

## ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΕΣ ΑΝΟΙΕΣ

Από το άρθρο των Katherine L. Possin, Daniel I. Kaufer American Academy of Neurology, 2010

### Ανασκόπηση των εκφυλιστικών παρκινσονικών συνδρόμων

Οι εκφυλιστικές διαταραχές έχουν συνήθως ακαθόριστη έναρξη και σταδιακή εξέλιξη. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, ωστόσο η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για παρόμοιο κλινικό σύνδρομο, ενοχοποιείται για οικογενείς ή με αυτοσωμικό πρότυπο κληρονομούμενη παρεμεφερή διαταραχή. Σε πρόσφατες μελέτες έχουν ταυτοποιηθεί διάφορα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Parkinson (PD), όπως η α-συνουκλείνη, λευκίνη επανάληψης κινάση 2 και glucocerebrosidase, τα οποία μπορεί να βοηθήσουν στο να γίνει καλύτερα κατανοητή η παθοφυσιολογία και η θεραπεία της νόσου.

Οι παρκινσονικές εκφυλιστικές διαταραχές μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κατηγορίες με βάση τα μοριακά προφίλ: (1) συνουκλείνοπάθειες, οι οποίες περιλαμβάνουν τη νόσο Parkinson με άνοια (PDD), την άνοια με σωμάτια Lewy (DLB) και τις πολυσυστημικές ατροφίες (MSAs) και (2) τις ταουοπάθειες, οι οποίες περιλαμβάνουν την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και τη φλοιοβασική εκφύλιση (CBD). Καθώς η κλινική εικόνα της φλοιοβασικής εκφύλισης μπορεί να έχει πολλά διαφορετικά παθολογικά υποστρώματα τείνει να χρησιμοποιείται πλέον ο όρος φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS). Ο τύπος, ο χρόνος εμφάνισης και η θέση των παρκινσονικών συμπτωμάτων είναι σημαντικά για τη διαφορική διάγνωση καθώς συσχετίζονται με νοητικά, νευροψυχιατρικά και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (**Πίνακας 1**).

### Πίνακας 1

Στοιχεία Κλειδιά στη Λήψη Ιστορικού για τη Διαφοροδιάγνωση Παρκινσονικής Άνοιας
• Ερώτηση σχετικά με τη λήψη φαρμάκων τώρα ή στο παρελθόν, που έχουν ως παρενέργειες παρκινσονικές κινητικές διαταραχές
• Διερεύνηση για θετικό οικογενειακό ιστορικό για παρόμοια διαταραχή
• Καθορισμός του πρότυπου εμφάνισης, της πορείας και της βαρύτητας των κινητικών/νοητικών συμπτωμάτων
• Προφίλ του παρκινσονισμού και άλλων κινητικών σημείων

### Κινητικά Προφίλ

Στις PDD, PSP και MSA τα κινητικά παρκινσονικά σημεία είναι συνήθως προεξάρχοντα κατά την έναρξη της νόσου (**Πίνακας 2**) ενώ τα νευροψυχιατρικά και τα νοητικά συμπτώματα είναι λιγότερο έντονα. Σε διαταραχές άλλης αιτιολογίας, όπως DLB και CBD τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν και μπορεί να είναι κινητικά, νευροψυχιατρικά ή νοητικά. Η PD και η PDD συσχετίζονται συνήθως με τυπικά παρκινσονικά σημεία, τα οποία είναι συνήθως μη συμμετρικά. Τα κινητικά συμπτώματα της DLB κυμαίνονται από από τυπικό

έως άτυπο παρκινσονισμό και μπορεί να είναι συμμετρικά ή ασύμμετρα. Τα άτυπα παρκινσονικά σημεία είναι χαρακτηριστικά της PSP και της CBD και ο παρκινσονισμός και άλλα κινητικά σημεία είναι κοινά στην MSA, PSP και η MSA συνήθως συσχετίζεται με αξονική συμμετρική κινητική δυσλειτουργία ενώ η CBD μπορεί να εμφανιστεί με πλαγιωμένα ασύμμετρα κινητικά σημεία.

## Πίνακας 2

<b>Κατηγοριοποίηση στα Προεξάρχοντα Χαρακτηριστικά των Παρκινσονικών Ανοϊκών Συνδρόμων</b>	
<b>Αιτιολογία</b>	<b>Χαρακτηριστικά</b>
Εκφυλιστική	
Νόσος Πάρκινσον με άνοια	Έναρξη με παρκινσονισμό, εμφάνιση άνοιας αργότερα
Άνοια με σωμάτια Lewy	Συχνές οπτικές ψευδαισθήσεις, διακυμάνσεις στη νόηση, διάφορα παρκινσονικά σημεία
Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση	Αστάθεια, προμηκική δυσλειτουργία, πάρεση της κάθετης κίνησης του βλέματος
Φλοιοβασικό σύνδρομο	Ασύμμετρα σημεία στα άκρα (απραξία, μυόκλονος)
Πολυσυστημική ατροφία	
Παρεγκεφαλιδικός τύπος	Ατροφία στελέχους/παρεγκεφαλίδας, δυσκολία στις οφθαλμικές κινήσεις
Παρκινσονικός τύπος	Κινητικός παρκινσονισμός, δυσαυτονομία
Νόσοι Prion	Ταχεία εξέλιξη με άνοια και αταξία
Δευεροπαθή παρκινσονικά σύνδρομα	
Φαρμακευτική εγκεφαλοπάθεια/παρκινσονισμός	Λήψη αντίστοιχων φαρμάκων (νευροληπτικά, αντιεμετικά)
Αγγειακός παρκινσονισμός	Υποφλοιώδη έμφρακτα ή λευκοεγκεφαλοπάθεια
Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης	Διαταραχή βάρδισης (μαγνητική), ακράτεια ούρων, υποφλοιώδης άνοια
Κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές	
Νόσος Wilson	Προβλήματα στο μεταβολισμό του χαλκού (αυτοσωμική υπολειπόμενη)
Νευροεκφύλιση με συσσώρευση σιδήρου (Hallervorden-Spatz)	Εναποθέσεις σιδήρου στα βασικά γάγγλια, οικογενείς και σποραδικές διαταραχές με διάφορες ηλικίες έναρξης
Ιδιοπαθής ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων	Εναποθέσεις ασβεστίου στα βασικά γάγγλια, αυτοσωμική επικρατής ή υπολειπόμενη

## Νοητικά Προφίλ

Το γενικό προφίλ των νοητικών ελλειμμάτων, που συσχετίζονται με παρκινσονικά ανοϊκά σύνδρομα, αναφέρεται "ιστορικά" ως υποφλοιώδης άνοια. Το κύριο χαρακτηριστικό της υποφλοιώδους άνοιας είναι σε γενικές γραμμές οι διαταραχές στην επεξεργασία πληροφοριών, σε αντίθεση με τα ελλείματα στη γλώσσα (αφασία) και την αντιληπτική επεξεργασία (αγνωσία), που σχετίζονται με τη φλοιική άνοια, όπως τη νόσο Αλτσχάιμερ. Τυπικά χαρακτηριστικά της υποφλοιώδους μετωπιαίας άνοιας είναι η νοητική επιβράδυνση, λάθη στο σχεδιασμό και οπτικοχωρική αποδιοργάνωση. Εμφανή νοητικά ελλείματα μπορεί

να είναι τα πρώτα συμπτώματα της DLB και της CBD. Αντίθετα στην PD, PSP και MSA τα κινητικά σημεία τυπικά είναι κυρίαρχα στην κλινική εικόνα ενώ η νοητική έκπτωση, όταν εμφανίζεται, περιορίζεται σε συγκεκριμένες εκφάνσεις των επιτελικών και οπτικοχωρικών λειτουργιών και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Υπάρχουν ωστόσο αναφορές περιστατικών PSP , που εμφανίζονται κλινικά είτε ως μετωποκροταφική εκφύλιση (FTLD) είτε ως CBD.

Τα διάφορα εργαλεία γνωστικής εκτίμησης μπορεί να είναι χρήσιμα για την ανίχνευση των νοητικών ελλειμμάτων και για να καθοριστεί αν ο ασθενής απαιτεί πιο εκτεταμένη αξιολόγηση. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, το Mini-Cog και το Mini Mental State Examination (MMSE) έχουν σχεδιαστεί να είναι ευαίσθητα στην ανίχνευση ελλειμμάτων μνήμης και γλώσσας ενώ είναι λιγότερο ευαίσθητα στο νοητικό προφίλ των παρκινσονικών ανοιών. Νεότερα εργαλεία εκτίμησης, όπως το Mini Mental State Examination Extended και το Montreal Cognitive Assessment είναι πιο ευαίσθητα σε ήπια και ευρύτερα νοητικά ελλείματα **(Πίνακας 3)**.

