJ., Batalla A., Bossong MG., "Factors Moderating the Association Between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review", *Brain Sci* 10(2), 2020.
41. Hézode C., Zafrani ES., Roudot-Thoraval F., Costentin C., Hessami A., Bouvier-Alias M., "Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C", *Gastroenterology* 134(2): 432-9, 2008.
42. Grant KS., Petroff R., Isoherranen N., Stella N., Burbacher TM., "Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development", *Pharmacol Ther* 182: 133-151, 2018.
43. Bertrand KA., Hanan NJ., Honerkamp-Smith G., Best BM., Chambers CD., "Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk", *Pediatrics* 142(3), 2018).
44. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc.* 94(9):1840-1851, 2019.

ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ

Αλέξανδρος Γιαννάκης, Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Η μετωποκροταφική εκφύλιση αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα παθολογοανατομικών οντοτήτων που σχετίζονται με την παθολογική συσσώρευση πρωτεϊνών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κλινική έκφραση αυτού του φάσματος αποτελεί τη μετωποκροταφική άνοια, η οποία διακρίνεται στη συμπεριφορική μορφή και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία. Και στις δύο μορφές μπορεί να εμφανιστεί μια πληθώρα κινητικών διαταραχών. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται το ακινητικό-δυσκαπτικό σύνδρομο, το σύνδρομο Richardson, το φλοιο-οβασικό σύνδρομο, η νόσος κινητικού νευρώνα, οι στερεοτυπίες κ.ά. Όπως και στα υπόλοιπα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, έτσι και στη μετωποκροταφική εκφύλιση η σωστή διάγνωση αποτελεί ακόμα πρόκληση, παρά τη διαρκή αύξηση των παρακλινικών διαγνωστικών εργαλείων. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να αναλύσει αυτές τις κινητικές διαταραχές και να τις συσχετίσει με ευρήματα νευροψυχολογικά, απεικονιστικά, γονιδιακά και παθολογοανατομικά που να κατευθύνουν τον νευρολόγο στην πιο πιθανή διάγνωση.

Λέξεις ευρητηρίου: μετωποκροταφική εκφύλιση, μετωποκροταφική άνοια, κινητικές διαταραχές

MOVEMENT DISORDERS IN FRONTOTEMPORAL LOBAR DEGENERATION

Alexandros Giannakis, Spiridon Konitsiotis

Neurology Clinic, University of Ioannina Medical School, University Hospital of Ioannina

Abstract

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) consists of a wide spectrum of pathological entities related to the pathological aggregation of certain proteins in the central nervous system. The clinical expression of this spectrum is Frontotemporal Dementia (FTD), which has two subtypes, the behavioral variant of FTD (bvFTD) and Primary Progressive Aphasia (PPA). In both, a variety of movement disorders may occur. These include akinetic-rigid syndrome, Richardson's syndrome, Corticobasal Syndrome (CBS), Motor Neuron Disease (MND), stereotypies, etc. As with other neurodegenerative diseases, proper diagnosis of frontotemporal degeneration is still a challenge, despite the continuous increase in the variety of diagnostic tools. The purpose of this article is to analyze these movement disorders and correlate them with neuropsychological, imaging, genetic and pathologic findings that direct the neurologist to the most likely diagnosis.

Key words: frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, movement disorders

