



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Νευροαποκατάσταση σε άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα Neurorehabilitation
in Parkinson- plus syndromes**

Αναστασία Κάρτζια
Λογοθεραπεύτρια

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Νευροαποκατάσταση»**

Λάρισα Σεπτέμβριος 2024



**DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

Neurorehabilitation in Parkinson-plus syndromes

Kartzia Anastasia
Speech Therapist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, September 2024

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: »

ΚΑΡΤΖΙΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων: Ξηρομερήσιου Γεωργία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ξηρομερήσιου Γεωργία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.- (Επιβλέπων),
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Σιώκας Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό Μέλος: Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Neurorehabilitation in Parkinson-plus syndromes

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου προγράμματος θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω όλους όσους με στήριξαν σε αυτή την προσπάθεια. Αρχικά ευχαριστώ θερμά όλους τους καθηγητές και τις καθηγήτριες του παρόντος προγράμματος που κατέβαλαν μεγάλη προσπάθεια να μας μεταλαμπαδεύσουν τόσο πολύτιμες γνώσεις σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Έπειτα ευχαριστώ θερμά το οικογενειακό και φιλικό μου περιβάλλον, καθώς και τους συναδέλφους μου στην εργασία μου, που με στήριξαν τόσο ηθικά όσο και πρακτικά, ώστε να καταφέρω να φτάσω στην ολοκλήρωση του προγράμματος. Τέλος ευχαριστώ θερμά τον σύζυγό μου και τα τρία μου παιδιά που με την ενθάρρυνσή τους, την στήριξή τους και την υπομονή τους κατάφερα να πραγματοποιήσω ακόμη ένα όνειρό μου!

Κάρτζια Αναστασία

Περίληψη

Η παρούσα μελέτη εξετάζει την νευροαποκατάσταση στα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα (PPS), τα οποία περιλαμβάνουν διαταραχές όπως η άνοια του σώματος Lewy (LBD), η πολλαπλή ατροφία του συστήματος (MSA), η φλοιοβασική εκφύλιση (CBD) και η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP). Αυτές οι διαταραχές διαφέρουν από την κλασική νόσο του Parkinson (PD) κυρίως λόγω της ταχείας εξέλιξής τους και της περιορισμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία με λεβοντόπα.

Τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από την παρουσία παθολογικών πρωτεϊνών, όπως η άλφα-συνουκλεΐνη και οι πρωτεΐνες T, που οδηγούν σε νευρωνική απώλεια και σχηματισμό τοξικών εγκλεισμάτων. Η διάγνωση των PPS απαιτεί λεπτομερή κλινική αξιολόγηση και χρήση βιοδεικτών, ενώ οι διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά τους καθιστούν τη διάγνωση ιδιαίτερα απαιτητική.

Η θεραπευτική προσέγγιση είναι κατά βάση συμπτωματική, επικεντρωμένη στη διαχείριση των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων. Οι αναστολείς χολινεστεράσης και η μεμαντίνη χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των γνωστικών και συμπεριφορικών διαταραχών στη LBD, ενώ η βοτουλινική τοξίνη είναι χρήσιμη για τις εστιακές δυστονίες στη MSA και την CBD. Η φυσιοθεραπεία, η εργοθεραπεία και η λογοθεραπεία είναι κρίσιμες για τη διατήρηση της λειτουργικότητας και την πρόληψη των επιπλοκών.

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με PPS είναι γενικά δυσμενής, με ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων και περιορισμένη διάρκεια ζωής. Η διαχείριση των PPS απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει διάφορους επαγγελματίες υγείας, καθώς και την εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους για την καλύτερη κατανόηση της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Η κατανόηση και η διαχείριση των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων αποτελούν συνεχιζόμενη πρόκληση στην νευρολογία, καθιστώντας αναγκαία τη συνεχιζόμενη έρευνα και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Λέξεις Κλειδιά: παρκινσονικά σύνδρομα, θεραπεία, νευροαποκατάσταση.

Abstract

This study examines neurorehabilitation in atypical parkinsonian syndromes (PPS), which include disorders such as Lewy body dementia (LBD), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD), and progressive supranuclear palsy (PSP). These disorders differ from classic Parkinson's disease (PD) mainly because of their rapid progression and limited response to levodopa therapy.

Atypical parkinsonian syndromes are characterized by the presence of abnormal proteins, such as alpha-synuclein and T proteins, which lead to neuronal loss and the formation of toxic inclusions. The diagnosis of PPS requires a detailed clinical evaluation and the use of biomarkers, while the differences in their clinical features make the diagnosis particularly challenging.

The therapeutic approach is basically symptomatic, focusing on the management of motor and non-motor symptoms. Cholinesterase inhibitors and memantine are used to improve cognitive and behavioral disturbances in LBD, while botulinum toxin is useful for focal dystonias in MSA and CBD. Physiotherapy, occupational therapy and speech therapy are critical to maintaining function and preventing complications.

The prognosis for patients with PPS is generally poor, with rapid progression of symptoms and limited life expectancy. Management of PPS requires a multidisciplinary approach involving various healthcare professionals, as well as educating patients and their caregivers to better understand the disease and improve quality of life.

Understanding and managing atypical parkinsonian syndromes is an ongoing challenge in neurology, necessitating continued research and the development of new therapeutic approaches.

Key words: atypical parkinsonian syndromes, treatment, neurorehabilitation.

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΠΛΟΚΕΣ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΜΕ ΤΑ ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ, ΤΗΝ ΑΝΟΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΑΛΖΧΕΙΜΕΡ	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Parkinson-plus (PPS), που ονομάζεται επίσης και άτυπος παρκινσονισμός ή άτυπο παρκινσονικό σύνδρομο αναφέρεται σε μια ομάδα νευροεκφυλιστικών διαταραχών κίνησης που μοιάζουν με την ιδιοπαθή νόσο του Parkinson (PD) με ορισμένα διακριτά κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά (Fabre et al., 1997). Όπως και στην κλασική νόσο του Πάρκινσον, τα κύρια συμπτώματα του άτυπου παρκινσονισμού περιλαμβάνουν απραξία, ακαμψία, βραδυκίνησια, τρόμο και αστάθεια στάσης. Τα διακριτικά χαρακτηριστικά του PPS περιλαμβάνουν πρόωμη έναρξη άνοιας, παραισθήσεις, δυσαυτονομία, παράλυση βλέμματος, μυόκλωνο και σημεία πυραμιδικής οδού (Mark, 2001).

Σε αντίθεση με τη νόσο του Πάρκινσον, αυτές οι καταστάσεις έχουν περιορισμένη ανταπόκριση στη λεβοντόπα με κακή συνολική πρόγνωση. Οι πιο συχνές καταστάσεις PPS είναι η άνοια του σώματος Lewy (LBD), η πολλαπλή ατροφία του συστήματος (MSA), η φλοιοβασική εκφύλιση (CBD) και η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP) (Miyasaki, 2016; Jankovic, 1989). Λιγότερο διαδεδομένες διαταραχές είναι η μετωποκροταφική άνοια, η νόσος Pick, η παλλιδοιγρική εκφύλιση, το σύμπλεγμα παρκινσονικής άνοιας του Guam, η νόσος Wilson και μια άκαμπτη παραλλαγή της νόσου Huntington (Sjostrom et al., 2002; Tysnes & Vilming, 2008).

Ο στόχος αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνήσει τις διάφορες μορφές του άτυπου παρκινσονισμού, να κατανοήσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που τις διέπουν και να αναλύσει τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις με έμφαση στη νευροαποκατάσταση. Ειδικότερα, η εργασία αποσκοπεί στην παροχή μιας σφαιρικής εικόνας των PPS, υπογραμμίζοντας τις κλινικές τους εκδηλώσεις, την πρόγνωση και τις επιπλοκές, καθώς και τη σημασία της διεπιστημονικής προσέγγισης στη διαχείρισή τους.

Η εργασία δομείται ως εξής:

Εισαγωγή: Παρουσιάζεται το πλαίσιο και η σημασία της μελέτης των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων.

Αιτιολογία – Παθοφυσιολογία: Εξετάζονται οι αιτιολογικοί παράγοντες και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις διάφορες μορφές των PPS.

Συμπτώματα και περιγραφή της κάθε ασθένειας: Αναλύονται τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι εκδηλώσεις κάθε τύπου PPS.

Διάγνωση: Παρουσιάζονται οι διαγνωστικές μέθοδοι και οι προκλήσεις που συνδέονται με την ακριβή διάγνωση των PPS.

Θεραπείες: Περιγράφονται οι διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις και οι στρατηγικές νευροαποκατάστασης.

Πρόγνωση και επιπλοκές: Αναλύεται η πρόγνωση των PPS και οι πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν κατά την εξέλιξη της νόσου.

Η σχέση του Πάρκινσον με τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα, την άνοια και το Alzheimer: Διερευνάται η συσχέτιση μεταξύ της νόσου του Πάρκινσον και των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων με άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Επίλογος: Συνοψίζονται τα κύρια ευρήματα της μελέτης και προτείνονται κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα.

Με αυτή τη δομή, η εργασία επιδιώκει να παρέχει μια ολοκληρωμένη και κατανοητή προσέγγιση στο περίπλοκο θέμα των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων, συμβάλλοντας στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας αυτών των διαταραχών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Όσον αφορά την αιτιολογία, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων συνδρόμου Parkinson-plus παραμένει άγνωστη. Μερικά παραδείγματα οικογενειακών περιπτώσεων υποδηλώνουν ότι η γενετική μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση της PPS (Srivanitchapoom et al., 2018). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν επιπλέον στην εξέλιξη αυτών των ασθενειών (Stacy&Jankovic, 1992).

Η άνοια του σώματος (LBD) είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες νευροεκφυλιστικής άνοιας, αντιπροσωπεύοντας έως και το 30% όλων των περιπτώσεων άνοιας. Οι μόνες μορφές άνοιας πιο συχνές είναι η νόσος Alzheimer (AD) και η αγγειακή άνοια. Ο επιπολασμός εκτιμάται ότι είναι 5% του γενικού πληθυσμού και η επίπτωση είναι περίπου 0,1% ετησίως (Mueller et al., 2019; Hanson&Lippa, 2009).

Σχετικά με την η πολλαπλή ατροφία του συστήματος (MSA), ο κατά προσέγγιση επιπολασμός κυμαίνεται από 2 έως 5 περιπτώσεις ανά 100.000 και η επίπτωση είναι 3 ανά 100.000. Η μέση ηλικία έναρξης υπολογίζεται στα 54 έτη και οι άνδρες και οι γυναίκες επηρεάζονται εξίσου (Vanacore, 2005).

Στην φλοιοβασική εκφύλιση (CBD), η κατά προσέγγιση ετήσια επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 0,62 και 0,92 ανά 100.000 και ο επιπολασμός κυμαίνεται από 5 έως 7 ανά 100.000. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε μέση ηλικία 61 έως 64 ετών και υπάρχει μια προτεινόμενη υπεροχή των γυναικών σε σύγκριση με τους άντρες (Constantinides et al., 2019).

Τέλος, στην προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP), ο κατά προσέγγιση επιπολασμός είναι 3 έως 7 ανά 100.000. Η κατά προσέγγιση επίπτωση είναι 1,1 ανά 100.000 ανθρωποέτη (Constantinides et al., 2019).

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία του άτυπου παρκinsonικού συνδρόμου, μπορεί να χωριστεί σε δύο ομάδες, τις άλφα-συνουκλεϊνοπάθειες και τις ταυοπάθειες. Αυτές οι ομάδες αναφέρονται στον τύπο της πρωτεΐνης (άλφα-συνουκλεΐνη και πρωτεΐνες ταυ) που αναδιπλώνονται σε μια τοξική και καταστροφική για τα κύτταρα μορφή (Fabre et al., 1997). Προτείνεται ότι οι λανθασμένες, τοξικές πρωτεΐνες προκαλούν κυτταρικό θάνατο και προκαλούν ακατάλληλη αναδίπλωση άλλων πρωτεϊνών καθώς η ασθένεια εξαπλώνεται σε όλο τον εγκέφαλο (Mark, 2001).

Σε ταυοπάθειες όπως το PSP και το CBD, οι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού φωσφορυλιώνονται ανώμαλα, οδηγώντας στην ανάπτυξη εγκλεισμάτων ταυ σε νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα (Jankovic, 1989). Μια παρόμοια διαδικασία εμφανίζεται στις άλφα-συνουκλεϊνοπάθειες PD, LBD και MSA (Tysnes & Vilming, 2008). Τα συγκεκριμένα εγκλείσματα που σχηματίζονται από την άλφα-συνουκλεΐνη αναφέρονται ως σώματα Lewy στην

PD και την LBD (Tysnes & Vilming, 2008). Παραμένει άγνωστο μέχρι σήμερα γιατί οι πρωτεΐνες αυτών και άλφα-συνουκλεΐνης αρχικά αναδιπλώνονται λάθος, αλλά θεωρείται ότι οφείλεται σε σποραδικές μεταλλάξεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες (Fabre et al., 1997). Η συγκεκριμένη κατάσταση PPS σχετίζεται με τον τύπο των στοχευόμενων νευρώνων και τη θέση αυτών των τοξικών πρωτεϊνών στον εγκέφαλο (Mark, 2001)..

Ειδικότερα, στην LBD, η δυσλειτουργία της άλφα-συνουκλεΐνης και οι σχετικές εναποθέσεις στο σώμα Lewy συμβάλλουν στην εξασθένηση των ιδιαίτερα ευαίσθητων ντοπαμινεργικών και χολινεργικών νευρώνων (Yousaf et al., 2019). Ο νευροεκφυλισμός ξεκινά από το εγκεφαλικό στέλεχος και εξελίσσεται στον οσφρητικό βολβό, τη μέλαινα ουσία, τις μεταιχμιακές περιοχές και το νεοφλοιό (Mitrea et al., 2003).