### Πίνακας 3

<b>Γνωστική Αξιολόγηση των Παρκινσονικών Ανοιών</b>		
<b>Δοκιμασία</b>	<b>Τομείς</b>	<b>Σχόλια</b>
Mini-Cog	Ανάκληση τριών λέξεων Σχεδιασμός ρολογιού	Ευρέως χρησιμοποιούμενη στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, μη ποσοτικό
Mini-Mental State Examination (MMSE)	Προσανατολισμός Μνήμη Γλώσσα Πράξη	Ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα 30 βαθμών. Όχι πολύ ευαίσθητη στα ήπια νοητικά ελλείματα, επιτελικά ή υποφλοιώδη. Περιορισμός πνευματικών δικαιωμάτων
Mini-Mental State Examination – Extended (MMX)	Ερωτήματα του MMSE συν Προσοχή Πράξη Μνήμη	Σύντομη (2 λεπτά) έγκυρη επέκταση του MMSE, στο οποίο προστίθενται 20 βαθμοί για αυξημένη ευαισθησία στα ήπια νοητικά ελλείματα, επιτελικά και οπτικοχωρικά. Καλύτερο από το MMSE, εξαρτημένο από αυτό.
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Μνήμη Προσοχή Προσανατολισμός Γλώσσα Πράξη Αφαίρεση	Δοκιμασία με μέγιστη επίδοση τους 30 βαθμούς, που είναι πιο περιεκτική από το MMSE και πιο ευαίσθητη στα νοητικά ελλείματα της PDD. Ο χρόνος χορήγησης είναι περίπου 10 λεπτά.

Όταν γίνεται αξιολόγηση νοητικών λειτουργιών ασθενών με σοβαρή κινητική δυσλειτουργία είναι σημαντικό να γίνεται επιλογή δοκιμασιών που δεν βασίζονται στις κινητικές δεξιότητες ή που τα ελλείματα μπορούν να συνυπολογιστούν. Για παράδειγμα η αξιολόγηση με το Trail Making Test στη συνθήκη A (μόνο αριθμοί)

μπορεί να συγκριθεί με την επίδοση στη συνθήκη B (εναλλαγή ανάμεσα σε αριθμούς και γράμματα), η οποία απαιτεί ίσες απαιτήσεις σε κινητικές δεξιότητες. Τα παρκινσονικά σύνδρομα σχετίζονται επίσης με μεγαλύτερο λανθάνοντα χρόνο απόκρισης και πιο αργή επεξεργασία πληροφοριών. Κάποιοι ασθενείς χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες.

## **Νευροψυχιατρικά Προφίλ**

Η κατάθλιψη και το άγχος είναι τα πιο κοινά ψυχιατρικά συμπτώματα των παρκινσονικών εκφυλιστικών συνδρόμων, επηρεάζοντας το 45% των ασθενών με PD. Η απάθεια, έλλειψη κινητοποίησης ή μειωμένο ενδιαφέρον για κοινωνικές δραστηριότητες, και διαταραχές του ύπνου είναι επίσης κοινές. Παρότι οι οπτικές ψευδαισθήσεις, ειδικά ζώων ή παιδιών, είναι προεξάρχον χαρακτηριστικό της DLB, η ψύχωση είναι σχετικά σπάνια στα άλλα παρκινσονικά σύνδρομα.

## **Συνουκλείνοπάθειες**

### **Νόσος Πάρκινσον (PD) με άνοια**

Η επικράτηση της άνοιας στην PD είναι περίπου 30% ενώ 80% των ασθενών με PD θα εμφανίσουν άνοια πριν πεθάνουν. Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αρχόμενης άνοιας περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, η ηλικία έναρξης της νόσου, η διάρκεια, η απουσία τρόμου ηρεμίας (δυσκαμπτικός τύπος) και η παρουσία ψευδαισθήσεων, η κατάθλιψη ή η ήπια νοητική διαταραχή.

Υπάρχουν πολλά παθολογικά υποστρώματα, που μπορεί να συμβάλουν στο νοητικό και νευροψυχιατρικό προφίλ της PDD. Αυτά περιλαμβάνουν έλλειμα ντοπαμίνης (μέλαινα ουσία και κοιλιακή καλύπτρα) νορεπινεφρίνης (υπομέλας τόπος) και σεροτονίνης (πυρήνες της ραφής) καθώς και σωματία Lewy (**Εικόνα 1**), τα οποία αποτελούνται από μη φυσιολογική εναπόθεση α-συνουκλείνης σε φλοιικές και υποφλοιώδεις περιοχές. Έχουν αναφερθεί χολινεργικά ελλείματα στον εγκεφαλικό φλοιό στο 70% των ασθενών με PDD, ωστόσο και οι ασθενείς με PD χωρίς άνοια μπορεί να έχουν χολινεργικά ελλείματα, αντίστοιχα με αυτά των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ (AD). Η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου πριν την εμφάνιση άνοιας έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερα χολινεργικά ελλείματα. Συνυπάρχουσα παθολογία AD (αμυλοειδικές πλάκες και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα) απαντάται στους μισούς περίπου ασθενείς με PDD, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις DLB υπάρχουν αμυλοειδικές πλάκες αλλά όχι νευροϊνιδιακά συμπλέγματα στη νεκροψία. Σε μελέτες που έχουν γίνει μετά θάνατο έχει βρεθεί ότι η πυκνότητα των σωματίων Lewy στο φλοιό είναι το ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό που συσχετίζεται πιο έντονα με τη σοβαρότητα της άνοιας σε ασθενείς με PD.

## **Εικόνα 1**



Η βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων με χορήγηση ντοπαμινεργικών φαρμάκων είναι κύριο χαρακτηριστικό της PD. Οι θεραπευτικές συστάσεις για την αντιμετώπιση των κινητικών και μη συμπτωμάτων στην PDD είναι ίδιες με τη DLB και θα συζητηθούν παρακάτω. Πρόσφατα έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια για την PDD και συνοψίζονται στον **Πίνακα 4**.

#### **Πίνακας 4**

##### **Διαγνωστικά Κριτήρια της Νόσου Πάρκινσον με Άνοια**

##### **>> Πιθανή νόσος Πάρκινσον με άνοια**

Κύρια χαρακτηριστικά

- a) Διάγνωση PD σύμφωνα με τα κριτήρια Queen Square Brain
- b) Άνοια με "ύπουλη" έναρξη και αργή εξέλιξη στα πλαίσια διαγνωσμένης PD

Σχετιζόμενα χαρακτηριστικά

Νοητικά. Ελλείματα σε περισσότερους από έναν από τους ακόλουθους τομείς: προσοχή, επιτελικές λειτουργίες, οπτικοχωρικές λειτουργίες και ανάκληση

Συμπεριφορικά. Ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά υποστηρίζουν τη διάγνωση: απάθεια, κατάθλιψη, άγχος, ψευδαισθήσεις (συνήθως οπτικές), παραλήρημα και αυξημένες ώρες ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας.

##### **>> Πιθανή νόσος Πάρκινσον με άνοια**

α και β όπως ανωτέρω. Άτυπο προφίλ νοητικής έκπτωσης, όπως αφασία ή ελλειμματική προσοχή. Συμπεριφορικά συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν ή και όχι.

*Νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:* Παρότι οι ασθενείς με PD χωρίς άνοια έχουν καλή επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζεται ότι έχουν ήπια ελλείματα στην προσοχή, τις επιτελικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες, που μπορεί να επηρεάζουν την καθημερινή τους λειτουργικότητα. Η σύνθετη προσοχή (π.χ. επιλεκτική ή ανασταλτική) και οι επιτελικές πλευρές της οπτικοχωρικής επεξεργασίας (π.χ. χωρική ενεργός μνήμη ή σχεδιασμός κίνησης στο χώρο) επηρεάζονται ιδιαίτερα. Στην PDD υπάρχουν πιο σοβαρά και διάχυτα προβλήματα στην προσοχή στις επιτελικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες και την ενεργό μνήμη. Οι γλωσσικές δεξιότητες δεν πλήττονται συνήθως σε αυτές τις διαταραχές.

Η κατάθλιψη είναι συνήθης στην PDD και μπορεί να σχετίζεται με ενδογενείς αλλαγές στους σεροτονινεργικούς, μαιχχιακούς νοραδρενεργικούς και ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς. Συχνά συνυπάρχει άγχος, το οποίο εκδηλώνεται ως γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ή με κρίσεις πανικού και φοβίες. Αυτές οι ψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να βελτιωθούν με ντοπαμινεργική θεραπεία, αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, SSRIs) και στη γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία. Μπορεί να εμφανιστεί απάθεια με ή χωρίς κατάθλιψη, η οποία κάποιες φορές ανταποκρίνεται στα ντοπαμινεργικά φάρμακα. Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας πλήττει έως και 50% των ασθενών με PD. Καθώς η νόσος εξελίσσεται εμφανίζονται συχνότερα οπτικές ψευδαισθήσεις και άλλα ψυχωσικά συμπτώματα στο 1/3 περίπου των ασθενών. Στην PD μπορούν επίσης να παρατηρηθούν διαταραχές που σχετίζονται με τον έλεγχο των παρορμήσεων, όπως παθολογικός τζόγος, υπερσεξουαλικότητα, υπερφαγία και υπερκαταναλωτισμός, οι οποίες σχετίζονται με την επίδραση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων αλλά και τα παθολογικά χαρακτηριστικά της PD.

### **Άνοια με Σωματία Lewy**

Η DLB καλύπτει το 20% των ανοιών σε ενήλικους (αμιγής ή μαζί με AD). Αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα το 1996 αλλά συνεχίζει να εξελίσσεται. Νοσολογικά θεωρείται ξεχωριστή από την AD και την PD, ωστόσο υπάρχει σημαντική κλινική και παθολογική επικάλυψη ενώ οι σχέσεις ανάμεσα σε αυτές τις διαταραχές παραμένουν αμφιλεγόμενες (**Πίνακας 5**).

