



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***Η νευροψυχολογία της Προϊούσας
Υπερπυρηνικής Παράλυσης: Μια
Βιβλιογραφική Ανασκόπηση***

Μαρία Ελένη Μητρέ

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

Λάρισα, Σεπτέμβριος, 2024



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



**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

POSTGRADUATE THESIS

The Neuropsychology of Progressive Supranuclear Palsy: A Literature Review

Maria Eleni Mitre

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

Larissa, September, 2024

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

Υπογραφή: *Μαρία Ελένη Μητρέ*

MARIA ELENH MHTPE

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Παναγιώτης Πατρικέλης, Επίκουρος Καθηγητής Νευροψυχολογίας

Τμηση Ψυχολογίας ΑΠΘ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Παναγιώτης Πατρικέλης - (Επιβλέπων),
2. Καραπέτσας Ανάργυρος
3. Χριστοδούλου Νικολαος

Αναπληρωματικό μέλος:

Καραπέτσας Ανάργυρος

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The Neuropsychology of Progressive Supranuclear Palsy: A Literature Review

Περίληψη

Η Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (PSP) είναι μια σπάνια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από κινητικά, γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα. Η PSP εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, δυσκολία στη διάγνωση και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Τα νευροψυχολογικά συμπτώματα δεν έχουν διερευνηθεί αρκετά, ωστόσο έχουν τεράστιο αντίκτυπο στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους. Ευρύτερη διερεύνηση αυτών θα συνεισέφερε στην καλύτερη κατανόηση της ασθένειας και της εξέλιξής της, στην ακριβέστερη διάγνωση και στην καλύτερη κλινική αντιμετώπιση. Η παρούσα ανασκόπηση συνθέτει ευρήματα των τελευταίων έξι χρόνων που αναδεικνύουν την επιδείνωση των μετωπιαίων λειτουργιών και τον αντίκτυπό της στην καθημερινή διαβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα βασικά νευροψυχολογικά ελλείμματα που προκύπτουν, λαμβάνοντας υπόψη τους διάφορους φαινοτύπους της PSP, είναι επιτελική και οπτικοχωρική δυσλειτουργία, προβλήματα στην προσοχή, τη μνήμη και την κοινωνική νόηση, απάθεια, κατάθλιψη και παρορμητικότητα. Παράλληλα, οι μέθοδοι νευροτροποποίησης, όπως η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS) και η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS), φαίνεται να είναι υποσχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση της γνωστικής έκπτωσης των ασθενών με PSP. Αν και οι μελέτες αυτές βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο, τα προκαταρκτικά στοιχεία υποδηλώνουν πιθανά οφέλη στη βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας και της γλώσσας. Τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης υπογραμμίζουν την ανάγκη εύρεσης τεστ ειδικών για τα ελλείμματα της PSP και εντοπισμού νευροψυχολογικών δεικτών που θα συνεισφέρουν στην ακριβέστερη διαφοροδιάγνωση, πρόγνωση, και στην υιοθέτηση στοχευμένων στρατηγικών παρέμβασης.

Λέξεις κλειδιά: Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση, γνωστικές λειτουργίες, νευροψυχιατρικά-συμπεριφορικά συμπτώματα, νευροτροποποίηση

Abstract

Progressive Supranuclear Palsy (PSP) is a rare neurodegenerative disorder characterised by motor, cognitive and behavioural symptoms. PSP presents with high heterogeneity, difficulty in diagnosis and limited treatment options. The neuropsychological symptoms have not been well explored, yet they have a huge impact on the functioning and quality of life of patients and their caregivers. A wider exploration of these would contribute to a better understanding of the disease and its progression, more accurate diagnosis and better clinical management. This review summarises findings from the last six years that highlight the deterioration of frontal functions and its impact on patients' daily living and quality of life. The main neuropsychological deficits that emerge, taking into account the different phenotypes of PSP, are executive and visuospatial dysfunction, problems in attention, memory and social cognition, apathy, depression and impulsivity. At the same time, neuromodulation methods, such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), appear to be promising therapeutic interventions for the management of cognitive decline in patients with PSP. Although these studies are at an early stage, preliminary evidence suggests potential benefits in improving executive function and language. The results of this review highlight the need to find tests specific to PSP deficits and identify neuropsychological markers that will contribute to more accurate differential diagnosis, prognosis, and targeted intervention strategies.

Keywords: Progressive Supranuclear Palsy, cognitive functions, neuropsychiatric-behavioural symptoms, neuromodulation

Πίνακας περιεχομένων

1. Εισαγωγή.....	1
1.1 Επιδημιολογία.....	1
1.2 Παθοφυσιολογία.....	2
1.3 Κλινικοί φαινότυποι και διαγνωστικά κριτήρια.....	2
1.4 Μη κινητικά συμπτώματα της PSP.....	3
1.4.1 Γνωστικά συμπτώματα.....	4
1.4.2 Προβλήματα στο λόγο.....	4
1.4.3 Συμπεριφορικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	4
1.4.4 Διαταραχές του ύπνου.....	5
1.4.5 Άλλα μη κινητικά συμπτώματα.....	5
1.5 Παρούσες θεραπευτικές παρεμβάσεις	5
1.5.1 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα κινητικά συμπτώματα.....	6
1.5.2 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα.....	6
1.6 Στόχοι.....	7
2. Μεθοδολογία.....	8
3. Αποτελέσματα.....	9
3.1 Γνωστική λειτουργία στην Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση.....	9
3.1.1 Επιτελικές δυσλειτουργίες, προσοχή, μνήμη.....	9
3.1.2 Οπτικοχωρικές λειτουργίες.....	13
3.1.3 Κοινωνική νόηση.....	13
3.2 Συμπεριφορικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	14
3.3 Νευροτροποποίηση.....	16
4. Ποιότητα ζωής.....	17
4.1 Γνωστική έκπτωση και ποιότητα ζωής.....	17
5. Συζήτηση.....	19

1. Εισαγωγή

Η Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy - PSP) είναι μια σπάνια νευροεκφυλιστική νόσος, εμφανίζει προοδευτική καταστροφή των κυττάρων του νευρικού συστήματος και οφείλεται στην προβληματική εναπόθεση της πρωτεΐνης tau στον εγκέφαλο. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1964 από τους Steele, Richardson και Olszewski (1964) ως μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από απώλεια νευρικών κυττάρων στη μέλαινα ουσία, με εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας, των βασικών γαγγλίων και του στελέχους.

Στην αρχική της εμφάνιση, η κλινική εικόνα μοιάζει με αυτή του Πάρκινσον, το οποίο συχνά μπορεί να αποτελέσει την πρώτη διάγνωση. Μάλιστα υπολογίζεται ότι η σωστή διάγνωση έρχεται ύστερα από περίπου τέσσερα χρόνια απ' την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων (Coyle-Gilchrist et al., 2016). Σε αντίθεση με το Πάρκινσον, η PSP εξελίσσεται γρήγορα και ανταποκρίνεται λίγο έως καθόλου στην ντοπαμινεργική θεραπεία, ενώ παρουσιάζει εντονότερα προβλήματα ισορροπίας, περισσότερες πτώσεις και εντονότερα νευροψυχολογικά συμπτώματα (Höglinger et al., 2017).

1.1 Επιδημιολογία

Είναι η πιο συχνή μορφή άτυπου παρκινσονισμού, με επιπολασμό 6,5/100.000 (Schrag, Ben-Shlomo & Quinn, 1999). Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 63 έτη, είναι κατά βάση σποραδική νόσος, σπανίως εμφανίζεται πριν τα 45 έτη, και το ποσοστό επιβίωσης υπολογίζεται στα 6-7 έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (Golbe, Davis, Schoenberg & Duvoisin, 1988). Η πάθηση από μόνη της δεν είναι θανατηφόρα, ωστόσο η επιδείνωση των συμπτωμάτων και οι επιπλοκές αυτών (π.χ. πνευμονία, πνιγμός, πτώσεις) είναι οι λόγοι που συνήθως οδηγούν στο θάνατο των πασχόντων (Höglinger et al., 2017).

Δεν έχει προσδιοριστεί μια συγκεκριμένη αιτία για την εμφάνιση της PSP, ωστόσο έχει συσχετιστεί με ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε φυτοφάρμακα και μέταλλα (Litvan et al., 2016) και με πιθανές μεταλλάξεις στο γονίδιο MAPT που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη tau (Höglinger et al., 2011). Ορισμένες έρευνες υποστηρίζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στον ανδρικό πληθυσμό (Baldereschi et al., 2000; Mahale et al., 2021), ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να το επιβεβαιώνουν. Γεωγραφικά η PSP δε φαίνεται να κυριαρχεί σε συγκεκριμένες περιοχές ή πληθυσμούς (Höglinger et al., 2017).

1.2 Παθοφυσιολογία

Τα βιοπαθολογικά ευρήματα στην PSP φανερώνουν νευρωνική δυσλειτουργία, απώλεια νευρώνων και παθολογίες που σχετίζονται με την πρωτεΐνη tau. Στους νευρώνες και τα κύτταρα της γλοίας η υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau σχηματίζει νευροϊνιδιακά συσσωματώματα και αστροκυτταρικές πλάκες με παθολογία tau, που εναποτίθενται στο νεοφλοιό, τα βασικά γάγγλια, το μεσεγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και τη γέφυρα, που είναι και οι περιοχές όπου εμφανίζεται ατροφία στην PSP (Daniel, Bruin & Lees, 1999). Ένα χαρακτηριστικό σημάδι σοβαρής ατροφίας του μεσεγκεφάλου είναι το απεικονιστικό σημείο *humming-bird sign* (Kato, Arai & Hattori, 2003), το οποίο θεωρείται διαγνωστικά χρήσιμο για τη διάκριση της PSP από το Πάρκινσον και την Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (MSA) (Kim et al., 2015). Σε πιο προχωρημένα στάδια της ασθένειας μπορεί να εμφανιστεί ατροφία και στον μετωπο-κροταφικό λοβό (Sakurai et al., 2017), όπου εμφανίζονται εντονότερα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα.

Επηρεασμένα είναι και τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, όπως το ντοπανιμεργικό, το χολινεργικό σύστημα και το γλουταμινεργικό σύστημα (Ruberg et al., 1985). Επιπλέον, ασθενείς με PSP τείνουν να εμφανίζουν υπομεταβολισμό στο μετωπιαίο λοβό, το μεσεγκέφαλο, το θάλαμο και τα βασικά γάγγλια (Zalewski et al., 2014).

Συνολικά στην PSP, υπάρχει σχετική ετερογένεια ως προς το πού εντοπίζεται η απώλεια νευρώνων και οι σχετικές με την πρωτεΐνη tau παθολογίες. Συνεπώς τα συμπτώματα, άρα και οι κλινικοί φαινότυποι, εξαρτώνται από το ποιες περιοχές προσβάλλονται και σε ποιο βαθμό (Respondek, Levin & Höglinger, 2018).

1.3 Κλινικοί φαινότυποι και διαγνωστικά κριτήρια

Η PSP εμφανίζει διάφορους κλινικούς φαινοτύπους, με συχνότερο το Richardson's Syndrome (PSP-RS), που παρουσιάζει σοβαρότερη συμπτωματολογία και χειρότερη πρόγνωση. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν έντονη αστάθεια με συχνές πτώσεις (κυρίως προς τα πίσω), παρκινσονισμό (βραδυκίνησία, μυϊκή δυσκαμψία, διαταραχές βάδισης) διαταραχή της κάθετης κίνησης των οφθαλμών (υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία) και γνωστική δυσλειτουργία. Μπορεί ακόμα να εμφανιστούν διαταραχές στη συμπεριφορά, δυσφαγία και δυσαρθρία (Bower et al., 1999).