Αντίστοιχα το MSA θεωρείται ότι οφείλεται στην εξάπλωση των πρωτεϊνών άλφα-συνουκλεΐνης, καθώς και στα γλοιακά κυτταροπλασματικά εγκλείσματα πρωτεϊνών αυτών και ουβικιτίνης (Yang et al., 2018). Τα σημεία της παθολογίας περιλαμβάνουν τη μέλαινα ουσία, τα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας, τον κερκοφόρο πυρήνα, τον κοίλο πυρήνα και τον τόπο ceruleus (Wenning & Braune, 2001; Koga & Dickson, 2018).

Η παθοφυσιολογία στο PSP περιλαμβάνει κυτταροπλασματικά εγκλείσματα αυτών εντός νευρώνων, που αναφέρονται ως νευροϊνιδικά μπερδέματα (Mitrea et al., 2003). Αυτά τα εγκλείσματα οδηγούν σε απώλεια νευρώνων, γλοιώση και βλάβη στα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα. Οι περιοχές που στοχεύονται περιλαμβάνουν τα βασικά γάγγλια (μέλαινα ουσία, πυρήνας υποθαλάμου), οφθαλμοκινητικό σύμπλεγμα, περιυδραγωγική φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού, ανώτερα κολλύρια και οδοντωτός πυρήνας (Coughlin & Litvan, 2020).

Αντίστοιχα, η CBD σχετίζεται με αστροκυτταρικές πλάκες αυτών και εγκλείσματα στη γλοία. Αυτές οι πρωτεΐνες αυτών οδηγούν σε σοβαρή γλοιώση, απώλεια νευρώνων και διογκωμένους αχρωματικούς νευρώνες. Στο CBD, υπάρχει ασύμμετρη μετωποβρεγματική ατροφία (Wakabayashi & Takahashi, 1996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Όσον αφορά τα συμπτώματα, τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα, είναι ο παρκινσονισμός, η απραξία, η ακαμψία, η βραδυκινησία, ο τρόμος και η ορθοστατική αστάθεια (Fabre et al., 1997). Άλλα πιθανά κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν άνοια, παραισθήσεις, δυσαυτονομία, συμμετρική έναρξη, μυόκλωνο, σημεία πυραμιδικής οδού και πάρεση υπερπυρηνικού βλέμματος.

Η εξέλιξη της νόσου είναι ταχεία και υπάρχει μειωμένη ανταπόκρισή στα κλασικά φάρμακα για τον Πάρκινσον. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολία με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, καθώς και μια συνολική μείωση της λειτουργίας τους (Sjostrom et al., 2002).

Συγκεκριμένα η LBD χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην προσοχή, τη γνωστική λειτουργία και την οπτικοχωρική λειτουργία. Άλλα αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν οπτικές παραισθήσεις, διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου με ταχεία κίνηση των ματιών (RBD), επαναλαμβανόμενες πτώσεις, δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, ευαισθησία στα αντιψυχωσικά φάρμακα, αυταπάτες και κατάθλιψη (Armstrong, 2019).

Στην περίπτωση της MSA τα βασικά χαρακτηριστικά είναι ο ακινητικός -άκαμπος παρκινσονισμός, η παρεγκεφαλιδική αταξία, η αυτόνομη ανεπάρκεια, η ουρογεννητική δυσλειτουργία και τα πυραμιδικά σημεία. Υπάρχουν δύο κλινικοί υπότυποι MSA με βάση την κινητική εμφάνιση: MSA με κυρίαρχο παρκινσονισμό (MSA-P) και MSA με κυρίαρχη παρεγκεφαλιδική αταξία (MSA-C) (Sjostrom et al., 2002). Το MSA-P σχετίζεται με βραδυκινησία, αστάθεια στάσης, ακαμψία και σπασμωδικό τρόπο στάσης και δράσης. Το MSA-C χαρακτηρίζεται από αταξία βάδισης και άκρων, δυσαρθρία και διαταραχές της κίνησης των ματιών. Η δυσαυτονομία και στους δύο κινητικούς υποτύπους είναι τυπική και περιλαμβάνει στυτική δυσλειτουργία πρώιμης έναρξης, συχνουρία, ακράτεια και όψιμη ορθοστατική υπόταση (Damon-Perriere et al., 2010).

Όσον αφορά στην CBD εμφανίζεται ως διαταραχή ασύμμετρης κίνησης, με συμπτώματα που επηρεάζουν αρχικά το ένα άκρο. Τα χαρακτηριστικά της ακινησίας περιλαμβάνουν εξαιρετική ακαμψία, εστιακό μυόκλωνο, δυστονία και απραξία. Η γνωστική εξασθένηση είναι κοινή και μπορεί να είναι το κύριο χαρακτηριστικό. Η γνωστική έκπτωση περιλαμβάνει αφασία, εκτελεστική δυσλειτουργία, οπτικοχωρικά ελλείμματα και αλλαγή συμπεριφοράς. Συχνά διατηρείται η επεισοδιακή μνήμη (Armstrong, 2018).

Στην PSP υπάρχει μια ποικιλία μοναδικών φαινοτύπων. Η πιο κοινή και κλασική μορφή PSP είναι γνωστή ως σύνδρομο Richardson (PSP-RS). Το PSP-RS αρχικά εμφανίζεται με δυσλειτουργία βάδισης που οδηγεί σε συχνές πτώσεις. Η υπερπυρηνική παράλυση είναι το

χαρακτηριστικό γνώρισμα του PSP, καθώς οι ασθενείς δεν μπορούν να κινήσουν τα μάτια κάθετα, να εστιάσουν σε αντικείμενα ή να ελέγξουν τις κινήσεις των βλεφάρων. Η οφθαλμοπάρεση εμφανίζεται συνήθως μέσα σε τέσσερα χρόνια, αλλά μπορεί να χρειαστούν έως και 10 χρόνια για να αναπτυχθεί (Armstrong, 2018).

Οι ασθενείς με PSP εμφανίζουν επίσης αξονική ακαμψία και στέκονται με εκτεταμένη στάση σε αντίθεση με την λυγισμένη στάση στην PD. Οι ασθενείς τείνουν να περιστρέφονται γρήγορα και συχνά πέφτουν προς τα πίσω. Άλλα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσφαγία, δυσαρθρία, ακαμψία, μετωπική γνωστική δυσλειτουργία και ανωμαλίες ύπνου (Ali&Josephs, 2018).

Οι φαινότυποι του PSP περιλαμβάνουν PSP με κυρίαρχη οφθαλμοκινητική δυσλειτουργία (PSP-OM), ορθοστατική αστάθεια (PSP-PI), μετωπική παρουσίαση (PSP-F), διαταραχή ομιλίας/γλώσσας (PSP-SL), φλοιοβασικό σύνδρομο (PSP-CBS) και προοδευτικό πάγωμα βάδισης (PSP-PGF).

Αναλυτικότερα, η PSP είναι μια σπάνια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος, διαταραχή στη βάδιση, συχνές πτώσεις και διάφορες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, με απεικόνιση που αποκαλύπτει νευροϊνίδια και νήματα νευροπίλης με κοινή παθολογία με την CBD (Coughlin & Litvan, 2020). Η μέση ηλικία έναρξης είναι τυπικά τα 65 έτη σε ασθενείς με κλασικό PSP-RS (σύνδρομο Richardson). Στο κλασικό PSP-RS, ο υπερπυρηνικός κατακόρυφος περιορισμός του βλέμματος (οι ασθενείς συνήθως παραπονιούνται για δυσκολία στο να κοιτάζουν προς τα κάτω, αλλά αυτή η κατακόρυφη πάρεση βλέμματος διορθώνεται όταν ο εξεταστής κυλήσει παθητικά το κεφάλι του ασθενούς στην κατακόρυφη γραμμή) παρουσιάζει περιορισμούς και αργές κινήσεις των οφθαλμών. Αυτές οι ανωμαλίες στην κίνηση των ματιών σχετίζονται με ατροφία του μεσεγκεφάλου και χαρακτηριστικά ευρήματα MRI στο PSP (Εικ. 1Α και Β).

Η έντονη αξονική ακαμψία με όρθια στάση και συχνές πτώσεις εντός 3 ετών λόγω πρώιμων δυσκολιών ισορροπίας είναι τυπικές κλινικές εκδηλώσεις του PSP-RS. Απαιτείται αρχική ιατρική φροντίδα όταν οι ασθενείς εμφανίζουν αστάθεια στάσης και τάση για πτώση. Γνωστικές ανωμαλίες παρατηρούνται επίσης, ειδικά στην ταχύτητα επεξεργασίας κατά τη μετωπική εκτελεστική λειτουργία. Η εξασθένηση της μνήμης και η οπτικοχωρική δυσλειτουργία είναι ασυνήθιστες επειδή η εμπλοκή του μετωπιαίου λοβού είναι κυρίαρχη. Μέχρι να προταθούν τα νέα διαγνωστικά κριτήρια το 2017 από το MDS, χρησιμοποιήθηκαν ευρέως τα κλινικά κριτήρια που προτάθηκαν από το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικών Επεισοδίων και την Εταιρεία για το PSP (NINDS-SPSP) το 1996 (Hoglinger et al., 2017). Επειδή η κατακόρυφη υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος ή οι αργοί κάθετοι σάκοι και η ορθοστατική αστάθεια με πρώιμες πτώσεις είναι υποχρεωτικές για τη διάγνωση της PSP, η

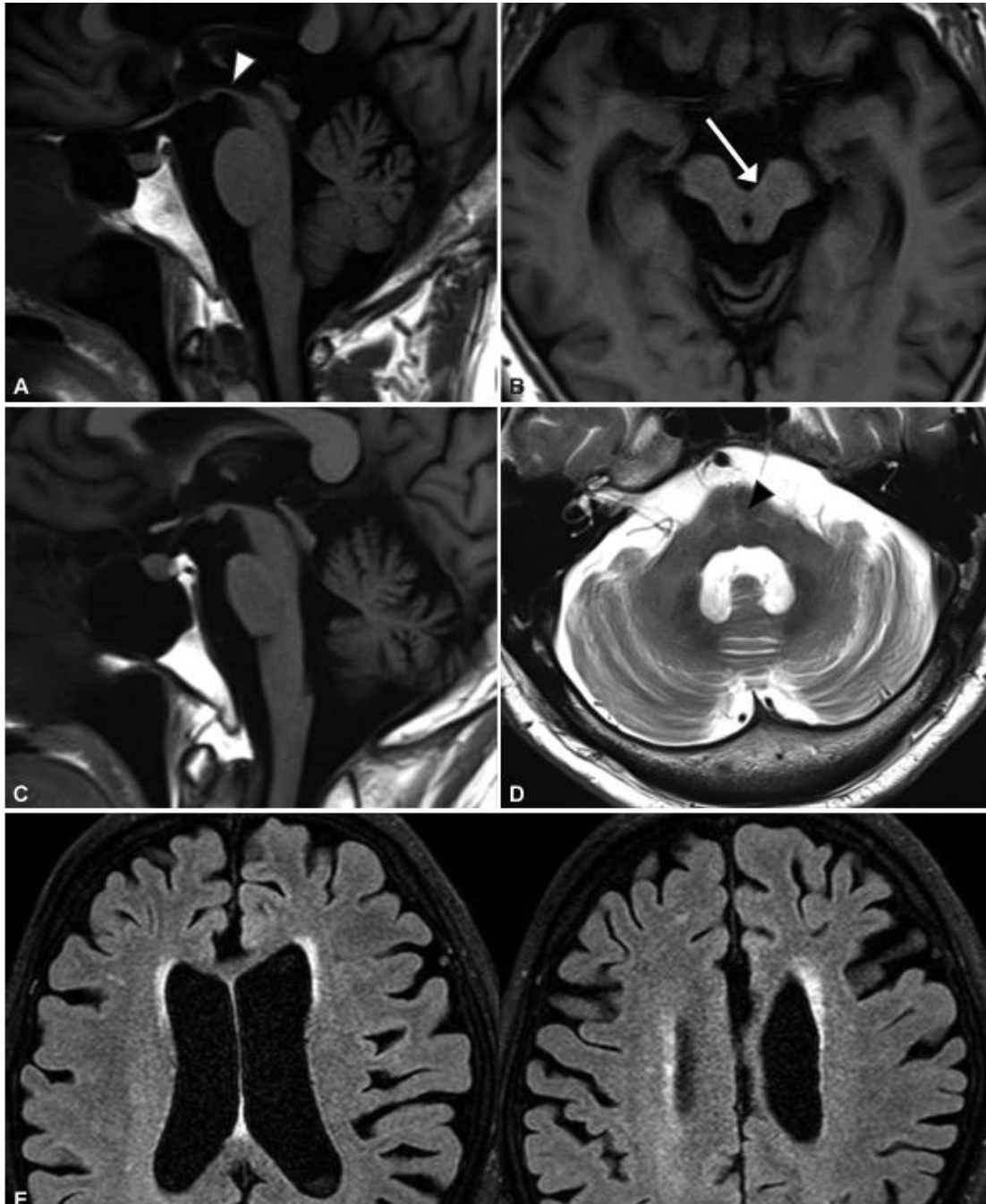
διαγνωστική εξειδίκευση για παθολογικά αποδεδειγμένο PSP ήταν εξαιρετική στα διαγνωστικά κριτήρια NINDS-SPSP. Ωστόσο, η διαγνωστική ευαισθησία για το πρώιμο στάδιο της PSP -Το RS ήταν χαμηλό (Litvan et al., 1996).

Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί διάφοροι κλινικοί φαινότυποι, με το 74% των ασθενών με PSP να φέρεται να εμφανίζουν παραλλαγές παρουσιάσεις διαφορετικές από το PSP-RS και τα κριτήρια αποκλεισμού που εξαρτώνται από το περιβάλλον υποδιαιρούν τα βασικά χαρακτηριστικά σε τομείς οφθαλμικής δυσλειτουργίας, ορθοστατικής αστάθειας, ακινησίας και γνωστικής δυσλειτουργίας για τη διάγνωση της παραλλαγής μορφής του PSP ((Hoglinger et al., 2017). Ενσωματώνοντας κλινικά χαρακτηριστικά και ενδείξεις, τα διαγνωστικά κριτήρια ορίζουν πιθανή ή σίγουρη PSP σύμφωνα με τη βεβαιότητα μιας διάγνωσης PSP, προσθέτοντας τον κυρίαρχο τύπο σύμφωνα με τον συνδυασμό των βασικών χαρακτηριστικών. Οι παραλλαγές PSP εκτός από το PSP-RS περιλαμβάνουν PSP-οφθαλμικού κινητήρα, PSP-ορθικής αστάθειας, PSP-παρκινσονισμού (PSP-P), PSP-μετωπιαίου (PSP-F), PSP-προοδευτική αναστολή βάδισης (PSP-PGF), PSP-CBS , διαταραχή PSP-ομιλίας/γλώσσας (PSP-SL) και PSP-πρωτοπαθής πλευρική σκλήρυνση. Το PSP-P και το PSP-PGF ταξινομούνται ως παραλλαγές του «εγκεφαλικού στελέχους» (Ling, 2016).

Αυτοί οι υπότυποι έχουν καλοήγη κλινική πορεία, με χρόνο επιβίωσης που υπερβαίνει τα 10 χρόνια. Οι ασθενείς με PSP-P συχνά διαγιγνώσκονται λανθασμένα κλινικά ως ασθενείς με PD επειδή παρουσιάζουν ασύμμετρο παρκινσονισμό χωρίς υπερπυρηνική παράλυση στο πρώιμο στάδιο. Επιπρόσθετα, εμφανίζουν μέτριες αποκρίσεις λεβοντόπα και μερικές φορές παρουσιάζουν μια παρατεταμένη απόκριση με μακροχρόνια δυσκινησία που προκαλείται από λεβοντόπα. Οι "φλοιώδεις" παραλλαγές του PSP περιλαμβάνουν τα PSPCBS, PSP-F και PSP-SL. Αυτές οι κλινικές παραλλαγές είναι δύσκολο να διαγνωστούν επειδή αλληλεπικαλύπτονται με τις κλινικές εκδηλώσεις της CBD και του μετωποκροταφικού λοβιακού εκφυλισμού. Η αυτόνομη δυσλειτουργία σπάνια αναπτύσσεται στο PSP, σε αντίθεση με το PD. Η παρεγκεφαλιδική αταξία, η οποία είναι κοινή στη MSA, είναι επίσης ασυνήθιστη και διαφέρει από την αστάθεια στο βάδισμα. Αν και η παρεγκεφαλιδική παραλλαγή του PSP έχει αναφερθεί σε ιαπωνικά διπλώματα ευρεσιτεχνίας, είναι εξαιρετικά σπάνια (Ando et al., 2020).

Η ανταπόκριση της λεβοντόπα στον παρκινσονισμό και την αστάθεια της στάσης είναι προσωρινή και περιορισμένη, αν και μακροπρόθεσμα οφέλη παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με PSP-P (Boxer et al., 2017). Η αλλαντοτοξίνη μπορεί να είναι χρήσιμη. Η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου αναμενόταν να βελτιώσει τα συμπτώματα της ορθοστατικής αστάθειας σε ασθενείς με PSP, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν έχει αποδειχθεί. Οι συχνές πτώσεις είναι μια ουσιαστική αιτία νοσηρότητας σε ασθενείς με PSP λόγω τραύματος κεφαλής και καταγμάτων. Το τελικό στάδιο της νόσου χαρακτηρίζεται από σοβαρή δυσκολία στην άρθρωση

της ομιλίας, αξονική ακαμψία, ακινησία και δυσκολία στην κατάποση, που μπορεί να οδηγήσει σε συχνή πνευμονία από εισρόφιση. Η μέση διάρκεια της νόσου από την έναρξη έως το θάνατο σε όλες τις παραλλαγές είναι περίπου 8,7 έτη, και κυμαίνεται ευρέως από 2 έως 28 έτη. Ο φαινότυπος PSP-RS παρουσιάζει τη χειρότερη κλινική πορεία, ενώ ο φαινότυπος PSP-P είναι σχετικά καλοήθης (Armstrong, 2018).



Εικόνα 1. MRI εγκεφάλου σε σύνδρομο Parkinson-plus. Α και Β: Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενή με προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση δείχνει ατροφία του μεσεγκεφάλου. Η αιχμή του βέλους υποδεικνύει το σύμβολο του «κολιμπρί» σε μια οβελιαία εικόνα με ζύγιση T1 (Α) και το βέλος υποδεικνύει το σύμβολο της πρωινής δόξας σε μια αξονική εικόνα με στάθμιση T1 (Β). Γ και Δ: MRI εγκεφάλου σε ασθενή με ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Γ: Η ατροφία της παρεγκεφαλίδας εμφανίζεται σε μια οβελιαία εικόνα με βαρύτητα T1. Δ: Η ατροφία στο μεσαίο παρεγκεφαλιδικόμίσχο και το σημάδι κεφαλής του βέλους φαίνονται σε μια αξονική

εικόνα με ζύγιση T2. Ε: Εικόνες FLAIRMRI εγκεφάλου σε ασθενή με φλοιοβασικό σύνδρομο που δείχνει σοβαρή ασύμμετρη βρεγματομετωπιαία ατροφία στην αριστερή πλευρά.

Οι προσεκτικές νευρολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση της επιβράδυνσης των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων και της διαταραχής σύγκλισης στο αντανακλαστικό προσαρμογής μπορεί να είναι σημαντικές. Ο υπομεταβολισμός των μετωπιαίων φλοιών, των βασικών γαγγλίων, του θαλάμου και του μεσεγκεφάλου στο FDG-PET θα ήταν χρήσιμος στη διάγνωση του PSP, παρά το γεγονός ότι τα απεικονιστικά ευρήματα δεν περιλαμβάνονται στα συναινετικά κριτήρια για το PSP από αυτόνομη δυσλειτουργία, παρκινσονισμό και παρεγκεφαλιδική αταξία λόγω νευρογλοιακών και νευρωνικών κυτταροπλασματικών ασυννοκλεοθετικών εγκλεισμών σε όλο το νευρικό σύστημα (Pappetal., 1989).

Ο παρκινσονισμός και η παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία εμφανίζονται ως συμπτώματα που σχετίζονται με δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Το MSA που κυριαρχεί στον παρκινσονισμό και το MSA που κυριαρχεί στην παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία ταξινομούνται ως υποτύποι MSA-P και MSA-C, αντίστοιχα (Vidailhet et al., 1998; Gilmanetal., 2008). Αυτή η ταξινόμηση είναι απλή στην αρχή της νόσου, αλλά είναι κοινό για όλα τα συμπτώματα να εμφανίζονται όσο η νόσος εξελίσσεται (Watanabeetal., 2018). Η έντονη αυτόνομη δυσλειτουργία στην αρχή της πορείας της νόσου είναι βασικό χαρακτηριστικό της MSA και είναι υποχρεωτική για την κλινική διάγνωση. αντίστοιχα (Vidailhet et al., 1998; Gilmanetal., 2008). Η ουρογεννητική δυσλειτουργία και η ορθοστατική υπόταση είναι χαρακτηριστικά της δυσαντονομίας στην MSA. Ο MSA-P είναι τέσσερις φορές πιο διαδεδομένος από τον υποτύπο MSA-C στους δυτικούς ασθενείς, ενώ ο υποτύπος MSA-C είναι πιο συχνός σε Ιάπωνες ασθενείς. Αναφέρθηκε πρόσφατα ότι ο υποτύπος MSA-P είναι περίπου δύο φορές πιο κοινός από τον υποτύπο MSA-C στην Κίνα, αλλά τα ποσοστά επικράτησης του υποτύπου σε άλλες ασιατικές χώρες παραμένουν ασαφή (Du et al., 2018).

Ο παρκινσονισμός σε ασθενείς με MSA είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από εκείνον σε ασθενείς με PD στο αρχικό στάδιο. Επιπλέον, το ακινητικό-άκαμπτο σύνδρομο στον παρκινσονισμό είναι σχεδόν πανομοιότυπο με αυτό στους ασθενείς με PD. Ο παρκινσονισμός στον υποτύπο MSA-P συνήθως ανταποκρίνεται ελάχιστα στη λεβοντόπα, ενώ περισσότερο από το 30% των ασθενών με MSA-P εμφανίζουν παροδική βελτίωση που προκαλείται από τη λεβοντόπα νωρίς στην πορεία της νόσου (Boeschet al., 2002). Οι ασθενείς με υποτύπο MSA-C εμφανίζουν αταξία βάδισης, δυσαρθρία σάρωσης και ασυντόνιστες κινήσεις των άκρων λόγω παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας. Οι νευρολογικές εξετάσεις συχνά αποκαλύπτουν οφθαλμοκινητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του νυσταγμού που προκαλείται από το βλέμμα, της σακαδικής καταδίωξης και των υπερ- ή υπομετρικών σακκάδων. Είναι πολύ

δύσκολο να διαφοροποιηθεί το πρώιμο στάδιο της MSA-C όταν υπάρχει μόνο ήπια παρεγκεφαλιδική αταξία, συμπεριλαμβανομένης της ήπιας διαδοχικής αστάθειας στο βάδισμα, από άλλες μορφές παρεγκεφαλιδικής αταξίας (Linetal., 2014; Stankovicetal., 2019).

Ο τρόμος είναι κοινός και στους δύο υποτύπους MSA, με ένα χαρακτηριστικό μοτίβο ορθοστατικού τρόμου που περιλαμβάνει ένα σπασμωδικό μυοκλονικό συστατικό που τον διακρίνει από το PD (Kaindstorfer etal., 2013). RBD, άπνοια ύπνου, μετωπιαία εκτελεστική δυσλειτουργία και σπάνιες οπτικές παραισθήσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με MSA (Watanabeetal., 2018). Η RBD, η οποία είναι γνωστό ότι είναι δείκτης συνουκλείνοπάθειας (Iranzoetal., 2013) εμφανίζεται συχνά αρκετά χρόνια πριν από την εμφάνιση βασικών χαρακτηριστικών της MSA, όπως στην περίπτωση της PD. Η διάγνωση της MSA βασίζεται σε κλινικά διαγνωστικά κριτήρια που αποτελούνται από πιθανούς υποτύπους MSA-C ή MSA-P (Gilmanetal., 2008; 1999).

Το δεύτερο συναινετικό κριτήριο περιελάμβανε ευρήματα απεικόνισης εγκεφάλου ως πρόσθετα χαρακτηριστικά για τη διάγνωση πιθανής MSA (μεσαίος παρεγκεφαλιδικός μίσχος, ή γέφυρα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) (Εικ. 1C και D) (Stankovicetal., 2019). Πρόσθετα χαρακτηριστικά έχουν προταθεί για την αύξηση της αρχικής διαγνωστικής ακρίβειας. Εντοπίστηκαν έξι κατηγορίες κόκκινων σημαιών (Kollensperger etal., 2008):

1. πρώιμη αστάθεια
2. ταχεία εξέλιξη
3. μη φυσιολογική στάση
4. δυσλειτουργία του βολβού
5. αναπνευστική δυσλειτουργία και
6. συναισθηματική ακράτεια.

Η εφαρμογή κόκκινων σημαιών αύξησε την ευαισθησία και την ειδικότητα των διαγνωστικών κριτηρίων σε 92% και 63%, αντίστοιχα, και επιπλέον οδήγησε στη διάγνωση πιθανής MSA-P και πιθανής MSA-P κατά μέσο όρο 15,9 μήνες νωρίτερα σε σύγκριση με την εφαρμογή μόνο των συναινετικών κριτηρίων της MSA ((Kollensperger etal., 2008).

Δεδομένου ότι έχουν περάσει περισσότερα από 10 χρόνια από την καθιέρωση των δευτερευόντων κλινικών κριτηρίων συναίνεσης, έχει προταθεί ότι πρέπει να προστεθεί το "κλινικά εγκατεστημένο MSA" για να υποστηριχθεί η ύπαρξη ενός μικτού τύπου MSA που δεν

μπορεί να διαχωριστεί σαφώς στον υποτύπο MSA-C ή MSA-P και για να εξεταστούν νέες παραλλαγές του MSA που περιλαμβάνουν MSA με καθαρή αυτόνομη ανεπάρκεια και MSA με φλοιοβασική παρουσίαση. Η χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια των πιο πρόσφατων συναινετικών διαγνωστικών κριτηρίων, η κλινική ετερογένεια του MSA και η ανάγκη διάγνωσης στο πρόδρομο στάδιο ενθαρρύνουν την ανάπτυξη νέου κριτηρίου για το MSA (Linetal., 2014). Επί του παρόντος, μόνο η συμπτωματική αντιμετώπιση είναι πρακτικά διαθέσιμη, αν και τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα των θεραπειών με βλαστοκύτταρα για ασθενείς με MSA αυξάνουν τις προσδοκίες για μελλοντικές θεραπείες τροποποίησης της νόσου (Leeetal., 2012; Kimetal., 2017).

Όσον αφορά τη Φλοιοβασική Εκφύλιση (CBD) αποτελεί μια ξεχωριστή παθολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση υπερφωσφορυλιωμένης τεσσάρων επαναλαμβανόμενων T στους φλοιώδεις και ραβδωτικούς νευρώνες και τα γλοία. Οι τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της CBD, οι οποίες τώρα αναφέρονται ως CBS, χαρακτηρίζονται από ασύμμετρη ιδεοκινητική ή κινητική απραξία των άκρων, δυστονία και μυόκλωνο και «τον άχρηστο βραχίονα» με έντονη ασύμμετρη ακαμψία και βραδυκινησία. Μεταθανάτιες παθολογικές μελέτες CBD έχουν επιβεβαιώσει ότι ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων και σημείων εκτός από το CBS μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με παθολογικά επιβεβαιωμένη CBD (Wadiaetal., 2007; Lingetal., 2010) συμπεριλαμβανομένου του PSPS, του μετωπικού συμπεριφορικού-χωρικού συνδρόμου (FBS) και μη ρέουσες/αγραμματικές παραλλαγές της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας (Armstrongetal., 2013).

