

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

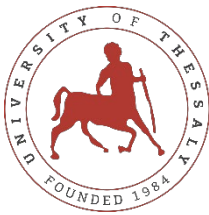
***ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ***

Σωτηρία Πασαλίδου

Φυσικοθεραπεύτρια

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

Λάρισα, Ιούνιος 2025



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY

POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS
RESTLESS LEGS SYNDROME IN
NEURODEGENERATIVE DISEASES

Sotiria Pasalidou

Physical Therapist

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

Larisa, June 2025

«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 τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: »

ΣΩΤΗΡΙΑ ΠΑΣΑΛΙΔΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων: Γεώργιος Σακκάς, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα ΤΕΦΦΑ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Σακκάς, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα ΤΕΦΦΑ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ζήσης Τσούρης, Νευρολόγος, ΕΔΙΠ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ζήσης Τσούρης, Νευρολόγος, ΕΔΙΠ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: RESTLESS LEGS SYNDROME IN
NEURODEGENERATIVE DISEASES

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Νευροαποκατάσταση» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, που ολοκληρώνονται με την παρούσα εργασία, είχα την ευκαιρία να διευρύνω τους επιστημονικούς μου ορίζοντες και να γνωρίσω έναν νέο, συναρπαστικό κόσμο γνώσης και έρευνας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή κ. Σάκκα Γεώργιο, τόσο για την πολύτιμη καθοδήγησή του και την επιστημονική του αρωγή, όσο και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το θέμα της διπλωματικής μου εργασίας. Η αμέριστη υποστήριξή του υπήρξε καθοριστική στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης, και για αυτό του οφείλω ένα θερμό «ευχαριστώ». Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, στους οποίους οφείλω τα πάντα. Η διαρκής στήριξή τους, η αγάπη και η ενθάρρυνσή τους υπήρξαν η κινητήριος δύναμή μου σε κάθε μου βήμα.

Περίληψη

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες (NDS) αποτελούν μια ομάδα παθήσεων που προκαλούν σταδιακή απώλεια νευρικών κυττάρων, οδηγώντας σε γνωστική επιδείνωση και κινητικές διαταραχές. Σε αυτές περιλαμβάνονται η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η πολλαπλή σκλήρυνση και η νόσος του Huntington. Η νευροφλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεσή τους. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) είναι μια νευρολογική διαταραχή που σχετίζεται με δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και ανεπάρκεια σιδήρου στον εγκέφαλο. Οι πάσχοντες βιώνουν ακούσιες κινήσεις των κάτω άκρων, ιδιαίτερα κατά την ηρεμία, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο και την ποιότητα ζωής. Το RLS εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές νόσους, υποδηλώνοντας κοινή παθοφυσιολογία.

Η πολλαπλή σκλήρυνση, αν και αυτοάνοση νόσος, εμφανίζει επίσης νευροεκφυλιστικά χαρακτηριστικά, ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, κορτικοστεροειδή και φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση των συμπτωμάτων. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί βασικό διαγνωστικό εργαλείο, ενώ τα κριτήρια McDonald χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της νόσου. Η διάγνωση του Alzheimer βασίζεται σε κλινικές εκτιμήσεις, γνωστικά τεστ και νευροαπεικόνιση. Αν και δεν υπάρχει οριστική θεραπεία, τα φάρμακα που στοχεύουν τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης και NMDA μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη των συμπτωμάτων. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η σωματική άσκηση και η γνωσιακή διέγερση, φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη γνωστική λειτουργία.

Λέξεις κλειδιά: νευροεκφυλιστικές ασθένειες, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσος Alzheimer

Abstract

Neurodegenerative diseases (NDS) constitute a group of disorders that cause the gradual loss of nerve cells, leading to cognitive decline and motor impairments. These include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and Huntington's disease. Neuroinflammation plays a crucial role in their pathogenesis. Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder associated with dysfunction of the dopaminergic system and iron deficiency in the brain. Affected individuals experience involuntary movements of the lower limbs, particularly at rest, negatively impacting sleep and quality of life. RLS frequently occurs in patients with neurodegenerative diseases, suggesting a shared pathophysiology. Multiple sclerosis, although an autoimmune disease, also exhibits neurodegenerative characteristics, especially in advanced stages. Therapeutic approaches include immunomodulatory therapies, corticosteroids, and pharmacological interventions for symptom management. Magnetic resonance imaging (MRI) is a key diagnostic tool, while the McDonald criteria are used to confirm the disease. The diagnosis of Alzheimer's disease relies on clinical assessments, cognitive tests, and neuroimaging. While no definitive cure exists, medications targeting acetylcholine and NMDA receptors can slow symptom progression. Non-pharmacological interventions, such as physical exercise and cognitive stimulation, appear to have a positive effect on cognitive function.

Keywords: neurodegenerative diseases, restless legs syndrome, multiple sclerosis, Alzheimer's disease

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Περιεχόμενα	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	12
Εισαγωγή	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	16
1.1 Νευροεκφυλιστικές Νόσοι	16
1.2 Κοινές Νευροεκφυλιστικές Νόσοι	16
1.3 Αιτίες των Νευροεκφυλιστικών Νόσων	17
1.3.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	17
1.3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	17
1.3.3 Οξειδωτικό Στρες και Φλεγμονή	17
1.4 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις.....	17
1.5 Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	18
1.6 Χαρακτηριστικά πολλαπλής σκλήρυνσης	18
1.7 Στάδια Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	18
1.17.1 Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing-Remitting MS)	18
1.17.2 Προϊούσα Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive relapsing MS)	19
1.17.3 Πρωτογενής Προοδευτική Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary Progressive MS) .	19
1.17.4 Δευτερογενής Προοδευτική Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary Progressive MS)	19
1.8 Αιτίες και παράγοντες κινδύνου	19
1.18.1 Γενετική	19
1.18.2 Λοιμώξεις	19
1.18.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	20
1.9 Επιδημιολογία	20
1.10 Συμπτώματα.....	20

1.10.1 Πρωτογενή Συμπτώματα	20
1.10.2 Δευτερογενή Συμπτώματα	21
1.10.3 Τριτογενή Συμπτώματα	21
1.11 Διάγνωση	22
1.11.1 Απεικονιστικές Μέθοδοι	22
1.11.2 Κριτήρια McDonald	22
1.11.3 Εξέλιξη των Κριτηρίων McDonald	23
1.12 Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	23
1.12.1 Θεραπεία Υποτροπών	23
1.12.2 Θεραπείες Τροποποίησης της Νόσου	24
1.12.3 Θεραπεία Συμπτωμάτων.....	24
1.12.4 Νέες Θεραπείες και Κλινικές Δοκιμές	24
1.13 Νόσος του Alzheimer.....	25
1.14 Κλινική Εκδήλωση -Συμπτώματα	25
1.15 Τα Στάδια	25
1.15.1 Προκλινικό ή Προσυμπτωματικό Στάδιο (Preclinical Stage).....	26
1.15.2 Ήπια Γνωστική Έκπτωση (Mild Cognitive Impairment - MCI).....	26
1.15.3 Άνοια (Dementia Stage)	26
1.16 Παράγοντες κινδύνου	26
1.16.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	26
1.16.2 Ηλικία	27
1.16.3 Οικογενειακό Ιστορικό	27
1.16.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	27
1.17 Κλινική Διάγνωση.....	27
1.17.1 Ιατρικό Ιστορικό	28
1.17.2 Γνωστικός και νευροψυχολογικός έλεγχος.....	28
1.17.3 Νευροαπεικόνιση.....	28
1.17.3.1 Απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI).....	28
1.17.3.2 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).....	29
1.18 Ιατρικές Παρεμβάσεις	29
1.18.1 Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις.....	29
1.18.2 Μη Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις.....	30

1.18.3 Θεραπεία Γνωσιακής Διέγερσης	30
1.19 JPND	30
1.20 Στόχος.....	31
1.20.1 Νόσος του Parkinson	31
1.20.2 Ασθένειες Prion.....	31
1.20.3 Νόσος του Huntington	32
1.20.4 Ασθένειες του Κινητικού Νευρώνα	32
1.20.5 Σπινοκυτταρική Αταξία	33
1.20.6 Σπονδυλική Μυϊκή Ατροφία	33
Κεφάλαιο 2	34
2.1 Σύνδρομο Ανήσυχων ποδιών.....	34
2.1.1 Πρωτοπαθές RLS.....	34
2.1.2 Δευτεροπαθές RLS	34
2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	35
2.2.1 Φύλο	35
2.2.2 Ηλικιακή Κατανομή.....	35
2.2.3 Γεωγραφική Περιοχή	36
2.3 Επιπολασμός σε Παγκόσμιο Επίπεδο	36
2.4 Κλινική εκδήλωση	37
2.5 Αίτια.....	38
2.5.1 Γενετική Προδιάθεση	38
2.5.2 Δυσλειτουργία της Ντοπαμινεργικής Οδού	38
2.5.3 Ανεπάρκεια Σιδήρου	38
2.5.4 Άλλοι Παράγοντες Κινδύνου	38
2.6 Διάγνωση	38
2.6.1 Βασικά Διαγνωστικά Χαρακτηριστικά	39
2.6.2 Εργαστηριακή Προσέγγιση.....	39
2.6.3 Νευροφυσιολογικές Εξετάσεις.....	39
2.6.4 Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας	40
2.7 Θεραπεία.....	40
2.7.2 Μη Φαρμακευτική θεραπεία.....	41
Κεφάλαιο 3	42

3.1 Αποτελέσματα	42
3.1.1 Η ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	42
3.1.2 ΠΩΣ ΤΑ ΚΟΙΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ	43
3.1.3 ΠΩΣ Η ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	45
3.1.4 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ	46
3.1.5 ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ.....	47
3.1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗΣ ΕΝΑΚΑΡΒΙΑΗΣ.....	48
3.1.7 ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ	49
Συζήτηση	51
Βιβλιογραφία	53
Βιβλία	53
Άρθρα	54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Αρίθμηση Πίνακα	Ονομασία Πίνακα	Σελίδα
Πίνακας 1	Ο επιπολασμός στις χώρες	37

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AD	Alzheimer	Alzheimer
ALS	Αμυοτροφική Πλάγια Σκλήρυνση	Amyotrophic Lateral Sclerosis
BICAMS	Σύντομη Διεθνής Γνωστική Αξιολόγηση για την Πολλαπλή Σκλήρυνση	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BIT-RL	Σύντομο Ευρετήριο Ευημερίας – Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών	Brief Inventory of Thriving – Restless Legs
BVMT-R	Σύντομη Δοκιμασία Οπτικοχωρικής Μνήμης – Αναθεωρημένη Έκδοση	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CDR	Κλινική Βαθμολογία Άνοιας	Clinical Dementia Rating
CDT	Τεστ Σχεδίασης Ρολογιού	Clock-drawing test
CMAI	Ευρετήριο Διέγερσης Cohen-Mansfield	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CSF	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	Cerebrospinal Fluid
CVLT-II	Δοκιμασία Προφορικής Μάθησης της Καλιφόρνιας – Δεύτερη Έκδοση	California Verbal Learning Test – Second Edition
DIT	Διασπορά στον χρόνο	Dissemination in Time
DIS	Διασπορά στον χώρο	Dissemination in Space
DMTs	Θεραπείες που τροποποιούν την πορεία της νόσου	Disease-Modifying Therapies
EBV	Ιός Epstein-Barr	Epstein-Barr Virus
EDSS	Κλίμακα Διευρυμένης Κατάστασης Αναπηρίας	Expanded Disability Status Scale
EMG	Ηλεκτρομυογραφία	Electromyography
ESS	Κλίμακα Υπνηλίας Epworth	Epworth Sleepiness Scale
GEn	Γαμπαπεντίνη ενκαρβίλη	Gabapentin enacarbil
HD	Η νόσος του Huntington	Huntington Disease
IRLS	Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών	International Restless Legs Syndrome Severity Scale
IRLSSG	Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών Διεθνή Ομάδα Μελέτης	International Restless Legs Syndrome Study Group

JPND	Κοινό Πρόγραμμα – Έρευνα Νευροεκφυλιστικών Ασθενειών	Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research
MND	Ασθένεια των Κινητικών Νευρώνων	Motor Neuron Disease
MoCA	Αξιολόγηση Γνωστικών Λειτουργιών Μόντρεαλ	Montreal Cognitive Assessment
MMSE	Μίνι-Μεντάλ Τεστ Κατάστασης Νου	Mini-Mental State Examination
MRI	Μαγνητική Τομογραφία	Magnetic Resonance Imaging
MS	Πολλαπλή Σκλήρυνση	Multiple Sclerosis
NDS	Νευροεκφυλιστικές ασθένειες	Neurodegenerative diseases
PCBs	Πολυχλωριωμένα διφαινύλια	Polychlorinated biphenyls
PD	Νόσος του Parkinson	Parkinson Disease
PET	Τομογραφία Εκπομπής Θετικών Σωματιδίων	Positron Emission Tomography
PLM	Περιοδικές Κινήσεις Άκρων	Periodic Limb Movements
PSG	Πολυσωμνογραφία	Polysomnography
PSQI	Δείκτης Ποιότητας Ύπνου Pittsburgh	Pittsburgh Sleep Quality Index
RLS	Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών	Restless Legs Syndrome
ROS	Ενεργές μορφές οξυγόνου	Reactive Oxygen Species
SCA	Σπινιλοπαρεγκεφαλική Αταξία	Spinocerebellar Ataxia
SCI	Κάκωση Νωτιαίου Μυελού	Spinal Cord Injury
SDMT	Δοκιμασία Συμβόλων-Ψηφίων	Symbol Digit Modalities Test
SMA	Σπαστική Μυϊκή Ατροφία	Spinal Muscular Atrophy
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Central Nervous System

Εισαγωγή

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες (NDS) είναι μια ομάδα ασθενειών που προκαλούν την προοδευτική απώλεια των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, τα οποία είναι θεμελιώδη δομικά στοιχεία του νευρικού συστήματος. Μερικά από τα πιο συνηθισμένα παραδείγματα αυτών των ασθενειών περιλαμβάνουν τη νόσο Alzheimer (AD), τη νόσο Parkinson (PD), τη Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) και τη νόσο του Huntington (HD). Αυτές οι καταστάσεις γενικά εκδηλώνονται ως γνωστική επιδείνωση, κινητική δυσλειτουργία και άλλες νευρολογικές διαταραχές, ανάλογα με το ποια μέρη του εγκεφάλου ή του νευρικού συστήματος έχουν επηρεαστεί. Οι αιτίες των νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι πολύπλοκες, συνήθως περιλαμβάνουν γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ένα κοινό χαρακτηριστικό σε πολλές από αυτές τις ασθένειες είναι η νευροφλεγμονή, είναι μια διαδικασία στην οποία η φλεγμονή στον εγκέφαλο συμβάλλει στη βλάβη και το θάνατο των νευρώνων (Paras et al., 2024).