Άλλοι φαινότυποι συμπεριλαμβάνουν την *PSP with predominant parkinsonism* (PSP-P), χαρακτηριζόμενη από βραδυκίνησία, δυσκαμψία και τρόμο, με αρχικά καλύτερη απόκριση στη λεβοντόπα και πιο αργή επιδείνωση και την *PSP with progressive gait freezing* (PSP-PGF), με βασικό χαρακτηριστικό τις διαταραχές στη βάδιση. Ακόμα ένας φαινότυπος με έντονα κινητικά

συμπτώματα είναι ο PSP με φλοιοβασικό σύνδρομο (PSP-Corticobasal Syndrome, PSP-CBS), που παρουσιάζει ασύμμετρα κινητικά συμπτώματα, με χαρακτηριστική απραξία, δυστονία, δυσκαμψία, μυόκλονο, το φαινόμενο του «ξένου μέλους», αλλά και έντονα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα. Φαινότυποι με εντονότερη φλοιώδη εμπλοκή είναι η *PSP-speech and language disorder* (PSP-SL) με έντονες διαταραχές του λόγου και η *PSP frontal presentation* (PSP-F), μετωπιαία φαινότυπος που μοιάζει με τη συμπεριφορική μορφή της μετωποκροταφικής άνοιας (bvFTD) και παρουσιάζει γνωστικές διαταραχές και διαταραχές στην προσωπικότητα πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων (Williams & Lees, 2009).

Συνολικά, τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια όπως έχουν οριστεί από την Movement Disorder Society αφορούν τέσσερις τομείς: διαταραχές στην οφθαλμοκινητικότητα, διαταραχές της ισορροπίας, δυσκαμψία και γνωστική δυσλειτουργία. Αντίστοιχα, κάθε τομέας περιλαμβάνει τρία επίπεδα γνωρισμάτων ανάλογα με το πόσο ειδικά είναι για τη διάγνωση (1. probable, 2. possible, 3. suggestive) (Ali et al., 2019). Ωστόσο, η βέβαιη διάγνωση μπορεί να επέλθει μόνο έπειτα από νεκροτομή.

Levels of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia"	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

1.4 Μη κινητικά συμπτώματα της PSP

Τα κινητικά συμπτώματα της PSP είναι αυτά που συνήθως κυριαρχούν τόσο στη διαδικασία της κλινικής διάγνωσης όσο και στην αναπαράσταση αυτής ως παθολογία. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σημαντικά μη κινητικά συμπτώματα, τα οποία επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των πασχόντων και των φροντιστών τους, αλλά και τους δείκτες θνησιμότητας (Chaithra et al., 2020). Τέτοια μπορεί να είναι οι γνωστικές δυσκολίες (Santangelo et al., 2018), οι διαταραχές στη διάθεση (Almeida et al., 2017),

γαστρεντερικά και ουρολογικά προβλήματα (Hu et al., 2023), γλωσσικές δυσκολίες και διαταραχές ύπνου (Munhoz & Teive, 2014).

Σε σχέση με άλλα παρκινσονικά σύνδρομα, όπως το Πάρκινσον, στην PSP τα μη κινητικά συμπτώματα δεν έχουν λάβει αντίστοιχη προσοχή, αν και ο εντοπισμός και η καλύτερη περιγραφή αυτών θα μπορούσε να βοηθήσει ουσιαστικά στη διαφοροδιάγνωση (Munhoz & Teive, 2014), ιδιαίτερα στα πρώτα χρόνια της ασθένειας όπου δύναται να υπάρχει επικάλυψη κινητικών συμπτωμάτων μεταξύ των παρκινσονικών συνδρόμων (Santangelo et al., 2018).

1.4.1 Γνωστικά συμπτώματα

Η γνωστική έκπτωση είναι βασικό γνώρισμα στην PSP, που μπορεί να εμφανιστεί έως και τρία χρόνια νωρίτερα από τη διάγνωση (Street et al., 2022). Οι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη δυσκολία στο κομμάτι των επιτελικών λειτουργιών, παρουσιάζουν προβλήματα στην προσοχή, τη μνήμη, τη γλώσσα και τις οπτικοχωρικές ικανότητες. Στην πορεία της εκφύλισης τα γνωστικά προβλήματα τείνουν να χειροτερεύουν, μπορεί να εξελιχθούν σε ήπια γνωστική διαταραχή ή άνοια, κάνοντας όλο και πιο δύσκολη τη διαχείριση και τη ζωή των πασχόντων και των φροντιστών τους (Ananthavarathan et al., 2023).

1.4.2 Προβλήματα στο λόγο

Συχνά συναντάμε γλωσσικά προβλήματα και διαταραχές του λόγου ανάμεσα σε ασθενείς με PSP. Η απραξία λόγου και η μη ρέουσα πρωτοπαθής προοδευτική αφασία είναι χαρακτηριστικές του φαινοτύπου PSP-SL. Τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν άμεσα τη δυνατότητα επικοινωνίας, κάνοντας έντονο το αίσθημα της ματαιώσης κι οδηγώντας το υποκείμενο σε κοινωνική απομόνωση (Peterson, Patterson, & Rowe, 2019). Συνεπώς, είναι σημαντικό η γλωσσική αξιολόγηση και διαχείριση να είναι μέρος της κλινικής αντιμετώπισης της ασθένειας.

1.4.3 Συμπεριφορικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Το πιο συχνά αναφερόμενο νευροψυχιατρικό σύμπτωμα στην PSP είναι η απάθεια, η έλλειψη κινήτρου. Σε μικρότερο βαθμό εμφανίζεται κατάθλιψη και αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως ευερεθιστότητα και παρορμητικότητα. Τόσο αυτά όσο και τα γνωστικά συμπτώματα πιθανώς τα εξηγεί η εκφύλιση περιοχών που σχετίζονται με αυτές τις λειτουργίες, όπως οι έσω μετωπιαίες κι ο νησιωτικός φλοιός (Stanton et al., 2013).

Ακόμα, η βιβλιογραφία αναφέρει προβλήματα αντίληψης και ψευδαισθήσεις, που όμως εμφανίζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό πασχόντων (Ananthavarathan et al., 2023). Συνολικά, για τις διαταραχές διάθεσης οι ασθενείς συνήθως δε λαμβάνουν την κατάλληλη διάγνωση ή/και θεραπεία, γεγονός που δυσκολεύει ακόμα περισσότερο τη διαβίωση των εμπλεκόμενων, ασθενών και φροντιστών.

1.4.4 Διαταραχές του ύπνου

Μια πρόσφατη μελέτη κοορτής ανέδειξε την αίσθηση κούρασης κι έλλειψης ενέργειας, την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, τη δυσκολία να κοιμηθούν ή να μείνουν ξύπνιοι και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless Leg Syndrome) ως τα βασικά σχετιζόμενα με τον ύπνο συμπτώματα, που ασθενείς με PSP παρουσίαζαν (Chaithra et al., 2020).

Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να επιφέρουν αρνητικά αποτελέσματα σε περισσότερα επίπεδα (π.χ. επιδείνωση γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων), γι' αυτό είναι μεγάλης σημασίας να προσεγγίζονται διεπιστημονικά, ώστε να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικά.

1.4.5 Άλλα μη κινητικά συμπτώματα

Αν και έχουν αναφερθεί σε μικρότερο βαθμό, στην PSP εμφανίζονται και προβλήματα σχετιζόμενα με το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Σε μια πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι και η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι ένα συχνό μη κινητικό σύμπτωμα σε ασθενείς με PSP (Chaithra et al., 2020). Επιπλέον, ουρολογικά και γαστρεντερικά συμπτώματα, με προεξέχουσα τη δυσφαγία και είναι αυτά που συναντώνται συχνότερα. Συγκεκριμένα, η δυσφαγία είναι βασικός παράγοντας στην εμφάνιση πνευμονίας από εισρόφιση, που με της σειρά της είναι η συνηθέστερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με PSP. Η διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων είναι μεγάλης σημασίας για την ασφάλεια και την ανακούφιση των ασθενών.

Συνολικά, τα μη κινητικά συμπτώματα είναι πολύ συχνά στην PSP και επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα των ασθενών. Είναι λοιπόν απαραίτητο να διερευνηθούν επαρκώς ώστε να αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

1.5 Παρούσες θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η PSP αποτελεί μια σοβαρή νευροεκφυλιστική ασθένεια που παρουσιάζει πολλά κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα, μεταξύ αυτών και σειρά γνωστικών και συμπεριφορικών-ψυχιατρικών δυσκολιών. Οι παρούσες θεραπευτικές επιλογές για την PSP είναι περιορισμένες και εστιάζουν στη συμπτωματική ανακούφιση και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων.

1.5.1 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα κινητικά συμπτώματα

Η βασικότερη φαρμακολογική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων είναι η χορήγηση λεβοντόπα. Ωστόσο, σε αντίθεση με το Πάρκινσον, η αποτελεσματικότητά της στην PSP είναι περιορισμένη. Δεν απαντούν το ίδιο θετικά όλοι οι ασθενείς, και όταν υπάρχουν οφέλη συνήθως φθίνουν καθώς η νόσος εξελίσσεται. Ακόμα, χορηγείται αμανταδίνη για τη βελτίωση της βάδισης και της δυστονίας. Τέλος, οι ενέσεις βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να χορηγηθούν για την ανακούφιση της δυστονίας και του βλεφαρόσπασμου (VandeVrede et al., 2020).

Μεταξύ των μη φαρμακολογικών επιλογών για την αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων συναντάμε τη φυσικοθεραπεία, που συμβάλλει στην καλύτερη διατήρηση της ισορροπίας, της διατήρησης της κίνησης και της αποφυγής των πτώσεων, όπως και η φυσική άσκηση. Η εργοθεραπεία συμβάλλει τόσο στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων, όσο και στη μορφοποίηση του σπιτιού ώστε να εξυπηρετεί τις ανάγκες του πάσχοντα, εξασφαλίζοντας ασφάλεια κι ενισχύοντας τη λειτουργικότητά του. Τέλος, η λογοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της δυσφαγίας και των δυσκολιών στην επικοινωνία (VandeVrede et al., 2020).

1.5.2 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα

Τα γνωστικά συμπτώματα στην PSP, αντιμετωπίζονται φαρμακολογικά με χορήγηση ριβαστιγμίνης, ενός αναστολέα χολινεστεράσης ιδιαίτερα δημοφιλή και στη θεραπεία για το Άλτσχάιμερ, που στοχεύει στην PSP στη διαχείριση της επιτελικής δυσλειτουργίας και των δυσκολιών στην προσοχή. Οι έρευνες παρουσιάζουν συντηρητικά θετικά αποτελέσματα σε ορισμένους ασθενείς (Dunning, Decourt, & Zawia, 2024). Αντικαταθλιπτική αγωγή χορηγείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους εμφανίζοντας καλά αποτελέσματα, ενώ άτυπα αντιψυχωσικά τείνουν να χρησιμοποιούνται όταν υπάρχουν έντονα συμπεριφορικά συμπτώματα, ωστόσο είναι σημαντικό να γίνεται προσεκτική χρήση λόγω των πιθανών παρενεργειών (Currens & Pantelya, 2024).

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην PSP. Προγράμματα γνωστικής ενδυνάμωσης που εστιάζουν στην ενίσχυση των επιτελικών λειτουργιών και της προσοχής, τα επικρατέστερα γνωστικά συμπτώματα της ασθένειας, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών, αλλά και της λειτουργικότητάς τους. Τελευταία, έχει δοθεί έμφαση ερευνητικά στη χρήση ηλεκτρικής διέγερσης, κυρίως διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (Transcranial Magnetic Stimulation) για την αντιμετώπιση των γνωστικών συμπτωμάτων, στοχεύοντας στην ενίσχυση της νευροπλαστικότητας και της καλύτερης επικοινωνίας μεταξύ των νευρωνικών δικτύων. Παρουσιάζει σχετικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο υπάρχει ακόμα ανάγκη διερεύνησης και προσδιορισμού του κατάλληλου θεραπευτικού πρωτοκόλλου, για να μπορέσει να εφαρμοστεί σε μεγαλύτερου εύρους κλινικές δοκιμές και να αναπαραχθούν τα θετικά αποτελέσματα (Petsani et al., 2021). Η Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία κι άλλες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη διαχείριση της κατάθλιψης, του άγχους κι άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PSP (VandeVrede et al., 2020). Επιπλέον, ομάδες υποστήριξης και συμβουλευτικής μπορεί να βοηθήσουν σημαντικά τους ασθενείς αλλά και τους φροντιστές, προσφέροντας ψυχολογική υποστήριξη και στρατηγικές αντιμετώπισης της ασθένειας, βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Η αντιμετώπιση της PSP απαιτεί μια ολιστική, διεπιστημονική προσέγγιση για την καλύτερη αντιμετώπιση όλου του φάσματος των συμπτωμάτων της ασθένειας. Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις που προσφέρουν μια κάποια συμπτωματική ανακούφιση χρειάζεται να πλαισιώνονται και από μη φαρμακολογικές, ώστε να προσεγγίζονται ολιστικά κι εξατομικευμένα οι ανάγκες του κάθε πάσχοντα. Η διεπιστημονική συνεργασία είναι σημαντική όχι μόνο για τη συμπτωματική αντιμετώπιση, αλλά και συνολικά για την καλυτέρευση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους, καλλιεργώντας ένα υποστηρικτικό περιβάλλον που είναι απαραίτητο για την αντιμετώπιση της πολύπλευρης φύσης της PSP.