Αντίθετα, το CBS είναι ένας κλινικός υποτύπος με διάφορες παθολογικές οντότητες νόσου επιπλέον της CBD, συμπεριλαμβανομένων των PSP, FTD και της νόσου του Alzheimer (Lingetal., 2010) που δυσκολεύει τις προθανάτιες κλινικές διαγνώσεις της CBD. Το CBD-CBS είναι η κλασική παρουσίαση της CBD και ο παρκινσονισμός περιλαμβάνεται στον φαινότυπο CBS της CBD. Η ακαμψία και η βραδυκινησία εμφανίζονται ασύμμετρα όπως στην PD και η πιο σοβαρή ακαμψία των άκρων και η δυστονία με δυστονική στάση μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διαφοροποίηση μεταξύ CBD και PD. Η ανταπόκριση στη λεβοντόπα έχει αναφερθεί στο 25% των ασθενών με CBD, αλλά ο παρκινσονισμός σε ασθενείς με CBD συνήθως δείχνει φτωχή και παροδική ανταπόκριση στη λεβοντόπα ή μη ανταπόκριση στη λεβοντόπα (Kompoliti etal., 1998; Constantinescuetal., 2007).

Ο μυόκλωνος είναι συχνά ευαίσθητος στα ερεθίσματα. Η δυστονία και ο μυόκλωνος είναι λιγότερο συχνόι σε ασθενείς με PD σε σχέση με αυτούς με CBD-CBS. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν φαινόμενα αιωρούμενων χεριών που χαρακτηρίζονται από ακούσιο πιάσιμο και

άσκοπες κινήσεις. Το CBS μπορεί να εκδηλωθεί ως οφθαλμοκινητική απραξία (δυσλειτουργία σακαδικής κίνησης αλλά φυσιολογικός οπτοκινητικός νυσταγμός) και στη συνέχεια να εξελιχθεί σε κάθετη υπερπυρηνική παράλυση. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου τυπικά δείχνει ασύμμετρη ατροφία του φλοιού στον οπίσθιο μετωπιαίο και στο βρεγματικό φλοιό (Εικ. 1Ε) (Grisoli et al., 1995).

Η CBD-PSP μπορεί να εμφανιστεί με συμπτώματα PSP, συμμετρικό παρκινσονισμό, αστάθεια στάσης και οφθαλμοκινητικές διαταραχές, οι οποίες είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν από το PSP-RS. Ωστόσο, η μετωπική εκτελεστική δυσλειτουργία είναι συνήθως πιο σοβαρή στο CBD-PSP από ότι στο παθολογικά αποδεδειγμένο PSP. Τα συμπτώματα της CBD μπορεί να μετατοπιστούν από τον έναν φαινότυπο στον άλλο καθώς η νόσος εξελίσσεται, όπως η έναρξη με CBS και η εξέλιξη σε PSPS και FBS. Ο χρόνος επιβίωσης είναι συνήθως 7-8 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων (Wenning et al., 1998).

Όπως περιγράφεται στο PSP, η CBD έχει πολλές κλινικές παραλλαγές. Η κλινική παραλλαγή CBD-CBS που παρουσιάζεται ως ασύμμετρο ακινητικό-άκαμπτο σύνδρομο μπορεί να εμποδίσει την πρώιμη διαφορική διάγνωση της PD. Μια προσεκτική νευρολογική εξέταση για την ανίχνευση της αισθητηριακής βλάβης του φλοιού, της στάσης του βραχίονα (που παρατηρείται κυρίως κατά τη βάδιση) και της ιδεοκινητικής ή κινητικής απραξίας μπορεί να είναι σημαντική για την πρώιμη διαφορική διάγνωση.

Επιπρόσθετα το DIP, το οποίο ορίζεται ως ένα παρκινσονικό σύνδρομο δευτερογενές στη χρήση ναρκωτικών, το οποίο μεταβάλλει τη ντοπαμινεργική λειτουργία σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό παρκινσονισμού είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία παρκινσονισμού μετά την PD (Wenning et al., 2005). Τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά, φάρμακα γαστρεντερικής κινητικότητας, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι γνωστό ότι είναι φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν παρκινσονισμό από ιδιοπαθή PD. Το DIP έχει συνήθως συμμετρική εμφάνιση, αλλά κλινικές μελέτες παρατήρησης έχουν βρει ότι περισσότερο από το 30% των ασθενών έχουν ασύμμετρο τρόπο κατά την ηρεμία, παρόμοιο με τον επιπολασμό στην PD.

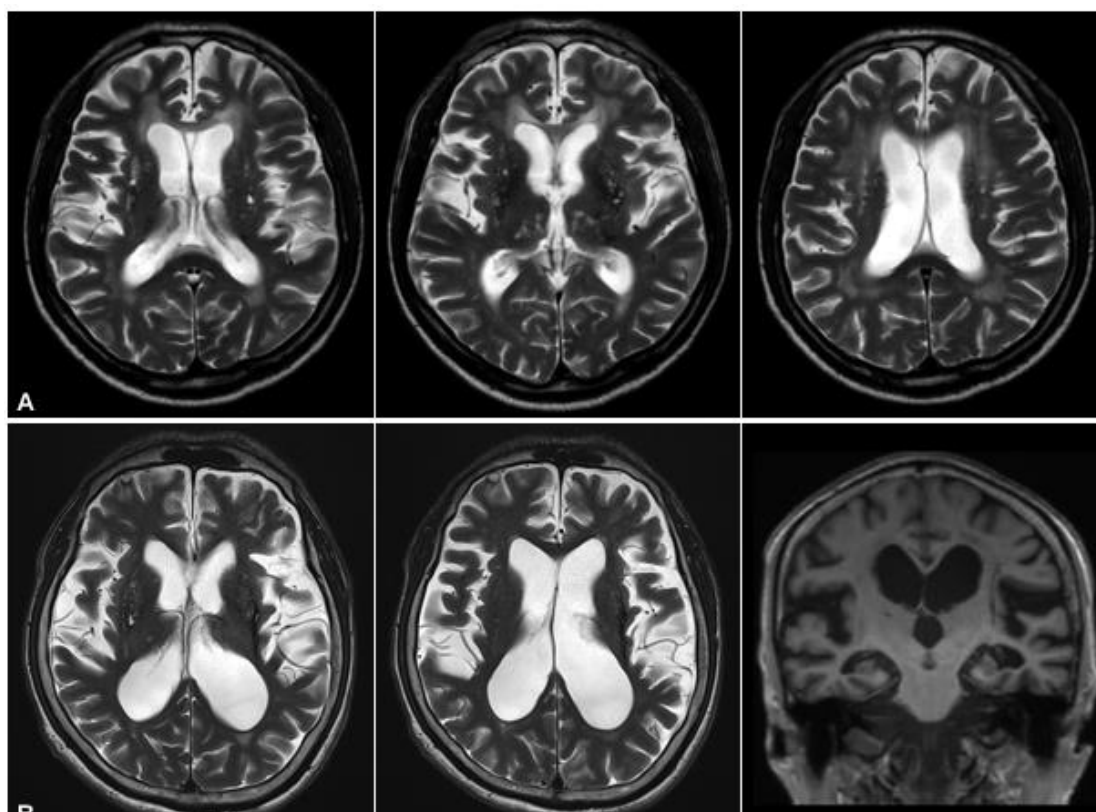
Ο παρκινσονισμός στο DIP είναι δύσκολο να διακριθεί από το PD με βάση μόνο τα κλινικά χαρακτηριστικά. Μια αναφορά του 7% των ασθενών που διαγνώστηκαν με PD και που έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή και στη συνέχεια διαγνώστηκε με DIP αντικατοπτρίζει τη δυσκολία στη διάγνωση DIP (Esper & Factor, 2008). Αναμένεται ότι ο παρκινσονισμός αναπτύσσεται μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών ντοπαμίνης λόγω των αντιψυχωσικών τους επιδράσεων (Jones & Pilowsky, 2002). Η ηλικία και το γυναικείο φύλο είναι παράγοντες

κινδύνου για DIP. Η θεραπευτική δράση των αντιψυχωσικών περιλαμβάνει τον αποκλεισμό των υποδοχέων ντοπαμίνης D3 και D4 στο μεταιχμιακό σύστημα, με τον παρκινσονισμό που προκύπτει από τους υποδοχείς ντοπαμίνης D2 στο ραβδωτό σώμα.

Η έναρξη του παρκινσονισμού εμφανίζεται από αρκετές ημέρες έως χρόνια μετά τη λήψη των προσβλητικών φαρμάκων. Το DIP συνήθως βελτιώνεται μέσα σε εβδομάδες έως μήνες μετά τη διακοπή του αιτιολογικού παράγοντα, αλλά τα συμπτώματα επιμένουν ή βελτιώνονται προσωρινά προτού στη συνέχεια προχωρήσουν ξανά στο 10%-50% των ασθενών. Σε αυτούς τους ασθενείς πιστεύεται ότι οι αναστολές των υποδοχέων ντοπαμίνης που λαμβάνονται κατά το προκλινικό στάδιο της PD προκαλούν παρκινσονικά συμπτώματα. Η εισαγωγή της απεικόνισης DAT βελτίωσε την ακρίβεια των διαγνώσεων DIP (Poewe&Scherfler, 2003). Επειδή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης δεν επηρεάζουν τον προσυναπτικό υποδοχέα ντοπαμίνης ή το DAT στο DIP, η πρόσληψη του DAT φαίνεται φυσιολογική στην αξονική τομογραφία ενός φωτονίου και στο PET, ενώ μειώνεται σε PD ή άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με προσυναπτική ντοπαμινεργική νευρωνική εκφύλιση.

Επιπλέον, η απεικόνιση DAT έχει παράσχει πληροφορίες για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της DIP. Τα μοτίβα των σαρώσεων PET σε περίπου 20% των ασθενών που διαγνώστηκαν με DIP είναι τα ίδια με αυτά στην τυπική PD (Shinetal., 2015). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να είχαν στην πραγματικότητα PD και όχι DIP, αλλά η επίδραση του παράγοντα αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης δεν είχε εντελώς εξαιρεθεί. Η διακοπή των παραβατικών φαρμάκων διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει τον παρκινσονισμό στους περισσότερους ασθενείς(Hongetal., 2016).

Επιπρόσθετα, ο αγγειοπαρκινονισμός (VaP) ορίζεται ως παρκινονισμός που σχετίζεται με ισχαιμικό (σπάνια αιμορραγικό) εγκεφαλοαγγειακό νόσημα, σε συνδυασμό με ελάχιστο ή καθόλου έλλειμμα στα άνω άκρα. Ονομάζεται και «παρκινονισμός του κάτω σώματος» (FitzGerald&Jankovic, 1989). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ασθενών δείχνει τυπικά εκτεταμένες υποφλοιώδεις αλλοιώσεις λευκής ουσίας (Εικ. 2Α). Η διαταραχή βάδισης σε ασθενείς με VaP εμφανίζεται μερικές φορές ως βάδισμα στενής βάσης παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με PD, αλλά οι ασθενείς με VaP εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα προτύπων βάδισης, όπως βάδισμα ευρείας βάσης με αταξία, σπαστικό βάδισμα, FOG και αποτυχία έναρξης βάδισης (Korczyn, 2015). Αυτά τα διάφορα μοτίβα διαταραχών βάδισης σε ασθενείς με VaP έχουν οδηγήσει σε προτάσεις για την επανεξέταση του όρου «παρκινονισμός κάτω σώματος». » ή «εγκεφαλοαγγειακή διαταραχή βάδισης» (Rektor etal., 2006; Vizcarraetal., 2015|Rektor etal., 2018; Levin, 2018).



Εικόνα2.MRI εγκεφάλου σε αγγειακό παρκινσονισμό A: MRI εγκεφάλου που δείχνει πολλαπλές ισχαιμικές βλάβες στην αμφοτερόπλευρη περικολιακή λευκή ουσία και στα βασικά γάγγλια σε ασθενή με παρκινσονισμό κάτω μέρους του σώματος. B: MRI εγκεφάλου που δείχνει κοιλιομεγαλία με δυσανάλογα διευρυμένο υπαραχνοειδή χώρο σε στεφανιαίες όψεις που υποδηλώνουν ιδιοπαθή φυσιολογικό υδροκέφαλο.

Τέλος, ο ιδιοπαθτικός υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (NPH), χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη βάδιση, γνωστική εξασθένηση και δυσλειτουργία του ουροποιητικού ως κλινική τριάδα και κοιλιομεγαλία δυσανάλογη προς τη φλοιώδη ατροφία στην απεικόνιση του εγκεφάλου (Frank&Tew, 1982). Η NPH είναι η πιο κοινή μορφή μετά τη NPH μηνιγγίτιδα, υπαραχνοειδή αιμορραγία ή τραύμα στο κεφάλι (Nassar&Lippa, 2016). HiNPH είναι μια σημαντική διαταραχή στη διαφορική διάγνωση διαφόρων ασθενειών που προκαλούν παρκινσονισμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις του iNPH αποδίδονται σε δυσλειτουργία της βασικής γαγγλιαθάλαμο-φλοιώδους οδού λόγω κοιλιομεγαλίας δευτερογενή στον αυξημένο όγκο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)(Moldeetal., 2017).

Ενώ οι ασθενείς με PD εμφανίζουν σύντομα βήματα με μειωμένη και ασύμμετρη αιώρηση του βραχίονα, η iNPH χαρακτηρίζεται από βήματα ευρείας βάσης, μικρών βημάτων με δυσκολία έναρξης, η οποία είναι γνωστή ως μια διαταραχή βάδισης μετωπιαίου λοβού υψηλότερου επιπέδου (Bugalhoetal., 2013). Η δυσκολία στη βάδιση και οι κυρίως διατηρημένες

κινήσεις των άνω άκρων (δηλαδή, παρκινσονισμός κάτω σώματος) είναι τυπικά κινητικά συμπτώματα σε ασθενείς με iNPH (Stolzeetal., 2001).

