



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*Ο Ρόλος της Άσκησης και των Παρεμβάσεων
Αποκατάστασης στη Νόσο του Χάντινγκτον: Ανασκόπηση
της Βιβλιογραφίας*

Γεώργιος Χ. Τζήμας

Νευρολόγος

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

Λάρισα, Ιούνιος 2024



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

Postgraduate Thesis

***The Role of Exercise and Rehabilitation Interventions in
Huntington's Disease: Review of the Literature***

Georgios C. Tzimas

Neurologist

Submitted to fulfil part of the
requirements for obtaining the
Master of Science Degree on
"NEUROREHABILITATION"

Larisa, June 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: Τζήμας Γεώργιος»

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΤΖΗΜΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπουσα:

Γεωργία Ξηρομερήσιου, Αναπλ. Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεωργία Ξηρομερήσιου, Αναπλ. Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. *Ευθύμιος Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. *Μάρκος Σγόντζος, Αναπλ. Καθηγητής Ανατομίας - Ιστορίας της Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The Role of Exercise And Rehabilitation Interventions in Huntington's Disease: A Review of the Literature

Περίληψη

Η νόσος του Huntington είναι μια σπάνια αλλά σοβαρότατη νευροεκφυλιστική νόσος που μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης και αποτελεί μια πολυδιάστατη πρόκληση για την κλινική ομάδα, διότι επιφέρει δραματικές επιπτώσεις στην κινητική λειτουργία, γνωσιακή κατάσταση και συμπεριφορά των πασχόντων, σταδιακά στον χρόνο. Τα προγράμματα άσκησης και οι παρεμβάσεις νευροαποκατάστασης είναι θεμελιώδους σημασίας στη διαχείριση των πολύπλευρων προβλημάτων που επιφέρει η νόσος, στοχεύοντας στη βελτιστοποίηση της λειτουργικής ικανότητας, αυτονομίας και εν γένει ποιότητας ζωής των πασχόντων. Η παρούσα αφηγηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας επιχειρεί να μελετήσει τα οφέλη από την άσκηση, τις τρέχουσες στρατηγικές αποκατάστασης, συμπεριλαμβανομένης όχι μόνο της φυσικοθεραπείας, αλλά και της εργοθεραπείας, λογοθεραπείας, κοινωνικής υπηρεσίας και διεπιστημονικής προσέγγισης στην κατάρτιση και εφαρμογή των παρεμβάσεων. Χρησιμοποιώντας κριτική ανάλυση της ερευνητικής βιβλιογραφίας και δίνοντας έμφαση στην εφαρμογή κλινικής πράξης βασισμένης σε στοιχεία, η ανασκόπηση παραθέτει τα είδη και τον ρόλο των παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, καθώς και την απομείωση του φορτίου της νόσου. Επιπρόσθετα, μελετά το συνεργατικό αποτέλεσμα των πολυεπιστημονικών προγραμμάτων αποκατάστασης στην προάσπιση της ευζωίας και ευημερίας των ασθενών με νόσο του Huntington, τονίζοντας τη σημασία των πολυεπίπεδων και ολιστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, αλλά και των δυνητικών εμποδίων στην εφαρμογή τους.

Λέξεις Κλειδιά: Νόσος του Huntington, άσκηση, φυσικοθεραπεία, αποκατάσταση, διεπιστημονική ομάδα

Abstract

Huntington's disease is a rare but devastating neurodegenerative disease which markedly shortens life and thus constitutes a multifaceted challenge for the clinical team, as it brings upon dramatic repercussions on motor function, cognitive state and behaviour of the sufferer, in a relentlessly progressive fashion until the final demise. Exercise interventions and rehabilitation approaches are of paramount importance in managing the implications and complexities of the disease, aiming at improving functional capacity, autonomy and quality of life of the patients. The current narrative review of up-to-date literature attempts to study the benefits from exercise and current rehabilitation strategies, including not only physiotherapy but also occupational therapy, speech therapy, social services and the crucial role of multidisciplinary teams in planning and implementing those strategies. By employing critical analysis of research and abiding by evidence-based medicine, the review aims to present the type and role of intervention in addressing specific symptoms and complications, as well as ameliorating the burden of the disease. Furthermore, the review explores the need for a collaborative approach as a result of a well structured, individualised assessment in order for the multidisciplinary team to advance the patients' wellbeing, stressing the importance of employing multilevel, multidisciplinary and synergistic strategies, also highlighting the potential barriers in putting them into place.

Key words: Huntington's disease, exercise, physiotherapy, rehabilitation, multidisciplinary team

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	5
Abstract	6
1. Εισαγωγή	8
1.1 Περιγραφή Νόσου και Γενικό Πλαίσιο Προβληματισμού	8
1.2 Σκοπός	8
1.3 Δομή της Εργασίας	9
2. Σύντομη Περιγραφή της Νόσου, Αιτιοπαθογένειας και Επιδημιολογίας	10
3. Σύντομη Ανασκόπηση των Συμπτωμάτων της Νόσου του Huntington	12
4. Ο Ρόλος της Άσκησης στη Νόσο του Huntington.....	15
4.1 Κινητικά Συμπτώματα	16
4.2 Γνωσιακά Συμπτώματα.....	17
4.3 Ποιότητα Ζωής	19
4.4 Νευροπλαστικότητα και Νευροπροστασία	20
5. Στρατηγικές Νευροαποκατάστασης στη Νόσο του Huntington.....	21
5.1 Κλίμακες Εκτίμησης.....	21
5.2 Φυσικοθεραπεία.....	24
5.3 Εργοθεραπεία.....	28
5.4 Λογοθεραπεία	30
5.5 Γνωσιακή Αποκατάσταση.....	34
5.6 Ψυχολογική Υποστήριξη	36
5.7 Ο Ρόλος των Κοινωνικών Υπηρεσιών στο Πλάνο Αποκατάστασης	38
5.8 Η Ανάγκη για Διεπιστημονική Προσέγγιση στα Πρωτόκολλα Αποκατάστασης	39
5.9 Επεμβατικές Παρεμβάσεις Εν Τω Βάθει Εγκεφαλικής Διέγερσης ως Μέρος του Πλάνου Αποκατάστασης.....	40
5.10 Νεότερες Εξελίξεις στην Τεχνολογία και Φυσικοθεραπευτικές Παρεμβάσεις.....	43
Συμπέρασμα.....	46
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	47

1. Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή Νόσου και Γενικό Πλαίσιο Προβληματισμού

Η νόσος - ή συχνά αποκαλούμενη μεταξύ των κλινικών χορεία - του Huntington (HD) είναι μια προοδευτικά επιδεινούμενη νευροεκφυλιστική νόσος, επιφέρουσα δραματικές επιπτώσεις στη ζωή των πασχόντων αλλά και σημαντική επιβάρυνση, ψυχολογική όσο και σωματική, των φροντιστών τους. Οι θεράποντες νευρολόγοι πολλές φορές αισθάνονται αβοήθητοι, ερχόμενοι αντιμέτωποι με τις ολέθριες κινητικές αλλά και γνωσιακές και συμπεριφορικές συνέπειες κατά την εξέλιξη της νόσου και τείνουν να αποστασιοποιούνται, συνταγογραφώντας μόνο την απαραίτητη αγωγή που ελέγχει τη χορεία, χωρίς να δίνουν τη δέουσα έμφαση στις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η άσκηση και η φυσικοθεραπεία, οι οποίες μπορούν να ευοδώσουν και να προασπίσουν τη γενικότερη ευζωία των πασχόντων στη σύντομη ή σημαντικά βραχύτερη ζωή τους. Επίσης, οι κοινωνικές υπηρεσίες που παρέχονται, καθώς και η νοσηλευτική φροντίδα στην κοινότητα είναι συχνά κατακερματισμένες και υπολειπόμενες του επιθυμητού, τόσο σε συχνότητα και συνέπεια παρέμβασης όσο και σε ποιότητα.

1.2 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναδείξει τα δυνητικά οφέλη των ασθενών με HD από την άσκηση, τόσο στα κινητικά τους συμπτώματα όσο και στα γνωσιακά συμπτώματα καθώς και την γενικότερη ποιότητα ζωής, αλλά και τις ευεργετικές επενέργειες των δομημένων παρεμβάσεων με εξατομικευμένη φυσικοθεραπεία, οι οποίες είθισται να αποτελούν μέρος μόνο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης, η οποία συμπεριλαμβάνει ιδανικά τη συνδρομή λογοθεραπείας, εργοθεραπείας, συμβουλευτικής και ψυχολογικής υποστήριξης, καθώς και των κοινωνικών υπηρεσιών.

1.3 Δομή της Εργασίας

Η παρούσα εργασία αποτελείται από πέντε κεφάλαια, συμπεριλαμβανομένου και του παρόντος εισαγωγικού κεφαλαίου. Το 2ο κεφάλαιο κάνει μια σύντομη περιγραφή της νόσου, του γενετικού της υποβάθρου και του τρόπου κληρονόμησης, των πιθανών υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών και επιδημιολογικών δεδομένων, ενώ στο 3ο κεφάλαιο επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της συμπτωματολογίας η οποία είναι χαρακτηριστική της νόσου, τόσο από κινητικής όσο και από γνωσιακής και νευροψυχιατρικής πλευράς, ενώ γίνεται αναφορά και στα διαφορετικά στάδια της νόσου, από την προκλινική φάση έως τα τελικά στάδια προς την τελική κατάληξη. Στο 4ο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα πιθανά οφέλη από την άσκηση στις διαφορετικές εκφάνσεις της συμπτωματολογίας/σημειολογίας αλλά και της γενικότερης ευζωίας των πασχόντων, ενώ στο 5ο κεφάλαιο επιχειρείται μια δομημένη προσέγγιση αφορούσα στην κατάρτιση του εξατομικευμένου αποκαταστασιακού πλάνου, η οποία έχει απαρχή μεν τη φυσικοθεραπεία και την εφαρμογή ενδεδειγμένων κλιμάκων αξιολόγησης αλλά δεν εξαντλείται σε αυτές, καθότι η σύγχρονη βιβλιογραφία και ιατρική πράξη βασισμένη σε αποδείξεις επιτάσσει τη συντονισμένη και συνεργατική κατάρτιση πλάνου αποκατάστασης από διεπιστημονική ομάδα, με τη συμμετοχή και συνεργασία ιατρών (τυπικά νευρολόγων και ιατρών φυσικής αποκατάστασης) και θεραπευτών διαφορετικών ειδικοτήτων, όπως οι λογοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, ψυχολόγοι, νοσηλευτές και κοινωνικοί λειτουργοί. Τέλος, γίνεται αναφορά στα πρακτικά προβλήματα που αφορούν στην εύρυθμη λειτουργία των διεπιστημονικών ομάδων, αλλά και τα εμπόδια στην προσβασιμότητα σε αυτές, τα οποία έχουν να κάνουν κυρίως με τη γεωγραφικότητα αλλά και την έλλειψη πόρων. Μια σύντομη ανασκόπηση των αναδυόμενων μελλοντικών παρεμβάσεων, όπως η εικονική πραγματικότητα, ο μη επεμβατικός διακρανιακός ερεθισμός και η σύγχρονη τεχνολογία στην υπηρεσία των θεραπόντων εν γένει, κλείνει με μια νότα σχετικής αισιοδοξίας το 5ο κεφάλαιο.

2. Σύντομη Περιγραφή της Νόσου, Αιτιοπαθογένειας και Επιδημιολογίας

Η νόσος του Huntington (HD) είναι μια προϊούσα, θανατηφόρος νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από ακούσιες χορειακές κινήσεις, νευροψυχιατρικές διαταραχές και άνοια (Roos, 2010). Πρόκειται για μονογονιδιακή νόσο η οποία κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο, που σημαίνει ότι κάθε τέκνο του φορέα βρίσκεται σε κίνδυνο κληρονόμησης του παθολογικού γονιδίου κατά 50%. Οφείλεται σε παθολογική επέκταση της τριπλέτας CAG στο γονίδιο της Χαντινγκτίνης (HTT) στο χρωμόσωμα 4, η οποία μετάλλαξη τελικά κωδικοποιεί μια παθολογικά αυξημένη επανάληψη της πολυγλουταμίνης στην πρωτεΐνη της HTT (Ross & Tabrizi, 2011). Η HD είναι μία από τις εννέα νόσους που ανήκουν στην κατηγορία πολυγλουταμινικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου και ενός αριθμού κληρονομίσιμων νωτιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών (SCA) (Lahue, 2020).

Ο φυσιολογικός αριθμός επαναλήψεων της CAG τριπλέτας στο γονίδιο HTT κυμαίνεται μεταξύ 10 και 35, ενώ επαναλήψεις άνω των 39 προκαλούν πάντοτε τη νόσο (Lee et al., 2018). Πιο συγκεκριμένα, απολύτως φυσιολογικές είναι οι επαναλήψεις CAG μέχρι 26, ενώ ενδιάμεσες θεωρούνται οι επαναλήψεις από 26 έως 35. Παρόλο που οι ενδιάμεσες επαναλήψεις δεν προκαλούν τη νόσο, οι φορείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να περάσουν παθολογική μετάλλαξη στην επόμενη γενιά, εξαιτίας της αστάθειας του γονιδίου με αυτό τον αριθμό τριπλετών. Οι επαναλήψεις από 36 έως 39 είναι επίσης ασταθείς αλλά και μειωμένης διείσδυσης (reduced penetrance), που σημαίνει ότι μπορούν να είναι είτε ασυμπτωματικές είτε ήπια συμπτωματικές, αλλά ενδιαφέρον έχει η σχετικά μεγάλη τους συχνότητα στον γενικό πληθυσμό, η οποία εξηγεί και την de novo εμφάνιση ασθενών με HD χωρίς προηγούμενο γνωστό κληρονομικό ιστορικό (Kay et al., 2016).

Υπάρχει καλά τεκμηριωμένη με στατιστικά μοντέλα, αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τριπλετών στο παθολογικό γονίδιο HTT και της ηλικίας έναρξης της νόσου, που

σημαίνει ότι όσο περισσότερες τριπλέτες CAG ανιχνευτούν κατά τον μοριακό έλεγχο, τόσο μικρότερη είναι ή αναμένεται να είναι (σε προσυμπτωματικούς φορείς) η ηλικία έναρξης (Langbehn et al., 2010). Ο ίδιος ερευνητής (Langbehn, 2022) κατέδειξε ότι όσο πιο παθολογικά αυξημένος είναι ο αριθμός τριπλετών, τόσο πιο βραχεία είναι η πορεία της νόσου προς την τελική κατάληξη, όπως αντιστοίχως και πιο εκσεσημασμένη η συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της νόσου. Ενδιαφέρον έχει το σχόλιο του συγκεκριμένου ερευνητή ως προς τη σχετική υποκειμενικότητα όσον αφορά στο πώς καθορίζεται η ηλικία έναρξης, δεδομένου του προοδευτικού χαρακτήρα της νόσου και συνεπώς της υπολανθάνουσας, όχι πάντα εύκολα ανιχνεύσιμης κλινικά, κινητικής σημειολογίας στα αρχικά ή προέκδηλα (premanifest) στάδια.

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται κατ' αρχήν στην κλινική εικόνα, με την τυπική τριάδα χορείας, γνωσιακών και συμπεριφορικών (νευροψυχιατρικών) προβλημάτων αλλά και στο οικογενειακό ιστορικό. Η ανίχνευση της παθολογικής μετάλλαξης με μοριακό έλεγχο θέτει με σαφήνεια τη διάγνωση και την διαχωρίζει διαφοροδιαγνωστικά από πιθανούς μιμητές (Cardoso, 2014). Ενδιαφερόντως, έχουν αναφερθεί και ομοζυγώτες ασθενείς, αν και σπάνια (Schneider & Bird, 2016), ενώ οι αυθόρμητες, de novo μεταλλάξεις είναι η εξαίρεση στον κανόνα της κληρονομικότητας, κυμαινόμενες μεταξύ 1-10% του συνόλου των φορέων της μετάλλαξης (Lee et al., 2013). Η διάγνωση σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και οι οποίοι μπορεί να βρίσκονται στη λεγόμενη προκλινική ή προέκδηλη περίοδο πρέπει να γίνεται μόνο από έμπειρη διεπιστημονική ομάδα καθώς υπάρχει η αναγκαιότητα προσεκτικότερου χειρισμού στο αν κάποιος θέλει να γνωρίζει αν θα εμφανίσει τη νόσο ή, αντιθέτως, δεν επιθυμεί να γνωρίζει (Roos, 2010).