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS), επίσης γνωστό ως Willis-Ekbom Disease, είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια ανεξέλεγκτη παρόρμηση για μετακίνηση των ποδιών, αυτή η παρόρμηση εμφανίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια περιόδων ηρεμίας ή αδράνειας. Αυτές οι αισθήσεις συχνά επιδεινώνονται το βράδυ κατά την διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα την μείωση της ποιότητας ζωής του ατόμου (Gonzalez-Latapi, & Malkani, 2019). Η ακριβής αιτία του RLS παραμένει ασαφής, αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνει διαταραχές στο ντοπαμινεργικό σύστημα, ιδιαίτερα σε μονοπάτια που ρυθμίζουν την κίνηση. Η έλλειψη σιδήρου στον εγκέφαλο έχει επίσης συνδεθεί με τη διαταραχή, καθώς ο σίδηρος είναι ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση και τη λειτουργία της ντοπαμίνης. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν μια γενετική προδιάθεση στο RLS, ειδικά σε πρώιμες περιπτώσεις (Chahine & Chemali, 2006).

Υπάρχουν αρκετές θεραπείες για τη διαχείριση του RLS, συμπεριλαμβανομένης των συμπληρωμάτων του σιδήρου (αν επιβεβαιωθεί η ανεπάρκεια), των αγωνιστών της ντοπαμίνης όπως η πραιπεξόλη η οποία βοηθάει στον έλεγχο των συμπτωμάτων με την αντιμετώπιση της ντοπαμινεργικής δυσλειτουργίας. Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις, όπως η τακτική άσκηση, η βελτίωση του ύπνου, μπορεί επίσης να βοηθήσουν στην μείωση των συμπτωμάτων (Allen et al., 2014).

Η σύνδεση μεταξύ του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, έχει αποτελέσει αντικείμενο αυξανόμενου ερευνητικού ενδιαφέροντος. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η νόσος του Parkinson συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα του RLS. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, ειδικά σε εκείνους που αφορούν τη ντοπαμινεργική δυσλειτουργία του εγκεφάλου,

η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο τόσο στο RLS όσο και στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Cochen De Cock, 2019).

Κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, εργάστηκα μεθοδικά, αφιερώνοντας σημαντικό χρόνο στην αναζήτηση και μελέτη της σύγχρονης επιστημονικής βιβλιογραφίας. Εστίασα ιδιαίτερα στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, της συσχέτισής του με νευροεκφυλιστικές νόσους, καθώς και στις διαθέσιμες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η μελέτη μου βασίστηκε κυρίως σε έγκριτες πηγές από διεθνείς επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως το PubMed και το Google Scholar, ενισχύοντας την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της εργασίας. Μέσα από αυτή τη διαδικασία ανέπτυξα την ικανότητα κριτικής ανάλυσης και εμβάθυνα στην ερευνητική μεθοδολογία, αποκτώντας πολύτιμες γνώσεις για την επιστημονική προσέγγιση του θέματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι αποτελούν ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από τη σταδιακή και προοδευτική απώλεια της δομής και της λειτουργίας των νευρικών κυττάρων (νευρώνων) στον εγκέφαλο και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτή η φθορά μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικές διαταραχές που επηρεάζουν την κινητικότητα, τη μνήμη, την αντίληψη και άλλες νευρολογικές λειτουργίες.

1.2 Κοινές Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

Οι πιο κοινές νευροεκφυλιστικές νόσοι είναι οι εξής:

Νόσος του Alzheimer: Είναι η πιο συχνή αιτία άνοιας και χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή απώλεια της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών. Η παθολογία της περιλαμβάνει εναπόθεση αμυλοειδών πλακών και νευροϊνιδιακών πλεγμάτων στον εγκέφαλο (Querfurth & LaFerla, 2010).

Νόσος του Parkinson: Είναι μια προοδευτική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από κινητικά συμπτώματα, όπως τρέμουλο, βραδυκινησία και ακαμψία. Η κύρια παθοφυσιολογία της νόσου είναι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την απώλεια ντοπαμίνης, η οποία είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση των κινητικών λειτουργιών (Kalia & Lang, 2015).

Νόσος του Huntington: Μια κληρονομική διαταραχή που προκαλεί την εκφύλιση των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο και εκδηλώνεται κυρίως με ακούσιες κινήσεις (χορεία), γνωστική έκπτωση και ψυχιατρικές διαταραχές (Ross et al., 2014).

Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS): Παρά το γεγονός ότι η πολλαπλή σκλήρυνση θεωρείται μια αυτοάνοση διαταραχή, η οποία προκαλεί βλάβες στη μυελίνη, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εκφύλιση των νευρικών κυττάρων, ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια της νόσου (Trapp & Nave, 2008).

Αυτές οι ασθένειες, αν και έχουν διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες, μοιράζονται κάποιους κοινούς παθολογικούς μηχανισμούς, όπως η συσσώρευση ανώμαλων πρωτεϊνών και η φλεγμονώδης αντίδραση στον εγκέφαλο, που τελικά οδηγούν σε εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων (Przedborski et al., 2003).

1.3 Αιτίες των Νευροεκφυλιστικών Νόσων

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι έχουν σύνθετες και πολυπαραγοντικές αιτίες, οι οποίες περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς και μοριακούς παράγοντες. Ποιο συγκεκριμένα:

1.3.1 Γενετικοί Παράγοντες

Οι γενετικές μεταλλάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Για παράδειγμα, η νόσος Huntington προκαλείται από μια γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο HTT, η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Αυτό σημαίνει ότι ένα μόνο αντίγραφο του μεταλλαγμένου γονιδίου είναι αρκετό για να προκαλέσει την ασθένεια. (Bates et al., 2015).

1.3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επίσης παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη αυτών των νόσων. Στη νόσο Parkinson, η έκθεση σε βαρέα μέταλλα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, καθώς και η έκθεση σε ορισμένες βιομηχανικές χημικές ουσίες, όπως οι διαλύτες και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο (Obeso et al., 2017).

1.3.3 Οξειδωτικό Στρες και Φλεγμονή

Το οξειδωτικό στρες και οι φλεγμονώδεις διεργασίες έχουν συνδεθεί με τη νευροεκφύλιση σε πολλές ασθένειες. Το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβες στα κυτταρικά οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια, και αυξάνει την κυτταρική δυσλειτουργία. Στη νόσο Parkinson, για παράδειγμα, η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) καταστρέφει τις ντοπαμινεργικές κυτταρικές οδούς, οδηγώντας στην εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων (Obeso et al., 2017).

1.4 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για τις νευροεκφυλιστικές νόσους επικεντρώνονται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη μείωση της εξέλιξης της νόσου, καθώς δεν υπάρχει ακόμα οριστική θεραπεία για τις περισσότερες από αυτές (Scheltens et al., 2021).

1.5 Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συγκεκριμένα τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό. Στη πολλαπλή σκλήρυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται λανθασμένα στην προστατευτική κάλυψη των νευρικών ινών, γνωστή ως μυελίνη, οδηγώντας σε φλεγμονή και βλάβη αυτών. Αυτό διαταράσσει την κανονική ροή των ηλεκτρικών ερεθισμάτων κατά μήκος των νευρών, προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων (Lassmann, 2018).

1.6 Χαρακτηριστικά πολλαπλής σκλήρυνσης

Τα βασικά χαρακτηριστικά της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι η απομυελίνωση δηλαδή η απώλεια μυελίνης, της λιπαρής ουσίας που απομονώνεται και προστατεύει τις νευρικές ίνες. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται εσφαλμένα στη μυελίνη, προκαλώντας φλεγμονή και καταστροφή της. Αυτό οδηγεί στο σχηματισμό ουλώδους ιστού ή σκλήρυνσης. Αυτές οι κατεστραμμένες περιοχές επιβραδύνουν ή εμποδίζουν τη μετάδοση ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος των νευρών (Filippi et al., 2018).

Νευροεκφυλισμός: Με την πάροδο του χρόνου, η βλάβη μπορεί επίσης να επηρεάσει τις ίδιες τις υποκείμενες νευρικές ίνες, οδηγώντας σε μόνιμη αναπηρία σε πολλές περιπτώσεις. Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε νευροεκφυλισμό στην MS δεν είναι πλήρως κατανοητοί. (Trapp & Nave, 2008).

1.7 Στάδια Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) έχει διάφορες κλινικές μορφές, με διαφορετικά χαρακτηριστικά:

1.17.1 Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing-Relapsing MS)

Αυτή είναι η πιο συνηθισμένη μορφή της νόσου, επηρεάζοντας περίπου το 85% των ασθενών. Οι ασθενείς βιώνουν περιόδους εξάρσεων, όπου τα συμπτώματα επιδεινώνονται, μπορούν να διαρκέσουν από λίγες ημέρες έως αρκετές εβδομάδες ή και μήνες, ακολουθούμενες από περιόδους ύφεσης, κατά τις οποίες τα συμπτώματα βελτιώνονται ή ακόμα και εξαφανίζονται, διάρκεια του μπορεί να είναι από μήνες έως χρόνια.

1.17.2 Προϊούσα Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive relapsing MS)

Πρόκειται για μια μορφή της νόσου στην οποία παρατηρείται σταθερή νευρολογική επιδείνωση από την αρχή, αλλά με διακριτές υποτροπές κατά τη διάρκεια της εξέλιξης.

1.17.3 Πρωτογενής Προοδευτική Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary Progressive MS)

Περίπου το 10% των ασθενών επηρεάζονται από αυτή τη μορφή, η οποία χαρακτηρίζεται από σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων χωρίς σαφείς εξάρσεις ή υφέσεις. Είναι πιο ανθεκτική στις θεραπείες που συνήθως χρησιμοποιούνται για την MS.

Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive Relapsing MS): Αυτή η σπάνια μορφή, που επηρεάζει λιγότερο από το 5% των ασθενών, χαρακτηρίζεται από συνεχή επιδείνωση με σποραδικές εξάρσεις αλλά χωρίς περιόδους ύφεσης, γεγονός που επιδεινώνει σταθερά τα συμπτώματα.

1.17.4 Δευτερογενής Προοδευτική Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary Progressive MS)

Αποτελεί εξέλιξη της υποτροπιάζουσας MS. Στην πορεία της νόσου, οι εξάρσεις γίνονται λιγότερο συχνές ή σταματούν, και η νόσος προχωρά προοδευτικά χωρίς σημαντικές υφέσεις (Klineova & Lublin, 2018).

1.8 Αιτίες και παράγοντες κινδύνου

Η ακριβής αιτία της σκλήρυνσης δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι προκύπτει από έναν συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων:

1.18.1 Γενετική

Ένα οικογενειακό ιστορικό της πολλαπλής σκλήρυνσης αυξάνει τον κίνδυνο, αν και δεν θεωρείται άμεσα κληρονομική ασθένεια. Ειδικότερα, το γονίδιο HLA-DRB1 είναι το πιο έντονα συνδεδεμένο γονίδιο με την MS και οι γενετικές παραλλαγές αυτού του γονιδίου έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο, η παρουσία αυτών των γενετικών παραγόντων από μόνη της δεν αρκεί για την ανάπτυξη της MS (Sawcer et al., 2014).

1.18.2 Λοιμώξεις

Ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, ιδιαίτερα ο ιός Epstein-Barr (EBV), έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της MS. Μελέτες έχουν δείξει ότι η λοίμωξη με τον EBV, ειδικά όταν εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία ή την ενήλικη ζωή και προκαλεί λοιμώδη μονοκυρήνωση,

μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα με τρόπους που προδιαθέτουν ορισμένα άτομα στην εμφάνιση της νόσου (Levin et al., 2010).

1.18.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Το κάπνισμα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πιθανόν λόγω του ρόλου της, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και η γεωγραφική θέση καθώς οι περιοχές με υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη, όπου η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η παραγωγή βιταμίνης D είναι μειωμένες, φαίνεται να σχετίζονται με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Ascherio & Munger, 2016).

1.9 Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 50 και 300 περιστατικών ανά 100.000 άτομα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των ατόμων που ζουν με τη νόσο ανέρχεται περίπου στα 2,3 εκατομμύρια, ωστόσο, ο πραγματικός αριθμός ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος λόγω ανεπαρκών δεδομένων από ορισμένες χώρες με μεγάλο πληθυσμό (Thompson et al., 2018)

1.10 Συμπτώματα

Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία εξαρτώνται από την έκταση και τη θέση της νευρικής βλάβης. Μπορούν να εξελιχθούν σταδιακά ή ξαφνικά, ενώ ενδέχεται να υποχωρήσουν και να επανέρχονται σε περιόδους υποτροπών ή υφέσεων. Τα συμπτώματα μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες: πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή.

1.10.1 Πρωτογενή Συμπτώματα

Αυτά προκαλούνται άμεσα από τη νόσο και περιλαμβάνουν:

- **Αλλαγές διάθεσης:** Οι ασθενείς συχνά βιώνουν αλλαγές στη διάθεση όπως κατάθλιψη η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως οι νευρολογικές αλλαγές που προκαλεί η νόσος, οι ψυχολογικές επιπτώσεις της χρόνιας ασθένειας και οι παρενέργειες ορισμένων φαρμάκων. Η ευερεθιστότητα, η ευαισθησία και οι απότομες αλλαγές στη διάθεση είναι επίσης συχνές στην MS.
- **Γνωστική δυσλειτουργία:** Επίδραση στη μνήμη, δυσκολία στη συγκέντρωση, εύκολη απόσπαση της προσοχής και δυσκολία στην εστίαση σε πολλαπλές εργασίες ταυτόχρονα είναι συχνά προβλήματα. Συχνά παρατηρείται ασθενείς να δυσκολεύονται στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων ή να έχουν προβλήματα με τη ροή της ομιλίας.

- **Οπτικές διαταραχές:** Συμπτώματα όπως διπλωπία (διπλή όραση) μπορεί να εμφανιστούν, συνήθως λόγω φλεγμονής του οπτικού νεύρου (οπτική νευρίτιδα). Η διπλωπία προκαλείται από την αδυναμία συντονισμού των μυών που ελέγχουν τις κινήσεις των ματιών.
- **Κινητικά ελλείμματα:** Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα ισορροπίας λόγω βλάβης στο ΚΝΣ, μυϊκή αδυναμία ιδιαίτερα στα πόδια και στα χέρια που δυσκολεύουν την εκτέλεση κινήσεων και το περπάτημα. Η σπαστικότητα επίσης περιορίζει σημαντικά την κίνηση.
- **Αισθητικά ελλείμματα:** Οι ασθενείς μπορεί να βιώνουν μούδιασμα ή αίσθηση μυρμηγκιάσματος συχνά στα άκρα, το πρόσωπο και τον κορμό, παραισθησία ή πόνος. Ο πόνος μπορεί να είναι νευροπαθητικός ή μυοσκελετικός (Hart & Bainbridge, 2016).
- **Κόπωση:** Το πιο συχνό σύμπτωμα που περιλαμβάνει τόσο τη φυσική όσο και την ψυχική εξάντληση. Η κόπωση μπορεί να είναι ξαφνική και έντονη χωρίς προφανή λόγο ή να προκληθεί μετά από άσκηση, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Williamson, 2016).