Παρά αυτές τις διαφορές στα πρότυπα δυσλειτουργίας βάδισης, η ομοιότητα των κλινικών συμπτωμάτων, η παρουσία ασυμπτωματικού υδροκεφαλίου στην τρίτη ηλικία και η επικάλυψη με iNPH και νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με τον παρκινσονισμό καθιστούν δύσκολη τη διάγνωση της iNPH (Espayetal., 2017). Δυστυχώς δεν υπάρχει συγκεκριμένος παθολογικός δείκτης ή βιοδείκτης για τη διάγνωση της iNPH. Το iNPH μπορεί να υποψιαστεί σε ασθενείς με βασικά συμπτώματα και να επιβεβαιωθεί από διευρυμένες κοιλίες δυσανάλογες με την ατροφία του φλοιού στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή στην αξονική τομογραφία (Εικ. 2B). Είναι επίσης χρήσιμο να ελεγχθεί εάν τα κλινικά συμπτώματα βελτιώνονται με την αφαίρεση του ENY μέσω οσφυϊκής παρακέντησης (Halperinetal., 2015).

Η διαφορική διάγνωση της iNPH είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή αυτή η διαταραχή έχει θεωρηθεί θεραπεύσιμη. Δεδομένου ότι η τελική θεραπεία για την iNPH είναι μια επέμβαση κοιλιοπεριτοναϊκής ή κοιλιακής οσφυϊκής διακλάδωσης, είναι σημαντικό να γίνεται ακριβής διάγνωση της iNPH για την επιλογή καλών υποψηφίων χειρουργών.¹⁰⁴ Μια πρόσφατη ανασκόπηση πρότεινε ότι η κλινική βελτίωση μετά την αφαίρεση του ENY, — η οποία έχει θεωρηθεί ως παράγοντας πρόγνωσης της χειρουργικής επέμβασης— δεν σχετίζεται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση μιας επέμβασης διακλάδωσης σε ασθενείς με iNPH (Espray etal., 2017). Επιπλέον, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για τη σημασία των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με iNPH, όπως η νόσος Alzheimer και το σύνδρομο Parkinson-plus (Oharaetal., 2020; Constantinidesetal., 2020; Cabraletal., 2011).

Συμπερασματικά, πολλές ασθένειες θεωρούνται αιτιολογίες παρκινσονισμού. Η PD είναι η πιο κοινή ασθένεια που προκαλεί παρκινσονισμό και η διαφορική της διάγνωση από άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες που αναφέρονται ως σύνδρομο Parkinson-plus είναι πρόκληση. Δεδομένου ότι η σαφής διάγνωση δεν είναι δυνατή σε ένα ζωντανό άτομο, η διαγνωστική ακρίβεια πρέπει να βελτιωθεί μέσω κλινικών διαγνωστικών κριτηρίων. Είναι απαραίτητο να είναι εξοικειωμένοι με τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια κάθε νόσου, ιδιαίτερα τις «κόκκινες σημαίες» που διακρίνουν την PD από άλλες ασθένειες. Η DIP είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία παρκινσονισμού μετά την PD και η διάγνωσή της είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή τα συμπτώματα μπορούν να βελτιωθούν με τη διακοπή των παραβατικών φαρμάκων σε πολλούς ασθενείς. Το VaP και το iNPH διαγιγνώσκονται γενικά με βάση τα ευρήματα απεικόνισης εγκεφάλου μαζί με αυτά που σχετίζονται με τον παρκινσονισμό (κυρίως διαταραχή βάδισης). Ωστόσο, υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με την παθοφυσιολογία των δύο ασθενειών, την

πιθανότητα ταυτόχρονης νευροεκφυλιστικής νόσου και την αιτιώδη σχέση μεταξύ των μη φυσιολογικών ευρημάτων στην απεικόνιση του εγκεφάλου και του παρκινσονισμού ή άλλων διαταραχών βάδισης. Η μοριακή απεικόνιση του εγκεφάλου (ειδικά η απεικόνιση DAT) παίζει ρόλο στη διαφορική διάγνωση του παρκινσονισμού αντανακλώντας τον εκφυλισμό των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών νευρώνων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν και τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα είναι μια κλινική διάγνωση, μια πλήρης ιατρική εξέταση αποτελείται από λεπτομερείς εργαστηριακές δοκιμές και απεικονιστικές μελέτες για τον αποκλεισμό άλλων κοινών διαγνώσεων. Δυστυχώς, στις περισσότερες καταστάσεις PPS, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα είναι μη διαγνωστικά (Mark, 2001).

Ειδικότερα, η αξιολόγηση της LBD ξεκινά ως ανάλυση της άνοιας. Αυτό αποτελείται από μια γνωστική αξιολόγηση με εξέταση Mini-MentalStateExamination (MMSE) ή Γνωσιακή Αξιολόγηση του Μόντρεαλ (MoCA). Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει μια βασική εξέταση, πλήρη αιματολογική εξέταση (CBC), έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς και των επιπέδων βιταμίνης B12. Η νευροαπεικόνιση γίνεται με αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI). Τα απεικονιστικά ευρήματα στην LBD περιλαμβάνουν γενικευμένη ατροφία του εγκεφάλου και αλλοιώσεις λευκής ουσίας, έντονη ατροφία του φλοιού και μειωμένη αιμάτωση, που είναι πιο έντονη στις ινιακές περιοχές (Amstrong, 2016).

Οι ενδεικτικοί βιοδείκτες που συμβάλλουν στη διάγνωση της LBD περιλαμβάνουν μειωμένη πρόσληψη μεταφορέα ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, εμφανής στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή στην ηλεκτρονική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου (SPECT), σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου χαμηλής πρόσληψης 123-ιωδίου-μεταϊωδοβενζυλγλουανιδίνης (MIBG) και επιβεβαίωση ύπνου REM χωρίς ατονία στην πολυϋπνογραφία. Υποστηρικτικοί βιοδείκτες για τη διάγνωση περιλαμβάνουν τη σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού στην αξονική τομογραφία ή τη μαγνητική τομογραφία, τη χαμηλή πρόσληψη σε σαρώσεις αιμάτωσης PET με μειωμένη ινιακή δραστηριότητα και την οπίσθια δραστηριότητα αργών κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) με περιοδικές διακυμάνσεις στο εύρος προ-άλφα και θήτα (Amstrong, 2016).

Στην PPS, οι εργαστηριακές και απεικονιστικές μελέτες είναι μη ειδικές και η διάγνωση βασίζεται κυρίως στα κλινικά χαρακτηριστικά. Η νευροαπεικόνιση χρησιμοποιείται κυρίως για να αποκλειστούν άλλες ασθένειες,

Μια σίγουρη διάγνωση της MSA βασίζεται σε μεταθανάτιες νευροεκφυλιστικές αλλαγές στις ραβδωτές ή ολιγοποντοπαρεγκεφαλιδικές δομές, με την παθολογία να δείχνει εγκλείσματα άλφα-συνουκλεΐνης σε νευρογλοιακά κύτταρα (Palmaetal., 2018). Άλλες χρήσιμες εξετάσεις περιλαμβάνουν έλεγχο αυτόνομης λειτουργίας και ανάλυση λειτουργίας της ουροδόχου κύστης με ηλεκτρομυογραφία σφιγκτήρα (EMG) (Ahmedetal., 2012; DelCampo, 2021).

Για την CBD δεν υπάρχουν καθιερωμένοι βιολογικοί δείκτες. Οι συνήθεις αναλύσεις αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) είναι όλες μη διαγνωστικές, ενώ οι νευροαπεικονιστικές μελέτες είναι μη ειδικές. Η εξέταση περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις

όπως CBC, ηλεκτρολύτες, βιταμίνη B12, τεστ λειτουργίας του θυρεοειδούς, έλεγχο σύφιλης (για διερεύνηση αιτιών γνωστικών ελλειμμάτων) και επίπεδα χαλκού και σερουλοπλασμίνης για τον αποκλεισμό της νόσου του Wilson. Η εξέταση περιλαμβάνει ρυθμούς καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας για τη διερεύνηση της ρευματολογικής νόσου.

Όσον αφορά τη νευροαπεικόνιση, η CBD έχει αποδειχθεί ότι έχει πιο ασύμμετρη ατροφία του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού (Svenningsson, 2019). Η ατροφία του φλοιού παρατηρείται κυρίως στις κεντρικές αύλακες, στη συμπληρωματική κινητική περιοχή και στην άνω μετωπιαία έλικα. Η απεικόνιση PET και SPECT καταδεικνύει ασύμμετρη δραστηριότητα στα υποφλοιώδη βασικά γάγγλια και τις φλοιώδεις μετωποβρεγματικές περιοχές (Svenningsson, 2019).

Στην PSP, η ιατρική εξέταση βασίζεται στην εξάλειψη άλλων διαγνώσεων. Μελέτες PET έδειξαν υπομεταβολισμό στον μετωπιαίο φλοιό, τον θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Η μελέτη PET με Fluorodopa (F-dopa) καταδεικνύει μικρότερη εισροή F-dopa στο ουραίο χιτώνα σε σύγκριση με το Πάρκινσον. Επιπλέον, οι μελέτες ύπνου είναι συχνά μη φυσιολογικές σε ασθενείς με PSP με χαμηλότερο συνολικό χρόνο ύπνου, απώλεια ύπνου REM και αυξημένες αφυπνίσεις. Τέλος, τα ιστολογικά ευρήματα δείχνουν εξέχουσα συμμετοχή στα βασικά γάγγλια, το οφθαλμοκινητικό σύμπλεγμα, τον οδοντωτό πυρήνα και την περιαγωγική φαιά ουσία (Svenningsson, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Γενικά, δεν υπάρχουν θεραπείες τροποποίησης της νόσου για καταστάσεις PPS. Η θεραπεία επικεντρώνεται στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Μια μειοψηφία ασθενών μπορεί να παρουσιάσει κάποια ανακούφιση από τα συμπτώματα παρκινσονισμού με λεβοντόπα. Εναλλακτικοί παράγοντες με περιορισμένο όφελος για τον παρκινσονισμό περιλαμβάνουν αναστολέα μονοαμινοξειδάσης τύπου Β (ΜΑΟ-Β) σελεργιλίνη, τον παράγοντα απελευθέρωσης ντοπαμίνης αμανταδίνη και αγωνιστές υποδοχέα ντοπαμίνης.

Η διαχείριση του τρόμου περιλαμβάνει τη χρήση προπρανολόλης, κλοναζεπάμης, τοπιραμάτης και γκαμπαπεντίνης. Τα αντιχολινεργικά μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα. Η φυσικοθεραπεία βοηθά στην πρόληψη των πτώσεων, μειώνει τις συσπάσεις και προάγει την κινητικότητα. Οι φυσιοθεραπευτές μπορούν επίσης να βοηθήσουν σε προβλήματα κίνησης μέσω καρδιαγγειακών, ασκήσεων ενδυνάμωσης, ευελιξίας, προπόνησης βάδισης και γενικών προγραμμάτων φυσικής κατάστασης.

Επιπρόσθετα, η εργοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην προώθηση της ανεξαρτησίας για τις καθημερινές δραστηριότητες, ενώ η λογοθεραπεία είναι σημαντική για την αξιολόγηση της δυσφαγίας. Οι διαιτολόγοι μπορούν να βοηθήσουν στον σωστό προγραμματισμό της διατροφής. Τα ανακουφιστικά μέτρα και τα μέτρα ασφαλείας είναι σημαντικά για τη φροντίδα στο τέλος της ζωής και τον περιορισμό του άγχους για τον ασθενή και τους φροντιστές (Sjostrometal., 2002).

Οι θεραπευτές μουσικής ή εκφραστικών τεχνών μπορεί να παρέχουν σημαντικές δραστηριότητες που μπορούν να μειώσουν το άγχος και να βελτιώσουν την ευεξία. Υπάρχουν επίσης διάφορες άλλες θεραπείες και θεραπείες που είναι ειδικές για μεμονωμένες ασθένειες PPS.

Ειδικότερα, στο LBD, οι αναστολείς της χολινεστεράσης ή η μεμαντίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία γνωστικών ή συμπεριφορικών συμπτωμάτων. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα χρησιμοποιούνται όταν τα συμπτώματα συμπεριφοράς είναι σοβαρά. Η απενεργοποίηση του παρκινσονισμού μπορεί να αντιμετωπιστεί με λεβοντόπα, αν και λίγα από τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM αντιμετωπίζεται με μελατονίνη ή κλοναζεπάμη (Armstrong, 2019).

Στην MSA οι ενέσεις βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να ανακουφίσουν τις εστιακές δυστονίες. Η χρόνια ορθοστατική υπόταση που προκύπτει από δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος μπορεί να βελτιωθεί με οξική φλουδροκορτιζόνη ή μιδοδρίνη. Και εδώ η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM μπορεί να αντιμετωπιστεί με μελατονίνη ή κλοναζεπάμη (Hawleyetal., 2010).

Στην CBD, η δυστονία μπορεί να αντιμετωπιστεί με αλλαντοτοξίνη για να βελτιωθεί η λειτουργία στο προσβεβλημένο άκρο (Hawleyetal., 2010). Η κλοναζεπάμη είναι ο παράγοντας εκλογής για τη θεραπεία του μυόκλωνου, ενώ οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, όπως η δονεπεξίλη ή η ριβαστιγμίνη, μπορούν να επιχειρηθούν για τη θεραπεία γνωστικών ελλειμμάτων (Armstrong, 2014).