Εισαγωγή

Με τον όρο μετωποκροταφική άνοια (FTD) αναφερόμαστε σε ένα κλινικό φάσμα γνωσιακών και συμπεριφορικών διαταραχών που οφείλονται σε μια πλειάδα νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Βασικό τους χαρακτηριστικό είναι η συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγεί σε παθολογοανατομικό επίπεδο στη μετωποκροταφική εκφύλιση (FTLD). Η μετωποκροταφική άνοια αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες άνοιας, ειδικά στη μέση ηλικία, με ετήσια επίπτωση 3,5/100000 στις ηλικίες 45-64 [1]. Το φάσμα της μετωποκροταφικής άνοιας δύναται να διακριθεί σε δύο κύριες μορφές: τη συμπεριφορική μορφή (bvFTD) και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία (PPA). Η τελευταία διακρίνεται περαιτέρω στη σημασιολογική (svPPA), τη μη ρέουσα (nfvPPA) και τη λογοπενική μορφή (LPA). Η bvFTD έχει ως κύριο γνώρισμά της διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως άρση αναστολών, απάθεια, στερεοτυπίες και διαταραχές όρεξης [2]. Η PPA σχετίζεται κυρίως με διαταραχές του λόγου [3], όπως η αντίληψη της σημασίας των λέξεων και των αντικειμένων (svPPA), ο αγραμματισμός και η ηλεκτική απραξία (nfvPPA) και η διαταραχή της ανάκλησης εν τη ρύμη του λόγου λέξεων και η ορθή επανάληψη λέξεων και φράσεων (LPA). Παρότι δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της FTD [2, 3], κινητικές διαταραχές περιπλέκουν συχνά την κλινική της εικόνα [4, 5]. Πέραν των κλασσικών στερεοτυπιών και καταναγκασμών, που συναντώνται κυρίως στη bvFTD, ένα φάσμα εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων μπορεί να εμφανιστεί στη bvFTD και, σπανιότερα, στην PPA. Τέλος, συχνά η FTD μπορεί να αλληλοεπικαλύπτεται με την εικόνα της πλήγιας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS). Η παρουσία τους μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένα γονίδια [6], απεικονιστικά ευρήματα [7] και νευροεκφυλιστικά νοσήματα με συγκεκριμένο παθολογοανατομικό υπόστρωμα [8], που μπορεί να επηρεάζουν την πορεία και την πρόγνωση της νόσου. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να παρουσιάσουμε τις κινητικές διαταραχές που εμφανίζονται συχνότερα στο φάσμα της μετωποκροταφικής εκφύλισης και να αναδείξουμε το ανατομικό, παθοφυσιολογικό και γενετικό της υπόστρωμα με σκοπό την καλύτερη κατανόηση, αναγνώριση και διαχείριση αυτών των διαταραχών.

Ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο

Ο παρκινσονισμός, συνήθως ως συμμετρικό ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο, αποτελεί ένα αρκετά συχνό εύρημα στη bvFTD και λιγότερο στην PPA [5]. Σε έρευνα που αφορούσε 31 ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια, [9] ο μέσος όρος της UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ήταν 14 (εύρος 0 έως 56). Το συχνότερο εύρημα ήταν η βραδυκινησία (84%), ακολουθούμενο από την παρκινσονική βάδισση (71%), τη δυσκαμπσία (35,5%) και σχετικά σπάνια τον

τρόμο θέσης (6,5%). Σημειωτέον, η βαρύτητα του παρκινσονισμού αυξανόταν με την ηλικία. Οι περισσότεροι ασθενείς με FTD και παρκινσονισμό φαίνεται να μην αποκρίνονται στη θεραπεία με λεβοντόπα ή, στην καλύτερη περίπτωση, έχουν μόνο μια παροδική απόκριση [4]. Επίσης, κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις, αταξία, ή ακόμα και δυσαυτονομία [4], προσιδιάζοντας στην ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA).

Συχνά, ο παρκινσονισμός στην FTD έχει οικογενή χαρακτήρα και σχετίζεται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 17 (FTDP-17). Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν κυρίως δύο γονίδια, το γονίδιο της πρωτεΐνης MAPT (σχετιζόμενης με μικροσωληνίσκους Ταυ πρωτεΐνη) και το γονίδιο της προγκρανουλίνης (PGRN) [10, 11]. Η μεν MAPT σχετίζεται παθολογοανατομικά με εναποθέσεις Ταυ πρωτεΐνης, η δε PGRN με έγκλειστα ουμπικουιλίνης/TDP43 [12, 13]. Αν και οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια αποτελούν ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων οικογενούς ή σποραδικής FTD [14], έχουν το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι ο παρκινσονισμός μπορεί να προηγηθεί των συμπεριφορικών και γνωσιακών συπτωμάτων κατά αρκετά χρόνια [4]. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση παρκινσονισμού ακόμα και στα όψιμα στάδια της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου της MAPT και της PGRN έχουν παρατηρηθεί και στον ελληνικό πληθυσμό σε σημαντικό ποσοστό ασθενείς με FTD. [15] Άλλα γονίδια που φαίνεται να σχετίζονται σε διαφορετικό βαθμό με ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο είναι τα TARDBP, TREM2, CHMB2 και C9orf72 [4].

