



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Συστηματική ανασκόπηση - Αποκατάσταση δυσφαγίας σε ασθενείς με νόσο Parkinson

Αναστασία Χουλέβα

Λογοθεραπεύτρια ΠΕ21

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

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2021

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

Υπογραφή :

ΧΟΥΛΕΒΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπουσα:

Ξηρομερήσιου Γεωργία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Ξηρομερήσιου Γεωργία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Νάσιος Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά : « Systematic Review - Treatment of Dysphagia in patients with Parkinson's Disease »

Ευχαριστίες

Με το πέρας της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν άμεσα ή έμμεσα στην ολοκλήρωση της και κατά συνέπεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Ξηρομερήσιου Γεωργία για την στήριξη την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση που μου έδειξε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Η υποστήριξη και διαθεσιμότητά της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αποτέλεσε σπουδαία βοήθεια, συμβάλλοντας ποικιλοτρόπως στην ολοκλήρωσή της, παρέχοντας μεταξύ άλλων πολύτιμες συμβουλές και καθοδήγηση όπου κρίθηκε αναγκαίο.

Τέλος, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη, κατανόηση και υποστήριξή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Χουλέβα Αναστασία

Περίληψη

Σκοπός: Η νόσος του Parkinson είναι μια σοβαρή νευροεκφυλιστική νόσος με όλο και αυξανόμενο επιπολασμό και σοβαρά κλινικά συμπτώματα κινητικά και μη. Το βασικότερο μη κινητικό σύμπτωμα είναι η δυσφαγία και ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να εστιάσει στους τρόπους θεραπείας της.

Μέθοδος – Μεθοδολογία: Η παρούσα βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed και χωρίστηκε σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση κάναμε αναζήτηση στο PubMed με τη λέξη «Parkinson disease» και διευρύναμε την αναζήτηση για κάθε υποκεφάλαιο χρησιμοποιώντας τη λέξη «overview» που μας έδωσε αποτελέσματα για την παθογένεση, τη διάγνωση, τα κλινικά συμπτώματα, τη θεραπεία κτλ. Αυτό το μέρος της αναζήτησης δεν έγινε με χρονικό περιορισμό. Στο δεύτερο μέρος, χρησιμοποιήσαμε ως όρο αναζήτησης τη λέξη «dysphagia» και διευρύναμε την αναζήτηση προσθέτοντας τη λέξη «Parkinson's disease», βάζοντας ως χρονικό πλαίσιο από το 2015 – 2021. Τέλος, για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης διπλωματικής, η οποία είναι μια συστηματική ανασκόπηση, ακολουθήσαμε το προτεινόμενο σύστημα PRISMA, δηλαδή τις Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines.

Συζήτηση: Για τη θεραπεία της δυσφαγίας υπάρχουν τριών ειδών στρατηγικές, εκτός από τη φαρμακοθεραπεία, οι οποίες φαίνεται πως έχουν ευεργετικά αποτελέσματα, οι αντισταθμιστικές στρατηγικές συμπεριφοράς, οι διαιτητικές τροποποιήσεις και οι ασκήσεις αποκατάστασης.

Λέξεις – κλειδιά: Parkinson, δυσφαγία, θεραπεία δυσφαγίας στο Parkinson

Abstract

Aim: Parkinson's disease is a serious neurodegenerative disease with an increasing prevalence and severe clinical symptoms, both motor and non-motor. The main non-motor symptom is dysphagia, and the purpose of this systematic review is to focus on its treatment modalities.

Method/Methodology: The present bibliographic search was performed in the online PubMed database and was divided into two phases. In the first phase we did a PubMed search with the word "Parkinson's disease" and expanded the search to each subchapter using the word "overview" which gave us results for pathogenesis, diagnosis, clinical symptoms, treatment, etc. This part of the search was not done with a time limit. In the second part, we used the word "dysphagia" as a search term and expanded the search by adding the word "Parkinson's disease", putting as a time frame from 2015 - 2021. Finally, to conduct this diploma, which is a systematic review, we followed the proposed PRISMA system, i.e., the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines.

Discussion: There are three types of dysphagia treatment strategies, in addition to pharmacotherapy, which seem to have beneficial effects, compensatory behavioral strategies, dietary modifications and rehabilitation exercises.

Key- words: Parkinson's disease, dysphagia, treatment of dysphagia in Parkinson's disease.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	10
1.1.1. Braak and dual – hit hypothesis.....	11
1.1.2. The prion – like hypothesis.....	11
1.1.3. Το σύστημα ουμπικουιτίνης – πρωτεασώματος.....	12
1.1.4. Το μονοπάτι αυτοφαγίας – λυσοσώματος	12
1.1.5. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.....	13
1.1.6. Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.....	13
1.1.7. Παθολογία γλοιακών κυττάρων και νευροφλεγμονή	14
1.1.8. Μικροβίωμα.....	15
1.1.9. Γενετικοί παράγοντες.....	16
1.1.10. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	17
1.1.11. Ηλικία - Φύλο	18
1.2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	18
1.3. ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ PARKINSON.....	19
1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	20
1.4.1. Κλινικοί διαγνωστικοί δείκτες για άτυπο παρκινσονισμό.....	21
1.4.1.1. Πολλαπλή συστημική ατροφία	21
1.4.1.2. Εξελισσόμενη υπερπυρηνική παράλυση.....	22
1.4.1.3. Εκφύλιση κορτικοβασών.....	22
1.4.2. Διαγνωστικά τεστ για ασθενείς με Parkinson.....	22
1.4.2.1. UPSIT – Sniffin Sticks για την οσφρητική λειτουργία	22
1.4.2.2. Τεχνικές απεικόνισης	22
1.4.2.3. Γενετική δοκιμή	24
1.5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	24
1.5.1. Κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα στα πρώιμα και μεταγενέστερα στάδια	24
1.5.1.1. Κινητικά συμπτώματα στα πρώιμα στάδια του Parkinson	24
1.5.1.2. Κινητικά συμπτώματα στα μεταγενέστερα στάδια του Parkinson	25
1.5.1.3. Μη κινητικά συμπτώματα κατά τα πρώιμα στάδια του Parkinson.....	26
1.5.1.4. Μη κινητικά συμπτώματα κατά τα μεταγενέστερα στάδια του Parkinson.....	27
1.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	29
1.6.1. Πρόδρομοι ντοπαμίνης.....	29
1.6.2. Αγωνιστές ντοπαμίνης	29
1.6.3. Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης Β (Monoamine oxidase Β).....	30
1.6.4. Αναστολείς της κατεχολ – Ο – μεθυλ-τρανσφεράσης (Catechol – Ο – methyl transferase – COMT)	30
1.6.5. Αντιχολινεργικά.....	30
1.6.6. Άλλες εγκεκριμένες θεραπείες.....	30
1.6.7. Κλινικές μελέτες και δοκιμές σε εξέλιξη.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ.....	32
2.1. ΔΥΣΦΑΓΙΑ	32

2.2.	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	33
2.3.	ΠΑΘΟΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	34
2.4.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	35
2.5.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	40
2.5.1.	ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ (SWALLOWING – SPECIFIC QUESTIONNAIRES)	40
2.5.2.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ (CLINICAL BEDSIDE SWALLOWING EVALUATION – CSE).....	41
2.5.3.	ΒΙΝΤΕΟ-ΦΛΟΥΟΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ (VIDEO FLUOROSCOPIC SWALLOW STUDY- VFSS)/ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ ΒΑΡΙΟΥ (MODIFIED BARIUM SWALLOW STUDY- MBSS).....	41
2.5.4.	ΙΝΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ (FIBEROPTIC ENDOSCOPIC EVALUATION OF SWALLOWING – FEES).....	41
2.5.5.	ΥΨΗΛΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ (HIGH RESOLUTION MANOMETRY – HRM).....	42
2.6.	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	42
2.6.1.	ΑΝΤΙΣΤΑΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ	42
2.6.2.	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ.....	43
2.6.3.	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	44
2.6.4.	ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	46
3.1.1.	ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	46
3.1.2.	ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	46
3.1.3.	ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ, ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΑΓΩΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ....	47
3.1.4.	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ	47
3.1.5.	ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	48
3.1.6.	ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ	49
3.1.7.	ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		67

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η νόσος Parkinson (PD) αναφερόμενη και ως «τρομώδης παράλυση» ή ιδιοπαθής (άγνωστης αιτιολογίας) παρκινσονισμός αποτελεί μια αργά εξελισσόμενη νευρολογική διαταραχή που προκαλείται από την εκφύλιση συγκεκριμένων κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον ιατρό James Parkinson το 1817, ο οποίος περιέγραψε τα κινητικά συμπτώματα και την πρόγνωση της νόσου σε 6 ασθενείς (Lewis, 2012). Θεωρείται μετά τη νόσο Alzheimer, η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσος, με τον παγκόσμιο επιπολασμό της να φτάνει πάνω από 6 εκατομμύρια (Balestrino & Schapira, 2020). Τα τελευταία 30 χρόνια μάλιστα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην επικράτησή της, γεγονός που την έκανε μία από τις κύριες αιτίες για νευρολογικές αναπηρίες (Tolosa, et al., 2021).

Πρόκειται για μία προοδευτική κατάσταση, η οποία περιλαμβάνει τη δυσλειτουργία ή την απώλεια των νευρών που παράγουν την ντοπαμίνη στον εγκέφαλο. Τα παθολογικά ορόσημα της ασθένειας είναι ο εκφυλισμός των ντοπαμινεργικών κυττάρων – νευρώνων της μέλαινας ουσίας, το στρώμα φαιάς ουσίας που διαχωρίζει την καλύπτρα του μεσεγκεφάλου από το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρουσία των σωματίων Lewy, δηλαδή κυτοπλασματικών συσσωρεύσεων της πρωτεΐνης α – συνουκλεΐνης στους νευρώνες του εγκέφαλου (Shulman, et al., 2011) (Lew, 2007). Αυτά τα χαρακτηριστικά συσχετίζονται και με τα κλινικά σημάδια της νόσου. Καθώς η ντοπαμίνη είναι ένας νευρομεταβιβαστής που βοηθάει την ικανότητα του σώματος να διεκπεραιώσει τη συγχρονισμένη κίνηση και καθώς στο Parkinson υπάρχει μείωση της συγκεκριμένης ουσίας, συναντάμε τη δυσκολία των ασθενών τόσο στις εκούσιες όσο και στις ακούσιες κινήσεις. Στην κλινική εικόνα των ασθενών εκτός από τη δυσκολία στην κινητικότητα, συμπεριλαμβάνονται και άλλα συμπτώματα όπως η κατάθλιψη, διαταραχές στον ύπνο και ορθοστατική πίεση (Lew, 2007).

Διάφορες έρευνες έχουν εκτιμήσει επιδημιολογικά δεδομένα όσο αφορά τον επιπολασμό της ασθένειας, ωστόσο λόγω διαφορετικών μεθοδολογιών στις έρευνες υπάρχει δυσκολία στη σωστή σύγκριση των δεδομένων. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι το εύρος του επιπολασμού της ασθένειας κυμαίνεται από 1 έως 2 στους 1000 και ότι το Parkinson επηρεάζει το 1% των ανθρώπων με ηλικία άνω των 60. Όσο αφορά την εξέλιξη του επιπολασμού του με την πάροδο των χρόνων, πάλι παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα ερευνών είναι διφορούμενα. Άλλες έρευνες παρουσιάζουν ότι η συχνότητα εμφάνισής του έχει αυξηθεί και ότι αυτό σχετίζεται με την αύξηση του καπνίσματος ή την αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, ενώ σε άλλες δεν παρατηρήθηκε κάποια αύξηση (Tysnes & Storstein, 2017). Σε μια πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ, βρέθηκε ότι το Parkinson είναι μία από τις πιο γρήγορα αναπτυσσόμενες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η οποία επηρεάζει πάνω από 1 εκατομμύριο Αμερικάνους. Μάλιστα, όταν

υπολόγισαν το «φορτίο» της ασθένειας (burden of disease) βρέθηκε υποεκτιμημένο με τα οικονομικά έξοδα αλλά και το αντίκτυπο της ίδιας της ασθένειας στη ζωή των ασθενών να είναι στην πραγματικότητα τεράστιο (Yang, et al., 2020).

1.1. Παθογένεση

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η αυξανόμενη επικράτηση της ασθένειας έχει οδηγήσει στην όλο και πιο εντατική αναζήτηση για τους μηχανισμούς που υποβόσκουν για την αιτιολόγηση της εκδήλωσής της. Έχει γίνει εκτεταμένη έρευνα προσπαθώντας να ρίξει φως στους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη του Parkinson, με το 5% - 10% των περιπτώσεων να είναι μονογονική η αιτία (Cabreira & Massano, 2019). Μάλιστα, τα τελευταία 25 χρόνια μέσω μελετών προσπαθεί να διευρυνθεί η κατανόηση για τους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες που επιδρούν στην απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων, βασιζόμενη στη δράση τοξινών, σε ελαττωματικά γονίδια και σε μεταθανάτιες εξετάσεις (Schapira & Jenner, 2011).

Τα κύρια παθογενετικά ορόσημα του Parkinson είναι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, η παρουσία σωματίων Lewy (συσσωρεύματα ενδοκυτταρικής α-συνουκλεΐνης) ή/ και η παρουσία νευριτών Lewy σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Τα νευρογλοία όπως τα μικρογλοία και τα αστροκύτταρα φαίνεται επίσης να επηρεάζονται. Οι δυσκολίες στην κινητικότητα των ασθενών αρχίζουν να εκδηλώνονται μετά τη «θανάτωση» περίπου του 60% των ντοπαμινεργικών νευρώνων, το οποίο προκαλεί τεράστια μείωση στην έκκριση ντοπαμίνης στις ραβδωτές περιοχές προβολής των νευρώνων. Άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών επίσης επηρεάζονται, όπως το νοραδρενεργικό, το σεροτονινεργικό και το χολινεργικό, τα οποία προκαλούν την κλινική εικόνα που δεν σχετίζεται με την κίνηση στο Parkinson. Η α-συνουκλεΐνη είναι ένα μια μικρή πρωτεΐνη με 140 αμινοξέα, η οποία μπορεί να υφίσταται μια παθολογική συσσώρευση, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία νευροτοξικών παραγόντων, όπως τα μονομερή, χαμηλού μοριακού βάρους ολιγομερή και ινίδια αμυλοειδούς μεγάλου μοριακού βάρους στα σωματίδια Lewy. Αν και η κύρια λειτουργία της α-συνουκλεΐνης δεν είναι ακόμη καλά κατανοητή, γνωρίζουμε ότι είναι παρούσα προσυναπτικά και συμμετέχει στη ρύθμιση λειτουργίας των διαβιβαστών. Αυτή η παθολογία των σωματίων επηρεάζει διάφορα μέρη του κεντρικού, του αυτόνομου και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις για την παθογένεση του Parkinson και όλες έχουν κάποια δεδομένα που μπορεί να τις υποστηρίξουν σε κάποιο βαθμό. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις διαφορετικές πρωτεΐνες και τις αστοχίες του κυτταρικού συστήματος μας δείχνει ότι η

ασθένεια του Parkinson είναι μια ετερογενής νόσος και οι πιθανές αιτίες για την ανάπτυξή της είναι πολλές. Μια βασική αιτία φαίνεται πως είναι η ανατομική θέση της έναρξης της συσσωμάτωσης α – συνουκλείνης, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι ανάλογα τη θέση παρουσιάζονται διαφορές στους ασθενείς, αλλά και πάλι αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων αιτιών όπως η γήρανση, η γενετική προδιάθεση, το μικροβίωμα, η φλεγμονή κι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (Fardell, 2020).

1.1.1. Braak and dual – hit hypothesis

Μία από τις παραπάνω υποθέσεις είναι αυτή του Braak ή αλλιώς η υπόθεση του «διπλού χτυπήματος». Ο Braak και οι συνεργάτες του σχημάτισαν την υπόθεση ότι η αιτία για την παθογένεση του Parkinson λαμβάνει χώρα στο έντερο από ένα άγνωστο παθογόνο και ότι η παθολογία των σωματίων Lewy αναπτύσσεται σε έξι διαδοχικά στάδια βασιζόμενα στην εξάπλωση και κατανομή της α – συνουκλείνης. Συγκεκριμένα, υποστήριξαν ότι η πυροδότηση του παθογόνου λαμβάνει χώρα στο έντερο ή/και στην οσφρητικό βολβό της ρινικής κοιλότητας. Το παθογόνο πυροδοτεί την συσσώρευση της α – συνουκλείνης, η οποία εξαπλώνεται μέσω της οσφρητικής οδού, του πνευμονογαστρικού νεύρου και του ραχιαίου κινητικού πυρήνα στον επιμήκη μυελό προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και τη μέλαινα ουσία. Η παραπάνω υπόθεση έχει βάση καθώς οσφρητικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου και δυσκοιλιότητα είναι συχνά κατά τη διάρκεια του προδρομικού σταδίου του Parkinson. Επιπλέον, μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη παθολογίας σωματίων Lewy τόσο στην οσφρητική οδό όσο και στο εντερικό νευρικό σύστημα. Εφόσον η ρινική κοιλότητα και το έντερο είναι εκτεθειμένα στο εξωτερικό περιβάλλον, πιθανούς παράγοντες πυροδότησης αποτελούν οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, τα φυτοφάρμακα, διατροφικοί μολυσματικοί παράγοντες και οι ιοί. Ωστόσο, αν και υπάρχουν αυτές οι μελέτες, η υπόθεση δεν περιγράφει με ακρίβεια την εξέλιξη της ασθένειας, αφού το 17% - 49% των ασθενών δεν ακολουθούν την υπόθεση αυτή, περίπου το 10% των ασθενών δεν εμφανίζουν σωματία στο ραχιαίο κινητικό πυρήνα και το 27% - 33% δεν εμφανίζουν σωματία στο εντερικό νευρικό σύστημα (Choudhry & Perlmutter, 2017) (Fardell, 2020).

1.1.2. The prion – like hypothesis

Έρευνες έχουν δείξει ότι η «λανθασμένη», ξεδιπλωμένη α – συνουκλείνη δρα όπως η πρωτεΐνη πριόν, μια διαδικασία που μπορεί να δημιουργήσει παθογένεση καθώς συσσωρεύει κοντινές σε αυτές α – συνουκλείνες. Ουσιαστικά, υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση που αναφέραμε, αλλά εστιάζει στο ότι η πυροδότηση γίνεται από την ίδια την πρωτεΐνη. Στηρίχτηκε

αρχικά στις αυθόρμητες ιδιότητες αναδίπλωσης της α – συνουκλείνης και πιστεύεται ότι εκκρίνεται και λαμβάνεται από κοντινούς νευρώνες, ενεργώντας έτσι ως πρότυπο για τη λανθασμένη αναδίπλωση ολιγομερίζοντας την ενδογενή α – συνουκλείνη και σχηματίζοντας συσσωρευση. Έπειτα, νέα δεδομένα ερευνών σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών, στα οποία χορηγήθηκε περιφερειακά συσσωρευμένη α – συνουκλείνη, η οποία εξαπλώθηκε και οδήγησε σε νευρολογικά συμπτώματα (Fardell, 2020) (Duyckaerts, et al., 2019).

1.1.3. Το σύστημα ουμπικουιτίνης – πρωτεασώματος

Το σύστημα ουμπικουιτίνης – πρωτεασώματος (ubiquitin – proteasome system – UPS) και η αυτοφαγία είναι δύο από τα πιο βασικά εκφυλιστικά μονοπάτια των πρωτεϊνών στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Περίπου το 30% των συντιθέμενων πρωτεϊνών αναδιπλώνονται κάτω από συνθήκες φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού και τα δύο παραπάνω συστήματα είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση τους και τον αυστηρό έλεγχο της λειτουργίας τους. Δηλαδή ελέγχουν και βοηθούν τη διαδικασία αποδόμησης των αναδιπλωμένων πρωτεϊνών κι έτσι καταλαβαίνουμε τη μεγάλη του σημασία στη διατήρηση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα (Shin, et al., 2020). Επομένως λοιπόν, έχει κύρια σημασία στο να στοχεύει και να αποδομεί τις «λανθασμένες», αναδιπλωμένες α – συνουκλείνες, επομένως να προστατεύει τον οργανισμό από την ανάπτυξη Parkinson. Η διαδικασία του συστήματος ξεκινάει με την «ουμπικουιτινοποίηση» των αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, κάνοντας τες έτσι στόχο για αποδόμηση από το πρωτεόσωμα. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει πολλαπλά στάδια και ξεκινάει με το E1 ένζυμο, το οποίο προκαλεί την αφετηρία για την ουμπικουιτινοποίηση. Έπειτα, γίνεται σύζευξη της ουμπικουιτίνης με το E2 ένζυμο, και τέλος μια λιγάση (E3) ουμπικουιτίνης συνδέεται με την πρωτεΐνη στόχο. Το Parkin είναι μια λιγάση E3, η οποία απαιτεί αλλαγή διαμόρφωσης που ξεκινάει το PINK1. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν parkin και PINK1 μπορούν να οδηγήσουν στη συσσωρευση των αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, δίνοντας μια πρόωμη έναρξη αυτοσωμικής υπολειπόμενης μορφής Parkinson (Fardell, 2020).