1.6 Στόχοι

Η απουσία ειδικών βιοδεικτών και νευροαπεικονιστικών δεδομένων για την PSP, πολλά κλινικά γνωρίσματα της PSP χαρακτηριστικά κι άλλων νευροεκφυλιστικών παθήσεων (π.χ. Πάρκινσον, Μετωποκροταφική Άνοια) και η πιθανή μεταβολή αυτών των συμπτωμάτων στην πορεία της ασθένειας, δυσκολεύουν την έγκαιρη και σωστή διάγνωση. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μη συστηματικές, μεθοδικές και ολιστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Για το λόγο αυτό,

είναι σημαντικό να διερευνηθεί και να κατανοηθεί καλύτερα η συμπτωματολογία της πάθησης, η διάκριση των φαινοτύπων της, και να καθιερωθούν ακριβέστερα διαγνωστικά κλινικά κριτήρια.

Τα υπάρχοντα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια αλλά και οι περιορισμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, φαρμακολογικές και μη, εστιάζουν στην κινητικότητα και την οφθαλμοκινητικότητα. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα της PSP και οι θεραπευτικές ανάγκες που προκύπτουν υπερβαίνουν αυτές τις κλινικές εκδηλώσεις και παρεμβάσεις. Είναι ουσιαστικής σημασίας η έρευνα να εστιάσει και στη νευροψυχολογία της PSP, στα γνωστικά και συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα που έχουν τεράστιο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους, αλλά και στην καλύτερη συμμόρφωση με τις υπόλοιπες υποστηρικτικές θεραπείες. Η φύση της ασθένειας κάνει ακόμα πιο επιτακτική αυτή την ανάγκη, αναλογιζόμενοι τη γρήγορη και επιθετική πορεία της.

Εκτός απ'τη σημασία της διερεύνησης της νευροψυχολογίας της PSP από μια πιο ψυχοκοινωνιολογική σκοπιά που φέρνει στο προσκήνιο τον άνθρωπο που πάσχει κι όχι το κλινικό υποκείμενο, έχει άμεσα οφέλη για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στη γνωστική έκπτωση και στις συμπεριφορικές αλλαγές. Ο καθορισμός νευροψυχολογικών δεικτών θα συνεισφέρει στην καλύτερη πρόγνωση, διαφοροδιάγνωση και στην καθιέρωση ολιστικών θεραπευτικών προγραμμάτων, όπου διεπιστημονικές ομάδες προσεγγίζουν τον πάσχοντα και την ασθένεια αποσκοπώντας στην κατανόηση και τη στοχευμένη παρέμβαση σε κάθε πτυχή της. Η ανάγκη αυτή είναι καθολική για την παροχή καλύτερης περίθαλψης σε όλες τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες και την εν γένει αλλαγή νοοτροπίας στο χώρο της υγείας.

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελεί μια προσπάθεια ανασκόπησης της βιβλιογραφίας των τελευταίων χρόνων που αφορά τη νευροψυχολογία της PSP και τη νευροτροποποίηση ως θεραπευτική παρέμβαση, ενώ σύντομη αναφορά γίνεται στον αντίκτυπο των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής των πασχόντων και των φροντιστών τους.

2. Μεθοδολογία

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αποτελεί μια προσπάθεια διερεύνησης και σύνθεσης των ερευνητικών ευρημάτων που αφορούν τη νευροψυχολογία της PSP. Η εργασία στηρίχτηκε σε μία διαδικτυακή έρευνα, όπου επιλέχθηκαν άρθρα δημοσιευμένα τα τελευταία έξι χρόνια, από το 2018 έως και τον Ιούλιο του 2024 και εντοπίζονται στη βάση δεδομένων του PubMed και του Scopus. Δεν εφαρμόστηκαν γλωσσικοί ή γεωγραφικοί περιορισμοί.

Χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα που αφορούσαν κλινικές δοκιμές, τυχαιοποιημένες και μη, μελέτες σειράς και μελέτες περίπτωσης. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης βιβλιογραφικές αναφορές από τα άρθρα, για την περαιτέρω διερεύνηση του θεματικού υλικού, όπως και ο κατάλογος των «παρόμοιων άρθρων» που εμφανίζεται κάτω από το επιλεγμένο άρθρο στο PubMed.

Οι έρευνες ελέγχθηκαν μέσω των περιλήψεών τους και επιλέχθηκαν μόνο εκείνες που περιλάμβαναν ασθενείς με PSP και αφορούσαν τη γνωστική λειτουργία ή/και τα συμπεριφορικά προβλήματα. Δεν χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα για τον αριθμό των συμμετεχόντων. Αρκετές από τις έρευνες περιλάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών με PSP, λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, αλλά και επειδή συνέκριναν διάφορες ασθένειες που βρίσκονται στο φάσμα του παρκινσονισμού. Χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα άρθρα που παρείχαν ελεύθερη πρόσβαση.

Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «Progressive Supranuclear Palsy», «PSP», «Atypical parkinsonism» σε συνδυασμό με «cognition», «cognitive function», «neuropsychology», «behavioural symptoms», «psychiatric symptoms», «dysexecutive syndrome», «non motor symptoms» «depression», «apathy», «impulsivity», «neuromodulation», «tDCS», «TMS».

3. Αποτελέσματα

Η Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (PSP) είναι μια σύνθετη νευροεκφυλιστική διαταραχή που παρουσιάζει σημαντικά κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να συνθέσει τα τρέχοντα ερευνητικά ευρήματα σχετικά με τις νευροψυχολογία της PSP, αναδεικνύοντας τα γνωστικά ελλείμματα και τα συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα που εμφανίζει. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των ερευνητικών μελετών από το 2018 έως και το 2024 που μεταξύ άλλων αφορούν την εκτελεστική λειτουργία, τις οπτικοχωρικές ικανότητες, την κοινωνική νόηση, την προσοχή, αλλά και τις διαταραχές της συμπεριφοράς και της διάθεσης. Τέλος, σύντομη αναφορά γίνεται σε ερευνητικά άρθρα της ίδιας περιόδου που αφορούν τη νευροτροποποίηση. Ο εντοπισμός και περιγραφή αυτών παίζει σημαντικό ρόλο στην κατανόηση του αντικτύπου των μη κινητικών συμπτωμάτων στη ζωή των πασχόντων και παράλληλα στην αποτελεσματικότερη διάγνωση και διαχείριση.

3.1 Γνωστική λειτουργία στην Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση

3.1.1 Επιτελικές δυσλειτουργίες, προσοχή, μνήμη

Όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, η σωστή διάγνωση της PSP τείνει να φθάνει αργά, ενώ τα πρώτα χρόνια οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα όμοια με άλλες παθήσεις γι' αυτό και μπορεί να έχουν λάβει αρχικά μια λάθος διάγνωση. Στην έρευνα των Rainous και συνεργατών (2020) διερευνήθηκαν τα πιθανά συμπτώματα της PSP πριν δοθεί μια επίσημη διάγνωση. Τα αποτελέσματά τους δείχνουν ότι πολλά τόσο κινητικά όσο και μη κινητικά συμπτώματα είναι παρόντα έως και τρία χρόνια πριν από την κλινική διάγνωση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με PSP είχαν εμφανίσει γνωστική δυσλειτουργία, με δυσκολίες στη μνήμη, την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες. Ο εντοπισμός αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να συμβάλλει στο να αναγνωριστούν οι ασθενείς ήδη από τα πρώτα στάδια της ασθένειας.

Οι Street, Whiteside, Rittman και Rowe (2022) σε πληθυσμό που αργότερα διαγνώστηκε με PSP εντόπισαν πιο αργούς χρόνους αντίδρασης, χαμηλότερη ρευστή νοημοσύνη, χειρότερη προοπτική μνήμη, επηρεασμένη ικανότητα ανάκλησης ψηφίων και χαμηλότερη βαθμολογία αυτοαξιολόγησης της υγείας που προέβλεπε τις μειωμένες επιδόσεις στη γνωστική λειτουργία.

Στην προοπτική μελέτη των Bäckström και συνεργατών (2022) ήδη από την αρχή της μελέτης η πλειοψηφία των ασθενών με PSP παρουσίαζαν Ήπια Γνωστική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment-MCI), ενώ εντός δεκατίας η πιθανότητα εμφάνισης άνοιας άγκιζε το 71%. Οι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερα σκορ σε όλες τις γνωστικές λειτουργίες σε σύγκριση με τους υγιείς, ενώ σε σχέση με ασθενείς με Πάρκινσον εμφάνισαν χειρότερες επιδόσεις στη γλώσσα, την προσοχή, την ψυχοκινητική ταχύτητα και τη μνήμη επεισοδίων. Τα ερευνητικά ευρήματα δεν είναι ξεκάθαρα ως προς το αν οι διαταραχές στη μνήμη επεισοδίων οφείλονται σε επιτελική δυσλειτουργία ή σε δυσλειτουργία περιοχών που σχετίζονται με τη μνήμη. Μια πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με PSP παρουσίασε πιθανή συσχέτιση έκπτωσης της μνήμης επεισοδίων με περιοχές του ιπποκάμπου, υποδηλώνοντας ότι αντίστοιχα ελλείμματα μπορεί να μην οφείλονται εξ' ολοκλήρου σε επιτελική δυσλειτουργία (Macedo et al., 2022)

Αν και η μνήμη δεν τείνει να αναφέρεται στις βασικές γνωστικές δυσκολίες στην PSP, ο Vöglein και συνεργάτες (2021) σε μια αναδρομική μελέτη βρήκαν ότι η μνήμη ήταν το δεύτερο συχνότερο κλινικό γνώρισμα, μεταξύ αυτών που εμφανίζονται πρώτα, σε ασθενείς με PSP.

Η PSP παρουσιάζει διάφορους κλινικούς φαινότυπους, οι οποίοι μπορούν να διαφέρουν σημαντικά τόσο στη συμπτωματολογία όσο και στην πρόγνωση. Η έρευνα των Horta-Barba και συνεργατών (2021) διερευνούσε τις διαφορές στο γνωστικό και νευροψυχιατρικό επίπεδο μεταξύ των φαινοτύπων. Ωστόσο, τα αποτελέσματά τους δε φάνηκε να υποστηρίζουν ότι υπάρχουν γνωστικά ή συμπεριφορικά συμπτώματα τα οποία μπορούν να διαφοροποιήσουν με ασφάλεια τους φαινοτύπους. Συνολικά το μεγαλύτερο μέρος του δείγματός τους παρουσίασε επιτελική

δυσλειτουργία και γενικότερα γνωστική έκπτωση στα πρώτα πέντε χρόνια της ασθένειας. Μεγαλύτερα ελλείμματα εμφάνισαν στην επιτελική λειτουργία, την προσοχή και την οπτικοχωρική λειτουργία, ενώ δυσκολίες εντοπίστηκαν και στη μνήμη, τη γλώσσα και την κοινωνική νόηση. Όσον αφορά τους φαινοτύπους, ο PSP-Richardson syndrome (PSP-RS) και ο φαινότυπος με κυρίαρχη διαταραχή λόγου-γλώσσας (PSP-SL) παρουσιάζουν μεγαλύτερα γνωστικά ελλείμματα. Ο PSP-RS εμφάνισε μεγαλύτερη επιτελική δυσλειτουργία και δυσκολίες στη φωνημική και σημασιολογική ευχέρεια σε σχέση με τον φαινότυπο PSP-P με κυρίαρχα τα χαρακτηριστικά του παρκινσονισμού. Μεγαλύτερες δυσκολίες στη μνήμη σε τεστ ελεύθερης ανάκλησης εμφάνισε ο PSP-RS σε σχέση με τον PSP-P και τον PSP-Progressive Gait Freezing (PSP-PGF) που χαρακτηρίζεται από τα «παγώματα» στη βάδιση. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι είναι κατά βάση τα κινητικά συμπτώματα που διαφοροποιούν τους κλινικούς φαινοτύπους στην PSP και όχι τα γνωστικά ή συμπεριφορικά συμπτώματα που είναι παρόμοια.