Η νόσος του Huntington είναι σπάνια. Ο επιπολασμός της είναι περίπου 3 ανά 100.000 πληθυσμού και η επίπτωση 0,37 ανά 100.000 άτομα-έτη (person-years), αλλά είναι ακόμα πιο σπάνια στη Φινλανδία, όπως και στην Ιαπωνία (Harper, 1992· Medina et al.,

2022). Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 40 έτη, με τελική κατάληξη 15-20 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων (Ross & Tabrizi, 2011), ωστόσο υπάρχει μεγάλο ηλικιακό εύρος έναρξης: Σε ένα ποσοστό 5% η έναρξη επέρχεται σε νεανική ηλικία (κάτω των 21 ετών), στη μορφή που ονομάζεται Νεανικής ενάρξεως HD, ενώ ο όρος Παιδιατρική HD αφορά αποκλειστικά πάσχοντες κάτω των 18 ετών με κλινικά έκδηλη νόσο (Bakels et al., 2022).

Παρά την ταυτοποίηση της αιτιολογικής μετάλλαξης το 1993 και την αναγνώριση των πιθανών υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών, η ακριβής παθολογική διεργασία δεν είναι απολύτως κατανοητή (Schneider & Bird, 2016), ενώ δεν έχει μέχρι σήμερα βρεθεί νοσοτροποποιητική παρέμβαση γι' αυτή τη σοβαρότατη νόσο (Ghosh & Tabrizi, 2018). Οι υπάρχουσες φαρμακευτικές προσεγγίσεις έχουν ως βασικό μέλημα τη συμπτωματική αντιμετώπιση των πολυδιάστατων προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητά τους, ωστόσο καμία από αυτές δεν έχει αποδειχτεί δραστική σε βάθος χρόνου (Mestre et al., 2009).

Η εξέλιξη της νόσου καταλήγει σε αυξημένη εξάρτηση από το περιβάλλον και τελικά τον θάνατο, με συνηθέστερο αίτιο την πνευμονία, ακολουθούμενη από την αυτοκτονία (Roos, 2010). Ο κίνδυνος θανάτου από αυτοκτονία είναι αξιοσημείωτα αυξημένος στους πάσχοντες από τη νόσο, με ένα ανησυχητικό 4,6% αυτών να βάζουν τέλος στη ζωή τους (Van Duijn et al., 2021). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ο αυτοκτονικός ιδεασμός ανέρχεται σε 23,5% στα άτομα με διάγνωση πιθανής HD, με δύο κρίσιμες περιόδους με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας: η πρώτη αμέσως πριν την επίσημη διάγνωση και η δεύτερη στο στάδιο της νόσου όπου η αυτονομία αρχίζει να εκπίπτει (Paulsen et al., 2005).

3. Σύντομη Ανασκόπηση των Συμπτωμάτων της Νόσου του Huntington

Το προεξάρχον κινητικό σύμπτωμα στη νόσο HD είναι η χορεία. Αποτελεί δε τόσο "πυρηνικό" σύμπτωμα, που η νόσος του Huntington ονομάζεται και χορεία του Huntington

(Mestre et al., 2018). Η χορεία είναι αρχαιοελληνική λέξη και κυριολεκτικά σημαίνει τον κυκλικό χορό. Ο Πλάτωνας τη χρησιμοποιούσε συχνά ενώ αναφέρεται και στην Ιλιάδα του Ομήρου (Kalogeropoulos 2011). Ως κινητική διαταραχή η χορεία χαρακτηρίζεται από μια "συνεχή κατάσταση υπέρμετρων, αυθόρμητων, ακανόνιστων χρονικά κινήσεων, μη επαναλαμβανόμενων, τυχαία κατανεμημένων και αιφνίδιων σε χαρακτήρα" (Merical & Sánchez-Manso, 2023). Αυτές οι κινήσεις μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα από μια κατάσταση που προσομοιάζει επιφανειακά σε ανησυχία και νευρικότητα, με μικρή ή διαλείπουσα υπερβολή στη χειρονομία ή έκφραση, νευρικές κινήσεις χεριών, μέχρι την τυπικά ασταθή (περιγραφείσα και ως "χαοτική") βάδιση προσομοιάζουσα σε χορό, συνεχή ροή κινήσεων μεγάλου εύρους, βίαιων, που επιφέρουν αναπηρία. Ωστόσο, η χορεία δεν είναι η μόνη κινητική διαταραχή που παρατηρείται στη νόσο. Βραδυκινησία παρόμοια της νόσου του Parkinson, δυσκαμψία, δυστονία και ενίοτε μυόκλονος είναι κοινές, συνυπάρχουσες κινητικές διαταραχές, ιδιαίτερα στη Νεανικής ενάρξεως νόσο του Huntington, παλαιότερα γνωστής ως "παραλλαγής Westphal" (Douglas et al., 2013· Quarrell et al., 2013· Van Dijk et al., 1986; Sokratous et al., 2016; Sokratous et al., 2018).

Παρόλο που η διάγνωση βασίζεται κατά κανόνα στην κινητική φαινομενολογία, υπάρχει διαρκώς αυξανόμενη τεκμηρίωση πλειάδας γνωσιακών και συμπεριφορικών (νευροψυχιατρικών) διαταραχών, που συχνά προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων για μεγάλο διάστημα, στη λεγόμενη προκινητική (premotor) ή προέκδηλη (premanifest) περίοδο. Υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης, άγχους, απάθειας, ευερεθιστότητας, επιθετικότητας, άρσης αναστολών, ψυχωτικών εκδηλώσεων και διαταραχών ύπνου είναι κοινά σε αυτή την περίοδο, όπως επίσης γνωσιακά προβλήματα ιδιαίτερα στην προσοχή, στην επεισοδική μνήμη και μνήμη εργασίας, στη γλώσσα, στην ενσυναίσθηση και στην αναγνώριση συναισθημάτων από τις εκφράσεις του προσώπου (Ramos & Garrett, 2017). Η ψυχοκινητική επιβράδυνση είναι από τα πιο πρώιμα γνωσιακά προβλήματα και αποτελεί πολύ καλό δείκτη πρόβλεψης της

εξέλιξης της νόσου καθώς και της ανάγκης για διακοπή της οδήγησης. Οι επιτελικές εκτελεστικές λειτουργίες επίσης επηρεάζονται σημαντικά, όπως η πολυδιεργασία (Multi-tasking), η οργάνωση και η ακολουθία (sequencing), ενώ παρατηρούνται και δυσκολίες στην οπτικοχωρική επεξεργασία (Snowden, 2017).

Οι ασθενείς με HD έχουν, κατά συνέπεια, αυξημένες ανάγκες σχετικές με τη φυσική κατάσταση, γνωσιακή λειτουργία, ψυχολογική και κοινωνική τους ευημερία για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα της βραχύτερης ζωής τους. Οι Ho et al. (2017) μελέτησαν τις επιπτώσεις της νόσου στη ζωή των πασχόντων, σε συνάρτηση με το εκάστοτε στάδιο της νόσου (σταδιοποίηση κατά Shoulson & Fahn: I-V) (Abreu et al., 2021). Διαπίστωσαν ότι στο 1ο στάδιο προεξάρχουν τα γνωσιακά προβλήματα, όπως η δυσκολία στη συγκέντρωση, στη λήψη αποφάσεων και ιδιαίτερα στην ικανότητα εγγραφής και διατήρησης της προσλαμβανόμενης καθημερινής πληροφορίας, καθώς και συναισθηματικές διαταραχές, όπως μειωμένη διάθεση, απουσία κινήτρου και αυξημένα επίπεδα άγχους, ενώ ως επιπρόσθετο πρόβλημα αναφέρεται και η άγνοια/ανετοιμότητα του συγγενικού περιβάλλοντος ως προς τη βοήθεια και υποστήριξη που μπορεί να προσφέρει. Στο 2ο στάδιο αρχίζουν να προεξάρχουν τα σωματικά και λειτουργικά προβλήματα, όπως η δυσκαταποσία, η δυσκολία στη βάδιση, ισορροπία, οδήγηση, αλλά και η επίταση των νευροψυχιατρικών προβλημάτων (ανυπομονησία, ακραίες μεταβολές διάθεσης, έντονη ανησυχία και ευερεθιστότητα αλλά και αγωνία για την επίπτωση της νόσου στους οικείους), οι κοινωνικές δυσκολίες με απώλειες φίλων, ερωτικών συντρόφων, καθώς και η δυσαρέσκεια με τις υπηρεσίες που προσφέρονται στους πάσχοντες από τις κοινωνικές υπηρεσίες. Στα στάδια 3 και 4, τα σωματικά συμπτώματα φαίνεται να υπερτερούν σαφώς των γνωσιακών, ως προς το πόσο επιβαρύνουν τους πάσχοντες στις καθημερινές τους δραστηριότητες· ενδεικτικά η βραδύτητα στην κίνηση, η δυσκολία στην άνοδο και κάθοδο κλιμάκων, ο χειρισμός σκευών και εργαλείων λόγω της χορείας, η δυσαρθρία και η δυσκολία στη μάσηση και κατάποση

αποτελούν τα κυριότερα προβλήματα που αναφέρονται, καθώς και προβλήματα ακράτειας (ειδικά στο 4ο στάδιο). Στο 5ο στάδιο, τα γνωσιακά προβλήματα μετά βίας αναφέρονται, καθώς οι κινητικές επιπλοκές έχουν επιβάλει ήδη μεγάλο φόρο στην επίλυση της καθημερινότητας, με απώλεια κινητικότητας και αυτονομίας, με δυσχέρεια ένδυσης, λήψης τροφής, δυσκαταποσία, διπλή ακράτεια (Vicars et al., 2021), απώλεια βάρους. Το μείζον κοινωνικό πρόβλημα σε αυτό το στάδιο, όπως το περιέγραψαν οι πάσχοντες, είναι η έλλειψη υποστήριξης από τους λειτουργούς υγείας, από τους φίλους και την οικογένεια.

4. Ο Ρόλος της Άσκησης στη Νόσο του Huntington

Είναι κοινά αποδεκτό ότι η άσκηση βελτιώνει πολλούς δείκτες φυσικής επίδοσης και προάγει οφέλη υγείας που διαρκούν στον χρόνο. Στην HD οι συνταγογραφούμενες στοχευμένες παρεμβάσεις με προγράμματα άσκησης παρέχονται από κλινικούς διαφόρων ειδικοτήτων, κυρίως όμως από φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, λογοθεραπευτές και ιατρούς φυσικής ιατρικής και αποκατάστασης. Ωστόσο λίγα είναι γνωστά για το πώς οι ίδιοι οι ασθενείς με HD αντιλαμβάνονται και αξιολογούν τα οφέλη από προγράμματα άσκησης καθώς και πιθανά εμπόδια στην εφαρμογή τους (Busse et al., 2013). Παρά την ετερογένεια των τύπων των παρεμβάσεων (άλλες με έμφαση στην αεροβική, ενδυνάμωση, αντοχή, ευελιξία, άλλες στις γνωσιακές επιδόσεις), οι φυσικοθεραπευτές πολύ συχνά συνιστούν άσκηση σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης και της HD (Fritz et al., 2017). Οι ασκήσεις που βελτιώνουν την αντοχή, πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να καθυστερούν τη γήρανση του εγκεφάλου, να βελτιώνουν τη μνήμη και τη γνωσία εν γένει, επιπροσθέτως της καλά τεκμηριωμένης ευοδωτικής επίδρασης των ασκήσεων αντοχής στο καρδιαγγειακό και μεταβολικό προφίλ ενός ασθενούς (Sujkowski et al., 2022). Η άσκηση είναι γενικά ασφαλής για τους πάσχοντες από την HD. Ωστόσο, η πλειονότητα των δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών είναι βασισμένες σε μικρούς πληθυσμούς, είναι μικρής διάρκειας και μη

τυχαιοποιημένες (Playle et al., 2019) και δεν έχουν εφαρμογή ανεξαιρέτως σε όλους τους ασθενείς με τη νόσο, αφενός μεν εξαιτίας καθαρής της ετερογένειας των παρεμβάσεων αφετέρου δε λόγω των διαφορετικών σταδίων της νόσου (Mueller et al., 2019).

Μελέτη σε διαγονιδιακά ποντίκια με HD κατέδειξε ότι ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος καθυστέρησε την έναρξη των συμπτωμάτων, με το εξαγόμενο συμπέρασμα ότι ένα παθητικό μοντέλο ζωής μπορεί να προκαλεί γρηγορότερη έναρξη της συμπτωματολογίας ασθενών με HD (Trembath et al., 2010).

4.1 Κινητικά Συμπτώματα

Η κινητική συμπτωματολογία είναι το "σήμα κατατεθέν" (hallmark feature) της νόσου και έχει σημαντικά αρνητική επίπτωση στη λειτουργική ανεξαρτησία καθώς και στην ποιότητα ζωής των πασχόντων. Φαρμακολογικές θεραπείες όπως η Τετραβεναζίνη ελέγχουν μερικώς τη χορεία, αλλά δεν είναι άμοιρες ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν έχουν καμία επενέργεια στην υποκείμενη νευροεκφυλιστική διεργασία (Jankovic & Clarence-Smith, 2011).

Οι Busse et al. (2013) με την τυχαιοποιημένη 12μηνη κλινική τους δοκιμή με πολυτροπικό (multimodal) πρόγραμμα άσκησης, αποτελούμενο από αεροβικές ασκήσεις, καθώς και ασκήσεις ισορροπίας και ενδυνάμωσης, κατέδειξαν βελτίωση στις παραμέτρους της βάδισης καθώς και στα υπόλοιπα κινητικά συμπτώματα σε ασθενείς με τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, η αεροβική άσκηση και οι ασκήσεις συντονισμού μείωσαν τις χορειακές κινήσεις και βελτίωσαν τον κινητικό έλεγχο, ενώ οι ασκήσεις ισορροπίας και ιδιοδεκτικότητας επέδρασαν θετικά στην αταξία, βελτιώνοντας τον έλεγχο κορμού, τις παραμέτρους βάδισης και, κατά συνέπεια, ελάττωσαν τον κίνδυνο πτώσεων. Τέλος, οι ασκήσεις κινητικού συντονισμού και οι ασκήσεις με αντίσταση φαίνεται ότι βελτίωσαν τα συμπτώματα βραδυκινησίας, επιδρώντας θετικά στον σχεδιασμό, συντονισμό και εκτέλεση κίνησης.

Ομοίως, μια μετα-ανάλυση από τους Fritz et al. (2017) ανέφερε σημαντικές βελτιώσεις στις κινητικές επιδόσεις και στη λειτουργική ικανότητα (functional capacity) ακολουθώντας δομημένες παρεμβάσεις με άσκηση σε ασθενείς με HD. Πιο συγκεκριμένα, η τακτική συμμετοχή των πασχόντων σε προγράμματα εξατομικευμένων παρεμβάσεων με άσκηση φαίνεται ότι οδήγησαν σε ουσιώδεις βελτιώσεις στη βάδιση, ισορροπία, κινητικότητα και δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί των θετικών επιδράσεων της άσκησης στα κινητικά συμπτώματα της HD είναι πολύπλευροι: η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι ευοδώνει τη νευροπλαστικότητα και προάγει τη συναπτική αναδιαμόρφωση (remodelling) στα βασικά γάγγλια και στον κινητικό φλοιό, περιοχές οι οποίες επηρεάζονται κατά κόρον στην παθολογία της HD (Petzinger et al., 2009). Επιπροσθέτως, η τακτική φυσική δραστηριότητα φαίνεται να διεγείρει την απελευθέρωση νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και ο IGF-1 (insulin-like growth factor 1), οι οποίοι εμπλέκονται σε διεργασίες νευρωνικής επιβίωσης αλλά και επιδιόρθωσης (Zuccato & Cattaneo, 2009).