1.1.4. Το μονοπάτι αυτοφαγίας – λυσοσώματος

Το μονοπάτι αυτοφαγίας – λυσοσώματος (Autophagy – lysosomal pathway – ALP) είναι μια ενδοκυτταρική διαδικασία που οδηγεί στην αποδόμηση των συσσωμάτων, των δυσλειτουργικών πρωτεϊνών και οργανιδίων. Αυτές οι διαδικασίες συμπεριλαμβάνουν την αναγνώριση ουμπιτοκοποιημένων υποστρωμάτων από υποδοχείς της αυτοφαγίας και μεταφορά στο λυσόσωμα για να γίνει η αποδόμηση. Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία

έχουν δείξει ότι μπορεί να προκαλέσουν ή να αυξήσουν την πιθανότητα ανάπτυξης Parkinson, όταν μεταλλαχθούν. Τα Parkin και PINK1 συμμετέχουν στο ALP, ενώ επιπλέον ένας σπάνιος υπότυπος αυτοσωμικού νεαρής ηλικίας έναρξης Parkinson προκαλείται από μεταλλάξεις στο ATP13A2, το οποίο κωδικοποιεί μια λυσοσωμική μεταφορά ATPάσης. Μεταλλάξεις στο γονίδιο κωδικοποίησης για μια πρωτεΐνης διαλογής στο σύμπλεγμα εκλεκτικού φορτίου, VPS35, μπορεί να οδηγήσει σε μια αυτοσωμική κυρίαρχη μορφή Parkinson.

1.1.5. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η ανακάλυψη των γενετικών τύπων της ασθένειας καθώς και τα νέα και αυξανόμενα στοιχεία που υπάρχουν, υποστηρίζουν σε μεγάλο βαθμό τον σημαντικό ρόλο που παίζει η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στην ανάπτυξη της νόσου. Σε συνδυασμό ακόμη, με την εύρεση νέων γονιδίων που εμπλέκονται στη βιολογία των μιτοχονδρίων και γονιδίων όπως τα DNAJC6, SYNJ1 και SH3GL2 που προκαλούν διαταραχές στην διαταραχή της ενδοκύττωσης καταλαβαίνουμε πως διάφορες σημαντικές λειτουργίες της μιτοχονδριακής συντήρησης εμπλέκονται στην παθογένεση του Parkinson (Nguyen , et al., 2019) (Park, et al., 2018). Το LRRK2 γονίδιο εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο και μεταλλάξεις οδηγούν στην εκφύλιση και στην απώλεια των νευρώνων της ντοπαμίνης επηρεάζοντας διάφορα κυτταρικά μονοπάτια που περιλαμβάνουν την σύνθεση πρωτεϊνών, τη μιτοχονδριακή σχάση / σύντηξη και λυσοσωμικές διεργασίες. Αν και ακόμη δεν γνωρίζουμε τον ακριβή τρόπο με τον οποίο οι μεταλλάξεις προκαλούν παθογένεση της νόσου, έχουν αναγνωριστεί 7 παθογενετικές παραλλαγές του LRRK2 σαν γενετική αιτία για την ανάπτυξη Parkinson. Επίσης, μεταλλάξεις στα PINK1, LRRK2 και Parkin μπορεί να οδηγήσουν σε εξασθενημένη μιτοφαγία. Η μιτοφαγία είναι η αυτοφαγική διαδικασία αφαίρεσης κατεστραμμένων ή υπερβολικών σε αριθμό μιτοχονδρίων, οπότε καταλαβαίνουμε πως η εξασθενημένη μιτοφαγία θα έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων και τελικώς θα οδηγήσει στο θάνατο των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Fardell, 2020).

1.1.6. Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Το οξειδωτικό στρες είναι μια αντίδραση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση ελεύθερων ριζών που προκαλούν οξείδωση πρωτεϊνών και DNA ή υπεροξείδωση λιπιδίων. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες μπορεί να είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένοι ή ευαίσθητοι στο οξειδωτικό στρες. Η εξασθένηση της μιτοχονδριακής ρύθμισης αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενώ τα Parkin και PINK1 συμβάλλουν επίσης στο οξειδωτικό στρες μέσω της

μιτοφαγίας. Η α – συνουκλείνη μπορεί να δεσμευτεί σε μιτοχόνδρια και να μειώσει τη μιτοχονδριακή αναπνοή, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η DJ – 1 είναι μια πρωτεΐνη που δρα ως αισθητήρας οξειδωτικού στρες και έχει αντιοξειδωτικές ικανότητες, αφού συμμετέχει σε πολλά κυτταρικά μονοπάτια που προστατεύουν τον οργανισμό από οξειδωτικές βλάβες. Μεταλλάξεις σε αυτή την πρωτεΐνη έχουν βρεθεί σε ασθενείς με Parkinson προκαλώντας αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσο νεαρής έναρξης (Fardell, 2020). Τέλος, δεν πρέπει να παραλείψουμε το γεγονός ότι με τη γήρανση αυξάνεται και η παραγωγή μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οδηγώντας σε βλάβη του συστήματος της φυσιολογικής οξειδοαναγωγής που συμβαίνει στον οργανισμό διαταράσσοντας έτσι τη φυσιολογική λειτουργία και της μέλαινας ουσίας, η οποία φυσικά μπορεί να επιβαρυνθεί και από άλλους παράγοντες. Ακόμη, δεν πρέπει να παραλείψουμε το γεγονός ότι μερική παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου λαμβάνει χώρα και στους ντοπαμινικούς νευρώνες και τα τριγύρω γλοία της μέλαινας ουσίας οπότε η συσχέτιση είναι αρκετά ισχυρή (Trist, et al., 2019).

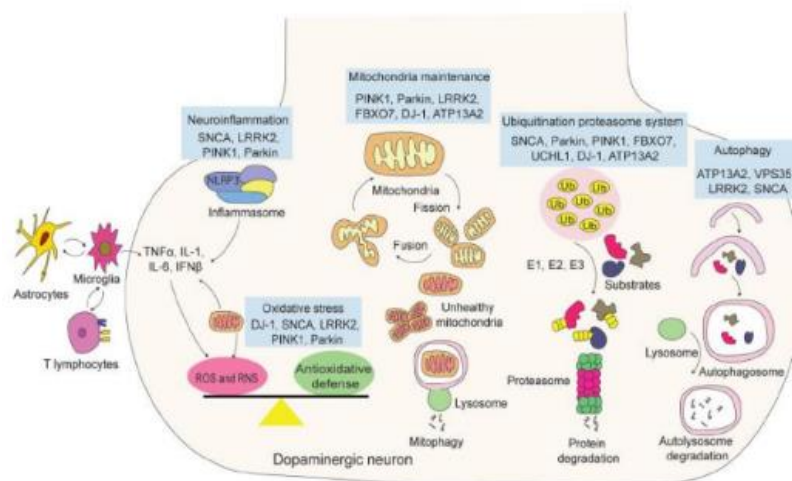
1.1.7. Παθολογία γλοιακών κυττάρων και νευροφλεγμονή

Πρόσφατα, έγινε γνωστό ότι οι διαδικασίες που προκαλούν νευροφλεγμονή παίζουν καίριο ρόλο στην παθογένεση της ασθένειας. Μια πληθώρα μεταθανάτιων, γενετικών, εγκεφαλικών απεικονίσεων, επιδημιολογικών ερευνών καθώς και ερευνών σε ζωϊκά μοντέλα έδειξε τη συμμετοχή της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας στη νευροεκφύλιση (Gelders, et al., 2018) (Hirsch & Standaert , 2021). Η νευροφλεγμονή αναγνωρίζεται ως ένα χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών ασθενειών και φαίνεται πως παίζει καίριο ρόλο στην πρόοδο του Parkinson, όπου εμπλέκονται τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Μια διαδομένη νευροφλεγμονώδης διαδικασία είναι παρούσα στους πάσχοντες από τη νόσο, έχοντας ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γλοιακών κυττάρων (μικρογλοία και αστροκύτταρα) και την αύξηση των φλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και προσταγλανδινών. Οι αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα η α – συνουκλείνη μπορεί να ενεργοποιήσουν τα μικρογλοία. Η LRRK2 εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες καθώς ενεργοποιεί την κασπάση – 1 μέσω αλληλεπίδρασης με φλεγμονώδεις πρωτεΐνες και οι μεταλλάξεις στη LRRK2 μπορεί να ενεργοποιήσουν τα μικρογλοία. Ακόμη, μεταλλάξεις στα parkin και PINK1 φαίνεται πως αυξάνουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, αφού εμπλέκονται στην πρόληψη της φλεγμονής που προκαλείται από τα μιτοχόνδρια, καθώς επιπλέον αυξάνουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (όπως ο TNF- α και η IL- 1 β). Τέλος, έχει προταθεί ότι η συσσώρευση α – συνουκλείνης σε ασθενείς που ήδη πάσχουν προάγει περισσότερο την φλεγμονώδη απάντηση στα μικρογλοία (Fardell, 2020).

1.1.8. Μικροβίωμα

Όσο αφορά το μικροβίωμα, σε αυτοψίες βρέθηκαν μόρια α – συνουκλεΐνης όχι μόνο στη μέλανα ουσία αλλά και στο εντερικό νευρικό σύστημα, πράγμα που υποδηλώνει ότι η παθογένεση μπορεί να λάβει χώρα στην εντερική κοιλότητα χρόνια πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων. Το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στην σωστή λειτουργία αλλά και ανάπτυξη διάφορων οργανικών συστημάτων του σώματος. Δυσβίωση με αλλαγές στην ποσότητα αλλά και στο είδος των μικροβίων φαίνεται πως οδηγεί στην απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων, στην απελευθέρωση τοξινών στην κυκλοφορία, στη μειωμένη παραγωγή νευροπροστατευτικών παραγόντων και στην πρόκληση φλεγμονωδών και αυτοάνοσων αποκρίσεων (Elfil, et al., 2020).

Διάφορες έρευνες επίσης, υποστηρίζουν ότι η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι διαφορετική όχι μόνο στους ασθενείς που πάσχουν από Parkinson συγκριτικά με τους υγιείς αλλά και ανάμεσα στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο κι έχουν διαφορετικούς φαινοτύπους. Η αφθονία των βακτηρίων της οικογένειας των Prevotellaceae βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με Parkinson. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα βακτήρια αυτά συμμετέχουν στη σύνθεση βλέννας, συμπεραίνουμε ότι η μείωση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα κι επομένως σε αυξημένη έκθεση σε βλαβερούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. 5 οικογένειες βακτηρίων βρέθηκαν σε μεγαλύτερη αφθονία στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, οι οποίες ήταν οι Lactobacillaceae, Bradyrhizobiaceae, Clostridiales Incertae Sedis IV, Verrucomicrobiaceae και Ruminococcaceae. Τέλος, η οικογένεια των Enterobacteriaceae παρατηρήθηκε με πιο αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με μη – κινητικό Parkinson, ενώ η ποσότητα των βακτηρίων συσχετίστηκε με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου. Ωστόσο, ακόμη δεν γνωρίζουμε με βεβαιότητα αν οι αλλαγές του μικροβιώματος προκαλούν το Parkinson, ή αν το Parkinson προκαλεί αυτές τις αλλαγές. Καταλαβαίνουμε έτσι, ότι η παθογένεια του Parkinson είναι μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία περιλαμβάνει διαφορετικά μονοπάτια και υποθέσεις και οφείλουμε να αντιμετωπίζουμε κάθε περίπτωση ξεχωριστά.



Εικόνα 1: Τα παθογενετικά μονοπάτια του Parkinson (Shin, et al., 2020)

Εκτός από τα παραπάνω μονοπάτια που αναλύσαμε, αναφέραμε ότι υπάρχουν και κάποιοι άλλοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ανάπτυξη της νόσου και οι οποίοι κατά γενικό κανόνα ονομάζονται «παράγοντες κινδύνου». Κάποιους από αυτούς τους αναφέραμε πιο πάνω στην εισαγωγή και είναι οι γενετικοί, οι περιβαλλοντικοί, η ηλικία και το φύλο (Fardell, 2020).

1.1.9. Γενετικοί παράγοντες

Καθώς η ασθένεια είναι περίπλοκη, υπάρχει μια πληθώρα γενετικών παραλλαγών, τόσο σπάνιων όσο και κοινών, οι οποίες συνεισφέρουν στον κίνδυνο εμφάνισης, στην έναρξη αλλά και στην πρόοδο της ασθένειας. Μεταλλάξεις σε πάνω από 20 γονίδια έχουν συσχετισθεί με την ασθένεια, οι οποίες είναι άκρως διεισδυτικές και μπορούν να προκαλέσουν πρόωρη έναρξη ή και άτυπα συμπτώματα (Blauwendraat, et al., 2019).

Πολυάριθμοι κοινοί γενετικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί σαν παράγοντες κινδύνου για την παθογένεση του Parkinson, αλλά δεν είναι ικανοί μόνο αυτοί να προκαλέσουν την ασθένεια. Αυτοί οι παράγοντες υπάρχουν και στο γενικό πληθυσμό αλλά με μικρή διείσδυση. Οι πιο ισχυρές συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί στα γονίδια που κωδικοποιούν την α – συνουκλεΐνη (SNCA), τη γλυκοσερεμπροσιδάση (GBA), την LRRK2, τις πρωτεΐνες που σχετίζονται με μικροσωλήνες tau (MAPT). Διάφορες γενετικές παραλλαγές της GBA έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν σημαντικά το ρίσκο ανάπτυξης Parkinson και μάλιστα οι πιο σοβαρές της μεταλλάξεις αυξάνουν τον κίνδυνο μέχρι και 19 φορές. Το πρωτεϊνικό προϊόν της GBA είναι ένα λυσοσωμικό ένζυμο του οποίου οι μεταλλάξεις οδηγούν σε συσσώρευση α – συνουκλεΐνης. Τέλος, οι MAPT συμμετέχουν στη ρύθμιση της αξονικής μεταφοράς και της κυττοσκελετικής

σταθερότητας στους νευρώνες. Οι δυσλειτουργικές ΜΑΡΤ μπορούν να συσσωρευθούν και συσχετίζονται με διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Alzheimer, της προοδευτικής υπερπυρηνικής παράλυσης και της μετωπικής άνοιας. Γενετικές παραλλαγές στις ΜΑΡΤ έχουν βρεθεί στενά συσχετισμένες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Parkinson καθώς και με τη σοβαρότητα της νόσου (Fardell, 2020).

Μέχρι σήμερα, στις μελέτες γονιδιώματος έχουν βρεθεί πάνω από 90 ανεξάρτητοι γενετικές παραλλαγές που συσχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης, ωστόσο αυτά έχουν εντοπιστεί μόνο σε ασθενείς με ευρωπαϊκό background (Blauwendraat, et al., 2019).

1.1.10. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν την ασθένεια χωρίζονται σε γενικούς, δηλαδή με την ευρύτερη έννοια της εκβιομηχάνισης, και σε ειδικούς, όπως η έκθεση σε μονοξείδιο του άνθρακα ή δισουλφίδιο του άνθρακα (Schapira & Jenner, 2011). Παραδείγματα περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν προταθεί ότι πιθανά μπορεί να προκαλέσουν Parkinson είναι το τραύμα στο κεφάλι, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα, η έκθεση σε φυτοφάρμακα – εντομοκτόνα, ο αγροτικός τρόπος ζωής μαζί με την αγροτική εργασία, η χρήση b- blockers, η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και η κατανάλωση μη επαρκούς υγιούς νερού (π.χ. από πηγάδια). Αυτές οι συσχετίσεις έχουν βρεθεί σε διάφορες έρευνες, ωστόσο καθώς οι συσχετίσεις δεν είναι ιδιαίτερα «ισχυρές» τις θεωρούμε αμφιλεγόμενες. Η ύπαρξη προδρομικού Parkinson βέβαια, μπορεί να αλλάξει τον τρόπο ζωής και τη συμπεριφορά ενός ατόμου παρά να συμβεί το αντίθετο. Δηλαδή, για παράδειγμα, όσο αφορά τη φυσική δραστηριότητα, υπάρχει η πιθανότητα ότι αυτοί που πάσχουν από προδρομική νόσο να είναι επηρεασμένοι και να μην ασκούνται τόσο και έτσι να παραμένουν ανενεργοί σωματικά για χρόνια πριν τους γίνει η διάγνωση. Επίσης, διάφορα άλλα συμπτώματα του προδρομικού όπως οι διαταραχές ύπνου μπορεί να προκαλέσουν κούραση μην επιτρέποντας τους πάσχοντες να ασκηθούν.

Άλλοι παράγοντες έχουν προταθεί πως δρουν προστατευτικά έναντι στην ανάπτυξη της νόσου. Ο κύριος παράγοντας σε αυτή την κατηγορία είναι το κάπνισμα, αφού φαίνεται ότι υπάρχει περίπου 50% χαμηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης Parkinson στους καπνιστές. Επίσης, μελέτες έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση με το παθητικό κάπνισμα και τα υποκατάστατα καπνού. Ωστόσο, αν και η νικοτίνη και το κάπνισμα φαίνεται να είναι νευροπροστατευτικά, η αιτιότητα παραμένει αμφιλεγόμενη και δύο εναλλακτικές εξηγήσεις έχουν προταθεί. Πρώτον, τα άτομα με προδιάθεση για ανάπτυξη Parkinson είναι λιγότερο πιθανό να ξεκινήσουν το κάπνισμα

και δεύτερον, η υπόθεση της αντίστροφης αιτιότητας, ότι δηλαδή οι καπνιστές στα πρώιμα στάδια της ασθένειας είναι περισσότερο πιθανό να διακόψουν το κάπνισμα (Fardell, 2020).

1.1.11. Ηλικία - Φύλο

Η ηλικία είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ασθένειας και οι άντρες είναι πιο επιρρεπείς με αναλογία επικράτησης 3 : 2 (Tolosa, et al., 2021). Παρόλη τη βεβαιότητα ότι η πάροδος της ηλικίας έχει ένα καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση του Parkinson, δεν έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες για να καθοριστεί αυτή η αιτιότητα. Η συνήθης αιτιολόγηση υπόκειται στην γενικότερη αύξηση της ευαισθησίας των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην τοξική προσβολή λόγω αποτυχίας των φυσιολογικών και βιοχημικών διαδικασιών που συμβαίνουν στον οργανισμό. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στο διαχωρισμό μεταξύ των φύλων, καθώς η μόνη αιτιότητα βρίσκεται στο ρόλο του οιστρογόνου στη λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Schapira & Jenner, 2011).

1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που ιστορικά συσχετίζονται με τη νόσο του Parkinson είναι η τριάδα των κινητικών συμπτωμάτων, δηλαδή το τρέμουλο, η ακαμψία και η βραδυκινησία, ενώ η αστάθεια του σώματος εμφανίζεται κυρίως καθώς η ασθένεια εξελίσσεται. Ωστόσο, η νόσος σχετίζεται και με μη κινητικά συμπτώματα, τα οποία μάλιστα προηγούνται των κινητικών για χρόνια ή δεκαετίες.

Η προκινητική ή προδρομική φάση του Parkinson μπορεί να ξεκινήσει από τα 12 – 14 χρόνια πριν γίνει η διάγνωση. Υπάρχει μια πληθώρα αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν ότι η ασθένεια μπορεί να ξεκινήσει στο περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα ή/και στον οσφρητικό βολβό, με την παθολογία να εξαπλώνεται έπειτα μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας τις δομές του κατώτερου εγκεφάλου προτού επηρεάσει τη μέλαινα ουσία. Αυτό μπορεί επομένως να επεξηγήσει την παρουσία υποσμίας, δυσκοιλιότητας, διαταραχή στον ύπνο REM (Rapid Eye Movement) σε ασθενείς με Parkinson πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων. Μία έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς με τρέμουλο, προβλήματα ισορροπίας, κατάθλιψη, δυσκοιλιότητα, κούραση και διαταραχές στην ουροποιητική οδό 5 χρόνια από τη διάγνωση ήταν περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο από τα άτομα που δεν εμφάνισαν συμπτώματα. Επί πρόσθετα, τα άτομα με δυσκοιλιότητα ή τρέμουλο έχουν πιο αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μέσα σε 10χρονη παρακολούθηση (Sveinbjornsdottir, 2016) (Kouli , et al., 2018).