Η Campagnolo και συνεργάτες (2023) σε μία όμοια έρευνα βρήκαν ότι ο φαινότυπος με κυρίαρχη τη γνωστική δυσλειτουργία (PSP-Cog ή PSP-F) είχε τα χαμηλότερα σκορ στις μπαταρίες που αξιολογούν τη λειτουργικότητα στις καθημερινές δραστηριότητες, στο Mini-Mental State Examination (MMSE), το Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ενώ παρουσίαζαν τα υψηλότερα ποσοστά άνοιας. Αντίθετα ο PSP-P φαινότυπος ήταν αυτός με τα λιγότερο σοβαρά γνωστικά και κινητικά συμπτώματα. Στη συγκεκριμένη έρευνα τα άτομα με φαινοτύπους PSP-Cog και PSP-PGF παρούσαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, ενώ μεταξύ των φαινοτύπων PSP-Cog και PSP-RS ορισμένοι ασθενείς εκδήλωσαν άνοια 3-8 χρόνια απ'τη στιγμή της διάγνωσης. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι η άνοια, παρόλο που δεν συμπεριλαμβάνεται στα υποστηρικτικά κριτήρια για την κλινική διάγνωση, είναι χρήσιμο να λαμβάνεται υπόψη τόσο για διαγνωστικούς και προγνωστικούς λόγους, όσο και για πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η ανακουφιστική φροντίδα.

Ομοίως, η Picillo και συνεργάτες (2019) βρήκαν ότι ο PSP-RS ήταν ο φαινότυπος με τα υψηλότερα ποσοστά άνοιας, ενώ οι υπόλοιποι φαινότυποι παρουσίασαν καλύτερες οπτικοχωρικές ικανότητες. Οι ασθενείς με PSP με φλοιοβασικό σύνδρομο (PSP-Corticobasal Syndrome, PSP-CBS) παρουσίασαν τη χειρότερη επίδοση στα τεστ σημασιολογικής ευχέρειας και ιδεοκινητικής απραξίας. Συνολικά, οι φαινότυποι PSP-RS και PSP-CBS παρουσίασαν μεγαλύτερες δυσλειτουργίες εξαρτώμενες από φλοιώδη και υποφλοιώδη δίκτυα.

Μια έρευνα που συνέκρινε τα γνωστικά ελλείμματα μεταξύ PSP-RS, Πάρκινσον (PD) και Ατροφίας Πολλαπλών Συστημάτων (Multiple System Atrophy-MSA) (Fiorenzato et al., 2019) βρήκε ότι στην PSP η γνωστική έκπτωση είναι μεγαλύτερη κι αφορά κυρίως μετωπο-επιτελικά

ελλείμματα και οπτικοχωρικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι η γνωστική ευελιξία, η μνήμη εργασίας, η λεκτική ανάκληση κι η ικανότητα αναστολής ήταν περισσότερο επηρεασμένες στην PSP σε σχέση με τους ασθενείς με PD και MSA. Σημαντική ήταν η έκπτωση στη σημασιολογική και φωνημική ευχέρεια, ενώ φάνηκε ότι οι ασθενείς με PSP είναι αυτοί με την πιο γρήγορη κι επιθετική πορεία. Την έκπτωση στη φωνολογική ευχέρεια ως χαρακτηριστικό σημάδι επιτελικής δυσλειτουργίας στην PSP εντοπίζουν η Luca και συνεργάτες (2021), συσχετίζοντάς τη με ατροφία του μεσεγκέφαλου.

Ακόμα μία έρευνα που εντοπίζει ελλείμματα στη σημασιολογική ευχέρεια μεταξύ των ασθενών με PSP-RS βρήκε ότι με χορήγηση λεβοντόπα τα άτομα παρήγαγαν περισσότερες λέξεις με κόστος όμως την ποικιλία αυτών (Ma et al., 2024). Μια έρευνα βρήκε σε τέσσερις ασθενείς με PSP ότι η έλλειψη επαρκούς ενεργοποίησης («energization»), διαδικασίας που έχει σχετιστεί με τους μετωπιαίους λοβούς και την προσοχή και αφορά την έναρξη και διατήρηση πράξεων, σχετιζόταν με την μειωμένη παραγωγή λόγου (Barker et al., 2018).

Οι ασθενείς με μετωπιαία ελλείμματα όπως στην PSP, παρουσιάζουν δυσκολίες στην αφηρημένη σκέψη και στις ικανότητες κατηγοριοποίησης (Garcin et al., 2019). Ένα χαρακτηριστικό κλινικό σημείο που φανερώνει επιτελική δυσλειτουργία είναι το τεστ του χειροκροτήματος. Ασθενείς με PSP πολλές φορές αδυνατούν να χειροκροτήσουν μόνο τρεις φορές, όπως τους ζητείται. Αυτό φανερώνει μειωμένο κινητικό έλεγχο και κυρίως δυσκολία αναστολής των επαναλαμβανόμενων ενεργειών. Έρευνα σε ασθενείς με PSP έδειξε ότι κακή ανταπόκριση στο τεστ του χειροκροτήματος σχετιζόταν με πιο επιβαρυσμένη γνωστική λειτουργία, κυρίως με ελλείμματα στην προσοχή και τη μνήμη, αλλά και μεγαλύτερες κινητικές δυσκολίες (Chatterjee et al., 2019). Ομοίως, πρόσφατες έρευνες παρουσιάζουν σημαντική έκπτωση στην αναστολή απόκρισης σε ασθενείς με PSP (Murley et al., 2020; Ye et al., 2023). Ο Ahn και συνεργάτες (2023) βρήκαν ότι ασθενείς με PSP-RS εμφάνιζαν παρορμητικότητα, ως δυσκολία αναμονής, κι αυτό σχετίστηκε με ελλείμματα στη λειτουργία του μετωπιαίου λοβού και περισσότερες πτώσεις.

Σημάδι επιτελικής δυσλειτουργίας και μετωπιαίας ατροφίας φαίνεται να είναι οι δυσκολίες στην εκτέλεση σύνθετων αριθμητικών πράξεων που εμφάνισαν ασθενείς με PSP σύμφωνα με την Howard και συνεργάτες (2022). Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν οι Zhang, Ma, Chan και Ye (2024) που βρήκαν ότι ασθενείς με PSP-RS εμφάνιζαν μειωμένη ικανότητα χειρισμού αριθμητικών ακολουθιών. Πολλές είναι οι λειτουργίες που εξαρτώνται από την επιτελική λειτουργία, καθώς αυτή περιλαμβάνει ανώτερες διαδικασίες επεξεργασίας που συντονίζουν και ενσωματώνουν επιμέρους νοητικές δραστηριότητες, τέτοιες είναι και οι οπτικοχωρικές.

3.1.2 Οπτικοχωρικές λειτουργίες

Στην PSP εμφανίζονται δυσλειτουργίες στην οφθαλμοκινητικότητα, οι οποίες αλληλεπιδρούν με τις γνωστικές λειτουργίες, όπως τις επιτελικές και την προσοχή, έχοντας ως αποτέλεσμα και γνωστικά ελλείμματα, αναδεικνύοντας τη διασύνδεση κινητικών και γνωστικών συστημάτων του εγκεφάλου. Οι Smith και Archibald (2018) βρήκαν ότι ασθενείς με PSP εμφάνιζαν σημαντική έκπτωση σε τεστ οπτικής αναζήτησης, κυρίως στον κάθετο άξονα, που είναι ο πιο επηρεασμένος σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του κλινικού σημείου της παράλυσης στην κάθετη κίνηση των ματιών. Σε επόμενη έρευνά τους βρήκαν ότι ασθενείς με PSP παρουσίασαν σημαντικά ελλείμματα τόσο στη χωρική προσοχή όσο και στη χωρική βραχυπρόθεσμη μνήμη. Συγκεκριμένα, αντιμετώπιζαν σημαντικές δυσκολίες σε εργασίες που απαιτούσαν την κατανομή και τον επαναπροσανατολισμό της προσοχής σε διαφορετικές χωρικές τοποθεσίες, ενώ σημείωσαν δυσκολία και στη διατήρηση και το χειρισμό χωρικών πληροφοριών για μικρά χρονικά διαστήματα. (Smith, Casteau, & Archibald, 2021). Ομοίως, η Fiorenzato και συνεργάτες (2019) εντόπισαν ελλείμματα ασθενών με PSP σε δοκιμασίες χωρικού εντοπισμού.

Σε έρευνα που αξιολογήθηκαν ασθενείς με PSP με την μπαταρία Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) εμφάνισαν ελλείμματα στην προσοχή, τις οπτικοχωρικές και τις κατασκευαστικές ικανότητες (Duff et al., 2019). Αντίστοιχα, σε έρευνα αξιολόγησης της οπτικοχωρικής λειτουργίας μέσω του Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), ασθενείς με PSP εμφάνισαν άσκοπη επανάληψη συμπεριφορών (perseveration) στο σχεδιασμό και διεύρυνση του σχεδίου στον κάθετο άξονα, κάτι που ενδεχομένως σχετίζεται με τις κάθετες οπτικοκινητικές δυσκολίες των ασθενών με PSP (Tommasini et al., 2022). Αυτές οι κατασκευαστικές δυσκολίες μπορεί να φανερώνουν δυσκολίες στην οργάνωση, παρορμητικότητα και γενικότερα επηρεασμένες επιτελικές λειτουργίες.

Ακόμα μία έρευνα των Smith και Archibald (2020) έδειξε την αλληλεπίδραση οπτικοκινητικότητας και γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με PSP, όπου εμφάνισαν σημαντικά χειρότερη επίδοση σε τεστ χωρικής μνήμης εργασίας όταν αυτή αφορούσε τον κάθετο άξονα σε σχέση με τον οριζόντιο.

3.1.3 Κοινωνική νόηση

Μεταξύ των γνωστικών ελλειμμάτων στην PSP, η έκπτωση της κοινωνικής νόησης είναι μια σημαντική αλλά συχνά υποαναγνωρισμένη πτυχή. Η κοινωνική νόηση αφορά την ικανότητα αντίληψης, ερμηνείας και ανταπόκρισης σε κοινωνικές ενδείξεις. Στην PSP, οι βλάβες στην

κοινωνική νόηση μπορεί να εκδηλωθούν ως δυσκολίες στην κατανόηση των συναισθημάτων, των προθέσεων και των πεποιθήσεων των άλλων, οδηγώντας σε προκλήσεις στην κοινωνική επικοινωνία και τις σχέσεις. Στην έρευνα των Toller και συνεργατών (2018) οι ασθενείς με PSP φάνηκε να έχουν μειωμένη κοινωνικοσυναισθηματική ευαισθησία, δηλαδή ικανότητα επεξεργασίας και ανταπόκρισης σε κοινωνικές και συναισθηματικές ενδείξεις κάτι που συνδέεται με δυσλειτουργία του διακριτικού δικτύου (salience network), υπεύθυνου για την αξιολόγηση της σημαντικότητας των προσλαμβανόμενων ερεθισμάτων και την ανταπόκριση σε αυτά.