4.2 Γνωσιακά Συμπτώματα

Η γνωσιακή έκπτωση είναι επίσης ένα "πυρηνικό" χαρακτηριστικό της HD, με συμπτώματα από την εκτελεστική λειτουργία, προσοχή, μνήμη καθώς και οπτικοχωρικές δεξιότητες. Αυτές οι γνωσιακές μεταβολές έχουν σημαντικά αρνητική επίπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητα των πασχόντων και συνεισφέρουν επίσης αρνητικά στο φορτίο των φροντιστών και στο άγχος του περιβάλλοντος εν γένει (Mueller et al., 2019). Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή πολυτροπικού πρωτοκόλλου άσκησης από τους Quinn et al. (2016) κατέδειξε ότι η δομημένη άσκηση συσχετίζεται με βελτίωση στην προσοχή, στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην επιτελική εκτελεστική λειτουργία. Οι Piira et al. (2013) κατέδειξαν επίσης οριακή βελτίωση στις γνωσιακές επιδόσεις κατά 0,67 μονάδες στην κλίμακα Mini Mental State Examination (MMSE) και κατά 0,87 μονάδες στη λεκτική

ευφράδεια μέσω της δοκιμασίας F-A-S, στους ασθενείς με HD, ωστόσο σε άλλες δοκιμασίες, όπως η SDMT (Symbol Digit Modalities test), η οποία ελέγχει την ψυχοκινητική ταχύτητα, καταγράφηκε επιδείνωση με μέση μεταβολή -2,87 μονάδες ($p < 0,05$), ενώ στη δοκιμασία Stroop Color Naming καταγράφηκε μικρή επιδείνωση κατά -1,35 μονάδες με μικρή αύξηση κατά 1,50 μονάδες στη δοκιμασία Stroop Word Reading. Η επίδοση στην κλίμακα UHDRS (Unified Huntington Disease Rating Scale - η πιο κοινά χρησιμοποιούμενη κλίμακα εκτίμησης κινητικότητας και γνωσιακής κατάστασης στη νόσο του Huntington) παρέμεινε χωρίς ουσιαστική μεταβολή, με το πέρας της παρέμβασης με άσκηση.

Παρόλο που η UHDRS κλίμακα είναι το "χρυσό στάνταρντ" των σχετικών κλιμάκων για τη νόσο, δεν υπάρχει ελληνική απόδοση η οποία να είναι αποτέλεσμα προσεκτικής και συστηματικής προσπάθειας ώστε να διασφαλιστεί η αξιοπιστία και χρησιμότητα του εργαλείου στο ελληνικό περιβάλλον. Η κλίμακα έχει το σχετικό μειονέκτημα ότι είναι πολύ ενδελεχής, με 6 (έξι) συνθετικά στοιχεία, αφορούντα σε α) κινητική, β) γνωσιακή, γ) συμπεριφορική εκτίμηση, δ) κλίμακα ανεξαρτησίας, ε) λειτουργική εκτίμηση και στ) ολική λειτουργική ικανότητα (Kiebert et al., 1996).

Πέρα από τη σχετική έλλειψη ειδικών κλιμάκων εκτίμησης (ειδικά για τα γνωσιακά συμπτώματα) υπάρχουν και μεθοδολογικές προκλήσεις, οι οποίες στην παρούσα βιβλιογραφία είναι ουκ ολίγες: τα μικρά μεγέθη δείγματος (άμεση συνέπεια της σπανιότητας της νόσου), με τις συναφείς δυσκολίες στην προσέλκυση (recruitment) μειώνουν τη στατιστική ισχύ του δείγματος, ενώ και η σημαντική ετερογένεια (σε έναρξη συμπτωμάτων, ρυθμό εξέλιξης, σοβαρότητα) περιπλέκει τον σχεδιασμό των μελετών καθώς οι παρεμβάσεις καλούνται να εφαρμοστούν σε διαφορετικά στάδια της νόσου και σε πολυποίκιλα γνωσιακά προφίλ, πάλι συναρτώμενα με το στάδιο τη νόσου (Mestre et al., 2009). Συνάμα, η έλλειψη διαχρονικών μελετών (οι οποίες είναι θεμελιώδους σπουδαιότητας όσον αφορά στην καταγραφή της εξέλιξης της συμπτωματολογίας και της συσχέτισης με παρεμβάσεις) θέτει

ουσιαστικά εμπόδια στην καταγραφή των μακροπρόθεσμων ωφελειών από τις παρεμβάσεις της άσκησης στη γνωσιακή κατάσταση των πασχόντων (Paulsen et al., 2014). Τέλος, η μέτρηση των εκβάσεων όσον αφορά στη γνωσιακή σφαίρα γίνεται με μπαταρίες και εργαλεία τα οποία στερούνται τόσο ευαισθησίας όσο και ειδικότητας για τη συγκεκριμένη νόσο (Stout et al., 2011).

Παρά τους περιορισμούς και τις επιφυλάξεις στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, τα δυνητικά γνωσιακά ωφέλη δύνανται να αποδοθούν σε βιολογική βάση στον νευροπροστατευτικό ρόλο της άσκησης, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης εγκεφαλικής ροής αίματος, αυξημένης νευρογένεσης και μειωμένης νευροφλεγμονής (Intlekofer & Cotman, 2013). Επιπροσθέτως, οι επαγόμενες από άσκηση βελτιώσεις στην καρδιαγγειακή ευζωία και μεταβολική υγεία είναι δυνατό να υποστηρίξουν εμμέσως τη γνωσιακή λειτουργία με το να μειώνουν του αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και συνεπώς να ευοδώνουν την εγκεφαλοαγγειακή εφεδρεία και νοητική ικανότητα (capacity) (Voss et al., 2013).

4.3 Ποιότητα Ζωής

Η διατήρηση μιας αξιοπρεπούς ποιότητας ζωής είναι ζωτικής σημασίας για τους πάσχοντες από HD, δεδομένου του προοδευτικά επιδεινούμενου χαρακτήρα της νόσου και του φορτίου αναπηρίας που σωρευτικά επιφέρει στον χρόνο (Ready et al., 2008). Όπως είναι αναμενόμενο, οι ασθενείς με έκδηλη νόσο αναφέρουν σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής στα σχετικά ερωτηματολόγια, όπως το HRQoL (Health Related Quality of Life), τόσο σε σωματικό, όσο και σε κοινωνικό και συναισθηματικό επίπεδο (Read et al., 2013).

Πέραν των μάλλον περιορισμένων φαρμακολογικών επιλογών οι οποίες, όπως προαναφέρθηκε, έχουν συγκεκριμένο ρόλο (την ελάττωση του εύρους των χορειακών κινήσεων), μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως η άσκηση μπορούν να προσφέρουν

σημαντικά οφέλη στη γενικότερη ευζωία και λειτουργική ικανότητα αυτών των ασθενών. Για παράδειγμα, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή από τους Kloos et al. (2018) κατέδειξε ότι ένα 6μηνο πρόγραμμα άσκησης οδήγησε σε βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας, βαθμού κόπωσης και συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ασθενείς με HD. Ομοίως, ποιοτικές μελέτες έχουν αναδείξει τις υποκειμενικές εμπειρίες των ασθενών με HD οι οποίοι συμμετέχουν σε άσκηση, δίνοντας έμφαση στη διάθεση, την κοινωνική συμμετοχή και την αυτο-αποτελεσματικότητα (self-efficacy). Η άσκηση φαίνεται να εμπνέει στους πάσχοντες μια αίσθηση ενδυνάμωσης και επίτευξης στόχου, συναισθήματα που έχουν ευνοϊκή επίδραση στη ποιότητα ζωής των πασχόντων. (Fritz et al., 2017).

Συμμετοχή σε τμήματα ομαδικών ασκήσεων δίνουν την ευκαιρία στους πάσχοντες να καταπολεμήσουν αισθήματα απομόνωσης, να διατηρήσουν την κοινωνικότητά τους και να συναντηθούν με ομοίους τους ώστε να νιώθουν καλύτερα υποστηριζόμενοι, προσδίδοντας μια αίσθηση πληρότητας καθώς και του "ανήκειν". Οι ομαδικές δραστηριότητες βελτιώνουν την επικοινωνία μεταξύ των συμμετεχόντων και, συνεπώς, προάγουν την κοινωνική ενσωμάτωση και λειτουργικότητα (McAuley et al., 2000· Penedo & Dahn, 2005).

4.4 Νευροπλαστικότητα και Νευροπροστασία

Υπάρχει αυξανόμενη τεκμηρίωση ότι η άσκηση μπορεί να τροποποιεί ευοδωτικά μηχανισμούς νευροπλαστικότητας και νευροπροστασίας και, συνεπώς, να μειώνει τον ρυθμό επιδείνωσης της νόσου στους πάσχοντες. Μελέτες με ζώα έχουν παράσχει στοιχεία θετικής νευροβιολογικής επίδρασης της άσκησης σε ζωικά μοντέλα με HD. Για παράδειγμα, η δραστηριότητα στον κυλιόμενο τροχό φαίνεται ότι αυξάνει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, ευοδώνει τη συναπτική πλαστικότητα και προάγει τη νευρωνική επιβίωση σε διαγονιδιακά ποντίκια με HD (Pang et al., 2006; Dardiotis et al., 2018). Ομοίως, η μελέτη των Neeper et al. (1996) κατέδειξε ότι η άσκηση στα ποντίκια συσχετίζεται με αυξορρύθμιση νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF και οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη

νευρωνική διατήρηση και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης, ενώ οι Karakilic et al. (2021) σημειώνουν τον ρόλο του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ως συνέπεια της άσκησης· ο VEGF παράγεται στους μυς αλλά μπορεί να περάσει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και έχει συσχετιστεί με αυξημένη ικανότητα νευρογένεσης και αγγειογένεσης στον ιππόκαμπο. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με HD έχουν επίσης δείξει δυνητικές νευροπροστατευτικές επιδράσεις της άσκησης. Διαχρονική (longitudinal) μελέτη εννέα μηνών των Cruickshank et al. (2015) ανέφερε μειωμένο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης σε ασθενείς με HD οι οποίοι υποβάλλονταν σε τακτική φυσική άσκηση, συγκρινόμενοι με ασθενείς που ακολουθούσαν καθιστική ζωή. Μάλιστα οι ασκούμενοι είχαν αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας στον δεξιό κερκοφόρο πυρήνα και αμφοτεροπλεύρως στον ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό με το πέρας των εννέα μηνών, καθώς και σημαντική βελτίωση στη λεκτική μάθηση και τη μνήμη.

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Callow et al. (2021), υποστηριζόμενα με νευροαπεικονιστικά ευρήματα με μαγνητική δεσμιδογραφία (diffusion tensor imaging). Διαπίστωσαν αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας σε φλοικές περιοχές εμπλεκόμενες στη γνωσιακή επεξεργασία, σε ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση (MCI) αλλά και σε υγιείς γηραιότερους ενήλικες οι οποίοι ασκούνταν, ιδίως στην αριστερή νήσο (εύρημα το οποίο συσχετίστηκε με βελτίωση της λεκτικής ευφράδειας) και στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας (που συσχετίστηκε με βελτιωμένη εκμάθηση).

5. Στρατηγικές Νευροαποκατάστασης στη Νόσο του Huntington

5.1 Κλίμακες Εκτίμησης

Η ομάδα αποκατάστασης καταφεύγει στη χρήση εξειδικευμένων κλιμάκων, ώστε να αντικειμενικοποιήσει κατά το δυνατόν τα ελλείμματα και να καταρτίσει στοχευμένα το πλάνο αποκατάστασης, συναρτώμενο με το στάδιο της νόσου και τις εξατομικευμένες

ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς (Bilney et al., 2013). Η κλίμακα που έχει την ευρύτερη αποδοχή και εφαρμοσιμότητα στην εκτίμηση και ποσοτικοποίηση των ελλειμμάτων είναι η UHDRS, με πιο κοινά χρησιμοποιούμενη στην κλινική πρακτική την υποκατηγορία UHDRS-TMS, η οποία είναι πολύ ευαίσθητο εργαλείο στην αξιολόγηση της προόδου της νόσου (Mestre et al., 2018).

Πίνακας 1

Περίληψη των ενδεδειγμένων και συνιστώμενων κλιμάκων για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου του Huntington (πηγή: Mestre et al., 2018)

Κλίμακα	Αναπτύχθηκε για χρήση στη HD	Έχει εφαρμοστεί σε πληθυσμούς HD	Έχει χρησιμοποιηθεί και από ομάδες πέραν αυτής που την ανέπτυξε	Αρμόζουσα κλινιμετρική εφαρμογή σε HD	Επίπεδο σύστασης
UHDRS-TMS	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	"Προτείνεται" για την εκτίμηση βαρύτητας κινητικών σημείων ασθενών με HD
UHDRS-TMS4	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	"Συστήνεται" για την εκτίμηση βαρύτητας

					κινητικών σημείων ασθενών με HD
Ποσοτικοποιημένη Νευρολογική Εξέταση (QNE)	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	"Συστήνεται" για την εκτίμηση βαρύτητας κινητικών σημείων ασθενών με HD
Marsden & Quinn (chorea severity scale)	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	"Συστήνεται" για την εκτίμηση βαρύτητας χορείας ασθενών με HD
Κλίμακα ακούσιων ανώμαλων κινήσεων	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	"Συστήνεται" για την εκτίμηση χορείας/δυστονίας ασθενών με HD

Σημείωση. UHDRS-TSM: Unified Huntington Disease Rating Scale -Total Motor Score,

UHDRS-TSM4: Υποκατηγορία του TSM, "Recommended": "Προτείνεται", "Suggested":

"Συστήνεται".

Η UHDRS-TMS (UHDRS-Total Motor Score) αποτελείται από 15 αντικείμενα και έχει μέγιστη επίδοση τους 124 βαθμούς. Τα εξεταζόμενα αντικείμενα περιλαμβάνουν χορεία, δυστονία, παρκινσονισμό, κινητική επίδοση, οφθαλμοκινητική λειτουργία και ισορροπία. Η αρχική έκδοση αναπτύχθηκε το 1996, ενώ επεκτάθηκε και τροποποιήθηκε το 1999, ώστε να

βελτιωθεί η εφαρμοσιμότητά της. Το αντικείμενο της δυσαρθρίας αφαιρέθηκε στην αναθεωρημένη έκδοση. Οι ελαττωμένες εκδόσεις (TMS1-4) αναπτύχθηκαν με σκοπό την απλούστευση και ευχρηστία· η TSM4 αποδείχτηκε ευαίσθητη στην εκτίμηση της εξέλιξης της πορείας της νόσου, είναι σύντομη και περιγράφει την ολική κινητική κατάσταση ανεξάρτητα από τη γνωσιακή (Mestre et al., 2018).

Προτού η UHDRS γίνει το χρυσό στάνταρντ, οι κλινικοί κατέφευγαν στην Ποσοτικοποιημένη Νευρολογική Εξέταση (Quantified Neurological Examination), η οποία πρωτοπεριγράφηκε το 1983 και αναπτύχθηκε ειδικά για την HD. Περιλαμβάνει 48 αντικείμενα και η μέγιστη επίδοση είναι 129 βαθμοί, αλλά έχει, εν πολλοίς, πλήρως αντικατασταθεί από την UHDRS στην κλινική πράξη. Το ίδιο συνέβη και με την κλίμακα Marsden & Quinn, για την οποία υπήρχε πλήρης έλλειψη κλινιμετρικών δεδομένων και η οποία περιήλθε περίπου σε αχρηστία (Mestre et al., 2018). Ο όρος "κλινιμετρική" (clinimetrics) πρωτο-εισήχθη στις αρχές του 1980 από τον Alvan R. Feinstein με σκοπό να περιγράψει τομείς της κλινικής άσκησης ο οποίοι ασχολούνται με δείκτες, κλίμακες αξιολόγησης και άλλα εργαλεία, που σκοπό έχουν να περιγράψουν ή να μετρήσουν κλινικά φαινόμενα, συμπτωματολογία και σημειολογία (Fava et al., 2012).

5.2 Φυσικοθεραπεία

Είναι ευρέως γνωστά στους κλινικούς ιατρούς αλλά και φυσικοθεραπευτές τα οφέλη από την άσκηση στις κινητικές διαταραχές, ιδιαίτερα στη νόσο του Parkinson. Μια μετα-ανάλυση των Tomlinson et al. (2013) από 33 δοκιμές και συνολικά 1528 συμμετέχοντες κατέδειξε σημαντικές βελτιώσεις σε παραμέτρους βάδισης, όπως ταχύτητα, εύρος διασκελισμού και ισορροπία. Ωστόσο, αν και νευροεκφυλιστικές νόσοι "μοντέλα", η νόσος του Parkinson και η HD έχουν πιο πολλές διαφορές παρά ομοιότητες (Hague et al., 2005). Οι δυσκολίες στην εφαρμογή προγραμμάτων ασκήσεων και στρατηγικών φυσικοθεραπείας στην HD απορρέουν από την ετερογένεια των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων (Quinn & Busse, 2012).