Για την PSP υπάρχει μια ποικιλία θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση των οφθαλμολογικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς με περιορισμένες εξωοφθαλμικές κινήσεις μπορούν να χρησιμοποιήσουν φακούς καθρέφτη πρίσματος για να διαβάσουν και να εκτελέσουν δραστηριότητες της καθημερινής ζωής με μεγαλύτερη ανεξαρτησία. Η απραξία με το άνοιγμα των βλεφάρων και ο βλεφαρόσπασμος μπορούν να ανακουφιστούν με βοτουλινική τοξίνη (Hawleyetal., 2010). Τα τεχνητά δάκρυα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μειωμένου ρυθμού αναλαμπής και τα σκούρα γυαλιά μπορούν να μειώσουν τη φωτοφοβία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Σε σύγκριση με την ιδιοπαθή PD, οι καταστάσεις PPS εξελίσσονται πιο γρήγορα και καταλήγουν σε θάνατο νωρίτερα (Mark, 2001). Ειδικότερα, στην LBD, τα συμπτώματα εξελίσσονται γρήγορα, με εκτιμώμενη επιβίωση από 1,8 έως 9,5 χρόνια. Η γνωστική εξασθένηση είναι προοδευτική και ο διάμεσος χρόνος για τη σοβαρή άνοια είναι περίπου πέντε χρόνια. Ο παρκινσονισμός και τα μη κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων της αυτόνομης δυσλειτουργίας και των νευροψυχιατρικών ελλειμμάτων, επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου (Armstrong, 2019).

Σε σύγκριση με την ιδιοπαθή PD, η εξέλιξη της νόσου του MSA είναι πολύ πιο γρήγορη. Από την έναρξη των συμπτωμάτων, η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος ξεκινά σε 2,5 χρόνια, ο εγκλεισμός σε αναπηρικό αμαξίδιο εμφανίζεται σε 3,5 έως 5 χρόνια και οι ασθενείς είναι κλινικής για 5 έως 8 χρόνια. Μετά τη διάγνωση, ο θάνατος επέρχεται μετά από 6 έως 10 χρόνια στους περισσότερους ασθενείς (Hawleyetal., 2010).

Ομοίως και η CBD εξελίσσεται ταχέως μέχρι θανάτου, με την πιο κοινή αιτία θνησιμότητας να είναι οι επιπλοκές από την ακινησία ή τη δυσφαγία (πνευμονία και σήψη) (Grigalvo-Perez&Litvan, 2014). Από την έναρξη των συμπτωμάτων, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης είναι περίπου 6 έως 8 χρόνια αλλά κυμαίνεται από 2 έως 13 χρόνια (Saranza etal., 2019).

Η εξέλιξη του PSP είναι ταχεία και οι ασθενείς συνήθως εξαρτώνται από φροντίδα μέσα σε τρία έως τέσσερα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ο θάνατος επέρχεται περίπου έξι έως εννέα χρόνια μετά τη διάγνωση (Coughlin& Litvan, 2020). Βραχύτερη επιβίωση παρατηρείται περισσότερο στον φαινότυπο PSP-RS σε σύγκριση με τις άλλες παραλλαγές (Hawleyetal., 2010).

Όσον αφορά τις επιπλοκές στα PPS, σχετίζονται με πτυχές της άνοιας και του παρκινσονισμού. Οι επιπλοκές του παρκινσονισμού περιλαμβάνουν την ακινησία και τις πτώσεις. Η δυσφαγία μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία από εισρόφιση και σήψη σε πολλές από αυτές τις ασθένειες. Ακόμη, οι ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού (Tysnes&Vilming, 2008).

Συχνά, τα φάρμακα παρουσιάζουν πολλές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Επιπλέον, η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος μπορεί να παρουσιαστεί με καρδιακές επιπλοκές

(Srivanitchapoom et al., 2018). Συχνά παραβλέπονται, συμπτώματα συμπεριφοράς όπως το άγχος και η κατάθλιψη, που οδηγούν σε αυτοκτονικό ιδεασμό (Stacy&Jankovic, 1992).

Η εκπαίδευση ασθενών και φροντιστών στο πλαίσιο των άτυπων παρκισονικών συνδρόμων είναι ζωτικής σημασίας και μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη διαχείριση της νόσου, καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα και υψηλότερη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς και οι οικογένειες πρέπει να γνωρίζουν ότι οι καταστάσεις PPS εξελίσσονται γρήγορα, αλλά υπάρχουν πολλές θεραπείες που μπορούν να προσφέρουν οφέλη (Mark, 2001).

Οι διάφοροι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να παρέχουν εκπαίδευση για να βοηθήσουν στη διαχείριση της νόσου. Οι ασθενείς και οι οικογένειες πρέπει να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα του PPS, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής έκπτωσης, των κινητικών ελλειμμάτων, των αλλαγών στη συμπεριφορά, των παραισθήσεων και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου συστήματος (Fabre et al., 1997). Υπάρχουν πολλές επιλοκές αυτών των καταστάσεων. Ως εκ τούτου, η εστίαση στην πρόληψη και την αποτροπή περαιτέρω συννοσηροτήτων είναι ζωτικής σημασίας (Jankovic, 1989).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΜΕ ΤΑ ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ, ΤΗΝ ΑΝΟΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ALZHEIMER

Μια πρωταρχικά κινητική διαταραχή που συνήθως ξεκινά μετά την ηλικία των 50 ετών και προκαλείται από την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων, ειδικά στη μέλαινα ουσία είναι η κοινή περιγραφή της νόσου του Πάρκινσον (PD). Η ασθένεια είναι προοδευτική και περιγράφηκε για πρώτη φορά με σαφήνεια από τον James Parkinson (Pearce, 1989) από τον οποίο πήρε το όνομά της. Η PD εμφανίζεται επίσης με τη συσσώρευση α-συνουκλεΐνης (ενδοκυτταρικά ηωσινόφιλα εγκλείσματα) που περιέχουν σώματα Lewy. Η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου ταχείας κίνησης των ματιών (RBD) είναι πιο πιθανή σε άνδρες άνω των 50 ετών και έχει ισχυρή συσχέτιση με τη μελλοντική ανάπτυξη PD που προκαλείται από την α-συνουκλεΐνη.

Τρέμουλο κατά την ηρεμία (Pill-rolling), ακαμψία (οδοντωτός τροχός), ακινησία/βραδυκινησία και αστάθεια στάσης είναι μερικά από τα κύρια συμπτώματα της PD. Παρόλο που είναι ως επί το πλείστον παρούσα μετά από 50 χρόνια, παρατηρείται επίσης σε ασθενείς πριν από την ηλικία των 50 ετών (deLaue et al., 2006). Υπάρχει απώλεια 30%-70% νευρώνων που παρατηρείται στη μέλαινα ουσία κατά την εξέταση αφού αρχίσουν να εμφανίζονται τα κινητικά συμπτώματα (Jankovic, 2005).

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η PD αποτελούσε μια σπάνια ασθένεια, αλλά η αύξηση της γήρανσης του πληθυσμού και οι παρενέργειες των περιβαλλοντικών αλλαγών και της εκβιομηχάνισης την έχουν καταστήσει πλέον την κύρια αιτία νευρολογικών διαταραχών (Dorsey, 2018). Ο Steele ανέφερε ότι διαφορετικές κλινικές παραλλαγές της νόσου εμφανίζονται σε διαφορετικές τοποθεσίες του εγκεφάλου (Schrag et al., 2006). Αυτά ονομάζονται σύνδρομα Parkinson plus. Σύνδρομο drager (πολυσυστημική ατροφία-παρκινσονικός τύπος) (MSA-P), πολυσυστημική ατροφία-παρεγκεφαλιδικός τύπος (MSA-C), προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και φλοιοβασικός εκφυλισμός είναι οι κύριοι τύποι συνδρόμων Parkinson-plus, όπως αναλύθηκε και παραπάνω. Η πολυσυστηματική ατροφία είναι επίσης μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που είναι συχνά πιο επιζήμια από την PD (Schrag et al., 2006).

Λόγω της παρουσίας των περισσότερων από τα κλινικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην PD, ο όρος Παρκινσονισμός αποδίδεται σε όλες αυτές τις παθολογίες. Η βραδυκινησία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πρέπει να υπάρχει, ωστόσο, ορισμένα άλλα χαρακτηριστικά που μπορεί να είναι διακριτικά αλλά υπάρχουν καθιστούν δυνατή τη διαφορική διάγνωση. Στη φυσική εξέταση που αποσκοπεί στην αξιολόγηση της βραδυκινησίας, περιγράφεται ότι πρέπει να επιτρέψουμε στον ασθενή να επαναλάβει τις διάφορες δοκιμασίες (επαναλαμβανόμενο χτύπημα δακτύλου, διαδοχικό χτύπημα δακτύλου και επαναλαμβανόμενο άνοιγμα χεριού) για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Αν και η ορθοστατική αστάθεια δεν είναι

πρώιμη ένδειξη ή χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου του Πάρκινσον, η παρουσία της θα πρέπει να προειδοποιεί τον γιατρό για την πιθανότητα μιας άτυπης πάθησης του Πάρκινσον. Η ηλικία έναρξης είναι ιδιαίτερα κρίσιμη, καθώς οι άτυπες ασθένειες του Πάρκινσον εμφανίζονται νωρίτερα από τη νόσο του Πάρκινσον. Αν και η κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη, η διάγνωση βασίζεται σε ενδεδειγμένα ιατρικό ιστορικό, χρονοδιάγραμμα συμπτωμάτων, ενδεδειγμένη φυσική εξέταση και έγκαιρη ανίχνευση κρίσιμων κλινικών δεικτών, καθώς και στη γνώση της διαφορικής διάγνωσης και της τεχνογνωσίας (Olfati et al., 2019).

Η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση αναφέρεται επίσης ως Steele-Richardson-Olszewski¹⁰ (σύνδρομο Richardson). Οι ασθενείς παρουσιάζουν πρώιμες δυσκολίες στην ισορροπία, αλλαγές στην προσωπικότητα (απάθεια), οπτικές διαταραχές και μη φυσιολογικές κινήσεις των ματιών, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου μειώνονται, πρώτα σε κατακόρυφο επίπεδο για να σταθεροποιηθούν τελικά. Σε ασθενείς με αυτή την πάθηση δεν αναπτύσσεται σοβαρή αυτόνομη δυσλειτουργία. Στην απεικόνιση, οι εικόνες μαγνητικής τομογραφίας (MRI) δείχνουν ατροφία του μέσου εγκεφάλου. Η εξέλιξη της αναπηρίας του PSP είναι ταχύτερη και πιο σοβαρή από ό,τι στην PD.

Ωστόσο, άλλες κλινικές μορφές αυτής της οντότητας έχουν εντοπιστεί στη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένου του PSP-παρκινσονισμού, της πιο κοινής παραλλαγής PSP. Ο PSP-παρκινσονισμός εκδηλώνεται συχνά κλινικά με ασύμμετρη επίπτωση και μέτρια πρώτη ανταπόκριση στη λεβοντόπα, ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος έναρξης της νόσου και τρόμο, δίνοντας έτσι την εντύπωση ότι μπορεί να πρόκειται για νόσο του Πάρκινσον.

Ο PSP-παρκινσονισμός έχει συνήθως καλύτερη πρόγνωση. Ωστόσο, η ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο PSP-Richardson με την πάροδο του χρόνου. Ως αποτέλεσμα, είναι πιθανό ότι είναι κλινικά ισοδύναμο με τη νόσο του Πάρκινσον και το PSP. Η κλινική και φαινομενολογία της νόσου PSP-Richardson και του PSP-παρκινσονισμού μπορεί να γίνουν συγκρίσιμες μετά από λίγα χρόνια (Maher & Lees, 1986).

Όσον αφορά στην Ατροφία πολλαπλού συστήματος, αυτή η νευροεκφυλιστική ασθένεια είναι σπάνια. Η μέλαινα ουσία εδώ υφίσταται νευρωνική εκφύλιση (υπότυποι: MSA-P, MSA-C). Σε αυτή την παθολογία, η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος είναι χαρακτηριστική και προκαλεί κινητικά συμπτώματα να εμφανίζονται αργότερα στη νόσο. Αυτή η διάγνωση λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη ούρηση, δυσκοιλιότητα και ορθοστατική υπόταση. Στους άνδρες, η στυτική δυσλειτουργία είναι συχνή (Fanciulli et al., 2019).

Η MSA-P εμφανίζεται κυρίως με παρκινσονικά χαρακτηριστικά και ήταν παλαιότερα γνωστή ως ραβδωτός εκφυλισμός. Η MSA-C παρουσιάζει κυρίως παρεγκεφαλιδικά χαρακτηριστικά (αταξία, ανισορροπία, δυσμετρία, δυσαρθρία και νυσταγμός) και αναφέρεται ως

ολιγοποντοπαρεγκεφαλιδική ατροφία. Χαρακτηρίζεται επίσης από αργή εξέλιξη των συμπτωμάτων που συχνά οδηγεί σε λάθος στη διάγνωση. Η επιδημιολογία του περιγράφει επιπολασμό 4–5 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα και έχει επίπτωση 0,6 περιστατικών ανά 100.000 άτομα/έτος. Ανταποκρίνεται ελάχιστα σε ντοπαμινεργικές θεραπείες και μπορεί επίσης να εμφανιστούν δυσκινησίες που προκαλούνται από φάρμακα και συνήθως εμφανίζει χαρακτηριστικά παρόμοια με κάπως συμμετρικό παρκινσονισμό. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εκτός από τις κλινικές παρατηρήσεις, συνιστάται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης ενώ ο ασθενής είναι ξαπλωμένος και όρθιος, για τον εντοπισμό της ορθοστατικής υπότασης. Στη μαγνητική τομογραφία, το σημάδι hot-cross-bun μπορεί να φανεί ως ενίσχυση σήματος σε σχήμα σταυρού στη γέφυρα, τυπικό του MSA αλλά όχι παθογνωμονικό.

Τόσο η PD όσο και η MSA πρέπει να διαφοροποιούνται κλινικά, επειδή οι καταστάσεις συνδέονται με την παραγωγή νηματοειδών σωμάτων έγκλεισης α-συνουκλεΐνης ως το διακριτικό νευροπαθολογικό χαρακτηριστικό. Η νόσος του Πάρκινσον αναγνωρίζεται ως διαταραχή κίνησης που μπορεί να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτική αγωγή με λεβοντόπα, ενώ η MSA παρουσιάζει έναν συνδυασμό εξωπυραμιδικών, παρεγκεφαλιδικών και αυτόνομων χαρακτηριστικών που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και συνήθως οδηγούν σε θάνατο εντός 7-9 ετών (Fanciullietal., 2019).