Ακόμα δύο έρευνες βρήκαν ότι ασθενείς με PSP παρουσιάζουν δυσκολίες στην αναγνώριση συναισθημάτων προσώπου (Martins et al., 2024). Οι ασθενείς με PSP αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες στη μετα-νόηση, την ικανότητα να κατανοούν και να συμπεραίνουν τις σκέψεις, τις πεποιθήσεις και τα συναισθήματα των άλλων (mentalising). Συγκεκριμένα, είχαν δυσκολία στην αναγνώριση αρνητικών συναισθημάτων: της αηδίας, του θυμού, της θλίψης και του ουδέτερης έκφρασης προσώπου, αλλά και στην αναγνώριση και συλλογισμό της παραβίασης κοινωνικών κανόνων. Αυτά τα ελλείμματα στην κοινωνική νόηση είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στη μετωποκροταφική άνοια, αναδεικνύοντας τις βαθιές επιπτώσεις της PSP στην κατανόηση και τη συμμετοχή στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις (De Souza et al., 2022).

Δυσκολίες στην κοινωνική νόηση, συχνά διασταυρώνονται με ευρύτερα νευροψυχιατρικά και συμπεριφορικά συμπτώματα και μπορούν να τα επιδεινώσουν. Είναι σημαντικό να κατανοηθεί αυτή η διασύνδεση και να αναπτυχθούν ολοκληρωμένες θεραπευτικές στρατηγικές που αντιμετωπίζουν τόσο τις κοινωνικές όσο και τις νευροψυχιατρικές διαστάσεις της PSP.

3.2 Συμπεριφορικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Στην έρευνα των Picillo και συνεργατών (2019) η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με PSP παρουσίασε συμπτώματα απάθειας, που ήταν πιο έντονα στους φαινοτύπους PSP-CBS και PSP-RS, ενώ σε μικρότερο βαθμό οι ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα κατάθλιψης. Αντίθετα, σε ύστερη έρευνα δε βρέθηκαν διαφορές στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα μεταξύ των φαινοτύπων, επιβεβαιώνοντας παράλληλα την απάθεια ως το πιο συχνό σύμπτωμα, ακολουθούμενη από συμπτώματα κατάθλιψης, ευερεθιστότητα και διατροφικές διαταραχές, κυρίως λαιμαργία. Ακόμα, σημείωσαν υψηλότερα σκορ σε μετρήσεις αδιαφορίας, αδιαλλαξίας, έλλειψης αυθορμητισμού και παρορμητικότητας. Τέλος, βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των αναφορών των φροντιστών και των ασθενών που μπορεί να προκύπτουν από τη νοσοαγνωσία που τείνουν να εμφανίζουν ασθενείς με PSP (Horta-Barba et al., 2021).

Σε πρόσφατη έρευνα οι φροντιστές ανέφεραν την απάθεια ως το πιο σύνηθες νευροψυχιατρικό σύμπτωμα των ασθενών με PSP σε όλους τους φαινότυπους εκτός του PSP-PGF, ενώ το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η κατάθλιψη. Ωστόσο, η κατάθλιψη αναφερόταν πολύ λιγότερο από τους ασθενείς, ενώ τα κυρίαρχα συμπεριφορικά συμπτώματα σύμφωνα με τις απαντήσεις τους ήταν η απάθεια, η παρορμητικότητα και το άγχος (Campagnolo et al., 2023). Αντίθετα, σε έρευνα που αναζητούσε προδιαγνωστικούς δείκτες βρέθηκε ότι η κατάθλιψη και το άγχος εμφανίζονταν συχνότερα σε σχέση με την απάθεια, ενώ συχνή ήταν και η ευερεθιστότητα (Painous et al., 2020). Μεγαλύτερη συχνότητα κατάθλιψης βρήκαν και η Cuoco και συνεργάτες (2023), ακολουθούμενη από απάθεια και ευερεθιστότητα. Ομοίως, η Bower και συνεργάτες (2021) βρήκαν σημαντικά μεγαλύτερη εμφάνιση κατάθλιψης σε σχέση με απάθεια σε ασθενείς με PSP, με τον PSP-SL φαινότυπο να παρουσιάζει τα χαμηλότερα ποσοστά κατάθλιψης σε σχέση με τους υπόλοιπους φαινοτύπους.

Η Shdo και συνεργάτες (2020) διερεύνησαν το πώς συγκεκριμένα συμπτώματα κατάθλιψης προβλέπουν συγκεκριμένες νευροεκφυλιστικές παθήσεις σε αρχικά στάδια και βρήκαν συσχέτιση της PSP με εκφράσεις απελπισίας, απόσυρσης και δυσφορίας. Σε έρευνα του 2019 (Assogna et al., 2019) η κατάθλιψη προέβλεπε την αλεξιθυμία σε ασθενείς με PSP, που συγκεκριμένα εμφανιζόταν πολύ νωρίς στους φαινοτύπους PSP-RS και PSP-P. Η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Στην PSP η αυτοκτονικότητα συναντάται σπανίως, ωστόσο ο αυτοκτονικός ιδεασμός εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με PSP σε σύγκριση με ασθενείς με Πάρκινσον (Ou et al., 2020). Μιας που η συμπτωματολογία της PSP έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι χρήσιμο να ελέγχεται η πιθανή παρουσία αυτοκτονικού ιδεασμού, για να υπάρξει καλύτερη κλινική διαχείριση των ασθενών.

Έρευνα του 2018 (Ječmenica-Lukić et al., 2018) αναφέρει ότι στη δική τους κοορτή τα πιο συχνά ψυχιατρικά συμπτώματα στην PSP είναι πρωτίστως η απάθεια κι έπειτα η κατάθλιψη και η άρση αναστολών. Σε έρευνα όπου συγκρίθηκαν τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της PSP με αυτά του Πάρκινσον και της MSA, φάνηκε ότι η PSP παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα απάθειας και κατάθλιψης (Santangelo et al., 2018). Η Cuoco και συνεργάτες (2023) βρήκαν ότι η απάθεια στην PSP σχετίζεται τόσο με χειρότερη ποιότητα ζωής, αλλά και με μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση μακροπρόθεσμα, καθιστώντας την παράγοντα κινδύνου.

Μαζί με την απάθεια βρέθηκε να παρουσιάζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με PSP και η παρορμητικότητα, χωρίς αυτά τα δύο να σχετίζονται με συναισθηματική αστάθεια. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι μπορεί να οφείλεται σε κοινούς μηχανισμούς και προτείνουν ότι θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί υπόψη για το σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου (Kok et al., 2021). Περισσότερες έρευνες έχουν εντοπίσει διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων σε ασθενείς με

PSP, αναφέροντας παρορμήσεις σχετικές με τη διατροφή, καταναγκαστικές αγορές και υπερσεξουαλικότητα (Toś et al., 2024). Ακόμα, στερεοτυπικές συμπεριφορές έχουν συσχετιστεί με ασθενείς με PSP-RS χωρίς άνοια (Prioni et al., 2018). Είναι σημαντικό να διερευνηθούν και να αναγνωριστούν οι στερεοτυπικές συμπεριφορές και ο συσχετισμός τους με την PSP, σε περίπτωση που μπορεί να διευκολύνουν την κλινική διάγνωση.

3.3 Νευροτροποποίηση

Οι τεχνικές διέγερσης αναδεικνύονται ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση των γνωστικών ελλειμμάτων στην PSP. Αυτές οι τεχνικές, οι οποίες περιλαμβάνουν τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation-TMS) και τη διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS), αποσκοπούν στην ενίσχυση της νευροπλαστικότητας και τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μέσω της μη επεμβατικής διαμόρφωσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Καθώς η φαρμακολογική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων έχει συνήθως περιορισμένα οφέλη, αυτές οι μέθοδοι αποτελούν μια πιθανή εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση, στοχεύοντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων που πάσχουν από PSP.

Στην έρευνα του Fiscaro και συνεργατών (2020) διερεύνησαν το ρόλο της TMS στην πρόωμη ανίχνευση πιθανής γνωστικής δυσλειτουργίας στην PSP, διαμέσου της παρατήρησης της διεγερσιμότητας συγκεκριμένων νευρωνικών δικτύων και της σχέσης τους με την γνωστική απόδοση των ασθενών στα τεστ. Συγκεκριμένα, βρήκαν συσχέτιση των χαμηλών σκορ ασθενών με PSP στις μπαταρίες Mini-Mental State Examination (MMSE) και Frontal Assessment Battery (FAB) με χαμηλότερες τιμές σε ένα δείκτη της TMS (resting motor threshold- rTMS) που έχει συνδεθεί με γνωστικά ελλείμματα σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην έγκαιρη ανίχνευση παθολογικών μηχανισμών που εξηγούν τη γνωστική έκπτωση και στην εν δυνάμει αντιμετώπιση αυτών.

Σε έρευνα όπου εφαρμόστηκε πρωτόκολλο ανοδικής διέγερσης tDCS στον κινητικό και προκινητικό φλοιό ασθενών με PSP εντοπίστηκαν θετικά αποτελέσματα σε σειρά νευροψυχολογικών μετρήσεων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς σημείωσαν καλύτερα σκορ στο MMSE, στη φωνημική και σημασιολογική ευχέρεια, στη μνήμη επεισοδίων, την ταχύτητα επεξεργασίας και τον οπτικοκινητικό συντονισμό (Alexoudi et al., 2019). Αντίθετα, πρόσφατη έρευνα που εφάρμοσε πρωτόκολλο ανοδικής διέγερσης tDCS στο ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό σε ασθενείς με PSP διερευνώντας τα αποτελέσματά της στη λεκτική ευχέρεια, δε βρήκε

κάποια επίδραση, ενώ παράλληλα σημειώθηκαν συμπτώματα ανησυχίας-επιθετικότητας στους ασθενείς που έλαβαν τη διέγερση (Carpiello et al., 2024).

Ακόμα δύο έρευνες εφάρμοσαν tDCS στο ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό σε ασθενείς με PSP και σημείωσαν βελτίωση στη φωνημική ευχέρεια, την κατονομασία δράσεων, την παραγωγή συνεχόμενου λόγου (Madden et al., 2019) και την πρόσβαση σε σημασιολογικές αναπαραστάσεις (semantic access) (Valero-Cabré et al., 2019). Σε μια διαφορετική έρευνα η Scholtz και συνεργάτες (2023) βρήκαν ότι ανοδικό tDCS στη περιοχή Broca οδήγησε σε καλύτερη επίδοση σε δοκιμασία συμπλήρωσης προτάσεων, υπογραμμίζοντας τη σημασία που τέτοιες παρεμβάσεις μπορεί να έχουν στη λογοθεραπεία ασθενών με PSP.

Σε έρευνα όπου εφαρμόστηκε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε ασθενείς με PSP και Πάρκινσον δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις γνωστικές μετρήσεις πριν και μετά, με εξαίρεση την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην εναλλαγή κατηγορίας στη λεκτική ευχέρεια. Ωστόσο, το δείγμα ήταν πολύ μικρό και τα αποτελέσματα μπορούν μόνο να δώσουν ενδείξεις για την ασφάλεια της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε γνωστικό επίπεδο, σε αυτούς τους ασθενείς (Leimbach et al., 2019).

Η νευροτροποποίηση, είναι μια υποσχόμενη παρέμβαση για τη διαχείριση των γνωστικών και κινητικών συμπτωμάτων στην PSP. Ωστόσο, για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων και οικολογικής εγκυρότητας είναι αναγκαίο να δημιουργηθούν τυποποιημένα πρωτόκολλα ειδικά για τους ασθενείς με PSP, να υπάρξουν μεγαλύτερα πληθυσμιακά δείγματα, τυχαιοποιημένες δοκιμές και καλύτερη περιγραφή των φαινοτύπων και των κλινικών σταδίων όπου γίνεται η παρέμβαση. Η εξασφάλιση αυστηρών ερευνητικών μεθόδων είναι απαραίτητη για την καθιέρωση της νευροτροποποίησης ως αξιόπιστης θεραπευτικής επιλογής για τα γνωστικά ελλείμματα στην PSP.