Μολαταύτα, η φυσικοθεραπεία παίζει ζωτικό ρόλο στην αντιμετώπιση των κινητικών επιπλοκών της νόσου και στην προάσπιση της λειτουργικής αυτονομίας των ασθενών με HD. Οι φυσικοθεραπευτές χρησιμοποιούν μια πλειάδα στρατηγικών, προσαρμοσμένες στις ειδικές ανάγκες και τις ικανότητες κάθε ασθενή, με στόχο τη βελτίωση της κινητικότητας, ισορροπίας, δύναμης και φυσικής λειτουργικότητας. Διεξοδική εκτίμηση του κάθε ασθενούς είναι απαραίτητη, προκειμένου να διαπιστωθεί το επίπεδο κινητικότητας (mobility) και κινητικής λειτουργίας (motor function), ισορροπίας, βάδισης και εν γένει μυοσκελετικής κατάστασης στους πάσχοντες από τη νόσο. Αυτού του είδους οι ενδεδειγμένες εκτιμήσεις βοηθούν στην αναγνώριση των ιδιαιτέρων ελλειμμάτων και λειτουργικών περιορισμών του εκάστοτε ασθενή, προκειμένου να εξατομικευθεί το θεραπευτικό πλάνο (Quinn et al., 2016). Τα προγράμματα άσκησης τυπικά περιλαμβάνουν αεροβικές ασκήσεις καθώς και ασκήσεις ενδυνάμωσης και ευελιξίας, ενώ τα προγράμματα κινητικότητας και ισορροπίας εστιάζουν στην εμβιομηχανική της βάδισης, τη βελτίωση της κορμικής ισορροπίας καθώς και την αποφυγή των πτώσεων, μέσω διαφόρων φυσικοθεραπευτικών τεχνικών (Kegelmeyer et al., 2018).

Μια συστηματική ανασκόπηση μικτών μεθόδων των Fritz et al. (2017) συμπέρανε ότι τα αποτελέσματα από 18 μελέτες με ποσοτική καταληκτική έκβαση καταδεικνύουν οφέλη στους ασθενείς με HD σε ισορροπία, βάδιση και γενικότερη κινητική λειτουργικότητα, ενώ 2 μελέτες με ποιοτική καταληκτική έκβαση καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς αντιλαμβάνονται κοινωνικά και σωματικά ωφέλη από τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Επίσης, μια συστηματική ανασκόπηση μικτών μεθόδων των Quinn et al. (2020) η οποία περιελάμβανε 23 ποσοτικές και 3 ποιοτικές μελέτες κατέληξε στη σύσταση ότι η αεροβική παρέμβαση στην HD είναι επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων A (grade A evidence), από μόνη της ή σε συνδυασμό με ασκήσεις με αντίσταση ώστε να βελτιστοποιείται η κινητική λειτουργία και η φυσική κατάσταση, ως επίσης και η υπό επίβλεψη εκπαίδευση βάδισης (επίπεδο

αποδεικτικών στοιχείων Α) ώστε να βελτιώνονται οι χωροχρονικές παράμετροι της βάδισης. Πιο αδύναμη (επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων Β) είναι η σύσταση για την άσκηση ως βελτιωτική της ισορροπίας, αφού δεν φαίνεται να επιφέρει βελτίωση της συχνότητας των πτώσεων.

Τέλος, αξίζει σαφώς αναφοράς η φυσικοθεραπευτική προσέγγιση LSVT BIG, η οποία αναπτύχθηκε παράλληλα με την αμιγώς λογοθεραπευτική παρέμβαση LSVT LOUD ως συνιστώσες της παρέμβασης LSVT (Lee Silverman Voice Therapy), η οποία αναπτύχθηκε από την Lorraine Ramig και τους συνεργάτες της (Ramig et al., 2001) για ασθενείς με νόσο του Parkinson. Η LSVT BIG είναι η αποκλειστικά φυσικοθεραπευτική συνιστώσα παρότι περιλαμβάνει το ακρωνύμιο VT ("voice therapy") και έχει ως βασική στόχευση τη βελτίωση του εύρους (amplitude) της κίνησης και της συνολικής κινητικής λειτουργίας. Η θεμελιώδης αρχή της μεθόδου βασίζεται στη θεώρηση ότι η χρήση υπερβολικών, μεγαλύτερων του φυσιολογικού εύρους κινήσεων, οδηγεί τελικά στην επαναρρύθμιση (recalibration) της επιθυμητής κίνησης ώστε να υπερκεράσει τους περιορισμούς εύρους που προκαλεί η υποκινησία/βραδυκινησία. Η εφαρμογή της είναι εντελώς όμοια σε ένταση με την LSVT LOUD (η οποία περιγράφεται στο κεφάλαιο της λογοθεραπείας), με εντατικό πρόγραμμα τεσσάρων εβδομάδων με τέσσερις ωριαίες συνεδρίες ανά εβδομάδα, με ασκήσεις κίνησης αυξημένου εύρους, υψηλής έντασης και πολλών επαναλήψεων (Farley et al., 2005· Fox et al., 2006). Κατ' αντιστοιχία με την LSVT LOUD, η παρέμβαση LSVT BIG δεν έχει μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με νόσο Huntington και η υπάρχουσα βιβλιογραφία απαρτίζεται κυρίως από αναφορές περίπτωσης. Για παράδειγμα, ο Hoyman (2022) σε μελέτη περίπτωσης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλου LSVT BIG σε ασθενή με HD οδήγησε σε αυξημένη αυτοπεποίθηση όσον αφορά σε σωματικές δραστηριότητες και καθημερινές εργασίες, σε βαθμό που ο ασθενής ξαναξεκίνησε να περπατά ενώ είχε σταματήσει, μετά από πτώση στο μπάνιο.

Επίσης, ενόσω βελτιωνόταν η επίδοση σε ισορροπία και σε συντονισμό κινήσεων, τόσο ο ασθενής απαιτούσε λιγότερες εξωτερικές νύξεις όταν επιβραδυνόταν η κίνηση. Ωστόσο, όπως τυπικά συμβαίνει με τις μελέτες περίπτωσης, το επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων είναι χαμηλό· απαιτούνται προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών προκειμένου να αντληθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα μεταξύ τύπου παρέμβασης και αποτελέσματος.

Πίνακας 2

Συνιστώμενες φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις συναρτώμενες με επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων (Bilney et al., 2003)

Διαταραχή	Είδος Παρέμβασης	Επίπεδο
Μειωμένος συντονισμός		Επίπεδο 4
Μειωμένη δύναμη	Άσκηση σε στρώμα εδάφους	Επίπεδο 6
Πτωχή στάση		Επίπεδο 6
Ελαττωμένο εύρος κίνησης	Άσκηση σε καρέκλα	Επίπεδο 6
	Βάρη άκρων (weighted cuffs)	Επίπεδο 6
	Ενδυνάμωση	Επίπεδο 6
	Πρόγραμμα άσκησης στο σπίτι	Επίπεδο 6
	Νευροφυσιολογικές τεχνικές	Επίπεδο 4
	Υδροθεραπεία	Επίπεδο 5
	Νάρθηκες	Επίπεδο 6
	Τοποθέτηση σώματος	Επίπεδο 6
Βραδυκίνησια σε βάδιση	Άσκηση σε στρώμα εδάφους	Επίπεδο 4
	Βάδιση με υποβοήθηση με εξωτερικές νύξεις (cues)	Επίπεδο 4
	Στρατηγικές προσοχής κατά τη βάδιση	Επίπεδο 6

Κορμική αστάθεια	Υποβοηθούμενη βάρδιση	Επίπεδο 6
	Αποφυγή διπλών διεργασιών	Επίπεδο 6
	Περιβαλλοντικές τροποποιήσεις	Επίπεδο 6
	Στρατηγικές πρόληψης πτώσεων	Επίπεδο 6
Βραδυκίνησία σε προσέγγιση στόχου και σύλληψη	Εξάσκηση σχετική με διεργασία (task-specific)	Επίπεδο 6
	Μετάβαση από κίνηση σε κίνηση	Επίπεδο 6
	Έναρξη κίνησης	Επίπεδο 6
Μεταβλητότητα μυϊκής ισχύος	Αύξηση του βάρους του αντικειμένου που πρέπει να ανυψωθεί	Επίπεδο 6
Χορεία	Υδροθεραπεία	Επίπεδο 5
Μειωμένη καρδιαγγειακή κατάσταση (φόρμα)	Πρόγραμμα καρδιαγγειακής γύμνασης	Επίπεδο 6
	Αθλοπαιδιές με μπάλα	Επίπεδο 6
Μειωμένος έλεγχος αναπνοών και έντασης φωνής	Ασκήσεις ελέγχου αναπνοής	Επίπεδο 4

Σημείωση. Τα επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων βασίζονται στο ταξινομικό σύστημα του Τμήματος Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ (United States Department of Health and Human Services, 1993).

5.3 Εργοθεραπεία

Άμεσα συναρτώμενες των προγραμμάτων φυσικοθεραπείας είναι και οι εργοθεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι και αυτές πολύπλευρες. Ουσιώδους σημασίας είναι η παροχή εξοπλισμού βοήθειας και προσαρμογής: με την εκμάθηση χρήσης αυτού του είδους του εργαλείων, οι εργοθεραπευτές μπορούν να παρέχουν καθοδήγηση ως προς τη διευκόλυνση των πασχόντων στην εξυπηρέτηση της καθημερινότητάς τους, τόσο σε διαχειριστικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο προσωπικών αναγκών και υγιεινής. Ενδεικτικά ο εξοπλισμός

περιλαμβάνει περιπατητές (walkers), μαστούνια, αναπηρικά αμαξίδια (wheelchairs), ορθωτικές συσκευές/νάρθηκες, ενώ οι οδηγίες και παρεμβάσεις μπορούν να αφορούν και σε τροποποίηση του περιβάλλοντος ώστε να προάγεται η ασφάλεια και η προσβασιμότητα (Pollard et al., 1999· Quinn et al., 2017). Για τους περιπατητικούς ασθενείς, μια ασφαλής πρακτική είναι το χαμηλό κρεβάτι, περίπου 12-20 εκατοστά από το έδαφος, με ένα λεπτό αλλά πυκνό στρώμα στο έδαφος από την πλευρά που ο ασθενής έχει πρόσβαση στο κρεβάτι του, ενώ από την άλλη πλευρά συνιστάται η εφαρμογή κάγκελου επενδυμένου με άφθονο αφρώδες υλικό, ειδικά για τους ασθενείς με έντονη χορεία (Pollard et al., 1999).

Τέτοιου είδους περιβαλλοντικές τροποποιήσεις/προσαρμογές έχουν στόχο να δημιουργήσουν ένα υποστηρικτικό, προσβάσιμο και προπάντων ασφαλές περιβάλλον για τους ασθενείς με HD. Οι εργοθεραπευτές επιφορτίζονται με αυτόν ακριβώς τον ρόλο, της εκτίμησης της κατοικίας και των εγκαταστάσεων/οικοσκευών εντός της, ώστε να είναι σε θέση να προτείνουν τις απαραίτητες εργονομικές και χρηστικές αλλαγές οι οποίες θα προασπίσουν την ασφάλεια, την πλοήγηση και την ανεξαρτησία (Ho et al., 2017). Επίσης, οι εργοθεραπευτές έχουν αναντικατάστατο ρόλο στην εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Activities of Daily Living - ADL), όπως η προσωπική υγιεινή και περιποίηση, η ένδυση, υπόδυση και η παρασκευή γευμάτων. Η εκπαίδευση στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής συμπεριλαμβάνει απλοποίηση διεργασίας, προσαρμοστικές τεχνικές και περιβαλλοντικές προσαρμογές ώστε να επιτευχθεί βελτιστοποίηση της λειτουργικής απόδοσης (Quinn et al., 2019).

Τέλος, οι εργοθεραπευτές έχουν ζωτικό ρόλο στην υποστήριξη των ασθενών σχετικά με τη διατήρηση της εργασίας, τη διαφάνεια με την αποκάλυψη της νόσου και των προβλημάτων στον κατάλληλο χρόνο στον εργοδότη, ώστε να υπάρξουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις στο εργασιακό τους περιβάλλον, με πρακτικές λύσεις στοχευμένες τόσο στο γνωσιακό όσο και κινητικό προφίλ του ασθενούς (Cook et al., 2012).

5.4 Λογοθεραπεία

Η λογοθεραπεία είναι ζωτικής σημασίας παρέμβαση για την αντιμετώπιση τόσο των προβλημάτων επικοινωνίας, που απορρέουν τόσο από τη δυσαρθρία αλλά και από τα γνωσιακά ελλείμματα, όσο και προβλημάτων της κατάποσης των πασχόντων από HD, τα οποία είναι αποτέλεσμα της δυσφαγίας (Carlozzi et al., 2021).

Η δυσαρθρία είναι μια κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη άρθρωση, φώνηση και προσωδία και απορρέει από συνδυασμό αδυναμίας αρθρωτών, προβληματικού συντονισμού αναπνοής, κατεύθυνσης ροής αέρα και λαρυγγικής δυσλειτουργίας και, αναλόγως του υποκειμένου παθογενετικού μηχανισμού, μπορεί να είναι χαλαρή, σπαστική, αταξική, υπερκινητική, υποκινητική ή μικτή (Enderby, 2013). Η δυσαρθρία της HD περιγράφεται ως τυπικά υπερκινητική, με μεταβαλλόμενη ροή, παρατεταμένους συλλαβισμούς και παύσεις, ελαττωμένη διαβάθμιση τόνου, ακανόνιστη και μη ακριβή άρθρωση, φωνητικές παρεκκλίσεις και βεβιασμένες εισπνοές και εκπνοές (Diehl et al., 2019), αν και στην πραγματικότητα έχει συχνά χαρακτηριστικά μικτής δυσαρθρίας, με στοιχεία σπαστικότητας και υποκινητικής δυσαρθρίας, ιδιαίτερα σε πιο προχωρημένα στάδια ή στη νεανικής έναρξης HD, όπου η βραδυκινησία είναι το προεξάρχον σύμπτωμα (Orth et al., 2011).

Με την εφαρμογή μιας εκτεταμένης γκάμας λογοθεραπευτικών στρατηγικών με στόχο την άρθρωση και τη δυσφαγία μπορεί να επιτευχθεί σημαντική βελτίωση της λειτουργικής έκβασης, με μείωση της ψυχολογικής δυσφορίας (distress), βελτίωση της ποιότητας ζωής και προάσπιση της γενικότερης ευζωίας των ασθενών (Dale et al., 2022). Οι στρατηγικές βελτίωσης της επικοινωνίας έχουν ως βασικό τους πυρήνα τη βελτίωση της καθαρότητας του λόγου, της ποιότητας της φωνής και της κατανόησης της γλώσσας και τυπικά περιλαμβάνει ασκήσεις ακρίβειας και επανάληψης (Byeon et al., 2019), καθαρότητας άρθρωσης και φώνησης σχετικά με το χρώμα (pitch), την ένταση (volume) και την ποιότητα

προσωδίας με φωνητικές ασκήσεις, ασκήσεις συντονισμού (resonance) ως επίσης και τεχνικές αναπνοής (Hartelius & Svensson, 1994).

Πολύ καλά τεκμηριωμένα είναι τα οφέλη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson από τη λογοθεραπευτική τεχνική LSVT LOUD (Ramig et al., 2001). Η LSVT LOUD έχει σχεδιαστεί με σκοπό τη βελτίωση της φωνητικής έντασης και των ικανοτήτων επικοινωνίας σε αυτούς τους ασθενείς με τη συγκεκριμένη κινητική διαταραχή. Η βασική ιδέα πίσω από τη συγκεκριμένη τεχνική είναι ότι με την πρακτική εξάσκηση αναπαραγωγής δυνατότερης σε ένταση φωνής βελτιώνεται η καθαρότητα και η δεκτική αντίληψη του λόγου (intelligibility) και συνεπώς η επικοινωνία, με άξονες την κινητική εκμάθηση και τη νευροπλαστικότητα (Fox et al., 2006). Η θεραπεία αποτελείται από ένα εντατικό, συγκεκριμένα δομημένο πρόγραμμα διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων, με τέσσερις ωριαίες συνεδρίες ανά εβδομάδα, περιλαμβάνουσες υψηλής συχνότητας και υψηλής προσπάθειας ασκήσεις, ταυτόχρονα με αντίληψη και προσαρμοστική ρύθμιση (calibration) του ποσού της έντασης που απαιτείται για να αυξηθεί η φωνή καθώς και ποσοτικοποίησης της επίδοσης του ασθενούς με νόσο Parkinson, ώστε να βελτιωθεί το κίνητρο. Αν και η μετα-ανάλυση των Fox et al. (2006) επιβεβαίωσε τα μακροπρόθεσμα οφέλη της μεθόδου στην επικοινωνία των ασθενών με νόσο Parkinson, δεν είναι αντιστοίχως σαφή τα θετικά αποτελέσματα της μεθόδου σε ασθενείς με HD, ιδίως ως προς τη διατήρηση του αποτελέσματος στον χρόνο (Giddens et al., 2010· Zinzi et al., 2007).