1.3.Υποτύποι του parkinson

Η ασθένεια του Parkinson είναι μια ιδιαίτερα ετερογενής ασθένεια αν λάβουμε υπόψιν την ηλικία έναρξης, την κλινική εικόνα, το ρυθμό προόδου και την απάντηση στη θεραπεία. Πολλοί κλινικοί υπότυποι έχουν προταθεί και η ανακάλυψη γενετικώς καθορισμένων μορφών της νόσου, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν από τις σποραδικές μορφές σε ορισμένες κλινικές μεταβλητές, έχει αλλάξει τη «μοναδιαία» έννοια του Parkinson και εισήγαγε αυτούς τους κλινικούς υπότυπους ως ένα βιολογικό ορισμό μέσα στο φάσμα της ασθένειας. Προσεγγίσεις για να καθοριστούν αυτοί οι υπότυποι της νόσου έχουν χρησιμοποιήσει είτε εμπειρικές εκτιμήσεις μεμονωμένων κλινικών χαρακτηριστικών είτε πιο αντικειμενικές μεθοδολογίες, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε στατιστική και μάθηση μηχανών, όπως για παράδειγμα η χωρίς υπόθεση μεθοδολογία της ιεραρχικής ανάλυσης των «συστάδων» (cluster analysis).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για τους υπότυπους περιλαμβάνουν την ηλικία έναρξης (πρώιμα ή αργότερα – early vs late onset), τον επικρατή κινητικό φαινότυπο (με κυρίαρχο χαρακτηριστικό τρέμουλο ή όχι), τις κινητικές επιπλοκές σε απόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα, τα μη κινητικά χαρακτηριστικά (δυσλειτουργία στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, γνωστική δυσλειτουργία), τις διαταραχές στη φάση REM του ύπνου και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου. Οι προσεγγίσεις από τις εμπειρικές εκτιμήσεις που αναφέραμε πιο πάνω, καθορίζουν τον υπότυπο που περιλαμβάνει την πρώιμη έναρξη του Parkinson, κυρίως σε ηλικία μικρότερη των 40 – 50 ετών και χαρακτηρίζεται από αργό ρυθμό εξέλιξης, διατηρημένη γνωστική ικανότητα και αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης κινητικών συμπτωμάτων ως απάντηση στη θεραπεία με λεβοντόπα. Καλοήθης νόσος του Parkinson με τρέμουλο ή νόσος του Parkinson με επικρατόν τρέμουλο είναι δύο όροι που χρησιμοποιούνται συχνά για να περιγράψουν την κλινική επικράτηση του τρέμουλου ηρεμίας έναντι άλλων κινητικών συμπτωμάτων και αυτός ο κλινικός υπότυπος έχει συσχετισθεί με βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης και λιγότερη μείωση στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με άλλα κλινικά συμπτώματα. Η κλινική εικόνα του υποτύπου με επικρατούσα την ασταθή στάση του σώματος και τη διαταραχή βάδισης χαρακτηρίζεται από απότομη μείωση της κινητικής και γνωστικής λειτουργίας. Το πρόβλημα με τον παραπάνω υπότυπο που προκύπτει εμπειρικά είναι ότι οι και οι ασθενείς που πάσχουν από Parkinson είτε με κινητική είτε χωρίς κινητική δυσλειτουργία μπορούν να αλλάξουν κατηγορία, ειδικά όταν δεν γίνεται άμεση παρακολούθηση. Οι προσεγγίσεις που έχουν χρησιμοποιήσει στατιστική ανάλυση

δεδομένων ερευνών (cluster analysis) περιλάμβαναν μη – κινητικά χαρακτηριστικά και σε μία από αυτές τις μελέτες συμπεριελήφθησαν και οι : ήπια γνωστική διαταραχή, ορθοστατική υπέρταση και διαταραχή της φάσης REM του ύπνου. Αυτός ο υπότυπος με τα παραπάνω χαρακτηριστικά θεωρήθηκε ο πιο γρήγορα εξελισσόμενος υπότυπος και ονομάστηκε κακοήθης νόσος του Parkinson εξαιτίας της σοβαρής κλινικής εκδήλωσης τόσο των κινητικών όσο και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Τέλος, βραδύτερος ρυθμός ανάπτυξης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που παρουσίασαν κυρίαρχα κινητικά χαρακτηριστικά μέτριας σοβαρότητας και έτσι θεωρήθηκε ένας τρίτος υπότυπος, ο ενδιάμεσος. Ωστόσο, η απόλυτη απόδειξη για την εγκυρότητα αυτής της κατηγοριοποίησης των υποτύπων πρέπει να προέρχεται από αντικειμενικές βιολογικές μετρήσεις ή βιοδείκτες, δείχνοντας έτσι ότι αυτοί οι υπότυποι όντως αντικατοπτρίζουν τις αλλαγές – διαφορές στους παθολογικούς μηχανισμούς της ασθένειας. Σε μία έρευνα που κατηγοριοποιήθηκαν ασθενείς σύμφωνα με τα παραπάνω, δεν φάνηκε ότι αντικατόπτριζαν τις αλλαγές ειδικά στα σωματία Lewy, οπότε δεν έχουν καθιερωθεί βιολογικώς (Tolosa, et al., 2021).

1.4. Διάγνωση

Το να κάνεις διάγνωση της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson μπορεί να αποτελεί μια απλή κλινική άσκηση σε περιπτώσεις με ένα κλασικό ιστορικό, όπως τυπικά μη συμμετρικά κινητικά σημάδια, μη άτυπα χαρακτηριστικά και αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών. Ωστόσο, σε αυτή τη φαινομενικά εύκολη υπόθεση ρουτίνας, γίνονται αρκετά διαγνωστικά λάθη όσο αφορά την κατηγοριοποίηση σε ποσοστό 15% - 24%. Μια πρόσφατη μετα – ανάλυση 11 κλινικοπαθολογικών μελετών βρήκε διαγνωστική ακρίβεια σε ποσοστό της τάξεως του 80.6%. Ακόμη και με τη χρήση αυστηρών κλινικών διαγνωστικών κριτηρίων, το 10% των ανθρώπων που διαγιγνώσκονται με τη νόσο από νευρολόγους, είχαν διαφορετικές παθολογίες. Η κοινή λανθασμένη διάγνωση περιλαμβάνει τις διαταραχές του τρέμουλου, όπως π.χ. το βασικό/απαραίτητο τρέμουλο καθώς και διαφορετικούς τύπους δευτεροπαθούς παρκινσονισμού. Η μεγαλύτερη πρόκληση ακόμη και για τους ειδικούς στις κινητικές διαταραχές είναι η πρόωμη διαφοροποίηση του Parkinson από τις μη τυπικές παρκινσονικές διαταραχές. Ο μη τυπικός παρκινσονισμός είναι μια έννοια που περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος από νευροεκφυλιστικές ασθένειες, στις οποίες το παρκινσονικό σύνδρομο είναι ένα επιφανές χαρακτηριστικό, αλλά το συνολικό κλινικό φάσμα, η υποβόσκουσα παθολογία, ο ρυθμός εξέλιξης και η πρόγνωση διαφέρουν θεμελιωδώς από τα αντίστοιχα του Parkinson. Το άτυπο παρκινσονικό σύνδρομο περιλαμβάνει την ατροφία πολλαπλών συστημάτων, τα οποία παθολογικά ορίζονται ως γλοιακές κυτοπλασματικές εγκλείσεις μη αναδιπλωμένων α – συνουκλείνης στα ολιγοδενδροκύτταρα,

υπερπυρηνικής παράλυση και εκφυλισμός των κορτικοβασών. Στα πρώιμα στάδια της ασθένειας, οι παραπάνω τρεις περιπτώσεις είναι εύκολο να διαχωριστούν τόσο από την ασθένεια του Parkinson όσο και μεταξύ τους. Λάθη μπορούν να συμβούν σε ποσοστό 7% - 35% στην κλινική διάγνωση.

Για να ενισχυθεί η ακρίβεια της διάγνωσης της ασθένειας, ο Διεθνής Οργανισμός Parkinson και διαταραχών κίνησης έχει προτείνει μια ομάδα κριτηρίων, τα οποία βασίζονται σε μια ειδική νευρολογική εξέταση, η οποία υποστηρίζει ότι το παρκινσονικό σύνδρομο ορίζεται από την παρουσία βραδυκινησίας και από τουλάχιστον ένα ακόμη κινητικό χαρακτηριστικό (ακαμψία ή κλασικό ασυμμετρικό τρέμουλο ηρεμίας 5 Hz), σε συνδυασμό με την εφαρμογή υποστηρικτικών και αποκλειστικών χαρακτηριστικών. Υπάρχουν δύο επίπεδα διαγνωστικής βεβαιότητας για τη νόσο, το κλινικά καθορισμένο και το κλινικά πιθανό. Το πρώτο επίπεδο στοχεύει στην ενίσχυση της ακρίβειας (specificity) της διάγνωσης, ενώ το δεύτερο στην ενίσχυση της ευαισθησίας (sensitivity).

1.4.1. Κλινικοί διαγνωστικοί δείκτες για άτυπο παρκινσονισμό

1.4.1.1. Πολλαπλή συστημική ατροφία

- Φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα.
- Σοβαρή και πρώιμη αυτονομική ανεπάρκεια (ορθοστατική υπόταση, στυτική δυσλειτουργία, όγκος υπολείμματος > 100 ml μετά κένωσης) στα 5 πρώτα χρόνια της ασθένειας.
- Πρώιμη δυσαρθρία.
- Ταχύς ρυθμός εξέλιξης της νόσου.
- Πρώιμη αστάθεια κορμού.
- Σημάδι Babinski ή άλλα πυραμιδικά σημάδια.
- Σημάδια εγκεφαλικού.
- Σπασμωδικό τρέμουλο χεριών.
- Πεσμένο κεφάλι (Disproportionate antecollis).
- Προφορική δυστονία από τη χρήση λεβοντόπα.

1.4.1.2. Εξελισσόμενη υπερπυρηνική παράλυση

- Μη κινητικός, άκαμπος παρκινσονισμός με κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα.
- Μείωση στην ταχύτητα κινήσεως των ματιών.
- Νυσταγμός (nystagmus – square wave jerks).
- Απραξία (apraxia – levator inhibition).
- Βλεφαρόσπασμος.
- Ψεύτικα δάκρυα από το βολβό του ματιού.
- Πρώιμη δυσαρθρία και δυσφαγία.
- Πρώιμη αστάθεια κορμού και πολλαπλά πεσίματα.
- Πρώιμο προοδευτικό «πάγωμα» βάδισης.
- Πρώιμη μετωπική άνοια.

1.4.1.3. Εκφύλιση κορτικοβασών

- Μονομερής, μονοκινητικός παρκινσονισμός ανθεκτικός στη θεραπεία με λεβοντόπα.
- Φλοιώδης απώλεια αισθήσεων (agraphesthesia, astereognosia, με άθικτες τις πρωτογενείς αισθητηριακές μεθόδους).
- Απραξία των άκρων (alien limb phenomenon).
- Δυστονία.
- Πρώιμη γνωστική δυσλειτουργία με προβλήματα ομιλίας.
- Πρώιμη αστάθεια κορμού και πολλαπλά πεσίματα (Tolosa, et al., 2021).

1.4.2. Διαγνωστικά τεστ για ασθενείς με Parkinson

1.4.2.1. UPSIT – Sniffin Sticks για την οσφρητική λειτουργία

- Νορμοσμία: αμφισβητεί τη διάγνωση του Parkinson.
- Υποσμία: συνάδει με τη διάγνωση.

1.4.2.2. Τεχνικές απεικόνισης

❖ Δομική μαγνητική τομογραφία – Structural Magnetic Resonance Imaging (Structural MRI)

- Φυσιολογική τομογραφία ή με σημεία μη σχετιζόμενης συννοσηρότητας :
συνεπής με τη διάγνωση.

- Παθολογία δομικών βασικών γάγγλιων (π.χ. έμφραγμα, αιμάτωμα, απόστημα, ασβεστοποίηση, εναπόθεση σιδήρου), μετωπικό μηνιγγίωμα, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης : **δευτεροπαθής παρκινσονισμός.**
 - Ατροφία στο κέλυφος κι υποευαισθησία, σημάδι rim στο κέλυφος, ατροφία μέσης παρεγκεφαλίδας, σημάδι hot cross bun : **ατροφία πολλαπλών συστημάτων.**
 - Ατροφία μεσεγκεφάλου (σημάδι hummingbird), διαστολή τρίτης κοιλίας, ανώτερη εγκεφαλική ατροφία μίσχου : **ένδειξη προοδευτικής υπερπυρηνικής παράλυσης.**
 - Ασύμμετρη κορτική ατροφία στο βρεγματικό βολβό : **κορτικοβασική εκφύλιση.**
- ❖ Μαγνητική τομογραφία σταθμισμένης διάχυσης (Diffusion weighted MRI)
- Φυσιολογική : συνάδει με τη διάγνωση.
 - Αυξημένη διάχυση στο κέλυφος : **πιθανή πολυσυστημική ατροφία.**
 - Αυξημένη διάχυση στο μεσαία παρεγκεφαλίδα : **πιθανή προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση.**
- ❖ Μεταφορέας ντοπαμίνης (Dopamine Transporter – SPECT)
- Μη φυσιολογικό (μη συμμετρική μείωση του ραβδωτού ιχνηθέτη πρόσδεσης) : συνάδει με τη διάγνωση για Parkinson ή νευροεκφυλιστικό παρκινσονισμό.
 - Φυσιολογικό : δεν συνάδει με τη διάγνωση για Parkinson ή νευροεκφυλιστικό παρκινσονισμό.
- ❖ Μετα-ιωδοβενζυλογουανιδίνη (Meta – iodobenzylguanidine – SPECT)
- Μειωμένη καρδιακή πρόσληψη μετα – ιωδοβενζυλογουανιδίνης : συνάδει με τη διάγνωση του Parkinson (όχι τόσο στα πρώιμα στάδια).
 - Φυσιολογική: πιθανή μη ύπαρξη ασθένειας (όχι τόσο στα πρώιμα στάδια) ή δευτεροπαθούς παρκινσονισμού.
- ❖ Φλουροδεοξυγλυκόζη PET (Fluorodeoxyglucose PET)
- Υπερμεταβολισμός στο κέλυφος (ταυτόχρονα με ινιακό και βρεγματικό υπομεταβολισμό) : συνάδει με τη διάγνωση της νόσου.
 - Υπομεταβολισμός στο κέλυφος και στον εγκέφαλο : **πολλαπλή συστημική ατροφία.**
 - Υπομεταβολισμός του μετωπικού λοβού, του ουραίου και του εγκεφάλου : **προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση.**
 - Μη συμμετρικός ραβδωτός και βρεγματικός υπομεταβολισμός : **εκφυλισμός κορτικοβασών.**

❖ Διακρανιακός υπέρηχος (Transcranial ultrasound)

- Υπερηχογενής αλλοίωση του μεσεγκεφάλου και φυσιολογικός υπέρηχος στα βασικά γάγγλια : συνάδει με τη διάγνωση της ασθένειας.
- Φυσιολογικός υπέρηχος στο μεσαίο τμήμα του εγκεφάλου και υπερηχογενής αλλοίωση στα βασικά γάγγλια : πιθανά δεν συνάδει με την ασθένεια.

1.4.2.3. Γενετική δοκιμή

- Παθογόνα μετάλλαξη σε γνωστό γονίδιο της νόσου του Parkinson : επιβεβαιώνει τη γενετική νόσο.
- Απουσία παθολογικών μεταλλάξεων σε γνωστό γονίδιο της νόσου του Parkinson : δεν αποκλείει τη γενετική νόσο.

Αυτοί είναι κάποιοι από τους βασικούς τρόπους που χρησιμοποιούνται για να γίνει η διάγνωση της νόσου. Αν και είναι κατανοητό ότι η έγκυρη και γρήγορη διάγνωση, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και των οικείων τους, αυτή η εγκυρότητα παραμένει ακόμη και σήμερα μια πρόκληση. Το μέλλον φαίνεται βέβαια πιο ευοίωνο, καθώς γίνονται μελέτες για βιοδείκτες εξειδικευμένους πάνω στη νόσο του Parkinson (Tolosa, et al., 2021).

1.5.Συμπτώματα

1.5.1. Κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα στα πρώιμα και μεταγενέστερα στάδια

1.5.1.1. Κινητικά συμπτώματα στα πρώιμα στάδια του Parkinson

Αυτά τα συμπτώματα είναι τα λεγόμενα κλασικά ή βασικά χαρακτηριστικά της νόσου.

- Βραδυκινησία

Γενική βραδύτητα και έλλειψη αυθόρμητης κίνησης, μειωμένη ταλάντωση βραχίονα, μειωμένη εκφραστικότητα προσώπου, μειωμένη ικανότητα για χειρονομίες, δυσκολία στο γύρισμα στο κρεβάτι και υποφωνία. Προοδευτική μείωση της ταχύτητας και του εύρους της εθελοντικής επαναλαμβανόμενης κίνησης (γρήγορα πατήματα δαχτύλων χεριού και ποδιού, λαβές χεριών κ.ά.).

- Ακαμψία

Αυξημένος μυϊκός τόνος με αντίσταση παθητικών κινήσεων ίσου βαθμού σε αντίθετες μυϊκές ομάδες (lead pipe title). Όταν ο αυξημένος μυϊκός τόνος διακόπτεται από παράλληλο τρέμουλο γίνεται αισθητή μία αναστολή της αντίστασης (cog- wheel rigidity).

- Τρέμουλο

Τρέμουλο ηρεμίας (4 – 6 Hz) είναι κοινό στα άκρα (pill – rolling hands), στα χείλη, στο πηγούνι, στο σαγόνι και σπανίως στο κεφάλι. Το εύρος των στοχευμένων κινήσεων είτε μειώνεται είτε καταργείται εντελώς. Το τρέμουλο ελέγχεται εξετάζεται με τα χέρια σε χαλαρή θέση και τους ώμους (αντιβράχιο) σε όρθια θέση, αλλά όχι ύπτια.

- Αλλαγές στο βάδισμα

Μειωμένη κίνηση ώμου, σύρσιμο του ενός ποδιού και ελαφρώς λυγισμένος κορμός κατά το βάδισμα.

1.5.1.2. Κινητικά συμπτώματα στα μεταγενέστερα στάδια του Parkinson

Αυτά τα συμπτώματα λαμβάνουν χώρα σε συνδυασμό με αυτά που αναφέραμε παραπάνω και αντιδρούν φτωχά στη θεραπεία με ντοπαμινεργικά.

- Αλλαγές στην στάση σώματος

Λύγισμα του κορμού προς τα μπροστά καθώς στέκεται. Πλευρική (Pisa syndrome) ή πρόσθια (camptocormia) απόκλιση και πτώση κεφαλιού (dropped head). Λυγισμένοι καρποί και μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις και εκτεταμένα δάχτυλα και αντίχειρες.

- Πάγωμα βάδισης

Ξαφνικό και σύντομο επεισόδιο ανικανότητας εκκίνησης βάδισης (start hesitation) ή κατά τη διάρκεια της βάδισης (motor block) ή κατά το στρίψιμο και την προσέγγιση στενών χώρων. Απώλεια ισορροπίας με μικρά βήματα και τρέμουλο όταν οι ασθενείς πρέπει να επιταχύνουν τη βάδιση μπρος τα μπροστά.

- Αλλαγές ισορροπίας

Αστάθεια κατά την όρθια στάση αλλά και τη βάδιση. Τροποποιημένα αντανακλαστικά και πτώσεις.

- Άλλα

Δυσαρθρία και δυσφαγία.

1.5.1.3. Μη κινητικά συμπτώματα κατά τα πρώιμα στάδια του Parkinson

Αυτά τα συμπτώματα είναι συχνά τη στιγμή της διάγνωσης και μπορεί να προηγούνται της έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων.

- Υποσμμία

Η απώλεια οσμής έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό άνω του 70% των ασθενών και όταν ελεγχθεί με το πιο συχνό τεστ όσφρησης (The University of Pennsylvania Smell Identification Test και το Sniffin Sticks test), το ποσοστό ανέρχεται στο 90%.

- Διαταραχές ύπνου

Η διαταραχή της REM (Rapid Eye Movement) φάσης του ύπνου είναι μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από ζωντανά, δυσάρεστα όνειρα (π.χ. επίθεση ή ληστεία) και έντονες συμπεριφορές, τις οποίες δημιουργούν τα όνειρα, όπως μπουνιές, φωνές και δυνατό γέλιο. Επιπλέον, παρατηρούνται κι άλλα σημάδια και συμπτώματα διαταραχών ύπνου όπως αυπνία, περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων, το σύνδρομο του ανήσυχου ποδιού, ακαθυσία και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

- Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Διακεκριμένη απάθεια, άγχος (γενικευμένο άγχος, κρίσεις πανικού και κοινωνικές φοβίες) και κατάθλιψη (συνήθως ήπια και συσχετίζεται με την ανηδονία και την απάθεια).