4. Ποιότητα ζωής

Η Προοδευτική Υπερπυρηνική Παράλυση αποτελεί μια σπάνια, γρήγορα εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από πληθώρα κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων. Συμπτώματα όπως η αστάθεια στάσης και οι συχνές πτώσεις, οι δυσκολίες στην επικοινωνία και η γνωστική εξασθένηση, έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των πασχόντων, των φροντιστών τους, και καθιστούν δυσκολότερη τη διαχείριση της νόσου.

4.1 Γνωστική έκπτωση και ποιότητα ζωής

Η γνωστική δυσλειτουργία στην PSP παρουσιάζεται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών και συνήθως ήδη από τα πρώτα στάδια της ασθένειας, ενώ τα συμπτώματα επιδεινώνονται στην πορεία της ασθένειας. Η πιο συνήθης εμφάνιση γνωστική έκπτωσης είναι το δυσεπιτελικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ένα εύρος ελλειμμάτων, με δυσκολίες στο σχεδιασμό, την επίλυση προβλημάτων και την προσοχή (Gerstenecker et al., 2013). Χαρακτηριστική είναι και η βραδύνοια, η επιβράδυνση δηλαδή της γνωστικής λειτουργίας, η αργή επεξεργασία πληροφοριών. Τέτοιες δυσκολίες επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα των ασθενών μειώνοντας όλο και περισσότερο την ανεξαρτησία τους και την αίσθηση αυτοαποτελεσματικότητας. Όσο τα συμπτώματα χειροτερεύουν οι ασθενείς ανταποκρίνονται όλο και πιο δύσκολα στα καθήκοντά τους, ενώ η εξάρτησή τους από τους φροντιστές γίνεται αναπόφευκτη. Μάλιστα, η έρευνα των Schrag και συνεργατών (2003) που εξέταζε το αντίκτυπο των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής των πασχόντων, έδειξε ότι τα συμπτώματα που σχετίζονται με μετωπιαία δυσλειτουργία, όπως οι επιτελικές δυσκολίες, η επηρεασμένη ικανότητα κρίσης και η απάθεια, δεν αναγνωρίζονταν επαρκώς από τους ασθενείς, αλλά σημειώνονταν ως προβληματικά από τους φροντιστές.

Αν και οι δυσκολίες στη μνήμη δεν είναι κυρίαρχο γνωστικό σύμπτωμα στην PSP, έχει φανεί ότι μπορεί να προβλέψει καλύτερα μετέπειτα αναπηρία σε σχέση με άλλα συμπτώματα (Cushing et al., 2013). Οι γνωστικές δυσκολίες πέραν από πρακτικά, επηρεάζουν και συναισθηματικά το άτομο, το οποίο μπορεί να αποσύρεται κοινωνικά και να μη συμμετέχει πια σε δραστηριότητες που του έδιναν ευχαρίστηση, με αποτέλεσμα να απομονώνεται.

Αυτή η απομόνωση μπορεί να είναι απόρροια και των δυσκολιών στην επικοινωνία που εμφανίζουν οι ασθενείς με PSP, η οποία μπορεί να τους αποθαρρύνει όταν δυσκολεύονται να εκφραστούν με σαφήνεια, να γίνουν κατανοητοί αλλά και να κατανοήσουν τους άλλους. Παράλληλα, επικοινωνικές δυσκολίες επηρεάζουν και την αποτελεσματικότερη παροχή φροντίδας, αυξάνοντας το στρες και των φροντιστών.

Τα συμπεριφορικά-νευροψυχιατρικά συμπτώματα της PSP, όπως η απάθεια και η κατάθλιψη, τα οποία έχουν συνδεθεί με τη γνωστική έκπτωση (Gerstenecker et al., 2013), χειροτερεύουν την ποιότητα ζωής των ασθενών (Winter et al., 2011). Έχει φανεί ότι μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση συνδέεται με πιο έντονα καταθλιπτικά συμπτώματα στους ασθενείς (Schrag et al., 2003). Η παρουσία νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στους ασθενείς επηρεάζει και τους φροντιστές, απειλώντας και τη δική τους ψυχική υγεία (Kellermair et al., 2021).

Λαμβάνοντας υπόψη τον τεράστιο αντίκτυπο της γνωστικής έκπτωσης και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους και την παράλληλη επιδείνωση των ψυχιατρικών εκδηλώσεων, κρίνεται απαραίτητη η αντιμετώπιση αυτών μέσω στοχευμένων παρεμβάσεων, όπως η γνωστική ενδυνάμωση, η ψυχοεκπαίδευση και

η υποστήριξη των φροντιστών, ώστε να δομηθεί ένα ολοκληρωμένο σχέδιο φροντίδας και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των πασχόντων και των φροντιστών τους.

5. Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είχε σκοπό να εστιάσει στα ερευνητικά δεδομένα των τελευταίων έξι χρόνων που αφορούν τη νευροψυχολογία της Προϊούσας Υπερπυρηνικής Παράλυσης (PSP). Αυτά αφορούσαν τις γνωστικές και συμπεριφορικές αλλαγές που επέρχονται ως αποτέλεσμα της ασθένειας και της προοδευτικής νευροεκφύλισης.

Ωστόσο, ο ακριβής προσδιορισμός της νευροψυχολογίας της PSP είναι ένα δύσκολο έργο, καθώς χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, με εμφάνιση ποικιλίας διαφορετικών συμπτωμάτων μεταξύ των ατόμων. Κατά συνέπεια, ο καθορισμός συγκεκριμένων νευροψυχολογικών προτύπων αποτελεί πρόκληση. Σε αυτό προστίθεται και η διαγνωστική δυσκολία, καθώς στα πρώτα στάδια η PSP μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα χαρακτηριστικά και άλλων παθολογιών όπως το Πάρκινσον ή οι άνοιες, με αποτέλεσμα να μην επέρχεται εγκαίρως η σωστή διάγνωση και άρα και η ακριβής νευροψυχολογική απεικόνιση.

Στην PSP οι γνωστικές αλλαγές τείνουν να εμφανίζονται αρκετά νωρίς, ενώ αργότερα εμφανίζονται υψηλά ποσοστά άνοιας, παρ'όλο που η άνοια δεν περιλαμβάνεται στα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια. Επιπλέον, τα διαγνωστικά κριτήρια δεν περιγράφουν την προοδευτική αλλαγή στη γνωστική έκπτωση σε επίπεδο σοβαρότητας, αλλά αναφέρουν τα γνωστικά συμπτώματα για τον προσδιορισμό των φαινοτύπων. Ο φαινότυπος προκύπτει ως αποτέλεσμα συγκέντρωσης πρωτεΐνης tau σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, μεγαλύτερη συγκέντρωση tau στο μετωπιαίο λοβό σχετίζεται με δυσεπιτελική λειτουργία, προοδευτική μη ρέουσα αφασία, παρορμητικότητα και άσκοπη επανάληψη συμπεριφορών (perseveration) (Williams & Lees, 2009). Το πώς θα εξελιχθεί η PSP εξαρτάται από το φαινότυπο. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να προσδιορίζεται νωρίς ώστε οι ασθενείς να λαμβάνουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα.

Σε γενικές γραμμές, οι γνωστικές λειτουργίες που εντοπίζονται περισσότερο επηρεασμένες στην PSP είναι η οπτικοχωρική αντίληψη, οι επιτελικές λειτουργίες, κι η προσοχή. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση τα αποτελέσματα εντοπίζουν την παρουσία γνωστικής έκπτωσης ήδη πριν από τη διάγνωση. Σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία των προηγούμενων χρόνων, έντονα επηρεασμένες είναι οι επιτελικές λειτουργίες αλλά και άλλες λειτουργίες και ικανότητες που σχετίζονται άμεσα και έμμεσα με τις επιτελικές, όπως η προσοχή, κάποια είδη μνήμης, η γνωστική ευελιξία, η ικανότητα αναστολής, η αφηρημένη σκέψη και ο χειρισμός αριθμών. Ιδιαίτερα

ευαίσθητα είναι τα τεστ γλωσσικής ευχέρειας και κυρίως φωνημικής, όπου οι ασθενείς με PSP εμφανίζουν σταθερά ιδιαίτερα χαμηλές επιδόσεις. Ακόμα, έντονα επηρεασμένη ήταν η οπτικοχωρική λειτουργία που αν και εξαρτάται και επηρεάζεται από τις χαρακτηριστικές δυσκολίες στην οφθαλμοκίνηση που εμφανίζονται στην PSP, σε πολλές περιπτώσεις αλληλεπιδρά και εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από μετωπιαίες λειτουργίες όπως οι επιτελικές και η προσοχή.

Σειρά ερευνών εστίασαν στις δυσκολίες που εμφανίζουν ασθενείς με PSP στην κοινωνική νόηση, παρουσιάζοντας ελλείμματα στην αναγνώριση αρνητικών συναισθημάτων, αλλά και στην κατανόηση των σκέψεων, των πεποιθήσεων και των συναισθημάτων των άλλων ατόμων.

Όσον αφορά τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, συναντούνται συχνότερα η απάθεια, η κατάθλιψη, η ευερεθιστότητα και το άγχος. Στερεοτυπικές συμπεριφορές και διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων είναι επίσης συχνές σε ασθενείς με PSP.

Οι περισσότερες έρευνες συμπεριέλαβαν στο δείγμα τους ασθενείς με PSP-RS που είναι ο συχνότερος και με τη χειρότερη πρόγνωση φαινότυπος. Ωστόσο, είναι χρήσιμο να λάβουμε υπόψη ότι μπορεί να υπάρξει μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων μεταξύ των φαινοτύπων, με ενδεχόμενες μεγαλύτερες γλωσσικές δυσκολίες (PSP-SL), συμπεριφορικά συμπτώματα και άνοια (PSP-FTD) ή καλύτερη αντίληψη και γνωστική λειτουργία και επικρατέστερα συμπτώματα κατάθλιψης (PSP-P).

Είναι σημαντικό να πραγματοποιείται ήδη από νωρίς η πλήρης νευροψυχολογική αξιολόγηση, ώστε να εντοπίζονται συγκεκριμένα τα ελλείμματα κάθε ασθενή, να προσδιορίζεται ο φαινότυπος, αλλά και για να αναγνωριστούν τα τεστ με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στις δυσκολίες που εμφανίζουν οι ασθενείς με PSP. Αυτό θα διευκόλυνε τη διαφοροδιάγνωση, την πιο εμπεριστατωμένη περιγραφή της πάθησης, τον έγκαιρο εντοπισμό γνωστικών δυσκολιών, άνοιας και συμπεριφορικών συμπτωμάτων κι επομένως την καλύτερη αντιμετώπιση. Η πλήρης αξιολόγηση είναι σημαντικό να επαναλαμβάνεται και να γίνονται διαχρονικές μελέτες, καθώς η προοδευτική πορεία της ασθένειας συνεπάγεται αλλαγές στα γνωστικά και συμπεριφορικά μοτίβα, η εξέλιξη των οποίων είναι σημαντικό να κατανοηθεί. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να υιοθετηθεί μια πολύπλευρη προσέγγιση της αξιολόγησης του γνωστικού και συμπεριφορικού προφίλ της ασθένειας.

Ακόμα, η PSP είναι μια ασθένεια που παρουσιάζει σειρά συμπτωμάτων με τεράστιο αντίκτυπο στη ζωή των ασθενών και των φροντιστών τους, λίγες στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές και μεγάλες ανάγκες φροντίδας, όσον αφορά την εμπλοκή διαφορετικών ειδικοτήτων, εντατικότητας των θεραπειών και οικονομικών απαιτήσεων. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η δόμηση

ενός ολοκληρωμένου και πολύπλευρου πλάνου φροντίδας, που θα απαντά στις ιατρικές, ψυχολογικές, οικονομικές αλλά και υπαρξιακές-πνευματικές ανάγκες των ασθενών και των φροντιστών τους. Η πρόβλεψη παροχής ανακουφιστικής φροντίδας είναι επιτακτική σε ασθένειες όπως η PSP. Με αυτό τον τρόπο θα διευκολυνθεί τόσο η κλινική φροντίδα και θα βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους, αλλά και οι ίδιοι θα μπορούν να είναι ενημερωμένοι και να έχουν έναν ενεργό ρόλο στη διαχείριση της ασθένειάς τους.