### **Πίνακας 5**

**Χαρακτηριστικά που Διαχωρίζουν την Άνοια με Σωματία Lewy από τη νόσο Αλτσχάιμερ**

**>> Τομέας**

Άνοια με σωματία Lewy

## >> Νοητικά

Σχετικά καλή μνήμη επεισοδίων (ελλείματα στην ανάκληση) και λόγος  
Σχετικά κακή επίδοση σε δοκιμασίες προσοχής και επιτελικών λειτουργιών  
Σχετικά κακή επίδοση σε οπτικοχωρικά και οπτικοκατασκευαστικά έργα

## >> Κινητικά

Διαταραχές βάδισης και ισορροπίας  
Τρόμος ηρεμίας ή πρόθεσης

## >> Νευροψυχιατρικά

Οπτικές ψευδαισθήσεις συχνά με ανθρώπους, ζώα, κλπ  
Μπορεί να είναι αποπροσαντολισμένοι ή να μοιάζουν να ονειρεύονται μετά από σύντομο ύπνο

## >> Φυτικά

Έντονες διακυμάνσεις στο επίπεδο συνείδησης  
Έντονη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας  
Διαταραχές του REM ύπνου

## >> Φαρμακευτική απόκριση

Έντονη δυσκαμψία και/ή εγκεφαλοπάθεια προκαλούμενη από αντιψυχωσικά φάρμακα (ευαισθησία στα νευροληπτικά)

Σύμφωνα με τα αρχικά διαγνωστικά κριτήρια η πιθανή DLB χαρακτηρίζεται από άνοια με δύο από τα τρία ακόλουθα κυρίαρχα χαρακτηριστικά: (1) διακυμάνσεις στη νόηση ή το επίπεδο συνείδησης (2) οπτικές ψευδαισθήσεις και (3) αυθόρμητα παρκινσονικά κινητικά σημεία. Για να αυξηθεί η διαγνωστική ευαισθησία τα πρόσφατα ανανεωμένα DLB κριτήρια (**Πίνακας 6**) περιλαμβάνουν τρία άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία χαρακτηρίζονται ως "υποδηλωτικά": διαταραχές του REM ύπνου, ευαισθησία στα νευροληπτικά φάρμακα, χαμηλή επαναπρόσληψη ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, η οποία φαίνεται σε απεικόνιση με SPECT ή PET. Αν ένα από τα "υποδηλωτικά" συμπτώματα συνυπάρχει με ένα ή περισσότερα από τα κυρίαρχα συμπτώματα μπορεί να δοθεί η διάγνωση πιθανής DLB. Τα αναθεωρημένα κριτήρια περιλαμβάνουν επίσης προτάσεις για πιθανολογική διάγνωση DLB με βάση τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σωματίων Lewy στο φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα σε σχέση με τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα. Αυτή η προσθήκη αντιμετωπίζει το πρόβλημα των αλληλοεπικαλυπτόμενων αιτιολογιών (παθολογιών), το οποίο δημιουργεί δυσκολίες στην κλινικοπαθολογική συσχέτιση.

## Πίνακας 6

<b>Διαγνωστικά Κριτήρια για τις Άνοιες με Σωματία Lewy</b>	
<b>Σύμπτωμα/Σημείο</b>	<b>Κύριες Εκδηλώσεις</b>
Άνοια	Ελλείματα στην προσοχή, επιτελικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες, συχνά πιο έντονα από την AD. Καλύτερη μνήμη επεισοδίων σε σχέση με την AD

<b>Κύρια Χαρακτηριστικά</b>	
Διακυμάνσεις στη νόηση	Διακυμάνσεις στην προσοχή και στο επίπεδο συνείδησης. Διακριτά από τη δύση του ήλιου
Οπτικές ψευδαισθήσεις	Επαναλαμβανόμενες, συνήθως αφορούν έμψυχα όντα, διαφορές στο επίπεδο εναισθησίας, μοιάζουν με αντιχολινεργική συγχυτική κατάσταση (delirium)
Παρκινσονικά κινητικά σημεία	Τα πιο συχνά είναι η δυσκαμψία και η βραδυκινησία. Ο τρόμος ηρεμίας είναι λιγότερο συχνός σε σχέση με τη νόσο Πάρκινσον
<b>Υποδηλωτικά Χαρακτηριστικά</b>	
Διαταραχές του REM ύπνου	Απώλεια της ατονίας κατά τον REM ύπνο. Κάποιοι ασθενείς φαίνονται να κάνουν πράξη τα όνειρά τους. Μπορεί να παλεύουν ή να είναι βίαιοι
Ευαισθησία στα νευροληπτικά	Σοβαρές νοητικές και κινητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα αντιψυχωσικά φάρμακα. Μπορεί να αυξήσουν τη θνησιμότητα
Μειωμένη επαναπρόσληψη σκιαγραφικού	(α) Στη SPECT στα βασικά γάγγλια ή (β) Στη metaiodobenzylguanidine (MIGB) myocardial scintigraphy
<b>Υποστηρικτικά Χαρακτηριστικά</b>	(Συχνά αλλά χωρίςδιαγνωστική ακρίβεια)
	Επαναλαμβανόμενες πτώσεις και συγκοπτικά επεισόδια
	Παροδική ανεξήγητη απώλεια συνείδησης
	Συστηματικό παραλήρημα
	Ψευδαισθήσεις που αφορούν άλλες αισθήσεις
	Σχετικά καλή εικόνα του έσω κροταφικού λοβού στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία
	Γενικευμένη μείωση επαναπρόσληψης ανιχνευτικού υλικού στην απεικόνιση με PET ή SPECT στους ινιακούς λοβούς
	Έντονη επιβράδυνση στο ΗΕΓ με παροδικά οξέα κύματα στους κροταφικούς λοβούς

Ενώ στην PD υπάρχουν σωμάτια Lewy κυρίως στη μέλαινα ουσία στο μεσεγκέφαλο και σε άλλους πυρήνες του στελέχους (π.χ. κοιλιακή καλύπτρα και πυρήνες της ραφής) και στο μεταιχμιακό σύστημα (π.χ. ιππόκαμπος και αμυγαλή) στη DLB εμφανίζονται και σε άλλες περιοχές, όπως το πρόσθιο προσαγωγίο και ο νεοφλοιός που είναι χαρακτηριστικές της νόσου. Ωστόσο η ύπαρξη ασυνουκλεΐνης είναι πρωταρχικό χαρακτηριστικό και στις δύο νόσους.

Παθολογικά χαρακτηριστικά της AD, κυρίως αμυλοειδικές πλάκες, συναντώνται στους περισσότερους ασθενείς με DLB ενώ τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα στο νεοφλοιό είναι λιγότερο συχνά. Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα παθολογικά κριτήρια της DLB υψηλό φορτίο νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων συνηγορεί κατά της διάγνωσης αυτής ακόμα κι αν υπάρχουν σωμάτια Lewy στο φλοιό. Υπάρχει



σημαντική τοπογραφική αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στην AD παθολογία και τα σωματία Lewy στο φλοιό, ωστόσο στη DLB επηρεάζονται λιγότερο οι ιππόκαμποι και περισσότερο το προσαγωγίο και άλλες δομές του μεταχιακού συστήματος.

Οι νεότερες νευροαπεικονιστικές τεχνικές μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της DLB και να ρίξουν περισσότερο φως στους παθολογικούς μηχανισμούς της διαταραχής ενώ περιλαμβάνουν λειτουργικές, αμυλοειδικές και ντοπαμινεργικές απεικονιστικές τεχνικές. Υποαιμάτωση του ινιακού λοβού στη SPECT και υπομεταβολισμός στην PET διαχωρίζουν τη DLB από την AD με υψηλή ευαισθησία και ακρίβεια. Σε κάποιες περιπτώσεις ο υπομεταβολισμός στον ινιακό λοβό προηγείται της κλινικής εμφάνισης συμπτωμάτων και μπορεί να διαχωρίσει τη DLB από την AD, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης. Οι λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές με ραδιενεργούς ανιχνευτές για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και στο καρδιακό συμπαθητικό (νορεπινεφρίνη) έχουν αναγνωρισθεί ως διαγνωστικά χρήσιμες στη DLB. Νέες τεχνικές απεικόνισης των αμυλοειδικών πλακών έχουν ταυτοποιήσει τη συχνή παρουσία τους στη DLB, οι οποίες μπορεί να λειτουργούν ως παράγοντας πυροδότησης πρώιμων νοητικών και ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Μειωμένη επαναπρόσληψη ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα στην PD και DLB μπορεί να απεικονισθεί με PET ή SPECT, το οποίο μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση με την AD.

*Νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:* Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει εστιάσει στις νευροψυχολογικές μεταβλητές που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στη DLB και την AD. Το πρότυπο που προκύπτει από αυτές τις μελέτες είναι ότι οι ασθενείς με DLB έχουν πιο σοβαρά και διάχυτα ελλείματα στις οπτικοχωρικές δεξιότητες, την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες σε σχέση με τους ασθενείς με AD, ενώ οι ασθενείς με AD έχουν πιο σοβαρά προβλήματα μνήμης (**Πίνακας 5**). Τα ελλείματα στις οπτικοχωρικές δεξιότητες μπορεί να είναι χρήσιμα στη διαφοροδιάγνωση με την AD, καθώς οι ασθενείς με DLB τείνουν να έχουν μεγαλύτερη δυσκολία στο να αντιγράψουν τα τεμνόμενα πεντάγωνα στο MMSE ακόμα και όταν η γενικότερη νοητική έκπτωση είναι ήπια. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να είναι πιο έντονα στην DLB, περιλαμβάνοντας κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, ψευδαισθήσεις (κυρίως οπτικές αλλά μπορεί να αφορούν και άλλες αισθήσεις) και συστηματικό παραλήρημα.