- Αυτονομική δυσλειτουργία

Δυσκοιλιότητα, καθυστερημένη γαστρική κένωση, επείγουσα ανάγκη ούρησης ή ακράτεια, στυτική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση και μη ανοχή ζέστης.

- Ήπια γνωστική δυσλειτουργία

Ήπια μείωση της γνωστικής δυσλειτουργίας επικεντρωμένη στους τομείς της εκτέλεσης εργασιών και της προσοχής.

- Πόνος και σωματοαισθητηριακές διαταραχές

Πόνος, παραισθησία και αίσθημα καύσου.

1.5.1.4. Μη κινητικά συμπτώματα κατά τα μεταγενέστερα στάδια του Parkinson

Τα πρώιμα μη κινητικά συμπτώματα υπάρχουν συχνά και στα μεταγενέστερα στάδια και μάλιστα φαίνεται πως επιδεινώνονται.

- Άνοια

Περίπου το 30% των ασθενών αναπτύσσει άνοια, η οποία επηρεάζει την οπτική χωρική αναγνώριση και κατασκευή και την σημασιολογική και επεισοδιακή μνήμη. Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με τη διάρκεια του Parkinson, ενώ συχνά συσχετίζεται με παραισθήσεις και ψύχωση (Tolosa, et al., 2021). Από την παραπάνω ανάλυση των συμπτωμάτων, καταλαβαίνουμε πως η ποιότητα ζωής των ασθενών με Parkinson είναι πολύ χαμηλή και υποφέρουν τόσο οι ίδιοι όσο και οι οικείοι τους. Είναι σημαντικό δηλαδή, πέρα από την γρήγορη και έγκυρη διάγνωση, οι ασθενείς να λαμβάνουν και την κατάλληλη θεραπεία, ώστε να μπορούν να ανταπεξέρχονται καλύτερα στα προβλήματα της καθημερινότητας.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ PARKINSON	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΡΕΜΟΥΛΟ ΗΡΕΜΙΑΣ	Συνήθως εμφανίζεται σε ένα σημείο αρχικά, όπως π.χ. σε ένα μόνο δάχτυλο ή στον αντίχειρα και λιγότερο συχνά στο κεφάλι, στο σαγόι και στη γλώσσα. Είναι μικρότερης συχνότητας συγκριτικά με το κανονικό τρέμουλο (4 – 6 Hz αντί για 8 – 10 Hz).
ΒΡΑΔΥΚΙΝΗΣΙΑ	Δυσκολία / επιβράδυνση στην κίνηση και σε σύνθετες κινήσεις. Το βλεφάρισμα των ματιών μειώνεται με αποτέλεσμα τα μάτια να παραμένουν περισσότερο χρόνο ανοιχτά. Οι κινήσεις του προσώπου επίσης μειώνονται, το στόμα παραμένει ανοιχτό και η κατάποση πραγματοποιείται με δυσκολία προκαλώντας σιελόρροια. Με την πρόοδο της ασθένειας συναντάται επίσης δυσκολία στη διατήρηση σωστής στάση του σώματος (ο ασθενής γέρνει) ώσπου δεν μπορεί να κάνει ούτε απλές κινήσεις όπως το να σηκωθεί από μια καρέκλα.
ΓΝΩΣΤΙΚΗ / ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΕΞΑΣΘΕΝΗΣΗ	Η ήπια γνωστική εξασθένηση λαμβάνει χώρα κυρίως λόγω των σωματιών Lewy και τελικώς μπορεί να προχωρήσει σε άνοια, η οποία συνήθως συμβαίνει στα τελευταία στάδια της ασθένειας.
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ / ΑΓΧΟΣ	Είναι κυρίως συννοσηρότητες και εμφανίζονται περίπου στο 35% των ασθενών. Το γυναικείο φύλο, η έλλειψη ανεξαρτησίας, υψηλά σκορ στην κλίμακα United Parkinson's disease και χαμηλά σκορ Mini Mental status έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση κατάθλιψης. Το άγχος μπορεί να συνυπάρχει ή όχι με την κατάθλιψη.
ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑ	Παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς και περιλαμβάνει τη δυσκοιλιότητα και άλλες γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως φούσκωμα, ναυτία και πόνος / δυσφορία στην κοιλιά.
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ	Το Parkinson προκαλεί διαταραχές σε όλο το φάσμα των κατηγοριών / φάσεων του ύπνου. Συνήθως προκαλεί απνία και διαταραχές στη φάση REM και πιο σπάνια προκαλεί υπονοβασία.
ΑΝΟΣΜΙΑ	Η έλλειψη της όσφρησης είναι πολύ συχνή, καθώς εμφανίζεται στο 90 % των ασθενών.
ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ	Εμφανίζεται στο 50 % των ασθενών και αυξάνει το χρόνο αποκατάστασης καθώς επίσης προκαλεί πολλά από τα πεσίματα που συμβαίνουν καθώς η ασθένεια προχωρά.

Πίνακας 1: Κλινικά συμπτώματα του Parkinson (Hayes, 2019) (Stefani & Högl, 2020).

1.6. Θεραπεία

Μέχρι σήμερα, οι εγκεκριμένες θεραπείες για τη νόσο του Parkinson έχουν επικεντρωθεί σε αντισταθμισμένες προσεγγίσεις που στοχεύουν στη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων. Όπως αναφέραμε και στην παθογένεση της ασθένειας, η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων και η επακόλουθη απώλεια ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος) είναι ένας από τους βασικούς λόγους για την ανάπτυξη των κινητικών συμπτωμάτων της ασθένειας. Έτσι, όλες οι τρέχουσες εγκεκριμένες θεραπείες στοχεύουν στην αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης για να προκαλέσουν βελτίωση στις κινητικές δυσλειτουργίες. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες δεν αποτελούν μια μακροχρόνια λύση αφού η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων προοδεύει με την πάροδο του χρόνου.

1.6.1. Πρόδρομοι ντοπαμίνης

Η λεβοντόπα (levodopa – L-DOPA), η οποία βιοσυνθετικά μετατρέπεται σε ντοπαμίνη μέσω του L-αρωματικού αμινοξέος δεκαρβοξυλάση (AADC), χορηγείται σε ασθενείς με Parkinson για την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης. Από το 1967 αποτελεί το χρυσό στάνταρ για τη θεραπεία των συμπτωμάτων και αναπόσπαστο συστατικό των συνδυαστικών θεραπειών. Η λεβοντόπα τείνει να χάνει την αποτελεσματικότητά της με την πάροδο του χρόνου, με το 80% των ασθενών που τη χρησιμοποιούν για μια περίοδο 10 χρόνων να εμφανίζουν δυσκινησία και συνεχόμενες φάσεις έξαρσης – ύφεσης. Η καρβιντόπα δίνεται συχνά σε συνδυασμό με τη λεβοντόπα για να μειώσει το συστηματικό μεταβολισμό της λεβοντόπα και να αυξήσει την κεντρική έκθεση, επιτρέποντας έτσι χαμηλότερες δόσεις λεβοντόπα να διατηρήσουν την αποτελεσματικότητά τους μειώνοντας παράλληλα τις παρενέργειες όπως ναυτία.

1.6.2. Αγωνιστές ντοπαμίνης

Υπάρχουν 5 είδη υποδοχέων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, από τον D1 έως τον D5. Οι D1 και D5 οδηγούν στην ενεργοποίηση της αδενυλοκυκλάσης κι αυξάνει την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Οι D2, D3 και D4 αναστέλλουν την αδενοκυκλάση και συνεπώς μειώνουν την cAMP. Οι αγωνιστές ντοπαμίνης δρουν πάνω στους υποδοχείς για να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητά της. Οι εγκεκριμένες θεραπείες που αγωνίζονται τους υποδοχείς ντοπαμίνης και χρησιμοποιούνται έναντι του Parkinson είναι : η απομορφίνη, η βρομοκρυπτίνη, η ροπινιρόλη, η πραμιπεξόλη και η ροτιγκοτίνη. Καθένα από αυτά τα μόρια είναι πιο ισχυρά ως αγωνιστές του D2.

1.6.3. Αναστολείς μονοαμινικής οξειδάσης B (Monoamine oxidase B)

Η MAO – B είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης σχηματίζοντας 3,4 – διυδροξυφαινυλακετικό οξύ (DOPAC), το οποίο τελικώς μετατρέπεται σε ομοβανιλικό οξύ (HVA). Οι συγκεκριμένοι αναστολείς μειώνουν το μεταβολισμό της ντοπαμίνης και επομένως αυξάνει την συγκέντρωση ντοπαμίνης στον εγκέφαλο οδηγώντας έτσι σε μείωση των κινητικών συμπτωμάτων. Τέτοιοι είναι η σελεργιλίνη και η ρασαγιλίνη.

1.6.4. Αναστολείς της κατεχολ – O – μεθυλ-τρανσφεράσης (Catechol – O – methyl transferase – COMT)

Η κατεχολ – O- μεθυλ- τρανσφεράση είναι ένα ένζυμο που καταλύει μια παράλληλη μεταβολική οδό μετατρέποντας την ντοπαμίνη σε 3 – μεθοξυτυραμίνη (3 - MT), η οποία οξειδώνεται από MAO – B για να παράξει ομοβανιλικό οξύ. Παρόμοια με την παραπάνω κατηγορία, με τη χρήση τους οδηγούμαστε σε μία αύξηση στα επίπεδα ντοπαμίνης του εγκεφάλου κι επομένως σε μία μείωση των κινητικών συμπτωμάτων. Χρησιμοποιείται τις τελευταίες 2 δεκαετίες ως συνδυαστική θεραπεία. Η εντακαπώνη και η τολκαπώνη είναι δύο από τους εγκεκριμένους αναστολείς που χρησιμοποιούνται για θεραπεία.

1.6.5. Αντιχολινεργικά

Τα αντιχολινεργικά δεν δρουν κατευθείαν στο ντοπαμινεργικό σύστημα, αλλά αντιθέτως ρυθμίζουν τη δραστηριότητα της ακετυλοχολίνης, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της κίνησης και μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο τρέμουλο και στη δυστονία που εμφανίζουν οι ασθενείς με Parkinson. Η βενζατροπίνη και τριχεξυφενιδύλη είναι δυο εγκεκριμένες αντιπαρκινσονιακές θεραπείες οι οποίες μπορούν να μειώσουν τη δραστηριότητα της ακετυλοχολίνης.

1.6.6. Άλλες εγκεκριμένες θεραπείες

Υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές θεραπείες για τη διαχείριση των συμπτωμάτων εκδηλώσεων της ασθένειας. Για παράδειγμα, η αμανταδίνη που συνταγογραφείται για τη δυσκινησία (η αποτελεσματικότητά της είναι αμφιλεγόμενη), η ντροξιντόπα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ορθοστατικής υπότασης και της αυτονομικής ανεπάρκειας, η πριμαβανσερίνη για τη θεραπεία των ψευδαισθήσεων, αυταπατών και της ψύχωσης (σχετιζόμενα με τη νόσο) και η ριβαστιγμίνη για τη θεραπεία της άνοιας (πάντα σε σχέση με το Parkinson).

1.6.7. Κλινικές μελέτες και δοκιμές σε εξέλιξη

Η πιο ενεργή «περιοχή» για κλινική μελέτη πάνω στο συμπτωματικό Parkinson παραμένει η άμεση και η έμμεση ρύθμιση της ντοπαμίνης. Κάποιες από τις ουσίες που δοκιμάστηκαν σε διάφορες κλινικές φάσεις, όπως η ACR 325 (orotidine) και η ACR343 (seridopidine) είναι ρυθμιστές ντοπαμίνης (D2 modulators). Ακόμη, η πριδοπιδίνη αν και ελέγχθηκε σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες δεν έχει εγκριθεί η χρήση της κι έτσι είναι ακόμη άγνωστος ο ρόλος των ρυθμιστών ντοπαμίνης στην συγκεκριμένη νόσο. Το Lu AE04621 που είναι ένα προφάρμακο της κατεχολαμίνης και δρα σαν αγωνιστής ντοπαμίνης (D1/D2 agonist) δοκιμάστηκε σε ένα μικρό δείγμα 15 ασθενών αλλά τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη αποκαλυφθεί. Διάφορες άλλες ουσίες που δρουν κυρίως ως ρυθμιστές και αγωνιστές ντοπαμίνης έχουν μελετηθεί ή σκοπεύουν να μελετηθούν όσο αφορά την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του Parkinson και τα αποτελέσματα αναμένονται να βγουν στο εγγύς μέλλον.

Εκτός από την παραπάνω κατηγορία φαρμάκων, εξακολουθούν να μελετώνται και οι MAO – B αναστολείς με άλλες προσεγγίσεις ως προς τα φαρμακολογικά μονοπάτια. Τα HT-3951 και HT-1067 είναι πιθανό να παρουσιάζουν κάποια θεραπευτική δράση έναντι στη νόσο, αλλά ακόμη δεν υπάρχουν κλινικές μελέτης. Τέλος, το YKP-10461 έχει μελετηθεί μόνο σε υγιείς εθελοντές και αναμένουμε την έναρξη της κλινικής δοκιμής του σε ασθενείς με Parkinson.

Μελετώνται ακόμη και οι αναστολείς COMT, ειδικά ένας συνδυασμός καρβιντόπας, λεβοντόπας και ενός υποτιθέμενα βελτιωμένου αναστολέα, του ODM-104. Οι ρυθμιστές του γάμμα – αμινοβουτυρικού οξέος (gamma – aminobutyric acid -GABA) αποτελούν μια καινούργια προσέγγιση στη θεραπεία της ασθένειας, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς με Parkinson όταν τους δόθηκε ζολπιδέμη είδαν βελτίωση στα κινητικά τους συμπτώματα. Το 2016 ξεκίνησαν οι μελέτες πάνω στη χρησιμότητά του και περιμένουμε τα αποτελέσματα. Τέλος, διάφορες φαρμακευτικές εταιρίες έδειξαν ενδιαφέρον για τη μελέτη των ανταγωνιστών αδενοσίνης (A2A ανταγωνιστές) καθώς πιστεύεται ότι έχουν αντι – παρκινσονικές ιδιότητες αφού μειώνουν τη δραστηριότητα των νευρώνων με ραβδική παλλική έξοδο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών ήταν διφορούμενα (Ellis & Fell, 2017). Όπως καταλαβαίνουμε λοιπόν, υπάρχει μια πληθώρα βιολογικών προσεγγίσεων που στοχεύει στο να αντιμετωπίσει τις ανεκπλήρωτες ανάγκες των ασθενών που πάσχουν από Parkinson. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες συμπτωματικές θεραπείες με πρόσθετες να εμφανίζονται και να εξετάζονται συνεχώς στον κλινικό χώρο. Καθώς όμως, τα αποτελέσματα πολλών ερευνών είναι διφορούμενα κρίνεται η επιτακτική ανάγκη είτε να βρεθούν νέες θεραπείες είτε να εξελιχθούν οι ήδη υπάρχουσες για τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου των ασθενών.

Κεφάλαιο 2. Σκοπός της διπλωματικής

Η ασθένεια του Parkinson περιλαμβάνει όπως είδαμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο μια πληθώρα συμπτωμάτων κινητικών και μη. Ένα από τα βασικά μη κινητικά συμπτώματα είναι η δυσφαγία ή στοματοφαρυγγική δυσφαγία. Συνήθως εμφανίζεται από τα πρώιμα στάδια της ασθένειας και συχνά γίνεται λανθασμένη διάγνωση πιθανώς λόγω της ελλιπής γνώσης των συμπτωμάτων και της κακής χρήσης των επικυρωμένων εργαλείων που χρησιμοποιούνται κατά την αξιολόγηση. Πάνω από το 80% των ασθενών με Parkinson αναπτύσσουν δυσφαγία κατά την πρόοδο της ασθένειας. Η δυσκολία κατάποσης που συναντάται κατά τη δυσφαγία μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, περιπλέκει την πρόσληψη φαρμάκων και οδηγεί σε υποσιτισμό και πνευμονία από εισρόφηση, η οποία αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες θανάτου στους ασθενείς με Parkinson (Suttrup & Warnecke, 2016) (Kwon & Lee, 2019). Σκοπός λοιπόν της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι να περιγράψει το φαινόμενο της δυσφαγίας και να παρουσιάσει αναλυτικά μερικούς από τους τρόπους ρύθμισης/αντιμετώπισής της.

2.1. Δυσφαγία

Οι περισσότερες ασθένειες νευρολογικής φύσεως συχνά συσχετίζονται με διαταραχές κατάποσης και υποθρεψία – υποσιτισμό. Μία από τις βασικές αιτίες για την ανάπτυξη υποσιτισμού είναι και η στοματοφαρυγγική δυσφαγία (Burgos, et al., 2017). Η στοματοφαρυγγική δυσφαγία είναι ένα κοινό σύμπτωμα στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Parkinson ο επιπολασμός της οποίας, αυξάνεται δραματικά καθώς η ασθένεια προοδεύει. Μια συστηματική ανάλυση έδειξε ότι οι νοσούντες από Parkinson ανέπτυξαν στοματοφαρυγγική δυσφαγία περίπου 3 φορές περισσότερο από όσο οι υγιείς ηλικιωμένοι. Η δυσφαγία μπορεί να οδηγήσει σε κλινικές επιπλοκές, όπως για παράδειγμα σε υποθρεψία – υποσιτισμό, αφυδάτωση και πνευμονία από εισρόφηση, επιπλοκές δηλαδή που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και τελικά αυξάνουν το ποσοστό θνησιμότητας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Η πρώιμη διάγνωση των προβλημάτων κατάποσης δεν είναι πάντα εύκολη καθώς η δυσφαγία μπορεί να είναι ασυμπτωματική και οι γνώσεις των ασθενών γι' αυτή να είναι ελάχιστες. Στους ασθενείς με σύνδρομο Parkinson plus, η δυσφαγία λαμβάνει χώρα πολύ πιο πριν από την έναρξη της ασθένειας συγκριτικά με τους παρκινσονικούς ασθενείς. Άλλα κινητικά προβλήματα όπως η δυστονία ή myoclonus μπορούν επίσης να παρουσιάσουν διάφορες δυσκολίες κατάποσης ανάλογα με τους προσβεβλημένους μύες. Σπάνια, ακούσιες μη φυσιολογικές κινήσεις συμβαίνουν αποκλειστικά κατά την κατάποση (Kwon & Lee, 2019).

2.2.Επιδημιολογία

Τα συμπτώματα της δυσφαγίας περιεγράφηκαν πρώτη φορά στην αναφορά του James Parkinson. Ο επιπολασμός της δυσφαγίας στους ασθενείς με Parkinson διαφέρει ανάμεσα σε μελέτες και κυμαίνεται από 18.5% σε 100% αναλόγως τον ορισμό της δυσφαγίας, τα εργαλεία αξιολόγησης και το χρονικό σημείο της εκτίμησης από την έναρξη της νόσου. Συνήθως, είναι γνωστό ότι τα συμπτώματα δυσφαγίας εμφανίζονται στο τελευταίο στάδιο της ασθένειας. Μια μελέτη κοόρτης έδειξε ότι σοβαρή δυσφαγία αναφέρθηκε 10 – 11 χρόνια μετά την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων και ο επιπολασμός ήταν 68% ακόμη και στη «φαρμακευτική» φάση των ασθενών με τελικού σταδίου Parkinson. Ωστόσο, η κακή επίγνωση των προβλημάτων κατάποσης σε ασθενείς με Parkinson μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της παρουσίας τους. Ήπια συμπτώματα στοματοφαρυγγικής δυσφαγίας ήταν συχνά στα πρώτα στάδια της ασθένειας και μάλιστα η δυσφαγία ίσως αποτελεί ένα από τα πρώιμα σημάδια του Parkinson. Μια πρόσφατη μετα - ανάλυση έδειξε ότι ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της ήταν 35% όταν υπήρχε υποκειμενική μέτρηση (ασθενής) ο οποίος έφτασε έως και 82% όταν υπήρξε αντικειμενική μέτρηση χρησιμοποιώντας κλινικά – ιατρικά μέσα. Επιπλέον, η φτωχή συσχέτιση μεταξύ της υποκειμενικής μέτρησης ή/και αναφοράς και της δοκιμής κατάποσης νερού έδειξε ότι τα υποκειμενικά μέσα και η αυτοαναφορά από τη μεριά των ασθενών δεν αποτελούν καλό δείκτη για την ανίχνευση της δυσφαγίας σε ασθενείς με Parkinson. Άλλες έρευνες που χρησιμοποιούν κλινικά μέσα όπως ερωτηματολόγια ή βίντεο φθοριοσκοπικής κατάποσης (video fluoroscopic swallowing study – VFSS) ή ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης ινών (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing – FEES) έδειξαν ότι η δυσφαγία εμφανίστηκε σε περισσότερο από 50% των ασθενών που δεν ανέφεραν προβλήματα κατάποσης (Kwon & Lee, 2019). Ακόμη, όταν οι αυτό – αναφορές των ασθενών μελετήθηκαν ταυτόχρονα με VFSS και FEES παρουσιάστηκαν στοματοφαρυγγικές διαταραχές στο 50% των μη δυσφαγικών ασθενών και 15 % αυτών εμφάνισαν μη συμπτωματική εισρόφηση. Οι διαταραχές κατάποσης δεν εμφανίζονται μόνο στο τελικό στάδιο της ασθένειας και ήπιες στοματοφαρυγγικές διαταραχές και οισοφαγικές δυσλειτουργίες μπορούν να συμβούν και στα πρώτα στάδια της ασθένειας και μάλιστα πιθανόν αποτελούν πρόδρομο σημάδι ανάπτυξης Parkinson. Αν και μεμονωμένα περιστατικά εισρόφησης μπορούν να συμβούν στα αρχικά στάδια, σοβαρή δυσφαγία με χρόνια εισρόφηση και σχετικές κλινικές επιπλοκές συνήθως συμβαίνουν στα τελευταία στάδια του Parkinson (Simons, 2017).