Σύνδρομο Richardson

Το σύνδρομο Richardson, η κλασσική μορφή της προϊούσας υπεπυρηνικής παράλυσης (PSP), χαρακτηρίζεται από πάρεση των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων, κορμική δυσκαμπσία και αστάθεια, πρώιμες πτώσεις, δυσαρθρία και δυσφαγία [16]. Είτε με αυτή την κλασσική του μορφή είτε με πιο άτυπες μορφές, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με FTD. Μάλιστα, η αλληλοεπικάλυψη μπορεί να είναι τόσο κλινική όσο και παθολογοανατομική. Ασθενείς με κλινική εικόνα κλασσικού συνδρόμου Richardson μπορεί να έχουν υποκείμενη παθολογία συμβατή με FTLD. Αντίστοιχα, ασθενείς με κλινική εικόνα FTD και κάποια στοιχεία συνδρόμου Richardson μπορεί να έχουν υποκείμενη παθολογία πρωτεΐνης Ταυ συμβατής με PSP ή ακόμα και φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης (CBD) [17]. Ωστόσο, συνήθως η εικόνα δεν είναι αυτή του κλασσικού συνδρόμου Richardson, αλλά προσιδιάζει και πάλι στο ακίνητικό-δυσκαμπτικό-σύνδρομο με κάποια στοιχεία του συνδρόμου Richardson, όπως η πάρεση των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων. Σε κάθε περίπτωση, το κύριο γνώρισμα των περισσότερων από αυτούς τους φαινότυπους είναι η πτωχή απόκριση στη λεβοντόπα [4].

Αρκετά γονίδια έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο Richardson στην FTD. Πιο συχνό είναι αυτό της MAPT, όπου οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν και πάλι μόνο κάποια χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία συνοδεύονται από συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές περισσότερο συμβατές με FTD [18]. Λιγότερο συχνά, στοιχεία του συνδρόμου Richardson μπορούν να εμφανιστούν και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια PGRN, C9orf72, CHMB2 και FUS [4].

Φλοιοβασικό σύνδρομο

Το φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS) συνίσταται από δυσκαμψία, σύνδρομο ξένου άκρου (alien limb), απρακτικές διαταραχές, διαταραχές αισθητικότητας φλοιοϊκού τύπου, μυοκλονίες και δυστονία. Παρότι όλα αυτά τα σημεία μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα εξωπυραμιδικά σύνδρομα, στο CBS συνήθως προσβάλλουν δυσανάλογα και ασύμμετρα τη μία ή την άλλη πλευρά [19]. Παρότι η συχνότερη υποκείμενη παθολογία είναι αυτή της φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης (CBD) [20], εντούτοις στοιχεία του CBS απαντώνται και στην FTD, λιγότερο συχνά, ωστόσο, σε σχέση με άλλα παρκινσονικά σύνδρομα [4].

Ακόμα, φαίνεται ότι η CBD μπορεί συχνά να εκδηλωθεί με εικόνα μη ρέουσας, αγραμματικής αφασίας, στο πλαίσιο της nfvPPA [19]. Επίσης, μπορεί να προσλάβει τη μορφή ενός μετωπιαίου συνδρόμου με στοιχεία διαταραχής της συμπεριφοράς και της αντίληψης του χώρου, στο φάσμα δηλαδή της bvFTD. Τέλος, σε ένα ποσοστό μεταξύ 30 και 40% ασθενών με CBS ή/και nfvPPA, η υποκείμενη παθολογία είναι συμβατή με νόσο Alzheimer [21]. Μάλιστα, στην ως άνω περίπτωση θα είχε νόημα και μια δοκιμή με αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης για 2 με 3 μήνες [21]. Τα ανωτέρω αναδεικνύουν το μεγάλο βαθμό αλληλοεπικάλυψης κλινικής εικόνας και παθολογικού υποστρώματος που αφορά στη βάση του όλα τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.