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με PDD οι ασθενείς με DLB έχουν προοδευτική νοητική έκπτωση, που εμφανίζεται σε λιγότερο ή μέσα σε ένα χρόνο μετά την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων. Παρότι αυτές οι διαταραχές διαφέρουν ως προς το χρόνο εμφάνισης και τα αρχικά συμπτώματα, οι κλινικοί φαινότυποι τείνουν να συγκλίνουν όταν συγκριθούν ως προς τη συνολική σοβαρότητα της άνοιας, διαφέρουν ελάχιστα στις περισσότερες κλινικές μεταβλητές, όπως το νοητικό προφίλ, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου, δυσλειτουργία του αυτονόμου, ευαισθησία στα νευροληπτικά και απόκριση στους αναστολείς της χολιναστεράσης. Τα παρκινσονικά κινητικά σημεία είναι πιο σοβαρά στην PDD. Μια ανερχόμενη τάση είναι ότι η DLB και η PDD θα πρέπει να θεωρούνται ένα

κλινικό, παθολογικό και νευροβιολογικό συνεχές των ανοϊκών συνδρόμων με σωματία Lewy.

### **Φαρμακολογική αντιμετώπιση της άνοιας με σωματία Lewy**

*Ντοπαμινεργικά φάρμακα:* Οι ασθενείς με PD ανταποκρίνονται θετικά στη λεβοντόπα για τη διαχείριση των κινητικών συμπτωμάτων ενώ στους ασθενείς με DLB υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ντοπαμινεργικών παραγόντων στη DLB, σύμφωνα με τα εμπειρικά δεδομένα, η λεβοντόπα έχει τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, ιδιαίτερα στο ότι έχει μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης ή επιδείνωσης ψυχωσικών συμπτωμάτων. Όταν ενδείκνυται θα πρέπει να χορηγούνται αρχικά 12.5/50.0 (ενάμισι χάπι 25/100) καρβιντόπα/λεβοντόπα, δύο φορές την ημέρα, και η δοσολογία να αυξάνεται σταδιακά ανάλογα με την απόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Η σελεγιλίνη έχει συμπτωματικά αποτελέσματα στη DLB αλλά μπορεί να επιδεινώσει τα ψυχωσικά συμπτώματα ενώ έχει μέτρια επίδραση στην εγρήγορση και τα κινητικά συμπτώματα, για αυτό η χορήγησή της συνίσταται με επιφυλακτικότητα. Η εντακαπόνη, ένας COMT αναστολέας, χρησιμοποιείται αποκλειστικά σε συνδυασμό με λεβοντόπα και μπορεί να είναι χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις ως συμπληρωματική θεραπεία. Η αμανταδίνη, ένας NMDA ανταγωνιστής, με μέτριες αντιχολινεργικές ιδιότητες, θα πρέπει να χορηγείται με μεγάλη επιφύλαξη ακόμα και να αποφεύγεται. Είναι σημαντικό να ερωτάται ο ασθενής ή οι φροντιστές σχετικά με τη χρονική περίοδο έναρξης των ψυχιατρικών συμπτωμάτων και την πιθανή συσχέτιση με την τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων για να αποκλειστούν φαρμακογενείς παρενέργειες.

*Αναστολείς της χολιναστεράσης:* Η άνοια με σωματία Lewy σχετίζεται με σοβαρή μείωση της ακετυλοχολίνης στο ΚΝΣ, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση ελλειμάτων στην προσοχή και στη λειτουργικότητα. Προκαταρκτικές κλινικές παρατηρήσεις υπέδειξαν ότι οι ασθενείς με DLB ανταποκρίνονται καλύτερα στα αντιχολινεργικά σε σχέση με τους ασθενείς με AD. Επίσης έχουν σοβαρότερα χολινεργικά ελλείματα στο νεοφλοιό αλλά συνήθως έχουν λιγότερα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα και μικρότερες νευρωνικές απώλειες. Η υψηλότερη αναλογία νευροχημικής σε σχέση με δομική παθολογία στη DLB μπορεί πιθανά να προσφέρει καλύτερο θεραπευτικό υπόστρωμα με αντιχολινεργικά φάρμακα. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμότητα αυτής της θεραπείας στα νοητικά και συμπεριφορικά συμπτώματα των ανοϊών με σωματία Lewy, συμπεριλαμβανομένης μιας μεγάλης κλίμακας μελέτη με ριβαστιγμίνη στην PDD, η οποία έδειξε θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση στους τομείς των νοητικών λειτουργιών, των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (ειδικά στις ψευδαισθήσεις) και της λειτουργικότητας χωρίς σημαντική επιδείνωση των παρκινσονικών κινητικών ελλειμάτων. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης οδήγησαν στην επίσημη έγκριση της ριβαστιγμίνης από το "US Food and Drug Administration" για τη θεραπεία της PDD το 2006. Δόσεις αναστολέων της χολιναστεράσης, υψηλότερες από τις συνιστώμενες (π.χ. έως 20 mg/d δονεπεζίλης ή 19mg/d ριβαστιγμίνης)

μπορεί να είναι χρήσιμες για κάποιους ασθενείς με DLB και PDD, παρότι δεν υπάρχουν επίσημα δεδομένα που να το υποστηρίζουν. Φάρμακα με αντιχολινεργική δράση θα πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση και να επιδεινώσουν τα ψυχιατρικά και νοητικά συμπτώματα.

*Αντιψυχωσικά φάρμακα:* Τα αντιψυχωσικά φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν υπάρχει εμμένουσα ψύχωση στη DLB γιατί με βάση κάποια νέα δεδομένα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας. Η χορήγηση τυπικών αντιψυχωσικών (π.χ. αλοπεριδόλη) αντενδείκνυται σημαντικά στην άνοια με σωμάτια Lewy διότι έχει αναφερθεί ότι επιδεινώνει την κινητικότητα, τη νόηση και τη λειτουργία του αυτονόμου στο 50% τουλάχιστον των ασθενών. Το σύνδρομο αυξημένης ευαισθησίας στα νευροληπτικά αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας και μπορεί να προκαλέσει ταχεία, μη αναστρέψιμη κλινική έκπτωση. Παρότι η ευαισθησία στα νευροληπτικά μπορεί να προκύψει και από τη χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών ο κίνδυνος είναι σημαντικά μικρότερος, παρότι δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες. Ένας αναστολέας της χολιναστεράσης μπορεί να ανακουφίσει την ήπια ψύχωση στη DLB και η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών να γίνει όταν τα συμπτώματα γίνουν αποδιοργανωτικά, θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο και οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις αποτυγχάνουν.

*Μεμαντίνη:* Η μεμαντίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην Ευρώπη για την αντιμετώπιση των κινητικών παρκινσονικών προβλημάτων πριν πάρει έγκριση ως αντιανοϊκό φάρμακο. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με PDD φάνηκε ότι είχε κάποια οφέλη. Η μεμαντίνη ήταν καλά ανεκτή και συσχτίστηκε με τη συνολική βελτίωση της κλινικής εικόνας και βελτίωση της προσοχής. Δεν υπήρξε επίδραση στα κινητικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα.

*Διάφορες άλλες θεραπείες:* Τα δύο φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση της ακράτειας στους ηλικιωμένους είναι η οξυβουτινίνη και η τολτεροδίνη. Καθώς και οι δύο ουσίες, ιδιαίτερα η τολτεροδίνη, έχουν ισχυρή αντιχολινεργική δράση, αν και μόνο περιφερικά, η χρήση τους στην άνοια με σωμάτια Lewy θα πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις όπου τα οφέλη ξεπερνούν τις πιθανότητες επιδείνωσης των νοητικών λειτουργιών. Νεότερα φάρμακα, όπως η δαριφενασίνη, η σολιφενασίνη και το τρόσπιο μπορεί να έχουν λιγότερες παρενέργειες στις νοητικές λειτουργίες.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα στην άνοια με σωμάτια Lewy συνήθως ανταποκρίνονται στα SSRIs και άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Από τα SSRIs η παροξετίνη είναι πιο κατασταλτική και έχει μέτριες αντιχολινεργικές ιδιότητες ενώ η φλουοξετίνη είναι γενικά πιο διεγερτική. Η σερτραλίνη, η εσιταλοπράμη, ο αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεινεφρίνης, η βενλαφαξίνη, και η ντουλοξετίνη είναι σε ενδιάμεση θέση και έχουν μικρότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Η μιρταζαπίνη και η τραζοδόνη είναι αντικαταθλιπτικά που βοηθούν στον ύπνο αλλά είναι πιθανό να επιδεινώσουν την ορθοστατική υπόταση. Η βουπροπιόνη είναι ένα νέο αντικαταθλιπτικό με ήπιες ντοπαμινεργικές ιδιότητες και μπορεί να έχει ψυχοδιεγερτική δράση. Τα τρικυκλικά

χρησιμοποιούνται επίσης αλλά δεν προτείνονται λόγω της αντιχολινεργικής δράσης τους. Τα συμπτώματα άγχους μπορούν να ανακουφιστούν με SSRIs, βουσπιρόνη ή σε σοβαρές εμμένουσες περιπτώσεις με χαμηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών, όπως η κλοναζεπάμη, η λοραζεπάμη ή η αλπραζολάμη.