1.10.2 Δευτερογενή Συμπτώματα

Τα δευτερογενή συμπτώματα είναι αποτελέσματα των πρωτογενών συμπτωμάτων και σχετίζονται με την προσαρμογή του οργανισμού στις νέες συνθήκες. Αυτά περιλαμβάνουν: Διαταραχές Ούρησης και Εντέρου: Οι βλάβες του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσουν δυσκολίες στην ούρηση ή την αφόδευση, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως η ακράτεια ή η δυσκοιλιότητα με αποτέλεσμα στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (DasGupta & Fowler, 2003).

1.10.3 Τριτογενή Συμπτώματα

Τα τριτογενή συμπτώματα είναι ψυχοκοινωνικά προβλήματα που εμφανίζονται λόγω των επιπτώσεων της MS στην καθημερινή ζωή και την ψυχολογία του ασθενούς. Περιλαμβάνουν:

Κατάθλιψη και Άγχος: Η χρόνια φύση της νόσου και οι περιορισμοί που επιβάλλει στην καθημερινή ζωή μπορεί να οδηγήσουν σε ψυχολογικά προβλήματα, όπως κατάθλιψη και άγχος.

Κοινωνική Απομόνωση: Οι περιορισμοί στις κινητικές δεξιότητες και η ανάγκη για συνεχή ιατρική υποστήριξη μπορεί να οδηγήσουν σε κοινωνική απομόνωση και αποξένωση από το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον (Tobere, 2021).

1.11 Διάγνωση

Η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μια σύνθετη διαδικασία που βασίζεται στον συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών δεδομένων. Η πρώτη προσέγγιση για τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης βασίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων και στη νευρολογική εξέταση. Η διάγνωση απαιτεί την αναγνώριση σημείων που υποδεικνύουν απομυελινωτικές βλάβες σε διαφορετικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος σε διαδοχικές χρονικές περιόδους, επιδεικνύοντας έτσι διασπορά στον χώρο και στον χρόνο. Αυτά τα κριτήρια είναι απαραίτητα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη διαφοροδιάγνωση της MS από άλλες νευρολογικές καταστάσεις (Polman et al., 2011).

1.11.1 Απεικονιστικές Μέθοδοι

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί το κύριο απεικονιστικό εργαλείο για τη διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Η MRI μπορεί να ανιχνεύσει χαρακτηριστικές απομυελινωτικές βλάβες στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό, βοηθώντας τόσο στην αρχική διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Οι βλάβες εμφανίζονται συνήθως ως λευκές περιοχές στις ακολουθίες T2 της MRI και μπορεί να επιβεβαιωθεί η ενεργότητα τους με τη χρήση σκιαγραφικού παράγοντα, που αναδεικνύει τις πρόσφατες φλεγμονώδεις περιοχές (Filippi et al., 2018).

1.11.2 Κριτήρια McDonald

Σύμμαχος των γιατρών είναι τα κριτήρια McDonald χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και αποτελούν το κύριο σύστημα που αξιοποιεί κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα, κυρίως από τη μαγνητική τομογραφία (MRI), για την αναγνώριση της νόσου. Τα κριτήρια αυτά επιτρέπουν την επίδειξη διασποράς στο χώρο και στο χρόνο, δηλαδή την εμφάνιση απομυελινωτικών βλαβών σε διαφορετικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, κάτι που αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση της MS. Κύρια Στοιχεία των Κριτηρίων McDonald:

- Διασπορά στον χώρο (DIS): Απαιτεί την ανίχνευση βλαβών σε τουλάχιστον δύο από τις τέσσερις καθορισμένες περιοχές του ΚΝΣ: περιοχές γύρω από τις κοιλίες του εγκεφάλου, φλοιώδης/υποφλοιώδης, περιοχή κάτω από την παρεγκεφαλίδα και πιο συγκεκριμένα στη βάση του εγκεφάλου και νωτιαίος μυελός. Οι βλάβες αυτές πρέπει να βρίσκονται σε περιοχές που σχετίζονται με την MS και να ανιχνεύονται μέσω MRI.

- Διασπορά στον χρόνο (DIT): Μπορεί να αποδειχθεί είτε με την παρουσία νέων βλαβών σε επόμενη MRI είτε με την ανίχνευση ταυτόχρονης παρουσίας βλαβών με και χωρίς σκιαγραφικό στην ίδια εξέταση.
- Ανάλυση Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (CSF): Σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο CSF μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση, κυρίως όταν τα απεικονιστικά κριτήρια δεν είναι επαρκή για τη διάγνωση της MS.

1.11.3 Εξέλιξη των Κριτηρίων McDonald

Τα κριτήρια έχουν υποστεί αρκετές αναθεωρήσεις από την πρώτη τους έκδοση το 2001, με σημαντικότερες τις τροποποιήσεις του 2010 και του 2017. Η Αναθεώρηση 2010, ενσωμάτωσε τις φλοιώδεις βλάβες στις απεικονιστικές παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), βελτιώνοντας την ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, η αναθεώρηση 2017, εισήγαγε τη χρήση των ολιγοκλωνικών ζωνών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) ως εναλλακτικό κριτήριο για τη διασπορά στο χρόνο, επιτρέποντας ταχύτερη και πιο ακριβή διάγνωση (Thompson et al., 2018).

1.12 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Στόχος των θεραπειών της πολλαπλής σκλήρυνση είναι η μείωση της συχνότητας των υποτροπών, η καθυστέρηση της εξέλιξης της αναπηρίας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

1.12.1 Θεραπεία Υποτροπών

Κατά τη διάρκεια των οξέων υποτροπών της πολλαπλής σκλήρυνσης, η κύρια θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη, η οποία συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της φλεγμονής και η επιτάχυνση της ανάρρωσης από τα συμπτώματα της υποτροπής. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να μειώσει τη διάρκεια των συμπτωμάτων, βελτιώνοντας την κλινική εικόνα των ασθενών. Ωστόσο, δεν φαίνεται να έχει μακροχρόνια επίδραση στην εξέλιξη της νόσου, καθώς δεν τροποποιεί την πορεία της MS. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να συνοδεύεται από παρενέργειες, όπως διαταραχές ύπνου, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και γαστρεντερικές ενοχλήσεις, οι οποίες συνήθως είναι παροδικές. Για αυτόν τον λόγο, η χρήση τους περιορίζεται κυρίως στις περιπτώσεις έντονων υποτροπών, όπου τα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (Martínez-Cáceres et al., 2002).

1.12.2 Θεραπείες Τροποποίησης της Νόσου

Οι θεραπείες τροποποίησης της νόσου (Disease-Modifying Therapies, DMTs) στοχεύουν στη μείωση της δραστηριότητας της πολλαπλής σκλήρυνσης, επιβραδύνοντας την εξέλιξή της και μειώνοντας τη συχνότητα των υποτροπών.

- **Ιντερφερόνη-β:** Μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και είναι από τις πρώτες εγκεκριμένες θεραπείες για την MS.
- **Φινγκολιμόδη:** Δρα στοχεύοντας τα λεμφοκύτταρα, μειώνοντας τη μετακίνησή τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου προκαλούν βλάβες.
- **Οκρελίζουμάμπη:** Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τα B-κύτταρα, τα οποία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της MS. Έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση της εξέλιξης της αναπηρίας. Οι DMTs δεν θεραπεύουν την MS, αλλά συμβάλλουν στον έλεγχο της νόσου και στη διατήρηση της λειτουργικότητας των ασθενών, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας γίνεται με βάση τη μορφή της MS, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και το προφίλ του ασθενούς (Hauser et al., 2017).

1.12.3 Θεραπεία Συμπτωμάτων

Πέρα από την αντιμετώπιση των υποτροπών, η διαχείριση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την MS, όπως η σπαστικότητα, η κόπωση και οι διαταραχές της ούρησης, είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει μυοχαλαρωτικά για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και φάρμακα όπως η αμανταδίνη για την αντιμετώπιση της κόπωσης (Faissner et al., 2019).

1.12.4 Νέες Θεραπείες και Κλινικές Δοκιμές

Οι πρόσφατες έρευνες επικεντρώνονται σε νέες μοριακές και κυτταρικές θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση, με ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση βλαστοκυττάρων. Η θεραπεία με μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση, καθώς έχει τη δυνατότητα να προάγει την αναγέννηση της μυελίνης, του προστατευτικού περιβλήματος των νευρικών ινών, το οποίο καταστρέφεται στη νόσο. Επιπλέον, τα βλαστοκύτταρα διαθέτουν νευροπροστατευτικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, μειώνοντας τη φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, έναν από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της MS. Παρά τη σημαντική δυναμική αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης βλαστοκυττάρων βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Οι κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για να καθοριστούν η βέλτιστη μέθοδος εφαρμογής, η κατάλληλη δοσολογία και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας. Εφόσον τα ερευνητικά δεδομένα επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητά της, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα θα μπορούσε να αποτελέσει μια καινοτόμο προσέγγιση στη διαχείριση της , προσφέροντας νέες προοπτικές για την

αναστολή της εξέλιξης της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Callegari et al., 2021).

1.13 Νόσος του Alzheimer

Η νόσος του Alzheimer (AD) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που επηρεάζει κυρίως τη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία του ανθρώπου. Είναι η πιο κοινή αιτία άνοιας σε ηλικιωμένους ενήλικες και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση πλακών αμυλοειδούς-βήτα, που αποτελεί ένα από τα κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά της AD. Αυτές οι πλάκες αποτελούνται από συσσωματώματα της πρωτεΐνης αμυλοειδούς-βήτα, η οποία διαταράσσει τη λειτουργία των νευρώνων και οδηγώντας στην απώλεια νευρώνων και συνάψεων. Ένα άλλο σημαντικό παθολογικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία νευροϊνιδικών συμπλεγμάτων, τα οποία αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau. Αυτά τα συμπλέγματα διαταράσσουν τη δομή και τη λειτουργία των νευρώνων, συμβάλλοντας στην εκφύλισή τους (Selkoe, 2001). Αυτές οι παθολογικές αλλαγές ξεκινούν σε τομείς που είναι υπεύθυνοι για τη μνήμη, όπως ο ιππόκαμπος, πριν εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, επηρεάζοντας τη συμπεριφορά και τις γλωσσικές δεξιότητες (Villemagne et al., 2013).

1.14 Κλινική Εκδήλωση -Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της νόσου του Alzheimer, συνήθως προχωρούν σε διαφορετικά στάδια, ξεκινώντας με ήπια γνωστική εξασθένηση και προχωρώντας σε σοβαρή άνοια. Στα αρχικά στάδια, το κύριο σύμπτωμα είναι η απώλεια μνήμης, ιδιαίτερα μπορεί να ξεχνούν ραντεβού, συζητήσεις ή πρόσφατα γεγονότα, να δυσκολεύονται να μάθουν νέες πληροφορίες και να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών εργασιών, όπως η οργάνωση, ο προγραμματισμός και η επίλυση προβλημάτων. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, εμφανίζονται πρόσθετα συμπτώματα, επηρεάζοντας διάφορες γνωστικές, συμπεριφορικές και σωματικές ικανότητες, με δυσκολία στο περπάτημα, στην κατάποση και αδυναμία ελέγχου της ουροδόχου κύστης και του εντέρου (Jack et al., 2018).

1.15 Τα Στάδια

Η εξέλιξη της νόσου Alzheimer διακρίνεται σε τρία κύρια στάδια: το προκλινικό στάδιο, το στάδιο της ήπιας γνωστικής έκπτωσης και το στάδιο της άνοιας. Κάθε ένα από αυτά τα στάδια χαρακτηρίζεται από διαφορετικά κλινικά, γνωστικά και νευροβιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

1.15.1 Προκλινικό ή Προσυμπτωματικό Στάδιο (Preclinical Stage)

Στο αρχικό αυτό στάδιο, τα άτομα δεν εμφανίζουν εμφανή κλινικά συμπτώματα, ωστόσο υπάρχουν ήδη ανιχνεύσιμες νευροβιολογικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, συμβατές με τη νόσο Alzheimer. Η ανίχνευση συγκεκριμένων βιοδεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), όπως η μείωση του β-αμυλοειδούς και η αύξηση της φωσφορυλιωμένης του πρωτεΐνης, αποτελεί ενδεικτικό στοιχείο παθολογίας Alzheimer, αν και δεν είναι απόλυτα ειδικοί δείκτες για τη νόσο. Δεν προχωρούν όλες αυτές οι περιπτώσεις σε AD, αλλά εκείνες που τείνουν να παρουσιάζουν μια σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων.

1.15.2 Ήπια Γνωστική Έκπτωση (Mild Cognitive Impairment - MCI)

Το στάδιο της MCI χαρακτηρίζεται από ήπια έκπτωση της μνήμης ή άλλων γνωστικών λειτουργιών, όπως η εκτελεστική λειτουργία και η γλωσσική ικανότητα. Παρόλο που διαπιστώνονται γνωστικές δυσκολίες, οι ασθενείς διατηρούν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργική τους ανεξαρτησία και συνεχίζουν να εργάζονται και να κοινωνικοποιούνται.

1.15.3 Άνοια (Dementia Stage)

Στο τελικό στάδιο, η νόσος του Alzheimer προκαλεί σημαντική γνωστική και σωματική δυσλειτουργία. Τα άτομα μπορεί να χάσουν την ικανότητα να επικοινωνούν, να αναγνωρίζουν τους αγαπημένους τους ή να εκτελούν βασικές δραστηριότητες αυτοφροντίδας. Συχνά απαιτούν φροντίδα πλήρους απασχόλησης και βοήθεια με όλες τις πτυχές της καθημερινής ζωής. ποσοστό 20–40% των ασθενών ενδέχεται να εμφανίσει παραληρητικές ιδέες, ενώ οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι συχνότερες συγκριτικά με τις ακουστικές και τις οσφρητικές. Η κινητικότητα έχει πληγεί σοβαρά και πολλοί ασθενείς γίνονται κλινήρης. Επιπλοκές όπως λοιμώξεις, υποσιτισμός ή πνευμονία είναι συχνές και συχνά οδηγούν σε θάνατο (Kumar et al., 2024).