Το γονίδιο το οποίο σχετίζεται περισσότερο συχνά με το CBS στην FTD είναι αυτό της PGRN [4]. Μάλιστα, φαίνεται ότι στην περίπτωση της PGRN αυτό αναδεικνύεται και ιστοπαθολογικά [22], αφού κάποιες μεταλλάξεις σχετίζονται με ασύμμετρη φλοιοϊκή ατροφία στο βρεγματικό και τον ινιακό λοβό. Αυτή η ατροφία πιθανότατα οδηγεί στην εμφάνιση απραξίας διαταραχών οπτικοχωρικότητας, άρα στην εμφάνιση CBS. Το γονίδιο της PGRN απαντάται και στον ελληνικό πληθυσμό [15]. Άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί σε μικρότερο βαθμό με την εμφάνιση φλοιοβασικού συνδρόμου είναι τα MAPT, C9orf72, CSF1R, TARDBP, TREM2 κ.ά. [4, 21].

Νόσος κιντικού νευρώνα

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση είναι ένα νευροεκφυλιστικό νόσημα που μπορεί να προσβάλει τον ανώτερο ή/και τον κατώτερο κιντικό νευρώνα,

προκαλώντας σημεία τόσο σπαστικής όσο και χαλαρής παράλυσης [23]. Το ποσοστό της ALS αυξάνεται με την ηλικία, ενώ συνυπάρχει αρκετά συχνά με FTD. Συγκεκριμένα, έως 13% των ασθενών με ALS έχουν και FTD, ενώ το 50% των ασθενών με ALS εμφανίζει έστω κάποια ήπια γνωσιακά ή συμπεριφορικά ελλείμματα. [23] Κατά συνέπεια, το ενδεχόμενο συνύπαρξης μιας νόσου με τη μοιραία κατάληξη της ALS θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν από έναν νευρολόγο σε έναν ασθενή με FTD.

Η πιο συχνή αιτία οικογενούς ALS, όπως και συνύπαρξης FTD και ALS είναι μία μετάλλαξη στο γονίδιο C9orf72 [24]. Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη συνήθως αφορά την παθολογική επανάληψη πάνω από 30 φορές ενός εξανουκλεοτιδίου, του GGGGCC [24]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μεταλλάξεις στο γονίδιο C9orf72, μπορούν εκδηλωθούν και με άλλες κιντικές διαταραχές, όπως είναι το ακινητικο-δυσκαμπτικό σύνδρομο, άτυπο σύνδρομο Richardson, CBS, ακόμα και MSA [4]. Αυτό αναδεικνύεται και από μελέτη με σπινθηρογράφημα με ¹²³I-FP-CIT (¹²³I-N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)nortropine), όπου σε ασθενείς με μετάλλαξη στο C9orf72 αναδείχθηκε εκφύλιση της μελαινοραβδωτής οδού [25].

Ένα ακόμα γονίδιο που σχετίζεται συχνά με την συνύπαρξη FTD και ALS είναι το γονίδιο TARDBP που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TDP-43 [26]. Ενίοτε παρατηρούνται και στοιχεία παρκινσονισμού, τα οποία μάλιστα, σε αντίθεση με τις περισσότερες νοσολογικές οντότητες του φάσματος της FTL, μπορεί να έχουν απόκριση στη λεβοντόπα [26]. Σημειώνεται ότι μεταλλάξεις τόσο στο C9orf72 όσο και στο TARDBP περιγράφονται και στον ελληνικό πληθυσμό [15, 27]. Άλλα γονίδια που σχετίζονται με συνύπαρξη ALS και FTD είναι τα VCP, FUS, CHMP2B, κ.ά. [4].

Άλλες εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις

Ο συνδυασμός χορείας, γνωσιακής έκπτωσης και συμπεριφορικών διαταραχών είναι ενδεικτικός της χορείας του Huntington (HD). Ωστόσο, αυτός ο συνδυασμός συμπτωμάτων έχει απαντηθεί και σε ασθενείς με FTD και μετάλλαξη στα TARDBP [28], PGRN [29], και C9orf72 [30]. Ακόμα, ο συνδυασμός βλεφαρόσπασμου και χορείας έχει περιγραφεί σε ασθενείς με bvFTD [4].