Σε πιο προχωρημένη νόσο, κλινική εφαρμογή έχουν και οι Αυξητικές και Εναλλακτικές Συσκευές Επικοινωνίας ("Augmentative & Alternative Communication Devices"), οι οποίες μπορούν αδρά να χωριστούν σε "χαμηλής τεχνολογίας", όπως απλοί πίνακες επικοινωνίας, με γραφήματα, σύμβολα και σχήματα τα οποία οι πάσχοντες μπορούν να χρησιμοποιούν για να αναπαραστήσουν λέξεις, φράσεις ή ιδέες (Beukelman & Mirenda, 2020) και σε "υψηλής τεχνολογίας", που περιλαμβάνουν ηλεκτρονικές συσκευές όπως

γεννήτριες λόγου (speech generating devices), κινητά τηλέφωνα και ταμπλέτες με σχετική πληθώρα συναφών εφαρμογών μετατροπής κειμένου σε λόγο (text-to-speech software) και οπτικής υποβοήθησης, και μάλιστα παραμετροποιήσιμων (Lancioni et al., 2015). Ένα παράδειγμα υποβοήθησης επικοινωνίας χαμηλής τεχνολογίας με πολύ καλή βιβλιογραφική τεκμηρίωση είναι το Talking MatsTM (TM) το οποίο αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε με σημαντική επιτυχία σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, νόσο κινητικού νευρώνα, αφασία και μαθησιακές δυσκολίες και ουσιαστικά περιλαμβάνει έναν πίνακα από αδροποιημένη υφασμάτινη επιφάνεια (textured mat) με τρία σετ καρτών τα οποία θέτουν το θέμα συζήτησης, καθώς και μια οπτική κλίμακα η οποία ορίζει το πόσο συμφωνεί ή διαφωνεί ο ασθενής με τις εκάστοτε επιλογές. Πρόκειται για διεξοδικά μεθοδολογικά ανεπτυγμένη κλίμακα (Ferm et al., 2010) και η οποία μπορεί να εφαρμοστεί επιτυχώς και σε ασθενείς με HD, σύμφωνα με τους συγγραφείς, με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι ο "συνομιλητής" έχει εκπαιδευτεί στη χρήση και έχει κάνει την απαραίτητη προεργασία πριν από κάθε συνεδρία επικοινωνίας.

Παράλληλα με τις δυσκολίες στην άρθρωση και επικοινωνία, σημαντικότερο πρόβλημα αποτελεί και η δυσφαγία, ιδιαίτερα στα ενδιάμεσα και τελευταία στάδια της νόσου, αυξάνοντας σταδιακά τον κίνδυνο για εισρόφηση και πνευμονία, υποσιτισμό και αφυδάτωση (Hartelius & Svensson, 1994). Η δυσφαγία στην HD είναι τυπικά στοματοφαρυγγική, όπως και στη σχεδόν αποκλειστική πλειονότητα των κινητικών διαταραχών. Ο συνδυασμός χορείας, βραδυκινησίας και δυστονίας διαταράσσει τον συντονισμό και τον συγχρονισμό των καταποτικών κινήσεων (Ciancarelli et al., 2014) ενώ η κεντρικής αιτιολογίας διαταραχή των αντανεκλαστικών κατάποσης οδηγούν σε καθυστερημένα ή και εντελώς απόντα αντανεκλαστικά στοματικής διόδου και προώθησης του βλωμού και κάθαρσης του φάρυγγα κατά τα στοματικά και φαρυγγικά στάδια, αντίστοιχα (Hartelius & Svensson, 1994· Kagel & Leopold, 1992). Οι λογοθεραπευτικές

παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση της δυσφαγίας έχουν ως αρχή τη βελτίωση του συντονισμού, την ενδυνάμωση και τον σωστό χρονισμό, ως επίσης και διορθώσεις στάσεις σώματος για πιο αποτελεσματική κατάποση (Thacker & Lysaght, 2008), ενώ μεγίστης σημασίας είναι και οι διαιτητικές παρεμβάσεις, με τροποποίηση της υφής των τροφών (περαστά, αλεσμένα) αναλόγως του σταδίου και αύξησης της γλοιότητας των υγρών με χρήση πηκτίνης, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος εισρόφησης, ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια της νόσου (Taylor & Sandford, 2016).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι στα τελικά στάδια της νόσου ο εκφερόμενος φυσικός λόγος μπορεί να εκλείπει εντελώς και τα προβλήματα επικοινωνίας να καθίστανται πραγματική πρόκληση, καθώς δεν είναι μόνο το κινητικό, έντονα δυσαρθρικό σκέλος του λόγου που πάσχει, αλλά και το λινγκουιστικό-γνωσιακό, με αφασικές και απαθητικού τύπου εκδηλώσεις με σημαντικά μειωμένο κίνητρο συμμετοχής σε επικοινωνία, ενώ πολύ προβληματική καθίσταται και η χρήση αυξητικών συσκευών, καθώς η εκσεσημασμένη χορεία προκαλεί σημαντική παρεμπόδιση στην ικανότητα γραφής, πληκτρολόγησης και επιλογής λέξεων σε συσκευές τέτοιου τύπου, ενώ δεν είναι ασυνήθης ο εκνευρισμός, η απογοήτευση και η άρνηση χρήσης των συσκευών λόγω των αποτυχημένων προσπαθειών (Hamilton et al., 2012).

Πίνακας 3

Περίληψη δυσκολιών και περιορισμών στη λειτουργικότητα που επιφέρει η νόσος, καθώς και των στοχεύσεων από φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές και λογοθεραπευτές (Bilney et al., 2003)

Φυσικοθεραπεία	Εργοθεραπεία	Λογοθεραπεία
• Βάδιση και ισορροπία	• Προσωπική υγιεινή	• Καθαρότητα λόγου -

• Πτώσεις • Αεροβική ικανότητα • Μυϊκή ισχύς • Εύρος κίνησης άρθρωσης • Αναπνευστική λειτουργία • Μεταφορές • Συνταγογράφηση αναπηρικού αμαξιδίου • Σχετική με διεργασία έκταση άκρου, σύλληψη και χειρισμός • Χαλάρωση • Έλεγχος δυστονίας • Πρόληψη συγκάμψεων • Συνταγογράφηση εξοπλισμού ασφαλείας (πχ νάρθηκες ισχίου) • Εκπαίδευση οικογένειας-φροντιστών ως προς μεταφορές	• Καλλωπισμός • Ένδυση • Σίτιση • Χρήση τουαλέτας • Μεταφορές/κινητικότητα • Αναδιοργάνωση εργασίας • Εκτίμηση ικανότητας προς οδήγηση • Προάσπιση ασφαλούς οικιακού περιβάλλοντος • Παροχή εξοπλισμού και προσαρμοστικών συσκευών • Εξάσκηση μνήμης • Σχεδίαση και οργάνωση διεργασίας • Εκτέλεση διεργασίας • Επίλυση προβλημάτων • Κόπωση	• ρυθμός και ένταση • Επιτονισμός • Ρυθμός και προσωδία • Αναπνοή • Κατ' αντιπαράθεση ονομασία • Κατανόηση γλώσσας • Βρώση - παρασκευή βλωμού • Κατάποση • Συνταγογράφηση και εκπαίδευση χρήσης αυξητικών συσκευών επικοινωνίας
---	---	---

5.5 Γνωσιακή Αποκατάσταση

Η γνωσιακή αποκατάσταση στοχεύει σε συγκεκριμένα ελλείμματα συναφή με τη νόσο, όπως η εκτελεστική (επιτελική) δυσλειτουργία, η έκπτωση μνήμης και τα ελλείμματα στην

προσοχή. Αρκετές μελέτες μελέτησαν την γνωσιακή λειτουργία ως δευτερεύουσα έκβαση, μία ως πρωτεύουσα (Fritz et al., 2017). Οι παρεμβάσεις αφορούσαν χρήση μνημονικών βοηθημάτων, οργανωτικά εργαλεία, καθώς και εξωτερικές "νύξεις" (external cues), όπως οπτικές (πχ λέξεις, ημερολόγια, προγράμματα και σημειώσεις), ακουστικές (χρονομετρητές/αλάρμ, ηχητικές ειδοποιήσεις/ηχογραφημένες οδηγίες οι οποίες παρακινούν τον πάσχοντα να ακολουθήσει μια προσυμφωνημένη ρουτίνα ή διεργασία), περιβαλλοντικές (οργάνωση προσωπικών αντικειμένων, μείωση φόρτου ακαταστασίας, σημάνσεις για ευχερέστερη πλοήγηση στο σπίτι), εξωτερικά μνημονικά βοηθήματα (εφαρμογές σε κινητό ή τάμπλετ, έξυπνα ωρολόγια χειρός) και, τέλος, κοινωνικές "νύξεις" (λεκτικές διαδράσεις με φροντιστές, εργο-φυσικοθεραπευτές, ιατρούς, οικογένεια) (Kirkwood et al., 2015).

Οι προαναφερθείσες αντισταθμιστικές στρατηγικές έχουν σαν σκοπό τη διευκόλυνση της καθημερινότητας των πασχόντων, αλλά σημαντική θέση στο πλάνο αποκατάστασης έχει και η στοχευμένη γνωσιακή αποκατάσταση, με ασκήσεις μνήμης, όπως η ανάκληση με σταδιακή αύξηση χρονικού ορίου (spaced retrieval), μνημοτεχνικές/συσχετιστικές μεθόδους (association and mnemonics) και εργαλεία μνήμης (memory drills) ώστε να διευκολύνεται η εγγραφή, διατήρηση και ανάκληση της μνημονικής πληροφορίας (Beatty et al., 2017).

Ομοίως, οι ασκήσεις με έμφαση στην προσοχή, όπως οι διεργασίες διατήρησης προσοχής (sustained attention tasks), επιμερισμού της προσοχής (selective attention) και εναλλαγής προσοχής (attention switching), φαίνεται να βελτιώνουν την εστίαση και τη συγκέντρωση (Moro et al., 2013). Τέλος, η εξάσκηση με διεργασίες εκτελεστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σχεδιασμού (φερ' ειπείν λίστες του "πράττειν" - "to-do" lists, προτεραιοποίηση, κατάρτιση σχεδίων δράσης) επίλυσης προβλημάτων (εντόπιση προβλήματος, αναλογισμός πιθανών λύσεων, εκτίμηση εναλλακτικών και τελικά εφαρμογή δραστηκών στρατηγικών επίλυσης), λήψης αποφάσεων και γνωσιακής ευελιξίας (ικανότητα προς προσαρμογή προσοχής, καταπίεσης άσχετης πληροφορίας και αναστολή παρορμητικών

αποκρίσεων), φαίνεται να προάγει τις δεξιότητες υψηλότερης τάξης (higher order skills) (Cappa et al., 2011· Dajani & Uddin, 2015· Levine, 2011).

5.6 Ψυχολογική Υποστήριξη

Οι ασθενείς με νόσο HD έχουν συχνά διαταραχές διάθεσης που κυμαίνονται μεταξύ ευερεθιστότητας και κρίσεων άγχους μέχρι και κλινική κατάθλιψη, με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας (Paulsen et al., 2005· Van Duijn et al., 2021). Κατά συνέπεια, οι ανάγκες τους για ψυχολογική υποστήριξη είναι αυξημένες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (παρόλο που δεν έχει εκτιμηθεί με ακρίβεια κατά πόσο αυτή η ανάγκη υπερβαίνει ποσοστιαία του γενικού πληθυσμού) ενώ σημαντική επιπλοκή αποτελεί η απάθεια, η έλλειψη αντίληψης (awareness) της νόσου και η υπερεκτίμηση των ικανοτήτων στους ασθενείς με HD (Hoth et al., 2007).

Παρεμβάσεις γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας είναι από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες πρακτικές, εστιάζουσες στην αναγνώριση και αντιμετώπιση δυσπροσαρμοστικών σκέψεων, πεποιθήσεων και συμπεριφορών που επιδρούν αρνητικά στην ψυχολογία, επιτείνοντας τη δυσθυμία και τη συναισθηματική κατάπτωση (Beglinger et al., 2014). Η συμπεριφορική ενεργοποίηση στοχεύει στην κατάρτιση δραστηριοτήτων που είναι επιβραβευτικές και ουσιαστικές ώστε να αντιρροπούνται τα αισθήματα αναξιοσύνης, κατάθλιψης και απάθειας (Ready et al., 2008).

Η υποστηρικτική συμβουλευτική έχει εφαρμογή τόσο στους πάσχοντες από HD όσο και στους φροντιστές τους, σε ένα συμβουλευτικό περιβάλλον εμφορούμενο από κατανόηση και ενσυναίσθηση ώστε να ενθαρρύνει την έκφραση συναισθημάτων θλίψης, ματαίωσης και απώλειας και να βοηθάει τον ασθενή στο δύσκολο ταξίδι του με την πολυπλοκότητα νόσο (Paulsen et al., 2013). Η ψυχολογική εκπαίδευση (psychoeducation) του ασθενούς έχει σαν στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη νόσο, το στάδιο, τις υπάρχουσες θεραπευτικές και αποκαταστασιακές στρατηγικές και εργαλεία, ώστε να ενημερώνονται και να ενθαρρύνονται οι ασθενείς και οι συγγενείς τους ως προς τη λήψη αποφάσεων και να

απαλύνεται, κατά το δυνατόν, το φορτίο της νόσου (Ready et al., 2008). Παρεμβάσεις βασιζόμενες στην ενσυνειδητότητα (mindfulness), όπως ο διαλογισμός, τεχνικές απομείωσης του άγχους και καλλιέργειας ανθεκτικότητας με ενίσχυση της λογικής "ζήσε το παρόν", αποδοχής της νόσου και αυτο-εκτίμησης φαίνεται να δημιουργούν ένα πλέγμα σχετικής ευζωίας, ιδίως στην προέκδηλη νόσο (Eccles et al., 2021).

Πέραν των ίδιων των ασθενών, η εμπειρία των άμεσα εμπλεκόμενων μελών της οικογένειας και των φροντιστών εγκολπώνει πληθώρα αρνητικών συναισθημάτων και βιωμάτων, όπως το βίωμα της αποτυχίας εκπλήρωσης των ονείρων ζωής των πασχόντων, το φορτίο της φροντίδας ασθενών οι οποίοι σταδιακά καθίστανται όλο και πιο εξαρτώμενοι, καθώς και το άγχος για την πιθανότητα κληρονομησης της νόσου στην επόμενη γενιά (Williams et al., 2016). Επιπρόσθετα, αισθήματα ματαίωσης, φυσικής και πνευματικής εξουθένωσης (burnout) μπορούν να δράσουν ανασταλτικά στη συμμετοχή με διεπιστημονικές ομάδες θεραπείας, ενώ ανάλογη αρνητική επίδραση έχει και το "στίγμα" της οικογένειας του πάσχοντος, το οποίο μπορεί να επιφέρει καθυστέρηση στην αντιμετώπιση επιπλοκών (Quaid et al., 2017). Εξατομικευμένη συμβουλευτική σε ένα εμπιστευτικό και υποστηρικτικό περιβάλλον, μπορεί να βοηθήσει τους φροντιστές στο να εκφράσουν τις τα συναισθήματά τους και τις ανησυχίες τους και, συνεπώς, να μειώσει το φορτίο άγχους, ενώ υποστηρικτικές ομάδες δίνουν στους φροντιστές τη δυνατότητα να συνδεθούν και συνδιαλεχτούν με άτομα που βρίσκονται στην ίδια θέση (peers) και βιώνουν αντίστοιχα προβλήματα (Quaid et al., 2017· Williams et al., 2016). Φροντιστές οι οποίοι λαμβάνουν ψυχολογική υποστήριξη μέσω συμβουλευτικής αναφέρουν αυξημένα επίπεδα ικανοποίησης, καλύτερη ποιότητα ζωής και βελτίωση της δυναμικής σχέσης μεταξύ αυτών και των πασχόντων, με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της εμπειρίας των ασθενών και των εκβάσεων (Paulsen et al., 2013).

5.7 Ο Ρόλος των Κοινωνικών Υπηρεσιών στο Πλάνο Αποκατάστασης

Οι κοινωνικοί λειτουργοί μπορούν και οφείλουν να επιφορτιστούν τον καθοριστικό ρόλο του "υπεύθυνου περίπτωσης" ("case manager") δεδομένης της βαρύτητας της νόσου και των περιορισμών που επιφέρει στους πάσχοντες, σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο. Έτσι, βοηθούν στην "πλοήγηση" του ασθενούς διαμέσου του συχνά πολύπλοκου πλέγματος υποδομών και παρεχομένων υπηρεσιών, καθώς και στην προσβασιμότητα σε αυτές (Gallagher et al., 2011). Οι υπεύθυνοι περίπτωσης ενεργούν ως διαμεσολαβητές μεταξύ ασθενών, οικογενειών, υπηρεσιών υγείας και κοινωνικών υπηρεσιών με το να έχουν την επιστασία του θεραπευτικού προγράμματος, να προάγουν την κοινωνική συμπερίληψη και ενσωμάτωση και να διασφαλίζουν την επικοινωνία μεταξύ των ασθενών/συγγενών και συμβαλλομένων υπηρεσιών και να εξασφαλίζουν ότι η πρόσβαση στις υπηρεσίες είναι κατά το δυνατόν απρόσκοπτη (Ready et al., 2008).