1.16 Παράγοντες κινδύνου

Η νόσος Alzheimer σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισής της. Ακολουθεί μια ανάλυση βασισμένη σε επιστημονικά δεδομένα.

1.16.1 Γενετικοί Παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Η παρουσία του αλληλομόρφου APOE-ε4 του γονιδίου APOE συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Το γονίδιο APOE κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη E, μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη μεταφορά χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στον εγκέφαλο, έχει τρία κύρια αλληλόμορφα: ε2, ε3 και ε4. Το αλληλόμορφο APOE-ε4 συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο

ανάπτυξης της AD. Τα άτομα που φέρουν ένα ή δύο αντίγραφα του αλληλομόρφου ε4 έχουν υψηλότερες πιθανότητες να αναπτύξουν AD σε σύγκριση με εκείνα που φέρουν άλλα αλληλόμορφα. Ειδικότερα, το APOE-ε4 έχει συνδεθεί με αυξημένη συσσώρευση πλακών αμυλοειδούς-βήτα στον εγκέφαλο και μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των νευρώνων και να αυξήσει τη φλεγμονή στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας στην εκφύλισή τους. Αντίθετα, το αλληλόμορφο APOE-ε2 έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης της AD (Livingston et al., 2020).

1.16.2 Ηλικία

Η προχωρημένη ηλικία θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer καθώς η γήρανση επιφέρει φυσιολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο, όπως η μείωση του όγκου του και η αλλαγή στη λειτουργία των νευρώνων με αποτέλεσμα να αυξηθεί την ευαισθησία του εγκεφάλου σε παθολογικές διαδικασίες που οδηγούν στην AD. Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται σημαντικά μετά την ηλικία των 65 ετών, και σχεδόν τα δύο τρίτα των ατόμων με Alzheimer είναι άνω των 80 ετών (Jack et al., 2018).

1.16.3 Οικογενειακό Ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Τα άτομα με συγγενείς πρώτου βαθμού που έχουν διαγνωστεί με Alzheimer έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο, γεγονός που αποδίδεται τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Serrano-Pozo et al., 2011).

1.16.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα, η νοητική δραστηριότητα και το κάπνισμα, συνδέονται με την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer. Για παράδειγμα, η υιοθέτηση μιας Μεσογειακής διατροφής και η τακτική άσκηση φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο. Επιπλέον, η υψηλή αρτηριακή πίεση και ο διαβήτης είναι συνδεδεμένοι με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου (Livingston et al., 2020).

1.17 Κλινική Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της νόσου του Alzheimer περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των γνωστικών και λειτουργικών ικανοτήτων ενός ασθενούς, καθώς και την απόκλιση άλλων αιτιών άνοιας ή γνωστικής εξασθένησης.

1.17.1 Ιατρικό Ιστορικό

Ο γιατρός ξεκινά με τη λήψη ενδελεχούς ιατρικού ιστορικού, ρωτώντας για τα συμπτώματα του ασθενούς, την εμφάνιση και την εξέλιξη τους. Τα μέλη της οικογένειας ή οι φροντιστές συχνά παρέχουν πολύτιμη βοήθεια, ειδικά εάν ο ασθενής δεν γνωρίζει ή δεν μπορεί να περιγράψει τα συμπτώματά του. Τα βασικά συμπτώματα του Alzheimer περιλαμβάνουν:

- Η απώλεια μνήμης που διαταράσσει την καθημερινή ζωή.
- Δυσκολία στη επίλυση προβλημάτων ή ολοκλήρωσης οικείων εργασιών.
- Σύγχυση με το χρόνο ή τον τόπο.
- Δυσκολία στην κατανόηση των οπτικών ή χωρικών ερεθισμάτων.
- Γλωσσικές δυσκολίες, όπως πρόβλημα στην εύρεση λέξεων ή παρακολούθηση συνομιλιών (McKhann et al., 2011).

1.17.2 Γνωστικός και νευροψυχολογικός έλεγχος

Ο γνωστικός και νευροψυχολογικός έλεγχος είναι κρίσιμος για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας ασθενών με πιθανή άνοια ή άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Μέσω των γνωστικών δοκιμασιών, εκτιμώνται η μνήμη, η προσοχή και οι γνωστικές δεξιότητες του ασθενούς. Οι πιο διαδεδомένες δοκιμασίες περιλαμβάνουν την Mini-Mental State Examination (MMSE), που αξιολογεί τη γενική γνωστική κατάσταση και εξετάζει την προσοχή, τη μνήμη, τον προσανατολισμό και τη γλώσσα. Το Clock-drawing test (CDT), που εξετάζει την οπτικοχωρική ικανότητα και τις εκτελεστικές λειτουργίες, ο ασθενής καλείται να σχεδιάσει ένα ρολόι με συγκεκριμένη ώρα. Τέλος, το Montreal Cognitive Assessment (MoCA), το οποίο χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ήπιων γνωστικών διαταραχών και είναι ευαίσθητο στις πρώιμες αλλαγές της νόσου του Alzheimer (Albert et al., 2011).

1.17.3 Νευροαπεικόνιση

Η νευροαπεικόνιση βοηθά στην ανίχνευση δομικών και λειτουργικών αλλαγών του εγκεφάλου. Οι κοινές τεχνικές απεικόνισης περιλαμβάνουν:

1.17.3.1 Απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI)

Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της ατροφίας του εγκεφάλου, δηλαδή τη συρρίκνωση του εγκεφαλικού ιστού. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ανίχνευση ατροφίας στον ιππόκαμπο, μια περιοχή του εγκεφάλου που παίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη και επηρεάζεται σε πρώιμο στάδιο της AD. Καθώς και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών γνωστικής έκπτωσης, όπως όγκους ή εγκεφαλικά επεισόδια.

1.17.3.2 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Οι σαρώσεις PET μπορούν να ανιχνεύσουν μη φυσιολογικές συσσωρεύσεις πρωτεϊνών στον εγκέφαλο, όπως το αμυλοειδές-βήτα και η πρωτεΐνη tau, οι οποίες αποτελούν παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου (Jack et al., 2018).

1.18 Ιατρικές Παρεμβάσεις

Η θεραπεία της νόσου του Alzheimer εστιάζει κυρίως στην επιβράδυνση της εξέλιξης των συμπτωμάτων, στη διαχείριση της γνωστικής έκπτωσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αν και δεν υπάρχει θεραπεία, είναι διαθέσιμες αρκετές ιατρικές παρεμβάσεις που αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες.

1.18.1 Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις

Οι κύριες φαρμακολογικές θεραπείες για της νόσου επικεντρώνονται στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της. Αυτά περιλαμβάνουν:

- **Αναστολείς χολινεστεράσης:** Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, όπως η ντονεπεζίλη, η γαλανταμίνη και η ριβαστιγμίνη, δρουν μέσω της αναστολής της διάσπασης της ακετυλοχολίνης στις συναπτικές σχισμές, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τη χολινεργική νευροδιαβίβαση μια διαδικασία που μεταφέρονται νευρικά σήματα μεταξύ νευρώνων. Η ακετυλοχολίνη παίζει κρίσιμο ρόλο σε πολλές λειτουργίες του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως η μάθηση, η μνήμη, η προσοχή, η συνείδηση, αλλά και ο έλεγχος των μυών (Birks, 2006).
- **Ανταγωνιστές υποδοχέα NMDA:** Η μεμαντίνη είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής νόσου του Alzheimer. Βοηθά στη ρύθμιση της δραστηριότητας του γλουταμικού νευροδιαβιβαστή. Η υπερδιέγερση των γλουταματεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει νευρωνική βλάβη, η οποία συνδέεται με την υπερβολική εισροή ιόντων ασβεστίου στα νευρικά κύτταρα, οδηγώντας τελικά σε κυτταρική δυσλειτουργία και θάνατο. Ο NMDA υποδοχέας εμπλέκεται σημαντικά σε γνωστικές λειτουργίες όπως η μάθηση και η μνήμη (Reisberg et al., 2003).

1.18.2 Μη Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν δραστηριότητες που μπορούν να βελτιώσουν τη συνολική ευεξία και τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με νόσο του Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας. Η άσκηση και η φυσική δραστηριότητα είναι μία από τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη γνωστική λειτουργία, μειώνει τον κίνδυνο περαιτέρω γνωστικής έκπτωσης και βελτιώνει τη διάθεση των ασθενών. Μελέτες δείχνουν ότι η τακτική φυσική δραστηριότητα όχι μόνο επιβραδύνει τη γνωστική επιδείνωση, αλλά μπορεί επίσης να ενισχύσει την ικανότητα των ασθενών να εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες (Lautenschlager et al., 2008).

1.18.3 Θεραπεία Γνωσιακής Διέγερσης

Η θεραπεία γνωσιακής διέγερσης είναι μια μη φαρμακολογική παρέμβαση που στοχεύει στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών με νόσο του Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας μέσω οργανωμένων δραστηριοτήτων. Κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας, οι ασθενείς συμμετέχουν σε ομαδικές δραστηριότητες που προάγουν τη σκέψη, τη μνήμη και την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, ενώ ταυτόχρονα ενισχύουν την κοινωνική αλληλεπίδραση. Έρευνες έχουν δείξει ότι η θεραπεία γνωσιακής διέγερσης προσφέρει σημαντικά οφέλη στη διατήρηση και ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής των ασθενών (Woods et al., 2012).

1.19 JPND

Το Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) είναι η μεγαλύτερη παγκόσμια ερευνητική πρωτοβουλία που έχει στόχο την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως η νόσος του Alzheimer, του Parkinson και άλλες σχετικές διαταραχές. Οι ασθένειες αυτές, λόγω της προοδευτικής φύσης τους, αποτελούν μείζονα παράγοντα επιβάρυνσης των υγειονομικών συστημάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών, ιδιαίτερα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού παγκοσμίως.

Το JPND ξεκίνησε το 2009, υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, με σκοπό να συντονίσει τις ερευνητικές προσπάθειες μεταξύ των κρατών-μελών και να ενισχύσει τη χρηματοδότηση για την κατανόηση των αιτιών και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η πρωτοβουλία αυτή συνδέει πάνω από 30 χώρες και προωθεί την καινοτομία σε διάφορα ερευνητικά πεδία, όπως η πρόωπη διάγνωση, η θεραπευτική

παρέμβαση και η βελτίωση των κοινωνικών και υγειονομικών δομών για τη φροντίδα των ασθενών.

1.20 Στόχος

Σημαντικός στόχος του JPND είναι η πρόωγη διάγνωση και η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, επιταχύνοντας τις επιστημονικές ανακαλύψεις. Τα ερευνητικά προγράμματα του JPND επικεντρώνονται στη διάδοση της γνώσης και στη δημιουργία συνεργασιών μεταξύ επιστημόνων, με στόχο την αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενειών αυτών. Τα παραπάνω δεν είναι από επιστημονικές βάσεις δεδομένων. Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες στις οποίες επικεντρώνεται το JPND είναι η νόσος του Alzheimer (AD), η νόσος του Parkinson (PD), οι ασθένειες του Prion, ασθένειες του κινητικού νευρώνα (MND), η νόσος του Huntington (HD), η σπινοκυτταρική αταξία (SCA) και η σπονδυλική μυϊκή ατροφία (SMA).

1.20.1 Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson είναι μια χρόνια, προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως την κίνηση. Προκαλείται από τη σταδιακή εκφύλιση των νευρώνων που παράγουν ντοπαμίνη, μιας χημικής ουσίας στον εγκέφαλο που είναι κρίσιμη για την ομαλή κινητική λειτουργία. Οι ασθενείς με Parkinson παρουσιάζουν συμπτώματα όπως τρόμο, βραδυκίνηση (αργή κίνηση), μυϊκή δυσκαμψία και διαταραχές ισορροπίας. Αυτά τα συμπτώματα επηρεάζουν σταδιακά τις καθημερινές δραστηριότητες και τη συνολική ποιότητα ζωής. Η νόσος επηρεάζει κυρίως άτομα άνω των 60 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε μικρότερες ηλικίες. Η ακριβής αιτία της νόσου του Parkinson παραμένει άγνωστη, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη νόσο, ωστόσο η φαρμακευτική αγωγή, η φυσικοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση σε σοβαρές περιπτώσεις μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Bloem et al., 2021). Το JPND ενισχύει τις προσπάθειες για τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της νόσου του Parkinson και για τη διαμόρφωση καλύτερων στρατηγικών διαχείρισης των συμπτωμάτων, με στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών.

1.20.2 Ασθένειες Prion

Οι ασθένειες Prion ανήκουν σε μια ομάδα σπάνιων, θανατηφόρων νευροεκφυλιστικών διαταραχών που προκαλούνται από τις πρωτεΐνες πριόνια. Αυτές οι πρωτεΐνες, γίνονται μολυσματικές και μπορούν να προκαλέσουν την καταστροφή του εγκεφάλου, οδηγώντας σε

ταχεία απώλεια νευρικών κυττάρων. Η πιο γνωστή ασθένεια Prion είναι η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (γνωστή ως νόσος των τρελών αγελάδων), ενώ στην ανθρώπινη μορφή εκδηλώνεται ως νόσος Creutzfeldt-Jakob. Οι ασθένειες Prion χαρακτηρίζονται από ταχύτατη εξέλιξη και είναι ανίατες μέχρι σήμερα, χωρίς καμία αποτελεσματική θεραπεία (Prusiner, 1998). Το JPND, διερευνά τις ασθένειες Prion με στόχο την κατανόηση των μηχανισμών τους, την πρόληψη και τη θεραπευτική παρέμβαση, καθώς αυτές οι ασθένειες αποτελούν σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία λόγω της μολυσματικής τους φύσης.

1.20.3 Νόσος του Huntington

Η νόσος του Huntington (HD) είναι μια κληρονομική, νευροεκφυλιστική διαταραχή που προκαλείται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο HTT, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη huntingtin. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε ανώμαλη επανάληψη της τριπλέτας CAG, που με τη σειρά της προκαλεί παραγωγή μιας εκτεταμένης μορφής της huntingtin. Αυτή η ανώμαλη πρωτεΐνη είναι τοξική για τα εγκεφαλικά κύτταρα, προκαλώντας την προοδευτική απώλεια νευρώνων, ιδιαίτερα στον φλοιό και τον ραβδωτό πυρήνα (Walker, 2007). Η νόσος εμφανίζεται συνήθως στην ενήλικη ζωή, μεταξύ 30 και 50 ετών, και χαρακτηρίζεται από μια σειρά συμπτωμάτων, όπως κινητικές διαταραχές, γνωστική έκπτωση και ψυχιατρικά προβλήματα. Τα κινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τη χορεία, δηλαδή ακούσιες, σπασμωδικές κινήσεις, και με την πάροδο του χρόνου, αναπτύσσεται δυσκαμψία και δυσκολία στον συντονισμό. Στην πορεία της νόσου, τα γνωστικά και ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως η κατάθλιψη και οι αλλαγές στη συμπεριφορά, εντείνονται, με αποτέλεσμα την προοδευτική επιδείνωση της λειτουργικότητας του ατόμου (Bates et al., 2015).