Ο μυόκλονος έχει, επίσης, περιγραφεί σε ασθενείς με FTD, ιδίως σε ασθενείς με FTDP-17 [31]. Μάλιστα, στην περίπτωση της TDP-43, έχει αναφερθεί και πιθανό όφελος από τη χορήγηση κλιναζεπάμης [32].

Τέλος, περιπτώσεις δυστονίας έχουν αναφερθεί στην FTD, αλλά συνήθως συνυπάρχει CBS. Αφορούν, κυρίως, τα άνω άκρα [33].

Στερεοτυπίες

Με τον όρο στερεοτυπίες αναφερόμαστε σε ακούσιες, συγχρονισμένες, οργανωμένες, ρυθμικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις, στάσεις, λέξεις ή ήχους που

είναι φαινομενικά σκόπιμα, πρακτικά, όμως άσκοπα και μπορεί να έχουν ακόμα και τελετουργικό χαρακτήρα [34]. Οι κινητικές στερεοτυπίες μπορούν να διακριθούν στις απλές, που αποτελούνται από μία, επαναλαμβανόμενη κίνηση και τις σύνθετες, που αποτελούνται από αλληλοχρήσιμες επαναλαμβανόμενων κινήσεων [35].

Οι στερεοτυπίες αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό της FTLD και απαντώνται έως και στο 78% των ασθενών [36]. Επίσης, απαντώνται πολύ πιο συχνά στην FTD σε σχέση με άλλες μορφές άνοιας, όπως η άνοια στη νόσο του Πάρκινσον (PDD), η PSP και η νόσος του Alzheimer (AD) [37]. Μάλιστα, η παρουσία ή μη στερεοτυπιών αποτελεί αξιόπιστο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ FTD και AD [38].

Διάγνωση κινητικών διαταραχών στην FTD

Είναι εμφανές ότι λόγω του μεγάλου βαθμού αλληλοεπικάλυψης σε κλινικό, παθολογοανατομικό, ακόμα και γονιδιακό επίπεδο, η ορθή διάγνωση ενός νευροεκφυλιστικού νοσήματος αποτελεί πρόκληση, ακόμα και για έναν έμπειρο και εξειδικευμένο νευρολόγο.

Έτσι, σε ασθενείς με ακινητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο και γνωσιακή έκπτωση, η συνύπαρξη διαταραχών συμπεριφοράς και, ιδίως, οι στερεοτυπίες θέτουν την υπόνοια της bvFTD. Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η πιθανότητα συνύπαρξης FTD δεν μπορεί να αποκλειστεί, ακόμα και σε σαφώς περιγεγραμμένα κλασικά σύνδρομα, όπως το Richardson ή το CBS. Παρόλα αυτά, συνήθως η κλινική εικόνα δεν είναι τόσο τυπική με ορισμένα μόνο στοιχεία του εκάστοτε εξωπυραμιδικού συνδρόμου να περιπλέκονται με συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές. Ακόμα και τα προκινητικά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον και των συνουκλείνοπαθειών γενικότερα, όπως η δυσσαυτονομία, μπορούν να παρατηρηθούν, αν και σπάνια, στην FTD. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν ασθενείς με σημειολογία σπαστικής ή/και χαλαρής παράλυσης, όπου πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο συνύπαρξης ALS. Αν και αυτό μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τύπο FTD, σημειώνεται ότι στην περίπτωση του svPPA, η πιο συχνά ανευρισκόμενη υποκείμενη παθολογία είναι αυτή της TDP-43 [3], που σχετίζεται συχνά και με την ALS [26].

Πολύ συχνά, η κλινική εικόνα δεν είναι σαφής και σε αυτές τις περιπτώσεις ο παρακλινικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει. Υπάρχει μια πληθώρα γνωσιακών και συμπεριφορικών τεστ με ποικίλη ικανότητα διάκρισης μεταξύ των διαφόρων νευροεκφυλιστικών συνδρόμων. Εξ αυτών, ενδεικτικά αναφέρονται ως χρήσιμα για την εκτίμηση της FTD τα Frontal Assessment Battery (FAB), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Addenbrooke's cognitive examination III (ACE III) και Trail Making Test B [39-41].