Καταλαβαίνουμε λοιπόν αρχικά ότι η δυσφαγία αποτελεί μείζον πρόβλημα στους συγκεκριμένους ασθενείς αφού ο επιπολασμός αυξάνεται με την πάροδο σε πάνω από 95% και

δεύτερον ότι για να είναι αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα σωστά μετρήσιμα είναι καλύτερο να χρησιμοποιούνται κλινικά διαγνωστικά τεστ για αποφυγή της μη διάγνωσης (López-Liria , et al., 2020).

2.3. Παθoανατομία - Παθοφυσιολογία

Αν και η συμπτωματολογία για τη δυσφαγία έχει περιγραφεί πλήρως, το παθοφυσιολογικό νευρολογικό μονοπάτι δεν έχει ακόμη ερευνηθεί πλήρως. Γενικά, ο έλεγχος της κατάποσης είναι ένα περίπλοκο ημιαυτόματο, επαναλαμβανόμενο πρόγραμμα, το οποίο εξαρτάται από τον όγκο και τη συνοχή του βλωμού, με την ταυτόχρονη συμμετοχή περιφερικών, προσαγωγικών και κεντρικών ανατροφοδοτήσεων. Βλάβη στο τμήμα του εγκεφάλου που ρυθμίζει και επηρεάζει την κατάποση και νευροεκφύλιση της μέλαινας ουσίας και των ντοπαμινεργικών μηχανισμών παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της δυσφαγίας και του Parkinson (Simons, 2017).

Από έρευνες που χρησιμοποιήθηκε λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) παρατηρήθηκε ότι πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου συμμετέχουν κατά την κατάποση όπως οι πλάγιες περικεντρικές περιοχές, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο φλοιός της νήσου, ο θάλαμος, ο κερκοφόρος πυρήνας, το κέλυφος, η παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, η εκούσια κατάποση σχετίζεται στενά με τα βασικά γάγγλια και το μετωπιαίο λοβό καθώς και με άλλες φλοιώδεις δομές. Οι δυσλειτουργίες του ντοπαμινεργικού νευρικού δικτύου φαίνεται να επηρεάζουν το υπερμυελικό σύστημα κατάποσης και να προκαλούν δυσφαγία στο Parkinson.

Τα σωματία Lewy στις μη ντοπαμινεργικές περιοχές του εγκεφάλου και η α – συνουκλεΐνη στους περιφερικούς κινητικούς και αισθητήριους νευρώνες που βρίσκονται στους μύες του φάρυγγα έχουν επίσης μελετηθεί σε σχέση με τη δυσφαγία. Πρόσφατα, η παθολογία της α – συνουκλεΐνης βρέθηκε να δημιουργεί γαστρεντερικές δυσλειτουργίες στους ιστούς του παχέος εντέρου πολύ πριν αναπτύξουν κινητικά προβλήματα οι ασθενείς με Parkinson και μάλιστα συζητήθηκε ως πιθανός βιοδείκτης για πρόωρη ασθένεια. Σε μια έρευνα που χρησιμοποιήθηκε μανομετρία βρέθηκαν διαταραχές στον οισοφάγο κατά τα πρώιμα στάδια. Αυτά τα αποτελέσματα ίσως δείχνουν ότι η εμπλοκή του εντερικού νευρικού συστήματος μπορεί να προηγηθεί της εμπλοκής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο Parkinson και πιθανώς να επηρεάσει τους μύες του φάρυγγα που είναι υπεύθυνοι για την κατάποση.

Ακόμη ένας παράγοντας παθογένεσης της δυσφαγίας σε ασθενείς με την συγκεκριμένη νόσο είναι η μειωμένη συγκέντρωση της ουσίας P, ένα νευροπεπτίδιο που συσχετίζεται με το βήχα

και το αντανακλαστικό κατάποσης. Η συγκέντρωση ήταν ιδιαίτερα μειωμένη στους ασθενείς σε προχωρημένα στάδια του Parkinson, προκαλώντας διαταραχές στην προστασία των αεραγωγών και σιωπηλή αναρρόφηση. Μια πρόσφατη έρευνα επίσης έδειξε ότι η συγκέντρωσή του ήταν ιδιαίτερα χαμηλή και στο σάλιο των ασθενών με φαρυγγική δυσφαγία συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν προβλήματα κατάποσης, προτείνοντας έτσι αυτή η χαμηλή συγκέντρωσή του στο σάλιο να αποτελεί πιθανό βιοδείκτη για την πρόιμη ανίχνευση φαρυγγικής δυσφασίας σε ασθενείς με Parkinson (Kwon & Lee, 2019).

Και οι τέσσερις φάσεις της κατάποσης ρυθμίζονται από μία περίπλοκη, διαδοχική απόκριση μέσα σε ένα συνεχές κυρίως αυτοματοποιημένου και λιγότερο αυθαίρετου ελέγχου. Οι διαταραχές του Parkinson μπορεί να επηρεάσουν οποιαδήποτε φάση της κατάποσης (Simons, 2017).

2.4. Κλινική συμπτωματολογία

Η δυσφαγία αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά μη κινητικά συμπτώματα του Parkinson και μπορεί να οδηγήσει τους πάσχοντες σε υποσιτισμό – υποθρεψία, αφυδάτωση και πνευμονία από εισρόφηση. Οι ασθενείς με Parkinson όπως αναφέραμε προηγουμένως, μπορούν να εμφανίσουν προβλήματα σε οποιαδήποτε από τα τρία ή τα τέσσερα στάδια της κατάποσης. Στο τυπικό στάδιο της κατάποσης, η τυπική επαναλαμβανόμενη κίνηση προς τα πίσω και προς τα μπροστά του βλωμού παρατηρείται συχνά στους συγκεκριμένους ασθενείς. Αυτό το φαινόμενο (rocking – rolling festination phenomenon) μπορεί να σχετίζεται με κάποια ακαμψία στο μυ που είναι υπεύθυνος για το κατέβασμα του πίσω μέρους της γλώσσας ώστε να επιτρέπεται η διέλευση του βλωμού στο φάρυγγα. Ως αποτέλεσμα, είναι πιθανό να εμφανιστούν δυσκολίες στην έναρξη της κατάποσης, στην σταδιακή κατάποση και να παρατηρηθεί πτώση της τροφής. Η μειωμένη πίεση της γλώσσας και τα μυ φυσιολογικά σχήματα γλώσσας – ουρανίσκου συμβάλλουν επίσης σε δυσκολίες στη διαχείριση της τροφής. Δηλαδή μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά αυξημένο υπόλειμμα στην στοματική κοιλότητα και κατά συνέπεια να εμπλέκονται σε προβλήματα στοματικής υγιεινής ή λήψης φαρμάκων. Η καθυστέρηση στο αντανακλαστικό κατάποσης είναι σχετικά ήπια στους συγκεκριμένους ασθενείς, αλλά η μειωμένη συστολή της βάσης της γλώσσας καθώς και ο περιορισμός του φαρυγγικού τοιχώματος εμπλέκονται συχνά στην ύπαρξη υπολείμματος τροφής στο φάρυγγα και την εισρόφηση κατά τη διάρκεια/ μετά την κατάποση, όταν ενεργοποιείται δηλαδή το φαρυγγικό στάδιο της κατάποσης. Ο κίνδυνος εισρόφησης κατά τη διάρκεια και μετά την κατάποση είναι πολύ συχνό φαινόμενο σε αυτούς τους ασθενείς. Οι

δυσλειτουργίες στις φωνητικές χορδές και στα αναπνευστικά όργανα μπλέκονται με την εξαγωγή αναρροφημένων υλικών έξω από το λάρυγγα.

Τα προβλήματα της ρινοφαρυγγικής δυσφαγίας σε συνδυασμό με την συγκέντρωση σάλιου και το μη φυσιολογικό ρυθμό αναπνοής – κατάποσης (συχνή εισπνοή αντί για εκπνοή πριν και μετά την κατάποση) μπορεί να συμβάλλει στην αναρρόφηση σε ασθενείς με Parkinson. Γνωστική δυσλειτουργία επίσης εμφανίζεται καθώς η ασθένεια προοδεύει και συγκεκριμένα, οι μετωπικές εκτελεστικές δυσλειτουργίες συνδέονται στενά με δυσκολίες στο στάδιο της κατάποσης, ακόμη και στους ασθενείς στα πρώιμα στάδια της νόσου (Kwon & Lee, 2019).

Στάδιο Κατάποσης	Διαταραχές Κατάποσης	Συμπτώματα/Σημάδια	Κυρίως ευρήματα
Στοματική- Προπαρασκευαστική φάση	<p>Μειωμένη αίσθηση μυρωδιάς / γεύσης / αφής.</p> <p>Μειωμένη κινητική αντίληψη του στόματος και του προσώπου.</p> <p>Έλλειψη της γλωσσικής δεξιότητας.</p> <p>Μειωμένη δύναμη / αντοχή του στόματος.</p> <p>Διαταραγμένο δυναμικό κινήσεων των μυών του σαγονιού και της γλώσσας (τρέμουλο, βραδυκινήσια).</p>	<p>Μη επαρκής παραγωγή σιέλου.</p> <p>Ατελής μάσηση και ανώμαλος σχηματισμός βλωμού (σχηματισμός με τρέμουλο ή χωρίς κίνηση).</p> <p>Αίσθημα πνιγμού, βήχας.</p>	<p>Διαρροή πρόσθιου βλωμού και σιελόρροια.</p> <p>Διαρροή οπίσθιου βλωμού και πρόδρομη διαρροή τροφής.</p> <p>Εισρόφηση και μη συμπτωματική εισρόφηση.</p> <p>Δυσκολία / ανικανότητα προετοιμασίας του βλωμού και κατάποσης.</p>
Στοματική φάση	<p>Μειωμένος έλεγχος του στοματικού βλωμού.</p> <p>Αδυναμία δημιουργίας συνεκτικού βλωμού.</p> <p>Δυσκολία συγκράτησης του βλωμού (υγρά και παχύρρευστα)</p>	<p>Επαναλαμβανόμενες κινήσεις της γλώσσας (rocking and rolling).</p> <p>Απώλεια φαγητού από το στόμα.</p> <p>Πνίξιμο, ξερόβηχας και βήχας.</p>	<p>Διαρροή πρόσθιου βλωμού και σιελόρροια.</p> <p>Διαρροή οπίσθιου βλωμού και πρόδρομη διαρροή τροφής.</p> <p>Εισρόφηση και μη συμπτωματική εισρόφηση.</p> <p>Κατάλοιπα τροφής στο στόμα.</p> <p>Καθυστέρηση του χρόνου διέλευσης της τροφής από το στόμα.</p>

Στάδιο Κατάποσης	Διαταραχές Κατάποσης	Συμπτώματα/Σημάδια	Κυρίως ευρήματα
Φαρυγγική φάση	<p>Διαταραγμένο σήμα / έναυσμα κατάποσης.</p> <p>Μειωμένο κλείσιμο του φάρυγγα, κίνηση της γλώσσας προς τα πίσω και ανύψωση του ουρανίσκου, του υοειδούς οστού και του λάρυγγα.</p> <p>Μειωμένη σύσπαση των δομών του φάρυγγα και μειωμένη μετακίνηση του φαρυγγικού βλωμού.</p> <p>Μειωμένη φαρυγγική και λαρυγγική ευαισθησία (ή και απώλεια).</p> <p>Διαταραγμένος συγχρονισμός αναπνοής και κατάποσης.</p> <p>Ανεπαρκές κλείσιμο του λαρυγγικού προθάλαμου και των αρυταινοειδών, δυσλειτουργία της επιγλωττίδας.</p>	<p>Απώλεια υγρών από τη μύτη.</p> <p>Κατάλοιπα και συγκέντρωση τροφής στο φάρυγγα.</p> <p>Πνίξιμο, ξερόβηχας και βήχας.</p> <p>Καθυστέρηση στο χρόνο διέλευσης της τροφής από το φάρυγγα.</p>	<p>Ρινική διείσδυση.</p> <p>Καθυστερημένη φαρυγγική κατάποση.</p> <p>Μειωμένο ποσοστό αυθόρμητης κατάποσης / συγκέντρωση σιέλου.</p> <p>Μειωμένος χρόνος φαρυγγικής μεταφοράς τροφής.</p> <p>Μειωμένη προστασία των αεραγωγών, σωματικά αισθητικά ελλείμματα.</p> <p>Εισρόφηση και μη συμπτωματική εισρόφηση.</p> <p>Μειωμένη φαρυγγική κάθαρση.</p>

Στάδιο Κατάποσης	Διαταραχές Κατάποσης	Συμπτώματα/Σημάδια	Κυρίως ευρήματα
Οισοφαγική φάση	<p>Ανεπαρκής χαλάρωση του κρικοφαρυγγικού μυός με ταυτόχρονη αυξημένη υποφαρυγγική πίεση στο βλωμό.</p> <p>Διαταραγμένο άνοιγμα του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα.</p> <p>Διαταραγμένη λειτουργία του υπεραϋοειδούς μυός.</p> <p>Ταυτόχρονες, πολλαπλές οισοφαγικές συστολές και σπασμοί.</p> <p>Αδύναμη προώθηση βλωμού, υποκινητικότητα του οισοφάγου, απώλεια περισταλτικών κυμάτων.</p> <p>Παρεμπόδιση / απόφραξη εκροής από την οισοφαγογαστρική σύνδεση.</p>	<p>Λαρυγγική / φαρυγγική φλεγμονή (αρτενοειδή, φωνητικές χορδές και φαρυγγικό τοίχος).</p> <p>Παλινδρόμηση οξέος, αίσθηση ξινού, ξινό ρέψιμο, επιγαστρικός πόνος, γαστρική αναστάτωση.</p>	<p>Κρικοφαρυγγική δυσλειτουργία, δυσλειτουργία στον άνω οισοφαγικό σφιγκτήρα.</p> <p>Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.</p> <p>Δυσλειτουργίες στην οισοφαγική κινητικότητα, οισοφαγικός σπασμός και αχαλασία.</p>

Πίνακας. 2 Κλινικά συμπτώματα δυσφαγίας ανάλογα το στάδιο κατάποσης (Simons, 2017).

Εκτός από τα συμπτώματα που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 2, υπάρχουν και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται άμεσα με την κατάποση όπως η μειωμένη συχνότητα κατάποσης, η ξηροστομία που προκαλείται από τη χρήση λεβοντόπας ως θεραπεία, δυσκολίες κατάποσης που προκαλούνται από τη χρήση ντοπαμίνης, αδυναμία συγχρονισμού χεριού – κατάποσης, άγχος, φυσική – σωματική αδυναμία, φούσκωμα. Όλα τα παραπάνω αποτελούν άμεσα ή έμμεσα συμπτώματα της δυσφαγίας και οδηγούν σε υποσιτισμό – υποθρεψία με συνοδεία ή όχι εισρόφησης / πνευμονίας (Simons, 2017).

2.5. Αξιολόγηση

Η έγκαιρη ανίχνευση και η εξατομικευμένη θεραπεία της δυσφαγίας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη των επιπλοκών της καθώς και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (Kwon & Lee, 2019).

Σε αντίθεση με τα κινητικά και τα μη κινητικά προβλήματα που είναι εμφανή και διακριτά κατά την έναρξη και την πρόοδο του Parkinson από τους πάσχοντες, η αυτογνωσία για τη δυσφαγία είναι δεν είναι καθόλου ανεπτυγμένη, ειδικά κατά τα αρχικά στάδια της νόσου. Η έλλειψη αξιόπιστων εργαλείων ανίχνευσης σε συνδυασμό με την αποτυχία της κλινικής εξέτασης και τη μειωμένη αυτογνωσία οδηγούν συχνά σε μη επαρκή διάγνωση. Μόνο ένα 20 % - 40% των ασθενών γνωρίζουν για τη δική τους δυσκολία κατάποσης κι ένα ποσοστό λιγότερου του 10% αυτών, αναφέρει το πρόβλημα στους γιατρούς τους ή τους θεραπευτές γλώσσας και λόγου. Αν και η στοματική δυσφαγία είναι πιο εύκολο να εκτιμηθεί σε μία κλινική εξέταση, το πρόβλημα υπάρχει με τη φαρυγγική αφού η κλινική εξέταση, τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάποσης και το τεστ κατάποσης νερού δεν έχουν την κατάλληλη ευαισθησία και ειδικότητα. Οι πιο σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία του ασθενή όπως τα κατάλοιπα / υπολείμματα τροφής και η πνευμονία από εισρόφηση συμβαίνουν κατά τη φαρυγγική δυσφαγία (Claus, et al., 2020). Για τη διάγνωση λοιπόν της δυσφαγίας χρησιμοποιούνται τόσο αντικειμενικά όσο και υποκειμενικά τεστ και μετρήσεις.

2.5.1. Ερωτηματολόγια κατάποσης (Swallowing – specific questionnaires)

Τέτοια ερωτηματολόγια είναι το Swallowing Quality of Life Assessment (SWAL – QOL) ή το Eating Assessment Tool (EAT- 10) τα οποία βοηθούν να αναγνωριστεί στον ασθενή ο κίνδυνος για δυσλειτουργία κατάποσης. Το PILL-5 είναι ένα εργαλείο εξειδικευμένο στη διάγνωση δυσφαγίας χαπιών, ενώ επίσης υπάρχουν ερωτηματολόγια κατάποσης που

απευθύνονται σε ασθενείς με Parkinson όπως τα Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ) και Munich Dysphagia test–Parkinson’s disease (MDT). Το MDT σε έρευνες απέτυχε να διαγνώσει την εισρόφηση κι επομένως συστήνεται ως συμπληρωματικό εργαλείο ανίχνευσης.

2.5.2. Κλινική αξιολόγηση κατάποσης (Clinical bedside swallowing evaluation – CSE)

Το CSE διενεργείται από εξειδικευμένο λογοπαθολόγο/λογοθεραπευτή και αναγνωρίζει τους ασθενείς, οι οποίοι πρέπει να κάνουν επιπλέον εξετάσεις. Περιλαμβάνει ένα σύντομο ιατρικό ιστορικό, εξέταση των κρανιακών νεύρων, και εξετάσεις για τον εντοπισμό σημαδιών για δυσφαγία (όπως στοματικά υπολείμματα τροφής, ποιότητα των φωνητικών χορδών, βήχας κ.ά).

2.5.3. Βίντεο-φλουοροσκοπική μελέτη κατάποσης (Video fluoroscopic swallow study- VFSS)/ τροποποιημένη μελέτη κατάποσης βαρίου (Modified Barium Swallow Study- MBSS)

Η VFSS/MBSS διενεργείται από έναν εξειδικευμένο παθολόγο πάνω στο λόγο – ομιλία και έναν ραδιολόγο και αξιολογεί τις στοματικές και φαρυγγικές φάσεις της κατάποσης. Αποτελείται από ένα ραδιογραφικό βίντεο σε πλάγια θέση που λαμβάνει 30 καρέ ανά δευτερόλεπτο. Ο ασθενής κάθεται σε μία καρέκλα και καταπίνει διάφορες συγκεντρώσεις βαρίου και αξιολογούνται η μάσηση, ο περιορισμός, ο σχηματισμός και η μεταφορά βλωμού, η κίνηση της γλώσσας, τα κατάλοιπα στο στόμα, η συστολή του φάρυγγα, τα κατάλοιπα βλωμού στο φάρυγγα κ.ά.