Τέλος, σύντομη ανασκόπηση έγινε στα τελευταία δεδομένα της νευροτροποποίησης ως μεθόδου παρέμβασης στη νευροψυχολογία της PSP. Τα αποτελέσματα μοιάζουν υποσχόμενα όσον αφορά τη διαχείριση των γνωστικών ελλειμμάτων, ωστόσο χρειάζεται να υιοθετηθούν αυστηρές επιστημονικές μέθοδοι και πρωτόκολλα, να εφαρμοστούν σε μεγαλύτερα και πιο ομοιογενή δείγματα, ώστε να καθιερωθεί η νευροτροποποίηση ως μια αξιόπιστη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των γνωστικών ελλειμμάτων στην PSP.

Περιορισμοί

Η παρούσα ανασκόπηση είχε ως στόχο την παρουσίαση των δεδομένων των τελευταίων έξι χρόνων πάνω στη νευροψυχολογία της PSP. Είναι σημαντικό παρ'όλα αυτά να αναγνωριστούν ορισμένοι περιορισμοί. Αρχικά, τα αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν μόνο άρθρα με ελεύθερη πρόσβαση κι αυτά που εντοπίστηκαν με βάση συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά. Καθώς είναι ένα αντικείμενο που εξελίσσεται συνεχώς, πολλά ερευνητικά αποτελέσματα μπορεί να μην έχουν καταγραφεί είτε επειδή δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα η δημοσίευση, είτε επειδή δεν εμφανίστηκαν ως αποτελέσματα στο επιλεγμένο χρονικό πλαίσιο αναζήτησης. Επιπλέον, ο ερευνητικός σχεδιασμός μεταξύ των άρθρων παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, το ίδιο και τα μεγέθη των δειγμάτων και των τρόπων αξιολόγησης των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων, καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση και τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες έρευνες βασίστηκαν σε πολύ μικρά δείγματα που δεν ανήκαν απαραίτητα στον ίδιο φαινότυπο ή δεν βρίσκονταν στο ίδιο στάδιο της ασθένειας. Λόγω της γρήγορης εξέλιξης της ασθένειας, της ετερογένειας, της σπανιότητας και της διαγνωστικής δυσκολίας, υπάρχουν πολύ λίγες μακροχρόνιες μελέτες που αντικατοπτρίζουν την εξέλιξη των συμπτωμάτων σε βάθος χρόνου. Τέλος, τα αποτελέσματα της ανασκόπησης ενδέχεται να αναπαράγουν έρευνες με θετικά ευρήματα και μεγαλύτερες πιθανότητες δημοσίευσης, αγνοώντας άλλες και δυσχεραίνοντας μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση του νευροψυχολογικού προφίλ της PSP.

Βιβλιογραφία

- Ahn, J. H., Kwon, J., Won, J. H., Byeon, K., Youn, J., Park, H., & Cho, J. W. (2023). Waiting impulsivity in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1240709>
- Alexoudi, A., Patrikelis, P., Deftereos, S., Fasilis, T., Karakalos, D., Verentzioti, A., Korfias, S., Sakas, D., & Gatzonis, S. (2020). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on cognitive dysfunction in patients with progressive supranuclear palsy. *Psychiatriki*, 30(4), 320-328. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2019.304.320>
- Ali, F., Martin, P. R., Botha, H., Ahlskog, J. E., Bower, J. H., Masumoto, J. Y., Maraganore, D., Hassan, A., Eggers, S., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Drubach, D., Petersen, R. C., Dunkley, E. D., Van Gerpen, J., Uitti, R., Whitwell, J. L., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2019). Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for progressive Supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 34(8), 1144-1153. <https://doi.org/10.1002/mds.27619>
- Almeida, L., Ahmed, B., Walz, R., De Jesus, S., Patterson, A., Martinez-Ramirez, D., Vaillancourt, D., Bowers, D., Ward, H., Okun, M. S., & McFarland, N. R. (2017). Depressive Symptoms are Frequent in Atypical Parkinsonian Disorders. *Movement disorders clinical practice*, 4(2), 191-197. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12382>
- Ananthavarathan, P., Patel, B., Peeros, S., Obrocki, R., & Malek, N. (2023). Neurological update: Non-motor symptoms in atypical parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology*, 270(9), 4558-4578. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11807-x>
- Assogna, F., Pellicano, C., Cravello, L., Savini, C., Macchiusi, L., Pierantozzi, M., Stefani, A., Mercuri, B., Caltagirone, C., Pontieri, F. E., & Spalletta, G. (2019). Alexithymia and anhedonia in early Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy with predominant parkinsonism. *Brain and Behavior*, 9(12). <https://doi.org/10.1002/brb3.1448>
- Baldereschi M., Di-Carlo A., Rocca W.A., Vanni P., Maggi S., Perissinotto E. et al (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 55:1358-1363
- Barer, Y., Cohen, R., Grabarnik-John, M., Ye, X., Zamudio, J., Gurevich, T., & Chodick, G. (2023). Progressive supranuclear palsy's economical burden: The use and costs of healthcare resources in a large health provider in Israel. *Journal of Neurology*, 270(8), 3770-3778. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11714-1>
- Barker, M. S., Nelson, N. L., O'Sullivan, J. D., Adam, R., & Robinson, G. A. (2018). Energization and spoken language production: Evidence from progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia*, 119, 349-362. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.09.004>
- Bäckström, D., Granåsen, G., Mo, S. J., Riklund, K., Trupp, M., Zetterberg, H., Blennow, K., Forsgren, L., & Domellöf, M. E. (2022). Prediction and early biomarkers of cognitive decline in Parkinson disease and atypical parkinsonism: A population-based study. *Brain Communications*, 4(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac040>
- Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., & Rocca, W. A. (1999). Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*, 52(6), 1214-1220. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1214>
- Bower, S. M., Weigand, S. D., Ali, F., Clark, H. M., Botha, H., Stierwalt, J. A., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2021). Depression and apathy across different variants of progressive Supranuclear palsy. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(2), 212-217. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13396>
- Campagnolo, M., Weis, L., Fogliano, C., Ciani, V., Garon, M., Fiorenzato, E., Carecchio, M., Ferreri, F., Bisiacchi, P., Antonini, A., & Biundo, R. (2023). Clinical, cognitive, and morphometric profiles of progressive supranuclear palsy phenotypes. *Journal of Neural Transmission*, 130(2), 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02591-z>

- Cappiello, A., Abate, F., Adamo, S., Tepedino, M. F., Donisi, L., Ricciardi, C., Avallone, A. R., Caterino, M., Cuoco, S., Pellecchia, M. T., Amboni, M., Barone, P., Erro, R., & Picillo, M. (2024). Direct current stimulation of prefrontal cortex is not effective in <scp>Progressive Supranuclear Palsy</scp>: A randomized trial. *Movement Disorders*, 39(6), 1043-1048. <https://doi.org/10.1002/mds.29774>
- Chaithra, S. P., Prasad, S., Holla, V. V., Stezin, A., Kamble, N., Yadav, R., & Pal, P. K. (2020). The non-motor symptom profile of progressive Supranuclear palsy. *Journal of Movement Disorders*, 13(2), 118-126. <https://doi.org/10.14802/jmd.19066>
- Chatterjee, K., Choudhury, S., Trivedi, S., Basu, P., & Kumar, H. (2021). Clinical significance of applause sign in patients with progressive Supranuclear palsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 49(6), 809-812. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.216>
- Coyle-Gilchrist, I. T., Dick, K. M., Patterson, K., Vázquez Rodríguez, P., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C. J., Dawson, K. E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C., & Rowe, J. B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18), 1736-1743. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002638>
- Cuoco, S., Cappiello, A., Carotenuto, I., Bisogno, R., Abate, F., Tepedino, M. F., Pellecchia, M. T., Erro, R., Barone, P., & Picillo, M. (2023). Apathy evaluation scale-informant version in progressive supranuclear palsy: Psychometric properties and clinical correlates. *Parkinsonism & Related Disorders*, 107, 105293. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105293>
- Cuoco, S., Ponticorvo, S., Abate, F., Tepedino, M. F., Erro, R., Manara, R., Di Salle, G., Di Salle, F., Pellecchia, M. T., Esposito, F., Barone, P., & Picillo, M. (2023). Frequency and imaging correlates of neuropsychiatric symptoms in progressive Supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission*, 130(10), 1259-1267. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02676-9>
- Currens, L., & Pantelyat, A. (2024). Progressive Supranuclear palsy diagnosis and treatment. *Current Treatment Options in Neurology*, 26(4), 97-114. <https://doi.org/10.1007/s11940-024-00784-9>
- Cushing, N., Jang, J., O'Connor, C., Burrell, J., Clemson, L., Hodges, J., & Mioshi, E. (2013). Disability in atypical parkinsonian syndromes is more dependent on memory dysfunction than motor symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(4), 436-440. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.002>
- Daniel SE, de Bruin V, Lees AJ (1995) The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 118:759–770
- De Souza, L. C., Bertoux, M., Radakovic, R., Hornberger, M., Mariano, L. I., Resende, E. D., Quesque, F., Guimarães, H. C., Gambogi, L. B., Tumas, V., Camargos, S. T., Cardoso, F. E., Teixeira, A. L., & Caramelli, P. (2022). I'm looking through you: Mentalizing in frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. *Cortex*, 155, 373-389. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.07.015>
- Duff, K., McDermott, D., Luong, D., Randolph, C., & Boxer, A. L. (2019). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy on the repeatable battery for the assessment of Neuropsychological status. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(5), 469-475. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1572073>
- Dunning, E. E., Decourt, B., Zawia, N. H., Shill, H. A., & Sabbagh, M. N. (2024). Pharmacotherapies for the treatment of progressive Supranuclear palsy: A narrative review. *Neurology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00614-9>
- Fiorenzato, E., Antonini, A., Camparini, V., Weis, L., Semenza, C., & Biundo, R. (2019). Characteristics and progression of cognitive deficits in progressive supranuclear palsy vs. multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(11), 1437-1445. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02065-1>
- Fisicaro, F., Lanza, G., Cantone, M., Ferri, R., Pennisi, G., Nicoletti, A., Zappia, M., Bella, R., & Pennisi, M. (2020). Clinical and electrophysiological hints to TMS in de Novo patients with Parkinson's disease and progressive Supranuclear palsy. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 274. <https://doi.org/10.3390/jpm10040274>