1.20.4 Ασθένειες του Κινητικού Νευρώνα

Οι Ασθένειες του Κινητικού Νευρώνα (MND) είναι μια ομάδα σπάνιων, νευροεκφυλιστικών διαταραχών που επηρεάζουν τους κινητικούς νευρώνες, τα νευρικά κύτταρα που ελέγχουν τις εκούσιες κινήσεις των μυών. Η πιο γνωστή μορφή MND είναι η Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση (ALS), η οποία προκαλεί προοδευτική αδυναμία των μυών, ατροφία και τελικά απώλεια της κινητικής λειτουργίας. Οι ασθενείς βιώνουν σταδιακή απώλεια της μυϊκής δύναμης και της ικανότητας να κινούνται ή να μιλούν (Simon et al., 2015). Παρόλο που δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την ALS, η έρευνα που πραγματοποιείται από το Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) εστιάζει στην αναζήτηση θεραπειών που θα μπορούσαν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Αυτή η ερευνητική προσέγγιση έχει στόχο

την κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

1.20.5 Σπινोकυτταρική Αταξία

Η Σπινोकυτταρική Αταξία (SCA) είναι μια κληρονομική ομάδα νευροεκφυλιστικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από προοδευτική δυσλειτουργία του παρεγκεφαλιδικού συστήματος, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της κίνησης και της ισορροπίας. Οι SCA είναι γενετικά ετερογενείς, με τουλάχιστον 50 γνωστές υποκατηγορίες, εκ των οποίων η πιο συχνή είναι η Σπινोकυτταρική Αταξία τύπου 3 (SCA3), γνωστή και ως νόσος Machado-Joseph. Η SCA3 προκαλείται από μια επέκταση των επαναλήψεων CAG στο γονίδιο ATXN3, που οδηγεί στην παραγωγή μιας τοξικής πρωτεΐνης, η οποία συσσωρεύεται στους νευρώνες και προκαλεί τον θάνατό τους. Προς το παρόν δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τις SCA, βρίσκονται υπό έρευνα διάφορες θεραπείες, όπως η γονιδιακή θεραπεία, θεραπεία με βλαστοκύτταρα (Stahl et al., 2024). Η σπινोकυτταρική αταξία αποτελεί επίσης ένα σημαντικό πεδίο έρευνας του JPND, με σκοπό τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας.

1.20.6 Σπονδυλική Μυϊκή Ατροφία

Η Σπονδυλική Μυϊκή Ατροφία (SMA) είναι μια σπάνια, κληρονομική νευρομυϊκή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια των νευρώνων που ελέγχουν τη μυϊκή κίνηση, οδηγώντας σε σοβαρή μυϊκή αδυναμία και δυσκολίες στην αναπνοή. Η SMA προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο SMN1, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης Survival Motor Neuron (SMN). Αυτή η πρωτεΐνη είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση και τη λειτουργία των κινητικών νευρώνων, και η ανεπάρκειά της οδηγεί σε σταδιακή εκφύλιση των νευρικών κυττάρων που ελέγχουν τη μυϊκή κίνηση. Η SMA έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια, ειδικά στις πιο σοβαρές μορφές της. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η γονιδιακή θεραπεία και οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα, προσφέρουν ελπίδες για βελτίωση της ποιότητας ζωής και επιβράδυνση της εξέλιξης της ασθένειας (Ogbonmide et al., 2023). Το Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) έχει θέσει τη SMA ως προτεραιότητα για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και στρατηγικών αντιμετώπισης, με στόχο την εύρεση πιο αποτελεσματικών θεραπειών για τους ασθενείς.

Κεφάλαιο 2

2.1 Σύνδρομο Ανήσυχων ποδιών

Το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (Restless Legs Syndrome, RLS) γνωστό και ως Ekbom's syndrome είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια ανεξέλεγκτη και συχνά ακατανίκητη ανάγκη για κίνηση των ποδιών. Αυτή η ανάγκη για κίνηση συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστες αισθήσεις στα κάτω άκρα, όπως τράβηγμα, φαγούρα, κάψιμο ή αίσθηση σαν «τσιμπήματα» κάτω από το δέρμα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως όταν το άτομο είναι σε κατάσταση ακινησίας ή ηρεμίας, όπως κατά τη διάρκεια του ύπνου ή ενώ κάθεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η αίσθηση ανακούφισης από την κίνηση των ποδιών αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, με τα συμπτώματα να υποχωρούν όταν το άτομο κινείται, για παράδειγμα, σηκώνοντας τα πόδια ή περπατώντας (Gossard et al., 2021).

Η αιτιολογία του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξή του. Πρόκειται για γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ειδικότερα το RLS χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες ανάλογα με την αιτία που το προκαλεί, το πρωτοπαθές RLS και το δευτεροπαθές RLS.

2.1.1 Πρωτοπαθές RLS

Το πρωτοπαθές RLS, γνωστό και ως ιδιοπαθές RLS, είναι η πιο κοινή μορφή του συνδρόμου και δεν σχετίζεται με άλλες ιατρικές καταστάσεις ή διαταραχές. Στην περίπτωση του πρωτοπαθούς RLS, τα συμπτώματα αναπτύσσονται χωρίς να υπάρχει εμφανής υποκείμενη αιτία ή άλλες παθολογικές καταστάσεις. Η ακριβής αιτιολογία παραμένει ασαφής, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή του. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση για το πρωτοπαθές RLS, με την παρουσία συγκεκριμένων γονιδίων (όπως το MEIS1) που συνδέονται με την εμφάνιση της διαταραχής (Memon et al., 2020).

2.1.2 Δευτεροπαθές RLS

Το δευτεροπαθές RLS αναφέρεται σε περιπτώσεις όπου το σύνδρομο αποτελεί αποτέλεσμα άλλης υποκείμενης ιατρικής κατάστασης ή διαταραχής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το RLS δεν είναι μια αυτόνομη διαταραχή, αλλά δευτερογενής σε μια άλλη ιατρική πάθηση. Οι πιο συχνές καταστάσεις που συνδέονται με το δευτεροπαθές RLS περιλαμβάνουν:

- Σιδηροπενία: Η έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό, είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης είτε λόγω απώλειας αίματος, έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη του RLS. Η σιδηροπενία επηρεάζει τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, προκαλώντας τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του RLS.
- Νευρολογικές Παθήσεις: Παθήσεις όπως η νόσος του Parkinson και άλλες νευρολογικές διαταραχές σχετίζονται με την εμφάνιση του δευτεροπαθούς RLS, πιθανώς λόγω των δυσλειτουργιών στα νευρικά συστήματα που ελέγχουν την κίνηση.
- Εγκυμοσύνη: Ειδικά κατά το τρίτο τρίμηνο, η εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση δευτεροπαθούς RLS, αν και συνήθως τα συμπτώματα υποχωρούν μετά τη γέννηση του παιδιού.
- Χρόνιες Αιμοκαθαρτικές Θεραπείες: Άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να αναπτύξουν δευτεροπαθές RLS.
- Φαρμακευτική Αγωγή: Ορισμένα φάρμακα, όπως τα αντισταμινικά, τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιψυχωσικά, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση του RLS (Allen et al., 2003).

Το δευτεροπαθές RLS μπορεί να ανακουφιστεί ή να βελτιωθεί με την κατάλληλη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Σε αντίθεση με το πρωτοπαθές RLS, το δευτεροπαθές μπορεί να βελτιωθεί ή να εξαλειφθεί εάν αντιμετωπιστεί η υποκείμενη αιτία, όπως η θεραπεία της έλλειψης σιδήρου ή η διαχείριση της υποκείμενης χρόνιας πάθησης (Silber et al., 2021).

2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η συχνότητα του συνδρόμου διαφέρει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την γεωγραφική περιοχή.

2.2.1 Φύλο

Το RLS είναι πιο συχνό στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η αναλογία γυναίκες/άνδρες είναι περίπου 2:1. Οι γυναίκες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες στο σύνδρομο λόγω ορμονικών παραγόντων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά την εμμηνόπαυση.

2.2.2 Ηλικιακή Κατανομή

Το RLS συνήθως εκδηλώνεται σε άτομα μέσης ηλικίας ή μεγαλύτερης ηλικίας. Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία, και τα συμπτώματα τείνουν να γίνονται πιο σοβαρά με το πέρασμα των χρόνων. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί και σε νεότερες ηλικίες, αν και τα συμπτώματα είναι λιγότερο συχνά σε αυτή την ομάδα.

2.2.3 Γεωγραφική Περιοχή

Η συχνότητα εμφάνισης του RLS διαφέρει γεωγραφικά. Στις δυτικές χώρες (ΗΠΑ, Ευρώπη), το RLS είναι πιο κοινό. Αντίθετα, σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής, η συχνότητα του RLS είναι χαμηλότερη. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε πολιτισμικούς, περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες (Ohayon et al.,2012).

2.3 Επιπολασμός σε Παγκόσμιο Επίπεδο

Εκτιμάται ότι 5-10% του γενικού πληθυσμού επηρεάζεται από το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών, με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται ανάλογα με τη χώρα και τον πληθυσμό που μελετάται. Ο επιπολασμός μπορεί να διαφέρει σημαντικά από περιοχή σε περιοχή.

- **Ηνωμένες Πολιτείες:** Σε μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός του RLS είναι περίπου 5-15% στους ενήλικες, με αυξημένα ποσοστά στις μεγαλύτερες ηλικίες.
- **Ευρώπη:** Ο επιπολασμός στην Ευρώπη κυμαίνεται από 5% έως 10%, με ορισμένες χώρες, όπως η Γερμανία, να αναφέρουν λίγο χαμηλότερους αριθμούς.
- **Ασία:** Στην Ασία, ο επιπολασμός του RLS είναι γενικά χαμηλότερος, γύρω στο 2-5%, με χώρες όπως η Ιαπωνία να αναφέρουν χαμηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες (Ohayon et al.,2012).

Πίνακας 1 Ο επιπολασμός στις χώρες

Χώρα	Επιπολασμός (%)	Παρατηρήσεις
Ηνωμένες Πολιτείες	5-15%	Μελέτες δείχνουν ποικιλία στις ηλικιακές ομάδες και τα φύλα.
Γερμανία	5-10%	Σταθερός επιπολασμός σε γενικό πληθυσμό.
Ιταλία	~3%	Χαμηλότερος επιπολασμός σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες.
Ιαπωνία	1-2%	Σημαντικά χαμηλότερος επιπολασμός σε σχέση με δυτικές χώρες.
Ισλανδία	6-11%	Υψηλότερος σε σύγκριση με άλλες χώρες της Ευρώπης.

(Ohayon et al.,2012).

2.4 Κλινική εκδήλωση

Τα κύρια συμπτώματα του RLS είναι:

Ένα ανεξέλεγκτο ένστικτο να κινηθούν τα κάτω άκρα, συνοδευόμενο συχνά από δυσάρεστες και άβολες αισθήσεις. Αυτή η παρόρμηση μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, ωστόσο εντείνεται σταδιακά τα απογεύματα και τη νύχτα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως σε στιγμές ηρεμίας ή κατά τη διάρκεια του ύπνου και της αδράνειας.

Η ανάγκη για κίνηση στα κάτω άκρα μπορεί εν μέρει ή πλήρως να ανακουφιστεί με το τέντωμα ή το μασάζ των ποδιών. Όσο διαρκεί η δραστηριότητα, τα συμπτώματα είναι πιο ήπια ή ακόμα και ανύπαρκτα. Ωστόσο, η ένταση αυτής της παρόρμησης επιδεινώνεται τα βράδια, δυσκολεύοντας τον ύπνο, με αποτέλεσμα ο ασθενής να νιώθει συχνά εξάντληση κατά τη διάρκεια της ημέρας (Ekblom & Ulfberg, 2009).

2.5 Αίτια

Οι ακριβείς αιτίες του RLS δεν είναι πλήρως κατανοητές, ωστόσο έχουν αναγνωριστεί διάφοροι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωσή του.

2.5.1 Γενετική Προδιάθεση

Έρευνες έχουν δείξει ότι η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του RLS, με πολλές περιπτώσεις να εμφανίζουν οικογενειακή συσσώρευση. Ορισμένα γονίδια, όπως το MEIS1 και το BTBD9, έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου, γεγονός που υποδηλώνει ότι το RLS μπορεί να έχει κληρονομική βάση (Connor et al., 2017).

2.5.2 Δυσλειτουργία της Ντοπαμινεργικής Οδού

Μια από τις κύριες θεωρίες σχετικά με τα αίτια του RLS αφορά τη δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής οδού στον εγκέφαλο, η οποία εμπλέκεται στην κίνηση και τη ρύθμιση των μυϊκών λειτουργιών. Η ανεπάρκεια της ντοπαμίνης και η μη σωστή λειτουργία των υποδοχέων της έχουν βρεθεί να συνδέονται με συμπτώματα RLS (Zeng et al., 2023).

2.5.3 Ανεπάρκεια Σιδήρου

Ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα αίτια είναι η έλλειψη σιδήρου, ειδικά στον εγκέφαλο. Ο σίδηρος παίζει ρόλο στην παραγωγή ντοπαμίνης, και χαμηλά επίπεδά του μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές του συστήματος αυτού, επιδεινώνοντας τα συμπτώματα του RLS (Connor et al., 2017).

2.5.4 Άλλοι Παράγοντες Κινδύνου

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, εγκυμοσύνη και άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης RLS. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος και βιταμίνης B12 μπορεί να συμβάλλουν στην εκδήλωση της διαταραχής (Vlasie et al., 2022).

2.6 Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (RLS) βασίζεται κυρίως στην αναφορά των συμπτωμάτων από τον ασθενή, καθώς και στην εφαρμογή των τεσσάρων διαγνωστικών κριτηρίων που θεσπίστηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLSSG)

το 2003. Τα κριτήρια αυτά εξακολουθούν να αποτελούν τη θεμελιώδη βάση για τη διάγνωση της διαταραχής.

2.6.1 Βασικά Διαγνωστικά Χαρακτηριστικά

Ειδικότερα, τα βασικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά του RLS περιλαμβάνουν:

- Έντονη επιθυμία για κίνηση των κάτω άκρων, που συχνά συνοδεύεται από δυσάρεστες ή δυσφορικές αισθήσεις.
- Έναρξη ή επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια περιόδων αδράνειας, όπως όταν το άτομο παραμένει καθιστό ή ξαπλωμένο.
- Προσωρινή ανακούφιση των συμπτωμάτων με την κίνηση, καθώς η κινητικότητα, όπως το περπάτημα ή το τέντωμα των ποδιών, οδηγεί σε μείωση της ενόχλησης.