Όσον αφορά στην πρόσβαση σε υπηρεσίες, ο ρόλος του κοινωνικού λειτουργού είναι αναντικατάστατος, αλλά αντιστοίχου σημασίας είναι και η συμβολή σε κατάρτιση προγραμμάτων ασφάλισης υγείας, αποφάσεις ορισμού δικαστικού συμπαραστάτη, (ιδίως όταν ο ασθενής δεν είναι πια σε θέση να λαμβάνει αποφάσεις προς όφελός του), διασφάλιση έκδοσης καρτών συγκοινωνίας, συμπαράσταση στην εύρεση κατάλληλης εργασίας καθώς και βοήθεια στις οικοκυρικές εργασίες και στις αποφάσεις σχετικά με τον κλινικά ενδεδειγμένο τόπο διαμονής αναλόγως του σταδίου της νόσου (Gallagher et al., 2011).

Τέλος, σημαντικότερος είναι ο ρόλος των κοινωνικών υπηρεσιών στην υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους κατά το στάδιο προς το τέλος της ζωής (end-of-life care). Πέραν των συμβουλευτικών και ψυχολογικών παρεμβάσεων (αντιμετώπιση θυμού, καταθλιπτικής διάθεσης, υπαρξιακών ανησυχιών), οι κοινωνικοί λειτουργοί διευκολύνουν συζητήσεις σχετικά με τον έγκαιρο προγραμματισμό φροντίδας (advance care planning), υποστηρίζοντας τους ασθενείς στις αποφάσεις τους σχετικά με την αντιμετώπισή τους προς

το τέλος της ζωής τους, τι είδους ιατρικές παρεμβάσεις επιθυμούν ή απεύχονται, επιθυμίες σχετικά με εφαρμογή ή μη πλάνων ανάνηψης, καθώς και επιλογές σχετικές με το είδος της παρηγορητικής θεραπείας, συναρτώμενες με προσωπικές επιθυμίες, αξίες, θρησκευτικές πεποιθήσεις και απώτερους στόχους (Frag et al., 2023· Gabbard & Smith, 2019).

5.8 Η Ανάγκη για Διεπιστημονική Προσέγγιση στα Πρωτόκολλα Αποκατάστασης

Δεδομένης της πολυπλοκότητας των αναγκών των ασθενών με νόσο HD και, συνεπώς, των πολλαπλών επιπέδων παρεμβάσεως αναλόγως ελλείμματος ή προβλήματος, η ιδανική προσέγγιση στην κατάρτιση αποκαταστασιακού πλάνου είναι η συντονισμένη, συνεργατική και συνδυασμένη εκτίμηση του ασθενούς μέσω εξειδικευμένης ομάδας απαρτιζόμενης από κλινικούς ιατρούς, φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, ψυχολόγους, νοσηλεύτες και κοινωνικούς λειτουργούς (Fritz et al., 2017). Η πολύπλευρη προσέγγιση είναι πολύ πιο πιθανό να αποφέρει οφέλη σε τομείς της υγείας του πάσχοντος που επιδέχονται βελτίωσης, σε σχέση με μια αποσπασματική, "κατά μόνας" προσέγγιση, από τον εκάστοτε κλινικό ιατρό ή τον φυσικοθεραπευτή απομονωμένο στο "σίλο" του. Με την τακτική σύγκληση της διεπιστημονικής ομάδας, διασφαλίζεται η σωστή ροή πληροφορίας και μεταφοράς του κλινικού μηνύματος από μέλος σε μέλος της ομάδας και κατά συνέπεια η κατά το δυνατόν πιο απαρτιωμένη εφαρμογή του προγράμματος, με διαρκή ενημέρωση του ασθενούς και των φροντιστών (Cruickshank et al., 2015· Ready et al., 2008). Ωστόσο, από τη θεωρία στην πράξη φαίνεται ότι υπάρχει απόσταση· ο κατακερματισμός της φροντίδας και η απουσία διεπιστημονικής προσέγγισης είναι κοινά προβλήματα, με πολλές συνιστώσες: διαφορές σε κουλτούρα, προσωπικότητες, υπόβαθρο, τρόπο επικοινωνίας και ιεραρχία μέσα στη διεπιστημονική ομάδα μπορούν να καταστήσουν την ουσιαστική συνεργατική προσέγγιση μια πρόκληση (Fisher et al., 2014), ενώ αμφισημίες ρόλων και αλληλοεπικαλύψεις καθηκόντων οδηγούν συχνά σε σύγχυση και αναποτελεσματικότητα (Gallagher et al., 2011). Επιπροσθέτως, οι περιορισμοί σε διαθέσιμο κλινικό χρόνο αλλά και

σε πόρους θέτουν πρακτικά εμπόδια στα μέλη της ομάδας . Δεν είναι καθόλου ασύνηθες να μην βρίσκεται κοινός χρόνος συνάντησης εξαιτίας χρονικά συγκρουόμενων προγραμμάτων (εφημερίες, διαφορετικές βάρδιες), διαχειριστικού φόρτου και άλλων προτεραιοτήτων (Ready et al., 2008).

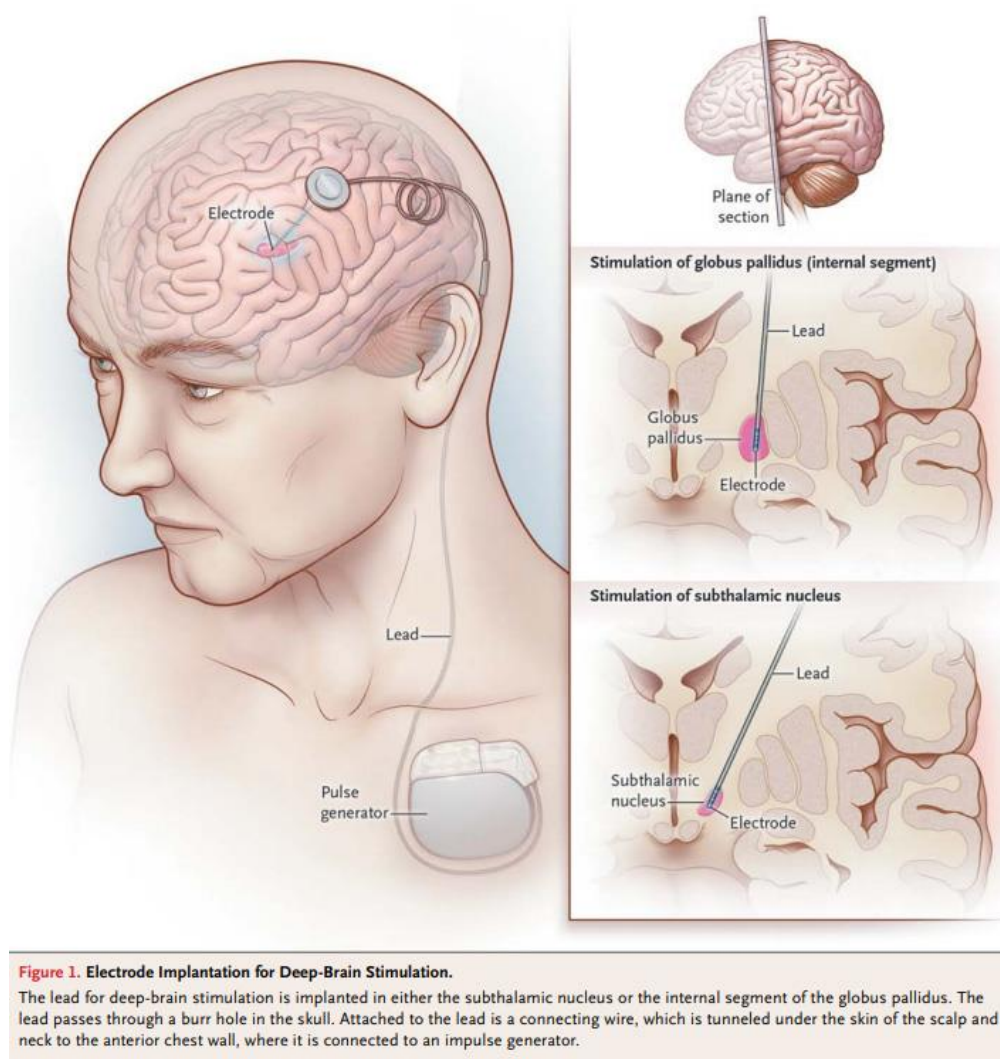
Ένα ακόμα πρακτικό πρόβλημα, σχετικά με την πρόσβαση στις υπηρεσίες μιας ειδικά καταρτισμένης διεπιστημονικής ομάδας για τους πάσχοντες από HD, απορρέει από την γεωγραφικότητα και κυρίως τη διαβίωση σε αγροτικές, απομακρυσμένες περιοχές με συνέπεια την ανεπάρκεια συγκοινωνίας και ανισότητα προσβασιμότητας, την έλλειψη πόρων, την ένδεια τηλεματικών μέσων (συμπεριλαμβανομένης και της απουσίας τεχνολογικών δεξιοτήτων λόγω χαμηλής μόρφωσης) και την έλλειψη κλινικού προσωπικού (Ho et al., 2017).

5.9 Επεμβατικές Παρεμβάσεις Εν Τω Βάθει Εγκεφαλικής Διέγερσης ως Μέρος του Πλάνου Αποκατάστασης

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation - DBS) είναι μια επεμβατική μέθοδος ελέγχου κινητικών διαταραχών με εξαιρετική τεκμηρίωση όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ευρεία πλέον αποδοχή από τους κλινικούς ως εξειδικευμένη θεραπεία, ειδικά στην ανθιστάμενη στη Λεβοντόπα Νόσο του Parkinson και στον ιδιοπαθή τρόμο (Groiss et al., 2009). Η μέθοδος εν συντομία περιλαμβάνει στεροατακτική τοποθέτηση ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένες δομές του εγκεφάλου, απαρτίζουσες ανατομικές υπο-ομάδες των αποκαλούμενων "βασικών γαγγλίων". Τα ηλεκτρόδια συνδέονται ακολούθως με μια υποδόρια τοποθετημένη γεννήτρια παλμών διαφόρων συχνοτήτων (Okun, 2012) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1

Ανατομικές περιοχές τοποθέτηση ηλεκτροδίων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (Okun, 2012)



Οι Benabid et al. (1987) έδειξαν τον δρόμο, με την πρώτη αποτελεσματική απόπειρα διέγερσης μέσω εμφυτεύσιμου ηλεκτροδίου στον διάμεσο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου (TN VIM) σε ασθενή με νόσο του Parkinson, όπου υψηλής συχνότητας ερεθισμός 100Hz κατέστειλε επιτυχώς τον εξωπυραμιδικό τρόμο, αν και δεν τον εξαφάνισε, όπως έκανε η στερεοτακτική θαλαμοτομή στην αντίθετη πλευρά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θαλαμοτομή ήταν η επέμβαση εκλογής μέχρι τότε, σε ασθενείς με ανθιστάμενη στη Λεβοντόπα Νόσο του Parkinson και σημαντικές κινητικές επιπλοκές (τρόμο, δυσκινησίες) με 70.000 θαλαμοτομές να έχουν διενεργηθεί μέχρι περίπου τα μέσα του 1970, ("A brief history of brain surgery in Parkinson's", 2020) ενώ προγενέστερα, στη δεκαετία του 1950 γινόταν έγχυση αλκοόλης στην έσω ωχρά σφαίρα ως μέθοδος πρόκλησης στερεοτακτικής βλάβης.

Έκτοτε, πέραν του VIM έχουν αποτελέσει στερεοατακτικό στόχο εμφύτευσης ηλεκτροδίου η έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (Globus Pallidus Pars Interna - GPi) και ο υποθαλάμιος πυρήνας (subthalamic nucleus - STN) (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001). Ο υποθαλάμιος πυρήνας (STN) αποτελεί τον πιο κοινό στόχο διέγερσης στη νόσο του Parkinson, με τα πιο θετικά αποτελέσματα σε μείωση κινητικών συμπτωμάτων, κινητικών επιπλοκών, μείωση φορτίου Λεβοντόπας και ως συνέπεια του τελευταίου, μείωση των δοσοεξαρτώμενων, επαγόμενων από Λεβοντόπα δυσκινησιών (Limousin et al., 1998). Η έσω ωχρά σφαίρα αποτελεί τον δεύτερο συνηθέστερο στόχο διέγερσης, με μια συγκριτική μελέτη των Volkmann et al. (2001) να αποφαίνεται ότι και οι δύο στόχοι (STN, GPi) επιφέρουν παρόμοια βελτίωση σε διάρκεια περιόδου "off", δυσκινησιών και κινητικών διακυμάνσεων (fluctuations), αν και οι ερευνητές στο συμπέρασμά τους σχολιάζουν ότι μια περαιτέρω βελτίωση 10-15% στα off φαινόμενα με τη διέγερση του STN μπορεί και να μην διαφάνηκε, εξαιτίας του μικρού μεγέθους δείγματος, ενώ από την άλλη μεριά η διέγερση του GPi ήταν αποτελεσματικότερη όσον αφορά στις δυσκινησίες (αντιθέτως η διέγερση του STN παροδικά επιδεινώνει τις δυσκινησίες στους περισσότερους ασθενείς, ιδίως το πρώτο διάστημα μετά την εμφύτευση).

Με δεδομένα τα θετικά κλινικά αποτελέσματα σε νόσο Parkinson και ιδιοπαθή τρόμο (Flora et al., 2010), δεν άργησε το ερευνητικό ενδιαφέρον για τα πιθανά οφέλη από τη μέθοδο επεμβατικής διέγερσης ως βελτιωτικής της χορείας σε ασθενείς με HD. Οι Moro et al., (2004) κατέδειξαν για πρώτη φορά ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση αμφοτεροπλεύρως στην ωχρά σφαίρα σε ασθενή με HD μείωσε τη χορεία σε δύο συχνότητες, 40Hz και 130Hz, με τη δεύτερη συχνότητα να επιδεινώνει ήπια τη βραδυκινησία, ενώ η πρώτη συχνότητα προκάλεσε επιπροσθέτως και αύξηση της ροής αίματος περιοχικά σε δομές σχετιζόμενες με κινητικές λήψεις αποφάσεων, όπως διαφάνηκε σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET). Τα ευρήματα ήταν σπουδαίας κλινικής σημασίας δεδομένης της μάλλον

απογοητευτικής έκβασης μετά από στερεοτακτική ωχροτομή σε ασθενή 13 ετών με νεανική HD, όπου η επέμβαση δεν απέφερε καμία ουσιώδη βελτίωση στη δυστονία, η οποία ήταν και η κυριότερη κινητική επιπλοκή του εν λόγω ασθενούς, μαζί με παρκινσονισμό (Cubo et al., 2000). Ενδιαφέρον έχει το σχόλιο των ερευνητών ότι το μοτίβο εκφόρτισης (firing) σε κυτταρικό επίπεδο στον συγκεκριμένο ασθενή με την συγκεκριμένη παραλλαγή HD ήταν πιο συναφές με γενικευμένη δυστονία, παρά με νόσο του Parkinson.

Μια ανασκόπηση των Wojtecki et al. (2014), 12 χρόνια μετά την πρώτη επιτυχή εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε ασθενή με HD, συμπέρανε ότι το είδος παρέμβασης είναι κατ' αρχήν ασφαλές σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο, χωρίς σημαντικές περιεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές, με γενικά καλές εκβάσεις αλλά με περιορισμούς το μικρό μέγεθος των μελετών (όλες με λιγότερους από 10 ασθενείς έκαστη) και την απουσία ομάδας ελέγχου εικονικής παρέμβασης (placebo control group). Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφία από τους Kaczynska et al. (2022) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι από το σύνολο των αναλυθεισών δημοσιεύσεων αναφάνηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην υποκλίμακα της χορείας της κλίμακας UHDRS κατά μέσο όρο 40%, μέχρι και πάνω από 60% σε κάποιες μελέτες, ωστόσο αυτό δεν συνδυάστηκε με βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και ως εκ τούτου οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι επί του παρόντος η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση πρέπει να εξετασθεί σε περιστατικά με έντονη, φαρμακο-ανθεκτική χορεία.