Σε συνέχεια του παρακλινικού ελέγχου, η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να αναδείξει ένα πρότυπο ατροφίας που αφορά τους μετωπιαίους ή και τους κροταφικούς λοβούς, ενώ η λειτουργική απει-

κόνιση με FDG-PET ή/και SPECT μπορεί να αναδείξει στις ίδιες περιοχές χαμηλό μεταβολισμό γλυκόζης ή μειωμένη αιμάτωση [7, 42].

Επιπλέον βοήθεια μπορεί να παράσχει η εξέταση βιοδεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), ειδικά όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση από την AD. Στην FTD, ειδικά όταν υποκρύπτεται Ταυ παθολογία, αναμένουμε ως ένα βαθμό αύξηση της Ταυ (Ταυ) και της φωσφορυλιωμένης Ταυ (pΤαυ), με τα επίπεδα του αμυλοειδούς-β42 (Αβ-42) να είναι φυσιολογικά. Αντίθετα, στην AD αναμένουμε σημαντική αύξηση της Ταυ και της pΤαυ, ενώ το Αβ-42 αναμένεται μειωμένο. [43] Άλλοι υποσχόμενοι δείκτες είναι η μέτρηση νευροϊνιδίων ελαφράς και βαριάς αλυσού (NfL και NfH αντίστοιχα), GFAP (Glial fibrillary acidic protein), TDP-43, PGRN και άλλων πρωτεϊνών στο ENY [43-45].

Τέλος, επί κλινικής αμφιβολίας, υπάρχει η δυνατότητα γενετικού ελέγχου, ο οποίος καλό θα είναι να είναι όσο το δυνατόν προανατολισμένος βάσει του προτύπου των κινητικών διαταραχών του ασθενούς [4], όπως αναλύθηκε ανωτέρω.

Συμπέρασμα

Η μετωποκροταφική εκφύλιση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εικόνων και παθολογιών, με μεγάλο βαθμό αλληλοεπικάλυψης, τόσο μεταξύ τους, όσο και με άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Η σωστή προσέγγιση της φαινομενολογίας των κινητικών διαταραχών στη μετωποκροταφική εκφύλιση μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική βοήθεια ώστε ο κλινικός νευρολόγος να φτάσει στην πιο πιθανή διάγνωση. Συνέχιση της ερευνητικής προσπάθειας σε επίπεδο κλινικό, απεικονιστικό, βιοχημικό, γενετικό και παθολογοανατομικό είναι απαραίτητη για να ξετυλιχθεί ο μίτος της Αριάδνης σε αυτό το δαιδαλώδες σύνολο νοσολογικών οντοτήτων.

Βιβλιογραφία

1. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 71, 1496-1499 (2008).
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep; 134(9): 2456-2477.
3. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.
4. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):175-85.
5. Fujioaka S, Wszolek Z. K. Clinical aspects of familial

- forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism. *J. Mol. Neurosci.* 45, 359-365 (2011).
6. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *Neurol.* 2019 Aug;266(8):2075-2086.
 7. Filippi M, Agosta F. MRI of non-Alzheimer's dementia: current and emerging knowledge. *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):405-414.
 8. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010 Nov 23;75(21):1879-87.
 9. Diehl-Schmid J, Schülte-Overberg J, Hartmann J, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Extrapyramidal signs, primitive reflexes and incontinence in fronto-temporal dementia. *Eur J Neurol.* 2007 Aug;14(8):860-4.
 10. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442, 916-919 (2006).
 11. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):297-309.
 12. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):297-309.
 13. Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TJ, Leverenz JB, Steinbart E et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol.* 2010 Feb;67(2):161-70.
 14. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1451-6.
 15. Ramos EM, Koros C, Dokuru DR, Van Berlo V, Kroupis C, Wojta K. Frontotemporal dementia spectrum: first genetic screen in a Greek cohort. *Neurobiol Aging.* 2019 Mar;75:224.e1-224.e8.
 16. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017 Jun;32(6):853-864.
 17. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol.* 2010 Aug;23(4):394-400.
 18. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLT, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):15-20.
 19. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):405-10.
 20. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013 Jan 29;80(5):496-503.
 21. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis).* 2016 Apr;22(2 Dementia):464-89.
 22. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 Feb;66(2):142-51.
 23. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1182-94.
 24. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011 Oct 20;72(2):257-68.
 25. O'Dowd S, Curtin D, Waite AJ, Roberts K, Pender N, Reid V. C9ORF72 expansion in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia also causes parkinsonism. *Mov Disord.* 2012 Jul;27(8):1072-4.
 26. Fujita Y, Ikeda M, Yanagisawa T, Senoo Y, Okamoto K. Different clinical and neuropathologic phenotypes of familial ALS with A315E TARDBP mutation. *Neurology.* 2011 Oct 11;77(15):1427-31.
 27. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging.* 2012 Aug;33(8):1851.e1-5.
 28. Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ et al. TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord.* 2009 Sep 15;24(12):1843-7.
 29. Wider C, Uitti RJ, Wszolek ZK, Fang JY, Josephs KA, Baker MC et al. Progranulin gene mutation with an unusual clinical and neuropathologic presentation. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1168-73.

30. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):292-9.
31. Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease - what's in a name? *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Mar;9(4):185-92.
32. Pail M, Matej R, Husarova I, Rektorova I. Generalized myoclonus as a prominent symptom in a patient with FTLD-TDP. *J Neurol*. 2013 Jun;260(6):1681-3.
33. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2001 Mar;16(2):252-7.
34. Edwards MJ, Lang AE, Bhatia KP. Stereotypies: a critical appraisal and suggestion of a clinically useful definition. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):179-85.
35. The Lund and Manchester groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Apr;57(4):416-8.
36. Ames D, Cummings JL, Wirshing WC, Quinn B, Mahler M. Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Spring;6(2):100-13.
37. Prioni S, Fetoni V, Barocco F, Redaelli V, Falcone C, Soliveri P et al. Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2452-9.
38. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):937-42.
39. Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, Méndez-Orellana C, Villagra R, González-Billault C et al. Alzheimer's Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):833-848.
40. Yiannopoulou KG, Papatriantafyllou JD, Ghika A, Tsinia N, Lykou E, Hatziantoniou E. Defining Neuropsychiatric Inventory scale differences across frontotemporal dementia syndromes. *Psychogeriatrics*. 2019 Jan;19(1):32-37.
41. Nidos A, Kasselimis DS, Simos PG, Rentzos M, Alexakis T, Zalonis I Frontotemporal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Discriminant Function Analysis. *Neurodegener Dis*. 2016;16(3-4):140-6.
42. Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Oct;14(10):489.
43. Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem*. 2016 Aug;138 Suppl 1:184-92
44. Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol*. 2019 Dec 12;61:29-39.
45. Floeter MK, Gendron TF. Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Associated With Hexanucleotide Expansion Mutations in C9orf72. *Front Neurol*. 2018 Dec 5;9:1063.

δραστηριότητες
συνεχόμενο
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...



ημερίδες
νευρολογικά
κέντρα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2020

- ❖ **03-06 Σεπτεμβρίου 2020: 31° Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Διαδικτυακό
- ❖ **12-15 Νοεμβρίου 2020: 8° Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **10th - 12th February 2021: International Stroke Conference**, Denver, Colorado
- ❖ **18th - 21st March 2021: The 14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**, London, United Kingdom
- ❖ **17th - 23rd April 2021: The 73rd American Academy of Neurology**, San Francisco, United States
- ❖ **10th - 14th May 2021: ESOC 2021**, Helsinki, Finland
- ❖ **19th - 21st June 2021: 7th Congress of the European Academy of Neurology**, Vienna, Austria
- ❖ **3rd - 7th October 2021: XXV World Congress of Neurology (WCN 2021)**, Rome, Italy
- ❖ **13th-15th October 2021: Ectrims 2021**, Austria, Vienna