2.5.4. Ινσκοπική ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing – FEES)

Η FEES διενεργείται από εκπαιδευμένο προσωπικό ή παθολόγους εξειδικευμένους στο λόγο – ομιλία για να αξιολογήσουν τη φαρυγγική κατάποση καθώς ο ασθενής καταναλώνει ποσότητες υγρών, τροφής ή/και χαπιών. Η εξέταση περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενδοσκοπίου από τη μύτη προς το φάρυγγα και δείχνει εικόνες από τη γλώσσα, το λάρυγγα, το φάρυγγα και μέρος της τραχείας. Με αυτόν τον τρόπο επομένως υπάρχει η εικόνα για τα κατάλοιπα βλωμού, για την κίνηση και μεταφορά του για όλα τα παραπάνω όργανα του σώματος.

2.5.5. Υψηλής ανάλυσης μανομετρία (High Resolution Manometry – HRM)

Η HRM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξετάσει τη φαρυγγική ή την οισοφαγική σύσπαση σε ασθενείς με Parkinson. Ένας μικρός καθετήρας ο οποίος έχει αισθητήρες πίεσης τοποθετείται από τη μύτη προς το φάρυγγα και τον οισοφάγο για να αξιολογήσει την πίεση που προκαλείται κατά το πέρασμα (Patel, et al., 2020).

2.6. Θεραπεία

Καθώς η δυσφαγία αποτελεί μείζον μη κινητικό σύμπτωμα στη νόσο του Parkinson και μάλιστα αν δεν διαγνωστεί ή αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να επιφέρει δυνητικές συνέπειες στη ζωή του ασθενούς, καταλαβαίνουμε ότι και η θεραπεία της αποτελεί ένα καίριο ζήτημα (Kwon & Lee, 2019). Η θεραπεία της δυσφαγίας δεν πρέπει να έχει μια απλή προσέγγιση, αλλά μάλλον μια προσέγγιση που απαιτεί τη συμμετοχή πολλών τομέων. Η βέλτιστη θεραπεία για τη δυσφαγία θα επιφέρει και σημαντική βελτίωση στην ασθένεια του Parkinson αφού θα αποτρέψει συννοσηρότητες όπως ο υποσιτισμός, η πνευμονία από εισρόφηση, ή πνίξιμο, καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο. Η διαχείριση – ρύθμιση του βάρους και η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς πρέπει να γίνονται πρώιμα για να αποφευχθεί η ανάπτυξη υποθρεψίας και αφυδάτωσης. Αν λάβουμε υπόψιν και τις περιπτώσεις της υποκλινικής δυσφαγίας και της ασυμπτωματικής/σιωπηλής εισρόφησης είναι σημαντικό να υπάρχει καθοδήγηση στους ασθενείς για τα σημάδια και τα συμπτώματα των δυσλειτουργιών κατάποσης.

Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας ποικίλλουν αναλόγως τις υποκείμενες ελλείψεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και χωρίζονται σε αντισταθμιστικές στρατηγικές συμπεριφοράς, διαιτητικές τροποποιήσεις και ασκήσεις αποκατάστασης.

2.6.1. Αντισταθμιστικές στρατηγικές συμπεριφοράς

Χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν την ασφάλεια και την επάρκεια κατά την κατάποση και χορηγούνται συνήθως από παθολόγους εξειδικευμένους στο λόγο – ομιλία. Εναλλαγή μικρότερων – μεγαλύτερων γουλιών/μπουκιών, παύση, διαφορετικές θέσεις του κεφαλιού, κατάποση 2 φορές ανά γουλιά/μπουκιά, λήψη χαπιών με τη συνοδεία κάποιου φαγητού σε

μορφή πουρέ ή σος. Οι μικρές μπουκιές χρησιμοποιούνται για τη μείωση της εισρόφησης, ενώ οι μεγαλύτερες για την αίσθηση της αύξησης βλωμού ώστε να βελτιωθεί η έναρξη φαρυγγικής κατάποσης ή/και για την παροχή βάρους ώστε να βοηθήσουν στην παθητική αντιστροφή της επιγλωττίδας για το κλείσιμο του λαρυγγικού προθαλάμου. Η αποφυγή – μείωση των περισπασμών και η αποφυγή ανάληψης περισσότερων από ένα καθηκόντων είναι ακόμη μία στρατηγική που χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με γνωστική δυσλειτουργία και έλλειψη προσοχής ώστε να μειωθεί η συγκέντρωση κατάλοιπων τροφής και ο κίνδυνος εισρόφησης. Επίσης, η παύση, η χρήση βοηθητικού εξοπλισμού, προγραμματισμένα ωράρια φαγητού σε συνδυασμό με τη θεραπεία λεβοντόπας μπορούν να βελτιώσουν τον συγχρονισμό του άνω άκρου και να αυξήσουν την ασφάλεια κατάποσης.

2.6.2. Διαιτητικές τροποποιήσεις

Οι διαιτητικές τροποποιήσεις δύναται να περιλαμβάνουν αλλαγές στο ιξώδες των υγρών (π.χ. με τεχνητό πυκνωτικό) και στη μορφή των τροφών (π.χ. κομμένο σε μικρά κομμάτια ή πουρές). Για παράδειγμα, τα υγρά με υψηλό ιξώδες μπορεί να είναι δύσκολα για κατάποση σε ασθενείς που έχουν μειωμένη συστολή της γλώσσας και σύσπαση του φάρυγγα, οπότε καλό θα είναι να τροποποιούνται. Ακόμη, έρευνες έχουν δείξει ότι τα ξινά και κρύα φαγητά αυξάνουν την αίσθηση εισόδου βλωμού και συνεπώς προκαλούν σήμα για στοματική και φαρυγγική κατάποση. Μαζί με τις διαιτητικές τροποποιήσεις επίσης συστήνεται η θεραπεία ομιλίας – λόγου από έναν ειδικό για να βοηθήσει στην βελτίωση της αποκατάστασης της κατάποσης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εισρόφησης από λεπτά υγρά αντιμετωπίζονται σύμφωνα με το Frazier Free Water Protocol, το οποίο διευκολύνει τους ασθενείς να καταναλώνουν νερό με ένα πιο δομημένο τρόπο, βελτιώνοντας έτσι την πρόσληψη υγρών, την στοματική υγιεινή, την ποιότητα ζωής και την ξηροστομία. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου Parkinson, ένας σωλήνας σίτισης ίσως είναι η κατάλληλη θεραπεία για κάποιον που έχει δείξει δυσλειτουργία στην κατάποση (μη ασφαλής, μειωμένη απόδοση, ανεπαρκής ενυδάτωση κ.τ.λ.). Οι ειδικοί οφείλουν να ενημερώνουν, να επιμορφώνουν και να εκπαιδεύουν τον ασθενή και την οικογένειά του τόσο για τα σημάδια εμφάνισης δυσφαγίας όσο και για τα πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα του σωλήνα σίτισης. Ένας σωλήνας σίτισης μπορεί να περιορίσει αλλά όχι να εξαφανίσει τον κίνδυνο πνευμονίας εισρόφησης, αφού μπορεί η εισρόφηση – αναρρόφηση να συμβεί και λόγω παλινδρόμησης ή αυξημένης παραγωγής σιέλου. Όταν οι ασθενείς με σοβαρή δυσφαγία επιθυμούν να καταναλώνουν υγρά και φαγητά από το στόμα, τότε η σίτιση θα πρέπει να γίνεται με εντερικό σωλήνα. Τέλος, οποιαδήποτε απόφαση παρθεί θα πρέπει να γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενή, να είναι εξατομικευμένη και να έχει σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας της

ζωής του, ακόμη κι αν ο ασθενής αρνηθεί το δικαίωμά του να διατηρηθεί με μηχανικά βοηθήματα στη ζωή.

2.6.3. Στρατηγικές αποκατάστασης

Πολλοί παρκινσονικοί ασθενείς με δυσφαγία θα επωφεληθούν με τεχνικές αποκατάστασης όπως ασκήσεις για την ενδυνάμωση των εκπνευστικών μυών. Η χρήση αυτής της τεχνικής (Expiratory Muscle Strength Training – EMST) αυξάνει την προστασία των αεραγωγών σε ασθενείς με Parkinson. Η εφαρμογή του περιλαμβάνει την αναγκαστική εκπνοή σε μια συσκευή, η οποία περιέχει μια βαλβίδα. Όταν επαρκής πίεση ασκηθεί πάνω στην συσκευή τότε ανοίγει και η βαλβίδα και η συσκευή διατηρεί ένα σταθερό φορτίο πίεσης κατά της εκπνοής, γεγονός που βελτιώνει τη δύναμη των αναπνευστικών μυών. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει την ολοκλήρωση πέντε σετ επιτυχημένων επαναλήψεων για πέντε ημέρες/εβδομάδα για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες. Η συσκευή επαναφέρεται περιοδικά μέχρι ο ασθενής να γίνει καλύτερα και να αποκτήσει δύναμη. Έρευνες έδειξαν ότι EMST στο 75% της μέγιστης εκπνευστικής πίεσης του ασθενούς βελτιώνεται η λαρυγγική λειτουργία και ενισχύεται η δύναμη των μυών που συμμετέχουν στην ανύψωση του λάρυγγα και στο κλείσιμο του λαρυγγικού προθαλάμου οδηγώντας έτσι σε βελτιωμένη προστασία και λειτουργία των αεραγωγών.

Η θεραπεία φωνής Lee Silverman (Lee Silverman Voice Treatment – LSVT) είναι ένα πρόγραμμα συμπεριφορικής θεραπείας – άσκησης κυρίως για συμπτώματα λανθασμένης ομιλίας στο Parkinson. Εκτός από τα προβλήματα ομιλίας όμως, βρέθηκε ότι η χρήση της LSVT έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην κατάποση για ένα υποσύνολο ασθενών. Αυτές οι βελτιώσεις αφορούν τη λειτουργία της βάσης της γλώσσας, τον έλεγχο του βλωμού, τη μειωμένη στοματική διέλευση, τη μειωμένη παρουσία υπολειμμάτων τροφής και την αύξηση της έκτασης και της διάρκειας ανοίγματος του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Επιπλέον στρατηγικές αποκατάστασης μπορεί να περιλαμβάνουν ασκήσεις για προσπάθεια κατάποσης, Mendelsohn maneuver ή ασκήσεις falsetto. Για την προσπάθεια κατάποσης, οι ασθενείς σφίγγουν σκληρά τους μύες τους καθώς καταπίνουν προωθώντας έτσι την κίνηση της γλώσσας για απομάκρυνση των κατάλοιπων βλωμού. Επαρκής προσπάθεια κατάποσης έχει δείξει θετικά αποτελέσματα όσο αφορά το κλείσιμο του λαρυγγικού προθαλάμου και το άνοιγμα του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Το Mendelsohn maneuver απαιτεί από τον ασθενή να διατηρήσει το λάρυγγά του σε ανυψωμένη θέση για 2-3 δευτερόλεπτα στο ύψος της κατάποσης για να διευκολύνει το άνοιγμα του οισοφάγου. Τέλος, κατά τη διάρκεια των ασκήσεων falsetto, ο ασθενής ανυψώνει τη φωνή του στο πιο υψηλό σημείο και τη διατηρεί για αρκετά δευτερόλεπτα, προκαλώντας έτσι βελτίωση στην ανύψωση του λάρυγγα.

Ακόμη ένα διαθέσιμο εργαλείο για τους παθολόγους που εξειδικεύονται στο λόγο – ομιλία είναι η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση (neuromuscular electrical stimulation – NMES ή e-stim), το οποίο χρησιμοποιεί ηλεκτρόδια επιφάνειας για να προκαλέσει ένα ηλεκτρικό ρεύμα στα περιφερικά νεύρα για να προκαλέσει συστολή των μυών. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την εθελοντική/εκούσια άσκηση, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της δυσφαγίας. Σε 18 ασθενείς με Parkinson που έλαβαν την NMES για 30 λεπτά/την εβδομάδα για 4 εβδομάδες δεν βρέθηκε κάποια αλλαγή στην στοματική και φαρυγγική φάση κατάποσης, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την κλίμακα VFSS για δυσφαγία (Patel, et al., 2020).

2.6.4. Φαρμακοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας στη δυσφαγία στην ασθένεια του Parkinson παραμένει μέχρι και σήμερα αμφιλεγόμενη. Σε μία πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, κατά την οποία αναλύθηκαν εκτενώς 9 μελέτες τα αποτελέσματα των ντοπαμινεργικών φαρμάκων των 5 ερευνών ήταν θετικά ως προς τη θεραπεία, των 2 δεν έδειξαν κάποια σημαντικά θετικά σημεία και των άλλων 2 ήταν διφορούμενα. Σε αντίθεση με τη βελτίωση που σημειώνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα όσο αφορά τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, η επίδρασή τους στη δυσφαγία φαίνεται να είναι κατώτερη και να επηρεάζει κυρίως τη δυσφαγία στα πρώιμα στάδια της νόσου. Ωστόσο, και πάλι έρευνες με δυνατά και υψηλής ποιότητας στοιχεία λείπουν, οπότε δεν μπορούμε να βγάλουμε ένα ξεκάθαρο συμπέρασμα για τη χρήση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων ως θεραπεία για τη δυσφαγία (Chang, et al., 2021).

Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία

Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης διπλωματικής, η οποία είναι μια συστηματική ανασκόπηση, ακολουθήσαμε το προτεινόμενο σύστημα PRISMA, δηλαδή τις Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συχνά παρουσιάζουν έλλειψη της συνειδητοποίησης των κοινών οδηγιών, γεγονός που τις κάνει να είναι επιστημονικά ανεπαρκείς. Το PRISMA παρέχει μία αποδεκτή peer reviewed μεθοδολογία που χρησιμοποιεί μια λίστα ελέγχου κατευθυντήριων γραμμών, η οποία ακολουθήθηκε αυστηρά στην παρούσα διπλωματική για να συμβάλει στη διασφάλιση της ποιότητας της διαδικασίας αναθεώρησης και αναπαραγωγιμότητας. Έτσι, αναπτύχθηκε ένα πρωτόκολλο αναθεώρησης, το οποίο περιγράφει τα κριτήρια επιλογής των άρθρων, την στρατηγική αναζήτησης, την εξαγωγή δεδομένων και τις διαδικασίες ανάλυσης.

3.1.1. Πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων (PubMed) μεταξύ του 2015 – 2021. Αυτή είναι μία από τις πιο γνωστές και πιο πολύτιμες βάσεις δεδομένων για το Ελλαδικό επιστημονικό σύστημα γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε στην συγκεκριμένη μελέτη. Χρησιμοποιήσαμε μελέτες με άρθρα γραμμένα στα Αγγλικά. Χωρίσαμε τη βιβλιογραφική αναζήτηση σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος κάναμε αναζήτηση στο PubMed με τη λέξη «Parkinson disease» και διευρύνουμε την αναζήτηση για κάθε υποκεφάλαιο χρησιμοποιώντας τη λέξη «overview» που μας έδωσε αποτελέσματα για την παθογένεση, τη διάγνωση, τα κλινικά συμπτώματα, τη θεραπεία κτλ. Αυτό το μέρος της αναζήτησης δεν έγινε με χρονικό περιορισμό. Στο δεύτερο μέρος, χρησιμοποιήσαμε ως όρο αναζήτησης τη λέξη «dysphagia» και διευρύνουμε την αναζήτηση προσθέτοντας τη λέξη «Parkinson's disease», βάζοντας ως χρονικό πλαίσιο από το 2015 – 2021. Από τα άρθρα που προέκυψαν επιλέξαμε πάλι αυτά που είχαν γραφτεί στην αγγλική γλώσσα και συμφωνούσαν με τα κριτήρια καταλληλότητας όπως τα ορίσαμε, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω. Από τα επιλεγμένα άρθρα συγγράφηκε η επιδημιολογία, η παθοφυσιολογία, η κλινική συμπτωματολογία, η αξιολόγηση και η θεραπεία. Τέλος, από τα επιλεγμένα άρθρα εξετάστηκε και η βιβλιογραφία τους.

3.1.2. Επιλογή μελετών

Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των ερευνών αξιολογήθηκαν από έναν ανεξάρτητο ερευνητή, ο οποίος χρησιμοποίησε τα κριτήρια επιλογής που θα αναλύσουμε παρακάτω για να καθορίσει αν

οι μελέτες ήταν κατάλληλες για να συμπεριληφθούν στην συστηματική ανασκόπηση. Εφόσον οι μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες, ο ίδιος ερευνητής εξέτασε το συνολικό τους κείμενο για την εξαγωγή των δεδομένων. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιήθηκε και για τις δύο φάσεις της αναζήτησής μας, ωστόσο στην πρώτη φάση τα κριτήρια καταλληλότητας ήταν διαφορετικά. Στα πλαίσια της ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε σύγχρονη βιβλιογραφία για να μελετηθούν και να παρουσιαστούν τα πιο πρόσφατα δεδομένα.

3.1.3. Εξαγωγή δεδομένων, διαδικασία εξαγωγής δεδομένων και αξιολόγηση

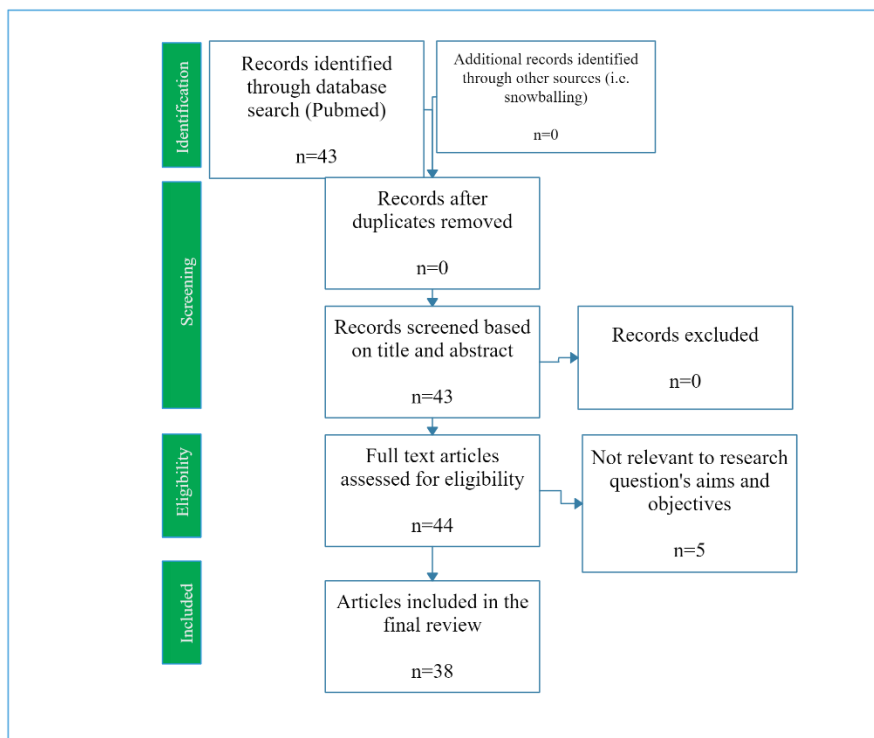
Η εξαγωγή των δεδομένων από τις μελέτες και η αξιολόγησή τους διεξήχθη από έναν ανεξάρτητο ερευνητή και τα δεδομένα που αποσπάστηκαν από κάθε έρευνα συγκεντρώθηκαν σε ένα πίνακα. Η αξιολόγηση διεξήχθη επίσης από τον ίδιο ανεξάρτητο ερευνητή και συγγραφέα της παρούσας διπλωματικής εργασίας και για τις δύο φάσεις αναζήτησης.