5.10 Νεότερες Εξελίξεις στην Τεχνολογία και Φυσικοθεραπευτικές Παρεμβάσεις

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει επιφέρει αλλαγή του τρόπου με τον οποίο προσεγγίζονται νευροεκφυλιστικά νοσήματα τα οποία επιφέρουν σημαντική απομείωση αυτονομίας και λειτουργικότητας. Συσκευές και τεχνολογίες όπως η εικονική πραγματικότητα (virtual reality - VR), οι συσκευές μη επεμβατικής διέγερσης του εγκεφάλου (non-invasive brain stimulation - NIBS) και οι συσκευές που φοριούνται έχουν αυξανόμενη διείσδυση στα πλάνα

φυσικοθεραπείας και αποκατάστασης, παρά την έλλειψη ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων και επιπέδων σύστασης και τεκμηρίωσης (Maggio et al., 2023). Τα μικρά μεγέθη δείγματος συνεπεία της σπανιότητας της νόσου αλλά και η αυξημένη προκατάληψη (bias) αποτελούν εγγενή προβλήματα των μελετών και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αλλά μια μελέτη περίπτωσης των Noiseux et al. (2021) με χρήση Επαναληπτικού Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) σε ασθενή με HD και συνυπάρχουσα Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή κατέδειξε βελτίωση της διάθεσης η οποία διήρκεσε 21 μήνες μέχρι την υποτροπή, το οποίο είναι ενθαρρυντικό ως εύρημα, δεδομένης της καλά τεκμηριωμένης ένδειξης του rTMS στη θεραπεία της κατάθλιψης (McClintock et al., 2017). Δεδομένου του καλού προφίλ ασφαλείας και ανοχής της μεθόδου παρέμβασης με rTMS, οι Lanza et al. (2022) προτείνουν τη χρήση του rTMS και σε δευτεροπαθείς άνοιες, καθώς η τεκμηρίωση για εφαρμογή σε πρωτοπαθείς άνοιες, όπως η νόσο Alzheimer, είναι μάλλον ικανοποιητική, όπως προκύπτει από συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, και παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα των επί μέρους μελετών (Xue et al., 2024). Η ανάπτυξη δευτεροπαθούς άνοιας είναι από τις κύριες επιπλοκές της HD, με χαρακτηριστικά μάλλον αρχαιτικής μετωποϋποφλοιώδους άνοιας συνεπεία νευροεκφύλισης στα αντίστοιχα νευρωνικά δίκτυα, με συνέπεια απουσία νοσογνωσίας (awareness), απουσία έγνοιας για την φροντίδα εαυτού, απάθεια, έλλειψη αυθορμητισμού και κινήτρου, άρση αναστολών και εκτελεστική δυσλειτουργία (Duff et al., 2010· Rosas et al., 2008). Συνεπώς, ένα πρωτόκολλο rTMS στις μετωπιαίες περιοχές θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση της ροής Ντοπαμίνης μεταξύ φλοιού και υποφλοιωδών περιοχών, καθώς και στον επικλινή πυρήνα και ραχιαίο ραβδωτό σώμα (Soma et al., 2022), αποφέροντας έτσι τα ντοπαμινεργικής αρχής ευνοϊκά γνωστικά αποτελέσματα. Ωστόσο, οι Jose et al. (2023) επισημαίνουν ότι ο ανεπαρκής σχεδιασμός των μελετών εφαρμογής rTMS σε ασθενείς με HD (μία φερ' ειπείν ήταν ψευδο-τυχαιοποιημένη, ενώ σε κάποιες μελέτες δεν

αναφερόταν καν ο τύπος παλμού ή η κατεύθυνση του ρεύματος) καθώς και η ετερογένεια των εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων rTMS (αριθμός παλμών, συχνότητα, ακρίβεια στόχου, διαφορετικοί τύποι σπείρας "coil") σε συνάρτηση με ανατομικές και φυσιολογικές παραλλαγές, πιθανότατα ευθύνονται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα και την αδυναμία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων ως προς την αποτελεσματικότητα.

Η εικονική πραγματικότητα (Virtual Reality - VR) προσφέρει ένα ασφαλές διαδραστικό περιβάλλον το οποίο έχει διαφορετικά επίπεδα εμβύθισης (immersion) και το οποίο περιλαμβάνει ελκυστικές και εντυπωσιακές εμπειρίες διάδρασης που διατηρούν το ενδιαφέρον του χρήστη και προάγουν την κινητική εκμάθηση και νευροπλαστικότητα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, αλλά τα αποτελέσματα βασίζονται σε μικρά δείγματα και συνεπώς η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων είναι χαμηλή, αν και το συμπέρασμα από μια συστηματική ανασκόπηση ήταν ότι η VR δεν ήταν κατώτερη της συμβατικής φυσικοθεραπείας (Dockx et al., 2016). Σε άλλη μια μελέτη περίπτωσης των Cellini et al. (2022) χρησιμοποιώντας εικονικό περιβάλλον μέσω υπολογιστή σε γυναίκα ασθενή 21 ετών με Νεανική HD (άρα και βαρύτερης κινητικής σημειολογίας, όπως σημειώνουν οι ερευνητές) παρατηρήθηκε βελτίωση σε παραμέτρους βάδισης, με αύξηση της μυϊκής ισχύος ιδίως στα κάτω άκρα, αλλά και της ισορροπίας. Ίσως το πιο σημαντικό εύρημα ήταν ότι η ασθενής φάνηκε να ανέχεται καλύτερα αυτό το είδος παρέμβασης από τη συμβατική φυσικοθεραπεία (με την οποία είχε πτωχή συμμόρφωση).

Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση φορητών συσκευών ή συσκευών που φοριούνται (portable/wearable) των Tortelli et al. (2021) και που φέρουν αισθητήρες με σκοπό τη μέτρηση παραμέτρων του σώματος ασθενών με HD τόσο στην προκλινική όσο και στην εμφανή (έκδηλη) φάση της νόσου συμπέρανε ότι αν και είναι νωρίς για να αποφανθούμε κατα πόσο έχουν χρησιμότητα στον έλεγχο των συμπτωμάτων (κινητικών και μη), δείχνουν τον δρόμο προς το μέλλον λόγω της ευκολίας που προσφέρουν στην

καταγραφή βιοδεικτών. Υπάρχουν σε εξέλιξη δύο κλινικές προοπτικές μελέτες παρατήρησης προηγμένων πολυτροπικών ηλεκτρονικών συσκευών μέτρησης: η πρώτη ονομάζεται "HD Wear - Wearable sensor system for monitoring Huntington's chorea during activities of daily living" και είναι μονοκεντρική (από το Πανεπιστήμιο του Rochester, NCT03599076) ενώ η δεύτερη ονομάζεται "Digital-HD – Digital Biomarkers in Huntington's Disease", είναι επίσης μονοκεντρική (UCL Huntington's Disease Centre) και σκοπεύει να καταγράψει 120 ασθενείς, 40 με έκδηλη νόσο, 40 με προέκδηλη νόσο και 40 υγιείς εθελοντές). Τα αποτελέσματα αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Συμπέρασμα

Η νόσος του Huntington (HD) είναι ίσως η πιο ζοφερή νόσος της Νευρολογίας, με την πιθανή εξαίρεση της Νόσου του Κινητικού Νευρώνα. Δεν είναι ασυνήθης διαπίστωση ότι οι κλινικοί ιατροί προσδίδουν μεγαλύτερη έμφαση στη σωστή και έγκαιρη διάγνωση, η οποία είναι και ακριβέστατη με τη μέθοδο της μοριακής βιολογίας, ενώ στον απόηχο της διάγνωσης καταφεύγουν στη φαρμακοθεραπεία για τον συμπτωματικό έλεγχο της χορείας, χωρίς να δίνουν τη δέουσα σημασία στην ανάγκη συνταγογράφησης ασκήσεων και φυσικοθεραπειών. Ωστόσο, ακόμα και αυτού του είδους οι παρεμβάσεις δεν φαίνεται να είναι αρκετές από μόνες τους, καθώς οι ανάγκες των ασθενών με HD είναι σαφώς πιο πολυσύνθετες, συμπεριλαμβανομένων κινητικών, γνωσιακών και συναισθηματικών/ψυχιατρικών προβλημάτων. Η διαχείριση αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται μόνο από έμπειρες διεπιστημονικές ομάδες, όπως είναι και η ανελαστική σύσταση των κατευθυντηρίων οδηγιών παγκοσμίως. Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τα οφέλη της άσκησης ιδίως στην καλλιέργεια αίσθησης ευζωίας και πληρότητας στους πάσχοντες και επίσης επαρκής τεκμηρίωση ως προς τα οφέλη από τη φυσικοθεραπεία και τις λοιπές παρεμβάσεις αποκατάστασης (με λιγότερο καλά τεκμηριωμένα οφέλη από τις παρεμβάσεις

γνωσιακής αποκατάστασης). Μείζον πρόβλημα στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αποτελούν τα μικρά δείγματα πληθυσμού, άμεση συνέπεια της σπανιότητας της νόσου, όπως επίσης και ο μικρός αριθμός προοπτικών μελετών με μεγάλη διάρκεια. Η απουσία νοσοτροποποιητικού παράγοντα προς το παρόν αναγκάζει την ομάδα αποκατάστασης να χρησιμοποιεί όλο της το οπλοστάσιο, με αυξανόμενη απαρτίωση και συμβολή συσκευών σύγχρονης τεχνολογίας, των οποίων η αποτελεσματικότητα μένει να αποδειχθεί.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- A brief history of brain surgery in Parkinson's. (2020, Αύγουστος 3). Ανακτήθηκε από <https://www.parkinsons.org.uk/research/research-blog/research-explained/brief-history-brain-surgery-parkinsons>
- Abreu, D., Ware, J., Georgiou-Karistianis, N., Leavitt, B. R., Fitzer-Attas, C. J., Lobo, R., ... & Sampaio, C. (2021). Utility of Huntington's disease assessments by disease stage: floor/ceiling effects. *Frontiers in Neurology*, 12, 595679.
- Bakels, H. S., Roos, R. A., Van Roon-Mom, W. M., & de Bot, S. T. (2022). Juvenile-onset Huntington disease pathophysiology and neurodevelopment: a review. *Movement Disorders*, 37(1), 16-24.

- Beatty, R. M., & Rosa, C. M. (2017). Cognitive rehabilitation for Huntington's disease. In R. M. Beatty & R. C. J. Perry (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation of Huntington's Disease* (pp. 143-160). Routledge.
- Beglinger, L. J., Adams, W. H., Paulsen, J. S., Fiedorowicz, J. G., Langbehn, D. R., Duff, K., ... & Ready, R. E. (2014). Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Huntington's disease. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(6), 1007–1020.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & De Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 50(1-6), 344-346.
- Beukelman, D. R., & Mirenda, P. (2020). *Augmentative and alternative communication: Supporting children and adults with complex communication needs* (5th ed.). Paul H. Brookes Publishing Co.
- Bilney, B., Morris, M. E., & Perry, A. (2003). Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington's disease: a systematic review. *Neurorehabilitation and neural repair*, 17(1), 12-24.
- Busse, M., Quinn, L., Debono, K., Jones, K., Collett, J., Playle, R., ... & Rosser, A. (2013). A randomized feasibility study of a 12-week community-based exercise program for people with Huntington's disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 37(4), 149-158.

- Byeon, H., Song, J., & Park, J. (2019). A systematic review of speech therapy for the treatment of dysarthria in Huntington's disease. *Journal of Movement Disorders*, 12(3), 139–145.
- Callow, D. D., Won, J., Pena, G. S., Jordan, L. S., Arnold-Nedimala, N. A., Kommula, Y., ... & Smith, J. C. (2021). Exercise training-related changes in cortical gray matter diffusivity and cognitive function in mild cognitive impairment and healthy older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 645258.
- Cappa, S. F., Benke, T., Clarke, S., Rossi, B., Stemmer, B., Van Heugten, C. M., ... & Brainin, M. (2011). Cognitive rehabilitation. *European handbook of neurological management*, 1, 545-567.
- Cardoso, F. (2014). Differential diagnosis of Huntington's disease: what the clinician should know. *Neurodegenerative disease management*, 4(1), 67-72.
- Carlozzi, N. E., Boileau, N. R., Roberts, A., Dayalu, P., Hanifan, D. L., Miner, J. A., ... & Provost, E. M. (2021). Understanding speech and swallowing difficulties in individuals with Huntington disease: Validation of the HDQLIFE Speech Difficulties and Swallowing Difficulties Item Banks. *Quality of Life Research*, 30, 251-265.
- Cellini, R., Paladina, G., Mascaro, G., Lembo, M. A., Lombardo Facciale, A., Ferrera, M. C., ... & Mazzon, E. (2022). Effect of Immersive Virtual Reality by a Computer Assisted Rehabilitation Environment (CAREN) in Juvenile Huntington's Disease: A Case Report. *Medicina*, 58(7), 919.
- Ciancarelli, I., De Amicis, D., Di Massimo, C., Pistarini, C., Di Scanno, C., Tozzi Ciancarelli, M. G., ... & Carolei, A. (2014). Dysphagia in Huntington's disease: A review. *Dysphagia*, 29(4), 442–450.

- Cook, C., Page, K., Wagstaff, A., Simpson, S., & Rae, D. (2012). Occupational Therapy for People with Huntington's Disease: Best Practice Guidelines. *Birmingham, UK: European Huntington's Disease Network.*
- Cruickshank, T. M., Thompson, J. A., Domínguez D, J. F., Reyes, A. P., Bynevelt, M., Georgiou-Karistianis, N., ... & Ziman, M. R. (2015). The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study. *Brain and behavior*, 5(2), e00312.
- Cubo, E., Shannon, K. M., Penn, R. D., & Kroin, J. S. (2000). Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 15(6), 1248-1251.
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in neurosciences*, 38(9), 571-578.
- Dale, M., Wood, A., Zarotti, N., Eccles, F., Gunn, S., Kiani, R., ... & Simpson, J. (2022). Using a clinical formulation to understand psychological distress in people affected by Huntington's disease: A descriptive, evidence-based model. *Journal of Personalized Medicine*, 12(8), 1222.
- Dardiotis E, Nousia A, Siokas V, et al. Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. Feb 2018;20:58-66. doi:10.1016/j.msard.2017.12.017
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 345(13), 956-963.

- Diehl, S. K., Mefferd, A. S., Lin, Y. C., Sellers, J., McDonell, K. E., de Riesthal, M., & Claassen, D. O. (2019). Motor speech patterns in Huntington disease. *Neurology*, 93(22), e2042-e2052.
- Dockx, K., Bekkers, E. M., Van den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., ... & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Douglas, I., Evans, S., Rawlins, M. D., Smeeth, L., Tabrizi, S. J., & Wexler, N. S. (2013). Juvenile Huntington's disease: a population-based study using the General Practice Research Database. *BMJ open*, 3(4), e002085.
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Wang, C., Stout, J. C., ... & Group, P. H. I. O. T. H. S. (2010). “Frontal” behaviors before the diagnosis of Huntington’s disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(2), 196-207.
- Eccles, F. J., Craufurd, D., Smith, A., Davies, R., Glenney, K., Homberger, M., ... & Simpson, J. (2021). Experiences of mindfulness-based cognitive therapy for premanifest Huntington’s disease. *Journal of Huntington's disease*, 10(2), 277-291.
- Enderby, P. (2013). Disorders of communication: dysarthria. *Handbook of clinical neurology*, 110, 273-281.
- Farag, M., Salanio, D. M., Hearst, C., Rae, D., & Tabrizi, S. J. (2023). Advance Care Planning in Huntington’s Disease. *Journal of Huntington's Disease*, (Preprint), 1-6.

- Farley, B. G., & Koshland, G. F. (2005). Training BIG to move faster: the application of the speed–amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson’s disease. *Experimental brain research*, 167, 462-467.
- Fava, G. A., Tomba, E., & Sonino, N. (2012). Clinimetrics: the science of clinical measurements. *International journal of clinical practice*, 66(1), 11-15.
- Ferm, U., Sahlin, A., Sundin, L., & Hartelius, L. (2010). Using Talking Mats to support communication in persons with Huntington's disease. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 45(5), 523-536.
- Fisher, E. R., Bolling, G. F., Zahodne, L. B., Mastromauro, C. A., Susatia, F., & S. H. S. (2014). *Medical and psychological interventions in the treatment of Huntington’s Disease*. In E. F. Dubois & L. J. Aitken (Eds.)
- Flora, E. D., Perera, C. L., Cameron, A. L., & Maddern, G. J. (2010). Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement disorders*, 25(11), 1550-1559.
- Fox, C. M., Ramig, L. O., Ciucci, M. R., Sapir, S., McFarland, D. H., & Farley, B. G. (2006, November). The science and practice of LSVT/LOUD: neural plasticity-principled approach to treating individuals with Parkinson disease and other neurological disorders. In *Seminars in speech and language* (Vol. 27, No. 04, pp. 283-299). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..
- Fritz, N. E., Rao, A. K., Kegelmeyer, D., Kloos, A., Busse, M., Hartel, L., ... & Quinn, L. (2017). Physical therapy and exercise interventions in Huntington’s disease: a mixed methods systematic review. *Journal of Huntington's disease*, 6(3), 217-235.