Οι διαταραχές του REM ύπνου συνήθως ανταποκρίνονται στην κλοναζεπάμη (χορήγηση πριν τον ύπνο), ωστόσο η υπερβολική καταστολή που προκαλεί μπορεί να μειώσει την ανοχή, στη μελατονίνη (2-10mg) και στη γκαμπαπεντίνη (100-900mg) πριν τον ύπνο.

Η ορθοστατική υπόταση στη DLB μπορεί να οφείλεται σε παρενέργειες φαρμάκων (π.χ. ντοπαμινεργικά) ή σε πρωτογενή δυσλειτουργία του αυτόνομου. Η φλουδροκορτιζόνη και η μιδοδρίνη χορηγούνται συχνά ωστόσο η πυριδοστιγμίνη έχει μεγαλύτερη αποδοχή και χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς είναι λιγότερο πιθανό να αυξήσει την αρτηριακή πίεση.

### **Πολυσυστημική ατροφία**

Η πολυσυστημική ατροφία (MSA) είναι μια σπάνια εκφυλιστική παρκινσονική διαταραχή, με διάφορα σχετιζόμενα συμπτώματα, όπως διαταραχές του αυτόνομου, της παρεγκεφαλίδας και δυσλειτουργία της πυραμιδικής οδού. Η επικράτηση της MSA είναι 4.4 ανά 100000, λίγο πιο σπάνια από την PSP. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια (**Πίνακας 7**) χωρίζεται σε δύο κλινικούς υποτύπους: (1) MSA με παρκινσονισμό (MSA-P) ή (2) παρεγκεφαλιδική MSA (MSA-C). Οι περισσότεροι ασθενείς με MSA έχουν κάποιο βαθμό παρκινσονισμού και δυσλειτουργίας του αυτόνομου και περίπου οι μισοί έχουν είτε πυραμιδική είτε παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Τα *α-Synuclein* κυτταροπλασματικά έγκλειστα διανείμονται διάσπαρτα στο φλοιό, σε υποφλοιώδεις περιοχές, στην παρεγκεφαλίδα, στη σπονδυλική στήλη και στα γάγγλια της ραχιαίας οδού.

### **Πίνακας 7**

#### **Διαγνωστικά Κριτήρια για Πιθανή Πολυσυστημική Ατροφία**

Σποραδική προϊούσα νόσος ενηλίκων (>30 έτη) η οποία χαρακτηρίζεται από:

Δυσλειτουργία του αυτόνομου, η οποία περιλαμβάνει ακράτεια ούρων με στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες ή πτώση της ορθοστατικής πίεσης μέσα σε τρία λεπτά ορθοστασίας κατά 30mm Hg στη συστολική ή 15 mm Hg στη διαστολική και

Παρκινσονισμό με μικρή ανταπόκριση στη λεβοντόπα

Παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο (αταξία βάρδισης με παρεγκεφαλιδική δυσαρθρία, αταξία άκρων ή παρεγκεφαλιδική οπτικοκινητική δυσλειτουργία)

Η MSA-P περιλαμβάνει τους προαναφερθέντες διαγνωστικούς υποτύπους, εκφύλιση στο ραβδωτό σώμα και μέλαινα ουσία και το σύνδρομο Shy-Drager. Οι νευρωνικές απώλειες είναι πιο σοβαρές στο κέλυφος και στη μέλαινα ουσία, σε σχέση με την PD και διαχωρίζεται κλινικά από την απουσία τρόμου ηρεμίας, πιο

σοβαρή δυσλειτουργία του αυτονόμου και στοιχεία πυραμιδικής συνδρομής (π.χ. σπαστικότητα, θετικό Babinski). Παρότι οι ασθενείς με MSA ανταποκρίνονται αρχικά στη θεραπεία με λεβοντόπα, μέτρια, τα οφέλη της δε διαρκούν πολύ και σε κάποιες περιπτώσεις δεν είναι καλά ανεκτή. Οι διαταραχές του REM ύπνου στην MSA και στη DLB οδηγούν στην παρατήρηση ότι μπορεί να είναι μια κοινή διαταραχή στις συνουκλεινοπάθειες. Πρώιμα σοβαρά συμπτώματα δυσλειτουργίας του αυτονόμου, όπως η ορθοστατική υπόταση, η ανικανότητα, η ακράτεια ούρων, η δυσκοιλιότητα και η υπεριδρωσία είναι επίσης συχνά. Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να προκαλεί σοβαρή έκπτωση της λειτουργικότητας και να επιδεινώνεται από τη λεβοντόπα ή άλλα ντοπαμινεργικά φάρμακα. Όπως και στην άνοια με σωματία Lewy, μπορεί να νατιμετωπιστεί με φλουροκορτιζόνη και μιδροδίνη.

Η MSA-C (παλαιότερα ονομαζόταν ελαιο-παρεγκεφαλιδική ατροφία) χαρακτηρίζεται πρωταρχικά από δυσαρθρία, αταξία ή οπτικοκινητική δυσλειτουργία. Υπάρχουν παρκινσονικά κινητικά σημεία και, σε διαφορετικό βαθμό, δυσλειτουργία του αυτονόμου, τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Μπορούν να εμφανιστούν επίσης προβλήματα στις σακκαδικές κινήσεις και παράλυση στις κάθετες οφθαλμικές κινήσεις. Η MSA-C, όπως και η MSA-P, είναι σποραδικές διαταραχές ωστόσο πρόσφατες μελέτες έδειξαν κάποιο συσχετισμό ανάμεσα σε κάποιες γενετικές μεταβλητές στο γονίδιο α-συνουκλείνη (SNCA) και τον κίνδυνο εμφάνισης MSA. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις κληρονομικές μορφές της ελαιο-παρεγκεφαλιδικής ατροφίας, οι οποίες διαφέρουν παθολογικά από την MSA και σχηματίζουν μια κατηγορία τις νωτιαίο-παρεγκεφαλιδικές αταξίες με βάση τις αλληλουχίες των τρινουκλεοτιδίων.

*Νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:* Οι περισσότεροι ασθενείς με MSA δεν πληρούν τα κριτήρια για άνοια. Σοβαρή νοητική έκπτωση θεωρείται αντένδειξη για να τεθεί αυτή η διάγνωση. Ωστόσο αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν ελλείματα στις επιτελικές λειτουργίες και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Σε κάποιες περιπτώσεις η νοητική έκπτωση προηγείται των κινητικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς με MSA έχουν συχνά ελλείματα σε δοκιμασίες που αξιολογούν σύνθετες αλληλουχίες, λεκτική και σχεδιαστική ευχέρεια, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, κωδίκευση πληροφοριών και οπτικοχωρικές δεξιότητες. Τα ελλείματα αυτά εμπίπτουν ανάμεσα σε αυτά των ασθενών με PD χωρίς άνοια (ήπια μορφή) και στα πιο σοβαρά στη DLB. Κάποια στοιχεία υποδεινύουν ότι οι ασθενείς με MSA-C, με παρόμοια χρονική διάρκεια ασθένειας, μπορεί να εμφανίσουν σοβαρότερα προβλήματα μνήμης και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, σε σχέση με τους ασθενείς με MSA-P ωστόσο σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκαν διαφορές.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι συνήθη στην MSA και μπορεί να είναι πιο έντονα από ό,τι στην PD, εμφανίζονται σε πάνω από το 60% των ασθενών, και επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους σε συνδυασμό με τα κινητικά συμπτώματα. Μπορεί να εμφανιστεί μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη στο 50% περίπου των ασθενών. Υπάρχουν διαταραχές στον ύπνο, όπως διαταραχή του REM ύπνου, αποφρακτική υπνική άπνοια και μειωμένες ώρες ύπνου.

*Διάγνωση και θεραπεία:* Δεν υπάρχουν αυτή τη στιγμή εξειδικευμένες δοκιμασίες για τη διάγνωση της MSA. Ωστόσο εμφάνιση ατροφίας στη μαγνητική τομογραφία στο κέλυφος (MSA-P) ή στην παρεγκεφαλίδα και/ή στη γέφυρα είναι υποστηρικτικά ευρήματα. Στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να βρεθούν και άλλα ευρήματα. Η εμφάνιση σοβαρής γενικευμένης δυσλειτουργίας του αυτόνομου λειτουργεί ως διαφοροδιαγνωστικός παράγοντας από την PD αν και η καρδιακή συμπαθητική απονεύρωση είναι πιο προεξέχουσα στις διαταραχές με σωμάτια Lewy. Στην αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης χρησιμοποιούνται υποστηρικτικά ελαστικές κάλτσες, αυξημένη πρόσληψη αλατιού και συχνά, μικρά γεύματα. Η φλουρδοκορτιζόνη και η μιδροδίνη χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αλλά και η πυριδοστιγμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία. Κάποια πρώτα δεδομένα στηρίζουν την υπόθεση ότι η ενδοραχιαία βακλοφαίνη μπορεί να βοηθήσει στη σπαστικότητα και η ρασαγιλίνη μπορεί να μετριάσει τα νοητικά και κινητικά συμπτώματα.