Η παρουσία ενδονευρωνικών κυτταροπλασματικών και νευριτικών εγκλεισμάτων είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της PD, ενώ η MSA διακρίνεται από τα κυτταροπλασματικά εγκλείσματα που βρίσκονται στα νευρογλοιακά κύτταρα ή τα ενδοπυρηνικά εγκλείσματα νευρώνων και τα νήματα νευροπίλης (Olfati etal., 2019).

Επιπλέον, επειδή και οι δύο καταστάσεις μοιράζονται ένα κύριο παθογόνο χαρακτηριστικό του ντοπαμινεργικού νευροεκφυλισμού της μέλαινας ουσίας, η α-συνουκλεΐνη στους εγκεφάλους ασθενών που έπασχαν από MSA δεν ανιχνεύθηκε ομοιόμορφα στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες όπως συνέβαινε για τους ασθενείς με PD. Αυτό υποδηλώνει ότι το ποσοστό νευρωνικού θανάτου που περιέχει σύμπλοκα α-συνουκλεΐνης MSA μπορεί να είναι υψηλότερο από το ποσοστό θανάτου των νευρώνων στην PD (Fanciullietal., 2019).

Όσον αφορά στον Φλοιοβασικό εκφυλισμό, αυτό το σύνδρομο περιγράφει έναν ασύμμετρο προοδευτικό παρκινσονισμό με κινητικές ανωμαλίες, που συχνά επηρεάζουν μόνο ένα άκρο. Τα φαινόμενα εξωγήινων άκρων, που ορίζονται από ακούσιο πιάσιμο, κινήσεις που είναι άσκοπες ή ανύψωση ενός άκρου που είναι άπρακτο, αναφέρεται στην αίσθηση ότι το άρρωστο άκρο δεν ανήκει στον ασθενή. Μπορεί επίσης να είναι παρούσα με υπερπυρηνική παράλυση, νόσος Αλτσχάιμερ και μετωποκροταφική εκφύλιση (Constantinidesetal., 2019).

Εμφανίζεται συνήθως την 5η–7η δεκαετία της ζωής ενός ατόμου, με επίπτωση 1 κρούσμα ανά 100.000 άτομα/έτος. Η μαγνητική τομογραφία δείχνει ασύμμετρη εστιακή ατροφία

του φλοιού, συνήθως στο ανώτερο βρεγματικό λοβό ως το πιο σταθερό χαρακτηριστικό, ατροφία βασικών γαγγλίων αμφοτερόπλευρα μαζί με ατροφία του κάλους του σώματος. Η CBD έχει ένα ξεχωριστό μοτίβο ατροφίας από το PSP λόγω ατροφίας στις οπίσθιες και έσω μετωπιαίες φλοιώδεις περιοχές και σχετικά διατηρημένη δομή εγκεφαλικού στελέχους.

Ο αγγειακός παρκινσονισμός, όπως υποδηλώνει το όνομα, προκύπτει λόγω αγγειακών βλαβών και περιγράφηκε αρχικά από τον Critchley το 1929. Το VaP είναι ύποπτο στην κλινική εικόνα του παρκινσονισμού στο κάτω μέρος του σώματος που εμφανίζεται ως αστάθεια στη βάδιση (Korczyn, 2015), που εξελίσσεται σε ακράτεια και τελικά γνωστική εξασθένηση. Σε σύγκριση με τα άτυπα σύνδρομα Parkinson-plus, η ανταπόκριση στη λεβοντόπα λείπει ή μειώνεται σημαντικά (Gibb&Lees, 1988) και υπάρχουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καταδεικνύει εκτεταμένες βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, που επηρεάζουν κυρίως τα βασικά γάγγλια, σε λανθάνουσα μορφή, και/ή αγγειοπάθεια υποφλοιώδους λευκής ουσίας τύπου «Binswanger» (μικρή αγγειακή άνοια). Αν και ασυνήθιστο, έχουν αναφερθεί ένα μόνο ραβδωτό έμφραγμα, ραβδωτές κοιλότητες ή ισχαιμικές αλλαγές στη μέλαινα ουσία (Korczyn, 2015). Λόγω της εκτεταμένης επικάλυψης, είναι συζητήσιμο εάν η VaP και η ασθένεια Binswanger αποτελούν μέρος της ίδιας νόσου.

Τα σώματα Lewy είναι νευρωνικά ενδοκυτταροπλασματικά εγκλειστικά σώματα από λανθασμένα διπλωμένες πρωτεΐνες που βρίσκονται πάντα κυρίως στη μέλαινα ουσία με την ασυνουκλεΐνη να είναι το κύριο δομικό συστατικό που εκτοπίζει άλλα κυτταρικά συστατικά. Στο PD, τα σώματα Lewy εντοπίζονται πάντα στη μέλαινα ουσία, στον ραχιαίο πνευμονογαστρικό πυρήνα, στον βασικό πυρήνα του Meynert και στον υποθάλαμο και μερικές φορές σε άλλες θέσεις όπως ο εγκεφαλικός φλοιός, ο θάλαμος και τα αυτόνομα γάγγλια (Gibb&Lees, 1988). Η παρουσία σωμάτων Lewy σηματοδοτεί την απώλεια των νευρώνων της μέλαινας και την αυξημένη καταστροφή των νευρώνων. Τα σώματα Lewy αυξάνονται προοδευτικά από την 6η έως την 9η δεκαετία, υποδεικνύοντας την εξέλιξη της νόσου. Τα κυρίαρχα συμπτώματα της άνοιας του σώματος Lewy είναι η κινητική και γνωστική εξασθένηση μαζί με διαταραχές συμπεριφοράς και ύπνου (Gibb&Lees, 1988).

Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μπορεί να εμφανίσουν τόσο άνοια με σωματίδια Lewy (DLB) όσο και νόσο του Πάρκινσον με άνοια (PDD), που είναι δύο ξεχωριστές εκδηλώσεις της ίδιας υποκείμενης διαδικασίας της νόσου που έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση α-συνουκλεΐνης. Οι ποικίλες χρονικές παρουσιάσεις των εξωπυραμιδικών κινητικών συμπτωμάτων βοηθούν στην κλινική αναγνώριση της PDD μόνο από την DLB (Dodel et al., 2008).

Η άνοια της νόσου του Πάρκινσον ξεκινά ως διαταραχή κίνησης με συμπτώματα που ταιριάζουν με την PD που εξελίσσονται αργότερα προς τα γνωστικά και συμπεριφορικά

συμπτώματα. Ωστόσο, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ποιος μπορεί να αποκτήσει άνοια εάν ένα άτομο έχει PD. Η δυσρύθμιση των νευροδιαβιβαστών έχει συνδεθεί με γνωστικά συμπτώματα, αλλά η μειωμένη χολινεργική μετάδοση πιστεύεται επί του παρόντος ότι είναι ο βασικός μηχανισμός για την εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης (Gibb&Lees, 1988).

Αν και η LBD είναι ανίατη, για τη θεραπεία της άνοιας και των συνοδών συμπτωμάτων συμπεριφοράς της σε PDD και DLB, χρησιμοποιούνται αναστολείς χολινεστεράσης για την προσωρινή ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Επιπρόσθετα, σε πολλά άτομα, η νόσος του Πάρκινσον και του Αλτσχάιμερ (AD) μπορεί να συνυπάρχουν. Η PD περιλαμβάνει προοδευτική απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και ενδοκυτταρική συσσώρευση σωμάτων Lewy που περιέχουν α-συνουκλεΐνη, οδηγώντας σε χαρακτηριστικά κινητικά συμπτώματα όπως βραδυκίνησια, ακαμψία, τρόμο και αστάθεια στάσης (Poeweetal., 2017; Williams-Grayetal., 2009). Αντίθετα, η AD χαρακτηρίζεται από εξωκυτταρική εναπόθεση πλακών βήτα αμυλοειδούς και ενδονευρωνικά νευροϊνιδικά κουβάρια που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη T. Αυτό οδηγεί σε ύπουλη γνωστική έκπτωση, επηρεάζοντας συγκεκριμένα τη μνήμη, τις οπτικοχωρικές δεξιότητες και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Selkoe&Hardy, 2016).

Αν και η PD και η AD έχουν διακριτά κλινικά προφίλ και παθολογικά χαρακτηριστικά, σημαντικά επιστημονικά στοιχεία καταδεικνύουν επικάλυψη μεταξύ των δύο ασθενειών. Μελέτες αυτοψίας με βάση τον πληθυσμό αποκαλύπτουν υψηλό φορτίο παθολογίας AD, συμπεριλαμβανομένων νεοφλοιωτικών αμυλοειδών πλακών και νευροϊνιδιακών πλακών, σε εγκεφάλους μετά θάνατον ασθενών με PD (Leeetal., 2013). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν σταθερά οι ασθενείς με PD έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο και συχνότητα εμφάνισης ανάπτυξη άνοιας AD σε σύγκριση με μάρτυρες ταιριάσματος με την ηλικία χωρίς PD (Savicaetal., 2016; Riedeletal., 2008). Μετά από 20 χρόνια, έως και το 80% των ασθενών με PD αναπτύσσουν άνοια (PDD), με τις αλλαγές της AD να συμβάλλουν ουσιαστικά στη γνωστική τους έκπτωση στις περισσότερες περιπτώσεις (Aarslandetal., 2017).

Οι παθολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την PD και την AD δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά πιθανότατα περιλαμβάνουν άμεσες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της α-συνουκλεΐνης και της παθολογίας της AD. Τα νευρωνικά σώματα Lewy ανοσοαντιδραστικά για την α-συνουκλεΐνη βρίσκονται στο 40%-60% των εγκεφάλων AD που έχουν επιβεβαιωθεί με αυτοψία, ιδιαίτερα στην αμυγδαλή, μια περιοχή κρίσιμη για τη μνήμη (Comptaetal., 2011). Η συσσώρευση κακώς αναδιπλωμένης α-συνουκλεΐνης μπορεί να προάγει την T υπερφωσφορυλίωση, την εναπόθεση νευριτικής πλάκας και τη συσσώρευση αμυλοειδούς στην AD (Cinton etal., 2010). Αντίθετα, τα ολιγομερή βήτα αμυλοειδούς μπορούν να προκαλέσουν ινιδοποίηση και μετάδοση της α-συνουκλεΐνης μεταξύ των νευρώνων.

Η χρόνια νευροφλεγμονή είναι ένας άλλος κοινός μηχανισμός που συνδέει την παθογένεση PD και AD. Παρατεταμένη μικρογλοιακή ενεργοποίηση και αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και η IL-6 βρίσκονται στο ΚΝΣ και των ασθενών με PD και AD (Ransohoff, 2016). Η παρατεταμένη φλεγμονή δημιουργεί ένα νευροτοξικό περιβάλλον, πολλαπλασιάζοντας τη συσσώρευση πρωτεϊνών, τη συναπτική δυσλειτουργία και το νευρωνικό θάνατο. Οι μεταθανάτιες μελέτες αποκαλύπτουν μεγαλύτερη μικρογλοιακή ενεργοποίηση σε ασθενείς με PD με PDD σε σύγκριση με αυτούς χωρίς άνοια, υποστηρίζοντας μια φλεγμονώδη βάση για γνωστική έκπτωση (Imamura et al., 2003).

Η δυσλειτουργία που εμφανίζεται στο μιτοχόνδριο μαζί με την οξειδωτική βλάβη παίζουν επίσης βασικούς ρόλους τόσο στην PD όσο και στην AD. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων καταδεικνύει μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης στον κροταφοβρεγματικό και οπίσθιο τριχωτό φλοιό ασθενών με PD με ήπια γνωστική εξασθένηση, που μοιάζει με μεταβολικά πρότυπα στις αρχές της AD.

Γενετικές μελέτες αποκαλύπτουν επίσης μια επικάλυψη μεταξύ PD και AD. Οι φορείς του αλληλόμορφου απολιποπρωτεΐνης E-epsilon 4 έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη τόσο άνοιας PD όσο και AD (Williams-Gray et al., 2009).

Οι πολυμορφισμοί στην πρωτεΐνη-tau που σχετίζεται με μικροσωληνίσκους αυξάνουν παρομοίως την ευαισθησία στη γνωστική έκπτωση και την άνοια στους πληθυσμούς της PD (Seto-Salvia et al., 2012). Κατανόηση των κοινών γενετικών κινδύνων μεταξύ PD και AD μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο και στοχευμένες προληπτικές θεραπείες.

Συνοπτικά, ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών καταδεικνύει σημαντικούς δεσμούς μεταξύ PD και AD όσον αφορά τους παθολογικούς μηχανισμούς, τους γενετικούς κινδύνους και τα κλινικά χαρακτηριστικά της άνοιας. Συμπερασματικά, η νόσος του Πάρκινσον συνδέεται στενά με άλλες νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Parkinson plus syndrome, της άνοιας του σώματος Lewy και της άνοιας Alzheimer. Αυτά τα σύνδρομα μοιράζονται κοινούς παθογόνους μηχανισμούς όπως η μη φυσιολογική συσσώρευση πρωτεϊνών, η δυσλειτουργία στα μιτοχόνδρια, το οξειδωτικό στρες και οι φλεγμονώδεις διεργασίες. Η κατανόηση αυτών των κοινών μηχανισμών υπόσχεται την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και διαγνωστικών προσεγγίσεων, οι οποίες μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στις στρατηγικές θεραπείας, την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, η ακριβής διάγνωση και διαφοροποίηση μεταξύ αυτών των συνδρόμων παραμένει πρόκληση, απαιτώντας προηγμένες τεχνικές απεικόνισης, βιοδείκτες και διεπιστημονική συνεργασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η μελέτη του άτυπου παρκινσονικού συνδρόμου αποκαλύπτει μια περίπλοκη και πολυδιάστατη κατάσταση, η οποία διαφοροποιείται από την κλασική νόσο του Parkinson (PD) τόσο σε κλινικό όσο και σε παθοφυσιολογικό επίπεδο. Η έρευνα μας έχει αναδείξει τη σημασία της έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσης των διαφόρων μορφών του PPS, όπως η άνοια του σώματος Lewy (LBD), η πολλαπλή ατροφία του συστήματος (MSA), η φλοιοβασική εκφύλιση (CBD) και η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP).

Τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από την ταχεία εξέλιξή τους και την περιορισμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα, που αποτελεί βασική θεραπεία για την κλασική νόσο του Parkinson. Αυτό καθιστά την ανάγκη για καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις και εξατομικευμένα πλάνα θεραπείας ιδιαίτερα επιτακτική. Η νευροαποκατάσταση παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στα PPS περιλαμβάνουν διαταραχές στις πρωτεΐνες άλφα-συνουκλεΐνη και T, οι οποίες οδηγούν σε νευρωνική απώλεια και σχηματισμό τοξικών εγκλεισμάτων. Οι διαφορές στον τύπο και τη διανομή αυτών των παθολογικών πρωτεϊνών σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου εξηγούν τις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις των PPS. Για παράδειγμα, η LBD χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση άλφα-συνουκλεΐνης σε σώματα Lewy, ενώ η PSP και η CBD χαρακτηρίζονται από εγκλείσματα των πρωτεϊνών.

Η διαφορική διάγνωση των PPS είναι κρίσιμη και απαιτεί λεπτομερή κλινική αξιολόγηση, νευροαπεικόνιση και, όπου είναι δυνατόν, χρήση βιοδεικτών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η άνοια, οι παραισθήσεις, η δυσαντονομία και οι διαταραχές της κίνησης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου.

Η θεραπευτική προσέγγιση στα PPS είναι κατά βάση συμπτωματική, με στόχο τη διαχείριση των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων. Οι αναστολείς χολινεστεράσης και η μεμαντίνη μπορούν να βελτιώσουν τις γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές στη LBD, ενώ η βοτουλινική τοξίνη μπορεί να ανακουφίσει τις εστιακές δυστονίες στη MSA και την CBD. Η φυσιοθεραπεία, η εργοθεραπεία και η λογοθεραπεία είναι βασικές για τη διατήρηση της λειτουργικότητας και την πρόληψη των επιπλοκών.

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με PPS είναι γενικά δυσμενής, με ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων και περιορισμένη διάρκεια ζωής. Η διαχείριση των PPS απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει ιατρούς, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, λογοθεραπευτές και ψυχολόγους. Η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους είναι ζωτικής σημασίας για την καλύτερη κατανόηση της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Συνοψίζοντας, η κατανόηση και η διαχείριση των άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων αποτελεί μια συνεχιζόμενη πρόκληση στην νευρολογία. Η συνεχιζόμενη έρευνα και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι απαραίτητες για τη βελτίωση των κλινικών εκβάσεων και την ανακούφιση των ασθενών που υποφέρουν από αυτές τις καταστροφικές νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(4): 217-231. doi:10.1038/nrneurol.2017.27
- AhmedZ, AsiYT, SailerA, LeesAJ, HouldenH, ReveszT, HoltonJL. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012 Feb;38(1):4-24.
- Ali F, Josephs K. The diagnosis of progressive supranuclear palsy: current opinions and challenges. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jul;18(7):603-616.
- Ando S, Kanazawa M, Onodera O. Progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *J Mov Disord* 2020;13:20-26.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
- Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Mar;16(3):282.
- Armstrong MJ. Lewy Body Dementias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Feb;25(1):128-146.
- Armstrong MJ. Progressive Supranuclear Palsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Feb 17;18(3):12.
- Armstrong MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:12.
- Armstrong RA. Visual signs and symptoms of corticobasal degeneration. *Clin Exp Optom*. 2016 Nov;99(6):498-506
- Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:300303.
- Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci* 2011;45:350-353.

Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017;16: 552-563.

Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:1201-1207.

Cabral D, Beach TG, Vedders L, Sue LI, Jacobson S, Myers K, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement* 2011;7:509-513.

Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM. Synergistic interactions between A β , tau, and α -synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. *J Neurosci*. 2010; 30(21): 7281-7289. doi:10.1523/JNEUROSCI.0490-10.2010

Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011; 134(Pt 5): 1493-1505. doi:10.1093/brain/awr031

Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Mov Disord* 2007;22:2141-2148.

Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park RelatDisord*. 2019;1:66-71.

Constantinides VC, Paraskevas GP, Velonakis G, Toulas P, Stefanis L, Kapaki E. Midbrain morphology in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a progressive supranuclear palsy mimic. *Acta Neurol Scand* 2020;141:328-334.

Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism RelatDisord*. 2020 Apr;73:105-116.

Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 1994;9:508-520.

Damon-Perrière N, Tison F, Meissner WG. [Multiple system atrophy]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2010 Sep;8(3):179-91.

Danzer KM, Haasen D, Karow AR, et al. Different species of α -synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. *J Neurosci*. 2007; 27(34): 9220-9232. doi:10.1523/JNEUROSCI.2617-07.2007

de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5(6): 525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9

Del Campo N, Phillips O, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Galitzky M, Thalamas C, Narr KL, Joshi S, Singh MK, Péran P, Pavy-LeTraon A, Rascol O. Broad white matter impairment in multiple system atrophy. *Hum Brain Mapp*. 2021 Feb 01;42(2):357-366. [PMC free article]

Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:935946.

Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2008; 255(S5): 39-47. doi:10.1007/s00415-008-5007-0

Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA Neurol*. 2018; 75(1): 9-10.

Du JJ, Wang T, Huang P, Cui S, Gao C, Lin Y, et al. Clinical characteristics and quality of life in Chinese patients with multiple system atrophy. *Brain Behav* 2018;8:e01135.

Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005;26:912-921.

Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017;82:503-513.

Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008;23:401-404.

Fabre N, Brefel-Courbon C, Rascol O. [Parkinson "plus"]. *Rev Prat*. 1997 May 15;47(10):1077-82.

Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, et al. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*. 2019; 149: 137-192. doi:10.1016/bs.irn.2019.10.004

FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249-260.

Frank E, Tew JM Jr. Normal-pressure hydrocephalus: clinical symptoms, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Heart Lung* 1982; 11:321-326.

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51(6): 745-752. doi:10.1136/jnnp.51.6.745

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.

Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol*. 2014 Apr;34(2):160-73.

Grisoli M, Fetoni V, Savoirdo M, Girotti F, Bruzzzone MG. MRI in corticobasal degeneration. *Eur J Neurol* 1995;2:547-552.

Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: idiopathic normal pressure hydrocephalus: response to shunting and predictors of response: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2015; 85:2063-2071.

Hanson JC, Lippa CF. Lewy body dementia. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:215-28.

Hawley JS, Robottom BJ, Weiner WJ. Multiple system atrophy. *Rev Neurol Dis*. 2010 Spring-Summer;7(2-3):e45-55.

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;32:853864.

Hong JY, Sunwoo MK, Oh JS, Kim JS, Sohn YH, Lee PH. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS One* 2016;11:e0157410.

Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2007; 34(2): 714-723. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.003

Imamura K, Hishikawa N, Sawada M, Nagatsu T, Yoshida M, Hashizume Y. Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol*. 2003; 106(6): 518-526. doi:10.1007/s00401-003-0766-2

Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:443-453.

Jankovic J. Parkinsonism-plus syndromes. *Mov Disord*. 1989;4 Suppl 1:S95-119.

Jankovic J. Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol*. 2005; 62(3): 351-352. doi:10.1001/archneur.62.3.351

Jellinger KA, Lantos PL. Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(6): 657-667. doi:10.1007/s00401-010-0672-3

Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *Br J Psychiatry* 2002;181:271-275.

Kaindlstorfer C, Granata R, Wenning GK. Tremor in multiple system atrophy - a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013;3: tre-03-165-4252-1.

Kim HN, Kim DY, Oh SH, Kim HS, Kim KS, Lee PH. Feasibility and efficacy of intra-arterial administration of mesenchymal stem cells in an animal model of double toxin-induced multiple system atrophy. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1424-1433.

Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):175-184.

Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:1093-1099.

Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:957-961.

Korczyn AD. Vascular parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11(6): 319-326. doi:10.1038/nrneurol.2015.61

Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:263-272.

Lee DJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14(9): 626-636. doi:10.1038/nrn3549. Irwin.

Lee PH, Lee JE, Kim HS, Song SK, Lee HS, Nam HS, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012;72:32-40.

Levin OS. Correspondence relating to “an updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group”. *Parkinsonism RelatDisord* 2018;52:109-110.

Lezi E, Swerdlow RH. Mitochondria in neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 942: 269. doi:10.1007/978-94-007-2869-1_12

Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord* 2014;29:294304.

Ling H, O’Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133(Pt 7):2045-2057.

Ling H. Clinical approach to progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2016;9:3-13.

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.

Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele–Richardson–Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1986; 36(7):1005. doi:10.1212/wnl.36.7.1005

Mark MH. Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurol Clin*. 2001 Aug;19(3):607-27, vi.

Mitra K, Gangopadhaya PK, Das SK. Parkinsonism plus syndrome--a review. *Neurol India*. 2003 Jun;51(2):183-8.

Miyasaki JM. Treatment of Advanced Parkinson Disease and Related Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Aug;22(4 Movement Disorders):1104-16.

Molde K, Söderström L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *J Neurol* 2017;264:2141-2148.

Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Vascular parkinsonism: still looking for a diagnosis. *Front Neurol* 2018;9:411.

Mueller C, Soysal P, Rongve A, Isik AT, Thompson T, Maggi S, Smith L, Basso C, Stewart R, Ballard C, O'Brien JT, Aarsland D, Stubbs B, Veronese N. Survival time and differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease following diagnosis: A meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Res Rev*. 2019 Mar;50:72-80.

Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review for general practitioners. *GerontolGeriatr Med* 2016;2: 2333721416643702.

Ohara M, Hattori T, Yokota T. Progressive supranuclear palsy often develops idiopathic normal pressure hydrocephalus-like magnetic resonance imaging features. *Eur J Neurol* 2020;27:1930-1936.

Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Progress in the treatment of Parkinson-plus syndromes. *Parkinsonism Rel Disord*. F2019; 59: 101-110. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.10.006

Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Ohtsuru S, Shogase T, Furushima T, et al. Identification of a pre-possible multiple system atrophy phase. *Acta Neurol Scand* 2021;143:313-317.

Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018 May;211:15-25.

Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79-100.

Pearce JM. Aspects of the history of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52(suppl): 6-10. doi:10.1136/jnnp.52.suppl.6

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13

Pujari S, Kharkar S, Metellus P, Shuck J, Williams MA, Rigamonti D. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1282-1286.

Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016; 353(6301): 777-783. doi:10.1126/science.aag2590

Rektor I, Bohnen NI, Korczyn AD, Gryb V, Kumar H, Kramberger MG, et al. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group. *Parkinsonism RelatDisord* 2018;49:9-16.

Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci* 2006;248:185-191.

Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014;29:1758-1766.

Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German study on epidemiology of Parkinson's disease with dementia (GEPAD). *J Neurol*. 2008; 255(2): 255-264. doi:10.1007/s00415-008-0720-2

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:65-69.

Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:87-136.

Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time trends in the incidence of parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2016; 73(8): 981-989. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0947

Schrag A, Geser F, Stampfer-Kountchev M, et al. European MSA-Study Group Health-related quality of life in multiple system atrophy. *Mov Disorders*. 2006; 21(6): 809-815. doi:10.1002/mds.20808

Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(6): 595-608. doi:10.15252/emmm.201606210

Seppi K, Yekhle F, Diem A, Luginger Wolf E, Mueller J, Tison F, et al. Progression of parkinsonism in multiple system atrophy. *J Neurol* 2005;252:91-96.

Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Mov Disorders*. 2012; 27(3): 393-399. doi:10.1002/mds.24045

Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21.

Shin HW, Kim JS, Oh M, You S, Kim YJ, Kim J, et al. Clinical features of drug-induced parkinsonism based on [18F] FP-CIT positron emission tomography. *Neurol Sci* 2015;36:269-274.

Sjöström AC, Holmberg B, Strang P. Parkinson-plus patients--an unknown group with severe symptoms. *J NeurosciNurs*. 2002 Dec;34(6):314-9.

Srivanitchapoom P, Pitakpatapee Y, Suengtaworn A. Parkinsonian syndromes: A review. *Neurol India*. 2018 Mar-Apr;66(Supplement):S15-S25.

Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin*. 1992 May;10(2):341-59.

Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019;34:975-984.

Steele JC. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964; 10: 333-359. doi:10.1001/archneur.1964.00460160003001

Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain J Neurol*. 1972; 95(4): 693-704.

Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:289-297.

Svenningsson P. Corticobasal degeneration: advances in clinicopathology and biomarkers. *Curr Opin Neurol*. 2019 Aug;32(4):597-603. [PubMed]

- Tysnes OB, Vilming ST. [Atypical parkinsonism]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008 Sep 25;128(18):2077-80.
- Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Dec;112(12):1605-12.
- Vidailhet M, Bonnet AM, Agid Y. Clinical diagnostic criteria for multiple system atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:17-21.
- Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome. *Mov Disord* 2015;30:886-894.
- Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl 3:S336-S340.
- Wakabayashi K, Takahashi H. [Neuropathology of corticobasal degeneration]. *No To Shinkei*. 1996 Jun;48(6):521-32.
- Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, et al. Clinical and imaging features of multiple system atrophy: challenges for an early and clinically definitive diagnosis. *J Mov Disord* 2018;11:107-120.
- Wenning GK, Braune S. Multiple system atrophy: pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2001;15(11):839-52.
- Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Müller J, Högl B, Saletu M, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4:815-820.
- Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184-189.
- Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128(Pt 6):1247-1258.

Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009; 132(Pt 11): 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245

Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009; 256(3): 493-498. doi:10.1007/s00415-009-0119-8

Yang F, Li WJ, Huang XS. Alpha-synuclein levels in patients with multiple system atrophy: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2018 May;128(5):477-486.

Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. 2019 Jan;266(1):1-26.