- Gabbard, J. L., & Smith, A. K. (2019). Advance care planning at the end of life for people with Huntington disease. *JAMA Neurology*, 76(5), 525–526.
- Gallagher, C., Simpson, J., & van der Meer, L. (2011). Enhancing quality of life in people with Huntington's disease and their carers: A review of the literature. *Journal of Huntington's Disease*, 1(1), 75–92.
- Ghosh, R., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington disease. *Handbook of clinical neurology*, 147, 255-278.
- Giddens, C. L., Coleman, A. E., & Adams, C. M. (2010). A home program of speech therapy in Huntington's disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 18(2), 1.
- Groiss, S. J., Wojtecki, L., Südmeyer, M., & Schnitzler, A. (2009). Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2(6), 379-391.
- Hague, S. M., Klaffke, S., & Bandmann, O. (2005). Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1058-1063.
- Hamilton, A., Ferm, U., Heemskerk, A. W., Twiston-Davies, R., Matheson, K. Y., Simpson, S. A., & Rae, D. (2012). Management of speech, language and communication difficulties in Huntington's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 2(1), 67-77.
- Harper, P. S. (1992). The epidemiology of Huntington's disease. *Human genetics*, 89, 365-376.

- Hartelius, L., & Svensson, P. (1994). Speech and swallowing symptoms associated with Huntington's disease and their effects on activities of daily living. *Acta Neurologica Scandinavica*, 89(2), 124–129.
- Ho, A. K., Gilbert, A. S., Mason, S. L., Goodman, A. O., Barker, R. A., Health Economics of Huntington's Disease (HEHD) Group, & The European Huntington's Disease Network (2017). Impact of Huntington's across the entire disease spectrum: The phases and stages of disease from the patient perspective. *Clinical Genetics*, 91(2), 164-171.
- Hoth, K. F., Paulsen, J. S., Moser, D. J., Tranel, D., Clark, L. A., & Bechara, A. (2007). Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 365–376.
- Hoyman, J. (2022). *LSVT BIG Exercises as Treatment for a Patient with Huntington's Disease: A Case Report* (Doctoral dissertation, University of Iowa).
- Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (2013). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 57, 47-55.
- Jankovic, J., & Clarence-Smith, K. (2011). Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(11), 1509-1523.
- Jose, L., Martins, L. B., Cordeiro, T. M., Lee, K., Diaz, A. P., Ahn, H., & Teixeira, A. L. (2023). Non-invasive neuromodulation methods to alleviate symptoms of huntington's disease: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5), 2002.

- Kaczyńska, J., Sitek, E. J., Witkowski, G., Rudzińska-Bar, M., Janik, P., Sławek, J., ... & Zielonka, D. (2022). Is deep brain stimulation effective in Huntington's Disease?—a systematic literature review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 56(4), 299-307.
- Kagel, M. C., & Leopold, N. A. (1992). Dysphagi in Huntington's disease: A 16-year retrospective. *Dysphagia*, 7, 106-114.
- Kalogeropoulos, K. (2011). Dance in Ancient Greece. *Archive*, 7, 13-19.
- Karakilic, A., Yüksel, O., Kızıldağ, S. E. R. V. E. T., Hosgorler, F., Topcugil, B., Ilgin, R., ... & Uysal Harzadın, N. A. Z. A. N. (2021). Regular aerobic exercise increased VEGF levels in both soleus and gastrocnemius muscles correlated with hippocampal learning and VEGF levels. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 81(1).
- Kay, C., Collins, J. A., Miedzybrodzka, Z., Madore, S. J., Gordon, E. S., Gerry, N., ... & Hayden, M. R. (2016). Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general population. *Neurology*, 87(3), 282-288.
- Kegelmeyer, D. A., Fritz, N. E., Kloos, A. D., Kostyk, S. K., Daily, D. K., & Kloos, A. D. (2018). Motor and cognitive performance: Associations with physical activity, obesity, and mood symptoms in Huntington disease. *Physical Therapy*, 98(3), 203-211.
- Kiebertz, K., Penney, J. B., Como, P., Ranen, N., Feigin, A., Abwender, D., ... & Kremer, B. (1996). Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Movement disorders*, 11(2), 136-142.
- Kirkwood, S. C., Siemers, E., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Christian, J. C., Foroud, T., ... & Myers, R. H. (2015). How clinicians assess cognition in patients with Huntington's

- disease: Longitudinal data on clinical practice. *Journal of Huntington's Disease*, 4(2), 181–191.
- Kloos, A. D., Fritz, N. E., Kostyk, S. K., Young, G. S., Kegelmeyer, D., & Lundy, A. (2018). Impact of a randomized controlled trial on physical activity levels in Huntington disease. *Neurology*, 90(5), e1-e7.
- Lahue, R. S. (2020). New developments in Huntington's disease and other triplet repeat diseases: DNA repair turns to the dark side. *Neuronal signaling*, 4(4), NS20200010.
- Lancioni, G. E., Singh, N. N., O'Reilly, M. F., Sigafos, J., Didden, R., Oliva, D., & Buono, S. (2015). Mobile technology for supporting people with Huntington's disease. *Developmental Neurorehabilitation*, 18(4), 235–240.
- Lanfranchi, S., Valotta, M. C., Spano, L., Gentile, L., & Bosco, F. (2016). Influence of communication disorders on social participation in Huntington's disease: A qualitative study. *NeuroRehabilitation*, 39(3), 327-335.
- Langbehn, D. R., Hayden, M. R., Paulsen, J. S., & PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(2), 397-408.
- Lanza, G., Fisicaro, F., Dubbioso, R., Ranieri, F., Chistyakov, A. V., Cantone, M., ... & Di Lazzaro, V. (2022). A comprehensive review of transcranial magnetic stimulation in secondary dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 995000.

- Lee, J. K., Conrad, A., Epping, E., Mathews, K., Magnotta, V., Dawson, J. D., & Nopoulos, P. (2018). Effect of trinucleotide repeats in the Huntington's gene on intelligence. *EBioMedicine*, 31, 47-53.
- Lee, J. M., Ramos, E. M., Lee, J. H., Gillis, T., Mysore, J. S., Hayden, M. R., ... & MacDonald, M. E. (2012). CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*, 78(10), 690–695.
- Levine, B. (2011). Cognitive rehabilitation. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders* (2nd ed., pp. 617–629). Guilford Press.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105-1111.
- Maggio, M. G., Billeri, L., Cardile, D., Quartarone, A., & Calabrò, R. S. (2023). The Role of Innovation Technology in the Rehabilitation of Patients Affected by Huntington's Disease: A Scoping Review. *Biomedicines*, 12(1), 39.
- McAuley, E., Blissmer, B., Marquez, D. X., Jerome, G. J., Kramer, A. F., & Katula, J. (2000). Social relations, physical activity, and well-being in older adults. *Preventive medicine*, 31(5), 608-617.
- Medina, A., Mahjoub, Y., Shaver, L., & Pringsheim, T. (2022). Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 37(12), 2327-2335.
- McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Dubin, M., Taylor, S. F., ... & Lisanby, S. H. (2017). Consensus recommendations for the clinical application

- of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(1), 3651.
- Merical, B., & Sánchez-Manso, J. C. (2023). Chorea. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Mestre, T., Ferreira, J., Coelho, M. M., Rosa, M., & Sampaio, C. (2009). Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Mestre, T. A., Forjaz, M. J., Mahlknecht, P., Cardoso, F., Ferreira, J. J., Reilmann, R., ... & Members of the Movement Disorder Society Committee on Rating Scales Development. (2018). Rating scales for motor symptoms and signs in Huntington's disease: critique and recommendations. *Movement disorders clinical practice*, 5(2), 111-117.
- Moro, E., Lang, A. E., Strafella, A. P., Poon, Y. Y. W., Arango, P. M., Dagher, A., ... & Lozano, A. M. (2004). Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56(2), 290-294.
- Moro, V., Condoleo, M. T., Valbusa, V., Broglio, D., Tomaiuolo, F., & Comi, G. (2013). Cognitive rehabilitation in Huntington's disease: A review of the literature. *Neurorehabilitation*, 32(3), 417-422.
- Mueller, S. M., Petersen, J. A., & Jung, H. H. (2019). Exercise in Huntington's disease: current state and clinical significance. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 9.
- Neeper, S. A., Góaucomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373(6510), 109-109.

- Noiseux, C., Miron, J. P., Desbeaumes Jodoin, V., Chu, T. R., Chouinard, S., & Lespérance, P. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder comorbid with huntington's disease: a case report. *NeuroSci*, 2(4), 400-404.
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529-1538.
- Orth, M., & European Huntington's Disease Network. (2011). Observing Huntington's disease: the European Huntington's disease network's REGISTRY. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(12), 1409-1412.
- Pang, T. Y. C., Stam, N. C., Nithianantharajah, J., Howard, M. L., & Hannan, A. J. (2006). Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. *Neuroscience*, 141(2), 569-584.
- Paulsen, J. S., Hoth, K. F., Nehl, C., Stierman, L., & Huntington Study Group. (2005). Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 725-731.
- Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., ... & Guttman, M. (2013). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: The Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(10), 1144–1151.
- Paulsen, J. S., Long, J. D., Johnson, H. J., Aylward, E. H., Ross, C. A., Williams, J. K., ... & PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. (2014). Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial

feasibility: a decade of the PREDICT-HD study. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 78.

Paulsen, J. S., Nance, M., Kim, J. I., Carlozzi, N. E., Panegyres, P. K., Erwin, C., ... & Williams, J. K. (2013). A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. *Progress in neurobiology*, 110, 2-28.

Petzinger, G. M., Fisher, B. E., Van Leeuwen, J. E., Vukovic, M., Akopian, G., Meshul, C. K., ... & Jakowec, M. W. (2010). Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 25(S1), S141-S145.

Piira, A., van Walsem, M. R., Mikalsen, G., Nilsen, K. H., Knutsen, S., & Frich, J. C. (2013). Effects of a one year intensive multidisciplinary rehabilitation program for patients with Huntington's disease: a prospective intervention study. *PLoS currents*, 5.

Playle, R., Dimitropoulou, P., Kelson, M., Quinn, L., & Busse, M. (2019). Exercise Interventions in Huntington's Disease: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(7), 567-575.

Pollard, J., Best, R., Imbriglio, S., Klasner, R. E., & Rubin, A. J. (1999). *A Caregiver's Handbook for Advanced-stage Huntington's Disease*. Huntington's Disease Society of America.

Quaid, K. A., Eberly, S. W., & Kayson-Rubin, E. (2017). Stigmatization in Huntington disease: A cross-sectional study. *The American Journal of Nursing*, 117(3), 52–60.

Quarrell, O. W., Nance, M. A., Nopoulos, P., Paulsen, J. S., Smith, J. A., & Squitieri, F. (2013). Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegenerative disease management*, 3(3), 267-276.

- Quinn, L., & Busse, M. (2012). Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 2(1), 21-31.
- Quinn, L., Hamana, K., Kegelmeyer, D., Kloos, A., Rao, A., McRae, C., ... Busse, M. (2019). A randomized, controlled trial of a multi-modal exercise intervention in Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 69, 151-156.
- Quinn, L., Hamana, K., Kelson, M., Dawes, H., Collett, J., Townson, J., ... & Busse, M. (2016). A randomized, controlled trial of a multi-modal exercise intervention in Huntington's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 31, 46-52.
- Quinn, L., Kegelmeyer, D., Kloos, A., Rao, A. K., Busse, M., & Fritz, N. E. (2020). Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology*, 94(5), 217-228.
- Ramig, L. O., Fox, C., & Sapir, S. (2001). Parkinson's disease: Speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Seminars in Speech and Language*, 22(2), 169-180.
- Ramos, A. R. S., & Garrett, C. (2017). Huntington's disease: premotor phase. *Neurodegenerative Diseases*, 17(6), 313-322.
- Read, J., Jones, R., Owen, G., Leavitt, B. R., Coleman, A., Roos, R. A., ... & Craufurd, D. (2013). Quality of life in Huntington's disease: a comparative study investigating the impact for those with pre-manifest and early manifest disease, and their partners. *Journal of Huntington's disease*, 2(2), 159-175.
- Ready, R. E., Mathews, M., Leserman, A., & Paulsen, J. S. (2008). Patient and caregiver quality of life in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 23(5), 721-726.

- Roos, R. A. (2010). Orphanet journal of rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 40.
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., ... & Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, 131(4), 1057-1068.
- Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), 83-98.
- Schneider, S. A., & Bird, T. (2016). Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New?. *Movement disorders clinical practice*, 3(4), 342-354.
- Snowden, J. S. (2017). The neuropsychology of Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(7), 876-887.
- Sokratous M, Dardiotis E, Bellou E, et al. CpG Island Methylation Patterns in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. Mar 2018;64(3):478-484. doi:10.1007/s12031-018-1046-x
- Sokratous M, Dardiotis E, Tsouris Z, et al. Deciphering the role of DNA methylation in multiple sclerosis: emerging issues. *Auto Immun Highlights*. Dec 2016;7(1):12. doi:10.1007/s13317-016-0084-z
- Somaa, F. A., de Graaf, T. A., & Sack, A. T. (2022). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurological diseases. *Frontiers in neurology*, 13, 793253.
- Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., ... & Aylward, E. H. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25(1), 1.

- Sujkowski, A., Hong, L., Wessells, R. J., & Todi, S. V. (2022). The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, 74, 101543.
- Taylor, R., & Sandford, A. (2016). The speech-language pathologist's role in treating dysphagia in Huntington's disease. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 1(15), 81–86.
- Thacker, M. A., & Lysaght, R. (2008). The efficacy of dysphagia interventions in adults with neurological disorders: A systematic review. *Australian Journal of Human Communication Disorders*, 36(2), 110–127.
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., ... & Ives, N. (2013). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
- Tortelli, R., Rodrigues, F. B., & Wild, E. J. (2021). The use of wearable/portable digital sensors in Huntington's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 83, 93-104.
- Trembath, M. K., Horton, Z. A., Tippet, L., Hogg, V., Collins, V. R., Churchyard, A., ... & Delatycki, M. B. (2010). A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Movement Disorders*, 25(10), 1444-1450.
- United States Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma*. Rockville, MD: AHCPR; 1993:107. (Clinical practice guideline No 1, AHCPR publication No 92-0023.)

- Van Dijk, J. G., Van Der Velde, E. A., Roos, R. A. C., & Bruyn, G. W. (1986). Juvenile huntington disease. *Human genetics*, 73, 235-239.
- Van Duijn, E., Fernandes, A. R., Abreu, D., Ware, J. J., Neacy, E., & Sampaio, C. (2021). Incidence of completed suicide and suicide attempts in a global prospective study of Huntington's disease. *BJPsych open*, 7(5), e158.
- Vicars, B. G., Liu, A. B., Holt, S., Jayadev, S., Bird, T., & Yang, C. C. (2021). High frequency of concomitant bladder, bowel, and sexual symptoms in huntington's disease: A self-reported questionnaire study. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 714.
- Volkman, J., Allert, N., Voges, J., Weiss, P. H., Freund, H. J., & Sturm, V. (2001). Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, 56(4), 548-551.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 525-544.
- Williams, J. K., Skirton, H., Paulsen, J. S., Tripp-Reimer, T., Jarmon, L., & McGonigal Kenney, M. (2016). The emotional experiences of family carers in Huntington disease. *Journal of Advanced Nursing*, 72(5), 1132–1144.
- Wojtecki, L., Groiss, S. J., Hartmann, C. J., Elben, S., Omlor, S., Schnitzler, A., & Vesper, J. (2016). Deep brain stimulation in Huntington's disease—preliminary evidence on pathophysiology, efficacy and safety. *Brain sciences*, 6(3), 38.

- Xue, H., Li, Y. X., Xiao, Y. S., Fan, W. H., & He, H. X. (2024). Repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1383278.
- Zinzi, P., Salmaso, D., De Grandis, R., Graziani, G., Maceroni, S., Bentivoglio, A., ... & Jacopini, G. (2007). Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study. *Clinical rehabilitation*, 21(7), 603-613.
- Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 5(6), 311-322.