## **ΤΑΟΥΟΠΑΘΕΙΣ**

**Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP):** Η PSP (σύνδρομο Steele – Richardson – Olszewski) διαχωρίζεται κλινικά με την PD από την απουσία τρόμου ηρεμίας, σοβαρότερη δυσκαμψία στον κορμό, σε σχέση με τα άκρα, σοβαρότερες δυσκολίες στο λόγο και την κατάποση, ως αποτέλεσμα της υπερπυρηνικής παράλυσης, μεγαλύτερες δυσκολίες στη βάδιση και την ισορροπία και δυσκολίες στις εκούσιες κάθετες οφθαλμικές κινήσεις (υπερπυρηνική παράλυση βλέματος). Τα πιο κοινά κλινικά χαρακτηριστικά είναι η πρώιμη αστάθεια του σώματος με πτώσεις, κάθετη υπερπυρηνική παράλυση, με πάρεση της οφθαλμικής κίνησης προς τα κάτω, και συμμετρικός παρκινσονισμός με δυσκαμψία. Ο τρόμος ηρεμίας και τα πυραμιδικά σημεία είναι σπάνια. Η επικράτηση της PSP, με βάση κάποιες μελέτες στην κοινότητα, είναι 6,4 ανά 100 000 ενώ σε κλινικοπαθολογικές μελέτες έχουν βρεθεί συχνά περιστατικά που έχουν διαγνωσθεί λανθασμένα ως PD. Σταθμισμένα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της PSP προέκυψαν από παθολογικά αποδεδειγμένα περιστατικά, τα οποία συνοψίζονται στον **Πίνακα 8**.

### **Πίνακας 8**

<b>Κριτήρια του National Institute of Neurological Disorders and Stroke για την Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση</b>
<b>Δυνατή Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Σταδιακή εξέλιξη της νόσου</li><li>b. Εμφάνιση στην ηλικία των 40 ή αργότερα</li><li>c. Κάθετη υπερπυρηνική παράλυση (βλεματική κίνηση προς τα πάνω και προς τα κάτω)</li></ul>
<b>Πιθανή Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση</b> <p>a και b. Είτε: κάθετη υπερπυρηνική παράλυση ή ταυτόχρονη επιβράδυνση των κάθετων σακκαδικών κινήσεων και έντονη αστάθεια με πτώσεις από τον πρώτο</p>

Το κύριο ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό της PSP είναι τα σφαιρικά νευροϊνιδιακά συμπλέγματα, που αποτελούνται από 4-επαναλήψεις πρωτεΐνης tau, τα οποία συσσωρεύονται στον πρωμετωπιαίο φλοιό και σε υποφλοιώδεις περιοχές, κυρίως στην ωχρά σφαίρα, τη μέλαινα ουσία και τον υποθαλαμικό πυρήνα. Επίσης εναποτίθενται tau-ενεργά συμπλέγματα στα νευρογλοία. Συχνά υπάρχει αντιδραστική γλοιώση και νευρωνική απώλεια. Στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να φανεί σοβαρή ατροφία στην καλύπτρα του μεσεγκέφαλου, στη γέφυρα, στο ραβδωτό σώμα και στο μετωπιαίο φλοιό.

*Νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:* Τα νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά της PSP αποδίδονται σε υποφλοιώδη παθολογία και σχετίζονται με διακοπή των προσαγωγών ινών στο μετωπιαίο φλοιό ενώ ο οπίσθιος φλοιός παραμένει άθικτος. Ένα προεξάρχον χαρακτηριστικό είναι η βραδυφρένεια, η οποία μπορεί να δώσει την εντύπωση ότι ο ασθενής έχει σοβαρά ελλείματα, αν δεν του δοθεί επαρκής χρόνος. Οι περισσότεροι ασθενείς, αλλά όχι όλοι, εμφανίζουν κλινικά σοβαρή άνοια, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη διαταραχή στις επιτελικές λειτουργίες. Οι ασθενείς αυτοί έχουν κακή επίδοση σε δοκιμασίες που αξιολογούν την εναλλαγή της προσοχής, το σχεδιασμό, την αφαιρετική λογική, την ενεργό μνήμη και τη λεκτική ευχέρεια. Τα μνημονικά ελλείματα είναι συνήθως ήπια και σχετίζονται με τη δυσκολία ανάκλησης (π.χ. δυσκολία στην ελεύθερη ανάκληση αλλά μικροτερη δυσκολία στην αναγνώριση) σε αντίθεση με την AD, όπου είναι κύριο χαρακτηριστικό. Υπάρχουν ανωμαλίες στις οφθαλμικές κινήσεις, όπως προβλήματα στην ταχύτητα των σακκαδικών κινήσεων και δυσκολία στις κάθετες. Αυτά τα οτικοκινητικά ελλείματα δυσκολεύουν αυτούς τους ασθενείς να επεξεργαστούν οπτικά ερεθίσματα, για αυτό οι κλινικοί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν ερμηνεύουν δοκιμασίες που εξαρτώνται από αυτά. Οι ασθενείς με PSP μπορεί να αποτύχουν στην αντιγραφή ενός σχεδίου λόγω αυτών των δυσκολιών και όχι λόγω ελλειμάτων στις οπτικοχωρικές λειτουργίες. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να είναι ένα σοβαρό πρώιμο χαρακτηριστικό στην PSP. Η απάθεια, η δυσφορία, το άγχος και η ευερεθιστότητα είναι συχνά. Μπορεί να εμφανιστεί παθολογικό γέλιο ή κλάμα (ψευδοπρομηκικό συναίσθημα) και πρέπει να διαχωριστούν από μια πρωτογενή συναισθηματική διαταραχή. Ψυχωσικά συμπτώματα, όπως ψευδαισθήσεις και παραλήρημα είναι ασυνήθη και σε περίπτωση που εμφανίζονται, ο κλινικός θα πρέπει να προσανατολιστεί προς εναλλακτικές διαγνώσεις, όπως DLB ή PDD.

*Φαρμακολογική αντιμετώπιση:* Η συμπτωματική φαρμακολογική αντιμετώπιση της PSP έχει πολύ περιορισμένα αποτελέσματα. Παρότι έχουν παρατηρηθεί, σε κάποιες περιπτώσεις, περιορισμένα και παροδικά οφέλη στην κινητική λειτουργία με τη χορήγηση λεβοντόπας και άλλων ντοπαμινεργικών αγωνιστών οι παρενέργειες (π.χ. ορθοστατική υπόταση, ψύχωση) υπερβαίνουν τα θεραπευτικά οφέλη. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν αναφερθεί για τη δονεπεζίλη. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη με ψευδοφάρμακο που περιελάμβανε 21 ασθενείς με PSP, η

βελτίωση στις δοκιμασίες που αξιολογούν τη μνήμη αντισταθμίστηκε από την επιδείνωση στη λειτουργική κινητικότητα. Η κατάθλιψη, το άγχος και το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα μπορεί να ανταποκριθούν στα SSRIs, τα οποία σε γενικές γραμμές είναι καλά ανεκτά.

### **Φλοιοβασική εκφύλιση (CBD) και φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS)**

Η CBD περιγράφηκε αρχικά από τον Rebeiz και συνεργάτες ως “corticodentonigral degeneration” με νευρωνική αχρωμασία”. Αυτό το σχετικά σπάνιο παρκινσονικό ανοϊκό σύνδρομο εμφανίζεται με μονόπλευρα ή ασύμμετρα σημεία παρκινσονικής δυσκαμψίας, μυόκλωνο και απραξία, οι οποίες συχνά σχετίζονται με περιγεγραμμένες φλοιικές αλλοιώσεις. Η δυσπραξία άκρου εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς και πολλοί μπορεί να εμφανίσουν φαινόμενα “ξένου χεριού”.

Είναι πλέον προφανές, από μελέτες που έχουν γίνει σε εγκεφάλους θανάτων, ότι και άλλες εκφυλιστικές νόσοι, όπως η AD, PSP και Creutzfeldt-Jakob μπορούν να εμφανιστούν με τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε ο όρος *φλοιοβασικό σύνδρομο* για να περιγράψει την κλινική εικόνα της φλοιοβασικής εκφύλισης, η οποία μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές υποκείμενες παθολογίες.

Η CBD είναι μια νευροπαθολογική διάγνωση, η οποία χαρακτηρίζεται από γλοιώση και μεγάλους αχρωματικούς νευρώνες, η οποία κατανέμεται ασύμμετρα σε συγκεκριμένες (μετωπιαίες ή βρεγματικές) περιοχές του φλοιού και σε υποφλοιώδεις περιοχές, που πλήττονται επίσης στην PSP. Συνήθως δεν υπάρχουν βλάβες στον κροταφικό φλοιό. Οι μισοί περίπου ασθενείς με κλινική διάγνωση CBS έχουν παθολογία CBD. Άλλες κοινές νευροπαθολογικές διαγνώσεις που προκαλούν CBS είναι η PSP, η AD, η νόσος Pick ακόμα και η νόσος Creutzfeldt-Jakob. Για να περιπλακούν περισσότερο τα πράγματα η CBD μπορεί να προκαλέσει μη παρκινσονικά κλινικά σύνδρομα με τα πιο συνήθη τις παραλλαγές της συμπεριφορικής και μη ρέουσας αφασίας της μετωποκροταφικής εκφύλισης. Υπάρχουν μεγάλες παθολογικές ομοιότητες ανάμεσα στη CBD, PSP και FTD ενώ η CBD συνδέεται με την PSP με ένα συγκεκριμένο πολυμορφισμό της tau πρωτεΐνης.

Έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια για τη CBD αλλά δεν έχουν επικυρωθεί μέσω προοπτικών μελετών μετά θάνατο. Όλα τα κριτήρια δίνουν έμφαση στα κινητικά ελλείματα, το οποίο είναι προβληματικό, καθώς η διαταραχή αυτή μπορεί να ξεκινήσει με άνοια και τα κινητικά προβλήματα να ακολουθήσουν. Δεδομένο ότι οι μελέτες νεκροψίας ασθενών έχουν δείξει ότι η CBD μπορεί να εκδηλώνεται ως PSP και το αντίθετο, η διαφορική διάγνωση αυτών των δύο διαταραχών είναι ιδιαίτερα δύσκολη ακόμα και για έμπειρους κλινικούς.

*Νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:* Η άνοια είναι συχνά προεξάρχον χαρακτηριστικό του CBS. Τα νοητικά προφίλ διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή που εμφανίζεται παθολογία. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σοβαρότερη βλάβη



στο αριστερό ημισφαίριο είναι πιο πιθανό να έχουν ελλείματα στη γλώσσα ενώ εκείνοι με βλάβες στο δεξί να έχουν δυσκολίες στις οπτικοχωρικές λειτουργίες. Οι οπίσθιες μετωπιαίες και οι βρεγματικές λειτουργίες μπορεί να επηρεαστούν σοβαρά λόγω της τοποθεσίας της παθολογίας και να εμφανιστούν δυσκολίες στο συνδυασμό χωρικών πληροφοριών με τις ανάλογες κινήσεις, οργάνωση στο χώρο, στην έκφραση και στη λεκτική ευχέρεια. Δεν υπάρχουν σοβαρά προβλήματα στη μνήμη καθώς δεν υπάρχουν βλάβες στον έσω κροταφικό λοβό. Αποτελεί πρόκληση η κατηγοριοποίηση των νοητικών προφίλ του CBS καθώς υπάρχει σημαντική κλινική και παθολογική ετερογένεια και δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια. Οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι παρόμοιες με αυτές στην PSP και τις περισσότερες φορές περιλαμβάνουν κατάθλιψη και άγχος μαζί με απάθεια και διαταραχές ύπνου.

*Φαρμακολογική αντιμετώπιση:* Τα παρκινσονικά συμπτώματα στη CBD ανταποκρίνονται μέτρια στη λεβοντόπα, 25% περίπου των ασθενών έχουν κάποια ωφέλεια. Η κλοναζεπάμη μπορεί να είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση του μυόκλονου και της δυστονίας. Η περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση χολινεργικών φαρμάκων δεν απέδωσε αποτελέσματα.

## **ΑΛΛΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

### **Φαρμακευτικός παρκινσονισμός**

Από τις αιτιολογίες αναστρέψιμου παρκινσονισμού με άνοια, η πιο κοινή είναι αυτή που οφείλεται σε τοξική αντίδραση σε φάρμακα, συχνά σε νευροληπτικά (ανταγωνιστές των D<sub>2</sub> υποδοχέων). Η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τα νευροληπτικά στη θεραπεία της ψύχωσης και της διέγερσης στην άνοια, δεδομένου ότι έχουν λιγότερες παρενέργειες. Παρότι ο φαρμακευτικός παρκινσονισμός είναι πλέον λιγότερο συχνός, εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος, ειδικά σε υψηλές δοσολογίες. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση μελετών βρέθηκε ότι από τους 354 ασθενείς που αξιολογήθηκαν 7% είχαν φαρμακευτικό παρκινσονισμό και το 46% οφειλόταν σε άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα. Άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν παρκινσονισμό είναι τα αντιεμετικά φάρμακα (π.χ. μετοκλοπραμίδη και προμεθαζίνη) και αντιεπιληπτικά (π.χ. βαλπροϊκό οξύ και λίθιο).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού παρκινσονισμού περιλαμβάνουν τα τέσσερα κύρια σημεία της PD, τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία, δυσκαμψία και απώλεια των ανακλαστικών του προσώπου αν και η δυσκαμψία και η βραδυκινησία είναι πιο έντονα από τον τρόμο. Τα συμπτώματα και σημεία μπορεί να επιμένουν για εβδομάδες ή και αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν ανταποκρίνονται σε ντοπαμινεργική θεραπεία. Παραμονή ελλειμματικού παρκινσονισμού μετά από αυτό το χρονικό πλαίσιο είναι ελάχιστα πιθανό να

αποδοθεί στην τοξικότητα των φαρμάκων και μπορεί να οφείλεται σε λανθάνουσα σε προκλινικό στάδιο παρκινσονική διαταραχή.

### **Αγγειακός παρκινσониσμός και άνοια**

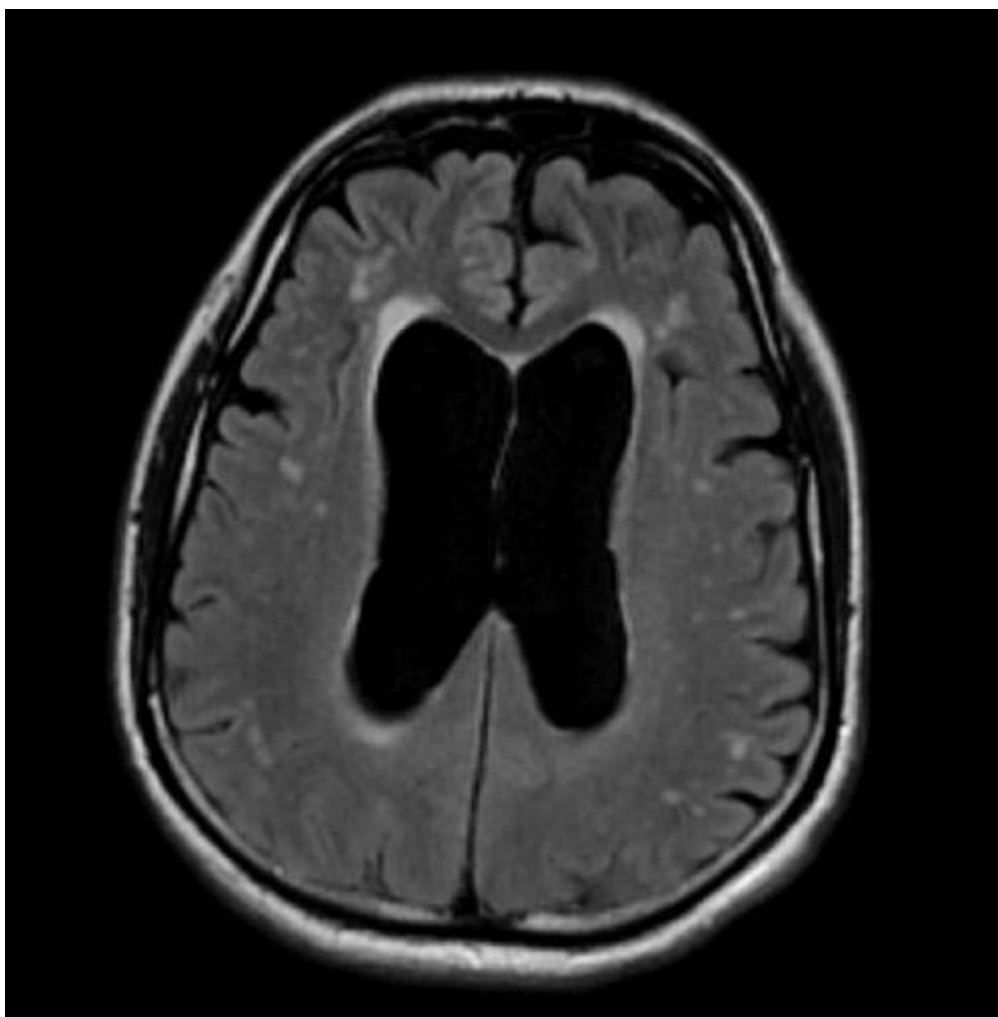
Ο αγγειακός παρκινσониσμός λόγω πολυεμφράκτων είναι ένα ετερογενές σύνδρομο, το οποίο σχετίζεται με πολλαπλά υποφλοιώδη έμφρακτα και/ή διάχυτη υποφλοιώδη υποαραιώση (νόσος Binswanger ή υποφλοιώδης ισχαιμική αγγειακή άνοια). Η διάγνωση του αγγειακού παρκινσониσμού εξαρτάται από τα κλινικά συμπτώματα και σημεία, το ιστορικό και τα ευρήματα της νευροαπεικόνισης. Τα νοητικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά διαφέρουν και εξαρτώνται από την υποκείμενη παθολογία και την έκταση της βλάβης. Μια υποφλοιώδης άνοια με διαταραχές βάρδισης, η οποία χαρακτηρίζεται από απραξία και παρκινσониσμο στο κάτω μέρος του σώματος, μπορεί να εμφανιστεί μαζί με νόσο Binswanger. Έχουν αναφερθεί επίσης παρκινσониικά σύνδρομα με χαρακτηριστικά PSP στα πλαίσια πολλαπλών υποφλοιωδών εμφράκτων. Τα παρκινσониικά κινητικά σημεία, σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να ανταποκριθούν στη λεβοντόπα ή στην αμανταδίνη.