3.1.4. Κριτήρια καταλληλότητας

Η επιλογή των άρθρων για αναθεώρηση και αξιολόγηση έγινε σε διαφορετικά στάδια και ανάλογα με τις φάσεις αναζήτησης. Κατά το πρώτο στάδιο, ο ερευνητής έκανε διαλογή σύμφωνα με τους τίτλους των άρθρων και των περιλήψεών τους και για τις δύο φάσεις. Κατά το δεύτερο στάδιο, έγινε προσεκτική διαλογή των προηγούμενων άρθρων σύμφωνα με το συνολικό περιεχόμενό τους για την πρώτη φάση, ενώ για τη δεύτερη καταγράφηκαν και καθιερώθηκαν τα κριτήρια καταλληλότητας σύμφωνα με την ερώτηση της έρευνας που τέθηκε πριν την εγγραφή της διπλωματικής και τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν σε έναν πίνακα. Απέκλεισε έρευνες που αρχικά δεν κάλυπταν το χρονικό πλαίσιο του 2015 – 2021 και για τις δύο φάσεις, έχοντας ως μόνη εξαίρεση μια βιβλιογραφία από το 2007 για την πρώτη φάση. Απέκλεισε επίσης για τη δεύτερη φάση έρευνες που είχαν ως δείγμα λιγότερα από 3 άτομα, που εμβάθυναν στη μέθοδο της βαθιάς διέγερσης του εγκεφάλου, που είχαν φαρμακευτική προσέγγιση ως θεραπεία καθώς και τη χρήση διαδερμικής τροφοδοσίας ενδοσκοπικής γαστροστομίας. Τέλος, απέκλεισε και για τις δύο φάσεις άρθρα που δεν ήταν γραμμένα είτε στην αγγλική είτε στην ελληνική γλώσσα. Στο τρίτο στάδιο, ο ερευνητής διάβασε και συγκέντρωσε σε ένα έγγραφο όλα τα ευρήματα και τα ανέλυσε. Τα άρθρα σε αυτό το στάδιο ελέγχθηκαν εξονυχιστικά και προσεκτικά ξανά σύμφωνα με τα κριτήρια καταλληλότητας και αν κάποιο δεν συμφωνούσε απορριπτόταν κατευθείαν.

3.1.5. Κατασκευή του σώματος της ανάλυσης

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν οργανώθηκαν ως προς το έτος δημοσίευσης. Η αναζήτηση βασισμένη στην ερώτηση που θέτει η παρούσα διπλωματική συγκέντρωσε ένα σύνολο 43 άρθρων. Έπειτα από την εφαρμογή των κριτηρίων καταλληλότητας, τα άρθρα περιορίστηκαν και παρέμειναν 38, τα οποία συμφωνούν με την συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση.



Εικόνα 2: Η διαδικασία συλλογής - διαλογής άρθρων σύμφωνα με το πρωτόκολλο PRISMA για τις συστηματικές ανασκοπήσεις (Page, et al., 2021)

3.1.6. Τα χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων ερευνών

Study	Study design	Summary of intervention	Summary of findings
(Lew, 2007)	Systematic Review – 2000 – 2005	Introduction of Parkinson’s disease – Diagnosis – Management.	Parkinson’s disease is a common neurodegenerative condition with characteristic clinical manifestations such as tremor, rigidity, and bradykinesia. There are a lot of pharmacological treatments.
(Shulman, et al., 2011)	Systematic Review – 1817 – 2009	Genetics and pathogenesis of Parkinson’s disease.	PD is clinically defined by its cardinal motor manifestations and pathologically by midbrain dopaminergic cell loss in association with Lewis bodies. New findings show that has a larger impact on the nervous system causing non motor symptoms and that the disease has susceptible genes.
(Schapira & Jenner, 2011)	Systematic Review – 1988 – 2010.	Etiology and pathogenesis of Parkinson’s disease.	Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, altered protein handling, defected genes are the main reason for the pathogenesis of PD.
(Bloem, et al., 2015)	Systematic Review of randomized control trials – 1997 – 2014	Nonpharmacological treatments for Patients with Parkinson’s disease.	New treatments and discoveries / Future directions
(Luchesi, et al., 2015)	Observational study of 24 patients before and after intervention (median	Dysphagia progression and swallowing management in Parkinson’s disease. Intervention included:	Ten patients improved, five stayed the same and nine worsened their swallowing functionality.

	follow – up 33 months)	They underwent Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing Functional Oral Intake Scale and therapeutic intervention every three months. In the therapeutic Intervention they received orientation about exercises to improve swallowing.	
(Suttrup & Warnecke, 2016)	Systematic Review – 1817 - 2015	Epidemiology and clinical relevance of dysphagia in Parkinson’s disease, pathophysiology, diagnosis, treatment, and future directions.	Over 80% develop dysphagia, both dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms are involved in pathophysiology. Modified water test assessing maximum swallowing volume, specific questionnaires, fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing and videofluoroscopic swallowing study are used for diagnosis. Pharmacological, swallowing treatment, and an intensive training of expiratory muscle strength are the current strategies. DBS does not improve swallowing and dysphagia.
(Sveinbjornsdottir, 2016)	Systematic Review – 1988- 2015.	Clinical symptoms of Parkinson’s disease.	Tremor, bradykinesia, gait and balance disturbances, orthostatic hypotension, constipation, sleep disorders and neuropsychiatric symptoms.
(Lucheshi, et al., 2017)	Systematic Review – 1995	Prevalence, impact, and management	Prevalence ranged from 11% to 100%

	– 2015.	challenges of dysphagia in Parkinson’s disease.	depending on the disease stage. Lack of high scientific evidence of efficiency of dysphagia’s management.
(Ellis & Fell, 2017)	Systematic Review – 1957-2017.	Approaches to the treatment of Parkinson’s disease.	Oral pharmacological treatments such as dopamine precursors, dopamine agonists, MAO -B- inhibitors, COMT inhibitors, anticholinergics, other miscellaneous therapies such as Droxidopa, ongoing clinical treatments such as dopamine modulators, MAO – B- inhibitors, COMT inhibitors, GABA modulators, and A2A antagonists.
(Tysnes & Storstein, 2017)	Systematic Review – 1994 – 2016.	Epidemiology of Parkinson’s disease.	PD affects 1 – 2 per 1000 of population and its prevalence is increasing with age, affecting 1% of people over 60 years. The range is about 100 to 200 per 100.000 people and the annual incidence is 15 per 100.000.
(Miles, et al., 2017)	Prospective non – randomized single – blinded cohort intervention study of 20 people.	Effect of Lee Silverman Voice Treatment on swallowing and coughing. Intervention included: Assessment one week prior to LSVT-LOUD Assessment one week after LSVT-LOUD Assessment 6 months after LSVT-	All participants made significant gains in average sound pressure level (dB SPL). Pharyngeal residue (p < 0.05) and pharyngeal area at rest reduced (p < 0.01) while maximal opening of pharyngoesophageal segment (PES) (p < 0.05) and PES

		<p>LOUD.</p> <p>At every timepoint participants received VPSS, undertook quantitative peak airflow measures of reflexive cough, undertook speech measures as per LSVT LOUD protocol, rated the Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-8) and the Eating Assessment Tool-10 (EAT-10), and reported any changes in medications, physical activities /therapies, or medical status.</p>	<p>opening duration ($p < 0.05$) significantly increased.</p> <p>There was a significant improvement in involuntary cough peak expiratory flow rate and peak expiratory flow rise time. All changes were maintained at 6-months (3 patients were lost at the 6 months follow – up).</p>
(Stegemöller, et al., 2017)	<p>Cohort study of 24 patients including intervention of 8 weeks.</p>	<p>Therapeutic singing as an early intervention for swallowing in persons with Parkinson's disease. Intervention included:</p> <p>Therapeutic singing for 8 weeks.</p> <p>Electromyography (EMG) was used to assess muscle activity associated with swallow pre and post the group singing intervention. Swallow quality of life (SWAL-QOL) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) were also obtained pre- and post-intervention.</p>	<p>Participants reported minimal difficulty with swallowing, a significant increase in EMG, significant improvement in UPDRS total and UPDRS motor scores. No significant differences were revealed for SWAL-QOL.</p>
(Burgos, et al., 2017)	<p>Systematic Review – Guidelines based on ESPEN consensus – 1958 – 2017.</p>	<p>ESPEN guidelines nutrition in neurology – Parkinson's disease.</p>	<p>Regular monitoring of nutritional and vitamin status, essential screening during on- phase, specific questionnaires and water swallow test on on-phase, dysphagia assessment</p>

			for all patients who are deteriorating, antiparkinsonian treatment to ameliorate the motor symptoms of dysphagia and rehabilitation techniques should be advised after individual evaluation.
(Choudhry & Perlmutter , 2017)	Systematic Review – 2003 – 2017.	Non-CNS pathogenic origin of PD.	Gut microbes play a significant role in pathogenesis of Parkinson’s disease with Braak’s dual- hit hypothesis.
(Simons, 2017)	Systematic Review – 1995 – 2017.	Swallowing Dysfunctions in Parkinson’s Disease.	Swallowing dysfunctions are very common in PD in both primary and late stage of the disease and can cause many comorbidities that are life – threatening.
(Gelders, et al., 2018)	Systematic Review – 1988 – 2018.	Linking neuroinflammation and neurodegeneration in PD.	Numerous postmortems, brain imaging, epidemiological, and animal studies have documented the involvement of the innate and adaptive immunity in neurodegeneration. Whether these inflammatory processes are directly involved in the etiology of PD or represent secondary consequences of nigrostriatal pathway is still unknown.
(Park, et al., 2018)	Systematic Review – 1997 – 2017.	Mitochondrial Dysfunction in Parkinson’s disease.	Increasing evidence supports the crucial role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of PD.
(Kouli , et al., 2018)	Systematic Review – 1990	Etiology, neuropathology, and	Genetic factors, environmental factors

	– 2016.	pathogenesis of Parkinson’s disease.	are thought to cause pathogenesis of PD. The main neuropathology underlying this disease is the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra and the aggregation of a – synuclein as Lewy bodies and Lewy neurites.
(Howell, et al., 2019)	Retrospective review (cohort-case studies and database) of 14 patients (follow up over a 2-year period).	Vocal Augmentation as a treatment for Dysphagia in Parkinson’s disease. Intervention included: Injection Laryngoplasty (IL) Body Mass Index (BMI), onset of PD, and Movement Disorders Society-Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part 3 (MDSUPDRS) scoring. Reflux Symptom Index (RSI), Glottal Function Index (GFI), Eating Assessment Tool-10 (EAT), and stroboscopic examinations.	14 IL patients were improved, IL may be considered a beneficial therapy for those with glottal insufficiency.
(Kwon & Lee, 2019)	Systematic Review - 1990 – 2018.	Oropharyngeal Dysphagia in PD and related movement disorders.	Oral dysphagia is a common symptom of PD from an early stage and it usually underdiagnosed. Early intervention with validated screening tools and interventions based on individualized VFSS score.
(Blauwendraat, et al., 2019)	Systematic Review – 1997- 2019.	Genetics of Parkinson’s disease.	Genome- wide association studies have identified 90 independent risk associated variants for PD.

(Cabreira & Massano , 2019)	Systematic Review – 1990 – 2019.	Pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis, and treatment of Parkinson’s disease.	Environmental and genetic factors are the main contributors for the pathogenesis of PD, diagnosis is based on clinical findings and adequate testing and levodopa is used as main treatment.
(Duyckaerts , et al., 2019)	Systematic Review – 1984 – 2018.	The prion – like hypothesis in PD.	Experimental and human data have shown that t Ab, tau, and a synuclein are indeed prion – like.
(Hayes, 2019)	Systematic Review – 1947 – 2017.	Parkinson’s disease and parkinsonism.	Parkinson’s disease is a progressive neurodegenerative disorder, and its characteristics are tremor and bradykinesia. Male sex and aging are independent risk factors and medication like levodopa can improve daily functions.
(Nguyen , et al., 2019)	Systematic Review – 1993 – 2018.	Synaptic, mitochondrial, and lysosomal dysfunction in Parkinson’s disease.	PD-linked genes, including DNAJC6 (auxilin), SYNJ1 (synaptojanin 1), and the PD risk gene SH3GL2 (endophilin A1), have also highlighted disruptions in synaptic vesicle endocytosis (SVE) as a significant contributor to disease pathogenesis.
(Trist, et al., 2019)	Systematic Review – 1975 – 2019.	Oxidative stress in the aging substantia nigra as a pathogenic factor for Parkinson’s disease.	Oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of PD, and the underlying mechanisms are complicated like iron accumulation or the role of neuromelanin.

(Fardell, 2020)	Systematic Review – 1958 – 2020.	The etiology of Parkinson’s disease.	Inflammation may not be a risk factor for PD. Greater premorbid inflammatory reaction plays a protective role against PD. A decreased immune and inflammatory reaction to pathogen and protein aggregates contribute to the pathogenesis and progression of PD.
(López-Liria , et al., 2020)	Systematic Review – 1998 – 2018.	Treatment of dysphagia in Parkinson’s disease.	Training in expiratory muscle strength, postural techniques, oral motor exercises, video-assisted swallowing therapy, surface electrical stimulation, thermal stimulation, touch, compensatory interventions, training regime for swallowing, neuromuscular electrical stimulation, Lee Silverman voice treatment, swallow maneuver, airway protection, and postural compensation maneuvers have been used as rehabilitative therapies. Some of them have a positive effect on coordination, speech and volume, quality of life and socializing.
(Yang, et al., 2020)	Systematic Review – 1997 – 2020.	Current and future economic burden of Parkinson’s disease in US.	Parkinson is one of the fastest growing neurological disorders. It has a huge impact on economy and on the quality of life with years lost to disability.

<p>(Pfug, et al., 2020)</p>	<p>Controlled, randomized, double – blinded, crossover clinical trial of 15 Parkinson’s disease patients.</p>	<p>Impact of simultaneous subthalamic and nigral stimulation on dysphagia in Parkinson’s disease. Intervention included: 15 patients and 32 aged – matched healthy controls were examined clinically and by FEES to evaluate their swallowing function. They were also assessed with subthalamic nucleus (STN) and substantia nigra (SNr) stimulation on swallowing function. The primary endpoints were the assessment of residues, and the secondary were penetration/aspiration, leakage, retained pharyngeal secretions, drooling and the perception of patients about their swallowing function on a visual analog scale.</p>	<p>Residues or aspiration events were found in 80% patients under STN. STN and SNr stimulation had no additional positive effect on dysphagia compared to DBS.</p>
<p>(Patel, et al., 2020)</p>	<p>Systematic Review – 1995 – 2020</p>	<p>Review of the diagnosis and treatment of Parkinson’s disease dysphagia and aspiration.</p>	<p>Bulbar dysfunction is the most common in Parkinson’s disease with more of 80% developing dysphagia. Dysphagia can appear in preclinical stages remaining asymptomatic for years. Unidentified dysphagia can lead to the development of aspiration pneumonia which is the leading cause of death. Both dopaminergic and non-dopaminergic pathways can cause the pathogenesis of dysphagia.</p>

(Claus, et al., 2020)	Cohort study of 200 pharyngeal dysphagia PD patients.	Predictors of dysphagia in patients with Parkinson's disease. Intervention included: 200 patients divided in three groups according to the clinical subtype (tremor dominant – TD, mainly bradykinetic – BK, and early postural instability and gait difficulty – PIGD) by using FEES.	PIGD subtype was more affected than TD and BK. Higher age (>63.5 p <0.05) and levodopa equivalent dose (>475mg p<0.01) were identified as independent predictors for pharyngeal dysphagia. Patients >63.5, and a daily dose of >475mg show an increased risk for developing pharyngeal dysphagia.
(Elfil, et al., 2020)	Systematic Review – 1984 – 2019.	Implication of the gut microbiome in Parkinson's disease.	Dysbiosis of the normal gut microbiome can cause pathophysiological changes in the enteric and nervous system through the release of toxins, loss of dopaminergic neurons, decrease of the production of neuroprotective factors causing inflammatory and autoimmune responses.
(Shin, et al., 2020)	Systematic Review – 2000 – 2019.	The role of p62 regulator between ubiquitin proteasome system (UPS) and autophagy in the mitophagy of Parkinson's disease.	P62 seems to play an important role in the UPS system and in the autophagy and is possibly implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease.
(Stefani & Högl, 2020)	Systematic Review – 1988 – 2019.	Sleep disorders in Parkinson's disease.	Sleep and wakefulness are affected in PD causing insomnia and daytime sleeping. Motor activity during sleep is also affected causing REM sleep

			disorders such as parasomnia, sleepwalking, and overlap parasomnia.
(Chang, et al., 2021)	Systematic Review – 1970-2020.	Effectiveness of pharmacological treatment of dysphagia in PD.	5 studies showed positive effects of dopaminergic drugs, 2 showed no significant effect and 2 showed ambiguous results. Treatment with this kind of drugs may be beneficial for dysphagia in the early stages of the disease.
(Tolosa, et al., 2021)	Systematic Review – 1998 – 2020.	Challenges in the diagnosis of Parkinson’s disease.	An accurate diagnosis for PD is still challenging but the past 5 years there are many developments about clinical diagnostic criteria and biomarkers.
(Hirsch & Standaert , 2021)	Systematic Review – 1992 – 2020.	Unsolved questions about neuroinflammation in PD.	Epidemiological and genetic studies have shown the important role of neuroinflammation in the pathogenesis of PD. Postmortem studies and experimental analyses have shown the possible involvement of both the innate and adaptive immunity in the degenerative pathway.

Πίνακας. 3. Σύντομη ανάλυση της βιβλιογραφίας

3.1.7. Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο PRISMA και προσπαθήσαμε να συγκεντρώσουμε όσο το δυνατόν περισσότερες έρευνες, οι οποίες να συμφωνούν με τα κριτήρια καταλληλότητας που θέσαμε, αλλά και με το θέμα της διπλωματικής. Σκοπός ήταν η διπλωματική να έχει μια διεθνή χροιά, δηλαδή με έρευνες από διάφορες χώρες, γι' αυτό επιλέξαμε να περιορίσουμε και την αναζήτησή μας σε μία μόνο βάση δεδομένων (PubMed), η οποία είναι ευρέως αναγνωρίσιμη για την ποιότητα των ερευνών που περιέχει, αλλά και για τη γενικότερη συνεισφορά της στην εξέλιξη και στην πρόοδο της επιστήμης. Θέσαμε σαν βασικό κριτήριο την ποιότητα των ερευνών και αυτό οδήγησε στη μείωση της διεθνούς προσέγγισης. Ωστόσο, υπάρχουν αμφιβολίες για το αν η διεύρυνση της βιβλιογραφίας και σε άλλες βάσεις δεδομένων και κατ' επέκταση σε άλλες χώρες, θα έδιναν διαφορετικά αποτελέσματα.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η ασθένεια του Parkinson είναι από τις πιο σοβαρές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, με τον παγκόσμιο επιπολασμό της να φτάνει πάνω από 6 εκατομμύρια. Τα τελευταία 30 χρόνια μάλιστα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην επικράτησή της, γεγονός που την έκανε μία από τις κύριες αιτίες για νευρολογικές αναπηρίες (Tolosa, et al., 2021).

Η παθογένεσή του κυρίως είναι αποτέλεσμα της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας και της παρουσίας σωματίων Lewy (συσσωρεύματα ενδοκυτταρικής ασυνουκλεΐνης) ή/ και της παρουσίας νευριτών Lewy σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Fardell, 2020). Υπάρχουν κι άλλες υποθέσεις που έχουν μελετηθεί εκτενώς και φαίνονται να εμπλέκονται στην παθογένεση όπως οι : Braak and dual – hit hypothesis, the prion – like hypothesis, το σύστημα ουμπικουϊνής – πρωτεασώματος, το μονοπάτι αυτοφαγίας – λυσοσώματος, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η νευροφλεγμονή, το μικροβίωμα, οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (Choudhry & Perlmutter , 2017) (Duyckaerts , et al., 2019) (Elfil, et al., 2020) (Shin, et al., 2020) (Nguyen , et al., 2019) (Park, et al., 2018) (Trist, et al., 2019) (Gelders, et al., 2018) (Hirsch & Standaert , 2021) (Blauwendraat, et al., 2019) (Schapira & Jenner, 2011) (Tolosa, et al., 2021) (Fardell, 2020).

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η τριάδα των κινητικών συμπτωμάτων, δηλαδή το τρέμουλο, η ακαμψία και η βραδυκινησία, ενώ η αστάθεια του σώματος εμφανίζεται κυρίως καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, ενώ τα κύρια συμπτώματά της διαχωρίζονται σε κινητικά και μη, αναλόγως το στάδιο της ασθένειας (Sveinbjornsdottir, 2016) (Kouli , et al., 2018) (Tolosa, et al., 2021). Κάποια από αυτά τα συμπτώματα είναι το τρέμουλο ηρεμίας, η βραδυκινησία, η γνωστική/γνωσιακή εξασθένηση, η κατάθλιψη/άγχος, η δυσαυτονομία, οι διαταραχές ύπνου, η ανοσμία και η ορθοστατική υπόταση (Hayes, 2019) (Stefani & Högl, 2020).