Χρονικό πρότυπο εμφάνισης των συμπτωμάτων, με εντονότερη εκδήλωση κατά τις απογευματινές και νυχτερινές ώρες, γεγονός που υποδηλώνει κιρκάδιο ρυθμό (Hernández et al., 2022).

2.6.2 Εργαστηριακή Προσέγγιση

Η εργαστηριακή προσέγγιση του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών περιλαμβάνει μέτρηση ορού φεριτίνης, κορεσμού τρανσφερίνης και σε επιλεγμένες περιπτώσεις τον υποδοχέα τρανσφερίνης. Χαμηλή φεριτίνη (<75 $\mu\text{g/L}$) ή κορεσμός τρανσφερίνης (<20-25%) υποδηλώνουν έλλειψη σιδήρου, που μπορεί να απαιτήσει θεραπεία. Σε περιπτώσεις φλεγμονής, ο κορεσμός τρανσφερίνης είναι πιο αξιόπιστος δείκτης. Επίσης, το ηλεκτρομυογράφημα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, ειδικά σε ασαφή περιστατικά (Gossard et al., 2021).

2.6.3 Νευροφυσιολογικές Εξετάσεις

Πολυσταδιογραφία (PSG): Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων (PLMS), οι οποίες παρατηρούνται σε πολλούς ασθενείς με RLS. Αν και δεν είναι διαγνωστική, η παρουσία PLMS μπορεί να ενισχύσει την κλινική διάγνωση.

Ηλεκτρομυογράφημα (EMG): Χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό άλλων νευρολογικών παθήσεων, όπως η περιφερική νευροπάθεια (Gothi et al., 2023).

2.6.4 Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας

Η Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (International Restless Legs Syndrome Severity Scale, IRLS) αποτελεί ένα διαγνωστικό και αξιολογητικό εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του RLS.

Η κλίμακα αυτή αναπτύχθηκε από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του RLS (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) και περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις που βαθμολογούν:

- Τη συχνότητα των συμπτωμάτων.
- Την ένταση και τη διάρκεια.
- Την επίδραση στον ύπνο.
- Την επίδραση στην καθημερινότητα.
- Την ενόχληση που προκαλεί το RLS.

Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από 0 (καθόλου σοβαρό) έως 4 (πολύ σοβαρό), και το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 0 έως 40.

Κατηγορίες Σοβαρότητας

- Ήπια (1-10)
- Μέτρια (11-20)
- Σοβαρή (21-30)
- Πολύ σοβαρή (31-40)

Η IRLS χρησιμοποιείται ευρέως τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της πορείας του συνδρόμου, καθώς και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων (Stubbs & Walters, 2020).

2.7 Θεραπεία

Η θεραπεία του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την υποκείμενη αιτία. Ο κύριος στόχος είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αντιμετώπιση τυχόν συνοδών παθήσεων.

2.7.1 Φαρμακευτική Θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία επικεντρώνεται στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές: Φάρμακα όπως το pramipexole και το ropinirole αποτελούν επιλογές πρώτης γραμμής. Βελτιώνουν τα συμπτώματα, αλλά η μακροχρόνια χρήση μπορεί να οδηγήσει σε "αύξηση" των συμπτωμάτων.
- Αντισπασμωδικά: Pregabalin και gabapentin, χρήσιμα κυρίως για ασθενείς με συνοδό πόνο ή αυξημένη αισθητηριακή ενόχληση.
- Θεραπεία σιδήρου: Ενδείκνυται για ασθενείς με έλλειψη σιδήρου, καθώς αυτή συνδέεται στενά με την εμφάνιση του RLS.
- Οπιοειδή: Χρησιμοποιούνται σε σοβαρές, ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά απαιτείται προσοχή λόγω κινδύνου εξάρτησης.

Η επιλογή θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τις παρενέργειες. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με έντονη "αύξηση" συμπτωμάτων, προτείνεται η αλλαγή θεραπευτικού σχήματος (Gossard et al., 2021).

2.7.2 Μη Φαρμακευτική θεραπεία

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών περιλαμβάνουν αρχικά τη μεμονωμένη εφαρμογή τους και, σε προχωρημένα στάδια, τη συμπληρωματική χρήση τους μαζί με φαρμακολογικές θεραπείες. Συνίσταται η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, καφεΐνης, νικοτίνης, και αντικαταθλιπτικών διεγερτικού τύπου. Η άσκηση πρέπει να παραμένει μέτρια, ενώ τεχνικές όπως ζεστά μπάνια, μασάζ και διαλογισμός μπορούν να ενισχύσουν την ποιότητα του ύπνου. Συμπληρωματικές θεραπείες όπως ο βελονισμός και η κρυοθεραπεία είναι εναλλακτικές, αλλά τα ερευνητικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένα (Vlasie et al., 2022).

Κεφάλαιο 3

3.1 Αποτελέσματα

Οι έρευνες για τη θεραπεία του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση ή νόσο Alzheimer επικεντρώνονται κυρίως στη διαχείριση των συμπτωμάτων, καθώς δεν υπάρχει πλήρης θεραπεία.

3.1.1 Η ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η έρευνα των Cederberg και Mathison εξετάζει τη σύνδεση μεταξύ της βαρύτητας του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (RLS) και της γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες με διάγνωση πολλαπλής σκλήρυνσης (MS). Στη μελέτη συμμετείχαν 22 ενήλικα άτομα, άνω των 18 ετών, το 77% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, ενώ το 73% είχε υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα MS και παρουσίαζαν επιβεβαιωμένα συμπτώματα RLS, σύμφωνα με τα πέντε διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής, όπως αυτά αξιολογήθηκαν μέσω του διαγνωστικού ερωτηματολογίου Cambridge-Hopkins Restless Legs Syndrome Short Form Diagnostic Questionnaire. Εξαιρέθηκαν από την έρευνα συμμετέχοντες με παθολογικές καταστάσεις που θα μπορούσαν να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα με το RLS, όπως μυϊκές κράμπες ή δυσφορία λόγω στάσης, καθώς και άτομα με ιστορικό ριζοπαθειών, περιφερικού οιδήματος, αναιμίας, σακχαρώδους διαβήτη ή νεφρικής ανεπάρκειας. Η βαρύτητα του RLS εκτιμήθηκε με τη χρήση της Διεθνούς Κλίμακας για το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (IRLS), ενός εργαλείου που αποτελείται από 10 ερωτήσεις και αξιολογεί την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων κατά την τελευταία εβδομάδα. Η νευρολογική κατάσταση των συμμετεχόντων αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας EDSS, ενώ η γνωστική τους λειτουργία εξετάστηκε με το BICAMS, το οποίο περιλαμβάνει τις δοκιμασίες Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test, Second Edition (CVLT-II) και Brief Visuospatial Memory Test–Revised (BVM-T-R). Χαμηλότερες επιδόσεις στις εν λόγω δοκιμασίες συσχετίζονται με ελαττωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, δυσλειτουργίες στη μνήμη εργασίας, στην ικανότητα ανάκλησης, καθώς και με μειωμένη οπτική και οπτικοχωρική μνήμη. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων του RLS ανερχόταν στα 16,8 έτη, ενώ το 46% των ατόμων είχε ήδη λάβει σχετική διάγνωση. Σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή, το 73% των συμμετεχόντων λάμβαναν θεραπεία τροποποίησης της νόσου (DMTs) για τη θεραπεία της MS, ενώ το 41% λάμβανε τουλάχιστον ένα φάρμακο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του RLS, όπως αντικαταθλιπτικά και αντισταμινικά πρώτης γενιάς.

Η παρούσα πιλοτική μελέτη υποδεικνύει ότι η αυξημένη βαρύτητα του RLS ενδέχεται να συνδέεται με μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και διαταραχές μνήμης σε ασθενείς με MS. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διασαφηνιστούν οι μηχανισμοί της συσχέτισης αυτής και να αναπτυχθούν αποτελεσματικότερες στρατηγικές διαχείρισης του RLS στον πληθυσμό των ατόμων με MS. (Cederberg et al., 2022).

3.1.2 ΠΩΣ ΤΑ ΚΟΙΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ

Στη μελέτη των Tobias Monschein και Christian Schestak, εξετάστηκε ο επιπολασμός και οι παράγοντες κινδύνου του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (MS), και πώς επηρεάζουν τα συνήθως χορηγούμενα φάρμακα για τη MS τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του RLS. Αφού έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής του Ιατρικού Πανεπιστημίου της Βιέννης, πραγματοποιήθηκε στρατολόγηση των ασθενών μεταξύ Οκτωβρίου 2014 και Δεκεμβρίου 2019. Στη μελέτη συμμετείχαν τόσο ασθενείς με MS όσο και μια ομάδα ελέγχου, που αποτελούνταν από μέλη του προσωπικού του πανεπιστημίου. Τα κριτήρια ένταξης ήταν η διάγνωση της MS, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald, και η ηλικία μεταξύ 18 και 60 ετών. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη άτομα με ιστορικό ή ενεργή νοσηρότητα που θα μπορούσε να προκαλέσει RLS, καθώς και έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, ασθενείς και άτομα της ομάδας ελέγχου που λάμβαναν αγωγή για RLS κατά τη διάρκεια της έρευνας αποκλείστηκαν. Κατά την αξιολόγηση, συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα, όπως ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, παρουσία παιδιών κάτω των τεσσάρων ετών στον τόπο κατοικίας και μορφωτικό επίπεδο. Στην ομάδα των ασθενών με MS καταγράφηκαν επιπρόσθετα στοιχεία σχετικά με τη διάρκεια της νόσου, την πορεία της MS, την παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, το χρονικό διάστημα από την τελευταία υποτροπή, τη βαθμολογία EDSS, τα ευρήματα της τελευταίας μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (εντός τριών μηνών από την ένταξη στη μελέτη), την παρουσία βλαβών στον νωτιαίο μυελό, καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή τροποποίησης της νόσου (DMT). Οι κατηγορίες της DMT ταξινομήθηκαν ως εξής: α) "χωρίς DMT", για ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή τουλάχιστον έξι μήνες πριν από τη μελέτη, β) "μέτριας αποτελεσματικότητας DMT", περιλαμβάνοντας θεραπείες με ιντερφερόνη-βήτα, γλατιραμέρη οξέος ή διμεθυλοφουμαρικό εστέρα, γ) "υψηλής αποτελεσματικότητας DMT", περιλαμβάνοντας τη νатаλιζουμάμπη, τη φιγκολιμόδη ή τη ριτουξιμάμπη.

Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συμπληρώσουν τα εξής ερωτηματολόγια:

- Το Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) για την εκτίμηση της ποιότητας και των συνηθειών ύπνου των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων.
- Την Epworth Sleepiness Scale (ESS) για την εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας.
- Την International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLSSG) για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του RLS.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η επικράτηση του RLS στους ασθενείς με MS ανήλθε στο 23,9%, ενώ στην ομάδα ελέγχου περιορίστηκε στο 3,4%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των συμμετεχόντων παρουσίαζε ήπιες μορφές MS, με κυρίως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία και νεαρή ηλικία, γεγονός που μειώνει την πιθανότητα συννοσηρότητας. Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για RLS σε ασθενείς με MS, διαπιστώθηκε ότι η υψηλότερη σωματική αναπηρία και η παρουσία βλαβών στον νωτιαίο μυελό στην MRI σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση του συνδρόμου, με την τελευταία να αυξάνει τον κίνδυνο κατά επτά φορές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της DMT και της αυξημένης συχνότητας ή σοβαρότητας του RLS, της ημερήσιας υπνηλίας ή της ποιότητας του ύπνου. Οι ασθενείς με MS και RLS παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά διαταραχών ύπνου και υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν RLS. Παράλληλα, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του RLS φάνηκε να σχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα των διαταραχών ύπνου.

Συμπερασματικά, η μελέτη καταδεικνύει ότι η επικράτηση του RLS είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με MS. Επιπλέον, η σωματική αναπηρία και οι ενδοκρανιακές βλάβες που εντοπίζονται στην MRI αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Η θεραπεία με DMT δεν φάνηκε να επηρεάζει την εμφάνιση του RLS, την ημερήσια υπνηλία ή την ποιότητα του ύπνου. Τέλος, το RLS σχετίζεται με σημαντικές διαταραχές ύπνου και αυξημένη ημερήσια υπνηλία σε ασθενείς με MS, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη αναγνώρισης και διαχείρισής του για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Monschein et al., 2021).

3.1.3 ΠΩΣ Η ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η μελέτη των Cederberg και Jeng εξέτασε τη σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας, καθιστικής ζωής και του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (RLS) σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση (MS). Συμμετείχαν 253 ενήλικες άνω των 18 ετών, με το 81% των συμμετεχόντων είναι γυναίκες και το 95% καυκάσιοι, με μέση ηλικία τα 59,4 έτη. Ήταν εγγεγραμμένοι στο NARCOMS, ένα εθελοντικό μητρώο αυτοαναφοράς για άτομα με MS. Η διάγνωση του RLS βασίστηκε στο ερωτηματολόγιο Cambridge-Hopkins, ένα έγκυρο διαγνωστικό εργαλείο που πραγματοποιείται μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων ή ερωτηματολογίων, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούνται τα πέντε διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων αξιολογήθηκε μέσω της International Restless Legs Syndrome Study Group Scale, ενός αξιόπιστου εργαλείου δέκα ερωτήσεων. Παράλληλα, η ποιότητα ύπνου των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε μέσω του Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), ενός ερωτηματολογίου δεκαεννέα ερωτήσεων που αξιολογεί διάφορες διαστάσεις του ύπνου. Για την καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας, οι συμμετέχοντες φορούσαν στη μέση τους τη φορητή συσκευή ActiGraph GT3X+ κατά τις ώρες εγρήγορσης, για επτά συνεχόμενες ημέρες. Τα δεδομένα θεωρήθηκαν έγκυρα εφόσον υπήρχε τουλάχιστον δέκα ώρες χρήσης ημερησίως. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των ομάδων MS με και χωρίς RLS, καθώς και μεταξύ ατόμων με ήπια και μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα RLS. Τα αποτελέσματα έδειξαν από το συνολικό δείγμα, 144 άτομα (57%) χρησιμοποίησαν το επιταχυνσιόμετρο για επτά ημέρες, ενώ οι υπόλοιποι το φορούσαν από μία έως έξι ημέρες και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Κατά μέσο όρο, οι συμμετέχοντες αφιέρωναν 243,9 λεπτά ημερησίως σε χαμηλής έντασης φυσική δραστηριότητα και 14,9 λεπτά σε μέτριας ή υψηλής έντασης δραστηριότητα. Η συχνότητα δραστηριοποίησης ήταν 0,3 φορές ημερησίως, με κάθε επεισόδιο να διαρκεί κατά μέσο όρο 4,2 λεπτά, ενώ ο συνολικός ημερήσιος χρόνος δραστηριότητας ανερχόταν περίπου στα έξι λεπτά. Δεν βρέθηκαν στατιστικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ή την καθιστική συμπεριφορά μεταξύ των ατόμων με MS που είχαν ή δεν είχαν RLS. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα πρότυπα φυσικής δραστηριότητας και καθιστικής ζωής μεταξύ ατόμων με ήπια και με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα RLS. Ωστόσο, στην υποομάδα ατόμων με ήπια συμπτωματολογία RLS, η διάρκεια της χαμηλής έντασης φυσικής δραστηριότητας φάνηκε να σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα του συνδρόμου, ενώ η συνολική διάρκεια και ο αριθμός των καθιστικών περιόδων ανά ημέρα είχαν αρνητική συσχέτιση με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Η παρούσα μελέτη προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη σύνδεση της φυσικής δραστηριότητας, της καθιστικής ζωής και του RLS σε άτομα με MS. Τα ευρήματα δείχνουν ότι τόσο η χαμηλής έντασης σωματική δραστηριότητα όσο και οι παράμετροι της καθιστικής συμπεριφοράς (διάρκεια και συχνότητα καθιστικών περιόδων) ενδέχεται να επηρεάζουν τη σοβαρότητα του RLS σε άτομα με ήπια συμπτώματα. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εξετάσουν περαιτέρω την κατεύθυνση αυτών των σχέσεων και να αξιολογήσουν πιθανές παρεμβάσεις για τη διαχείριση του συνδρόμου (Cederberg et al., 2019).