- Garcin, B., Volle, E., Funkiewiez, A., Miller, B. L., Dubois, B., & Levy, R. (2018). A mosquito bites and a butterfly flies: A specific response type of frontal patients in a similarity task. *Neuropsychologia*, 117, 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.06.022>
- Gerstenecker, A., Mast, B., Duff, K., Ferman, T. J., & Litvan, I. (2012). Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive Supranuclear palsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(2), 104-113. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs098>
- Golbe, L. I., Davis, P. H., Schoenberg, B. S., & Duvoisin, R. C. (1988). Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38(7), 1031-1034. doi:10.1212/WNL.38.7.1031
- Horta-Barba, A., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Busteded, L., Pascual-Sedano, B., Illán-Gala, I., Marin-Lahoz, J., Aracil-Bolaños, I., Pérez-Pérez, J., Sampedro, F., Bejr-Kasem, H., & Kulisevsky, J. (2021). Cognitive and behavioral profile of progressive supranuclear palsy and its phenotypes. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10511-y>
- Howard, E., Ballinger, S., Kinney, N. G., Balgenorth, Y., Ehrhardt, A., Phillips, J. S., Irwin, D. J., Grossman, M., & Cousins, K. A. (2022). Frontal atrophy and executive dysfunction relate to complex numbers impairment in progressive Supranuclear palsy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(4), 1553-1566. <https://doi.org/10.3233/jad-215327>
- Höglinger, G. U., Melhem, N. M., Dickson, D. W., Sleiman, P. M., Wang, L. S., Klei, L., ... & Van Deerlin, V. M. (2011). Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nature Genetics*, 43(7), 699-705. doi:10.1038/ng.859
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., ... Lang, A. E. (2017). *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*. *Movement Disorders*, 32(6), 853-864. doi:10.1002/mds.26987
- Hu, W., Cao, L., Yin, J., Zhao, X., Piao, Y., Gu, W., Ma, J., Wan, Z., & Huang, Y. (2023). Non-motor symptoms in multiple system atrophy: A comparative study with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1081219>
- Ječmenica-Lukić, M., Pekmezović, T., Petrović, I. N., Tomić, A., Svetel, M., & Kostić, V. S. (2018). Use of the neuropsychiatric inventory to characterize the course of neuropsychiatric symptoms in progressive Supranuclear palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 30(1), 38-44. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17010012>
- Kato, N., Arai, K., & Hattori, T. (2003). Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 210(1-2), 57-60. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00014-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00014-5)
- Kellermair, L., Fuchs, A., Eggers, C., Schwingenschuh, P., Kögl, M., Fellner, F., Forstner, T., Mangesius, S., Guger, M., & Ransmayr, G. (2021). Caregiver strain in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndromes. *Journal of Neural Transmission*, 128(10), 1611-1621. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02379-z>
- Kim, Y. E., Kang, S. Y., Ma, H., Ju, Y., & Kim, Y. J. (2015). A visual rating scale for the hummingbird sign with adjustable diagnostic validity. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(3), 605-612. <https://doi.org/10.3233/jpd-150537>
- Kok, Z. Q., Murley, A. G., Rittman, T., Rowe, J., & Passamonti, L. (2021). Co-occurrence of apathy and impulsivity in progressive Supranuclear palsy. *Movement Disorders Clinical Practice*, 8(8), 1225-1233. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13339>
- Leimbach, F., Gratwicke, J., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., & Jahanshahi, M. (2019). The effects of deep brain stimulation of the pedunculo-pontine nucleus on cognition in Parkinson's disease and progressive Supranuclear palsy. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 1, 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.001>
- Litvan, I., Lees, P. S., Cunningham, C. R., Rai, S. N., Cambon, A. C., Standaert, D. G., Marras, C., Juncos, J., Riley, D., Reich, S., Hall, D., Kluger, B., Bordelon, Y., & Shprecher, D. R. (2016). Environmental and

- occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study. *Movement Disorders*, 31(5), 644-652. <https://doi.org/10.1002/mds.26512>
- Luca, A., Nicoletti, A., Donzuso, G., Terravecchia, C., Cicero, C. E., D'Agate, C., Rascuná, C., Manna, R., Mostile, G., & Zappia, M. (2021). Phonemic verbal fluency and Midbrain atrophy in progressive Supranuclear palsy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(4), 1669-1674. <https://doi.org/10.3233/jad-210023>
- Ma, J., Zhang, G., Zhao, Z., Chan, P., & Ye, Z. (2024). Levodopa modulates semantic fluency and uniqueness in non-demented patients with progressive supranuclear palsy. *Brain and behavior*, 14(7), e3606. <https://doi.org/10.1002/brb3.3606>
- Macedo, A. C., Caramelli, P., De Paula França Resende, E., Mariano, L. I., Tumas, V., Teixeira, A. L., Camargos, S. T., Cardoso, F. E., & De Souza, L. C. (2022). Episodic memory in progressive supranuclear palsy: A neuropsychological and neuroimaging study. *Neurological Sciences*, 43(9), 5363-5368. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06160-2>
- Madden, D. L., Sale, M. V., O'Sullivan, J., & Robinson, G. A. (2019). Improved language production with transcranial direct current stimulation in progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia*, 127, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.022>
- Mahale RR, Krishnan S, Divya KP, Jisha VT, Kishore A. (2021). Gender differences in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurologica Belgica*, 122(2), pp. 357-362. doi: 10.1007/s13760-021-01599-0. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595832.
- Martins, M. I., Cardoso, F. E. C., Caramelli, P., Mariano, L. I., Rocha, N. P., Jaeger, A., Teixeira, A. L., Tumas, V., Camargos, S. T., & de Souza, L. C. (2024). Hearts and Minds: Emotion Recognition and Mentalizing in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 39(4), 516-522. <https://doi.org/10.1093/arclin/acad081>
- Munhoz, R. P., & Teive, H. A. (2014). REM sleep behaviour disorder: How useful is it for the differential diagnosis of parkinsonism? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 127, 71-74. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.09.014>
- Murley, A. G., Rouse, M. A., Jones, P. S., Ye, R., Hezemans, F. H., O'Callaghan, C., Frangou, P., Kourtzi, Z., Rua, C., Carpenter, T. A., Rodgers, C. T., & Rowe, J. B. (2020). GABA and glutamate deficits from frontotemporal lobar degeneration are associated with disinhibition. *Brain*, 143(11), 3449-3462. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa305>
- Ou, R., Wei, Q., Hou, Y., Zhang, L., Liu, K., Xu, X., Gu, X., Lin, J., Jiang, Z., Liu, J., Song, W., Cao, B., & Shang, H. (2020). Suicidal and death ideation in patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 276, 1061-1068. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.127>
- Painous, C., Martí, M. J., Simonet, C., Garrido, A., Valldeoriola, F., Muñoz, E., Cámara, A., & Compta, Y. (2020). Prediagnostic motor and non-motor symptoms in progressive supranuclear palsy: The step-back PSP study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 74, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.003>
- Peterson, K. A., Patterson, K., & Rowe, J. B. (2019). Language impairment in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Journal of Neurology*, 268(3), 796-809. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09463-1>
- Petsani, C., Aloizou, A., Siokas, V., Messinis, L., Peristeri, E., Bakirtzis, C., Nasios, G., & Dardiotis, E. (2021). Therapeutic application of rTMS in atypical Parkinsonian disorders. *Behavioural Neurology*, 2021, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/3419907>
- Picillo, M., Cuoco, S., Tepedino, M. F., Capiello, A., Volpe, G., Erro, R., Santangelo, G., Pellecchia, M. T., & Barone, P. (2019). Motor, cognitive and behavioral differences in MDS PSP phenotypes. *Journal of Neurology*, 266(7), 1727-1735. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09324-x>
- Prioni, S., Redaelli, V., Soliveri, P., Fetoni, V., Barocco, F., Caffarra, P., Scaglioni, A., Tramacere, I., & Girotti, F. (2018). Stereotypic behaviours in frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. *Cortex*, 109, 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.09.023>

- Respondek, G., Levin, J., & Höglinger, G. U. (2018). Progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: Clinicopathological concepts and therapeutic challenges. *Current Opinion in Neurology*, 31(4), 448-454. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000581>
- Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Hirsch, E., Scatton, B., Lheureux, R., Hauw, J., Duyckaerts, C., Gray, F., Morel-Maroger, A., Rascol, A., Serdaru, M., & Agid, Y. (1985). Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, 18(5), 523-529. <https://doi.org/10.1002/ana.410180503>
- Santangelo, G., Cuoco, S., Pellecchia, M. T., Erro, R., Barone, P., & Picillo, M. (2018). Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology*, 265(11), 2602-2613. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9038-x>
- Scholtz, J., Weiss, S., Redecker, C., & Müller, H. M. (2023). Sentence completion in progressive supranuclear palsy following transcranial direct current stimulation. *npj Parkinson's Disease*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00610-0>
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., & Quinn N.P (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. 1999; 354: 1771-1775. PMID: 10577638
- Schrag, A., Selai, C., Davis, J., Lees, A. J., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2003). Health-related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 18(12), 1464-1469. <https://doi.org/10.1002/mds.10583>
- Shdo, S. M., Ranasinghe, K. G., Sturm, V. E., Possin, K. L., Bettcher, B. M., Stephens, M. L., Foley, J. M., You, S. C., Rosen, H. J., Miller, B. L., Kramer, J. H., & Rankin, K. P. (2020). Depressive symptom profiles predict specific neurodegenerative disease syndromes in early stages. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00446>
- Smith, D. T., & Archibald, N. (2018). Visual search in progressive Supranuclear palsy. *Processes of Visuospatial Attention and Working Memory*, 305-324. https://doi.org/10.1007/7854_2018_72
- Smith, D. T., & Archibald, N. (2020). Spatial working memory in progressive Supranuclear palsy. *Cortex*, 122, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.07.004>
- Smith, D. T., Casteau, S., & Archibald, N. (2021). Spatial attention and spatial short term memory in PSP and Parkinson's disease. *Cortex*, 137, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.019>
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., & Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, 260(10), 2481-2490. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9>
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. (1964) Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brainstem, Basal Ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol.* Apr;10:333-59. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460160003001>
- Street, D., Whiteside, D., Rittman, T., & Rowe, J. B. (2022). Prediagnostic progressive Supranuclear palsy – Insights from the UK Biobank. *Parkinsonism & Related Disorders*, 95, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.01.004>
- Toller, G., Brown, J., Sollberger, M., Shdo, S. M., Bouvet, L., Sukhanov, P., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2018). Individual differences in socioemotional sensitivity are an index of salience network function. *Cortex*, 103, 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.02.012>
- Tommasini, L., Bonaccorsi, J., Del Prete, E., Cintoli, S., Pagni, C., Mazzucchi, S., Palermo, G., Morganti, R., Frosini, D., Siciliano, G., Tognoni, G., & Ceravolo, R. (2022). Qualitative evaluation of the Rey-osterrieth complex figure test in patients with progressive supranuclear palsy. *The Clinical Neuropsychologist*, 37(6), 1207-1220. <https://doi.org/10.1080/13854046.2022.2112296>
- Toś, M., Grażyńska, A., Antoniuk, S., & Siuda, J. (2024). Impulse control disorders in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes—Is there a difference? *Brain Sciences*, 14(2), 181. <https://doi.org/10.3390/brainsci14020181>

- Valero-Cabré, A., Sanches, C., Godard, J., Fracchia, O., Dubois, B., Levy, R., Truong, D. Q., Bikson, M., & Teichmann, M. (2019). Language boosting by transcranial stimulation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 93(6). <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007893>
- VandeVrede, L., Ljubenkova, P. A., Rojas, J. C., Welch, A. E., & Boxer, A. L. (2020). Four-repeat Tauopathies: Current management and future treatments. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1563-1581. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00888-5>
- Vöglein, J., Kostova, I., Arzberger, T., Roeber, S., Schmitz, P., Simons, M., Ruf, V., Windl, O., Herms, J., Dieterich, M., Danek, A., Höglinger, G. U., Giese, A., & Levin, J. (2021). First symptom guides diagnosis and prognosis in neurodegenerative diseases—a retrospective study of autopsy proven cases. *European Journal of Neurology*, 28(6), 1801-1811. <https://doi.org/10.1111/ene.14800>
- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2009). Progressive supranuclear palsy: Clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*, 8(3), 270-279. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70042-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70042-0)
- Winter, Y., Spottke, A. E., Stamelou, M., Cabanel, N., Eggert, K., Höglinger, G. U., Sixel-Doering, F., Herting, B., Klockgether, T., Reichmann, H., Oertel, W. H., & Dodel, R. (2011). Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive Supranuclear palsy. *Neurodegenerative Diseases*, 8(6), 438-446. <https://doi.org/10.1159/000325829>
- Ye, R., Hezemans, F. H., O'Callaghan, C., Tsvetanov, K. A., Rua, C., Jones, P. S., Holland, N., Malpetti, M., Murley, A. G., Barker, R. A., Williams-Gray, C. H., Robbins, T. W., Passamonti, L., & Rowe, J. B. (2023). Locus Coeruleus Integrity Is Linked to Response Inhibition Deficits in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 43(42), 7028–7040. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0289-22.2023>
- Zalewski, N., Botha, H., Whitwell, J. L., Lowe, V., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2014). FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *Journal of Neurology*, 261(4), 710-716. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7256-4>
- Zhang, G., Ma, J., Chan, P., & Ye, Z. (2024). Impaired sequence manipulation in non-demented patients with progressive supranuclear palsy. *Brain and behavior*, 14(5), e3527. <https://doi.org/10.1002/brb3.3527>