Η διάγνωση του Parkinson αποτελεί ακόμη και σήμερα μια πρόκληση καθώς σε μια πρόσφατη μετα – ανάλυση 11 κλινικοπαθολογικών μελετών βρήκε διαγνωστική ακρίβεια σε ποσοστό της τάξεως του 80.6%. Ακόμη και με τη χρήση αυστηρών κλινικών διαγνωστικών κριτηρίων, το 10% των ανθρώπων που διαγιγνώσκονται με τη νόσο από νευρολόγους, είχαν διαφορετικές παθολογίες. Τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο του Parkinson (όχι για τους άλλους υπότυπους) είναι τα : UPSIT – Sniffin Sticks για την οσφρητική λειτουργία, τεχνικές απεικόνισης, όπως δομική μαγνητική τομογραφία – Structural Magnetic Resonance Imaging (Structural MRI), μαγνητική τομογραφία σταθμισμένης διάχυσης (Diffusion weighted

MRI), μεταφορέας ντοπαμίνης (Dopamine Transporter – SPECT), μετα-ιωδοβενζυλογουανιδίνη (Meta – iodobenzylguanidine – SPECT), φλουροδεοξυγλυκόζη PET (Fluorodeoxyglucose PET), διακρανιακός υπέρηχος (Transcranial ultrasound), και γενετική δοκιμή (Tolosa, et al., 2021). Αφού γίνει λοιπόν η σωστή διάγνωση της νόσου, το επόμενο που ακολουθεί είναι η θεραπεία της. Μέχρι σήμερα, οι εγκεκριμένες θεραπείες για τη νόσο του Parkinson έχουν επικεντρωθεί σε αντισταθμισμένες προσεγγίσεις που στοχεύουν στη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων και στην αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης για να προκαλέσουν βελτίωση στις κινητικές δυσλειτουργίες. Οι τρέχουσες θεραπείες είναι οι : πρόδρομοι ντοπαμίνης, οι αγωνιστές ντοπαμίνης, οι αναστολείς μονοαμινοξικής οξειδάσης Β, οι αναστολείς κατεχολ- Ο – μεθυλ-τρανσφεράσης, τα αντιχολινεργικά και κάποιες εναλλακτικές θεραπείες όπως η αμανταδίνη, η ντροξιντόπα, η πριμαβανσερίνη και η ριβαστιγμίνη. Ουσίες όπως οι ACR 325 (orotidine), η ACR343 (seridopidine) κ.α. είναι ακόμη σε κλινική φάση και τα αποτελέσματα αναμένεται να δημοσιευθούν (Kwon & Lee, 2019).

Ένα από τα βασικότερα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson είναι η στοματοφαρυγγική δυσφαγία. Πάνω από το 80% των ασθενών με Parkinson αναπτύσσουν δυσφαγία κατά την πρόοδο της ασθένειας. Η δυσκολία κατάποσης που συναντάται κατά τη δυσφαγία μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, περιπλέκει την πρόσληψη φαρμάκων και οδηγεί σε υποσιτισμό και πνευμονία από εισρόφηση / αναρρόφηση, η οποία αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες θανάτου στους ασθενείς με Parkinson (Suttrup & Warnecke, 2016) (Kwon & Lee, 2019). Οι διαταραχές κατάποσης που εμφανίζονται κατά τη δυσφαγία, δεν εμφανίζονται μόνο στο τελικό στάδιο της ασθένειας, αλλά ήπιες στοματοφαρυγγικές διαταραχές και οισοφαγικές δυσλειτουργίες μπορούν να συμβούν και στα πρώτα στάδια της ασθένειας και μάλιστα πιθανόν αποτελούν πρόδρομο σημάδι ανάπτυξης Parkinson.

Η συμπτωματολογία λοιπόν της δυσφαγίας έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό, ωστόσο το παθοφυσιολογικό νευρολογικό μονοπάτι δεν έχει ακόμη ερευνηθεί πλήρως. Ο έλεγχος της κατάποσης είναι μία δύσκολη και περίπλοκη διαδικασία η οποία εξαρτάται από τον όγκο και τη συνοχή του βλωμού, με την ταυτόχρονη συμμετοχή περιφερικών, προσαγωγικών και κεντρικών ανατροφοδοτήσεων. Βλάβη στο τμήμα του εγκεφάλου που ρυθμίζει και επηρεάζει την κατάποση και νευροεκφύλιση της μέλαινας ουσίας και των ντοπαμινεργικών μηχανισμών παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της δυσφαγίας και του Parkinson (Simons, 2017).

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση φαίνεται σύμφωνα με μια έρευνα στην οποία χρησιμοποιήθηκε μανομετρία να παίζει και η εμπλοκή του εντερικού νευρικού συστήματος που με τη σειρά της φαίνεται να επηρεάζει τους μύες του φάρυγγα που είναι υπεύθυνοι για την

κατάποση. Ακόμη, μειωμένη συγκέντρωση του νευροπεπτιδίου P, προκάλεσε διαταραχές στους αεραγωγούς αλλά και μη συμπτωματική εισρόφηση – αναρρόφηση (Kwon & Lee, 2019).

Όπως αναφέραμε πιο πάνω, η κατάποση είναι μια σύνθετη διαδικασία και χωρίζεται σε 4 φάσεις, την προστοματική, την στοματική, τη φαρυγγική και την οισοφαγική. Οι διαταραχές του Parkinson μπορεί να επηρεάσουν οποιαδήποτε φάση της κατάποσης. Κάθε μία από αυτές τις φάσεις έχει ξεχωριστές χαρακτηριστικές διαταραχές κατάποσης, συμπτώματα/σημάδια και κυρίως ευρήματα (Πίνακας 2) (Simons, 2017).

Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της δυσφαγίας είναι πολύ σημαντική καθώς θα βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η αυτογνωσία των ασθενών για τη δυσφαγία δεν είναι καθόλου ανεπτυγμένη, ειδικά κατά τα αρχικά στάδια της νόσου. Μόνο ένα 20 % - 40% των ασθενών γνωρίζουν για τη δική τους δυσκολία κατάποσης κι ένα ποσοστό λιγότερου του 10% αυτών, αναφέρει το πρόβλημα στους γιατρούς τους ή τους θεραπευτές γλώσσας και λόγου.

Αν και η στοματική δυσφαγία είναι πιο εύκολο να εκτιμηθεί σε μία κλινική εξέταση, το πρόβλημα υπάρχει με τη φαρυγγική αφού η κλινική εξέταση, τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάποσης και το τεστ κατάποσης νερού δεν έχουν την κατάλληλη ευαισθησία και ειδικότητα. (Claus, et al., 2020).

Για τη διάγνωση λοιπόν της δυσφαγίας χρησιμοποιούνται τόσο αντικειμενικά όσο και υποκειμενικά τεστ και μετρήσεις. Ερωτηματολόγια κατάποσης (Swallowing – specific questionnaires), κλινική αξιολόγηση κατάποσης (Clinical bedside swallowing evaluation – CSE), βίντεο-φλουοροσκοπική μελέτη κατάποσης (Video fluoroscopic swallow study- VFSS)/ τροποποιημένη μελέτη κατάποσης βαρίου (Modified Barium Swallow Study- MBSS), ινσκοπική ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing – FEES) και υψηλής ανάλυσης μανομετρία (High Resolution Manometry – HRM) είναι κάποια από τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της δυσφαγίας (Patel, et al., 2020).

Εφόσον γίνει η σωστή διάγνωση, είναι σημαντικό ο ασθενής να λάβει την καλύτερη γι' αυτόν θεραπεία ώστε να διευκολυνθεί και η ποιότητα ζωής του αλλά και του κοινωνικού περιγυρού του. Υπάρχουν πολλές εγκεκριμένες θεραπείες της δυσφαγίας, οι οποίες ποικίλλουν αναλόγως τις υποκείμενες ελλείψεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και χωρίζονται σε αντισταθμιστικές στρατηγικές συμπεριφοράς, διαιτητικές τροποποιήσεις και ασκήσεις αποκατάστασης.

Οι πρώτες χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν την ασφάλεια και την επάρκεια κατά την κατάποση και περιλαμβάνουν τεχνικές όπως η εναλλαγή μικρότερων – μεγαλύτερων γουλιών/μπουκιών, παύση, διαφορετικές θέσεις του κεφαλιού, κατάποση 2 φορές ανά γουλιό/μπουκιά, λήψη χαπιών με τη συνοδεία κάποιου φαγητού σε μορφή πουρέ ή σος, η αποφυγή ανάληψης ταυτόχρονων διεργασιών και απόσπασης προσοχής και η χρήση κάποιου βοηθητικού εξοπλισμού.

Οι δεύτερες περιλαμβάνουν κυρίως αλλαγές στην υφή και στη μορφή των τροφών και των υγρών όπως π.χ. με τη μείωση του ιξώδους, κομμένο σε μικρά κομμάτια, πουρές κ.τ.λ. για να βοηθήσουν στην καλύτερη κατάποση. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα υγρά με αυξημένο ιξώδες δεν είναι εύκολα καταναλώσιμα από ασθενείς που έχουν μειωμένη γλωσσική συστολή και σύσπαση του φάρυγγα. Ακόμη, έρευνες έχουν δείξει ότι τα ξινά και κρύα φαγητά αυξάνουν την αίσθηση εισόδου βλωμού και συνεπώς προκαλούν σήμα για στοματική και φαρυγγική κατάποση. Μαζί με τις διαιτητικές τροποποιήσεις επίσης συστήνεται η θεραπεία ομιλίας – λόγου από έναν ειδικό για να βοηθήσει στην βελτίωση της αποκατάστασης της κατάποσης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εισρόφησης από λεπτά υγρά αντιμετωπίζονται σύμφωνα με το Frazier Free Water Protocol, το οποίο διευκολύνει τους ασθενείς να καταναλώνουν νερό με ένα πιο δομημένο τρόπο, βελτιώνοντας έτσι την πρόσληψη υγρών, την στοματική υγιεινή, την ποιότητα ζωής και την ξηροστομία. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου Parkinson, ένας σωλήνας σίτισης ίσως είναι η κατάλληλη θεραπεία για κάποιον που έχει δείξει δυσλειτουργία στην κατάποση (μη ασφαλής, μειωμένη απόδοση, ανεπαρκής ενυδάτωση κ.τ.λ.). Ένας σωλήνας σίτισης μπορεί να περιορίσει αλλά όχι να εξαφανίσει τον κίνδυνο πνευμονίας εισρόφησης, αφού μπορεί η εισρόφηση – αναρρόφηση να συμβεί και λόγω παλινδρόμησης ή αυξημένης παραγωγής σιέλου.

Οι τρίτες περιλαμβάνουν ασκήσεις για την ενδυνάμωση των εκπνευστικών μυών. Η χρήση αυτής της τεχνικής (Expiratory Muscle Strength Training – EMST) αυξάνει την προστασία των αεραγωγών σε ασθενείς με Parkinson. Η εφαρμογή του περιλαμβάνει την αναγκαστική εκπνοή σε μια συσκευή, η οποία περιέχει μια βαλβίδα. Όταν επαρκής πίεση ασκηθεί πάνω στην συσκευή τότε ανοίγει και η βαλβίδα και η συσκευή διατηρεί ένα σταθερό φορτίο πίεσης κατά της εκπνοής, γεγονός που βελτιώνει τη δύναμη των αναπνευστικών μυών. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει την ολοκλήρωση πέντε σετ επιτυχημένων επαναλήψεων για πέντε ημέρες/εβδομάδα για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες. Ασθενείς που πέτυχαν 75% της μέγιστης πίεσης είχαν καλύτερη λαρυγγική λειτουργία, ενισχύθηκε η δύναμη των μυών ανύψωσης του λάρυγγα και εμφάνισαν βελτιωμένη λειτουργία αεραγωγών.

Η θεραπεία φωνής Lee Silverman (Lee Silverman Voice Treatment – LSVT) είναι ένα πρόγραμμα συμπεριφορικής θεραπείας – άσκησης και φαίνεται να έχει ευεργετικά

αποτελέσματα στην κατάποση, όσο αφορά τη λειτουργία της βάσης της γλώσσας, τον έλεγχο του βλωμού, τη μειωμένη στοματική διέλευση, τη μειωμένη παρουσία υπολειμμάτων τροφής και την αύξηση της έκτασης και της διάρκειας ανοίγματος του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Σε μία πρόσφατη έρευνα σε 20 ασθενείς με δυσφαγία και Parkinson που χρησιμοποιήθηκε παρέμβαση με LSVT, τόσο τα κατάλοιπα τροφής στον οισοφάγο και το άνοιγμα του φαρυγγο - οισοφαγικού τμήματος (PES) βελτιώθηκαν αλλά επίσης υπήρξε σαφής βελτίωση και στον ακούσιο ρυθμό εκπνοής κατά το βήχα 6 μήνες μετά την παρέμβαση (Miles, et al., 2017).

Επιπλέον στρατηγικές αποκατάστασης μπορεί να περιλαμβάνουν ασκήσεις για προσπάθεια κατάποσης (σκληρό σφίξιμο των μυών κατά την κατάποση) η οποία έδειξε θετικά αποτελέσματα στο κλείσιμο του λαρυγγικού προθάλαμου και στο άνοιγμα του οισοφαγικού σφιγκτήρα, Mendelsohn maneuver (ανύψωση λάρυγγα για 2-3 δευτερόλεπτα στο ύψος της κατάποσης) το οποίο διευκολύνει το άνοιγμα του οισοφάγου και ασκήσεις falsetto (ανύψωση του ήχου της φωνής και διατήρηση για αρκετά δευτερόλεπτα) οι οποίες διευκολύνουν την ανύψωση του λάρυγγα.

Ακόμη μια διαθέσιμη στρατηγική αποκατάστασης είναι η Νευρομυϊκή Ηλεκτρική Διέγερση-NMES (δημιουργία ρεύματος στα περιφερικά νεύρα μέσω ηλεκτροδίων για να προκαλέσει συστολή των μυών). Ωστόσο, σε 18 ασθενείς με Parkinson που έλαβαν την NMES για 30 λεπτά/την εβδομάδα για 4 εβδομάδες δεν βρέθηκε κάποια αλλαγή στην στοματική και φαρυγγική φάση κατάποσης, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την κλίμακα VFSS για δυσφαγία (Patel, et al., 2020).

Τέλος, τα πιο αμφιλεγόμενα αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί κατά τη θεραπεία με ντοπαμινεργικά φάρμακα. Αναλύσεις ερευνών έδειξαν ότι ενώ τα αποτελέσματα σε μερικές ήταν θετικά, δεν αφορούσαν τόσο τη δυσφαγία αλλά τα άλλα κινητικά προβλήματα του Parkinson, και μάλιστα όταν βρέθηκαν θετικά αποτελέσματα ήταν κυρίως για τα πρώιμα στάδια της ασθένειας. Άλλες έρευνες δεν παρουσίασαν σημαντικώς στατιστικά θετικά αποτελέσματα, ενώ άλλες παρουσίασαν αμφιλεγόμενα (Chang, et al., 2021).

Αν και οι θεραπευτικές στρατηγικές για τη δυσφαγία έχουν μελετηθεί, δεν έχει βρεθεί ακόμη μια σίγουρη κι επαρκής θεραπεία. Σίγουρα χρειάζονται κι άλλες κλινικές μελέτες προκειμένου να βγάλουμε ένα ασφαλές συμπέρασμα. Με τα τρέχοντα δεδομένα, ο εξειδικευμένος ιατρός που θα αναλάβει τη θεραπεία θα πρέπει να λάβει υπόψιν ότι κάθε ασθενής είναι ξεχωριστός, να αναγνωρίσει τα εκάστοτε σημάδια δυσφαγίας, το στάδιό της, τα διατροφικά/ θρεπτικά ελλείμματα και να συμπεριλάβει όλα αυτά στο σχεδιασμό της θεραπείας. Φυσικά σημαντική είναι και η συμμετοχή του ίδιου του ασθενούς στη λήψη αποφάσεων αλλά και σε ολόκληρη τη

διαδικασία, σεβόμενοι και τα προσωπικά του θέλω και φροντίζοντας για τη δική του ενημέρωση πάνω στα προβλήματα που θα προκύψουν από τα κινητικά και μη συμπτώματα του Parkinson.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Blauwendraat, C., Nalls, M. . A. & Singleton , A. B., 2019. The genetic architecture of Parkinson's disease. *the Lancet Neurology*, 19(2), pp. 170-178.
- Cabreira, V. & Massano , J., 2019. Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Medica Portuguesa*, 32(10), pp. 661-670.
- Hayes, M. . T., 2019. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, 132(7), pp. 802-807.
- López-Liria , R. et al., 2020. Treatment of Dysphagia in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Internation Journal of Enivornmental Research and Public Health*, 17(11), p. 4104.
- Luchesi, K. F., Kitamura, S. & Mourão, L. F., 2015. Dysphagia progression and swallowing management in Parkinson's disease: an observational study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, Τόμος 81, pp. 24-30.
- Park, J.-S., Davis, R. L. & Sue , C. . M., 2018. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(5).
- Pfug, C. et al., 2020. Impact of simultaneous subthalamic and nigral stimulation on dysphagia in Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(5), pp. 628-638.
- Shin, W. H., Park, J. H. & Chung , K. C., 2020. The central regulator p62 between ubiquitin proteasome system and autophagy and its role in the mitophagy and Parkinson's disease. *BMB reports*, 53(1), pp. 56-63.
- Balestrino, R. & Schapira, A. H. V., 2020. Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 1(27), pp. 27-42.
- Bloem, B. . R., de ries, N. . M. & Ebersbach, G., 2015. Nonpharmacological Treatments for Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30(11), pp. 1504 -1520.
- Burgos, R. et al., 2017. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*, pp. 1-43.
- Chang, M. C., Park , J.-S., Lee, B. J. & Park , D., 2021. Effectiveness of pharmacologic treatment for dysphagia in Parkinson's disease: a narrative review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neuropathology*, 42(2), pp. 513-519.
- Choudhry, H. & Perlmutter , L. C., 2017. Non-CNS pathogenic origin of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 264(9), pp. 2027-2030.
- Claus, I. et al., 2020. Predictors of Pharyngeal Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), pp. 1727-1735.
- Duyckaerts , C., Clavaguera , F. & Potier , M.-C., 2019. The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 32(2), pp. 266-271.
- Elfil, M. et al., 2020. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease. *Movement disorders*, 35(6), pp. 921-933.
- Ellis, J. M. & Fell, M. . J., 2017. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(18), pp. 4247-4255.
- Fardell, C., 2020. *University of Gothenburg*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/65132>
[Πρόσβαση 22 June 2021].

- Gelders, G., Baekelandt, V. & Van der Perren, A., 2018. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Journal of immunology research*.
- Hirsch, E. C. & Standaert, D. G., 2021. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 36(1), pp. 16-24.
- Howell, R. et al., 2019. Dysphagia in Parkinson's Disease Improves with Augmentation. *Dysphagia*, pp. 862-868.
- Kouli, A., Torsney, K. & Kuan, W., 2018. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. Στο: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane: Codon Publications.
- Kwon, M. & Lee, J.-H., 2019. Oro-Pharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders. *Journal of Movement Disorders*, 12(3), pp. 152-160.
- Lewis, P., 2012. James Parkinson: The Man Behind the Shaking Palsy. *Journal of Parkinson's disease*, Volume 2, pp. 181-7.
- Lew, M., 2007. Overview of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, 12(2), pp. 155 - 160.
- Lucheshi, K. F., de Toledo, I. P. & Mourao, L. F., 2017. Dysphagia in Parkinson's disease : Prevalence, Impact and Management Challenges. *Journal of Otolaryngology*, 6(5).
- Miles, A. et al., 2017. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD®) on swallowing and cough in Parkinson's disease: A pilot study. *Journal of Neurological Studies*, pp. 180-187.
- Nguyen, M. et al., 2019. Synaptic, Mitochondrial, and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Trends in neurosciences*, 42(2), pp. 140-149.
- Page, M. J. et al., 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, Volume 372, p. n71.
- Patel, B. et al., 2020. A comprehensive review of the diagnosis and treatment of Parkinson's disease dysphagia and aspiration. *Expert review of gastroenterology and hepatology*, 14(6), pp. 411-424.
- Schapira, A. H. & Jenner, P., 2011. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26(6), pp. 1049-1055.
- Shulman, J., De Jager, P. & Feany, M., 2011. Parkinson's disease : genetics and pathogenesis.. *Annual review of pathology*, pp. 193-222.
- Simons, J. . A., 2017. Swallowing Dysfunctions in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, Τόμος 134.
- Stefani, A. & Högl, B., 2020. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), pp. 121-128.
- Stegemöller, E., Hibbing, P., Radig, H. & Wingate, J., 2017. Therapeutic singing as an early intervention for swallowing in persons with Parkinson's disease. *Complementary Therapies in Medicine*, Τόμος 31, pp. 127-133.
- Suttrup, I. & Warnecke, T., 2016. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Springer*, pp. 24-32.
- Sveinbjornsdottir, S., 2016. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, pp. 318-324.
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W. & Poewe, W., 2021. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), pp. 385-397.

Trist, B. G., Hare , D. J. & Double , K. L., 2019. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging cell*, 18(6).

Tysnes, O.-B. & Storstein, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, pp. 901-905.

Yang, W. et al., 2020. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S.. *npj Parkinson's Disease*.