3.1.4 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ

Η μελέτη που διεξήχθη από την ερευνητική ομάδα The Italian REMS Study Group είχε ως στόχο να εντοπίσει πιθανούς παράγοντες κινδύνου για το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (RLS) συγκρίνοντας τη συχνότητά του μεταξύ ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) και του γενικού πληθυσμού. Η έρευνα οργανώθηκε από το Κέντρο Ιατρικής Ύπνου του Επιστημονικού Ινστιτούτου San Raffaele στο Μιλάνο και πραγματοποιήθηκε σε 25 εξειδικευμένα ιταλικά κέντρα ύπνου, τα οποία είναι διαπιστευμένα από την Ιταλική Ένωση Ιατρικής Ύπνου και εξειδικεύονται στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών παθήσεων. Στη μελέτη συμμετείχαν αποκλειστικά ασθενείς με MS ηλικίας 18-65 ετών, σύμφωνα με τα επίσημα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Ως ομάδα ελέγχου επιλέχθηκαν άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, τα οποία δεν είχαν διάγνωση MS και προέρχονταν από τον στενό κοινωνικό κύκλο των συμμετεχόντων (π.χ. σύζυγοι ή φίλοι). Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την ύπαρξη άλλων νευρολογικών παθήσεων (εκτός της MS για την ομάδα των ασθενών), καταστάσεις που σχετίζονται με το RLS, εγκυμοσύνη, καθώς και ιστορικό ή τρέχουσα λήψη φαρμάκων όπως κλοναζεπάμη, αγωνιστές ντοπαμίνης ή ουσίες σχετιζόμενες με την κατάχρηση αλκοόλ και ναρκωτικών. Όλοι οι συμμετέχοντες, τόσο οι ασθενείς όσο και η ομάδα ελέγχου, αξιολογήθηκαν μέσω προσωπικής συνέντευξης και ερωτηματολογίου που περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή, συνήθειες ύπνου, διαταραχές ύπνου και λεπτομερή περιγραφή των συμπτωμάτων RLS, εφόσον υπήρχαν. Για όσους διαγνώστηκαν με RLS, χρησιμοποιήθηκε η Διεθνής Κλίμακα Αξιολόγησης RLS ώστε να εκτιμηθεί η σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Επιπλέον, η κλινική κατάσταση των ατόμων με MS εκτιμήθηκε με την Κλίμακα Εκτεταμένης Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) και απεικονιστικές μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI). Η μελέτη συμπεριέλαβε 861 ασθενείς με MS, με μέση ηλικία 41,2 έτη, και 649 άτομα στην ομάδα ελέγχου, με μέση ηλικία 39,8 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 19% των ατόμων με MS ανέφεραν συμπτώματα RLS, σε σύγκριση με μόλις το 4,2% στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς

με MS και RLS παρουσίαζαν πιο συχνά διαταραχές ύπνου, όπως αϋπνία και υπερβολική υπνηλία, ενώ είχαν αυξημένη χρήση υπνωτικών, βακλοφαίνης και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Επιπλέον, η παρουσία του RLS σε ασθενείς με MS συνδέθηκε με μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και υψηλότερο βαθμό αναπηρίας, ιδιαίτερα όσον αφορά τις πυραμιδικές και αισθητηριακές λειτουργίες. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ατόμων με MS που είχαν ή δεν είχαν RLS όσον αφορά δείκτες όπως τα επίπεδα σιδήρου, κρεατινίνης και φυλλικού οξέος.

Συμπερασματικά, το RLS φαίνεται να έχει σημαντική συσχέτιση με την MS, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή πυραμιδική και αισθητηριακή αναπηρία. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τον αρνητικό αντίκτυπο του RLS στην ποιότητα ύπνου των ατόμων με MS. Συνεπώς, είναι αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για να διερευνηθεί η παρουσία αϋπνίας που δεν ανταποκρίνεται στις συνήθεις θεραπείες με υπνωτικά σκευάσματα (Italian REMS Study Group et al., 2008).

3.1.5 ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Η μελέτη των Jonathan Levy και Sarah Hartley είχε ως στόχο να διερευνήσει την παρουσία περιοδικών κινήσεων των άκρων (PLM) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (MS) και βλάβες του νωτιαίου μυελού (SCI), οι οποίοι παρουσίαζαν επίμονους σπασμούς παρά τη λήψη αντισπαστικής θεραπείας. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε μεταξύ Μαρτίου 2014 και Ιουλίου 2016. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 45 ασθενείς, εκ των οποίων 21 με MS και 24 με SCI (15 με τραυματικές και 9 με μη τραυματικές βλάβες). Οι παράγοντες αποκλεισμού περιλάμβαναν καταστάσεις που επιδεινώνουν τους σπασμούς, καθώς και περιφερική νευροπάθεια που θα μπορούσε να μιμηθεί το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS). Οι θεραπευτικές στρατηγικές που αξιολογήθηκαν περιλάμβαναν από του στόματος βακλοφαίνη, δαντρολένη ή ενδορραχιαία βακλοφαίνη. Η διάγνωση του RLS βασίστηκε στα πέντε βασικά διαγνωστικά κριτήρια, ενώ η σοβαρότητά του εκτιμήθηκε με τη διαπιστευμένη κλίμακα IRLS. Για την καταγραφή των PLM και του RLS κατά τη διάρκεια του ύπνου χρησιμοποιήθηκε πολυπνογραφία, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν αιματολογικές εξετάσεις για τα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου έλαβαν αρχικά συμπληρώματα σιδήρου και, εφόσον τα επίπεδα φερριτίνης τους ομαλοποιήθηκαν, προτάθηκε ντοπαμινεργικός αγωνιστής ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς με MS πληρούσαν τα κριτήρια για το RLS, ενώ 39 από τους 45 συμμετέχοντες εμφάνιζαν συχνές περιοδικές κινήσεις των άκρων (>15 επεισόδια

ανά ώρα) στην αρχική πολυπνογραφική εξέταση. Εννέα ασθενείς έλαβαν θεραπεία μεπραμιπεξόλη και υποβλήθηκαν σε επανεκτίμηση με πολυπνογραφία ύστερα από δύο νύχτες θεραπείας. Όλοι ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων RLS, της ποιότητας ύπνου και των νυχτερινών κινήσεων. Ο δείκτης PLM μειώθηκε σε όλους, με πέντε ασθενείς να καταγράφουν λιγότερα από 15 επεισόδια ανά ώρα και επτά να εμφανίζουν μείωση άνω του 50%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των αφυπνίσεων που σχετίζονταν με PLM, χωρίς να επηρεάζεται ο ύπνος REM.

Συμπερασματικά, η πραμιπεξόλη αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής στη διαχείριση των PLM, σε αντίθεση με τη βακλοφαίνη, η οποία δεν φάνηκε να έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τα ευρήματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι τα PLM μπορεί να προέρχονται από τον νωτιαίο μυελό και να λειτουργούν ανεξάρτητα από τον εγκέφαλο, αν και οι παθολογικές μελέτες συνεχίζουν να διερευνούν αυτήν την υπόθεση. Η ακριβής διάγνωση και η σωστή θεραπευτική παρέμβαση για τα PLM είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με MS και SCI, καθώς αυτές οι κινήσεις μπορεί να είναι εξουθενωτικές και επώδυνες (Levy et al., 2018).

3.1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗΣ ΕΝΑΚΑΡΒΙΛΗΣ

Η μελέτη των Kathy Richards και Janet Morrison εξετάζει εάν το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) αποτελεί αιτία νυχτερινής ταραχής σε άτομα με νόσο του Alzheimer (AD) και αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης ενακαρβίλης (GEN) στη μείωση της ανησυχίας, τη βελτίωση του ύπνου και τη μείωση της χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων. Η μελέτη διαρκεί 16 εβδομάδες και περιλαμβάνει 136 συμμετέχοντες που διαμένουν είτε σε μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας είτε ζουν ανεξάρτητα. Ο κύριος στόχος είναι να προσδιοριστεί η επίδραση της GEN, ενός φαρμάκου εγκεκριμένου από τον FDA για το RLS, στη νυχτερινή ανησυχία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμάκου, τη μέτρηση της επίδρασής του στον ύπνο και τις συμπεριφορές που σχετίζονται με το RLS, καθώς και τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της συχνότητας των συμπτωμάτων RLS και της νυχτερινής ανησυχίας. Η GEN είναι ένα προφάρμακο της γκαμπαπεντίνης που απορροφάται αργά από τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποβάλλεται από τα νεφρά, προσφέροντας παρατεταμένη δράση της δραστικής ουσίας. Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διαχείριση του RLS, συμβάλλοντας τόσο στη μείωση των συμπτωμάτων όσο και στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Τα κριτήρια συμμετοχής περιλαμβάνουν ηλικία άνω των 55 ετών, διάγνωση AD από ιατρό, βαθμολογία στην Κλινική

Κλίμακα Άνοιας (CDR) και διάγνωση RLS μέσω του Behavioral Indicators Test-Restless Legs. Αντίθετα, παράγοντες αποκλεισμού περιλαμβάνουν τη λήψη ≥ 50 mg μορφίνης ημερησίως, διάγνωση νόσου του Parkinson ή άλλης διαταραχής που προκαλεί τρόμο, σοβαρή ψύχωση και χρήση αλκοόλ. Το φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο χορηγείται από το προσωπικό των μονάδων φροντίδας ή από οικιακούς φροντιστές. Η αρχική δόση είναι 300 mg GEn ή εικονικό φάρμακο, λαμβανόμενη από το στόμα με τροφή στις 5 μ.μ. κάθε απόγευμα. Μετά από δύο εβδομάδες, η ιατρική ομάδα αξιολογεί την ανταπόκριση του ασθενούς και αποφασίζει αν η δόση θα παραμείνει στα 300 mg ή θα αυξηθεί στα 600 mg, ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης και την κλινική ανταπόκριση. Στην 9η εβδομάδα, η χορήγηση του φαρμάκου διακόπτεται για όλους τους συμμετέχοντες. Σύμφωνα με τις οδηγίες, δεν απαιτείται σταδιακή μείωση εάν η δόση είναι ≤ 600 mg, ωστόσο, η ερευνητική ομάδα επιλέγει μια πιο συντηρητική προσέγγιση, μειώνοντας τη δόση σε 300 mg την τελευταία εβδομάδα πριν από τη διακοπή.

Τα αποτελέσματα της μελέτης βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη, αλλά οι ερευνητές υποθέτουν ότι η θεραπεία με GEn θα μειώσει τη νυχτερινή ανησυχία, θα βελτιώσει τον ύπνο και θα περιορίσει τις συμπεριφορές που σχετίζονται με το RLS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Richards et al., 2020).

3.1.7 ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Συνεχίζοντας την προηγούμενη μελέτη, οι Kathy Richards και Richard Allen εξέτασαν τη νυχτερινή ανησυχία σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο Alzheimer (AD) και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS), αξιολογώντας τη διαταραχή του ύπνου και την κατάσταση του σιδήρου σε σχέση με τη σοβαρότητα της ανησυχίας κατά τη νύχτα. Στη μελέτη συμμετείχαν 195 ασθενείς, που η μέση ηλικία τους ήταν 82,91 έτη, εκ των οποίων το 76,3% ήταν γυναίκες, το 93,4% λευκοί και το 85,5% μη ισπανόφωνοι. Επιπλέον συμμετείχαν 15 άτομα που παραπέμφθηκαν από οικογενειακούς φροντιστές. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν ηλικία άνω των 55 ετών, διάγνωση AD και RLS από ιατρό, καθώς και ικανότητα βάδισης με ή χωρίς βοήθεια. Αντίθετα, οι παράγοντες αποκλεισμού περιλάμβαναν τη λήψη ≥ 50 mg μορφίνης ημερησίως τις τελευταίες 14 ημέρες, τη χρήση γκαμπαπεντίνης, την παρουσία τρόμου, σοβαρής ψύχωσης ή κατανάλωσης αλκοόλ. Από τους 76 ηλικιωμένους που πληρούσαν τα κριτήρια, 69 διέμεναν σε οίκους μακροχρόνιας φροντίδας, ενώ 7 ζούσαν σε ιδιωτικές κατοικίες. Για τη διάγνωση του RLS χρησιμοποιήθηκε το Behavioral Indicators Test-Restless Legs (BIT-RL), ενώ η νυχτερινή ανησυχία αξιολογήθηκε μέσω του Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI). Η μελέτη

βασίστηκε σε δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή της γκαμπαπεντίνης ενακαρβίλης (GEn) έναντι εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι περισσότεροι παρουσίαζαν συννοσηρότητες, ενώ μόλις 18 άτομα μπορούσαν να σηκωθούν ανεξάρτητα από το κρεβάτι και να περπατήσουν. Το 72,4% των συμμετεχόντων εμφάνιζε μέτρια έως σοβαρή άνοια, ενώ 60 άτομα λάμβαναν φάρμακα που επιδεινώνουν το RLS. Η συνολική βαθμολογία στο BIT-RL ήταν κατά μέσο όρο 11,83, με 3,20 βαθμούς στους κλινικούς δείκτες και 8,63 στους σύνθετους συμπεριφορικούς δείκτες. Ο μέσος συνολικός ύπνος των συμμετεχόντων ήταν 5,72 ώρες (343,29 λεπτά), ενώ οι ηλικιωμένοι με AD και RLS παρέμεναν ξύπνιοι περίπου 2,75 ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η μέση βαθμολογία για τις συμπεριφορές ανησυχίας ήταν 8,29, με τις περισσότερες να εκδηλώνονται μεταξύ 5:00-10:00 μ.μ. σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα 10:00 μ.μ.–3:00 π.μ. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα στατιστικά μοντέλα έδειξαν ότι η συνολική διάρκεια ύπνου και το ποσοστό ύπνου (TS%) σχετίζονται με τη νυχτερινή ανησυχία. Συγκεκριμένα, λιγότερος ύπνος και χαμηλότερο TS% συνδέθηκαν με αυξημένη νυχτερινή ανησυχία στους ηλικιωμένους με AD και RLS. Οι ερευνητές προτείνουν στους κλινικούς να λαμβάνουν υπόψη τη νυχτερινή ανησυχία ως πιθανή εκδήλωση του RLS και να χρησιμοποιούν το BIT-RL για την αξιολόγησή του. Επιπλέον, η αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου και η αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν το RLS ενδέχεται να μειώσουν τις συμπεριφορές νυχτερινής ανησυχίας, να βελτιώσουν την ποιότητα του ύπνου και να ενισχύσουν τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών (Richards et al., 2021).

Δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να προτείνουν συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Οι φαρμακευτικές αγωγές που χορηγούνται βασίζονται κυρίως στις καθιερωμένες θεραπείες για το τυπικό RLS, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους στον πληθυσμό με AD.

Συζήτηση

Οι μελέτες δείχνουν ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (MS) συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Italian REMS Study Group et al., 2008; Monschein et al., 2021). Παράγοντες όπως η μεγαλύτερη σωματική αναπηρία και η παρουσία βλαβών στον νωτιαίο μυελό, όπως απεικονίζονται στη μαγνητική τομογραφία (MRI), θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη RLS σε ασθενείς με MS (Monschein et al., 2021). Επιπλέον, η εμφάνιση του RLS σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία και μακρύτερη διάρκεια της νόσου (Italian REMS Study Group et al., 2008). Το RLS συνδέεται στενά με διαταραχές ύπνου, όπως η αϋπνία και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, αλλά και με πιθανή έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με MS και RLS εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά διαταραχών ύπνου και υπνηλίας (Monschein et al., 2021). Μάλιστα, η αυξημένη βαρύτητα του RLS μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και διαταραχές μνήμης στους ασθενείς με MS (Cederberg et al., 2022). Επιπλέον, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων (PLM), που συχνά συνυπάρχουν με το RLS, προκαλούν επιπλέον διαταραχές στον ύπνο (Levy et al., 2018). Η χαμηλής έντασης σωματική δραστηριότητα και τα χαρακτηριστικά της καθιστικής συμπεριφοράς μπορεί να επηρεάζουν τη βαρύτητα του RLS σε άτομα με ήπια συμπτωματολογία MS (Cederberg et al., 2019). Ωστόσο, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη φυσική δραστηριότητα ή στην καθιστική συμπεριφορά μεταξύ των ατόμων με MS που είχαν RLS και αυτών που δεν εμφάνιζαν το σύνδρομο (Cederberg et al., 2019). Όσον αφορά τη θεραπεία, η πραμιπεξόλη αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής στη διαχείριση των PLM (Levy et al., 2018), ενώ η θεραπεία με τροποποιητικούς παράγοντες της νόσου (DMT) δεν φάνηκε να επηρεάζει την εμφάνιση του RLS, την ημερήσια υπνηλία ή την ποιότητα του ύπνου (Monschein et al., 2021). Αντίθετα, η βακλοφαίνη δεν φάνηκε να έχει θεραπευτικό όφελος (Levy et al., 2018). Στη νόσο Alzheimer, το RLS φαίνεται να συμβάλλει στη νυχτερινή ανησυχία και τις διαταραχές ύπνου των ασθενών. Μειωμένη διάρκεια ύπνου και χαμηλότερο ποσοστό συνολικού ύπνου έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νυχτερινή ανησυχία (Richards et al., 2021). Η γκαμπαπεντίνη ενακαρβίλη (GEN) ενδέχεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση της νυχτερινής ανησυχίας και τη βελτίωση του ύπνου (Richards et al., 2020), αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου και η αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν το RLS μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση των συμπτωμάτων (Richards et al.,

2021). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για συγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις του RLS σε ασθενείς με AD, με τις φαρμακευτικές αγωγές να βασίζονται κυρίως στις καθιερωμένες θεραπείες για το τυπικό RLS.

Συνολικά, οι μελέτες υπογραμμίζουν ότι το RLS αποτελεί μια σημαντική συννοσηρότητα τόσο σε ασθενείς με MS όσο και με AD, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική διαχείριση του RLS είναι κρίσιμες για τη βελτίωση του ύπνου, της γνωστικής λειτουργίας και της συνολικής ευεξίας αυτών των ασθενών. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να κατανοηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί του RLS σε αυτούς τους πληθυσμούς και να αναπτυχθούν πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Βιβλιογραφία

Βιβλία

Williamson Peggie, Kristen Abt, John Alvarez, Nicki Anderson, Lisa Blum, Karrie L.Hamstra-Wright, William E. Harrell, Sarah Harrison, Michael R. Kushnick, James J.Laskin, Gail Sas, Christine B. Stopka, Carena Winters-Hart, 2016, Θεραπευτική Άσκηση για Ειδικούς Πληθυσμούς, Μετάφραση Επιμέλεια από τα αγγλικά από Ελένη Β. Καπρέλη, Ευδοκία Α. Μπίλλη Εκδόσεις: Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις

Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2024). Alzheimer Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Mansur, A., Castillo, P. R., Rocha Cabrero, F., & Bokhari, S. R. A. (2023). Restless Legs Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing

Italian REMS Study Group, Manconi, M., Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Bonanni, E., Iudice, A., Murri, L., Gigli, G. L., Fratticci, L., Merlino, G., Terzano, G., Granella, F., Parrino, L., Silvestri, R., Aricò, I., Dattola, V., Russo, G., Luongo, C., Cicolin, A., Tribolo, A., ... Londrillo, F. (2008). Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*, 31(7), 944–952.

Αρθρα

Allen, R. P., Picchietti, D. L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W. G., Walters, A. S., Winkelman, J. W., Zucconi, M., Ferri, R., Trenkwalder, C., Lee, H. B., & International Restless Legs Syndrome Study Group (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine*, 15(8), 860–873. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>

Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., Montplaisi, J., Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health, & International Restless Legs Syndrome Study Group (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep medicine*, 4(2), 101–119. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00010-8)

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Seminars in neurology*, 36(2), 103–114. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693>

Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., Nance, M., Ross, C. A., Scahill, R. I., Wetzel, R., Wild, E. J., & Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15005. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>

Birks J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1), CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

Callegari, I., Derfuss, T., & Galli, E. (2021). Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 50(2), 104068. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104068>

Cederberg, K. L. J., Mathison, B., Schuetz, M. L., & Motl, R. W. (2022). Restless Legs Syndrome Severity and Cognitive Function in Adults With Multiple Sclerosis: An Exploratory

Pilot Study. *International journal of MS care*, 24(4), 154–161. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2020-120>

Cederberg, K. L. J., Jeng, B., Sasaki, J. E., Braley, T. J., Walters, A. S., & Motl, R. W. (2019). Physical activity, sedentary behavior, and restless legs syndrome in persons with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 407, 116531. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116531>

Chahine, L. M., & Chemali, Z. N. (2006). Restless legs syndrome: a review. *CNS spectrums*, 11(7), 511–520. <https://doi.org/10.1017/s1092852900013547>

Cochen De Cock V. (2019). Therapies for Restless Legs in Parkinson's Disease. *Current treatment options in neurology*, 21(11), 56. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0596-8>

Connor, J. R., Patton, S. M., Oexle, K., & Allen, R. P. (2017). Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep medicine*, 31, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.028>

DasGupta, R., & Fowler, C. J. (2003). Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs*, 63(2), 153–166. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363020-00003>

Ekbom, K., & Ulfberg, J. (2009). Restless legs syndrome. *Journal of internal medicine*, 266(5), 419–431. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02159.x>

Faissner, S., Plemel, J. R., Gold, R., & Yong, V. W. (2019). Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nature reviews. Drug discovery*, 18(12), 905–922. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0035-2>

Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>

Giri, P. M., Banerjee, A., Ghosal, A., & Layek, B. (2024). Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders: Current Knowledge and Therapeutic Implications. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3995. <https://doi.org/10.3390/ijms25073995>

Gothi, D., Kumar, R., Anand, S., Patro, M., Malhotra, N., & Vaidya, S. (2023). A study on the prevalence of RLS in OSA and the consequences of co-occurrence. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 40(4), 321–326. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_28_23

Gossard, T. R., Trotti, L. M., Videnovic, A., & St Louis, E. K. (2021). Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(1), 140–155. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01019-4>

Hart, F. M., & Bainbridge, J. (2016). Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 22(6 Suppl), s159–s170.

Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Klingelschmitt, G., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Chin, P., Mairon, N., Garren, H., ... OPERA I and OPERA II Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 376(3), 221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>

Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>

Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>

Latapi, P., & Malkani, R. (2019). Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(8), 54. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0965-4>

Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R., & Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 300(9), 1027–1037. <https://doi.org/10.1001/jama.300.9.1027>

Lebrato Hernández, L., Prieto León, M., Cerdá Fuentes, N. A., Uclés Sánchez, A. J., Casado Chocán, J. L., & Díaz Sánchez, M. (2022). Restless legs syndrome in patients with multiple sclerosis: evaluation of risk factors and clinical impact. *Síndrome de piernas inquietas en esclerosis múltiple: evaluación de factores de riesgo y repercusión clínica. Neurología*, 37(2), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.010>

Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 67(6), 824–830. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>

Levy, J., Hartley, S., Mauruc-Soubirac, E., Leotard, A., Lofaso, F., Quera-Salva, M. A., & Bensmail, D. (2018). Spasticity or periodic limb movements?. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 54(5), 698–704. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04886-9>

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

Lv, Q., Wang, X., Asakawa, T., & Wang, X. P. (2021). Pharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. *Current neuropharmacology*, 19(3), 372–382. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666201230150127>

Martínez-Cáceres, E. M., Barrau, M. A., Brieva, L., Espejo, C., Barberà, N., & Montalban, X. (2002). Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clinical and experimental immunology*, 127(1), 165–171. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01725.x>

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis

of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

Memon, M. D., Faiz, S., Zaveri, M. P., Perry, J. C., Schuetz, T. M., & Cancarevic, I. (2020). Unraveling the Mysteries of Restless Leg Syndrome. *Cureus*, 12(10), e10951. <https://doi.org/10.7759/cureus.10951>

Monschein, T., Schestak, C., Schillerwein-Kral, C., Leutmezer, F., Berger, T., Bsteh, G., & Seidel, S. (2021). Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: Risk factors and effect on sleep quality - a case-control study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 51, 102916. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102916>

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>

Ohayon, M. M., O'Hara, R., & Vitiello, M. V. (2012). Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep medicine reviews*, 16(4), 283–295. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.05.002>

Ogbonmide, T., Rathore, R., Rangrej, S. B., Hutchinson, S., Lewis, M., Ojilere, S., Carvalho, V., & Kelly, I. (2023). Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). *Cureus*, 15(3), e36197. <https://doi.org/10.7759/cureus.36197>

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>

Prusiner S. B. (1998). Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(23), 13363–13383. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>

Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Neurodegeneration: what is it and where are we?. *The Journal of clinical investigation*, 111(1), 3–10. <https://doi.org/10.1172/JCI17522>

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 362(4), 329–344. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>

Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H. J., & Memantine Study Group (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 348(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>

Richards, K. C., Allen, R. P., Morrison, J., Fry, L., Kovach, C. R., Rangel, A., Loera, A., Wang, Y., Hanlon, A. L., Lozano, A. J., & Bliwise, D. L. (2021). Nighttime Agitation in Persons with Dementia as a Manifestation of Restless Legs Syndrome. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(7), 1410–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.11.026>

Richards, K., Morrison, J., Wang, Y. Y., Rangel, A., Loera, A., Hanlon, A., Lozano, A., Kovach, C., Gooneratne, N., Fry, L., & Allen, R. (2020). Nighttime Agitation and Restless Legs Syndrome in Persons With Alzheimer's Disease: Study Protocol for a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial (NightRest). *Research in gerontological nursing*, 13(6), 280–288. <https://doi.org/10.3928/19404921-20200918-01>

Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., Langbehn, D. R., Long, J. D., Warner, J. H., Scahill, R. I., Leavitt, B. R., Stout, J. C., Paulsen, J. S., Reilmann, R., Unschuld, P. G., Wexler, A., Margolis, R. L., & Tabrizi, S. J. (2014). Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature reviews. Neurology*, 10(4), 204–216. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24>

Sawcer, S., Franklin, R. J., & Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet. Neurology*, 13(7), 700–709. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Selkoe D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*, 81(2), 741–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>

Silber, M. H., Buchfuhrer, M. J., Earley, C. J., Koo, B. B., Manconi, M., Winkelman, J. W., & Scientific and Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation (2021). The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clinic proceedings*, 96(7), 1921–1937. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.026>

Simon, N. G., Huynh, W., Vucic, S., Talbot, K., & Kiernan, M. C. (2015). Motor neuron disease: current management and future prospects. *Internal medicine journal*, 45(10), 1005–1013. <https://doi.org/10.1111/imj.12874>

Stahl, F., Evert, B. O., Han, X., et al. (2024). Spinocerebellar Ataxia Type 3 Pathophysiology—Implications for Translational Research and Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3984. <https://doi.org/10.3390/ijms25073984>

Stubbs, P. H., & Walters, A. S. (2020). Tools for the Assessment of Pediatric Restless Legs Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00356>

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

Tobore, T. O. (2021). Oxidative/nitroxidative stress and multiple sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(3), 506–514. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01672-y>

Trapp, B. D., & Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?. *Annual review of neuroscience*, 31, 247–269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>

Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoëke, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(4), 357–367. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)

Vlasie, A., Trifu, S. C., Lupuleac, C., Kohn, B., & Cristea, M. B. (2022). Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 23(2), 185. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11108>

Walker F. O. (2007). Huntington's disease. *Lancet (London, England)*, 369(9557), 218–228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)

Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD005562. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2>

Zeng, P., Wang, T., Zhang, L., & Guo, F. (2023). Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Frontiers in neurology*, 14, 1160112. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1160112>