### **Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης**

Ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης περιλαμβάνει ως συμπτώματα: την κλινική τριάδα: υποφλοιώδης άνοια, ακράτεια ούρων και "μαγνητική" ή απραξική βάρδιση. Μπορεί ωστόσο να εμφανιστεί ως πιο γενικευμένο παρκινσониικό ανοϊκό σύνδρομο. Για αυτό, στα πρώτα στάδια, μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως εκφυλιστική παρκινσониική διαταραχή. Τα νοητικά ελλείματα είναι συνήθως διάχυτα και περιλαμβάνουν ελλειματική προσοχή και συγκέντρωση, μνήμη, οπτικοκατασκευαστικές δεξιότητες και ψυχοκινητική ταχύτητα. Τα παρκινσониικά κινητικά συμπτώματα και η νοητική έκπτωση μπορούν να βελτιωθούν με επέμβαση παράκαμψης του ENY.

Ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης διαγιγνώσκεται πρωταρχικά σε κλινικό επίπεδο με νευροαπεικόνιση, η οποία συνήθως δείχνει διάταση των κοιλιών, δυσανάλογη με τη φλοιική ατροφία (**Σχήμα 2**). Η οσφυονωτιαία παρακέντηση με εξέταση των νοητικών και κινητικών λειτουργιών πριν και μετά είναι χρήσιμη στο να δείξει την ωφέλεια από την τοποθέτηση αντλίας. Αν το ιστορικό των συμπτωμάτων είναι σύντομο υπάρχει καλύτερη απόκριση στη θεραπεία, με τη βάρδιση να εμφανίζει τη μεγαλύτερη βελτίωση.

Σχήμα 2



## **Κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές**

### **Νόσος του Wilson**

Η νόσος του Wilson (WD) ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη συστημική διαταραχή μεταβολισμού του χαλκού. Καθώς είναι ένα σχετικά σπάνιο αίτιο άνοιας και παρκινσονισμού, οι μισοί ασθενείς περίπου, εμφανίζουν νευρολογικά συμπτώματα και σημεία κατά τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία, τα οποία είναι συνήθως παρκινσονικά (τρόμος, δυστονία και δυσκαμψία) και παρεγκεφαλιδικά (δυσαρθρία, αδεξιότητα και ασταθής βάδιση). Συχνά εμφανίζονται ακανόνιστος πτερυγοειδής τρόμος και δυστονία στο πρόσωπο, που εμφανίζεται ως "σαρδόνιο" χαμόγελο". Οι κινητικές διαταραχές συνοδεύονται συχνά από νοητική έκπτωση και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (άγχος, κατάθλιψη, παρορμητικότητα, άρση αναστολών και παρανοειδές παραλήρημα).

Οι ασθενείς με WD εμφανίζουν συχνά δακτυλίους Kayser-Fleischer, οι οποίοι περιέχουν κόκκους χαλκού, στην περιφέρεια της ίριδας και είναι πιο συχνοί σε αυτούς με νευρολογικά συμπτώματα. Οι ανωμαλίες, που εμφανίζονται στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας, περιλαμβάνουν τα βασικά γάγγλια, το μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και το θάλαμο. Το γενετικό ελάττωμα αφορά το γονίδιο

*ATP7B*, που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα σερουλοπλασμίνης, την πρωτεΐνη που μεταφέρει χαλκό στο πλάσμα. Παρότι αυτή η πρωτεΐνη μπορεί να μετρηθεί στον ορό η αυξημένη συγκέντρωση χαλκού σε 24ωρο δείγμα ούρων αποτελεί πιο αξιόπιστο διαγνωστικό τεστ. Οι συνήθεις θεραπείες για την ελαχιστοποίηση των νευροτοξικών επιπτώσεων της αυξημένης συστημικής συγκέντρωσης χαλκού περιλαμβάνουν διατροφικούς περιορισμούς και χηλικούς παράγοντες, όπως η πενικιλαμίνη και η τριεντίνη.

### **Νευροεκφύλιση με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (NBIA)**

Ο όρος αυτός περιλαμβάνει κάποιες διαταραχές που παλαιότερα ήταν γνωστές ως νόσος Hallervorden-Spatz ή όψιμη νευροαξονική δυστροφία. Ενώ η πρώτη είναι συνήθως μια διαταραχή της παιδικής ηλικίας η δεύτερη είναι μια σπάνια εκφυλιστική διαταραχή, που εμφανίζεται στους ενήλικες, με παρκινσονικά, νοητικά και παρεγκεφαλιδικά σημεία, τα οποία συσχετίζονται με εναπόθεση σιδήρου στην ωχρά σφαίρα, στον ερυθρό πυρήνα, στη μέλαινα ουσία, στη συμπαγή μοίρα και στον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας. Το γενετικό έλλειμμα τροποποιεί το μεταβολισμό του συνένζυμου A και οδηγεί στη συσσώρευση σιδήρου.

Μέχρι σήμερα όλες οι περιπτώσεις NBIA πρώιμης έναρξης και περίπου το ένα τρίτο αυτών με όψιμη εμφάνιση εμφανίζουν μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί το παντοθενικό κινάση 2 (*PANK2*) στο χρωμόσωμα 20p13. Όλοι οι άνθρωποι με μετάλλαξη στο *PANK2*, ανεξάρτητα από την κλινική εμφάνιση, παρουσιάζουν ένα σημείο "eye-of-the-tiger" (υψηλή ένταση στο κέντρο η οποία περιβάλλεται από μια περιοχή χαμηλής έντασης) στην ωχρά σφαίρα στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας.

### **Ιδιοπαθής ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων**

Η ιδιοπαθής ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων (νόσος Fahr) είναι μια σπάνια οικογενής ανοϊκή και παρκινσονική διαταραχή, η οποία σχετίζεται με σοβαρή ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων και άλλων υποφλοιωδών δομών. Έχουν περιγραφεί τόσο αυτοσωμική επικρατής όσο και υπολειπόμενη μορφή κληρονομικότητας και η έναρξη μπορεί να γίνει στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή. Η ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων μπορεί να προκύψει σε πολλά πλαίσια, όπως μιτοχονδριακές διαταραχές, μολύνσεις, έκθεση σε τοξικούς παράγοντες (π.χ. ακτινοβολία, μονοξειδίο του άνθρακα) και δυσλειτουργία των παραθυροειδών αδένων.

Είναι ένα υποφλοιώδες ανοϊκό σύνδρομο με διαταραχές της διάθεσης και ακινητικό/δυσκαμπτικό παρκινσονισμό. Στην αξονική τομογραφία θα εμφανιστεί εκτεταμένη ασβεστοποίηση, συνήθως αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά στα βασικά γάγγλια, στο θάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα. Εργαστηριακές εξετάσεις

για υπερπαραθυροειδισμό και ψευδοϋποπαραθυροειδισμό απαιτούνται για τη διαφοροδιάγνωση ιάσιμων αιτίων διάχυτης υποφλοιώδους ασβεστοποίησης. Ήπια ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων είναι συνήθης στους ηλικιωμένους και μπορεί να σχετίζεται με μη ειδικά κινητικά παρκινσονικά σημεία.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η διαφορική διάγνωση παρκινσονισμού με νοητική έκπτωση καλύπτει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών. Οι εκφυλιστικές αιτιολογίες είναι οι πιο κοινές και ανάμεσά τους οι πιο κοινές είναι οι άνοιες με σωμάτια Lewy (PDD και LBD). Αυτές οι διαταραχές έχουν επικαλυπτόμενη παθολογία και είναι κλινικά σύνδρομα που διαφέρουν κυρίως στη χρονική πορεία των συμπτωμάτων και στην ύπαρξη σοβαρότερης AD παθολογίας στη DLB. Η MSA χαρακτηρίζεται από γλοία εναποθέσεις α-συνουκλεΐνης, μπορεί να διαχωριστεί στον παρκινσονικό και παρεγκεφαλιδικό υποτύπο ενώ και στους δύο υπάρχει σοβαρή δυσλειτουργία του αυτονόμου. Σε αντίθεση με τις άνοιες με σωμάτια Lewy και την MSA, τις πρωτογενείς συνουκλεϊνοπάθειες, τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα PSP και CBD χαρακτηρίζονται από συσσώρευση φωσφορυλιωμένης tau. Παρότι ο βαθμός και το πρότυπο της νοητικής και συμπεριφορικής έκπτωσης διαφέρει ανάμεσα σε αυτά τα εκφυλιστικά παρκινσονικά σύνδρομα, σε γενικές γραμμές πλήττονται πλευρές των επιτελικών λειτουργιών, η προσοχή, η μνημονική ανάκληση και η χωρική επεξεργασία. Οι γλωσσικές ικανότητες και η αναγνώριση παραμένουν σχετικά άθικτες. Η κατάθλιψη, το άγχος και η απάθεια συνοδεύουν συχνά τις παρκινσονικές άνοιες ενώ οι διαταραχές του REM ύπνου και άλλες διαταραχές ύπνου είναι χαρακτηριστικές στις συνουκλεϊνοπάθειες. Θα πρέπει να τίθεται υπόψη η διάγνωση μη εκφυλιστικών παρκινσονικών συνδρόμων όταν οι ασθενείς εμφανίζουν παρκινσονισμό και νοητική έκπτωση με οξεία ή υποξεία έναρξη. Ο φαρμακευτικός παρκινσονισμός είναι ο πιο συνήθης και τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Άλλα αίτια μπορεί να είναι ο αγγειακός παρκινσονισμός, ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης και κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές.

Εικόνα 1: Σωμάτιο Lewy

Εικόνα 2: Μαγνητική που δείχνει υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης