



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Μελέτη της ανάπτυξης φαρμακοεπαγόμενων υπερκινησιών
σε πειραματικά μοντέλα νόσου Πάρκισον**

ΜΑΡΑΝΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Μελέτη της ανάπτυξης φαρμακοεπαγόμενων υπερκινησιών
σε πειραματικά μοντέλα νόσου Πάρκισον**

ΜΑΡΑΝΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Μαρανή Σωτήριου: 3-2-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 658^α/7-4-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Μαρσέλος Μάριος-Αθανάσιος, Καθηγητής Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13-4-2009

«Μελέτη της ανάπτυξης φαρμακοεπαγόμενων υπερκινησιών σε πειραματικά μοντέλα νόσου Πάρκινσον»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 798^α/6-6-2017

Καλφακάκου Βασιλική	Καθηγήτρια Φυσιολογίας με έμφαση στην Περιβαλλοντική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Κονιτσιώτης Σπυρίδων	Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Μαρσέλος Μάριος-Αθανάσιος	ομότιμος Καθηγητής Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Βεζυράκη Πατρόνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Γιαννόπουλος Σωτήριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Γαλάνη Βασιλική	Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Πετρικής Πέτρος	Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 9-10-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δάσκαλό μου και επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής, Καθηγητή Νευρολογίας, κ. Κονιτσιώτη Σπυρίδων. Αποτέλεσε για μένα πρότυπο ήθους και αξιοπρέπειας, επιστήμονα, ιατρού, πανεπιστημιακού δασκάλου και ανθρώπου. Η εκπόνηση αυτής της διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την έμπνευση του, την πείρα του και την αστείρευτη ευρηματικότητα του στην αντιμετώπιση των δυσκολιών.

Θα ήθελα, επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής, κ. Μπερή Αλέξανδρο, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να εργαστώ στο εργαστήριο ορθοπαιδικής και μου παραχώρησε ανενδοίαστα τα τεχνικά μέσα για την πραγματοποίηση των πειραμάτων. Ακόμη, ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κ. Μαρσέλο Μάριο, Καθηγητή Φαρμακολογίας, στην κ. Κωνσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και στην κ. Αντωνίου Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας για την παραχώρηση του στερεοτακτικού πλαισίου. Για την παροχή χώρων καθώς και εξοπλισμού του εργαστηρίου τους, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ευαγγέλου Άγγελο, Καθηγητή Φυσιολογίας και την κ. Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας.

Ανεκτίμητη ήταν η βοήθεια των υποψηφίων διδασκάλων και ειδικευόμενων νευρολογίας κ. Τσιρώνη Χρήστου και κ. Σταμάτη Δημήτριου. Η πείρα τους και η γενναιοδωρία στην μετάδοσης της γνώσης υπήρξαν εξαιρετικά σημαντικές για τον χειρισμό των πειραματόζωων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Περιεχόμενα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
Ιστορικά στοιχεία.....	9
A. Η νόσος του Parkinson.....	13
1. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	13
1.1 Επιπολασμός - Επίπτωση.....	13
1.2 Επιδημιολογία της νόσου στην Ελλάδα.....	14
1.3 Φυλή.....	15
1.4 Φύλο.....	15
1.5 Ηλικία έναρξης της νόσου.....	16
1.6 Θνησιμότητα.....	16
2. Παθογένεια.....	18
2.1 Η παθοφυσιολογία της νόσου.....	19
3. Διάγνωση –ΔΔ.....	21
3.1 Κλινική εικόνα.....	21
Η θεωρία του “παγόβουνου”.....	21
3.2 Συμπτώματα.....	21
3.2.1 Κινητικές δυσλειτουργίες.....	22
3.2.2 Μη κινητικές δυσλειτουργίες.....	24
3.3 Πορεία- Πρόγνωση.....	30
3.4 Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση.....	31
4. Απεικονιστικές Μέθοδοι.....	34
Παθολογοανατομία.....	36
5. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	37
6. Levodopa Induced Dyskinesia.....	46
6.1 Παθοφυσιολογία.....	46
6.2 Κλινική εκδήλωση.....	49
6.3 Πρόγνωση.....	51
7. Πειραματικά μοντέλα στη Levodopa Induced Dyskinesia.....	53
7.1 Πειραματικά μοντέλα LID σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου).....	53
7.2 Το 6-OHDA μοντέλο στους επίμυες.....	57

7.3 Το 6-OHDA μοντέλο στους μύες.....	61
7.4 Συμπερασματικά.....	64
8. Καθορισμός των στόχων της μελέτης- Εισαγωγή στο πειραματικό μέρος.....	65
B. Πειραματικό Μέρος	67
1. Πειραματικό μοντέλο	67
2. Χορήγηση 6-Hydroxydopamine.....	68
3. Τοποθέτηση κάνουλας στα βασικά γάγγλια.....	69
4. Επαγωγή της δυσκινησίας και ενδοεγκεφαλικές εγχύσεις.....	70
5. Εκτίμηση συμπεριφοράς των ζώων.....	71
6. Ιστολογική μελέτη.....	73
7. Φάρμακα που χορηγήθηκαν	74
8. Στατιστικά	75
9. Αποτελέσματα	76
Γ. Συζήτηση.....	83
1. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων.....	83
2. Κλινικές προεκτάσεις - προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της LID και άλλων κινητικών επιπλοκών της θεραπείας - ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	88
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	99
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	101
ABSTRACT.....	103
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 1 J. Parkinson: Ο ιατρός που έθεσε το θεμέλιο λίθο στην ταυτοποίηση της ομώνυμης νόσου 10
- Εικόνα 2 Δοκίμιο στην Τρομάδη Παράλυση (James Parkinson) 10
- Εικόνα 3 Αριστερά: Τομή μεσεγκεφάλου, που δείχνει την απώλεια των χρωματισμένων κυττάρων της μέλαινας ουσίας στη νόσο του Parkinson. Δεξιά: Τομή μεσεγκεφάλου που δείχνει τη φυσιολογική μέλαινα ουσία. (από: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio201/parkn/jcadis51.htm>) 20
- Εικόνα 4 Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων ανάπτυξης της LID. (Προσαρμ. από Encarnasion & Hauser, EurNeurol, 2008) 47
- Εικόνα 5 Λειτουργική Ανατομία των Βασικών Γαγγλίων, Α) Φυσιολογικός ενήλικας, Β) Ασθενής με Νόσο Πάρκινσον, Γ) Ασθενής με Νόσο Πάρκινσον και Υπερκινησίες 69
- Εικόνα 6 Ιστολογική χαρτογράφηση των σημείων έγχυσης Α) στο κερκοφόρο κέλυφος Β) στη μέλαινα ουσία και Γ) στον υποθαλαμικό πυρήνα. 70
- Εικόνα 7 Limb AIMS Ακούσιες κινήσεις των άκρων (Kathy Steece-Collier, Ph.D.) 71
- Εικόνα 8 Επίδραση των ανταγωνιστών των γλουταμινικών υποδοχέων στη συνολική εικόνα των AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση τους σε διαφορετικές περιοχές. Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ανταγωνιστή των γλουταμινικών υποδοχέων (i.c.). Οι τιμές για τη συνολική AIM εκφράζονται ως ο μέσος (\pm S.E.M.). *Pb0.05. 78
- Εικόνα 9 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση του Ro 25-6981 στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με Ro 25-6981 (i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). *Pb0.05. CPu: caudate-putamen, SNr: substantia nigra zona reticulata. STN: subthalamic nucleus. 79

Εικόνα 10 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση του NBQX στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με NBQX(i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). *Pb0.05.80

Εικόνα 11 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση της MTEP στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με MTEP (i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). *Pb0.05.81

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ach: Ακετυλοχολίνη

ΑΡΟ: Απομορφίνη

CN: Κερκοφόρος Πυρήνας

COMT: κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράση

DA: Ντοπαμίνη

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

Glu: Γλουταμικό οξύ

GP: Ωχρά Σφαίρα

ΜΑΟ: μονοαμινοξειδάση

MFB: Μέσο τελεγκεφαλικό δεμάτιο

PU: Κέλυφος

SAL: Φυσιολογικός Ορός

SNc: Μέλαινα Ουσία, Συμπαγής ζώνη

SNr: Μέλαινα Ουσία, Δικτυωτή ζώνη

STN: Υποθαλάμιος πυρήνας

VL: Πλάγιος Κοιλιακός πυρήνας του Θαλάμου

5-HT: 5- υδροξυτρυπταμίνη

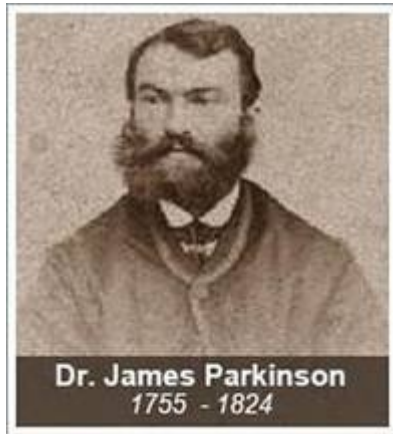
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Parkinson είναι μια προοδευτική, νευροεκφυλιστική ασθένεια του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από μέσο όρο έναρξης τα 55 έως 60 έτη. Η σχετικά μικρή ηλικία έναρξης της έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζονται από τα συμπτώματα της άτομα που βρίσκονται ακόμη στην παραγωγική περίοδο της ζωής τους. Κατατάσσεται δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική νόσος, μετά τη νόσο Alzheimer και αποτελεί την πιο συχνή μορφή παρκινσονισμού. Ο επιπολασμός τη νόσου υπολογίζεται περίπου στους 2 με 3 ασθενείς στα 1000 άτομα. Η συχνότητα της νόσου αυξάνει με την πάροδο του χρόνου και έτσι σε ηλικίες άνω των 65 ετών εμφανίζεται στο 1% περίπου του πληθυσμού.

Στο μέλλον, η αύξηση του μέσου όρου ζωής εκτιμάται ότι θα επιβαρύνει σημαντικά τον πληθυσμό όσον αφορά τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα γενικότερα, και την νόσο Parkinson ειδικότερα.

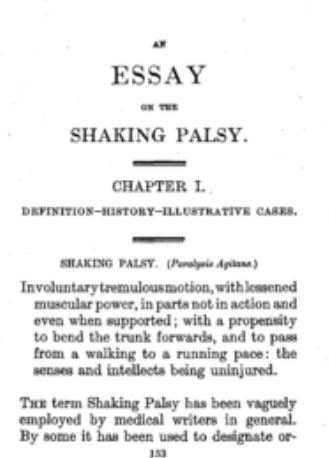
Ιστορικά στοιχεία

Οι διαταραχές που παρατηρούνται στην κίνηση των ασθενών έχουν περιγραφεί σε ιστορικά γραπτά κείμενα, ιατρικού ή μη περιεχομένου. Η περιγραφή των συμπτωμάτων και οι πρώτες απόπειρες αιτιολογικής ερμηνείας αντανακλούν τις πεποιθήσεις και της προκαταλήψεις της εκάστοτε εποχής. Ο James Parkinson δημοσίευσε το 1817 την περίφημη αναφορά του που αποτέλεσε σταθμό στην ιστορία διερεύνησης της νόσου. Το άρθρο του έφερε τον τίτλο «Ένα άρθρο πάνω στην τρομώδη παράλυση» (An Essay on the Shaking Palsy) περιγράφοντας τα γνωστά σήμερα συμπτώματα της νόσου που φέρει πλέον το όνομα του. Αρκετοί ερευνητές είχαν προηγηθεί περιγράφοντας διάφορες παραμέτρους κινητικής δυσλειτουργίας, αλλά ήταν η πρώτη απόπειρα ομαδοποίησης όλων των συμπτωμάτων και η απόδοση τους σε μια ενιαία παθολογία.



Εικόνα 1 J. Parkinson: Ο ιατρός που έθεσε το θεμέλιο λίθο στην ταυτοποίηση της ομώνυμης νόσου

Η αναφορά του Parkinson εκτεινόταν σε 60 σελίδες, που διακρίνονταν σε 5 κεφάλαια (Parkinson J, 1817). Σε αυτά περιέγραψε τα συμπτώματα, τη διαφορική διάγνωση, την πιθανή αιτία εμφάνισης, πιθανούς τρόπους συμπτωματικής αντιμετώπισης και προοπτικές για μελλοντική μελέτη. Ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί η εξαιρετικά ακριβής ανάλυση του Parkinson καθώς και το γεγονός ότι η κλινική περιγραφή που έκανε βασίστηκε στην παρατήρηση της κίνησης μόλις 6 ηλικιωμένων ανδρών σε δρόμους του Λονδίνου (Jankovic J et al, 1999).



Εικόνα 2 Δοκίμιο στην Τρομώδη Παράλυση (James Parkinson)

Η συμπτωματολογία της νόσου χαρακτηρίζεται κατά βάση από την επίπτωση στην κίνηση, και πιο συγκεκριμένα από τον χαρακτηριστικό «τρόμο» ηρεμίας, την απουσία αυθόρμητης κινητικότητας και τη βραδύτητα κατά τις εκούσιες κινήσεις, τη δυσκαμψία, δηλαδή την αίσθηση αντίστασης κατά την παθητική κίνηση των μελών του ασθενούς, στη διάρκεια κλινικής εξέτασης και τις διαταραχές στάσης και βάδισης. Ο ίδιος ο ασθενής αισθάνεται αυτή την δυσκαμψία σαν «μάγκωμα».

Χαρακτηριστική είναι η κυρτή τάση του κορμού και η τάση των ασθενών να κάνουν μικρά βήματα. Αυτή η κλινική σημειολογία είναι που οδηγεί στη διάγνωση της νόσου. Πέρα από τα κινητικά συμπτώματα οι ασθενείς παρουσιάζουν και μια σειρά από μη κινητικές δυσλειτουργίες όπως είναι οι διαταραχές της όσφρησης και του ύπνου, δυσκοιλιότητα και λοιπές διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρουσιάζεται κατάθλιψη και σε μεγαλύτερη ηλικία έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

Ο Γάλλος νευρολόγος Charcot, το 1880, προχώρησε σε μια πιο ολοκληρωμένη περιγραφή της κλινικής εικόνας της νόσου προσθέτοντας τη δυσκαμψία στη λίστα των συμπτωμάτων και διαχωρίζοντάς τη από τη βραδυκινησία. Ο Charcot μάλιστα ήταν αυτός που απέδωσε φόρο τιμής στον James Parkinson (Charcot JM 1861, 1879, 1881, Louis E, 1997). Η περιγραφή της κλινικής εικόνας της νόσου από τον Parkinson ήταν τόσο λεπτομερής και ακριβής που παραμένει εύστοχη ακόμη και 200 χρόνια μετά.

Χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια για να διευκρινισθούν τα παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου. Τη δεκαετία του 1910 επετράπη η παρατήρηση εγκεφάλων ασθενών και διαπιστώθηκε η απώλεια των νευρικών κυττάρων στη μέλαινα ουσία καθώς και η παρουσία των σωματίων Lewy. Ο Friedrich Heinrich Lewy ήταν ο πρώτος που περιέγραψε αυτά τα έγκλειστα σωματία σε άτομα που είχαν εκδηλώσει παρκινσονισμό, αλλά κατάφερε να το επιβεβαιώσει σε λίγες μόλις περιπτώσεις. Το 1919 ο Tretiakoff πέτυχε να αποδείξει την καταστροφή των μελανινοφόρων κυττάρων της μέλαινας ουσίας αλλά και την παρουσία σωματίων σε ασθενείς με Parkinson. Τα σωματία αυτά ονομάστηκαν σωματία του Lewy, προς τιμή του ερευνητή που πρώτος τα περιέγραψε (Lees A et al; 2008; Holdorff B., 2002; Mizuno Y., και συν., 2008).

Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 ιδιαίτερα σημαντική ήταν η αποσαφήνιση του ρόλου που διαδραματίζει η ντοπαμίνη στην παθογένεια της νόσου. Στην ανακάλυψη αυτή συνεισέφερε ο Carlsson και η ερευνητική του ομάδα και αυτό έγινε η αιτία να ανοίξει ο δρόμος για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου (Carlsson A., 1959; Fahn S., 2008). Ωστόσο η εισαγωγή της λεβοντόπα στη θεραπεία της νόσου έγινε μόλις το 1967 από τον Κοτζιά και τους συνεργάτες του (Cotzias GC., και συν., 1967;1969). Δύο αιώνες μετά την πρώτη περιγραφή της νόσου από τον James Parkinson η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη και ως εκ τούτου η θεραπεία περιορίζεται σε συμπτωματική αντιμετώπιση.

A. Η νόσος του Parkinson

1. Επιδημιολογικά στοιχεία

1.1 Επιπολασμός - Επίπτωση

Ο όρος επιπολασμός αφορά το συνολικό αριθμό περιπτώσεων μιας νόσου (νέες και παλιές) σε ένα πληθυσμό, ενώ η επίπτωση αναφέρεται μόνο στα νέα κρούσματα της νόσου που καταγράφονται σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (συνήθως έτος).

Ενάμιση σχεδόν αιώνα μετά την πρώτη περιγραφή του James Parkinson, άρχισαν να έρχονται στο φως επιδημιολογικές μελέτες που αφορούσαν την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου. Η επιδημιολογική μελέτη της εν λόγω πάθησης παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Αυτό κυρίως αφορά τη διασφάλιση της σωστής διάγνωσης των συμπεριλαμβανομένων ασθενών ως απαραίτητη προϋπόθεση για την διενέργεια μιας εμπειστατωμένης μελέτης. Έως σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί κάποιος βιοδείκτης που θα εξασφάλιζε την παραπάνω προϋπόθεση, ως εκ τούτου η διάγνωση βασίζεται μόνο στην κλινική εικόνα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλές μελέτες λανθασμένα να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με ιδιοπαθή τρόμο ή κάποιον άλλο τύπο παρκινσονισμού ή και αντίστροφα, πολλοί παρκινσονικοί ασθενείς να αποκλείονται λόγω εσφαλμένου χαρακτηρισμού τους ως περιστατικά κατάθλιψης ή φυσιολογικού γήρατος.

Έως τώρα έχουν καθιερωθεί δύο μέθοδοι προσδιορισμού του επιπολασμού της νόσου. Η μία βασίζεται στη συγκέντρωση στοιχείων των ασθενών με Parkinson που έχουν καταχωρηθεί στον υπό μελέτη πληθυσμό. Τα αρχεία προέρχονται από νοσοκομεία, ιατρεία, φαρμακεία και λοιπούς φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας. Οι μελέτες που βασίζονται σε αυτή τη μέθοδο καλούνται community based studies και η αξιοπιστία τους εξαρτάται από τη σωστή καταχώρηση των παρκινσονικών ασθενών.

Σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι οι νέοι ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή δεν καταγράφονται.

Το κενό αυτό προσπαθεί να καλύψει η δεύτερη μέθοδος που αποσκοπεί στην ανίχνευση όλων των ασθενών σε ένα μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού. Οι μελέτες αυτές διενεργούνται από πόρτα σε πόρτα σε μια οριοθετημένη περιοχή και είναι γνωστές ως door to door surveys.

Τα παραπάνω εξηγούν εν μέρει γιατί παρατηρούμε έντονες διαφορές στον επιπολασμό και την επίπτωση της νόσου ανάμεσα στις μελέτες που γίνονται σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι κυριότερες αιτίες των διαφοροποιήσεων αυτών, πέρα από την ακολουθούμενη μεθοδολογία κάθε μελέτης, είναι η χρήση συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων για τη διάγνωση και επιβεβαίωση της νόσου και το είδος της μελέτης. Ιδιαίτερη σημασία έχει η πρόσβαση των ερευνητών στα ιατρικά αρχεία, η οργάνωση των ιατρικών υπηρεσιών και το κατά πόσο ο ασθενής έχει πρόσβαση σε εξειδικευμένη ιατρική φροντίδα. Οι προαναφερθέντες παράγοντες αντανακλούν τις πολιτισμικές, γεωγραφικές και εθνολογικές διαφορές ανά τον κόσμο (De Lau L.& Breteler M.,2006; Abbot R.,και συν., 2003).

Η νόσος του Parkinson είναι δεύτερη στη λίστα των πιο συχνών νευροεκφυλιστικών νόσων στον άνθρωπο, με πρώτη τη νόσο Alzheimer. Το 2005 οι ασθενείς με Parkinson στις πέντε μεγαλύτερες χώρες της Δυτικής Ευρώπης (Γερμανία, Γαλλία, Αγγλία, Ιταλία, Ισπανία) και στα δέκα πολυπληθέστερα κράτη σε παγκόσμιο επίπεδο (Κίνα, ΗΠΑ, Ινδία, Βραζιλία, Πακιστάν, Ρωσία, Μπαγκλαντές, Νιγηρία, Ιαπωνία, Ινδονησία) απαριθμούσαν περίπου 4,1 με 4,6 εκατομμύρια. Η πρόβλεψη για την επόμενη δεκαετία ανέφερε διπλασιασμό του πάσχοντος πληθυσμού, έως και τα 9,3 εκατομμύρια (Dorsey E.R.,και συν.,2007). Οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες κατατάσσουν τον επιπολασμό της νόσου από 31/100.000 έως και 12.500/100.000. Γενικά για το σύνολο του πληθυσμού μπορεί να υπολογιστεί μεταξύ 100-200/100.000 άτομα. Η επίπτωση της νόσου εμφανίζει μια διακύμανση από 4,6 έως και 346/100.000 ανά έτος.

1.2 Επιδημιολογία της νόσου στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επίσημα στατιστικά στοιχεία για τον επιπολασμό και την επίπτωση της νόσου του Parkinson. Για το 2005, σύμφωνα με αρχεία της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, καταγράφονται 1368 ασθενείς με νόσο του Parkinson, σε σύνολο 186.908 νοσηλευομένων με συμπτώματα νευρικών παθήσεων και παθήσεων των αισθητηρίων οργάνων. Η αναλογία ανδρών-γυναικών (Α/Γ) ήταν 300/247 για την ηλικιακή κλάση 70-79, 148/181 για την ηλικιακή κλάση 80-89 και 16/25 για την ηλικιακή κλάση 90-99. Για τις ηλικίες κάτω των 70 ετών δεν υπάρχουν καταγραφές (Πηγή Γ.Γ ΕΣΥΕ).

1.3 Φυλή

Οι μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση της νόσου με την εθνικότητα/φυλή είναι περιορισμένες. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες επιπολασμού της νόσου έδειξαν μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε Ευρώπη και Β. Αμερική, ενώ σε Ιαπωνία, Κίνα και Αφρική τα επίπεδα καταγράφονται ως ιδιαίτερα χαμηλά. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην ερμηνεία του μεγαλύτερου κινδύνου ανάπτυξης στη λευκή φυλή (Ισπανόφωνους/ Λατίνους και μη) και μικρότερου στις υπόλοιπες φυλές (μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σε Ασιάτες και ακόμη μικρότερη στη μαύρη φυλή) (Van Den Eeden SK., και συν., 2003). Πιο πρόσφατες μελέτες όμως εμφανίζουν συγκρουόμενα αποτελέσματα, καθώς κατέγραψαν παρόμοια συχνότητα επιπολασμού της νόσου στην Ασία και στις χώρες του δυτικού κόσμου (Seo WK., και συν., 2007; Tan LC., και συν., 2007). Η ύπαρξη ή όχι διαφοράς της συχνότητας της νόσου μεταξύ της λευκής και της μαύρης φυλής εγείρει ακόμη πολλές συζητήσεις.

Μια μελέτη του 1985 καταδεικνύει χαμηλό επιπολασμό στους μαύρους κατοίκους της Αφρικής, ενώ για τους μαύρους κατοίκους των ΗΠΑ τα ποσοστά ήταν παρόμοια με αυτά των ασθενών της λευκής φυλής. Έρευνες της επόμενης τριετίας αναφέρουν χαμηλά ποσοστά θανάτου λόγω της νόσου σε άτομα της μαύρης φυλής. Επιπλέον αποτελέσματα μελετών ενισχύουν την άποψη του χαμηλότερου επιπολασμού και επίπτωσης της νόσου στη μαύρη φυλή το οποίο αποδίδεται μάλλον σε διαφορές στην επιβίωση και την επίδραση περιβαλλοντικών ή κληρονομικών παραγόντων (Schoenberg BS., και συν., 1988; Okubadejo NU., και συν., 2006).

1.4 Φύλο

Πολυάριθμες μελέτες συσχετίζουν τη συχνότητα της νόσου με το φύλο. Το γενικό συμπέρασμα από διάφορες μελέτες είναι ότι η νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες και παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της 1,5 φορές μεγαλύτερο στον ανδρικό πληθυσμό από ότι στον γυναικείο. Η αναλογία ανδρών-γυναικών όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει από 1,02 έως 3,7. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που εμφανίζουν παρόμοια ποσοστά εμφάνισης και στα δύο φύλα.

Η προστασία που φαίνεται να παρέχεται στο γυναικείο φύλο όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου ίσως να οφείλεται στην νευροπροστατευτική δράση που έχουν τα ενδογενή οιστρογόνα. Άλλα πιθανά αίτια είναι η μεγαλύτερη έκθεση των ανδρών

σε επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς και επαγγελματικούς παράγοντες ή ίσως και κάποια φυλοσύνδετη γενετική προδιάθεση.

Η μετανάλυση που έγινε στα αποτελέσματα 17 επιδημιολογικών μελετών έδειξε ότι η αναλογία ανδρών- γυναικών όσον αφορά την επίπτωση της νόσου ήταν 1,46 αλλά συγχρόνως καταγράφηκε έντονη διαφοροποίηση όσον αφορά την επίπτωση σε διάφορες εθνικότητες. Οι 14 έρευνες αφορούσαν πληθυσμούς ευρωπαϊκών χωρών όπου αναλογία ανδρών- γυναικών ήταν 1,58, οι δύο κατέδειξαν αναλογία ανδρών- γυναικών μικρότερη από τη μονάδα ενώ μόνο σε μία που αφορούσε την κατανομή φύλου σε ασιατικό πληθυσμό η αναλογία ήταν σχεδόν ίση (Taylor KS., και συν., 2007).

1.5 Ηλικία έναρξης της νόσου

Η αυξημένη ηλικία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους επιβαρυντικούς παράγοντες εμφάνισης της νόσου του Parkinson. Η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζεται ως νόσος της μέσης ηλικίας καθώς εμφανίζεται μετά τα 50 έτη και χαρακτηρίζεται από μέση ηλικία εμφάνισης της τα μέσα της 6^{ης} δεκαετίας ζωής.

Ο νεανικός παρκινσονισμός, με ηλικία έναρξης μικρότερη των 40 ετών, κυμαίνεται μεταξύ 4 έως και 10% του συνόλου των ασθενών. Ο επιπολασμός του νεανικού παρκινσονισμού στην Ευρώπη αποκάλυψε ότι για τις ηλικίες <40 ετών, το ποσοστό κυμαίνεται από 0,6 έως 4,7/100.000 άτομα.

Ο ακριβής χρόνος έναρξης της νόσου είναι δύσκολο να διευκρινιστεί καθώς η καταγραφή της έναρξης γίνεται όταν τα πρώτα συμπτώματα έχουν γίνει έκδηλα και ο ασθενής αναζητά ιατρική βοήθεια. Η παθοφυσιολογική διεργασία ωστόσο, είναι κάτι που έχει ξεκινήσει αρκετό καιρό πριν την εκδήλωση των κινητικών δυσλειτουργιών.

1.6 Θνησιμότητα

Η θνησιμότητα στους ασθενείς με Parkinson παρουσιάζεται κατά 1,5 έως 2,7 φορές αυξημένη σε σχέση με την αντίστοιχη θνησιμότητα στον πληθυσμό χωρίς τη νόσο. Αυτό επιβεβαιώνεται από ανεξάρτητες παγκόσμιες μελέτες σε Αμερική, Ευρώπη και Αυστραλία, ανεξάρτητα από τη μεθοδολογία της έρευνας (Morens DM., και συν., 1996; Luis ED., και συν., 1997; Hely MA., και συν., 1999; Berger K., και συν., 2000; Morgante L., και συν., 2000; Elbaz E., και συν., 2003; Guttman M 2001; Fall PA., και συν., 2003; Herlofson K., και συν., 2004; Hughes TA., και συν., 2004; De Lau LM., και συν., 2005).

Οι ασθενείς με τη νόσο του Parkinson εμφανίζουν μικρότερη επιβίωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με μέσο όρο επιβίωσης τα 10 με 15 χρόνια από την εμφάνιση της ασθένειας. Παρόλο που η ίδια η νόσος δεν θεωρείται θανατηφόρος, οι σοβαρές κινητικές δυσλειτουργίες που προκαλεί και η ανάπτυξη άνοιας στο 30% των ασθενών, συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα. Έτσι, στους παρκινσονικούς ασθενείς καταγράφονται πιο συχνά περιστατικά καταγμάτων και κακώσεων λόγω πτώσεων εξαιτίας της κινητικής δυσλειτουργίας, λοιμώξεις αναπνευστικού, λοιμώξεις ουροποιητικού και πνευμονικές εμβολές που έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και αύξηση της θνησιμότητας συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Alves G., και συν.,2008; Weintraub MD.,και συν., 2008; Chaudhuri KR,και συν., 2006).

2. Παθογένεια

Η συσχέτιση των βασικών γαγγλίων με κινητικές λειτουργίες είναι μια κλασσική θεώρηση που είχε επικρατήσει για πολλά χρόνια. Τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, ολοκλήρωση και διαντίδραση ψυχοκινητικών συμπεριφορών που περιλαμβάνουν τις κινητικές λειτουργίες, τη μνήμη, τους μηχανισμούς προσοχής και τις διεργασίες ανταμοιβής. Όταν διαταράσσεται η βασική τους λειτουργία έχουμε εμφάνιση μη φυσιολογικής κινησιολογίας, ψυχιατρικών συμπτωμάτων και γνωστική έκπτωση της οποίας ο βαθμός βαρύτητας ποικίλλει (Schulz JB., και συν., 2004).

Τα βασικά γάγγλια στην πραγματικότητα συνιστούν μεγάλες υποφλοιώδεις μάζες και περιλαμβάνουν τον κερκοφόρο πυρήνα, τον επικλινή πυρήνα του διαφανούς φράγματος, την ωχρά σφαίρα και το κέλυφος. Η ωχρά σφαίρα και το κέλυφος αποτελούν τον φακοειδή πυρήνα. Ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος συνιστούν το νεοραβδωτό σώμα, ενώ η ωχρά σφαίρα ονομάζεται παλαιοραβδωτό σώμα.

Πλέον χρησιμοποιείται ο όρος κοιλιακό ραβδωτό σώμα για να περιγράψει τα τμήματα των βασικών γαγγλίων που εντοπίζονται πιο κοντά στο μεταιχμιακό σύστημα και εμπλέκονται σε γνωστικές και συμπεριφορικές λειτουργίες.

Το κοιλιακό ραβδωτό σώμα περιλαμβάνει τον επικλινή πυρήνα και την κοιλιακή καλυπτική περιοχή. Κάποιοι επιστήμονες κατατάσσουν και την αμυγδαλή στο σχηματισμό των βασικών γαγγλίων καθώς έχει κοινή εμβρυολογική προέλευση και διατηρεί σημαντική θέση ανάμεσα στα βασικά γάγγλια και το μεταιχμιακό σύστημα.

Το νεοραβδωτό σώμα αποτελείται από προσαγωγές συνδέσεις του φλοιού, τη μέλαινα ουσία και την πλάγια αμυγδαλή. Υπάρχει η πεποίθηση της ύπαρξης παράλληλων κυκλωμάτων που συνδέουν τις φλοιϊκές συνειρμικές περιοχές μεταξύ τους, μέσω των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Υποστηρίζεται η ύπαρξη δύο βασικών κυκλωμάτων, ενός κινητικού που διέρχεται από το κέλυφος, και ενός σύνθετου, συνειρμικού, που διαμεσολαβείται από τον κερκοφόρο πυρήνα.

Η διερεύνηση της σύνδεσης μεταξύ των βασικών γαγγλίων και του προμετωπιαίου φλοιού αποκαλύπτει τα εξής:

α. πολλές περιοχές στον προμετωπιαίο φλοιό αποτελούν στόχους απαγωγών ώσεων και ερεθισμάτων από τα βασικά γάγγλια. Οι περιοχές αυτές εμπλέκονται σε υψηλής τάξης γνωστικές λειτουργίες, όπως αυτές που αφορούν παραμέτρους της εργαζόμενης μνήμης (working memory).

β. Οι απαγωγοί δίαυλοι των βασικών γαγγλίων που σχετίζονται με κινητικές περιοχές είναι τοπογραφικά διακριτοί από αυτούς που προβάλλουν σε περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και εμπλέκονται σε γνωστικές λειτουργίες.

Η τοπογραφική αυτή οργάνωση επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη δυσλειτουργία διαφορετικών περιοχών στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων, καθώς κάθε περίπτωση οδηγεί σε διαφορετικά πρότυπα συμπτωματολογίας. Πιο πιθανό θεωρείται ότι τα κινητικά, γνωστικά και κινητηριακά συστήματα διαντιδρούν στο κέλυφος και τον κερκοφόρο πυρήνα, αν και παρατηρούνται ευρείες λειτουργικές υποδιαίρεσεις εντός αυτών των δομών.

Συνοψίζοντας, μπορεί κάποιος να ισχυριστεί με ασφάλεια ότι τα βασικά γάγγλια σχετίζονται με κύριες λειτουργίες όπως είναι η κινητική μάθηση, ο συγχρονισμός των κινήσεων, η προσοχή, η ενεργός μνήμη, η διαδικαστική μνήμη, η άδηλη μάθηση και οι διεργασίες ανταμοιβής.

2.1 Η παθοφυσιολογία της νόσου

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα ασθενών με νόσο του Parkinson υποδεικνύουν ότι η νόσος αποδίδεται στην απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ντοπαμινεργικής ανεπάρκειας στο ραβδωτό σώμα.

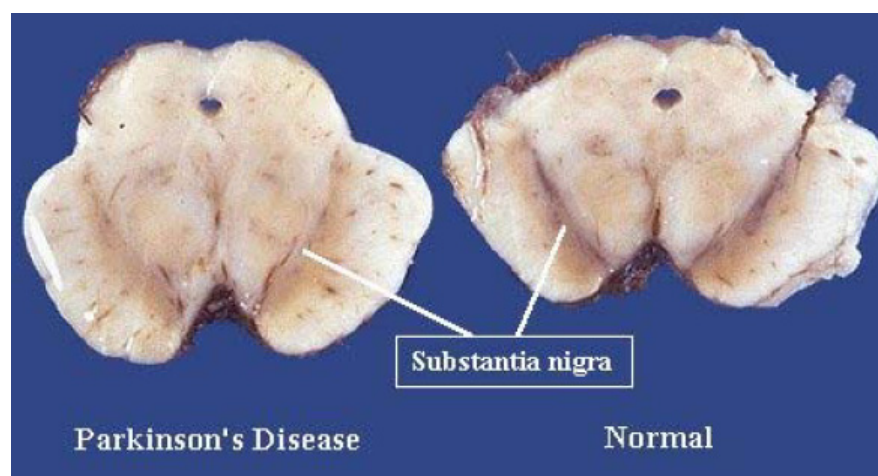
Η μέλαινα ουσία διακρίνεται σε δύο μοίρες, τη συμπαγή και τη δικτυωτή. Η συμπαγής μοίρα χαρακτηρίζεται από μεγάλα κεχρωσμένα κύτταρα, πλούσια σε ντοπαμίνη. Η μελαινораβδωτή οδός είναι αυτή που συνδέει το ραβδωτό σώμα με τη μέλαινα ουσία. Πιο συγκεκριμένα, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες του πλαγίου τμήματος της συμπαγούς μοίρας προβάλλουν κυρίως στο κέλυφος, ενώ αυτοί της μεσαίας μοίρας κατευθύνονται στον κερκοφόρο πυρήνα. Οι μελαινораβδωτοί νευρώνες έχοντας συγκεκριμένη συχνότητα απελευθέρωσης ντοπαμίνης, την μεταβιβάζουν προς το ραβδωτό σώμα.

Αντίστοιχα εντοπίζονται ραβδομέλαινες συνδέσεις, οργανωμένες σε αμοιβαία συσχέτιση με τις μελινοραβδωτές. Η πλειονότητα αυτών των συνδέσεων βέβαια προβάλλει μη ντοπαμινεργικούς νευρώνες της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας. Η κινητική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται κατά τη νόσο οφείλεται πρωταρχικά στην απώλεια της ντοπαμίνης κυρίως από την περιοχή του κελύφους.

Η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων αυξάνει φυσιολογικά με την πάροδο των ετών και υπολογίζεται σε ένα ποσοστό 5-8% ανά δεκαετία. Στις περιπτώσεις εμφάνισης της νόσου του Parkinson η απώλεια αυτή είναι πολύ πιο έντονη και όταν φτάσει από 50%-80% περίπου, παρατηρείται η εκδήλωση των συμπτωμάτων (Paulson HL & Stern MP, 2004; Przedborski S.,2005).

Ακόμη και σε περιπτώσεις μερικής απώλειας, οι εναπομείναντες ντοπαμινεργικοί νευρώνες προσπαθούν να αναπληρώσουν το κενό. Η προσπάθεια αυτή επάγει έντονο οξειδωτικό stress που με τη σειρά του οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων (Forno LS.,1996; Beyer K.,και συν.,2009).

Αυτή η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας που προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του υποθαλάμιου πυρήνα και του εσωτερικού τμήματος της ωχράς σφαίρας. Η αυξημένη αυτή δραστηριότητα σε συνδυασμό με την ελάττωση της ντοπαμίνης στο κέλυφος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των επιπτώσεων της νόσου στην κίνηση (Wolters E., 2006).



Εικόνα 3 Αριστερά: Τομή μεσεγκεφάλου, που δείχνει την απώλεια των χρωματισμένων κυττάρων της μέλαινας ουσίας στη νόσο του Parkinson. Δεξιά: Τομή μεσεγκεφάλου που δείχνει τη φυσιολογική μέλαινα ουσία. (από: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio201/parkn/jcadis51.htm>)

3. Διάγνωση –ΔΔ

3.1 Κλινική εικόνα

Η νόσος του Parkinson κατατάσσεται στις κινητικές διαταραχές. Τα συμπτώματα της νόσου Parkinson διακρίνονται σε κινητικά που θεωρούνται και τα κυρίαρχα συμπτώματα της νόσου, και σε μη κινητικής φύσης, που μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων (Wolters E, 2008).

Η θεωρία του “παγόβουνου”

Η νόσος του Parkinson στη σύγχρονη Ιατρική παρομοιάζεται με ένα παγόβουνο του οποίου το ορατό τμήμα συνιστά η κλασική τετράδα του κλινικού ορισμού. Το αόρατο τμήμα, και κατά πολλούς επιστήμονες το σημαντικότερο, περιλαμβάνει:

Δευτερεύουσες κινητικές εκδηλώσεις (καμπτοκορμία, δυστονία, ελαττωμένη αιώρηση άνω άκρων κατά τη βάδιση, υποφωνία, υπομιμία, μικρογραφία, δυσκαταποσία, σιελόρροια).

Απλές κινητικές εκδηλώσεις όπως είναι οι διαταραχές στην ένδυση, στη σίτιση και στην τέλεση των βασικών δραστηριοτήτων ατομικής υγιεινής.

Μη κινητικές εκδηλώσεις (υποσμία, διαταραχές ύπνου, κόπωση, αίσθημα πόνου, δυσαυτονομία, κατάθλιψη, άγχος, εκδήλωση απάθειας, εκτελεστικές δυσλειτουργίες, άνοια και ψύχωση).

3.2 Συμπτώματα

Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson περιλαμβάνουν τον τρόπο ηρεμίας, τη βραδυκινησία, τη δυσκαμψία, τις διαταραχές ισορροπίας με απώλεια των διορθωτικών αντανακλαστικών θέσης-στάσης, την καμπτική στάση του κορμού και τα επεισόδια παγώματος freezing.

3.2.1 Κινητικές δυσλειτουργίες

Τρόμος ηρεμίας

Αποτελεί το πιο εμφανές σύμπτωμα της νόσου του Parkinson. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί εκδηλώνοντας ως πρώτο σύμπτωμα τον τρόμο. Ο τρόμος επιδεινώνεται σε συνθήκες έντονης συναισθηματικής φόρτισης, κόπωσης, κρύου καιρού και κατά την ενεργητική κίνηση του άλλου άκρου και εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο τρόμος αποτελεί συνήθως το πρώτο σύμπτωμα στο 50%-70% των ασθενών (Snyder & Adler 2007, Hobson et al. 2003). Αρχικά ο τρόμος είναι διαλείπων και κάνει την εμφάνιση του σε συνθήκες ηρεμίας, γι αυτό χαρακτηρίζεται ως τρόμος ηρεμίας. Ο ιδιοπαθής τρόμος από την άλλη εμφανίζεται συνήθως κατά τη στάση και την κίνηση. Η συχνότητα του τρόμου κυμαίνεται περίπου στα 3,5-5 Hz, και σε περιπτώσεις νεανικού παρκινσονισμού μπορεί να φτάσει έως και τα 7Hz (Siderowf 2001, Klockgether 2004).

Ο τρόμος συνήθως ξεκινάει από το ένα άνω άκρο ως ρυθμική αντιθετική κίνηση του αντίχειρα. Μοιάζει σαν να μετράει κέρματα ή μπορεί να πρόκειται για ρυθμική κίνηση όλου του χεριού ή κάποιων δακτύλων. Με την πάροδο του χρόνου ο τρόμος εκτείνεται στο σύστοιχο κάτω άκρο και σταδιακά φτάνει στην άλλη πλευρά. Δεν είναι σπάνια η συνύπαρξη τρόμου θέσης. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως σε προχωρημένα στάδια παρόλο που ο τρόμος είναι αμφοτερόπλευρος, συχνά παρατηρείται ασυμμετρία ανάμεσα στις δύο πλευρές.

Σε προχωρημένες περιπτώσεις ο τρόμος στα άκρα μπορεί να συνοδεύεται από συνοδό τρόπο στα χείλη ή τη γνάθο (Paulson & Stern, 2004).

Βραδυκινησία

Η βραδυκινησία αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου του Parkinson και εκδηλώνεται με επιβράδυνση στην έναρξη και τέλεση των εκούσιων κινήσεων. Προοδευτικά ελαττώνεται η ταχύτητα και το εύρος των επαναλαμβανόμενων κινήσεων, ο ασθενής αντιμετωπίζει δυσκολία στην επιτέλεση ταυτόχρονων ή κατά αλληλουχία κινήσεων και χάνει τη δυνατότητα της εκτέλεσης συνεργικών κινήσεων.

Στη βιβλιογραφία συναντώνται συχνά οι όροι υποκινησία και ακινησία. Ως υποκινησία χαρακτηρίζεται η ελάττωση του εύρους της κίνησης, ενώ ως ακινησία η πλήρης απουσία κίνησης (Klockgether 2004; Guttman et al 2003, Fahn 2003, Paulson & Stern 2004). Ένας παρκινσονικός ασθενής κινείται αργά, η κίνηση του δεν έχει

εύρος και πολυπλοκότητα, η έναρξη της γίνεται με δυσκολία και η συνέχεια της χαρακτηρίζεται από διακοπές. Αυτό έχει συχνά ως αποτέλεσμα την κόπωση του ασθενούς. Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολίες ακόμη και στο να προγραμματίσουν μια εκούσια κίνηση και όχι μόνο στο να την εκτελέσουν. Η βραδυκίνησια επηρεάζει εκούσιες και αυτόματες κινήσεις, γεγονός που οδηγεί σε δυσχέρεια στη βάδιση, σιελόρροια ακόμη και μείωση των σκαρδαμυσμών (Klockgether 2004; Guttman et al, 2003, Paulson & Stern 2004).

Όσο η βραδυκίνησια επιδεινώνεται, παρατηρούνται επιπτώσεις σε ολοένα και περισσότερους τομείς της κινητικότητας. Επιπλέον, επηρεάζεται η γραφή (μικρογραφία), η ομιλία γίνεται μονότονη, ψιθυριστή, παρουσιάζεται υποφωνία, μειώνεται η εκφραστικότητα του προσώπου και εμφανίζεται υπομιμία (όψη μάσκας). Αρχικά, η βραδυκίνησια γίνεται αντιληπτή σε λεπτές κινήσεις που απαιτούν επιδεξιότητα (π.χ κούμπωμα κουμπιών, βάδιση με μικρά βήματα κτλ) και σταδιακά εμφανίζεται σε όλες τις καθημερινές δραστηριότητες (Siderowf 2001; Klockgether 2004; Guttman et al 2003; Paulson & Stern 2004).

Δυσκαμψία

Το σύμπτωμα που χαρακτηρίζει όλους τους παρκινσονικούς ασθενείς είναι η δυσκαμψία. Από τον ασθενή γίνεται αντιληπτή ως αίσθημα «μαγκώματος» και δυσκολίας στο να χαλαρώσουν τα άκρα τους. Αιτία είναι η αύξηση του μυϊκού τόνου που μπορεί να επηρεάσει όλες τις μυϊκές ομάδες του κορμού, τόσο στους εκτεινόντες όσο και στους καμπτήρες μύες.

Η δυσκαμψία εκδηλώνεται σαν αντίσταση στην παθητική κίνηση του άκρου που είτε μένει σταθερή σε όλο το εύρος της κίνησης και περιγράφεται ως υπερτονία τύπου μολυβδοσωλήνα ή έχει διαλείποντα χαρακτήρα και αναφέρεται ως σημείο οδοντωτού τροχού. Ο διαλείπων χαρακτήρας της δυσκαμψίας προκύπτει από το συνδυασμό υπερτονίας και λανθάνοντος τρόμου. Η δυσκαμψία (όπως και ο τρόμος) αυξάνεται κατά την ενεργητική κίνηση του άλλου άκρου (σημείο Froment), (Santens P., και συν., 2003; Klockgether T., 2004; Guttman M., και συν., 2003; Paulson HL & Stern MP., 2004).

Διαταραχή αντανακλαστικών στάσης

Ο παρκινσονικός ασθενής αποκτά χαρακτηριστική στάση του σώματος. Ο κορμός κυρτώνει, η κεφαλή κάμπτεται, οι ώμοι κλίνουν πρόσθια, οι βραχίονες εφάπτονται στον κορμό, τα αντιβράχια και τα γόνατα κάμπτονται. Το άτομο βαδίζει με μικρά βήματα έχοντας ελαττωμένη αιώρηση των χεριών με κάποια διαλείμματα επιταχυνόμενης βάδισης, κατά την οποία μοιάζει σαν να κυνηγάει το κέντρο βάρους του (Siderowf 2001; Guttman et al 2003 Paulson & Stern 2004).

Ο ασθενής χάνει τη δυνατότητα των διορθωτικών αντανακλαστικών στάσης με αποτέλεσμα όταν διαταράσσεται η ισορροπία του να οδηγείται σε πτώση. Η διαταραχή της ισορροπίας εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια και προκαλεί σοβαρή αναπηρία. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει απώλεια των διορθωτικών αντανακλαστικών μέσα στα 2-3 πρώτα χρόνια εκδήλωσης της νόσου, είναι πολύ πιθανό να μην πάσχει από νόσο του Parkinson (Paulson & Stern 2004, Siderowf 2001, Guttman et al, 2003).

Τέλος, ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει επεισόδια διακοπής της κίνησης που διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα. Τα επεισόδια «παγώματος» (freezing) εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της βάδισης, στην προσπάθεια στροφής, στην προσέγγιση κάποιου στόχου ή στην προσπάθεια προσπέρασης κάποιου εμποδίου (Siderowf 2001).

3.2.2 Μη κινητικές δυσλειτουργίες

Οι μη κινητικές διαταραχές αφορούν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών από γνωστικές διαταραχές μέχρι εντερική δυσλειτουργία και μυοσκελετική παραμόρφωση. Τα μη κινητικά συμπτώματα είναι πολύ συχνά και εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς. Μπορεί να παρατηρηθούν τόσο στα πρώτα στάδια της νόσου όσο και στα μετέπειτα και υπάρχουν κάποια (διαταραχές όσφρησης, κατάθλιψη, δυσκοιλιότητα) των οποίων η εμφάνιση μπορεί να προηγηθεί έναντι αυτής των κινητικών συμπτωμάτων (Tolosa et al, 2007).

Στις μη κινητικές διαταραχές συμπεριλαμβάνονται οι νοητικές και ψυχικές διαταραχές, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι διαταραχές του ύπνου, οι γαστρεντερικές δυσλειτουργίες, οι αισθητικές διαταραχές, η κόπωση, η διπλωπία, η σμηγματόρροια, οι διαταραχές του βάρους και οι μυοσκελετικές παραμορφώσεις (Chaudhuri K.R., και συν.,2006; Tolosa E., και συν.,2007; Poewe W 2007).

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη νευροψυχιατρική διαταραχή καθώς προσβάλλει έως και το 50% των παρκινσονικών ασθενών, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της ζωής τους. Η κατάθλιψη στη νόσο του Parkinson είναι ελαφράς ή μέσης βαρύτητας (Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Burn DJ., 2002).

Ανασκόπηση μελετών που επικέντρωσαν στη συχνότητα των καταθλιπτικών συνδρόμων στη νόσο του Parkinson τοποθετεί τη μέση συχνότητα μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στο 17%, ενώ την ελάχιστο κατάθλιψη και τη δυσθυμία στο 22% και 13% αντίστοιχα (Reijnders J και συν, 2008). Η κατάθλιψη κατά τη νόσο του Parkinson χαρακτηρίζεται από αναποφασιστικότητα, έλλειψη ενδιαφέροντος και πρωτοβουλίας και έντονο άγχος με κρίσεις πανικού (Poewe W., 2007).

Οι παρκινσονικοί ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν ελαττωμένη συγκέντρωση 5-HIAA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, που είναι ένας μεταβολίτης της σεροτονίνης. Πιθανολογείται ότι η εκφύλιση της μεσοφλοιομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού, της σεροτονινεργικής και της νοραδρενεργικής οδού, αποτελεί το νευροβιολογικό υπόστρωμα της κατάθλιψης στη νόσο του Parkinson (Brooks D & Doder M.R., και συν., 2001; Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Truong D., και συν., 2008).

Η κατάθλιψη μπορεί να προηγείται αρκετά χρόνια των κινητικών συμπτωμάτων, κάτι που συμβαίνει στο 30% των ασθενών (Goetz C και συν., 2002).

Στις ψυχικές διαταραχές συγκαταλέγονται επίσης οι αγχώδεις εκδηλώσεις που εμφανίζονται στο 24%-75% των ασθενών (Richard I 2005). Οι εκδηλώσεις άγχους που εμφανίζουν οι παρκινσονικοί ασθενείς έχουν τη μορφή αγχώδους διαταραχής με κρίσεις πανικού και τη μορφή ειδικής φοβίας όπως η αγοραφοβία και η κοινωνική φοβία (Richard I 2005).

Τα παραπάνω στοιχεία διχάζουν την επιστημονική κοινότητα καθώς δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αν οι αγχώδεις διαταραχές αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου ή αν είναι αποτέλεσμα αυτής (Weisskopf M.G., και συν., 2003; Shiba M., και συν., 2000).

Επίσης η εξέλιξη της ασθένειας επιφέρει στους ασθενείς αισθήματα ανηδονίας και απάθειας (Wolters E., 2008).

Η ψύχωση εμφανίζεται σε ποσοστό 15% -63%, σε άτομα που έχουν ήδη σε κάποιο βαθμό γνωστική διαταραχή και επηρεάζει την ποιότητα και τη διάρκεια ζωής τους. Είναι πιθανό να επιφέρει ασυλοποίηση του ατόμου και οδηγεί σε αυξημένη

θνησιμότητα. Οι ασθενείς εκδηλώνουν οπτικές και ακουστικές παραισθήσεις ή ψευδαισθήσεις, και μερικές φορές αναπτύσσουν παρανοϊκό ιδεασμό, σύγχυση και παραλήρημα (Goetz C και συν 2009; Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Wolters ECh., 2006).

Γνωστική δυσλειτουργία- Άνοια

Εκτός από τα κλασσικά κινητικά συμπτώματα (τρόμος, βραδυκινησία, δυσκαμψία) η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζεται από ένα πρότυπο γνωστικής δυσλειτουργίας. Η γνωστική αυτή δυσλειτουργία περιλαμβάνει κυρίως διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, που προσομοιάζουν διαταραχές που προκύπτουν από βλάβες του μετωπιαίου λοβού, της οπτικοχωρικής αντίληψης, της λεκτικής μνήμης αλλά και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και εξωγενών ερεθισμάτων. Κομβικό σημείο στα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται είναι η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών, οι οποίες περιλαμβάνουν την ικανότητα οργάνωσης της συμπεριφοράς και της προσαρμογής σε νέες καταστάσεις. Οι γνωστικές λειτουργίες στη νόσο του Parkinson εκπίπτουν ελαφρά ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζουν βραδυψυχισμό, διαταραχή στην οπτικοχωρική και εκτελεστική λειτουργία, στην προσοχή και τη μνήμη εργασίας (Poewe W., 2007; Borek LL., και συν., 2006).

Η εξέλιξη της ασθένειας συνοδεύεται από άνοια στο 30%-40% του πληθυσμού και αυτό την κατατάσσει στην 3^η αιτία άνοιας στην τρίτη ηλικία (Paulson HL & Stern MP 2004; Chaudhuri K.R, και συν., 2006; Emre 2003, 2004). Η παρκινσονική άνοια χαρακτηρίζεται από διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών, της οπτικοχωρικής ικανότητας και δευτεροπαθώς της μνήμης. Η εμφάνιση της άνοιας σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία των ασθενών, την εμφάνιση ψύχωσης με την L-dopa, τη βαρύτητα της βραδυκινησίας, τη διαταραχή στάσης, την πρόωμη εμφάνιση σύγχυσης και τη μειωμένη επίδοση σε γνωστικές δοκιμασίες (Emre M., 2003; 2004).

Όταν η άνοια καταγράφεται σαν σύμπτωμα στα πρώτα στάδια είναι πολύ πιθανό να έχει γίνει λάθος διάγνωση και να πρόκειται για άλλη νευροεκφυλιστική νόσο όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος Creutzfeldt-Jakob ή προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP). (Paulson HL & Stern MP., 2004).

Σοβαρή δυσλειτουργία στο αυτόνομο νευρικό σύστημα εμφανίζεται συνήθως όταν η νόσος εξελιχθεί. Στα στάδια αυτά η πρόοδος της ασθένειας και οι παρενέργειες της θεραπείας παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη συμπτωμάτων που σχετίζονται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Εάν ο ασθενής εκδηλώσει έντονα συμπτώματα δυσαντονομίας στα αρχικά στάδια της νόσου είναι πιθανό να πρόκειται για κάποια άτυπη μορφή παρκινσονισμού όπως η ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν κυστικές και σεξουαλικές διαταραχές, καρδιαγγειακά συμπτώματα, διαταραχές της ομοιόστασης και της εφίδρωσης, δυσανεξία στη ζέστη και υπεριδρωσία (Tolosa E., και συν., 2007; Goldstein D.S., 2003; Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Gao X., και συν., 2007).

Ορθοστατική υπόταση

Η ορθοστατική υπόταση εμφανίζεται στο 20%-58% των ασθενών και μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από λιποθυμικά επεισόδια με πτώση (Oka H., και συν., 2007; Senard JM., 2003; Magerkurth C., και συν., 2005). Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου και σχετίζεται με τη βαρύτητα της αλλά και τη λήψη ντοπαμινεργικών φαρμάκων. Οι ντοπαμινεργικές φαρμακευτικές ουσίες δρουν έμμεσα στην εμφάνιση της υπότασης λόγω αλληλεπίδρασης με την ήδη δυσλειτουργική κατάσταση του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η ορθοστατική υπόταση είναι συνέπεια της έκπτωσης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζουν μεταγαγγλιακή συμπαθητική απονεύρωση της καρδιάς λόγω της εκφύλισης του καρδιακού πλέγματος από την παρουσία σωματίων Lewy (Nagayama H., και συν., 2005).

Ούρηση & Σεξουαλική δυσλειτουργία

Το 27%-39% των ασθενών εμφανίζουν διαταραχές στην ούρηση που περιλαμβάνουν νυκτουρία, επείγουσα ούρηση και συχνουρία. Οι σεξουαλικές διαταραχές αφορούν κυρίως διαταραχή της στύσης και της εκσπερμάτισης καθώς και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία (Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Wolters ECh., 2006; Gao X., και συν., 2007).

Επιπτώσεις στο ΓΕΣ

Η σιελόρροια, η ξηροστομία, η απώλεια γεύσης, η δυσφαγία, η δυσκοιλιότητα, η αίσθηση ελλιπούς κένωσης και το αίσθημα γαστρικής πληρότητας ανήκουν στα γαστρεντερικά συμπτώματα που στο 28%-61% των ασθενών δύναται να αποτελούν πρώιμο σύμπτωμα (Chaudhuri K.R., και συν., 2006).

Η δυσκοιλιότητα και η επιβράδυνση διέλευσης των κοπράνων από το παχύ έντερο οφείλονται στην απονεύρωση του μυεντερικού πλέγματος λόγω της απώλειας ντοπαμινεργικών κυττάρων και της παρουσίας των σωματίων Lewy αλλά και σε ντοπαμινεργικούς και μη ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς (Pfeiffer R 2003).

Η μειωμένη κινητικότητα του παχέος εντέρου μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε απόφραξη και διάτρηση του εντέρου (Chaudhuri K.R., και συν., 2006).

Διαταραχές ύπνου

Ένα από τα πιο συχνά, μη κινητικά προβλήματα της νόσου είναι οι διαταραχές του ύπνου. Η πλειοψηφία των ασθενών (60,3%-98%) εμφανίζει διαταραχές με κυριότερη τον διακοπτόμενο νυκτερινό ύπνο με συχνά και παρατεταμένα ξυπνήματα (Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Truong D., και συν., 2008). Παρατηρείται πρόωρη αφύπνιση (λίγες ώρες μετά την κατάκλιση) και δυσκολία του ασθενούς να κοιμηθεί και πάλι καθώς και διαταραχή του φυσιολογικού κύκλου ύπνου- εγρήγορσης. Οι αιτίες του διακοπτόμενου ύπνου είναι πολλές και αφορούν τη νυκτουρία, τη φαρμακευτική αγωγή, την κατάθλιψη, τη διαταραχή της συμπεριφοράς του ύπνου REM, τις παραϋπνίες και τις αναπνευστικές διαταραχές.

Η διαταραχή συμπεριφοράς του REM ύπνου εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών με νόσο του Parkinson. Χαρακτηρίζεται από απώλεια της μυϊκής ατονίας που φυσιολογικά συνοδεύει τον ύπνο REM. Συχνά συνοδεύεται από βίαιες σύνθετες κινήσεις που ίσως σχετίζονται με το περιεχόμενο του ονείρου. Στους μισούς περίπου ασθενείς η διαταραχή του ύπνου REM προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων (Iranzo A & Tolosa E 2009).

Οι διαταραχές του ύπνου περιλαμβάνουν επίσης την ημερήσια υπνηλία, τα αιφνίδια επεισόδια ύπνου την ημέρα και το σύνδρομο των ανήσυχων άκρων. Στο σύνδρομο ανήσυχων άκρων ο ασθενής συνήθως αισθάνεται αιμωδία, καύσο ή και πόνο στα κάτω άκρα, κατά την κατάκλιση. Τα συμπτώματα υποχωρούν άμεσα κατά την έγερση ή κινητοποίηση (Poewe W., 2006; Chaudhuri K.R., και συν. 2006; Parinen

M.,1997; Alves G.,και συν., 2008;Paus S και συν 2003; Avorn J και συν 2005;Ondo W 2009).

Στις αισθητηριακές και σωματοαισθητικές διαταραχές περιλαμβάνονται συμπτώματα όπως η διαταραχή και ο θάμβος της όσφρησης, η διπλωπία, η δυσκολία διάκρισης των χρωμάτων, η διαταραχή στην ευαισθησία αντίθεσης, ο πόνος και οι παραισθήσεις (Chaudhuri K.R., και συν., 2006; Wolters Ch& Braak H., 2006; Wolters E.,2008).

Υποσμία

Η υποσμία αποτελεί ένα αρκετά πρώιμο σύμπτωμα της νόσου. Περίπου το 80%-90% των ασθενών δυσκολεύεται να διακρίνει και να αναγνωρίσει τις οσμές και μάλιστα μπορεί το σύμπτωμα αυτό να εμφανιστεί πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση κινητικών συμπτωμάτων (Katzenschlanger R & Lees AJ., 2004). Η υποσμία είναι ιδιαίτερα σημαντικό σύμπτωμα καθώς συνιστά παράγοντα κινδύνου σε ασυμπτωματικούς συγγενείς ασθενών. Ερευνητές έχουν εντοπίσει σωμάτια του Lewy στο οσφρητικό σύστημα πριν εμφανισθούν στη μέλαινα ουσία και η προσβολή της οσφρητικής οδού θεωρήθηκε ως το πλέον πρώιμο εύρημα παρκινσονικής νευροεκφύλισης (Braak H., και συν., 2003).

Πόνος

Μια ακόμη αισθητική διαταραχή είναι ο πόνος που μπορεί να είναι μυοσκελετικός ή σπλαχνικός. Ο πόνος σχετίζεται με τις κινητικές διακυμάνσεις και την πρωινή δυστονία των κάτω άκρων και στην περίπτωση του μυοσκελετικού πόνου μπορεί να εκδηλώνεται ως κράμπες και συσφικτική αίσθηση στο λαιμό, παρασπονδυλικά και στις γάμπες. Η εκδήλωση σπλαχνικού, στοματικού ή γεννητικού πόνου είναι πολύ πιο σπάνια.

Κόπωση

Η αίσθηση κόπωσης είναι ένα σημαντικό μη ειδικό σύμπτωμα που παρατηρείται έως και στο 56% των ασθενών και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής τους (Karlsen K., και συν., 1999; Friedman JH&Friedman H., 2001). Το πώς σχετίζεται η κόπωση με τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου δεν είναι πάντοτε σαφές. Υπάρχουν μελέτες

στις οποίες συνδέεται με την κινητική αναπηρία και την κατάθλιψη των ασθενών ενώ σε κάποιες άλλες δεν εντοπίζεται καμία συσχέτιση.

Μυοσκελετικές επιπτώσεις

Τέλος, οι παρκινσονικοί ασθενείς εκδηλώνουν μυοσκελετικές παραμορφώσεις όπως έκταση του μεγάλου δακτύλου και κάμψη των υπολοίπων, ραιβοϊπποποδία, καμπτοκορμία ή πλάγια κάμψη του κορμού, παραμόρφωση της άκρας χείρας με κάμψη στις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις και ωλένια απόκλιση (Ashour R., και συν., 2005; Melamed E & Djaldetti R., 2006).

3.3 Πορεία- Πρόγνωση

Η νόσος του Parkinson είναι χρόνια και επιδεινούμενη με το πέρασμα του χρόνου. Οι ασθενείς αρχικά ανταποκρίνονται θετικά στη ντοπαμινεργική θεραπεία αλλά όσο η νόσος εξελίσσεται τα κινητικά συμπτώματα επιδεινώνονται οδηγώντας τον ασθενή σε σοβαρή αναπηρία (Poewe W 2006). Η ηλικία έναρξης, η συμπτωματολογία και η πρόγνωση της νόσου εμφανίζει ετερογένεια. Σχετικά με την πρόγνωση της νόσου δεν υπάρχει ομοφωνία (Sethi KD., 2002; Post B., και συν., 2008; Roos RA., και συν., 1996).

Ωστόσο, φαίνεται ότι η μορφή της νόσου όπου κυριαρχεί ο τρόμος έχει καλύτερη πρόγνωση σχετικά με την ακινητική μορφή της στην οποία επικρατεί η δυσκαμψία. Η δύσκαμπτη μορφή της νόσου εξελίσσεται πιο γρήγορα και είναι πιθανότερο η τελική διάγνωση να είναι άτυπος παρκινσονισμός (Hoehn MM., και συν, 1967; Marttila RJ., και συν, 1977; Roos R και συν 1996; Jankovic J., και συν, 1990; Sethi KD., 2002; Marras C και συν 2002).

Πολλές μελέτες συνδέουν την αυξημένη ηλικία έναρξης της νόσου με ταχύτερη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων αλλά και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Foltynie T., και συν, 2002).

Η AAN (American Academy of Neurology) προτείνει ως προγνωστικούς παράγοντες για ταχύτερη κινητική εξέλιξη, αρνητική επίπτωση στη δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης και βραχύτερο χρόνο επιβίωσης τις εξής: μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου, τυχόν συνυπάρχουσες νοσηρότητες, εκδήλωση δυσκαμψίας και βραδυκινησίας και μειωμένη ανταπόκριση στη ντοπαμίνη (Suchowersky O., και συν, 2006).

Η νόσος του Parkinson δεν συγκαταλέγεται στις θανατηφόρες ασθένειες. Ο θάνατος επέρχεται ως συνέπεια των δευτεροπαθών επιπλοκών της νόσου με πιο συχνές την πνευμονία, τα καρδιαγγειακά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένου τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικών επεισοδίων) και την εμφάνιση καρκίνου (Wermuth L και συν 1995; Beyer M και συν 2001).

3.4 Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου του Parkinson βασίζεται ακόμη στα κλινικά συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής και μάλιστα όταν αυτά έχουν προχωρήσει αρκετά. Έως σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποιος βιολογικός δείκτης που να μπορεί με βεβαιότητα να πιστοποιήσει την εμφάνιση της νόσου. Το γεγονός αυτό καθιστά σχεδόν αδύνατη τη διάγνωση της νόσου στα αρχικά της στάδια.

Η βέβαιη διάγνωση της νόσου του Parkinson τίθεται με την αξιοποίηση των παθολογοανατομικών ευρημάτων του εκφυλισμού της μέλαινας ουσίας και το εντοπισμό των σωματίων του Lewy (Beyer K., και συν., 2009; Braak H., και συν., 2003). Το ποσοστό της λανθασμένης διάγνωσης που προέκυψε από κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες έφτασε έως και το 24% των ασθενών (Rajput AH., και συν., 1991; Hughes AJ., και συν., 1992). Για να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια στην κλινική διάγνωση της νόσου θεσπίστηκε μια σειρά διαγνωστικών κριτηρίων που συμπεριλαμβάνουν τα κριτήρια της U.K Parkinson's Disease Society Brain Bank. Τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς σε πολλές κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες (Hughes AJ., και συν, 1992).

Τα παραπάνω κριτήρια όταν χρησιμοποιήθηκαν σε αναδρομική ανάλυση ενός πληθυσμού παλαιότερης αρχικής μελέτης, αύξησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της νόσου στο 82% (Hughes AJ., και συν, 1992b). Χρησιμοποιώντας συνδυαστικά, καθιερωμένα κλινικά κριτήρια, όπως τα κριτήρια της U.K Parkinson's Disease Society Brain Bank και της NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) σε πληθυσμό 143 ασθενών, η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης έφτασε μέχρι και το 90% (Hughes AJ., και συν, 2002). Από πληθυσμιακές μελέτες προέκυψε ότι τουλάχιστον το 15% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με νόσο του Parkinson, δεν πληρούν τα αυστηρά κριτήρια της νόσου. Επιπλέον το 20% που έχει καταφύγει σε ιατρική συμβουλή δεν έχει διαγνωσθεί ότι πάσχει από τη νόσο (Schrag A., και συν, 2002).

Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να θεσπίσουν μια σειρά κλινικών διαγνωστικών κριτηρίων ώστε να επιτυγχάνεται η διάγνωση της νόσου με υψηλή ευαισθησία και σημαντική εξειδίκευση (Siderowf A., 2001).

Έχουν προταθεί τα εξής κριτήρια:

- α) η προοδευτική εξέλιξη της νόσου
- β) η παρουσία τουλάχιστον δύο από τα τρία κυρίαρχα κινητικά συμπτώματα (τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία, δυσκαμψία)
- γ) η ύπαρξη δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω: σημαντική θεραπευτική απόκριση στη λεβοντόπα, παρουσία ασυμμετρίας στα συμπτώματα όταν υφίστανται αμφοτερόπλευρα, η ύπαρξη τρόμου ως αρχικό σύμπτωμα
- δ) η απουσία κλινικών χαρακτηριστικών από εναλλακτικές διαγνώσεις
- ε) η απουσία αιτιών που έχει δείχθει ότι προκαλούν παρόμοια κλινικά συμπτώματα άλλων νοσολογικών καταστάσεων (Ward CD & Gibb WR, 1990).

Μια άλλη ομάδα επιστημόνων πρότεινε μια σειρά από κλινικά διαγνωστικά κριτήρια βάσει των οποίων ορίζονται τρία επίπεδα βεβαιότητας της νόσου: βέβαιη, ενδεχόμενη και εφικτή κλινική ιδιοπαθή νόσο του Parkinson (Larsen JP., και συν. (1994).

Σήμερα, έχει καθιερωθεί ευρύτατα η χρήση των κλινικών διαγνωστικών κριτηρίων της UKPDSBB. Η διάγνωση της νόσου του Parkinson έχει ως προϋπόθεση την παρουσία βραδυκινησίας και ενός από τα παρακάτω ακόμη κυρίαρχου κινητικού συμπτώματος: τρόμος ηρεμίας, δυσκαμψία, διαταραχή ισορροπίας, ιδιοδεκτική, οπτική ή παρεγκεφαλιδική βλάβη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν το ιστορικό επαναλαμβανόμενων εγκεφαλικών επεισοδίων με σταδιακή επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων, ιστορικό βεβαιωμένης εγκεφαλίτιδας, βολβόστροφες κρίσεις, υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος, θεραπεία με νευροληπτικά, σοβαρή άνοια με διαταραχές μνήμης, αρνητική απόκριση σε υψηλές δόσεις λεβοντόπας, σοβαρή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σταθερά μονόπλευρα συμπτώματα μετά από τρία έτη νόσου και οικογενειακό ιστορικό της νόσου με εμφάνισή της σε δύο τουλάχιστον συγγενικά άτομα.

Εκτός από τα βασικά διαγνωστικά κριτήρια, έχουν θεσπιστεί και κάποια ακόμη, η ύπαρξη τουλάχιστον τριών από τα οποία χρησιμεύει στην επιβεβαίωση της θετικής διάγνωσης της νόσου. Αυτά είναι ο τρόμος ηρεμίας, η μονόπλευρη έναρξη των συμπτωμάτων, η ύπαρξη ασυμμετρίας υπέρ της πλευράς έναρξης της νόσου, η

σταδιακή προοδευτική διαταραχή και η πολύ καλή απόκριση στη θεραπεία με L-dopa. Η απόκριση στη θεραπεία με L-dopa πρέπει να έχει διαρκέσει τουλάχιστον πέντε χρόνια, με την εμφάνιση χορείας ως επακόλουθο της και η κλινική διάρκεια της νόσου θα πρέπει να υπερβαίνει τα δέκα χρόνια.

Ευρεία χρήση έχουν και τα κριτήρια του NINDS τα οποία προτείνουν την ταξινόμηση της κλινικής διάγνωσης βάσει της ευαισθησίας και της ειδικότητας των χαρακτηριστικών των κλινικών στοιχείων της νόσου μέσω της λεπτομερούς ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (Gelb DJ., και συν.).

Οι ερευνητές αυτοί θέσπισαν τρία διακριτά επίπεδα διαγνωστικής αξιοπιστίας που καθορίζονται ως εξής:

- Βέβαιο- εξακριβωμένο
- Πιθανό- ενδεχόμενο
- Δυνατό-εφικτό

Η ιστοπαθολογική επιβεβαίωση ωστόσο είναι απαραίτητη για να χαρακτηριστεί η διάγνωση της νόσου βέβαιη (Gelb DJ και συν., 1999).

Υπάρχει μια κατηγορία παθολογικών καταστάσεων των οποίων η διάγνωση μπορεί να παρερμηνευτεί ως Parkinson.

- Ο ιδιοπαθής τρόμος (η συχνότερη μορφή τρόμου στον πληθυσμό)
- Τα επαυξημένα (άτυπα) παρκινσονικά σύνδρομα (MSA, PSP, CBGD)
- Ο φαρμακευτικός παρκινσονισμός
- Ο αγγειακός παρκινσονισμός
- Ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (NPH)
- Ο παρκινσονισμός που οφείλεται σε όγκους ή αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
- Η άνοια των πυγμάχων
- Ο τοξικός παρκινσονισμός (MPTP, εφεδρόνη, Mn, CO, μεθανόλη)

4. Απεικονιστικές Μέθοδοι

Πλέον, σημαντική συνεισφορά στη διάγνωση της νόσου του Parkinson, πέρα από τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια, έχουν οι απεικονιστικές μέθοδοι. Οι συμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις (αξονική και κλινική τομογραφία) χρησιμοποιούνται ώστε να αποκλειστούν άλλες αιτίες παρκινσονισμού. Τέτοιες μπορεί να είναι οι χωροκατακτητικές εξεργασίες του εγκεφάλου, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και τα αγγειακά εγκεφαλικά. Οι καταστάσεις αυτές έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που τις διακρίνουν από τα απεικονιστικά ευρήματα των ατόμων με νόσο του Parkinson (Tolosa E., και συν., 2006).

Για την αποτελεσματική και αξιόπιστη διάγνωση της νόσου την τελευταία δεκαετία εξετάζεται κατά πρώτον η αποτελεσματικότητα της Diffusion-Weighted Imaging (DWI) και δευτερευόντως της Diffusion Tensor Imaging (DTI) (Piccini P., & Brooks D., 2006; Tolosa E., και συν., 2006). Η μέθοδος DWI βασίζεται στη διάχυση των μορίων ύδατος κατά μήκος των νευραξόνων, εμμέλων νευρικών του φυσιολογικού εγκεφάλου. Η ποσοτικοποίηση της ανισοτροπίας της διάχυσης οδηγεί σε έναν προφανή συντελεστή διάχυσης (ADC), με τη συνεισφορά της εφαρμογής διαβαθμίσεων του μαγνητικού πεδίου.

Ο προφανής δείκτης διάχυσης (ADC) αυξάνεται στις νευροεκφυλιστικές νόσους γιατί σε αυτές δεν περιορίζεται η διάχυση λόγω καταστροφής των κυτταρικών μεμβρανών. (Piccini P. & Brooks D., 2006).

Ο δείκτης ADC παρουσιάζει αύξηση στις νευροεκφυλιστικές νόσους καθώς σε αυτές λόγω της καταστροφής της κυτταρικής μεμβράνης η διάχυση δεν περιορίζεται. (Piccini P. & Brooks D., 2006).

Η μέθοδος DTI οδηγεί στην κατασκευή έγχρωμων χαρτών της λευκής ουσίας σε δισδιάστατα και τρισδιάστατα επίπεδα, βάσει των τιμών της ανισοτροπίας της διάχυσης σε κάθε σημείο του υπό εξέταση τμήματος του εγκεφάλου. Δίνει τη δυνατότητα σύγχρονης μέτρησης του δείκτη ADC και της τμηματικής ανισοτροπίας (FA).

Η χρήση της παραπάνω τεχνικής σε ασθενείς με νόσο του Parkinson οδήγησε στη διαπίστωση μειωμένης τμηματικής ανισοτροπίας στη μέλαινα ουσία. Πιο έντονη φάνηκε να είναι στο ουραίο τμήμα με ευαισθησία και ειδικότητα στο 100% από φυσιολογικούς μάρτυρες.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η DTI της μέλαινας ουσίας μπορεί να διακρίνει τους παρκινσονικούς ασθενείς σε πρώιμο στάδιο και μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί σαν μη επεμβατικός βιοδείκτης της νόσου.

Ο διακρανιακός υπέρηχος στον εγκέφαλο είναι μια ακόμη απεικονιστική μέθοδος που μπορεί να αξιοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση των άτυπων μορφών παρκινσονισμού από τη νόσο του Parkinson. Στα ευρήματα της εξέτασης περιλαμβάνεται το αυξημένο ηχητικό σήμα στη μέλαινα ουσία (μεσέγκεφαλος) αντιπλευρώς της πιο επηρεασμένης από τη νόσο, πλευράς (Piccini P.& Brooks D.2006). Το αυξημένο σήμα εντοπίζεται σχεδόν στο 90% των ασθενών που έχουν ιδιοπαθή νόσο, ενώ σπάνια συναντάται αυξημένη ηχογένεια σε άτυπες μορφές παρκινσονισμού (Berg D., 2006).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) και το SPECT (τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου) δύνανται να απεικονίσουν πολλές από τις λειτουργικές παραμέτρους της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης σε ίννινο επίπεδο.

Ένας πολύ χρήσιμος δείκτης εκτίμησης της προσυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας είναι το [18F]-Dopa-PET. Από μελέτες με 18F-dopa-PET (Brooks DJ., και συν, 1990) φάνηκε να σημειώνεται μείωση στην πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο κέλυφος και στον κερκοφόρο πυρήνα παρκινσονικών ασθενών.

Αρα, το 18[F]-Dopa-PET αποκαλύπτει και ποσοτικοποιεί την ανεπάρκεια ντοπαμίνης των τελικών απολήξεων στα βασικά γάγγλια και έτσι εξασφαλίζει τη διάγνωση της νόσου σε πολύ αρχικά στάδια. Επίσης δύναται να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και στην αξιολόγηση της θεραπευτικής επίδρασης διαφόρων παραγόντων στην εκφύλιση που υφίσταται το ντοπαμινεργικό σύστημα.

Η μέθοδος SPECT απεικονίζει το μεταφορέα της ντοπαμίνης και επιτρέπει τη μελέτη ίννινο των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών απολήξεων, δομικά και λειτουργικά. Η απεικόνιση αυτή της ντοπαμινεργικής εννεύρωσης των βασικών γαγγλίων οδηγεί σε ποσοτικοποίηση της πυκνότητας των προσυναπτικών μεταφορέων της ντοπαμίνης.

Η χρήση του 123I-FP-βCIT ή [11C]-CFT (τροπανιακό παράγωγο) ως ανιχνευτή, μπορεί να διακρίνει τα άτομα με νόσο του Parkinson από τον υγιή πληθυσμό με ειδικότητα 95%. Βασίζεται στην αμφοτερόπλευρη μείωση της πρόσληψης (μειωμένη πρόσληψη έως και 40%) ακόμη και κατά την προσυμπτωματική φάση της νόσου.

Κατά τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Νευροαπεικόνισης Πυρηνικής Ιατρικής η εφαρμογή της DAT-SPECT ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- α) Επιβεβαίωση ή αποκλεισμός της απώλειας ντοπαμινεργικών νευρώνων σε παρκινσονικά σύνδρομα,
- β) Πρώιμη διάγνωση της νόσου του Parkinson,
- γ) Εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου του Parkinson και
- δ) Μέτρηση της εξέλιξης της νόσου του Parkinson.

Η ανίχνευση της γενετικής προδιάθεσης με τη διεξαγωγή ειδικών γενετικών ελέγχων στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό και με έναρξη της νόσου σε ηλικία μικρότερη των πενήντα ετών είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις περιπτώσεις κληρονομικού τύπου της νόσου του Parkinson, αλλά δεν έχει ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη γιατί πρόκειται για ακριβή και εξειδικευμένη εξέταση.

Πέρα από τα παραπάνω, έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία και άλλες εξετάσεις, όπως ο οσφρητικός έλεγχος που βασίζεται στις διαταραχές της όσφρησης που προηγούνται κατά πολύ χρονικά από τα υπόλοιπα κλινικά συμπτώματα (Katzenschlager R., και συν., 2004). Επιπλέον έχουν βρεθεί και άλλες δοκιμασίες, όπως ο έλεγχος λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Παράδειγμα είναι η γαγγλιακή απονεύρωση του συμπαθητικού συστήματος του μυοκαρδίου, ωστόσο τέτοιοι εξειδικευμένοι έλεγχοι στην καθημερινή κλινική πράξη δεν έχουν καθιερωθεί (Oka H., και συν., 2006).

Παθολογοανατομία

Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου του Parkinson είναι η προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Στη θέση τους εμφανίζονται εωσινόφιλα κυτταροπλασματικά έγκλειστα που ονομάζονται σωμάτια του Lewy (Lewy's bodies, LB).

Το κυτταρικό σώμα των μελανινοφόρων κυττάρων εντοπίζεται στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Substantia Nigra compacta SNe) και οι προσαγωγές τους ίνες κατευθύνονται προς το κέλυφος.

5. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Όπως προαναφέρθηκε το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου του Parkinson είναι η έλλειψη της ντοπαμίνης από τη μελαινοραβδωτή οδό. Ως εκ τούτου, η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου στοχεύει στην κάλυψη του ντοπαμινεργικού ελλείμματος.

1.1 Ντοπαμίνη – Βιοσυνθετικό μονοπάτι & Δράση

Στο σημείο αυτό θα γίνει μια σύντομη αναφορά στην οδό βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης.

Η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη είναι μακρομόρια που εμπεριέχουν ένα δακτύλιο κατεχόλης. Και τα τρία αυτά μόρια συντίθενται μέσω μιας κοινής βιοσυνθετικής οδού που έχει ως αρχικό συστατικό το αμινοξύ τυροσίνη. Η τυροσίνη στο ενδοκυττάριο περιβάλλον μετατρέπεται σε L-dopa (1-δωδροξυφαινυλαλανίνη) μέσω της ενζυμικής δράσης της υδροξυλάσης της τυροσίνης. Η L-dopa μετατρέπεται ενζυμικά μέσω της αποκαρβοξυλάσης σε ντοπαμίνη.

Τα νεοσυντιθέμενα μόρια της ντοπαμίνης προσλαμβάνονται από τα συναπτικά κυστίδια όπου και αποθηκεύονται. Έπειτα η ντοπαμίνη απελευθερώνεται από τα συναπτικά κυστίδια στη συναπτική σχισμή. Τα εναπομείναντα μόρια της ντοπαμίνης επαναπροσλαμβάνονται από τον προσυναπτικό νευρώνα με τη μεσολάβηση ειδικών μεταφορέων της κυτταρικής μεμβράνης. Ο μηχανισμός αυτός είναι γνωστός ως προσυναπτική αντλία επαναπρόσληψης.

Η ντοπαμίνη κατ' αντιστοιχία με τις υπόλοιπες κατεχολαμίνες, διασπάται από δύο ένζυμα: τη μονοαμινοξειδάση (MAO-A και B). Η αποσύνθεση λαμβάνει χώρα εντός των νευρωνικών απολήξεων και τελικό προϊόν του καταβολισμού είναι το ομοβανιλικό οξύ. Η ντοπαμίνη ασκεί τη μετασυναπτική της δράση μέσω τουλάχιστον έξι υποδοχέων.

Η θεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων που περιορίζουν την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς και υποβιβάζουν την ποιότητα της ζωής του. Επιπλέον, η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στον περιορισμό των

επιπλοκών καθώς η νόσος εξελίσσεται. Ένας μελλοντικός στόχος της θεραπείας της νόσου του Parkinson είναι να βρεθεί ένας τρόπος παρεμπόδισης ή έστω επιβράδυνσης της παθογένειας. Ωστόσο, έως σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποιος παράγοντας που θα μπορούσε να δράσει ανασταλτικά στους υποκείμενους μηχανισμούς παθογένειας. Εξαίρεση ίσως αποτελεί η ρασαγιλίνη και το συνένζυμο Q10 των οποίων η αποτελεσματικότητα είναι υπό διερεύνηση (Reichmann H; 2008, Schulz J.B; 2008).

Η θεραπεία επιβάλλεται να ξεκινήσει άμεσα από τη στιγμή που θα επιβεβαιωθεί η νόσος ακόμη και σε περιπτώσεις ήπιων συμπτωμάτων που δεν είναι ιδιαίτερα ενοχλητικά για τον ασθενή. Μάλιστα υπάρχουν περιπτώσεις όπου η φαρμακευτική αγωγή ξεκινά ακόμη και με την υποψία της νόσου, χωρίς να έχει τεθεί διάγνωση. Πέρα από την έγκαιρη παρέμβαση, η τακτική αυτή διευκολύνει την οριστική διάγνωση καθώς ερμηνεύεται η ανταπόκριση ή η μη ανταπόκριση στους αντιπαρκινσονικούς παράγοντες.

Η θεραπεία της νόσου του Parkinson έως και σήμερα παραμένει συμπτωματική καθώς δεν έχει ανακαλυφθεί κάποιο φάρμακο που να αναστρέφει, να επιβραδύνει ή να διακόπτει την εκφυλιστική διεργασία, να έχει δηλαδή νευροπροστατευτική δράση. Κατά την επιλογή της φαρμακευτικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία του ασθενούς, οι εργασιακές του ανάγκες, ο βαθμός δυσλειτουργίας που έχει επιφέρει η νόσος, το φαρμακευτικό προφίλ, το κόστος και οι παρενέργειες της θεραπείας, το κόστος και το στάδιο της νόσου (Guttman M., και συν., 2003).

1.2 L-Dopa

Η L-Dopa είναι η βάση της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου. Χορηγείται από το στόμα, απορροφάται στο λεπτό έντερο και μέσω αυτού εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και φτάνει στον εγκέφαλο. Εκεί μεταβολίζεται σε ντοπαμίνη και αποθηκεύεται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Η L-Dopa δρα άμεσα, μέσα σε χρόνο μισής ώρας και βελτιώνει όλα τα κύρια κινητικά συμπτώματα της νόσου βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Fahn S., 2006; Goetz C και συν 2002, 2005).

Η απόκριση στη χορήγηση της L-dopa είναι τόσο θεαματική που η θετική απόκριση του ασθενούς έχει συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Η χορήγηση της συνδυάζεται με ένα περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της ντοπαμίνης (καρβιντόπας ή βενσεραζιδής) ώστε να αποφεύγεται η αποκαρβοξυλίωση της λεβοντόπα και η απώλεια της ντοπαμίνης περιφερικά. Συγχρόνως, ο αναστολέας περιορίζει τις παρενέργειες της ντοπαμίνης (όπως είναι η ναυτία, ο έμετος, η υπόταση και οι αρρυθμίες).

Οι πιο σοβαρές κινητικές επιπτώσεις που έχει η μακροχρόνια θεραπεία είναι οι διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας, τα ακινητικά φαινόμενα, και οι δυσκινησίες-υπερκινησίες (Fahn S & Jankovic J 2007; Jankovic J 2005). Οι μηχανισμοί στους οποίους οφείλονται αυτές οι παρενέργειες είναι κυρίως απόρροια φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών παραγόντων καθώς και η ίδια η εξέλιξη της νόσου.

Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν ότι ο τρόπος χορήγησης των ντοπαμινεργικών φαρμάκων συμβάλλει στην ανάπτυξη των κινητικών παρενεργειών (Fahn S., 2006; Guttman M., και συν., 2003; Rao SS και συν., 2006; Olanow και συν. 2009). Γι αυτό και έχει δοκιμασθεί παρεντερική χορήγηση της λεβοντόπα μέσω διαδερμικού καθετηριασμού του λεπτού εντέρου (Walters E., και συν., 2008).

Επιπλέον, παρενέργειες από την μακρόχρονη θεραπεία μπορεί να είναι οι παραισθήσεις, η παρανοϊκή ψύχωση, η ημερήσια υπνηλία, το σύνδρομο ντοπαμινεργικής απορρύθμισης και η διαταραχή του ελέγχου των παρορμήσεων. Επιπλέον, η θεραπεία με L-Dopa μπορεί να οδηγήσει σε δυσαρθρία, δυσφαγία, σιελόρροια, διαταραχές στον ύπνο και νοητικές διαταραχές (Abbruzzese G., 2008; Sethi K., 2008).

2. Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές έχουν άμεση δράση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και διακρίνονται στις εξής δύο κατηγορίες:

- α. εργοταμινικοί: βρωμοκρυπτίνη, καμπεργολίνη, λυσουρίδη, διυδροεργοκρυπτίνη, περγολίδη
- β. μη εργοταμινικοί: ροπινιρόλη, πιριβεδίλη, πραμιπεξόλη, ροτιγοτίνη

Στην αρχή της νόσου η θεραπεία μπορεί να περιορίζεται στη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών (μονοθεραπεία) ώστε να αντιμετωπιστούν τα κινητικά

συμπτώματα και να καθυστερήσει η ανάγκη έναρξης της αγωγής με λεβοντόπα (Goetz CG., και συν., 2005; Rao SS και συν., 2006; Guttman M., και συν., 2003).

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου χορηγούνται ντοπαμινεργικοί αγωνιστές συνδυαστικά με λεβοντόπα ώστε να βελτιωθούν σημαντικά τα κινητικά προβλήματα.

Δυστυχώς και σε αυτή την αγωγή παρατηρούνται σημαντικές παρενέργειες όπως η ναυτία, η ορθοστατική υπόταση, οι παραισθήσεις ή ψευδαισθήσεις και τα οιδήματα των άκρων (Goetz CG., και συν., 2005; Rao SS και συν., 2006; Guttman M., και συν., 2003).

Οι εργοταμινικοί αγωνιστές μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονική, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και ίνωση των καρδιακών βαλβίδων. Επιπλέον παρενέργειες τους που εντοπίστηκαν πρόσφατα είναι η εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας επικίνδυνων αιφνιδίων επεισοδίων ύπνου (Mehta SH., και συν., 2008).

3. Απομορφίνη

Η απομορφίνη, ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χορηγείται παρεντερικά είναι αποδεικνύεται αποτελεσματικός για ασθενείς που έχουν ξαφνικές και επίμονες “off” περιόδους (Rao SS και συν., 2006).

4. Αναστολείς COMT

Η χορήγηση αναστολέων της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT) προφυλάσσει από τη διάσπαση της λεβοντόπα στην περιφέρεια (η τολκαπόνη δρα και κεντρικά) και έτσι αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της. Επίσης, παρατηρείται ελάττωση των “off” περιόδων και μειώνεται το φαινόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων στο τέλος της δόσης (Goetz C και συν 2002, 2005; Rezak M., 2007).

Σαν αναστολείς της COMT χορηγούνται οι εντακαπόνη και η τολκαπόνη. Η εντακαπόνη παρουσιάζει πιο ήπιες παρενέργειες με κρίσεις διάρροιας και ούρα σκούρου χρώματος ενώ η τολκαπόνη έχει ενοχοποιηθεί για σοβαρή ηπατοτοξικότητα. Και οι δύο αναστολείς δρουν αυξάνοντας τις παρενέργειες της λεβοντόπα (Rao SS και συν., 2006).

Λόγω της καλής αποτελεσματικότητας τους συνήθως χορηγούνται σε ένα δισκίο L-Dopa/καρβιντόπα/εντακαπόνη. Αυτός ο συνδυασμός φάνηκε σε διάφορες

μελέτες να είναι πιο αποτελεσματικός στη βελτίωση των συμπτωμάτων, σε σχέση με τον απλό συνδυασμό L-Dopa/καρβιντόπα (Seeberg L & Hauser R 2009).

5. Αναστολείς MAO-β

Οι αναστολείς της β-μονοαμινοξειδάσης δρουν μπλοκάροντας την οξειδωτική απαμίνωση της ντοπαμίνης, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της ημίσειας ζωής της και της βιοδιαθεσιμότητας της στον εγκέφαλο. Σήμερα, κυκλοφορούν δύο φαρμακευτικά σκευάσματα αναστολέων της MAO-β, η σελεγιλίνη και η ρασαγιλίνη. Χορηγούνται ως μονοθεραπεία στα πρώτα κυρίως στάδια της νόσου και η αποτελεσματικότητά τους στα κινητικά συμπτώματα της είναι μέτρια. Σε πιο προχωρημένα στάδια, σε συνδυασμό με λεβοντόπα, ελαττώνουν το χρόνο των περιόδων “off” και βελτιώνουν την κινητικότητα τόσο κατά τις “off” όσο και κατά τις “on” περιόδους (Goetz C και συν 2002,2005; Rao SS και συν., 2006; Guttman M., και συν., 2003;).

6. Αντιχολινεργικά

Μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία αντιχολινεργικών μπορεί να επιφέρει βελτίωση (μικρή ή μέτρια) στα περισσότερα συμπτώματα της νόσου. Στα χολινεργικά ανήκουν οι βενζτροπίνη, υδροχλωρική τριεξυφαινυδύλη ή υδροχλωρική βενζεξόλη και βιπεριδένη. Η χρήση τους γίνεται περιορισμένα λόγω της μικρής αποτελεσματικότητάς τους αλλά και των παρενεργειών που προκύπτουν από την κεντρική και περιφερική αντιχολινεργική τους δράση (Rao SS., και συν., 2006; Guttman M., και συν., 2003).

7. Αμανταδίνη

Ένα αντιϊκό σκεύασμα, η αμανταδίνη, φαίνεται να είναι χρήσιμο στους ασθενείς με νόσο του Parkinson καθώς αντιμετωπίζει τον τρόμο και τη δυσκαμψία (Goetz C και συν 2002,2005; Thomas A., και συν., 2004; Rao SS και συν., 2006 ; Guttman M., και συν., 2003).

Η αμανταδίνη μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς και έτσι ασκεί ευεργετική δράση στη δυσκινησία, χορηγούμενη είτε per os, είτε ενδοφλέβια, στη μέγιστη δόση (Thomas A., και συν., 2004).

Ερευνητική μελέτη	Παρέμβαση	Σχεδιασμός μελέτης	Διάρκεια μελέτης
Nyholm, 2005 (Nyholm et al, 2005)	Ενδοδοδεκαδακτυλική έγχυση L-dopa/ τζελ καρβιντόπας	τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη προοπτική μελέτη μετάβασης. Σύγκριση εξατομικευμένης, συμβατικής θεραπείας και ενδοδοδεκαδακτυλικής έγχυσης L-dopa/καρβιντόπα γέλης	3 + 3 εβδομάδες
Nyholm, 2008 (Nyholm et al, 2008)	Εντερική έγχυση L-dopa	Αναδρομική ανάλυση. Ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί εντερικά L-dopa μεταξύ του 1992 κ του 2002	10,7 έτη
Devos, 2009 (Devos, 2009)	Duodopa	Αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη, με βάση ένα ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από νευρολόγους μετά από εξέταση του κάθε ασθενή και ανάλογα με τους γνώμες των ασθενών και των ιατρικών αρχείων	18 ± 8,4 μήνες
Stocchi, 2010 (Stocchi et al 2010)	Me L-dopa	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική μελέτη	12 εβδομάδες
Parkinson Study Group, 1997 EASE PD Study (1997)	Εντακαπόνη		24 εβδομάδες
Rinne, 1998 (Rinne et al, 1998)	Εντακαπόνη		6 μήνες
Brooks, 2005 (Brooks et al, 2005)	Stalevo (λεβοντόπα, καρβιντόπα και εντακαπόνη)		2 εβδομάδες
Stocchi, 2002 (Stocchi et al, 2002)	Λισουρίδη		4 έτη
Pahwa, 2007 (Pahwa et al, 2007b)	Ροπινιρόλη		24 εβδομάδες
Barone, 2007 (Barone et al, 2007)	Σουμανιρόλη		40 εβδομάδες

LeWitt 2007 PREFER Study (LeWitt et al., 2007)	Ροτιγοτίνη (διαδερμική χορήγηση)		24 εβδομάδες
Poewe 2007 CLEOPATRA- PD (Poewe et al., 2007)	Πραμιπεξόλη και ροτιγοτίνη (διαδερμικά)		6 μήνες
Rascol 2010 (Rascol et al., 2010)	Trivastal		Εφάπαξ χορήγηση
Pfeiffer 2007 (Pfeiffer et al., 2007)	Υποδόριος απομορφίνη		Εφάπαξ χορήγηση
Pahwa 2007 (Pahwa et al., 2007b)	Υποδόριος απομορφίνη		Μια δόση σε 6 επισκέψεις
Garcia Ruiz 2008 (Garcia Ruiz et al., 2008)	Υποδόριος απομορφίνη (συνεχόμενη έγχυση, CSAI)		Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 19.93±16.3 μήνες
Rascol 2005 LARGO (Rascol et al., 2005)	Ρασαγιλίνη		18 εβδομάδες
Parkinson Study Group, 2005 PRESTO (2005)	Ρασαγιλίνη		26 εβδομάδες
Waters 2004 (Waters et al., 2004)	Σελεγιλίνη (διαλύεται σε επαφή με το σίελο και υφίσταται προγαστρική απορρόφηση)		12 εβδομάδες
Stacy 2008 (Stacy et al., 2008)	Ιστραδεφυλλίνη		12 εβδομάδες
Mizuno 2010 (Mizuno et al., 2010)	Ιστραδεφυλλίνη		12 εβδομάδες

Πίνακας 1. Φάρμακα που έχουν επιδείξει θεραπευτικό αποτέλεσμα στις κινητικές διαταραχές της νόσου του Parkinson (Προσαρμ από Maranis et al, 2011)

8. Το συνένζυμο Q10

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι η αγωγή με συνένζυμο Q10, λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό, στα αρχικά στάδια της νόσου, μπορεί να έχει νευροπροστατευτικό ρόλο καθώς παρεμβαίνει στο αποπτωτικό μονοπάτι των νευρικών κυττάρων. Το Q10 πρέπει να χορηγείται σε πολύ υψηλές δόσεις, με ή χωρίς την προσθήκη λεβοντόπα (Abdín AA & Hamouda HE.,2008).

Η αντιμετώπιση των μη κινητικών συμπτωμάτων βασίζεται στην επιλογή κατάλληλου σκευάσματος ανάλογα με το σύμπτωμα. Παράλληλα πρέπει να τροποποιείται η βασική αντιπαρκινσονική θεραπεία. Για παράδειγμα, όταν εμφανίζεται άνοια, ο θεράπων ιατρός ελαττώνει ή διακόπτει εντελώς τα αντιχολινεργικά και μπορεί να προσθέσει έναν αναστολέα της χολινεστεράσης (Rao SS και συν., 2006 ; Guttman M.,και συν., 2003).

9. Αντιψυχωσικά

Σε περίπτωση εμφάνισης ψύχωσης που μπορεί να οφείλεται στην αντιπαρκινσονική αγωγή, επιχειρείται ελάττωση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών και των αντιχολινεργικών φαρμάκων και χορηγείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη θεραπευτική δόση της λεβοντόπα.

Στην περίπτωση που χρειάζεται να χορηγηθούν αντιψυχωσικά, προτιμάται η κουετιαπίνη που έχει περιορισμένες εξωπυραμιδικές παρενέργειες έναντι των υπολοίπων αντιψυχωσικών. Εναλλακτικά χορηγείται η κλοζαπίνη σε μικρές δόσεις και ελεγχόμενα καθώς υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής λευκοπενίας.

10. Αντικαταθλιπτικά

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά χορηγούνται με πολύ μεγάλη προσοχή καθώς συνοδεύονται από αυξημένες παρενέργειες. Για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης των παρκινσονικών είναι προτιμότερο να επιλέγεται ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Rao SS και συν., 2006; Guttman M.,και συν., 2003).

11. Αντιμετώπιση παρενεργειών

Υπάρχουν διαταραχές του ύπνου για τις οποίες ενοχοποιούνται οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Τέτοιες διαταραχές είναι η ημερήσια υπνηλία και τα ξαφνικά επεισόδια

ύπνου. Αντιμετωπίζονται με διακοπή ή μείωση των συγκεκριμένων αγωνιστών (Mehta SH., και συν., 2008).

Η εμφάνιση επεισοδίων δυσκοιλιότητας αντιμετωπίζεται με αύξηση προσλαμβανομένων υγρών και τήρηση κατάλληλης διατροφής. Σε περιστατικά σοβαρής δυσφαγίας, η σίτιση είναι δυνατόν να εξασφαλιστεί μόνο μέσω γαστροστομίας.

Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ορθοστατική υπόταση), αντιμετωπίζονται τροποποιώντας τη φαρμακευτική αγωγή, χορηγώντας υδροκορτιζόνη και ανασηκώνοντας τον ασθενή από ύπτια σε όρθια θέση αργά και σταδιακά (Rao SS και συν., 2006).

12. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η πρόοδος των απεικονιστικών μεθόδων του εγκεφάλου και των νευροχειρουργικών τεχνικών έχει οδηγήσει σε ελπιδοφόρες χειρουργικές παρεμβάσεις. Φυσικά, ο ασθενής που θα αντιμετωπιστεί χειρουργικά πρέπει να επιλέγεται βάσει αυστηρών κριτηρίων. Η πιο συχνή χειρουργική παρέμβαση είναι ο εν τω βάθει ερεθισμός του υποθαλάμιου πυρήνα, της ωχράς σφαίρας ή του θαλάμου και η επιλογή της τεχνικής εξαρτάται από τα συμπτώματα.

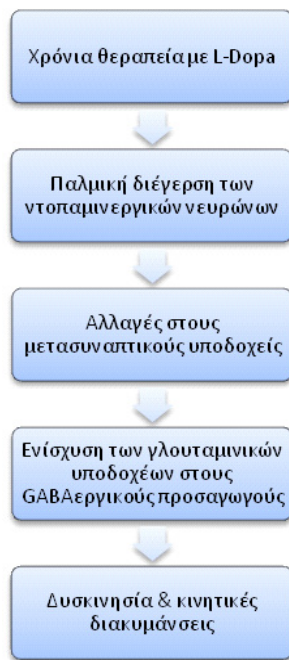
Η επιλογή του ερεθισμού του θαλάμου προκρίνεται σε περιπτώσεις που κύριος θεραπευτικός στόχος είναι ο τρόμος, ενώ ο ερεθισμός της ωχράς σφαίρας επιδρά θετικά στη δυσκινησία, τη δυσκαμψία και τη βραδυκινησία. Από την άλλη, ο ερεθισμός του υποθαλάμιου πυρήνα μπορεί να έχει θετική επίπτωση τόσο στη βραδυκινησία και τη δυσκινησία όσο και στον τρόμο. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που δεν αποκρίνονται στη θεραπεία με λεβοντόπα, δεν παρουσιάζουν σημάδια βελτίωσης ούτε με την χειρουργική παρέμβαση στις προαναφερθείσες περιοχές (Benabid A.L., και συν., 2006; Hamani C., και συν., 2006; Rao SS και συν., 2006; Wolters E., και συν., 2008; Olanow CW., και συν., 2009).

6. Levodopa Induced Dyskinesia

6.1 Παθοφυσιολογία

Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανάπτυξη της LID (levodopa-induced dyskinesias) δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο φαίνεται πως η απώλεια των ντοπαμινεργικών υποδοχέων και η χρόνια χορήγηση ενός φαρμάκου με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η λεβοντόπα, είναι κρίσιμης σημασίας για την εμφάνιση δυσκινησίας (Olanow et al 1999).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι προσυναπτικοί ντοπαμινεργικοί νευρώνες στα μονοπάτια του μελανοραβδωτού σώματος πυροδοτούνται οδηγώντας σε μια συνεχόμενη απελευθέρωση ντοπαμίνης η οποία συντηρεί τη σταθερή διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων του ραβδωτού σώματος. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων και τελικών κομβίων του ραβδωτού σώματος οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα σχηματισμού, αποθήκευσης και απελευθέρωσης της ντοπαμίνης. Οι εναπομείναντες υποδοχείς στηρίζονται στην ύπαρξη των εξωγενών ντοπαμινομιμητικών παραγόντων. Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της λεβοντόπα (περ. 90 λεπτά), προκαλείται διαλείπουσα (παλμική) διέγερση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος (Olanow et al 2000). Αυτή η χρόνια παλμική διέγερση ανατρέπει την κυτταρική σηματοδότηση στις δενδριτικές άκανθες των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ραβδωτού σώματος, προκαλώντας ενίσχυση των GABAεργικών απαγωγών νευρώνων, και πιο συγκεκριμένα των υποδοχέων του γλουταμικού (Oh et al 1998).



Εικόνα 4 Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων ανάπτυξης της LID. (Προσαρμ. από Encarnasion & Hauser, EurNeurol, 2008)

Η ευαισθητοποίηση του ραβδωτού σώματος μέσω του γλουταμινικού, καταλήγοντας σε μη φυσιολογική διέγερση, ενεργοποιεί ένα καταρράκτη γεγονότων που εμπλέκουν την επαγωγή συγκεκριμένων ενδοκυττάρων μηνυμάτων και πρωτεϊνών και οδηγούν σε ανώμαλα μοτίβα πυροδότησης των βασικών γαγγλίων και εντέλει στην εμφάνιση της δυσκινησίας (Olanow 2000). Έτσι, η θεωρία ότι η συνεχής ντοπαμινεργική διέγερση (continuous dopaminergic stimulation, CDS) οδηγεί σε λιγότερες κινητικές επιπλοκές έχει αποτελέσει τη βάση πολλών νέων θεραπευτικών στρατηγικών και παρεμβάσεων.

Υποθέτοντας ότι η δυσκινησία που προκύπτει από τη θεραπεία με L-Dopa σχετίζεται με μη φυσιολογικές, νευροανατομικές μεταβολές στον εγκέφαλο, το επόμενο θέμα διερεύνησης είναι η ταυτοποίηση του υποκείμενου μηχανισμού. Ωστόσο, οι νευροαπεικονιστικές μετρήσεις είναι δύσκολο να αποτυπώσουν μια σαφή συσχέτιση με την υποκείμενη βιολογία. Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες νευροαπεικόνισης δεν είναι δυνατόν να εξακριβώσουν με ασφάλεια αν οι αλλοιώσεις του προμετωπιαίου φλοιού είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της δυσκινησίας που ακολουθεί τη χρόνια θεραπεία με λεβοντόπα. Μια εύλογη υπόθεση που προκύπτει υποστηρίζει ότι οι μορφολογικές αλλοιώσεις αντανακλούν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας στο νευρικό κύκλωμα που εμπλέκεται στην παθογένεση της LID. Δηλαδή, το ανιχνευόμενο πρότυπο αλλοιώσεων στον εγκέφαλο μαρτυρά αλλαγές σε

νευροβιολογικούς μηχανισμούς κομβικής σημασίας για την εμφάνιση της LID. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε κινητικές διαταραχές που προκαλούν υπερκινητικότητα, όπως η δυστονία.

Πράγματι, οι υπερκινησίες σχετίζονται με υπερβολική αύξηση της φαιάς ουσίας σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο σωματοκινητικό νευρικό σύστημα. Τέτοιες περιοχές είναι τα βασικά γάγγλια, ο προμετωπιαίος λοβός και ο σωματοκινητικός φλοιός (Eggert et al 2007). Επιπλέον, φαίνεται πως η εξωγενής χορήγηση της λεβοντόπα σε δόσεις μπορεί να διαταράξει τους κανονικούς, φυσιολογικούς μηχανισμούς που μεσολαβούν στον έλεγχο της κίνησης (Olanow et al 2000). Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αναδιαμόρφωση των νευρωνικών συνάψεων και αλλαγές στα πρότυπα λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου εντός των κυκλωμάτων που ελέγχουν την κίνηση. Σε κυτταρικό επίπεδο, το φαινόμενο αυτό εκδηλώνεται με αύξηση του μεγέθους των νευρικών δενδριτικών κυττάρων (Morgante et al 2006). Το φαινόμενο αυτό καλείται «L-Dopa-maladaptiveplasticity» και φαίνεται να είναι κρίσιμης σημασίας στην παθογένεια της LID. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο παραπάνω μηχανισμός έχει προταθεί και ως η αιτία της όψιμης δυσκινησίας μετά από χρόνια θεραπεία με αντιψυχωτικά πρώτης γενιάς.

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες στις οποίες έγινε έλεγχος με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) υποστηρίζουν την παραπάνω υπόθεση. Αυτό φανερώνει ότι η λειτουργία του εγκεφάλου και η λειτουργική συνδεσιμότητα, που χαρακτηρίζονται ως αυθόρμητες, εξασθενούν σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν ότι η οξεία και χρόνια θεραπεία με λεβοντόπα αποκαθιστά τη χαμένη συνδεσιμότητα των κινητικών δικτύων και αυξάνει την νευρική δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου. Σε μια οξεία φάση, μέσα σε ένα μικρό χρονικό διάστημα θεραπείας, αυτό μπορεί να εξηγήσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της. Ωστόσο, η χρόνια χρήση και η συνεχής εκφύλιση του ντοπαμινεργικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε δυσπροσαρμοστική πλαστικότητα εξαρτώμενη από τη λεβοντόπα που προκαλεί αλλαγές στη νευρική διακλάδωση και συνεπώς καταλήγει στις παρατηρούμενες αλλαγές στο φλοιό των παρκινσονικών ασθενών με δυσκινησία.

6.2 Κλινική εκδήλωση

Το φάσμα των δυσκινησιών που προκαλούνται από τη θεραπεία με λεβοντόπα παρουσιάζει ιδιαίτερη ετερογένεια σε κλινικό επίπεδο. Συνήθως εμφανίζονται ως χορεία, χοραιοαθέτωση, μυόκλονος, ακαθησία, βαλλισμό και άλλες μορφές μη φυσιολογικών κινήσεων. Η LID εμφανίζεται στην πλευρά που έχει επηρεαστεί περισσότερο από τη νόσο του Parkinson και συχνά τα συμπτώματα της εκδηλώνονται πρώτα στα κάτω άκρα και έπειτα στα άνω. Αυτό μπορεί να συσχετισθεί με μια πρόιμη ντοπαμινεργική απώλεια στο πλαγιοπίσθιο ραβδωτό σώμα που αντιστοιχεί στον έλεγχο της κίνησης των κάτω άκρων. Η χορεία αναφέρεται ως η ακούσια, ταχεία, μη φυσιολογική, άσκοπη και πρόσκαιρη τέλεση κινήσεων που φαίνεται σαν να «ρέουν» από το ένα μέρος του σώματος στο άλλο. Η σοβαρότητα αυτών των κινήσεων μπορεί να διαφέρει από ευκαιριακές μη φυσιολογικές κινήσεις που απουσιάζουν σε κατάσταση ηρεμίας και πυροδοτούνται μόνο σε συνθήκες ενεργούς κίνησης (για παράδειγμα κατά τη βάδιση ή την ομιλία) έως βίαιες κινήσεις που χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος ανάπτυξης των άνω άκρων, κυρίως του βραχίονα, και χαρακτηρίζονται ως βαλλισμός. Η δυστονία είναι η δεύτερη πιο συχνή έκφραση της LID και εκδηλώνεται ως παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις. Συμβαίνει είτε αυτόνομα είτε σε συνδυασμό με χορεία. Στην τελευταία περίπτωση εκδηλώνεται συνήθως ως συστροφή του ποδιού κατά τη βάδιση ή τράβηγμα του βραχίονα προς την πλάτη. Λιγότερο συχνές μορφές LID περιλαμβάνουν ακαθησία, έντονο βάδισμα, γρήγορες εναλλασσόμενες κινήσεις των ποδιών, βλεφαρόσπασμο και ένα συνδυαστικό πρότυπο μη φυσιολογικών κινήσεων.

Οι διάφοροι τύποι LID μπορούν να καταταγούν και με βάση τη δόση της χορηγούμενης λεβοντόπα. Βάσει αυτής της κατάταξης προκύπτουν οι εξής κατηγορίες:

- μέγιστης δόσης
- διφασικές
- κατάσταση off
- κατάσταση on
- άλλες δυσκινησίες

Δυσκινησίες μέγιστης δόσης. Πρόκειται για τις πλέον συχνές μορφές LID. Σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα της λεβοντόπα στο πλάσμα και ενδεχομένως στο ραβδωτό σώμα. Επηρεάζουν την κεφαλή, τον κορμό, τα άκρα και κάποιες φορές τους αναπνευστικούς μύες. Η μείωση της χορηγούμενης δόσης μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα, αλλά συχνά συνοδεύεται από το κόστος της επιδείνωσης της νόσου. Οι δυσκινησίες μέγιστης δόσης συνήθως χαρακτηρίζονται από επεισόδια χορείας, αν και σε πιο προχωρημένα στάδια η δυστονία επικρατεί.

Διφασική δυσκινησία. Αυτού του τύπου οι δυσκινησίες αναπτύσσονται όταν τα επίπεδα της λεβοντόπα στο πλάσμα αυξάνονται ή μειώνονται, αλλά όχι με τη χορήγηση της μέγιστης δόσης. Αποκαλούνται επίσης δυσκινησίες D-I-D (dyskinesia-improvement-dyskinesia). Οι D-I-D δυσκινησίες συνήθως χαρακτηρίζονται από δυστονία, αλλά είναι δυνατό να παρατηρηθούν και επεισόδια χορείας ή συνδυαστικά μοτίβα. Επίσης, δεν παρουσιάζουν καμία βελτίωση σε μείωση της χορηγούμενης δόσης, αντιθέτως οι ασθενείς ανταποκρίνονται θετικά σε ενίσχυση της δόσης.

Καταστάσεις δυστονίας “off”. Οι περιπτώσεις αυτές προκύπτουν όταν τα επίπεδα της λεβοντόπα είναι χαμηλά (για παράδειγμα το πρωί). Συνήθως, οι καταστάσεις αυτές χαρακτηρίζονται από καθαρή δυστονία και μπορεί να έχουν τη μορφή επώδυνων σπασμών στο ένα πόδι. Ανταποκρίνονται πολύ καλά στη θεραπεία με λεβοντόπα.

Άλλες δυσκινησίες. Πιο σπάνιες καταστάσεις LID αποτελούν οι “on” *δυστονίες*, που συμβαίνουν στις περιπτώσεις υψηλότερων επιπέδων λεβοντόπα και η *δυσκινησία τύπου γο-γο* που συνιστά ένα εντελώς απρόβλεπτο σύνολο διαφόρων τύπων δυσκινησίας.

Η εμφάνιση της δυσκινησίας είναι σημείο καμπής για την εξέλιξη της θεραπείας της νόσου του Parkinson. Στην πιο ήπια μορφή τους οι δυσκινησίες μπορεί να μην ενοχλούν τον ασθενή και να γίνονται αντιληπτές μόνο από το σύντροφο ή το φροντιστή τους. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς ίσως προτιμούν να κινούνται έστω και αν αυτό σχετίζεται με συμπτώματα δυσκινησίας, παρά να είναι ακινητοποιημένοι χωρίς κάποιο τέτοιο σύμπτωμα. Με την επιδείνωση της δυσκινησίας όμως προκύπτουν σημαντικοί περιορισμοί που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η εμφάνιση της δυσκινησίας λόγω της λεβοντόπα μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή εξάντληση και κόπωση. Η απώλεια βάρους που προκαλείται από την υπερβολική κίνηση μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη και περιττή διερεύνηση τυχόν συνυπάρχουσας παθολογίας. Τα συμπτώματα δυστονίας που συνοδεύουν την LID προκαλούν έντονη δυσφορία και περιορίζουν σωματικά τον ασθενή. Οι ασθενείς συχνά οδηγούνται σε απομόνωση, απογοήτευση, αίσθημα θυμού και κατάθλιψη. Το βάρος της φροντίδας ενός τέτοιου ασθενούς αυξάνεται κατά πολύ. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις περιστατικά θανάτων κυρίως λόγω καρδιακών αρρυθμιών. Από τη σκοπιά των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, η δυσκινησία έχει σημαντικές επιπτώσεις. Η LID φαίνεται να εμφανίζεται στο σημείο όπου η ασθένεια εξελίσσεται και δημιουργείται η ανάγκη αύξησης της λεβοντόπα. Η αύξηση της δόσης της λεβοντόπα σχετίζεται με επιδείνωση της δυσκινησίας, ενώ η μείωση της οδηγεί στην απώλεια ελέγχου της νόσου του Parkinson. Γενικά, η LID σχετίζεται με χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής του ασθενούς και μεγάλο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

6.3 Πρόγνωση

Τυπικά, η LID εμφανίζεται μόνο σε περιπτώσεις ασθενών που αποκρίνονται καλά στη θεραπεία με λεβοντόπα, για παράδειγμα οι ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson που λαμβάνουν αποτελεσματική δόση λεβοντόπα. Ωστόσο, ασθενείς με ατροφία πολλών συστημάτων μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή και συχνά άτυπη LID, στα πρώτα στάδια της νόσου.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φαίνεται να υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην εμφάνιση και τη σοβαρότητα της LID και τη χορηγούμενη θεραπευτική δόση της λεβοντόπα. Η μείωση της χορηγούμενης δόσης τις περισσότερες φορές βελτιώνει ή εξαλείφει πλήρως τα συμπτώματα της δυσκινησίας. Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας έχουν την ισχυρότερη επίπτωση στην εμφάνιση της δυσκινησίας. Για παράδειγμα, σε διπλά τυφλή μελέτη (ELLDOPA), το 16,5% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία 600 mg λεβοντόπα, εμφάνισαν συμπτώματα δυσκινησίας μόλις 9 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αντιθέτως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δόση 300mg, εμφάνισαν συμπτώματα δυσκινησίας σε ποσοστό μόλις 2,3%.

Παρόλο που η διάρκεια της θεραπείας φαίνεται να συνιστά έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στην εμφάνιση της LID, είναι πιθανό να συμβάλει και η διάρκεια της νόσου αλλά και η βαρύτητα της. Η πρόωμη έναρξη της νόσου σχετίζεται με πιο σοβαρή δυσκινησία και μικρότερο μεσοδιάστημα από την έναρξη της αγωγής έως την εμφάνιση της δυσκινησίας. Η πιο σημαντική στατιστικά διαφορά συμβαίνει μεταξύ των ηλικιών 40 έως 49 και 50 έως 79. Επιπλέον, αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δυσκινησίας στους ασθενείς με νόσο του Parkinson και ηλικία έναρξης μικρότερη από τα 50 έτη φαίνεται να είναι πολύ πιο σημαντικός τα δύο πρώτα χρόνια της θεραπείας με λεβοντόπα. Έτσι, σε ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου πριν την ηλικία των 40 ετών, παρουσιάζονται συμπτώματα δυσκινησίας μετά τα 5 χρόνια θεραπείας, σε ποσοστό που ξεπερνά το 90%. Μετά την παρέλευση 10 ετών θεραπείας το ποσοστό αυτό φτάνει το 100%. Από την άλλη, οι περιπτώσεις ανάπτυξης LID είναι λιγότερο συχνές σε περιπτώσεις ασθενών με ηλικία έναρξης μεγαλύτερης των 60 ετών. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης LID διαμορφώνεται ακολούθως σε σχέση με την ηλικία έναρξης της νόσου: 53% στην ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών, 26% στην ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών και 16% σε ηλικίες άνω των 70 ετών. Ακόμη και όταν γίνεται αναφορά σε διαφορετική διάρκεια εκδήλωσης της νόσου, η ηλικία εμφάνισης της αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την εμφάνιση και τη βαρύτητα των επιπλοκών από τη θεραπεία με λεβοντόπα.

7. Πειραματικά μοντέλα στη Levodopa Induced Dyskinesia

7.1 Πειραματικά μοντέλα LID σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου)

Πειραματικά μοντέλα μη ανθρώπινων πρωτευόντων θηλαστικών, στα οποία προκλήθηκαν αλλοιώσεις μέσω της MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), φαίνεται να συνιστούν εξαιρετικά μοντέλα μελέτης της δυσκινησίας στην νόσο του Parkinson.

Η νευροτοξίνη MPTP ανακαλύφθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 80, όταν οι νεαροί χρήστες ηρωίνης εμφάνιζαν σοβαρά συμπτώματα της νόσου του Parkinson μετά από λήψη παραγώγων ηρωίνης, επιμολυσμένων με τη MPTP. Η αξιοσημείωτη κλινική προσομοίωση με τη νόσο του Parkinson οδήγησε στην ανάπτυξη ενός ζωικού πειραματικού μοντέλου της νόσου μετά από παρατεταμένη χορήγηση της νευροτοξίνης. Στα πρωτεύοντα είδη, το μοντέλο της MPTP οδηγεί σε εκφύλιση των νευρώνων της μέλαινας ουσίας, οδηγώντας σε απαλοιφή των ντοπαμινεργικών συνάψεων στο κέλυφος και στη μελαινοραβδωτή οδό. Η διαδικασία αυτή προσομοιάζει την εξέλιξη της νόσου του Parkinson. Το νοραδρενεργικό και το σεροτονεργικό σύστημα επίσης επηρεάζονται σε κάποια μοντέλα (Rylander et al., 2010b).

Συχνά χρησιμοποιούνται τέσσερα είδη ζώων, ο σκιουροπίθηκος (*Saimirisciureus*), ο marmoset (*Callithrijacchus*) και οι μακάκοι (*Macacafascicularis* και *Macacamulatta*).

Τα πειραματικά μοντέλα των πιθήκων επέδειξαν όλα τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ανθρώπινης νόσου του Parkinson, συμπεριλαμβανομένης της βραδυκινησίας, της ακαμψίας, της ορθοστατικής ανωμαλίας καθώς και μη κινητικά συμπτώματα όπως η γνωστική δυσλειτουργία, οι χρονοβιολογικές μεταβολές, οι διαταραχές του ύπνου και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Ο αριθμός, η συχνότητα και το χρονοδιάγραμμα των χορηγήσεων μπορεί να κυμαίνεται από μερικές ημέρες έως και κάποιους μήνες. Επίσης, για να επιτευχθεί μια διμερής αλλοίωση πρέπει να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές οδοί έγχυσης: ενδοφλεβίως, υποδορίως, ενδομυϊκώς και μέσω οσμωτικής μίνι αντλίας. Όλα αυτά τα σχήματα χορήγησης διαφέρουν ανάμεσα στα εργαστήρια και μπορεί να παράγουν διαφορετικά ποσοστά ντοπαμινεργικής απώλειας. Επιπροσθέτως, παρατηρείται ότι τα

διαφορετικά είδη εκτίθενται σε διαφορετικά σχήματα χορήγησης. Απαιτείται μια προσεκτική ανάγνωση της βιβλιογραφίας για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε κάθε μελέτη.

Εκτός από το μικρό μέγεθος και την ευχέρεια στο χειρισμό και τη διατήρηση, το μοντέλο του marmoset επιδεικνύει μια ύφεση της παρκινσονικής συμπτωματολογίας μετά τη χορήγηση της λεβοντόπα ή άλλων αγωνιστών ντοπαμίνης. Μετά τη χρόνια χορήγηση της λεβοντόπα, τα ζώα εμφανίζουν συμπτώματα δυσκινησίας. Οι συμπεριφορικές εκτιμήσεις γίνονται εκ των υστέρων μέσω της μελέτης καταγεγραμμένων video των ζώων μέσα σε κλωβούς. Αυτές οι αξιολογήσεις διεξάγονται από εκπαιδευμένους πειραματιστές που δεν έχουν γνώση της θεραπείας ώστε να είναι ανεπηρέαστοι στην κρίση τους. Ως εκ τούτου αξιολογείται η αντιπαρκινσονική επίπτωση της λεβοντόπα βάσει των κριτηρίων αξιολόγησης που έχουν θεσπιστεί από την UPDRS (United Parkinson's disease Rating Scale) (Imbert et al., 2000; Bezard & Przedborski, 2011). Η συμπτωματολογία που χαρακτηρίζει τη νόσο του Parkinson διέπεται από ένα συνδυασμό επιπτώσεων σε κινητικότητα, βραδυκινησία και στάση του σώματος.

Η σοβαρότητα της δυσκινησίας αξιολογείται με βάση την Κλίμακα Dyskinesia Disability Scale :

0: απουσία δυσκινησίας

1: ήπια, φευγαλέα δυσκινησία με σπάνια εμφάνιση δυσκινησιών και προβληματικών κινήσεων

2: μέτρια, πιο εμφανείς φυσιολογικές κινήσεις, χωρίς όμως να εμπλέκονται σημαντικά με τη φυσιολογική συμπεριφορά

3: έκδηλη, συχνή κατά περιόδους, συνεχόμενη δυσκινησία που διαταράσσει τη φυσιολογική έκβαση της ημέρας.

4: σοβαρή, σχεδόν συνεχής δυσκινησία που υποκαθιστά τη φυσιολογική συμπεριφορά του ζώου. Η βαθμονόμηση της δυσκινησίας αφορά τόσο τη σοβαρότητα όσο και τη διάρκεια της δυσκινησίας.

Εκτός από την ανάλυση των βίντεο επιτελείται μια αυτοματοποιημένη μέτρηση της κινητικής δραστηριότητας. Η μακροχρόνια χορήγηση της L-DOPA οδηγεί σε μια έντονη και συνεχή υπερκινησία (χωρίς επεισόδια ανάπαυσης) κατά το peak της δράσης της. Τα ζώα είναι ανήσυχια και οδηγούνται σε υπέρμετρη κινητικότητα.

Στο μοντέλο των σκιουροπιθήκων, οι σκιουροπιθήκοι επιδεικνύουν συμπτώματα δυσκινησίας συμπεριλαμβανομένων των ακούσιων τιναγμάτων, χορείας, δυστονίας και επαναλαμβανομένων άσκοπων κινήσεων. Ωστόσο, ο υπερκινητικός τύπος της δυσκινησίας των σκιουροπιθήκων καθιστά δύσκολη την διακριτή αξιολόγηση των χορειακών και δυστονικών χαρακτηριστικών της κατάστασης. Το πειραματικό μοντέλο του σκιουροπιθήκου έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη καινοτόμων θεραπειών σε παρθένους οργανισμούς (drug-naïve) ζώων αλλά και σε ζώα που λαμβάνουν λεβοντόπα (Kobylecki et al., 2011). Η ισχυρή κινητική δραστηριότητα ως απόκριση στην χορήγηση L-Dopa παρέχει μια απλή μέθοδο ποσοτικοποίησης για την αξιολόγηση της ανακούφισης των παρκινσονικών συμπτωμάτων και την επαγωγή της δυσκινησίας από τον υπό έλεγχο θεραπευτικό παράγοντα.

Το μοντέλο του σκιουροπιθήκου πολύ συχνά χρησιμοποιείται για την επιλογή αντιπαρκινσονικών ενώσεων που παρέχονται ως μονοθεραπεία ή επιπρόσθετα της L-Dopa. Η μελέτη του στοχεύει στην αποτελεσματικότερη μείωση των κινητικών προβλημάτων και στη χαμηλότερη πιθανότητα πρόκλησης δυσκινησίας, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με L-Dopa. Ωστόσο το περιορισμένο ρεπερτόριο συμπεριφοράς του μοντέλου του σκιουροπιθήκου, επιτάσσει μεγαλύτερη προσπάθεια στη δημιουργία πειραματικών μοντέλων LID με είδη που θα επιτρέπουν στους ερευνητές να διαχωρίσουν και να αξιολογήσουν τη βαρύτητα των χορειακών και δυστονικών συμπτωμάτων. Καθώς η παθοφυσιολογία και των δύο τύπων κλινικών εκδηλώσεων διαφέρει, νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις πιθανόν να επηρεάσουν διαφορετικά την καθημία. Ως εκ τούτου επιβάλλεται η λεπτομερής ανάλυση πριν την λήψη αποφάσεων για τον αναπτυξιακό σχεδιασμό νέων στρατηγικών.

Το μοντέλο του μακάκα ουσιαστικά βασίζεται στον ίδιο πειραματικό σχεδιασμό και σε κοινό σύστημα βαθμονόμησης με αυτό του σκιουροπιθήκου. Εξαίρεση αποτελεί το γεγονός ότι η δυστονία και η χορεία στο μακάκα είναι καταστάσεις που μπορούν να αξιολογηθούν ξεχωριστά. Και τα δύο υποείδη πιθήκων (*cynomolgus* και *rhesus*) επιδεικνύουν ποικίλα πρότυπα χορειακών, δυστονικών και βαλλιστικών κινήσεων.

Τα πρότυπα δυσκινησίας που επάγονται από την L-Dopa εμφανίζουν υψηλό βαθμό εξάρτησης από την ιδιοσυγκρασία του κάθε ζώου. Στο μοντέλου του μακάκα το ρεπερτόριο και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων δυσκινησίας που εκδηλώνονται προσομοιάζουν αυτά που εμφανίζονται σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Επιπλέον, μετά την μακροχρόνια χορήγηση της λεβοντόπα, τα συμπτώματα που εμφανίζονται

είναι σταθερά και επαναλαμβανόμενα. Ακόμη και σε περίπτωση που διακοπεί η χορήγηση της L-Dopa για λίγες εβδομάδες, η επαναχορήγηση της αρκεί για την επανεμφάνιση των δυσκινησιών, από την πρώτη κιόλας δόση. Αυτό επιτρέπει τον επαναλαμβανόμενο έλεγχο φαρμάκων κατά την οξεία φάση της LID.

Υπάρχουν δύο διαφορετικά πρωτόκολλα για τη χορήγηση της L-Dopa. Κατά το πρώτο η χορήγηση της μεθυλντόπα γίνεται μέσω υποδόριας έγχυσης σε μια ομάδα MPTP μακάκων. Αυτή η μορφή χορήγησης παρακάμπτει το πεπτικό σύστημα και επομένως αποφεύγεται η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της λεβοντόπα σε αυτό το επίπεδο.

Έτσι, η συγκέντρωση της λεβοντόπα στο πλάσμα παραμένει συνεχής και ομογενής για την ομάδα των ζώων και μπορεί να μιμηθεί την ενδοφλέβια θεραπεία λεβοντόπα (παρόλο που η πρακτική αυτή δεν είναι συνήθης στους ασθενείς).

Ωστόσο, η οδός χορήγησης απέχει πολύ από την κλινική πράξη, κατά την οποία κάθε ασθενής ανταποκρίνεται διαφορετικά στη λεβοντόπα και ως εκ τούτου λαμβάνει διαφορετικές δόσεις.

Το δεύτερο πρωτόκολλο βασίζεται στην προσαρμογή της δοσολογίας που χορηγείται στα ζώα σε αυτή των ανθρωπίνων σκευασμάτων Levodopa, μέχρι κάθε ζώο να φτάσει στη μέγιστη βελτίωση της κατάστασης του.

Ακόμη και αν οι δόσεις διαφέρουν σε ατομικό επίπεδο, η απόκριση στην λεβοντόπα στην ομάδα των MPTP μακάκων είναι συνεχής και ομοιόμορφη και προσομοιάζει την κοινή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Ο έλεγχος νέων φαρμακευτικών ουσιών κατά της δυσκινησίας σε τέτοιες περιπτώσεις, αποτελεί ένα απαραίτητο βήμα πριν τη μετάβαση στις κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, φαίνεται ότι επιτυγχάνεται σημαντική ομοιογένεια στις συγκεντρώσεις της L-Dopa υποδεικνύοντας έτσι ότι η διακύμανση σε αυτές τις δόσεις οφείλεται κυρίως σε διαφορές στην απορρόφηση του φαρμάκου.

Συμπερασματικά, η ομοιότητα με τα ανθρώπινα συμπτώματα καθιστά το MPTP μοντέλο του πίθηκου μακάκα ένα αξιόπιστο μοντέλο μελέτης της LID. Επιπροσθέτως, η θεραπεία υποκατάστασης της λεβοντόπα έχει συσχετιστεί με γνωστικές διαταραχές, επιβάλλοντας εξειδικευμένη εκτίμηση με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

7.2 Το 6-OHDA μοντέλο στους επίμυες

Για την επαγωγή μιας παρκινσονικής κατάστασης στα τρωκτικά, η νευροτοξίνη 6-OHDA (6-hydroxydopamine (6-OHDA) μπορεί να εγχυθεί οπουδήποτε κατά μήκος της μελαινοραβδωτής οδού, όπου και προκαλεί διαφορετικό βαθμό ντοπαμινεργικής απονεύρωσης (Cenci et al., 2002). Η τοξίνη προσλαμβάνεται από τους κατεχολαμινεργικούς νευρώνες στους οποίους προκαλεί οξειδωτικό stress και μιτοχονδριακή καταστροφή που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Η 6-OHDA είναι μια σχετικά επιλεκτική τοξίνη, δεδομένου της καταστροφής που επάγει τόσο στις σεροτονεργικές όσο και στις νοραδρενεργικές ίνες, ειδικά όταν ενίεται στη διάμεση προσθεγκεφαλική δέσμη (MFB).

Ωστόσο, οι νοραδρενεργικές ίνες μπορούν να διασωθούν εάν ένας αναστολέας του μεταφορέα της νοραδρεναλίνης (δεσιπραμίνη) χορηγηθεί πριν την πρόκληση της βλάβης με 6-OHDA. Παρόλα αυτά η δεσιπραμίνη είναι αναποτελεσματική όταν μεγάλες συγκεντρώσεις της τοξίνης ενίονται στην MFB. Ανάλογα με τη θέση της έγχυσης μπορεί να προκύψουν διαφορετικές εκτάσεις αλλοιώσεων. Βάσει των συγκεντρώσεων τοξίνης που χρησιμοποιούνται συνήθως στη βιβλιογραφία, η έγχυση της τοξίνης στη διάμεση προσθεγκεφαλική δέσμη οδηγεί σε τέτοια βλάβη του μελαινοραβδωτού που ευθύνεται για έως και 100% απώλεια των ντοπαμινεργικών συνάψεων στο ραβδωτό σώμα.

Η τοξίνη γενικά ενίεται μονόπλευρα καθώς η αμφοτερόπλευρη χορήγηση της οδηγεί σε φαινότυπο που χρήζει ιδιαίτερου νοσηλευτικού πρωτοκόλλου. Επιπλέον, ένα σημαντικό πλεονέκτημα που παρέχουν τα μοντέλα μονόπλευρης βλάβης είναι ότι η μελέτη των κινήσεων στο ανεπηρέαστο μέρος του σώματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπεριφορά ελέγχου (control) σε σχέση με τη δυσλειτουργική πλευρά. Η σύγκριση αυτή βασίζεται σε ελέγχους της προκύπτουσας πλευρίωσης, της περιστροφής, της αντίληψης των ερεθισμάτων και της χρήσης των άκρων. Στη βιβλιογραφία, για μεγάλο χρονικό διάστημα επικρατούσε η αντίληψη ότι η απόκριση στην λεβοντόπα θα ήταν πολύ δύσκολο να διαχωρισθεί αξιόπιστα από τις πραγματικές εκδηλώσεις δυσκινησίας. Ωστόσο, το 1998 καθιερώθηκε μια κλίμακα αξιολόγησης για την ποσοτικοποίηση των μη φυσιολογικών ακούσιων κινήσεων (AIMs) (Cenci et al., 1998). Έκτοτε, αυτή η μέθοδος βαθμολόγησης έχει επικρατήσει στις μετρήσεις της ετερόπλευρης περιστροφής στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα της LID σε τρωκτικά. Την εξέλιξη αυτή σηματοδότησε το γεγονός ότι οι περιστροφές

που οφείλονται στην L-Dopa επιδεικνύουν διαφορετική απόκριση σε αντιπαρκινσονικούς παράγοντες και αντιδυσκινητικές παρεμβάσεις.

Παρόλο που οι ετερόπλευρες περιστροφές έχουν χρησιμοποιηθεί σαν μέτρο της δυσκινησίας σε μύες και επίμυες, έχει πλέον επιβεβαιωθεί ότι αυτή η παράμετρος δε συνάδει πάντα με την βαρύτητα της δυσκινησίας. Πράγματι, η ετερόπλευρη στροφή μπορεί να επαχθεί από έναν αριθμό αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, οι οποίες φαίνεται να χαρακτηρίζονται από ένα πολύ χαμηλό δυναμικό πρόκλησης δυσκινησίας, όπως η βρωμοκρυπτίνη και η ροπινιρόλη. Επιπλέον, τα φάρμακα που φαίνεται να καταστέλλουν τη δυσκινησία δε μειώνουν απαραίτητα την τάση του ζώου προς την ετερόπλευρη στροφή.

Η θεραπεία των ζώων μετά την προκλητή βλάβη από την 6-OHDA με τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων λεβοντόπα επάγει μια σαφή βελτίωση που αποτυπώνεται σε πολλές δοκιμασίες ακινησίας όπως είναι ο κύλινδρος και η περιστρεφόμενη ράβδος. Παρόλα αυτά, οι ακούσιες κινήσεις που προκαλούνται από τη λεβοντόπα μπορεί να εμπλέκονται με αυτές τις εσκεμμένες κινήσεις, γεγονός που πιστοποιεί τον ακούσιο και άσκοπο χαρακτήρα τους (Dekundy et al., 2007). Η χρήση μεγαλύτερων δόσεων λεβοντόπα οδηγεί σε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και πρόωρης ανάπτυξης σοβαρής δυσκινησίας, καθιστώντας δύσκολη την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της λεβοντόπα σε στοχοκατευθυνόμενες συμπεριφορές.

Η αξιολόγηση των AIMs φαίνεται να είναι αρκετά εφικτή και αξιόπιστη στα τρωκτικά με μονόπλευρες αλλοιώσεις καθώς οι κινήσεις που προκαλούνται από την προσβεβλημένη πλευρά είναι εύκολο να διακριθούν μετά τη σύγκριση τους με το βασικό ρεπερτόριο κινήσεων της φυσιολογικής συμπεριφοράς του ζώου. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η προϋπόθεση της μονόπλευρης αλλοίωσης για την εμφάνιση δυσκινησίας λόγω της λεβοντόπα. Πράγματι, η θεραπεία με L-Dopa επάγει επακριβώς το ίδιο πρότυπο κινήσεων AIMs και σε παρκινσονικά μοντέλα επίμυων που υπέστησαν αλλοιώσεις μετά τη χορήγηση της νευροτοξίνης 6-OHDA και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου. Οι κινήσεις AIMs στα τρωκτικά αξιολογούνται με βάση την τοπογραφική τους κατανομή, τη διάρκεια και το εύρος τους.

Ο συνδυασμός αξιολογήσεων που βασίζονται σε διαφορετικές παραμέτρου οδηγεί σε μια συνδυαστική βαθμονόμηση με δυναμικό και μεγάλο εύρος που επιτρέπει την προσεκτική και λεπτομερή αξιολόγηση του πρότυπου δυσκινησίας κάθε μοντέλου. Τρεις βασικοί υπότυποι προτύπων κινήσεων AIMs περιλαμβάνονται σε

αυτές τις αξιολογήσεις, καθεμία από τις οποίες είναι αντιπροσωπευτική συγκεκριμένων περιοχών του σώματος:

- I. Δυσκινησία άκρων, επηρεάζει το πρόσθιο άκρο ετερόπλευρα της βλάβης.
- II. Αξονική δυσκινησία, επηρεάζει τον αυχένα και το άνω μέρος του κορμού, με στροφικές κινήσεις ετερόπλευρα της βλάβης.
- III. Δυσκινησία που αφορά το στόμα και τη γλώσσα και επηρεάζει το στοματοπροσωπικό μυϊκό σύστημα.

Αναλυτική περιγραφή των ακούσιων κινήσεων που χαρακτηρίζουν την LID συναντάται σε πολλές δημοσιεύσεις και συνοδεύεται από εικόνες και αντιπροσωπευτικά video. Να σημειωθεί, ότι η κλίμακα αξιολόγησης λαμβάνει υπόψη της μόνο τις κινήσεις που διαφοροποιούνται ποιοτικά από τις συνήθεις συμπεριφορές των τρωκτικών (περιποίηση τριχώματος, αυξημένη οσφρητική διερεύνηση του χώρου, ροκάνισμα, επαναλαμβανόμενο γλείψιμο σε συγκεκριμένους στόχους). Αυτές οι φυσιολογικές συμπεριφορές μπορούν εύκολα να διακριθούν από τις AIMs καθώς εμπλέκουν και τα μέρη του σώματος και περιλαμβάνονται στο φυσιολογικό πρότυπο συμπεριφοράς και δραστηριότητας του ζώου. Η συχνότητα εμφάνισης της LID στον επίμυ εξαρτάται πάρα πολύ από το βαθμό της απονεύρωσης του ραβδωτού σώματος και από το δοσολογικό σχήμα της χορηγούμενης λεβοντόπα.

Η ελάχιστη απαιτούμενη δόση της L-Dopa για την επαγωγή στροφικής τάσης ετερόπλευρα της αλλοίωσης σε επίμυες που έχουν υποστεί ντοπαμινεργική απονεύρωση της, γενικά είναι υψηλότερη από ότι το κατώφλι της δόσης που απαιτείται για την πρόκληση LID. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως ένα θετικό χαρακτηριστικό του μοντέλου καθώς οι χαμηλότερες δόσεις φαρμάκου που μπορούν να προκαλέσουν τις κινήσεις AIMs είναι πιο κοντά στις καθημερινές δόσεις λεβοντόπα που χορηγούνται σε ασθενείς με νόσο του Parkinson σε προχωρημένο στάδιο. Σε χαμηλές θεραπευτικές δόσεις λεβοντόπα, το εύρος της σοβαρότητας της δυσκινησίας μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάμεσα στον πληθυσμό των ζώων που απαρτίζουν το πειραματικό μοντέλο, ακριβώς όπως συμβαίνει και ανάμεσα στους ασθενείς με νόσο του Parkinson. Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα για την πειραματική έρευνα, δεδομένου ότι η βαρύτητα της προκύπτουσας δυσκινησίας μπορεί να συσχετιστεί με μοριακά μονοπάτια στον εγκέφαλο, διευκολύνοντας την ταυτοποίηση κρίσιμων μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της LID.

Τα μεγάλα κύματα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα μετά τη χορήγηση της L-Dopa δρουν στους υπερευαίσθητους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στις περιοχές όπου έχει προηγηθεί ντοπαμινεργική απονεύρωση, προκαλώντας υπερέκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με νευροδιαβιαβαστές. Με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων, αποκαλύπτεται ότι ο βαθμός της υπερέκφρασης μερικών εξ αυτών των γονιδίων και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που επάγονται μετά την ευαισθητοποίηση των υποδοχέων, σχετίζονται με τη σοβαρότητα της δυσκινησίας.

Πρόσφατα, η μικροαγγειακή πλαστικότητα στα βασικά γάγγλια έχει βρεθεί να σχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της δυσκινησίας σε πειραματικό μοντέλο επίμυων της LID. Αυτή η πλαστικότητα των μικροαγγείων ελέγχεται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα VEGF, ο οποίος αποτελεί την κύρια αγγειογενή κυτοκίνη που ελέγχει επίσης τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Βάσει των παρατηρήσεων που έγιναν στο μοντέλο επίμυων, η αγγειογενής δραστηριότητα και η υπερέκφραση του mRNA του VEGF αποκαλύφθηκε σε μεταθανάτια εξέταση ιστού από τα βασικά γάγγλια ασθενών με νόσο του Parkinson.

Το πειραματικό μοντέλο επίμυων της LID έχει δοκιμασθεί ως προς την αξιοπιστία του με πολλές μελέτες. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν ότι πολλοί παράγοντες που προκαλούν μείωση της LID σε ασθενείς με νόσο του Parkinson αλλά και σε άλλα πρωτεύοντα είδη, μειώνουν τους βαθμούς αξιολόγησης των AIMs στους επίμυες (Dekundy et al., 2007; Kobylecki et al., 2010; Rylander et al., 2010a; Kobylecki et al., 2011). Επιπλέον, οι αντιπαρκινσονικοί παράγοντες που έχουν χαμηλό δυσκινησιακό δυναμικό δεν επάγουν σημαντικές AIMs στον επίμυ, επιβεβαιώνοντας περαιτέρω την προγνωστική αξία του μοντέλου.

Μια απόδειξη της πολυπλοκότητας του πειραματικού μοντέλου της LID στον επίμυ είναι ο βαθμός της αλλοίωσης από την χορήγηση της 6-OHDA που προκαλείται στο σεροτονεργικό και αδρενεργικό σύστημα στον εγκέφαλο. Τα συστήματα αυτά βλάπτονται διαφορετικά ανάλογα με τον τρόπο έγχυσης. Ομοίως, η έκταση της νευροεκφύλισης που επηρεάζει τα παραπάνω συστήματα μπορεί να διαφέρει σημαντικά λόγω ηλικίας, διάρκειας της νόσου και γενετικής προδιάθεσης. Η σημαντικότητα αυτών των συστημάτων στην παθοφυσιολογία και τη θεραπεία της LID έχει αποδειχθεί από πολλές ερευνητικές μελέτες (Rylander et al., 2010b).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι η πυκνότητα των σεροτονεργικών νευρώνων είναι υψηλότερη σε μοντέλα δυσκινησίας επίμυων και πιθήκων με νόσο του Parkinson, το οποίο και έρχεται σε συμφωνία με τα

αποτελέσματα μεταθανάτιας ιστολογικής εξέτασης του ραβδωτού σώματος ασθενών με νόσο του Parkinson.

Περίεργως φαίνεται ότι το σύστημα σεροτονίνης του εγκεφάλου διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ελεγκτικό ρόλο στη προσυναπτική απελευθέρωση της ντοπαμίνης, μετά τη χορήγηση της λεβοντόπα. Οι αγωνιστές της σεροτονίνης φαίνεται να μειώνουν την έκκριση της ντοπαμίνης από τους σεροτονεργικούς νευρώνες, καθώς και τη δυσκινησία. Αυτή η κατηγορία των ενώσεων αντιπροσωπεύει μια θεραπευτική στρατηγική που βρίσκεται υπό κλινική αξιολόγηση. Οι προαναφερθείσες θεωρήσεις καταδεικνύουν την σημαντικότητα του να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός της αλλοίωσης όλων των μονοαμινεργικών συστημάτων, όταν πρόκειται να συγκριθούν αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια. Επιπλέον, η βλάβη της έσω δέσμης του πρόσθιου εγκεφάλου προκαλεί νοραδρενεργική και σεροτονεργική απονεύρωση στα τρωκτικά, γεγονός που δε συνιστά απαραίτητα μειονέκτημα καθώς η συγκεκριμένη ιστολογική βλάβη αποτελεί σημαντική πλευρά της παθοφυσιολογίας της νόσου του Parkinson.

Εκτός από την LID και τα κινητικά συμπτώματα, τα τρωκτικά με αλλοιώσεις λόγω 6-OHDA μπορεί να χρησιμοποιηθούν για διερεύνηση μη κινητικών επιπλοκών της νόσου του Parkinson, ιδιαίτερα στους τομείς που εμπλέκονται στη γνωστική ικανότητα και στη δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Μέχρι στιγμής οι δυνατότητες που προσφέρονται από αυτά τα πιο σύνθετα τεστ συμπεριφοράς δεν φαίνεται να έχουν αξιοποιηθεί προς όφελος της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

7.3 Το 6-OHDA μοντέλο στους μύες

Μεταξύ των τρωκτικών, ο επίμυς αποτελεί το πιο εύκολα διαχειρίσιμο είδος για χειρουργικές παρεμβάσεις και συμπεριφορική ανάλυση. Ωστόσο, η αυξημένη γενετική διαθεσιμότητα γενετικά τροποποιημένων μυών έχει εγείρει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον στη χρήση πειραματικών μοντέλων μυών για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της LID. Καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο μεσεγκέφαλο του μυός μπορεί να προκληθεί τόσο από συστημική χορήγηση της MPTP όσο και από ενδοεγκεφαλική έγχυση της 6-OHDA. Το MPTP μοντέλο ωστόσο παρουσιάζει κάποια προβλήματα λόγω της άμεσης εξάρτησης που έχει η προκύπτουσα παθοφυσιολογία και συμπεριφορά από το στέλεχος που χρησιμοποιείται, καθώς και από τις συμπεριφορικές και βιοχημικές διαταραχές.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η επαγωγή της LID στο MPTP μοντέλο σε μύες απαιτεί μεγαλύτερα σε ηλικία ζώα και πολύ μεγάλες δόσεις λεβοντόπα (200mg/kg). Επίσης, δεν εμφανίζονται όλοι οι υπότυποι δυσκινησίας που έχουν παρατηρηθεί είτε σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, είτε σε παρκινσονικά μοντέλα σε πρωτεύοντα και σε πειραματικά μοντέλα επίμυων μετά τη χορήγηση 6-OHDA. Έτσι, οι προκύπτουσες αλλοιώσεις μετά τη χορήγηση 6-OHDA συνιστούν το κριτήριο επιλογής ώστε να προκύψουν τα πειραματικά μοντέλα της LID που θα διερευνηθούν. Όντως η διαδικασία πρόκλησης μονόπλευρης αλλοίωσης εμφανίζει πολλά πλεονεκτήματα καθώς παράγει μια σταθερή και επαναλαμβανόμενη αλλοίωση στο μελαινοραβδωτό σώμα, αλλά και υψηλή προβλεψιμότητα όσον αφορά τη χρονική διάρκεια και την έκταση του ντοπαμινεργικού εκφυλισμού. Επιλέγοντας την κατάλληλη συγκέντρωση τοξίνης και θέσης έγχυσης γίνεται εφικτή η επίτευξη διαφορετικών μοντέλων νόσου του Parkinson που μιμούνται είτε τα αρχικά είτε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.

Η πρώτη απόδειξη ότι οι μύες που αποκτούν αλλοιώσεις λόγω χορήγησης 6-OHDA αναπτύσσουν δυσκινησία, ήρθε το 2004, όταν ο Lundblad και οι συνεργάτες του ανέφεραν την εμφάνιση AIMS με δυστονικά και υπερκινητικά χαρακτηριστικά, παρόμοια με αυτά που είχαν ήδη ταυτοποιηθεί σε επίμυες.

Η κλίμακα βαθμολόγησης AIMS σε μύες, ακολουθεί τις ίδιες αρχές που χρησιμοποιούνται και στους επίμυες και αντανακλά την τοπογραφική κατανομή, συχνότητα και διάρκεια της δυσκινητικής συμπεριφοράς που επηρεάζει τους στοματοπροσωπικούς μύες, τους μύες του κορμού και των άκρων.

Το μοντέλο της LID σε μύες έχει επικυρωθεί φαρμακολογικά σε κάποια έκταση, αποδεικνύοντας ότι η σοβαρότητα των AIMS μπορεί να μειωθεί μετά την εφάπαξ χορήγηση ουσιών όπως η αμανταδίνη και η βουσπιρόνη. Οι ουσίες αυτές φαίνεται να ανακουφίζουν από τα συμπτώματα τόσο τα ζωικά πειραματικά μοντέλα (Lundblad et al.,2005) όσο και ασθενείς με νόσο του Parkinson (Jankovic&Stacy, 2007).

Ωστόσο για σκοπούς θεραπευτικής επιλογής (drugscreening), ο επίμυς προτιμάται από τα άλλα τρωκτικά. Πράγματι, οι κινήσεις AIMS είναι πιο εύκολο να ποσοτικοποιηθούν στους επίμυες, οι οποίοι επιδεικνύουν μεγάλο βαθμό σταθερότητας και επαναληψιμότητας κατά τη διάρκεια παρατεταμένων θεραπευτικών δοκιμών. Επίσης, ένα σημαντικό πρόβλημα αναδείχθηκε κατά τις πρώτες μελέτες πρόκλησης βλάβης σε μύες μετά τη χορήγηση 6-OHDA καθώς εμφάνισαν μεγάλο ποσοστό μετεγχειρητικής θνησιμότητας (82%) αλλά και ενδοραβδωτές αλλοιώσεις .

Μεταγενέστερα βέβαια, φάνηκε ότι η αυτή η υψηλή θνησιμότητα μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση κατάλληλων μετεγχειρητικών, νοσηλευτικών πρωτοκόλλων, και δε συνιστά έμφυτο χαρακτηριστικό των συγκεκριμένων μοντέλων. Πράγματι, κατέστη εφικτή η παντελής εξάλειψη περιστατικών μετεγχειρητικής θνησιμότητας με την καθιέρωση πρωτοκόλλου καθημερινής εντατικής φροντίδας και θρέψης, έως και τρεις εβδομάδες μετά την πρόκληση της βλάβης. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι αλλοιώσεις που προκαλούνται στο ραβδωτό σώμα ή στη διάμεση προσθεγκεφαλική δέσμη οδηγούν σε διαφορετικά πρότυπα ντοπαμινεργικής απονεύρωσης, διαφορετική έκταση μετασυναπτική υπερευαισθησία στη λεβοντόπα και μεγάλου εύρους διακύμανση επιρρέπειας στη δυσκινησία. Η αλλοίωση της μέσης τελεγκεφαλικής δεσμίδας επιφέρει μια σοβαρή και ομοιόμορφη εξάλειψη των ντοπαμινεργικών συνάψεων τόσο στο πλευρικό όσο και στο μέσω ραβδωτό σώμα και παρέχει ένα μοντέλο μέγιστης μοριακής υπερευαισθησίας στην L-Dopa. Από την άλλη, οι 6-OHDA αλλοιώσεις οδηγούν σε μια συγκριτικά εκτεταμένη αλλοίωση μόνο στο πλευρικό ραβδωτό σώμα. Το μεγάλο ποσοστό υπολειπόμενης ντοπαμινεργικής νεύρωσης επιτρέπει στα ζώα να επιδείξουν κάποιο βαθμό αυθόρμητης αποκατάστασης εάν παρατηρηθούν εβδομάδες μετά, φαινόμενο που σχετίζεται με την αντισταθμιστική βιογένεση ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Στο τελευταίο μοντέλο, η σοβαρότητα των AIMs παρουσιάζει αξιοσημείωτη διακύμανση ανάμεσα στα ζώα, και κάποια από αυτά εμφανίζονται απαλλαγμένα από κάθε τύπο δυσκινησίας, όταν λαμβάνουν χαμηλές θεραπευτικές δόσεις λεβοντόπα (6 mg/kg). Η παρουσία μη δυσκινητικών ζώων και η υψηλή διατομική ποικιλότητα της σοβαρότητας των κινήσεων AIMs στο μοντέλο 6-OHDA παρέχουν τη δυνατότητα διερεύνησης πιθανών παραγόντων προδιάθεσης στην ανάπτυξη δυσκινησίας. Αντιθέτως, όλοι οι μύες με αλλοιώσεις στη διάμεση προσθεγκεφαλική δέσμη αναπτύσσουν σοβαρή δυσκινησία όταν λαμβάνουν τις συνήθεις, χαμηλές δόσεις λεβοντόπα (6 mg/kg). Στην περίπτωση αυτή, η διάκριση μεταξύ δυσκινητικών και μη δυσκινητικών ζώων μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση διαφορετικών δόσεων λεβοντόπα. Και στα δύο μοντέλα που περιγράφηκαν, όπως έχει ήδη παρατηρηθεί στους επίμυες, η L-Dopa επάγει αντίπλευρη περιστροφή σε μικρότερο χρονικό διάστημα στους μύες που εμφανίζουν δυσκινησία σε σχέση με τους μη δυσκινητικούς.

7.4 Συμπερασματικά

Η προκλινική έρευνα στη διερεύνηση της επαγόμενης LID περιλαμβάνει πολλά ζωικά μοντέλα μη πρωτεύοντων, επίμυων και μυών. Η ανάπτυξη τέτοιων μοντέλων έχει οδηγήσει στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που βρίσκονται στη βάση της κινησιακής διαταραχής. Καθώς τα εργαλεία της επιστήμης αναπτύσσονται, οι ερευνητές θα είναι σε θέση να αποκαλύψουν την πολυπλοκότητα των συστημάτων που επάγουν την εμφάνιση δυσκινησιών.

Η επιλογή ενός πειραματικού μοντέλου γίνεται βάσει της αξιοπιστίας και της μεταγραφικής εφαρμογής του, συγκριτικά με τα υπόλοιπα διαθέσιμα μοντέλα. Η εγκυρότητα αναφέρεται στην ικανότητα του μοντέλου να αναπαράγει τη νόσο όσο πιο όμοια γίνεται με τα χαρακτηριστικά της νόσου στον άνθρωπο. Η δυσκινησία στους ασθενείς με νόσο του Parkinson, όπως προαναφέρθηκε, ορίζεται ως εμπλοκή μη φυσιολογικών, ακούσιων κινήσεων με τη φυσιολογική συμπεριφορά του ατόμου, και χαρακτηρίζεται από δυστονία και υπερκινητικότητα. Πράγματι, το σύνολο των κινήσεων AIMS στα ζωικά, πειραματικά μοντέλα που περιγράφηκαν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις. Η πλέον πρόσφατη συνεισφορά σε αυτό το πεδίο είναι η ανάπτυξη του μοντέλου της LID στους μύες. Αυτή η πρόοδος προετοιμάζει το έδαφος για τη χρήση γενετικά τροποποιημένων ζώων για τη μελέτη της LID, προσέγγιση που μπορεί να έχει επαναστατικά αποτελέσματα στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων η λεβοντόπα επάγει ως απόκριση την εμφάνιση δυσκινησίας.

Τα ζωικά μοντέλα είναι πολύτιμα εργαλεία στην προσπάθεια εύρεσης νέων θεραπευτικών επιλογών για τη θεραπεία της LID. Τα τελευταία χρόνια, η γνώση που προέκυψε από τη μελέτη των πειραματικών, ζωικών μοντέλων επέτρεψε την ανακάλυψη νέων στόχων και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που τώρα βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών (Cenci et al., 2011 & Meissner, 2011).

8. Καθορισμός των στόχων της μελέτης- Εισαγωγή στο πειραματικό μέρος

Η λεβοντόπα παραμένει εδώ και 40 χρόνια, η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τα κύρια συμπτώματα της νόσου του Parkinson. Ωστόσο, η μακρόχρονη θεραπεία με λεβοντόπα, αναπόφευκτα επηρεάζεται από την εμφάνιση μη φυσιολογικών ακούσιων κινήσεων, γνωστή ως «επαγόμενη από λεβοντόπα δυσκινησία» (Levodopa Induced Dyskinesia, LID), η οποία εξελίσσεται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου καθώς συνεχίζεται η θεραπεία και η εξέλιξη της νόσου (Maranis et al., 2011; Schrag and Quinn, 2000).

Σημαντικός αριθμός μελετών έχει επισημάνει τον εξέχοντα ρόλο της γλουταμινεργικής διέγερσης του ραβδωτού σώματος στην υποκείμενη παθοφυσιολογία της LID.

Υπάρχουν τέσσερις τύποι υποδοχέων του γλουταμινικού: 1. οι AMPA υποδοχείς (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολο-προπανοϊκού οξέος), 2. οι NMDA υποδοχείς (N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος), 3. οι Μεταβοτροπικοί υποδοχείς και 4. οι λιγότερο συχνοί Καϊνате υποδοχείς.

Η παλμική διέγερση που υφίστανται οι υποδοχείς της ντοπαμίνης μετά την χορήγηση εξωγενούς λεβοντόπα φαίνεται να επάγει δομικές μεταβολές στην αποτελεσματικότητα των γλουταμινεργικών υποδοχέων στις συνάψεις. Η λεβοντόπα επάγει αλλαγές στην κατάσταση φωσφορυλίωσης των υπομονάδων των NMDA υποδοχέων και των AMPA υποδοχέων, γεγονός που ενισχύει την ευαισθησία τους στη γλουταμινεργική διέγερση του φλοιού. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μακροπρόθεσμες ανακατατάξεις στους μέσους ακανθώδεις νευρώνες εξόδου και συνεπώς στο πρότυπο πυροδότησης των βασικών γαγγλίων με τρόπο που ευνοεί την έναρξη της LID (Chung et al., 2004; Dunah et al., 2004; Oh et al., 1999; Swope et al., 1999).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω, έρχονται στο φως όλο και περισσότερα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ποικίλοι παράγοντες που μπορούν να ρυθμίσουν την δραστηριότητα των υποδοχέων του γλουταμινικού, μπορούν να προσφέρουν ανακούφιση από το σύνδρομο LID (Berg et al., 2011; Rylander et al., 2009).

Πιο συγκεκριμένα, μελέτες σε πθήκους με αλλοιώσεις από την παρκινσονική νευροτοξίνη MPTP, δείχνουν ότι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων με εκλεκτικότητα για την NR2B υπομονάδα, μπορούν να μειώσουν ή να αποτρέψουν την LID (Blanchet et al., 1999; Nash and Brotchie, 2002).

Εξάλλου, ένας μη ειδικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, η αμανταδίνη, χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια για τις περιπτώσεις πρόιμης έναρξης της νόσου και την αντιμετώπιση της δυσκινησίας. Δυστυχώς οι ανεπιθύμητες παρενέργειες της σε κινητικές και γνωστικές λειτουργίες περιορίζουν την ευρεία χρήση της (Blanchet et al., 1998; Danysz et al., 1997; Metman et al., 1999; Pappa et al., 2010).

Επίσης, η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων φαίνεται να διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στην επαγωγή της LID. Αντίστοιχες μελέτες σε προκλινικά μοντέλα της νόσου Parkinson προτείνουν ότι οι ειδικοί ανταγωνιστές για τους υποδοχείς AMPA μπορούν να εξασθενήσουν τις επιπτώσεις της επαγόμενης από τη λεβοντόπα δυσκινησίας (Juranyi et al., 2004; Kobylecki et al., 2010; Konitsiotis et al., 2000).

Το ίδιο ίσως αποδειχθεί και για τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμινικού. Όλοι οι έως τώρα ταυτοποιημένοι υπότυποι αυτών των συνδεδεμένων με G- πρωτεΐνες υποδοχέων εκφράζονται στο ραβδωτό σώμα. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων γλουταμινικού τύπου 5 έχουν επιδείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα της νόσου Parkinson, καθώς φαίνεται να αναστρέφουν τις κινητικές επιπλοκές (Dekundy et al., 2006; Johnston et al., 2010; Mela et al., 2007).

Η αφθονία των υποτύπων που παρατηρείται στους υποδοχείς του γλουταμινικού στον εγκέφαλο και η απίστευτη πολυπλοκότητα του δικτύου των βασικών γαγγλίων εγείρουν ενδιαφέρουσες ερωτήσεις σχετικά με την ακριβή περιοχή δράσης των ανταγωνιστών τους, καθώς εξετάζεται η θεραπευτική δράση τους στην LID.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού καθώς και στον εντοπισμό της αντι-δυσκινητικής δράσης των ειδικών ανταγωνιστών των γλουταμινικών υποδοχέων (**Investigation of the antidyskinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate receptor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. Maranis S, Stamatis D, Tsironis C, Konitsiotis S. (Eur J Pharmacol. 2012 May).**)

B. Πειραματικό Μέρος

1. Πειραματικό μοντέλο

Για τους σκοπούς της έρευνας χρησιμοποιήθηκαν 50 ενήλικοι, άρρενες επίμυες της φυλής Wistar, που παραλήφθηκαν από τις εγκαταστάσεις πειραματοζώων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Κατά την έναρξη του πειράματος η ηλικία τους ήταν περίπου 3 μηνών (3 ± 0.5) και το βάρος τους κυμαινόταν από 250 έως 290 γραμμάρια.

Τα ζώα στεγάστηκαν ανά τέσσερα, σε διαφανείς κλωβούς κατασκευασμένους από πολυάνθρακα κάτω από σταθερές συνθήκες εργαστηρίου, με θερμοκρασία ορισμένη στους 23 °C, με τήρηση φωτοπεριόδου 12 ωρών φωτός/ 12 ωρών σκότους (η περίοδος του φωτός ξεκινούσε στις 06:00) (Institute of Laboratory Animal Resources, 1996).

2. Χορήγηση 6-Hydroxydopamine

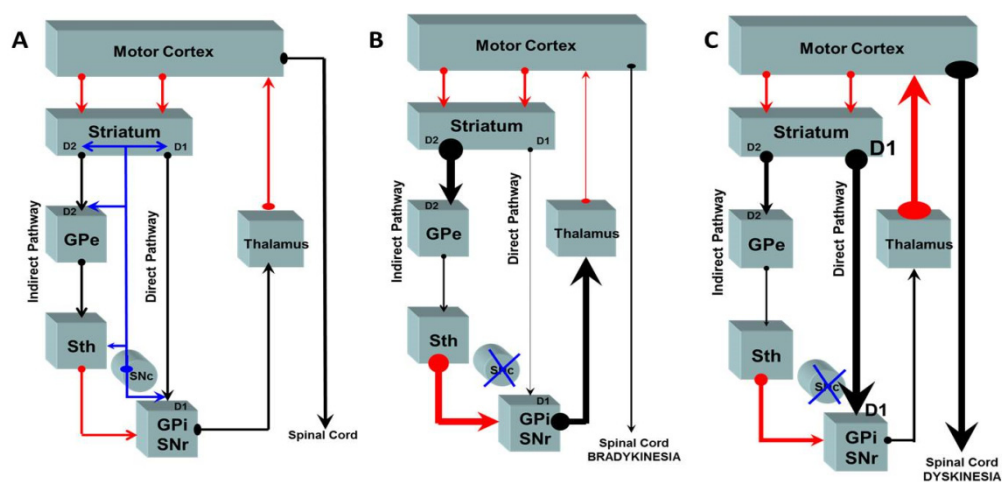
Με σκοπό την παραγωγή μιας ετερόπλευρης, μελαιοραβδωτής αλλοίωσης, χορηγήθηκε στους επίμυες 6-OHDA (8 μg σε ml αλατούχου διαλύματος με 0,02% περιεκτικότητα σε ασκορβικό, Sigma Aldrich, Munich, Germany). Για τη χορήγηση χρησιμοποιήθηκε αντλία και η έγχυση έγινε στην έσω δεξιά διάμεση προσθεγκεφαλική δέσμη (MFB), με τα ζώα να βρίσκονται υπό ολική αναισθησία. Η αναισθησία προκλήθηκε με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση πεντοβαρβιτάλης νατρίου (50 mg/kg, Sigma Aldrich, Munich, Germany). Η έγχυση πραγματοποιήθηκε στερεοτακτικά στις εξής συντεταγμένες: προσθιοπίσθια (anteroposterior, AP) - 3,6 mm, πλευρικά (lateral, L) - 1,8 mm, κάθετα (vertical, V) 8,3 mm, σε σχέση με την επιφάνεια του κρανίου στο βρέγμα (και **incisor bar** στα 3,3 mm).

Η έγχυση του διαλύματος έγινε σε σταθερό ρυθμό για 5 λεπτά και η βελόνα έμεινε ακίνητη για επιπλέον 5 λεπτά πριν να απομακρυνθεί. Αυτή η βλάβη είναι καλά ανεκτή από τα ζώα και οδηγεί σε κινητική συμπεριφορά, της οποίας η ένταση εξαρτάται από το βαθμό της ντοπαμινεργικής βλάβης. Αντίθετα, αμφίπλευρες εγχύσεις της 6-OHDA προκαλούν αδιψία, αφαγία, επιληψία και πολύ συχνά επιφέρουν τον θάνατο (Cenci and Ohlin, 2009).

3. Τοποθέτηση κάνουλας στα βασικά γάγγλια

Τέσσερις εβδομάδες μετά την επέμβαση, τα ζώα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (n=10 για κάθε ομάδα ζώων). Στην πρώτη ομάδα, η ανοξείδωτη κάνουλα (Guide Cannulae, Plastics One, Roanoke, VA), εμφυτεύτηκε στον **Κερκοφόρο Πυρήνα (CPU)** στις εξής συντεταγμένες: AP +0.2mm, L -3.00mm, V 4.00mm (Paxinos and Watson 2005). Στην δεύτερη ομάδα η εμφύτευση έγινε στον **Υποθαλαμικό Πυρήνα (STN)** (AP -3.6mm, L -2.6mm, V 7.00mm). Ενώ, τέλος, στην τρίτη ομάδα ο πυρήνας στόχος ήταν η **Δικτυωτή μοίρα της Μέλαινας Ουσίας (SNr)** στις εξής συντεταγμένες: AP -5.5mm, L -2.2mm, V 7.00mm. Η επιλογή των πυρήνων πραγματοποιήθηκε με κριτήριο την λειτουργική ανατομία των βασικών γαγγλίων (Εικόνα 5).

Για την τοποθέτηση των αντλιών και των απαιτούμενων βιδών χρειάστηκε να γίνουν τρεις οπές στο κρανίο των ζώων. Μετά την εισαγωγή, ο καθετήρας της αντλίας σταθεροποιήθηκε με δύο ανοξείδωτες βίδες που στερεώθηκαν με τη χρήση κονιάματος. Οι βίδες είχαν το ρόλο άγκυρας ώστε να εξασφαλιστεί τόσο το εξωτερικό τμήμα του καθετήρα όσο και η θέση της εμφύτευσης του. Ανοξείδωτοι στείλοιοι (Dummy cannulae, Plastics One, Roanoke, VA) εισήχθησαν μέσα στην κάνουλα για να διασφαλίσουν την βατότητα. Κατά τον καθετηριασμό των βασικών γαγγλίων τα ζώα βρίσκονταν υπό ολική αναισθησία πεντοβαρβιτάλης νατρίου (50 mg/kg, ενδοπεριτοναϊκά, Sigma Aldrich, Munich, Germany).



Εικόνα 5 Λειτουργική Ανατομία των Βασικών Γαγγλίων, Α) Φυσιολογικός ενήλικας, Β) Ασθενής με Νόσο Πάρκινσον, Γ) Ασθενής με Νόσο Πάρκινσον και Υπερκινησίες

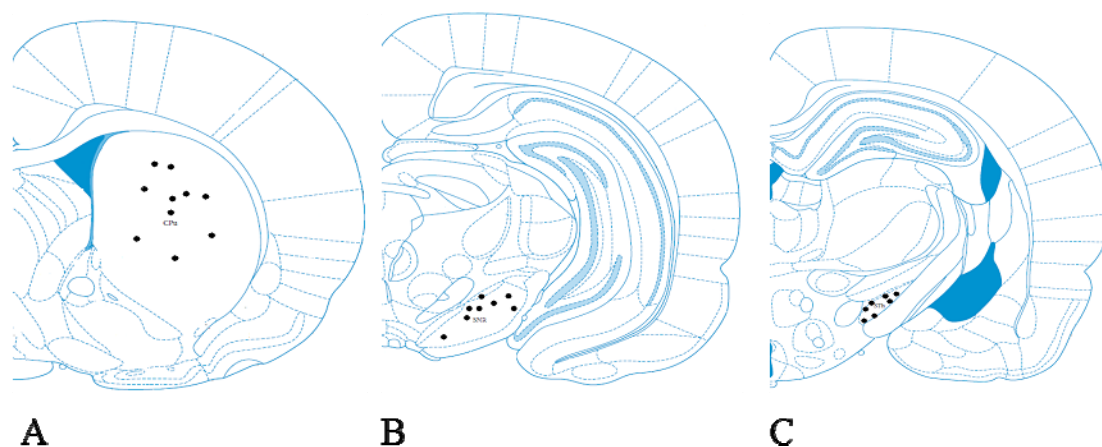
4. Επαγωγή της δυσκινησίας και ενδοεγκεφαλικές εγχύσεις

Μετά τη διασωλήνωση των βασικών γαγγλίων και για την επαγωγή της δυσκινησίας, τα ζώα λάμβαναν καθημερινά σε ενέσιμη μορφή διάλυμα λεβοντόπας (3,4-διυδροξυ-L-φαινυλαλανίνη υδροχλωρικό μεθυλεστέρα, 20 mg/kg, Sigma Aldrich, Munich, Germany). Η χορήγηση γινόταν ενδοπεριτοναϊκά μία φορά την ημέρα για 6 ημέρες.

Αυτό το δοσολογικό σχήμα φαίνεται να επάγει σταθερά ισχυρή LID, κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από προηγούμενα αποτελέσματα του εργαστηρίου μας (Tsironis, 2008). Στη συνέχεια, στα ζώα που ανέπτυξαν συμπτώματα LID χορηγήθηκαν μέσω ενδοεγκεφαλικής έγχυσης ανταγωνιστές του γλουταμινικού ή φυσιολογικός ορός, ακριβώς πριν την χορήγηση της λεβοντόπα.

Οι εγχύσεις έγιναν με τη χρήση ενός συστήματος που ενσωμάτωσε μια αντλία και μια σύριγγα Hamilton των 5 ml, συνδεδεμένες σε έναν επιμήκη, ελαστικό σωλήνα (Plastics One, Roanoke, VA). Ο εσωτερικός καθετήρας που τοποθετήθηκε στον σωλήνα Guide για τη χορήγηση των φαρμάκων είχε συγκεκριμένο μήκος ανάλογα με τον πυρήνα- στόχο: CPu: 5.0 mm, STN: 8.0 mm, SNr: 7.9 mm.

Κάθε έγχυση γινόταν σε σταθερό ρυθμό μέσω της αντλίας και όγκος 2 ml για την CPu και 0,5 ml για το STN και SNr διοχετεύτηκε σε διάρκεια άνω των 10 λεπτών. Ο εσωτερικός καθετήρας παρέμεινε για 5 λεπτά επιπλέον στη θέση έγχυσης πριν απομακρυνθεί.

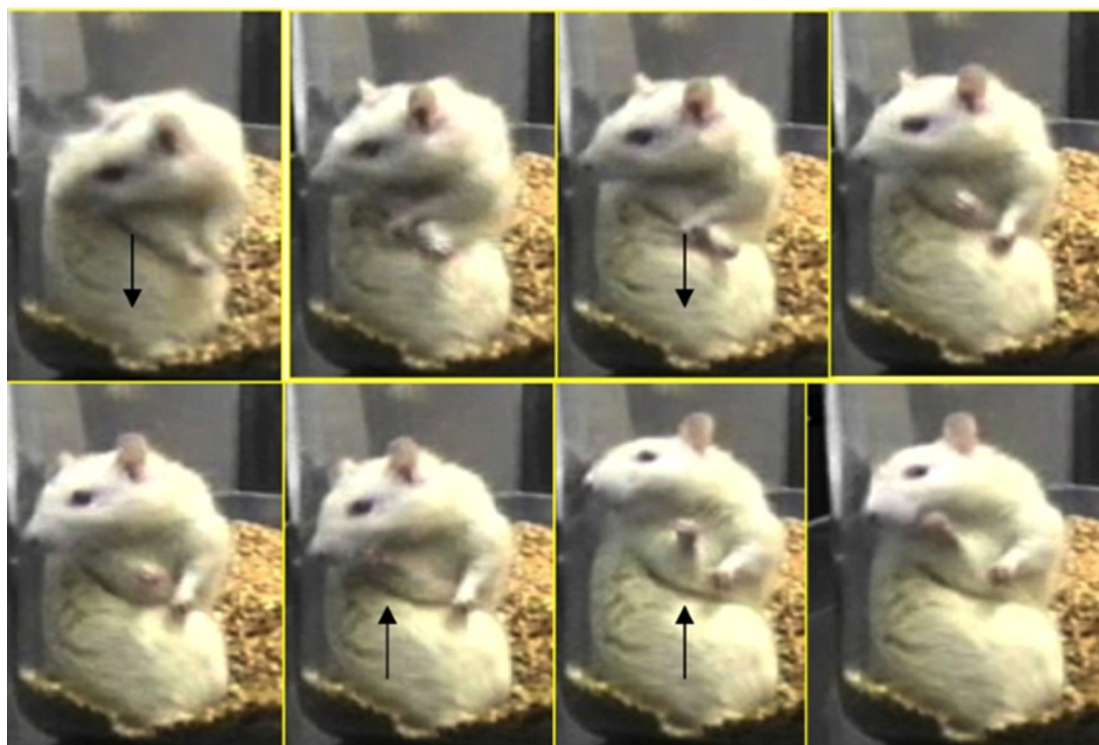


Εικόνα 6 Ιστολογική χαρτογράφηση των σημείων έγχυσης A) στον κερκοφόρο πυρήνα CPu, B) στη μέλαινα ουσία SNr και C) στον υποθαλαμικό πυρήνα STN.

5. Εκτίμηση συμπεριφοράς των ζώων

Τα ζώα τοποθετήθηκαν σε μικρό κλωβό κατασκευασμένο από ακρυλικό πλαστικό. Στο δάπεδο και τα πλαϊνά τοιχώματα του κλωβού τοποθετήθηκαν καθρέφτες ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη δυνατή παρατήρηση των ζώων. Η παρατήρηση συμπεριφοράς των ζώων πραγματοποιήθηκε σε πρότυπο εργαστηριακό χώρο με πρότυπες συνθήκες. Ένας εκπαιδευμένος παρατηρητής -μη γνώστης της θεραπείας των ζώων- αξιολόγησε την LID χρησιμοποιώντας μια τροποποιημένη έκδοση της κλίμακας Μη Φυσιολογικών Ακούσιων Κινήσεων (Abnormal Involuntary Movements Scale, AIMS).

Σύμφωνα με αυτή την κλίμακα, οι παρατηρούμενες συμπεριφορές κατατάχθηκαν στις εξής υποκατηγορίες: 1. Ακούσιες κινήσεις των άκρων (**LimbAIMS**) → οι οποίες περιλαμβάνουν (α) επαναλαμβανόμενες ρυθμικές κλονικές συσπάσεις ή δυστονική θέση του αντίπλευρου προς τη βλάβη πρόσθιου άκρου και (β) κίνηση «αρπαγής» του του αντίπλευρου προς τη βλάβη οπίσθιου άκρου (εικόνα 7). 2. Ακούσια κίνηση του κορμού (**AxialAIMS**) → η οποία περιλαμβάνει μία στροφική κίνηση- θέση του άνω κορμού με κατεύθυνση αντίπλευρα προς την εγκεφαλική βλάβη. 3. Ακούσιες περιστροφικές κινήσεις (**RotationalAIMS**) → οι οποίες περιλαμβάνουν περιστροφές του ζώου με κατεύθυνση αντίπλευρα της βλάβης. Οι ακούσιες κινήσεις (AIMS) βαθμολογήθηκαν σε μία κλίμακα από το 0 έως το 4.



Εικόνα 7 Limb AIMS Ακούσιες κινήσεις των άκρων (Kathy Steece-Collier, Ph.D.)

Για να ποσοτικοποιηθούν οι συμπεριφορικές παρατηρήσεις, τα ζώα παρατηρήθηκαν απευθείας μετά τη χορήγηση της λεβοντόπα, η οποία χορηγήθηκε αμέσως μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση του ανταγωνιστή του υποδοχέα του γλουταμικού. Η παρατήρηση επαναλαμβανόταν κάθε 10 λεπτά μέχρι να σταματήσει να εμφανίζεται για τουλάχιστον 10 λεπτά κάθε στοιχείο της κλίμακας. Ο χρόνος αυτός θεωρήθηκε πως είναι το τέλος της απόκρισης στην χορήγηση της λεβοντόπα. Η συνολική αξιολόγηση (score) AIM για κάθε επίμυ προέκυψε από το άθροισμα των μετρήσεων που πραγματοποιούνταν ανά 10 λεπτά, αμέσως μετά τη χορήγηση της λεβοντόπα.

6. Ιστολογική μελέτη

Στο τέλος της μελέτης τα πειραματόζωα αποκεφαλίστηκαν μετά από αναισθησία με Φαινοβαρβιτάλη. Στη συνέχεια, αφαιρέθηκαν οι εγκεφαλοι οι οποίοι και στάλθηκαν για ιστολογική εξέταση. Πραγματοποιήθηκαν στεφανιαίες τομές των εγκεφάλων και τα δείγματα εξετάστηκαν, μετά από βαφή με μπλετολουϊδίνης, ώστε να τεκμηριωθεί το σημείο της έγχυσης. Τα πειραματόζωα που απεδείχθη να έχουν σημεία έγχυσης διαφορετικά από τα προβλεπόμενα, απορρίφθηκαν από τη μελέτη.

7. Φάρμακα που χορηγήθηκαν

Στα πειραματόζωα πραγματοποιήθηκε έγχυση με: Ro 25-6981 ((aR,bS)-a-(4-Hydroxyphenyl)-b-methyl-4-(phenylmethyl)-1-piperidinepropanolmaleate, 1μM) (Tocris Bioscience, Ellisville, MO) NBQX (2,3-Dioxo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[f]quinoxaline -7-sulfonamidedisodiumsalt, 1μM) (Tocris Bioscience, Ellisville, MO) MTEP (3-((2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl) pyridinehydrochloride, 1μM) (Tocris Bioscience, Ellisville, MO). Η ενδοεγκεφαλική έγχυση των φαρμάκων έγινε μετά από διάλυση σε φυσιολογικό ορό.

Ro 25-6981: Ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας των NMDA υποδοχέων που περιέχουν την NR2B υπομονάδα. (IC₅₀ values για κλωνοποιημένους υποδοχείς με συνδυασμό υπομονάδων NR1C/NR2B and NR1C/NR2A είναι: 0.009 and 52 μM αντίστοιχα).

NBQX: Ισχυρός, εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας των AMPA υποδοχέων. (Κι values έναντι kainate=78 nM και έναντι AMPA= 63 nM. IC₅₀ =0.90 microM).

MTEP: Ισχυρός, εκλεκτικός και μη-ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταβοτροπικών υποτύπου 5 υποδοχέων του Γλουταμινικού. (IC₅₀ = 5 nM σε Ca²⁺-δοκιμασία ροής; K_i= 16 nM).

8. Στατιστικά

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας One Way Repeated Measures of Variance (ANOVA) ή Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks ακολουθούμενη από Holm-Sidak Multiple Comparison test ή Tukey Multiple Comparison test. Τιμή του p μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (\pm SEM).

9. Αποτελέσματα

Η επίδραση της ενδοεγκεφαλικής έγχυσης που είχε κάθε ανταγωνιστική ουσία για το γλουταμικό (ή αυτή του ορού), στις επιλεγμένες περιοχές, εκφράζεται σαν συνολική βαθμολογία AIM και απεικονίζεται στην **εικόνα 6**.

Εγχύσεις στον CPu: Τόσο η Ro-25-6981 και η NBQX μείωσαν τη συνολική βαθμολογία AIM. Η Ro 25-6981 επέδειξε τα πλέον εντυπωσιακά αποτελέσματα με μια μείωση κατά 82% (Pb0.05, F=26,6, (df)=3), μείωση της συνολικής βαθμολογίας AIM, ενώ η NBQX οδήγησε σε πιο μέτρια μείωση (19%, Pb0.05, F=6,6, df=3). Από την άλλη η MTEP δεν παρουσίασε καμία σημαντική επίδραση στη LID.

Εγχύσεις στη SNr: Κανένα από τα 3 φάρμακα δεν κατάφερε να μειώσει αισθητά τα στοιχεία AIM.

Εγχύσεις στον STN: HMTEP ήταν το μόνο φάρμακο που οδήγησε σε μείωση στη συνολική βαθμολογία της AIM (48%, Pb0.05, F=20.4, df=3).

Όσον αφορά την περιστροφική συμπεριφορά, κανένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν δεν είχε σημαντική επίδραση.

(CPu ομάδα: μέσος όρος περιστροφών πριν την ενδοεγκεφαλική έγχυση =75.4±19.4, μετά τη χορήγηση Ro 25-6981=59.3±19.8, μετά τη χορήγηση NBQX =70.3±32.1 και μετά την χορήγηση MTEP =55±11.37, SNr ομάδα: μέσος όρος περιστροφών πριν την ενδοεγκεφαλική έγχυση =134±10.8, after Ro 25-6981 administration=168±9.2, after NBQX administration=165±10.3 και μετά την χορήγηση MTEP =172±11.8, STN group: μέσος όρος περιστροφών πριν την ενδοεγκεφαλική έγχυση =114±11, μετά τη χορήγηση Ro 25-6981=128±16, after NBQX administration=157±14.9 και μετά την χορήγηση MTEP =92±14.7)

Οι μεταβολές στα διαφορετικά στοιχεία AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση κάθε φαρμάκου στους επιλεγμένους πυρήνες έχουν όπως παρακάτω:

α. Ro 25-6981

Η ενδοεγκεφαλική έγχυση της Ro 25-6981 στον CPu κατέστειλε σημαντικά την LID. Ειδικότερα, η Ro 25-6981 μείωσε δραστικά την Limb AIM κατά 79% (Pb0.05, F=15.6, df=3), την Axial AIM κατά 81% (Pb0.05, df=3) και την περιστροφική AIM κατά 86% (Pb0.05, F=20.4, df=3).

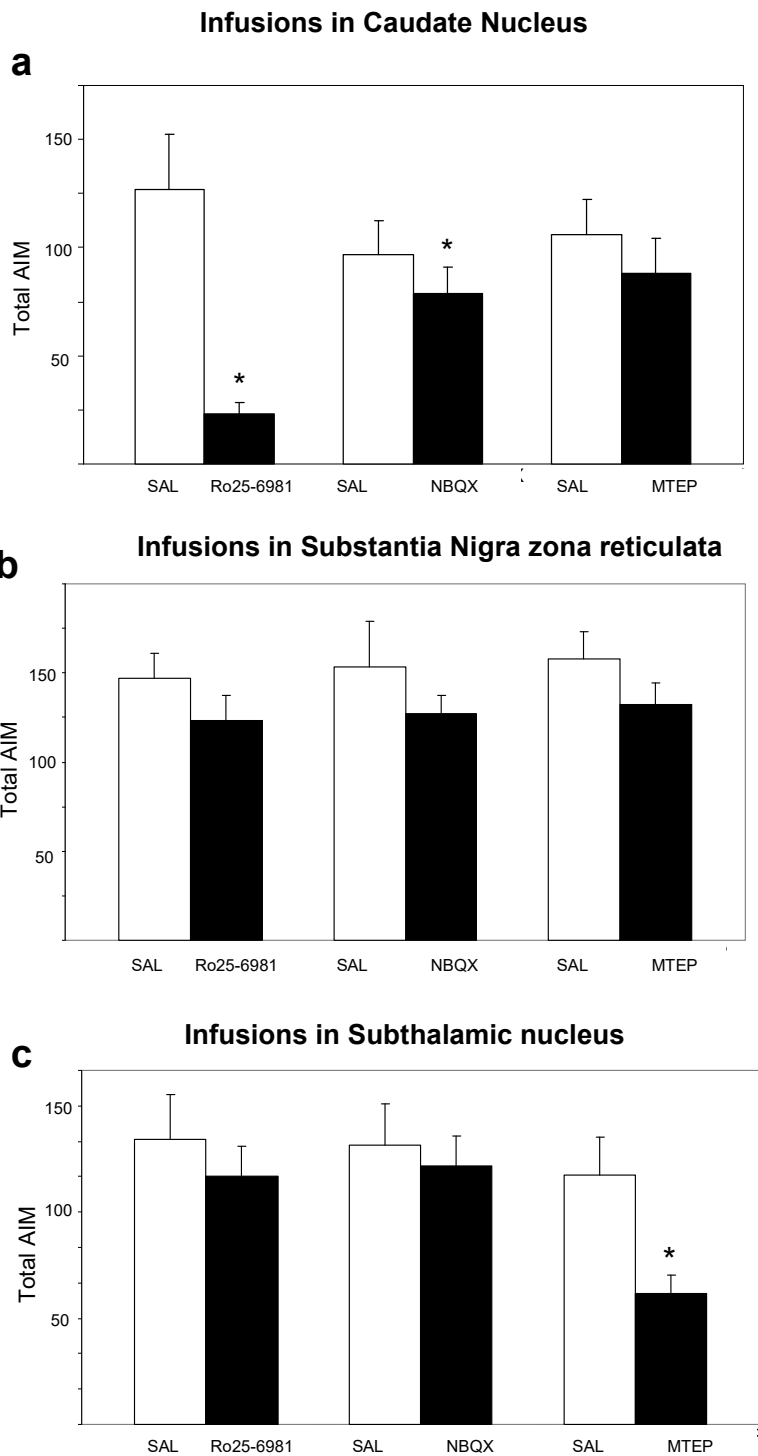
Παραδόξως το παραπάνω φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε όταν η Ro 25-6981 χορηγήθηκε στο SNr και στο STN. Συγκεκριμένα, οι επίμυες στους οποίους η έγχυση έγινε στο SNr δεν επέδειξαν σημαντικές αλλαγές στα στοιχεία AIM, εκτός από την ακραία AIM (55% μείωση, $P=0.05$, $F=4.3$, $df=3$). Την ίδια τάση για μείωση χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, εκτός από την Limb AIM (53% μείωση, $P=0.05$, $F=4.4$, $df=3$), αναφέρθηκε όταν ο Ro 25-6981 χορηγήθηκε στον STN (Εικόνα 7).

β. NBQX

Η NBQX μείωσε σημαντικά την Rotational AIM (36%, $P=0.05$, $F=10$, $df=3$) όταν χορηγήθηκε στον CPu. Από την άλλη, οι επίμυες που διασωληνώθηκαν στο SNr φάνηκε να έχουν μια επικρατούσα τάση για μείωση σε όλα τα στοιχεία AIM, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η ενδοεγκεφαλική χορήγηση της NBQX στο STN δεν διατάραξε σημαντικά τα στοιχεία AIM (Εικόνα 8).

γ. MTEP

Η MTEP μείωσε δραστικά τη LID όταν χορηγήθηκε στο STN. Όλα τα στοιχεία της AIM μειώθηκαν σημαντικά: η ακραία AIM εμφάνισε μείωση κατά 85% ($P=0.05$, $F=8.2$, $df=3$), η Axial AIM μείωση κατά 26% ($P=0.05$, $df=3$), η Rotational AIM μείωση κατά 52% ($P=0.05$, $F=36.7$, $df=3$). Από την άλλη, όταν η MTEP χορηγήθηκε στον CPu και στο SNr δεν επέφερε σημαντικές αλλαγές στα στοιχεία AIM (Εικόνα 9).

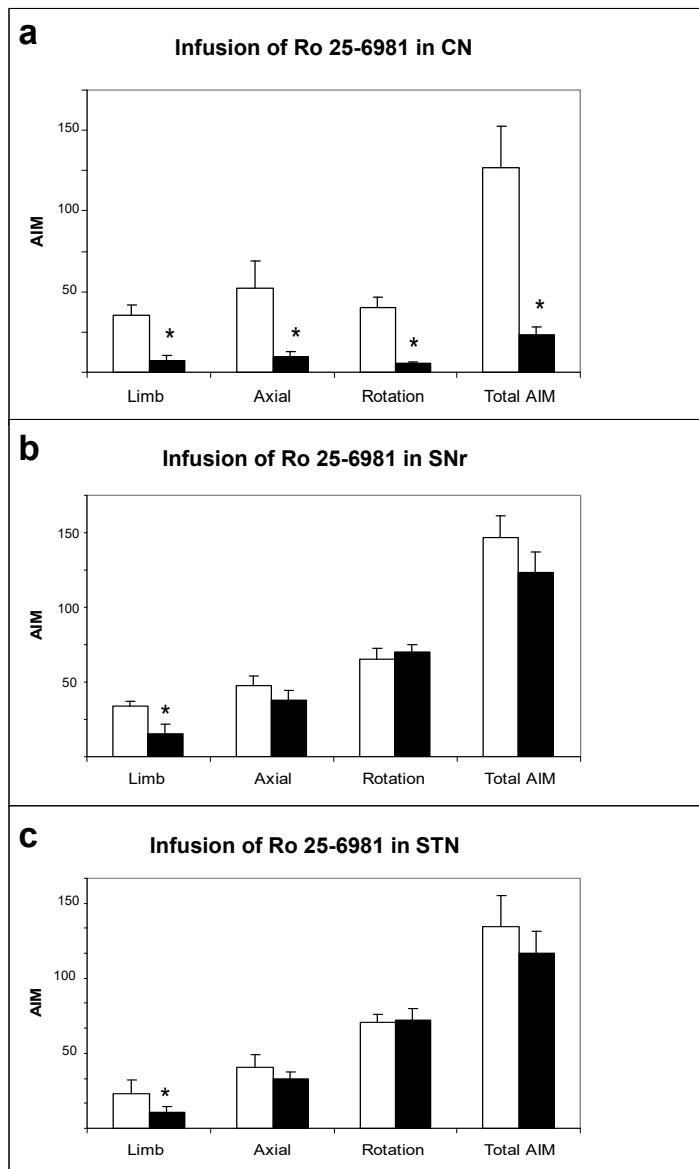


Εικόνα 8 Επίδραση των ανταγωνιστών των γλουταμινικών υποδοχέων στη συνολική εικόνα των AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση τους σε διαφορετικές περιοχές. Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ανταγωνιστή των γλουταμινικών υποδοχέων (i.c.). Οι τιμές για τη συνολική AIM εκφράζονται ως ο μέσος (\pm S.E.M.). *P<0.05.

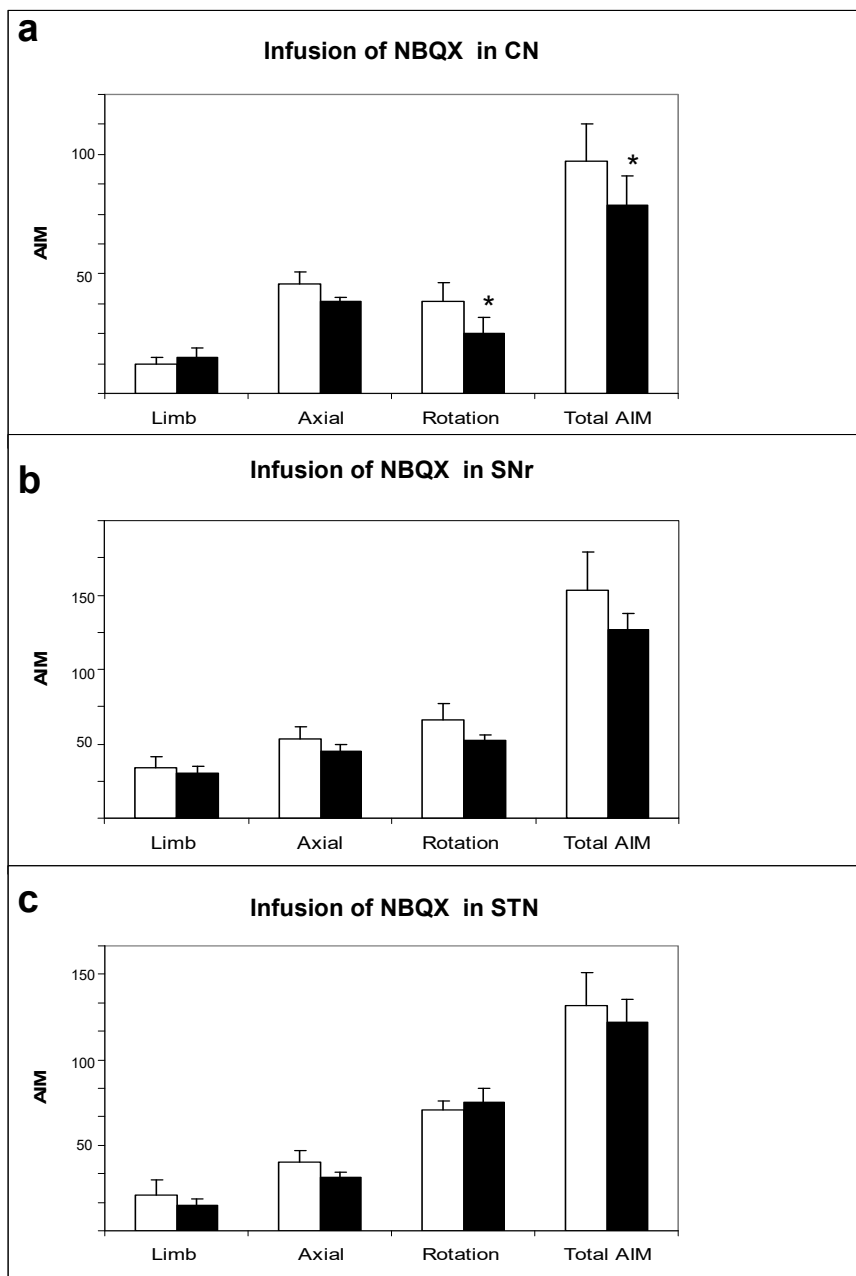
AIM: abnormal involuntary movements,

i.p.: ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση

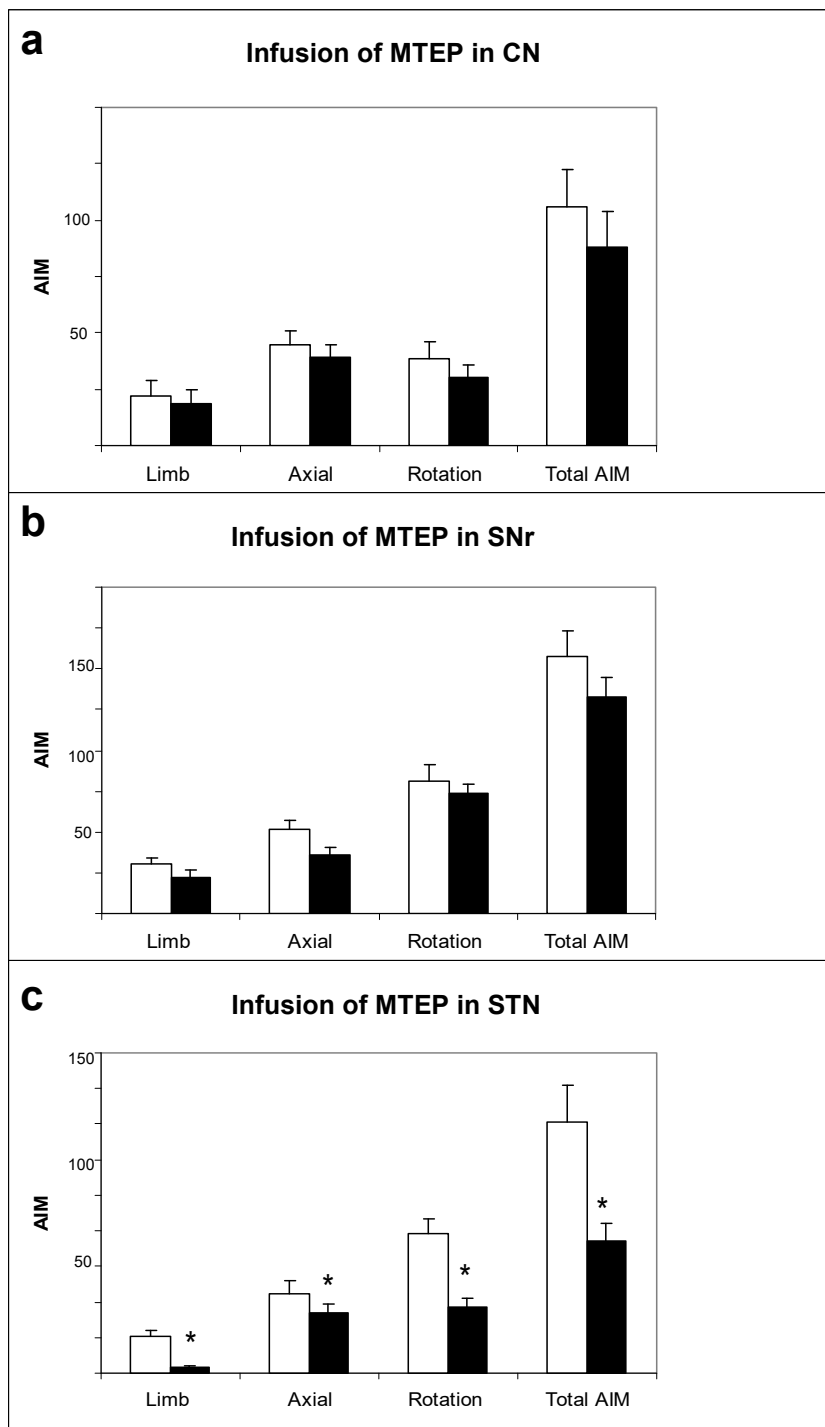
i.c.: ενδοεγκεφαλική έγχυση



Εικόνα 9 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση του Ro 25-6981 στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Άσπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με Ro 25-6981 (i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). *P<0.05. CPu: caudate-putamen, SNr: substantia nigra zona reticulata. STN: subthalamic nucleus.



Εικόνα 10 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση του NBQX στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με NBQX(i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). *P<0.05.



Εικόνα 11 Επίδραση σε κάθε στοιχείο AIM μετά την ενδοεγκεφαλική έγχυση της MTEP στους επιλεγμένους πυρήνες Α. κερκοφόρος πυρήνας-κέλυφος Β. δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας Γ. υποθαλαμικός πυρήνας. Ασπρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με ορό (i.c.) Μαύρες στήλες: λεβοντόπα (i.p.) με MTEP (i.c.). Οι τιμές για τη δυσκινησία εκφράζονται ως η μέση τιμή (\pm S.E.M.). * $P < 0.05$.

Γ. Συζήτηση

1. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Είναι κοινά απόδεκτό ότι η δυσλειτουργία των υποδοχέων του γλουταμινικού στα βασικά γάγγλια συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της LID (Johnson et al., 2009). Ωστόσο, η αντι-δυσκινησιακή επίπτωση των ανταγωνιστών των υποδοχέων του γλουταμινικού εγείρει πολλά ερωτήματα σχετικά με την ακριβή θέση δράσης των παραγόντων αυτών. Πολλές προηγούμενες μελέτες έχουν διερευνήσει τις πιθανές θέσεις της αντι-παρκινσονικής τους δράσης, ωστόσο αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που επιχειρεί να προσδιορίσει τις ακριβείς θέσεις δράσης που επιφέρει θετικό, θεραπευτικό αποτέλεσμα στη δυσκινησία.

Ο εκλεκτικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, Ro 25-6981, φάνηκε να έχει δραστικά αποτελέσματα κατά της δυσκινησίας όταν χορηγήθηκε στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος (CPu). Από την άλλη, ο ανταγωνιστής των υποδοχέων AMPA (NBQX) προκάλεσε λιγότερο σημαντική βελτίωση στη LID, ωστόσο και πάλι η θέση δράσης ήταν ο CPu. Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν ότι ο ανταγωνιστής του μεταβοτροπικού, γλουταμινικού υποδοχέα τύπου 5, η MTEP, επέδειξε σημαντική θετική επίπτωση στη LID μόνο όταν η έγχυση έγινε στον υποθαλαμικό πυρήνα (STN).

Δεν αποτελεί έκπληξη ότι ο πυρήνας που φάνηκε να έχει πολλά υποσχόμενο ρόλο στην αντιμετώπιση της δυσκινησίας ήταν ο CPu. Ο CPu είναι αποδέκτης της μεγαλύτερης και πιο πυκνής εισόδου γλουταμινεργικών νευρώνων, ουσιαστικά από κάθε μέρος του φλοιού. Από την άλλη, η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) δε φάνηκε να αποτελεί τη θέση δράσης κανενός εκ των ανταγωνιστών του γλουταμινικού που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Η συγκεκριμένη παρατήρηση αποδεικνύει ότι η SNr δεν πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό φαρμακολογικό στόχο για την αντιμετώπιση της LID. Ο STN από την άλλη, αποτελεί τον πιο σημαντικό τόπο δράσης του ανταγωνιστή του μεταβοτροπικού υποδοχέα του γλουταμινικού, υπότυπου 5.

Ο υποδοχέας NMDA αποτελείται από δύο NR1 και δύο NR2 υπομονάδες. Στο ραβδωτό σώμα εντοπίζονται σε αφθονία όλοι οι διαφορετικοί υπότυποι, και κυρίως οι υποδοχείς που περιέχουν NR2B υπομονάδες. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έχουν περιγράψει αλλαγές στην έκφραση και λειτουργία αυτών των υποδοχέων σε ζωικά μοντέλα και ασθενείς στα πλαίσια της LID. Ο Calon και συν. ανέφερε αύξηση των NR2B υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα ασθενών με δυσκινησία και ο Hallett και συν. ανέφερε παρεμφερείς αλλαγές σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα είδη. Σε άλλες μελέτες, μια ανακατανομή μεταξύ των συναπτικών και εξωσυναπτικών μεμβρανών των NR2B υποδοχέων και διατάραξη της ικανότητας των υποδοχέων αυτών να αλληλεπιδράσουν με την οικογένεια των συνδεδεμένων με τη μεμβράνη γουανυλικών κινασών (MAGUK), οδηγεί σε παροξυσμό της LID. Έτσι, δεν είναι έκπληξη ότι η έγχυση του παράγοντα Ro 25-6981 στον CPu οδήγησε σε πλήρη καταστολή της LID.

Σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας, η συστηματική χορήγηση της Ro 25-6981 οδήγησε σε μείωση των δυσκινησιών στους επίμυες με όψιμη δυσκινησία μετά από χρόνια χορήγηση νευροληπτικών (Konitsiotis et al., 2006). Ωστόσο, ο Rylander και συν. ανέφερε ότι ο Ro 25-6981 εμφάνισε πιθανή αντι-ακίνητική επίδραση αλλά δε μείωσε τη δυσκινησία μετά από συστηματική χορήγηση (Rylander et al., 2009). Φαίνεται ότι κάποιο δραστικό αποτέλεσμα μετά από τοπική έγχυση δεν εγγυάται τη συνολική αντι-δυσκινησιακή επίδραση μετά από συστηματική χορήγηση της ουσίας. Πιθανώς, το φαρμακολογικό αποτέλεσμα της Ro 25-6981 σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να εξουδετερώνει το σημαντικό αυτό, τοπικό αποτέλεσμα.

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (Konitsiotis et al., 2000), ο αποκλεισμός των AMPA υποδοχέων επίσης επάγει μια μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση της δυσκινησίας. Σημαντικό είναι ότι η επίδραση του ανταγωνιστή των υποδοχέων AMPA ασκήθηκε μόνο όταν η φαρμακευτική ουσία εγχύθηκε σε κερκοφόρο πυρήνα και κέλυφος. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τη σημασία των υποδοχέων AMPA που εντοπίζονται στο ραβδωτό σώμα, όσον αφορά την επαγωγή και διατήρηση της LID.

Δυστυχώς έως σήμερα η επίτευξη της καθιέρωσης ενός ανταγωνιστή των AMPA και NMDA που θα μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την LID και θα είναι και κλινικά ασφαλής, δεν έχει τελεσφορήσει. Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η μείωση της υπερβολικής γλουταμινεργικής δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια, μέσω της στόχευσης ειδικών μεταβολοτροπικών υποδοχέων. Το γεγονός αυτό είχε σαν

αποτέλεσμα να προσελκύσει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον ο ρόλος των μεταβοτροπικών υποδοχέων στην επαγωγή της LID (Johnson et al., 2009; Johnston et al., 2010; Rylander et al., 2010).

Τα αποτελέσματα της έρευνας των Samadi και συν. έδειξε ότι η υπερέκφραση των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού, υποτύπου 5, στο οπίσθιο κέλυφος του MPTP πειραματικού μοντέλου πιθήκων, σχετίζεται με την ανάπτυξη της LID. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα φάρμακα, ο ανταγωνιστής των μεταβοτροπικών υποδοχέων, MTEP, δεν επέδειξε σημαντική αντι-δυσκινησιακή δράση όταν εγχύθηκε στον CPu ή στην SNr. Η θέση δράσης του MTEP φάνηκε να είναι ο STN. Αυτό το εύρημα είναι ακόμη πιο ενδιαφέρον αν αναλογιστεί κανείς την κατανομή των μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων στον εγκέφαλο του επίμυος καθώς η περιοχή με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση των παραπάνω υποδοχέων είναι ο CPu.

Ο κύριος ρόλος του STN στην παθοφυσιολογία της δυσκινησίας είναι αδιαμφισβήτητος και αποδεικνύεται από το ότι μετά από χειρουργικές επεμβάσεις που παρεμποδίζουν τη μη φυσιολογική δραστηριότητα του STN, επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της LID. Παρόλα αυτά, η καταστολή των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων υποτύπου 5 στον STN κατέδειξε τη μεγάλη σημασία τους. Μια πιθανή εξήγηση του παραπάνω φαινομένου ίσως εντοπίζεται στην κατανομή και το φυσιολογικό ρόλο των υποδοχέων αυτών στην ωχρο-υποθαλάμια σύναψη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως οι υπότυποι 1 και 5 των μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων της ομάδας I, εντοπίζονται μετασυναπτικά στους δενδρίτες των STN νευρώνων. Από την άλλη, στη σύναψη υποθαλάμου-μέλαινας ουσίας (STN-SNr), η πλειοψηφία των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων υποτύπου 5, εντοπίζονται σε ένα ενδοκυττάριο διαμέρισμα των νευρώνων στη SNr. Αυτό το φαινόμενο παρέχει μια πιθανή εξήγηση σχετικά με την απουσία δυσκινησίας όταν η MTEP εγχέεται στην SNr. Τέλος, οι μεταβοτροπικοί γλουταμινικοί υποδοχείς της ομάδας I εντοπίζονται μετασυναπτικά στη σύναψη φλοιού-ραβδωτού και η ενεργοποίησή τους παράγει μια άμεση διέγερση της έμμεσης οδού.

Ο Awad και συν. επίσης ανέφεραν ότι η ενεργοποίηση των μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων υποτύπου 5 παράγει μια ισχυρή εκπόλωση των νευρώνων του STN, που χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συχνότητας εκρηκτικής πυροδότησης (burstfiring). Επιπροσθέτως, σε αντίθεση με άλλες περιοχές στα βασικά

γάγγλια, οι μεταβοτροπικοί, γλουταμινικοί υποδοχείς δε φαίνεται να προάγουν ανασταλτική μετάδοση στον STN.

Σε αντίθεση με τον STN, ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος λαμβάνουν μια διάχυτη είσοδο γλουταμινεργικών νευρώνων, υπό την επίδραση και άλλων συστημάτων νευροδιαβίβασης. Η ανάπτυξη της LID έχει προταθεί ότι σχετίζεται με μια κρίσιμη αλληλοεξάρτηση μεταξύ των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων υποτύπου 5, τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D1 και τους NMDA υποδοχείς των νευρώνων του ραβδωτού σώματος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μετάβαση από τη φυσιολογική ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A μέσω των υποδοχέων D1, σε μια ανώμαλη ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από εξωκυττάρια σήματα, κινάσης ERK 1/2. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να ερμηνεύσει την περιορισμένη αντιδυσκινησιακή επίπτωση της MTEP στον CPu. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι ο αποκλεισμός των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων, υποτύπου 5 στο ραβδωτό σώμα μπορεί να συνεισφέρει, τουλάχιστον εν μέρει, στη μείωση της δυσκινησίας.

Οι ανταγωνιστές των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων του υπότυπου 5, AFQ056 και ADX48621, δοκιμάστηκαν σε ανθρώπους για την αντιμετώπιση της LID. Τα αποτελέσματα της μελέτης του AFQ056 δείχνουν ότι ίσως η συγκεκριμένη ουσία μπορεί να επιτύχει τη μείωση των συμπτωμάτων της μέτριας και σοβαρής LID, χωρίς να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αντιπαρκινσονικής θεραπείας.

Παρόλο που η αντιπαραβολή του 6-OHDA μοντέλου δυσκινησίας με την ανθρώπινη LID δεν είναι πλήρως αξιόπιστο, το υψηλότερο ποσοστό μείωσης της LID που επετεύχθη στη μελέτη μας, μπορεί να αποδοθεί στην οδό χορήγησης του φαρμάκου (δηλαδή την ενδοεγκεφαλική έγχυση). Φυσικά, όταν γίνεται προσπάθεια ομαδοποίησης αποτελεσμάτων και εξαγωγής γενικότερων συμπερασμάτων, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχουν διαφορές στην ανατομική οργάνωση και τη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα στους πυρήνες των βασικών γαγγλίων μεταξύ πρωτεύοντων και τρωκτικών, που οφείλονται σε διαφορές στη φυλογενετική επέκταση και διαφοροποίηση του νεοφλοιού του εγκεφάλου ανάμεσα σε πρωτεύοντα και τρωκτικά.

Διατυπώνονται επίσης αμφιβολίες σχετικά με την κλινική συνάφεια του μοντέλου της 6-OHDA στον επίμυ και με την κλινική εκδήλωση της δυσκινησίας στον άνθρωπο. Αυτές οι ατέλειες των ζωικών μοντέλων και ο βαθμός κατανόησης

της λειτουργικής οργάνωσης των βασικών γαγγλίων στον άνθρωπο, μπορούν να ερμηνεύσουν γιατί ένας αριθμός φαρμάκων που είχε θετικά αποτελέσματα όταν δοκιμάστηκε σε ζώα, έδωσε αρνητικά ή μη ικανοποιητικά αποτελέσματα κατά τη χορήγηση του σε παρκινσονικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, αποδεικνύεται πως οι ανταγωνιστικές για τους NMDA και AMPA υποδοχείς, επιφέρουν αντι-δυσκινησιακά αποτελέσματα όταν εγχέονται στο κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος. Ο ανταγωνιστής των μεταβοτροπικών, γλουταμινικών υποδοχέων τύπου 5, επέφερε σημαντική βελτίωση στο φαινότυπο δυσκινησίας λόγω λεβοντόπα, μόνο όταν η έγχυση γινόταν στον STN. Το ραβδωτό σώμα είναι η περιοχή της αντι-δυσκινησιακής δράσης των ανταγωνιστών των NMDA και AMPA υποδοχέων. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επίσης δείχνουν ότι οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς που εδράζονται στον STN είναι σημαντικοί και πιθανώς ασφαλείς φαρμακολογικοί στόχοι για την αντιμετώπιση της LID.

2. Κλινικές προεκτάσεις – προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της LID και άλλων κινητικών επιπλοκών της θεραπείας – ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Η φαρμακολογική αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένου σταδίου νόσο του Parkinson παραμένει ένα φλέγον ζήτημα για την επιστημονική κοινότητα. Αναμφίβολα, πρόκειται για μια νόσο που απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση η οποία θα λαμβάνει υπόψη της όλα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη φροντίδα και την αντιμετώπιση ιδιαίτερων συμπτωμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο (**Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: a practical approach.** Maranis S, Tsouli S, Konitsiotis S. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Dec.)

Αδιαμφισβήτητα η λεβοντόπα παραμένει η βασική θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου του Parkinson. Από την άλλη, οι κινητικές επιπλοκές που προκύπτουν και σχετίζονται με τη θεραπεία οφείλονται στην διακοπτόμενη διέγερση που υφίστανται οι εναπομείναντες ντοπαμινεργικοί υποδοχείς από βραχείας δράσης ντοπαμινεργικούς παράγοντες.

Η χρόνια θεραπεία με λεβοντόπα πολύ συχνά σχετίζεται με την ανάπτυξη κινητικών διαταραχών. Η χορήγηση της L-dopa λόγω της χαμηλής ημίσειας ζωής που την χαρακτηρίζει (περίπου 1 ώρα), σε συνδυασμό με την πρόοδο της νόσου, οδηγεί σε διακυμάνσεις της κίνησης του ατόμου.

Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι περίπου 40% των ασθενών με νόσο του Parkinson είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν κινητικές διαταραχές 4 με 6 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με λεβοντόπα. Λεπτομερέστερα, περιγράφεται ως ένα on-off φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από εναλλαγές μεταξύ περιόδων όπου οι ασθενείς αποκρινόμενοι στη λεβοντόπα εμφανίζουν σχετικά καλή κινητικότητα (on περίοδοι) και περιόδων όπου η φαρμακευτική αγωγή δεν μπορεί να ελέγξει ικανοποιητικά την κινητική δυσλειτουργία (off περίοδος). Κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της νόσου, η κλινική απόκριση μετά τη χορήγηση μιας και μόνο δόσης λεβοντόπα επιφέρει σταθερό και μακράς διάρκειας θεραπευτικό αποτέλεσμα (> 4 ώρες). Με την πάροδο του χρόνου η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μιας μονής δόσης λεβοντόπα μειώνεται και ο χρόνος πλέον προσεγγίζει τη διάρκεια ημίσειας ζωής του

φαρμάκου. Ωστόσο, δεν παρατηρείται καμία αλλαγή στη φαρμακοκινητική της λεβοντόπα (φαινόμενο wearing off).

Σταδιακά, οι ασθενείς ξεκινούν να βιώνουν γρήγορες και απρόβλεπτες μεταβάσεις ανάμεσα στις on και off καταστάσεις, γνωστές σαν φαινόμενο on-off. Σε προχωρημένα στάδια, κάποιες δόσεις μπορεί να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να επιφέρουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα (delayed-on) και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί αυτό το αποτέλεσμα να μην υπάρξει καν (no-on).

Η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρικών απολήξεων στο ραβδωτό σώμα οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης της ντοπαμίνης. Εξαιτίας αυτού, οι διακυμάνσεις των επιπέδων της λεβοντόπα στο πλάσμα οδηγούν σε μη ρυθμισμένη παρουσία της στο ραβδωτό σώμα, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μια διακοπτόμενη διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Olano et al 2006). Αυτή η μη φυσιολογική διέγερση των υποδοχέων επιφέρει περαιτέρω αλλαγές στο κύκλωμα των βασικών γαγγλίων, συμπεριλαμβανόμενης της απορρύθμισης των λειτουργιών των υποδοχέων άλλων νευροδιαβιβαστών. Επιπλέον, αλλαγές προκαλούνται στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σήματος καθώς και στη γονιδιακή έκφραση. Σαν αποτέλεσμα προκύπτει μια μόνιμη αλλαγή στο πρότυπο πυροδότησης των νευρώνων των βασικών γαγγλίων με τέτοιο τρόπο που ευνοεί την ανάπτυξη διαταραχών στην κίνηση.

Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των κινητικών διακυμάνσεων είναι οι εξής:

• Τροποποίηση στη χορήγηση της λεβοντόπα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η λεβοντόπα παραμένει το φάρμακο επιλογής ανάμεσα σε όλα τα διαθέσιμα αντιπαρκινσονικά για την αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson. Υπερτερεί όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, την γρήγορη έναρξη δράσης, το χαμηλό κόστος και τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση (Calne, 1993; Katzenschlager and Lees, 2002). Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι περίπου το 40% των ασθενών με νόσο του Parkinson αντιμετωπίζουν κινητικές δυσλειτουργίες εξαιτίας της θεραπείας 4 με 6 χρόνια μετά την έναρξη χορήγησης της λεβοντόπα (Ahlskog and Muentzer, 2001). Τροποποιήσεις στην χορήγηση της λεβοντόπα μπορούν να συμβάλουν στην αντιμετώπιση των κινητικών διακυμάνσεων.

Η λεβοντόπα μεταφέρεται εντός του εντερικού αυλού μέσω ενός μηχανισμού διευκολυνόμενης μεταφοράς που μεσολαβεί και στην απορρόφηση των μεγάλου μεγέθους αμινοξέων. Ως εκ τούτου, η απορρόφηση της λεβοντόπα μπορεί να καθυστερήσει ή να εξαλειφθεί λόγω των αμινοξέων που παρέχονται μέσω των πρωτεϊνικών γευμάτων. Για το λόγο αυτό, οι παρκινσονικοί ασθενείς που λαμβάνουν λεβοντόπα θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνη και κατά προτίμηση στο τέλος της ημέρας (Deleu et al., 2002). Επιπλέον, συνίσταται η χορήγηση του φαρμάκου να γίνεται τουλάχιστον μισή ώρα πριν το γεύμα και ακόμη καλύτερα να λαμβάνεται μαζί με κάποιο γαστροκινητικό όπως είναι η δομπεριδόνη. Τέλος, αποτελέσματα προκαταρκτικών μελετών δείχνουν ότι η εκκρίωση του *Helicobacter pylori* μπορεί να βελτιώσει την απορροφητικότητα της λεβοντόπα (Pierantozzi et al., 2001, 2006).

Ένα επόμενο βήμα για την επίτευξη πιο αποτελεσματικής θεραπείας είναι η ελάττωση του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων της λεβοντόπα, και η ταυτόχρονη μείωση της κάθε δόσης. Βασικό μειονέκτημα των παραπάνω θεραπευτικών σχημάτων είναι ότι μπορεί να επαχθεί η ανάπτυξη δυσκινησιών ή και να αποτύχουν οι πιο χαμηλές δόσεις της λεβοντόπα να επιφέρουν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ένα τρίτο, πιο πρόσφατο βήμα, είναι η συνεχόμενη νησιδική έγχυση της λεβοντόπα, η οποία στοχεύει στη μείωση της παλμικής διέγερσης που προκαλεί η per os λήψη του φαρμάκου σε δόσεις (Devos, 2009; Olanow et al., 2006; Stocchi et al., 2005). Τα οφέλη αλλά και οι παρενέργειες της συνεχούς έγχυσης μέσω του δωδεκαδάκτυλου δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά σε μακροχρόνιες μελέτες.

Τα περισσότερα δημοσιευμένα στοιχεία προέρχονται από μελέτες διάρκειας μέχρι ενός έτους που έγιναν σε ένα μικρό, ετερογενή πληθυσμό ασθενών καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ώστε να μπορούν να διατυπωθούν εφαρμόσιμες συστάσεις. Η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη DIREQT (Duodopa Infusion: Randomized Efficacy and Quality of Life Trial) διεξήχθη σε πληθυσμό που συμπεριλάμβανε 24 παρκινσονικούς ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις και δυσκινησία (Nyholm et al., 2005). Η βελτίωση στη λειτουργία της κίνησης στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν λεβοντόπα με γέλη καρβιντόπας ήταν σαφώς πιο σημαντική σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που ακολούθησαν τη συμβατική θεραπεία με λεβοντόπα (p<0.001). Η ίδια ερευνητική

ομάδα επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα επισημαίνοντας την ασφάλεια της θεραπείας με duodopa σε μια πιο πρόσφατη μελέτη (Nyholm et al., 2008).

Τα αποτελέσματα μιας ακόμη πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης έρχονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα που προαναφέρθηκαν. Λεπτομερέστερα, η Γαλλική Ομάδα μελέτης της Duodopa αφού διερεύνησε την απόκριση 91 ασθενών με προχωρημένου σταδίου νόσο του Parkinson κατέληξε στο ότι το 96% αυτών επέδειξε βελτιωμένη κινητική συμπεριφορά χωρίς την αναφορά σοβαρών παρενεργειών (Devos, 2009). Αναφορές από άλλες ερευνητικές ομάδες επιβεβαιώνουν αυτό το κλινικό εύρημα (Antonini et al., 2007; Eggert et al., 2008).

Μια άλλη προτεινόμενη μορφή χορήγησης της λεβοντόπα είναι η διαλυόμενη στο στόμα φαρμακοτεχνική μορφή της L-Dopa/καρβιντόπα, που κυκλοφορεί με την ονομασία Parcopa. Αυτή η μορφή προσφέρει το πλεονέκτημα της μείωσης του χρόνου από την πέψη έως την κλινική βελτίωση. Η ερευνητική ομάδα του Ondo εξέτασε 20 ασθενείς με κυμαινόμενη νόσο του Parkinson. Αυτή η μικρή πιλοτική μελέτη δεν κατέληξε σε σημαντικές διαφορές που να αποδεικνύει ότι θα έπρεπε να προτιμάται η χρήση του Parcopa έναντι του συμβατικού θεραπευτικού σχήματος. Ωστόσο όλες οι αξιολογήσεις σχετικά με τη λανθάνουσα περίοδο μέχρι την εμφάνιση της “on” απόκρισης, φάνηκε να ευνοούν τη χρήση του διαλύματος L-Dopa/καρβιντόπα, και μάλιστα οι ασθενείς το προτίμησαν έναντι της συμβατικής θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρεμφερείς. Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων, μπορεί να δικαιολογηθεί η διενέργεια πιο εκτεταμένων μελετών και έτσι να ωφεληθούν μελλοντικά μεμονωμένοι ασθενείς (Ondo et al., 2010).

Ένα εξαιρετικά διαλυτό προφάρμακο της λεβοντόπα που πρόσφατα έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στη θεραπεία των προχωρημένων σταδίων της νόσου είναι η **μεθυλντόπα**. Η ευνοϊκή δράση της μεθυλντόπα/καρβιντόπα συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με λεβοντόπα έχει αποδειχθεί σε δύο πρόσφατες μελέτες (Stocchi et al., 2010). Τέλος, παρόλο που αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η παρατεταμένη χορήγηση του διαλύματος per os θα μπορούσε να επιτύχει συνεχή διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, τα δεδομένα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε κάποια αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση στην περίοδο off, συγκρινόμενη με την ανάλογη εφάπαξ δόση λεβοντόπα (Hutton et al., 1988; Jankovic and Schwartz, 1989).

Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός της λεβοντόπα με άλλες κατηγορίες φαρμάκων στην προχωρημένη νόσο του Parkinson μπορεί να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ασθενών με κινητικές διακυμάνσεις. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων που συνέκρινε φαρμακευτικές ουσίες που θα μπορούσαν να δοθούν συμπληρωματικά με τη λεβοντόπα, απέδειξε ότι οι αγωνιστές της ντοπαμίνης μπορεί να είναι αποτελεσματικότεροι από τους αναστολείς της COMT και της MAO-B.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται έως σήμερα ως αναστολείς της COMT είναι η εντακαπόνη και η τολκαπόνη. Αυτές οι ουσίες χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα στη θεραπεία με λεβοντόπα καθώς ενισχύουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αποτρέποντας την περιφερική της αποικοδόμηση και αυξάνοντας την ημίσεια ζωή της. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι η τολκαπόνη μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και για αυτό θα πρέπει οι ασθενείς που τη λαμβάνουν να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Από την άλλη, η προσθήκη της εντακαπόνης φαίνεται να βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών κατά τη διάρκεια του wearing off φαινομένου. Ο ρόλος της εντακαπόνης σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου νόσο του Parkinson αρχικά αποδείχθηκε σε δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές στο τέλος της δεκαετίας του 90 (Parkinson Study Group, 1997; Rinne et al., 1998).

Και οι δύο μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς με ασταθή νόσο του Parkinson και οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη της εντακαπόνης στο θεραπευτικό σχήμα λεβοντόπα/καρβιντόπα ή λεβοντόπα/βενσεραζίδη οδήγησε σε καθημερινή αύξηση της διάρκειας της on φάσης σε 1 έως 1,2 ώρες και συγχρόνως μείωσε την off φάση. Μετέπειτα μελέτες επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα (Fenelon et al., 2003; Larsen et al., 2003; Piccini et al., 2000), επισημαίνοντας τον ρόλο της εντακαπόνης στην ποιότητα ζωής των παρκινσονικών ασθενών που έχουν κινητικές διακυμάνσεις (Onofrj et al., 2004; Poewe et al., 2002; Reichmann et al., 2005).

Η **εντακαπόνη** μπορεί να χορηγηθεί με τη μορφή ταμπλέτας μαζί με τη λεβοντόπα και γενικά γίνεται καλά ανεκτή από τον οργανισμό. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι κυρίως ντοπαμινεργικής φύσης. Η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις αρχικά αποδείχθηκε σε μια παράλληλη ομάδα της οποίας η απόκριση στη θεραπεία μελετήθηκε για 6 εβδομάδες (Brooks et al., 2005). Οι ερευνητές αξιολόγησαν 176 ασθενείς που τυχαία επιλέχθηκαν να μεταβούν από την τρέχουσα θεραπεία τους με λεβοντόπα είτε σε μια ισοδύναμη δόση Stalevo είτε σε

συγχορήγηση λεβοντόπα με εντακαπόνη. Πάνω από το 80% των ασθενών παρουσίασε βελτιωμένη κλινική εικόνα όσον αφορά τις διακυμάνσεις στην κίνηση, χωρίς να επιδεικνύει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μετάβαση από τη θεραπεία με λεβοντόπα και εντακαπόνη σε αυτή με Stalevo σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson, μπορεί να επιφέρει θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα στον ασθενή. Ο συνδυασμός των τριών φαρμακευτικών ουσιών σε ένα δισκίο μπορεί να παρέχει πρόσθετα οφέλη στα κινητικά συμπτώματα, όπως και να επιτρέψει τον συγχρονισμό της λήψης των δύο αναστολέων με τη λεβοντόπα.

• Αγωνιστές Ντοπαμίνης

Ο λόγος για τον οποίο αναπτύχθηκαν οι **αγωνιστές της ντοπαμίνης** ήταν για να αντιμετωπίσουν τους περιορισμούς της θεραπείας με λεβοντόπα. Οι αγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης αξιοποιούνται συχνά στη διαχείριση της πρώιμης νόσου του Parkinson λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων τους. Ωστόσο, αρχικά είχαν χορηγηθεί ως πρόσθετο της θεραπείας με λεβοντόπα σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου νόσο. Λεπτομερέστερα, οι αγωνιστές της ντοπαμίνης δεν αντιμετωπίζουν ανταγωνισμό για την πρόσδεση τους στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς από τα αμινοξέα της διατροφής και παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Ως εκ τούτου, οδηγούν σε μια λιγότερο παλμική διέγερση του ραβδωτού σώματος που με τη σειρά της μειώνει τις κινητικές επιπλοκές. Η προσθήκη ενός αγωνιστή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων φαίνεται να μειώνει τις off φάσεις κατά 1,1 έως 1,5 ώρες σε ημερήσια βάση.

Οι πρώτοι αγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων που μελετήθηκαν, για ανακούφιση των συμπτωμάτων των κινητικών διακυμάνσεων στις περιπτώσεις του προχωρημένου Parkinson, ήταν τα παράγωγα εργοταμίνης όπως είναι η καβεργολίνη και η βρωμοκρυπτίνη. Ωστόσο, μερικά δεδομένα που δημοσιεύτηκαν και συσχέτισαν τη χορήγηση των εν λόγω ουσιών με περιστατικά βαλβιδικής καρδιακής νόσου τα καθιστά λιγότερο ελκυστικά όσον αφορά την ένταξη τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson.

Ένας άλλος αγωνιστής, μη ερυσιβόδους φύσης, η **λίσουριδη**, φαίνεται να μην επάγει ινωτικές βλάβες στην καρδιακή βαλβίδα. Η έγχυση της λίσουριδης κατέδειξε μια σημαντική μείωση τόσο στις κινητικές διαταραχές όσο και στη δυσκίνησία στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson (n=20), συγκριτικά με τους ασθενείς

που λάμβαναν συμβατικά θεραπευτικά ντοπαμενεργικά σχήματα (n=20) (Stocchi et al., 2002).

Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης ανάλυσης δεδομένων που οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η λήψη **ροπινιρόλης** παρατεταμένης αποδέσμευσης μια φορά την ημέρα, μπορεί να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της νόσου, μόλις δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (Hersh et al., 2010). Τα θεραπευτικά οφέλη της ροπινιρόλης μελετήθηκαν σε δοκιμή σύγκρισης όπου χορηγήθηκε σουμανιρόλη (1-48mg ημερησίως) έναντι ροπινιρόλης (0,75- 24mg ημερησίως) και εικονικού φαρμάκου. Και οι δύο ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, η ροπινιρόλη και η σουμανιρόλη, είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά συγκρινόμενοι με το εικονικό φάρμακο και η προσθήκη τους στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με προχωρημένου σταδίου νόσο του Parkinson αξιολογήθηκε θετικά (Barone et al., 2007).

Μια άλλη προσέγγιση επίτευξης συνεχούς ντοπαμινεργικής διέγερσης είναι η **διαδερμική οδός χορήγησης**. Το σύστημα διαδερμικής χορήγησης ροτιγοτίνης είναι μη εργολινικής φύσης και κυκλοφορεί ως διαδερμικό έμπλαστρο με βάση τη σιλικόνη που εφαρμόζεται στο δέρμα του ασθενούς μια φορά την ημέρα και είναι ανεξάρτητο των γευμάτων. Η αποτελεσματικότητα της ροτιγοτίνης ελέγχθηκε σε διπλά τυφλή, εικονική, ελεγχόμενη μελέτη, τη μελέτη PREFER (Prospective Randomized Evaluation of a new Formulation: Efficacy of Rotigotine) (LeWitt et al., 2007). Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα χρησιμοποίησαν επιθέματα ροτιγοτίνης έως 8 mg/24ωρο (n=120) και έως 12mg/24ωρο (n=111). Παράλληλα τυχαία επιλεγμένοι ασθενείς έλαβαν επίθεμα εικονικού φαρμάκου. Συγκρινόμενα με το εικονικό φάρμακο, η ροτιγοτίνη επέφερε σημαντική μείωση της off περιόδου κατά 1,8 ώρα σε αυτούς που έλαβαν 8mg ημερησίως και 1,2 ώρα σε αυτούς που έλαβαν 12mg ημερησίως. Η περίοδος on χωρίς συμπτώματα δυσκινησίας μετά το πρωινό ξύπνημα ήταν αυξημένη πάνω από 100% σε σχέση με τους ασθενείς που πήραν το εικονικό φάρμακο.

Μια αξιοσημείωτη μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της πραμιπεξόλης και της διαδερμικής ροτιγοτίνης σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου νόσο του Parkinson (Clinical Efficacy of Pramipexole And Transdermal Rotigotine in Advanced PD-CLEOPATRA-PD). Σε αυτή την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, οι ασθενείς έλαβαν είτε επίθεμα ροτιγοτίνης έως 16mg/24ωρο (n=204), είτε πραμιπεξόλη έως 4,5mg/24ωρο (n=201), είτε εικονικό

φάρμακο (n=101) για 6 μήνες. Η ροτιγοτίνη δεν φάνηκε υποδεέστερη της πραμιπεξόλης στη μείωση της off περιόδου (Roewe et al., 2007).

Ένας άλλος καινούριος, μη εργολιτικός αγωνιστής των D(2)-D(3), η περιβεδίλη, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση των κινητικών διακυμάνσεων σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Αρχικά, κάποιες μικρές δοκιμές έδειξαν ότι η περιβεδίλη μπορεί να ματαιώσει τις off περιόδους στους ασθενείς αυτούς (Rascol et al., 2010). Ο έλεγχος υψηλότερης δόσης, ίσως θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη απόκριση και βελτιωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Τέλος, μια μετα-ανάλυση δεδομένων τυχαιοποιημένων, εικονικών μελετών, έδειξε ότι πρόσθετη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών στη θεραπεία με λεβοντόπα, είναι πιο αποτελεσματική από ότι η χορήγηση μόνο της λεβοντόπα και επιτρέπει τον έλεγχο των συμπτωμάτων στους ασθενείς που δεν αποκρίνονται στη μονοθεραπεία (Talati et al., 2009). Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 15 κλινικές δοκιμές με συνολικό αριθμό 4380 ασθενών. Η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών στη θεραπεία οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση, όπως αυτή αξιολογήθηκε σύμφωνα με το UPDRS σύστημα αξιολόγησης.

• Απομορφίνη

Η **απομορφίνη (ΑΡΟ)** θεωρείται ένα από τους πλέον ισχυρούς, ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και φαίνεται πως η χορήγηση της μπορεί να οδηγήσει σε ανακούφιση των συμπτωμάτων, σε βαθμό παρόμοιο με αυτό της λεβοντόπα. Η εγχύσεις ΑΡΟ μπορούν να φανούν χρήσιμες για την επαναφορά της κινητικότητας κατά τη διάρκεια της νύχτας, για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων των off περιόδων (ενέσεις διάσωσης, rescue injections) και βοηθούν τον ασθενή να ανταπεξέλθει στις δυσκινησίες που εμφανίζονται ως end-dose επακόλουθο. Γενικά δηλαδή, φαίνεται να παρέχουν τη δυνατότητα άμεσης επαναφοράς της δυνατότητας κίνησης σε κρίσιμες για τον ασθενή στιγμές. Πολλές σημαντικές μελέτες μέσω των αποτελεσμάτων τους έχουν επιβεβαιώσει τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Μελέτη σε 62 ασθενείς που έλαβαν ως θεραπεία ΑΡΟ μέσω διαλείπουσας υποδόριας ένεσης, ως άμεση αντιμετώπιση επεισοδίων off που συμβαίνουν σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Οι ασθενείς στα πλαίσια διπλά τυφλής μελέτης, τυχαιοποιημένα έλαβαν ΑΡΟ στην τυπική συνιστώμενη δόση της (TED, Typically

Effective Dose), APO σε δόση TED+0,2 mL, εικονικό φάρμακο σε δόση ίση με την TED και τέλος, εικονικό φάρμακο σε δόση ίση με TED+0,2 mL. Η χορήγηση έγινε εφάπαξ στους ασθενείς άμεσα μετά την εκδήλωση ενός off επεισοδίου. Η μεγαλύτερη βελτίωση καταγράφηκε ανάμεσα στα συγκεντρωτικά APO έναντι του εικονικού φαρμάκου σε χρόνο 20 λεπτά μετά τη χορήγηση (p=0.0001) (Pfeiffer et al., 2007).

Η υδατοδιαλυτή APO μπορεί επίσης να διατεθεί μέσω συνεχούς έγχυσης, με τροποποιημένη αντλία ινσουλίνης, προγραμματισμένη για διαφορετικό ρυθμό έγχυσης ανάλογα με τις καθημερινές απαιτήσεις του ασθενή, κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα πλεονεκτήματα της έγχυσης APO σε ασθενείς με νόσο του Parkinson περιλαμβάνουν τη μείωση της δόσης της λεβοντόπα, μειωμένο χρόνο off φάσεων και βελτιωμένη κλινική εικόνα όσον αφορά τις δυσκινησίες. Δεδομένα από 82 ασθενείς με νόσο του Parkinson και σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις στους οποίους χορηγήθηκε APO επέδειξαν σημαντική μείωση των φάσεων off, βελτίωσης της δυσκινησίας και ισοδύναμα θεραπευτικά αποτελέσματα με τη θεραπεία με λεβοντόπα (Garcia Ruiz et al., 2008).. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες (De Gaspari et al., 2006; Katzenschlager et al., 2005).

• Αναστολείς της MAO

Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αναδεικνύουν τη ρασαγιλίνη ως ιδιαίτερα αποτελεσματική στις κινητικές επιπλοκές στην νόσο του Parkinson. Η μελέτη LARGO (Lasting Effect in Adjunct Therapy with Rasagiline Given Once Daily) επικεντρώθηκε στη μελέτη και την αποτελεσματικότητα της λεβοντόπα, σε πληθυσμό 687 ασθενών με νόσο σε προχωρημένο στάδιο. Όλοι οι ασθενείς είχαν διακυμάνσεις στην κίνηση, αντιμετώπιζαν ένα τουλάχιστον επεισόδιο “off” κινητικότητας, και παρέμειναν κλινικά σταθεροί για τουλάχιστον 14 μέρες πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε αυτή τη διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική, πολυκεντρική μελέτη, στους ασθενείς χορηγήθηκε τυχαία ρασαγιλίνη per os, σε ημερήσια δόση του 1mg, εντακαπώνη δόσης 200 mg με κάθε δόση λεβοντόπα ή εικονικό φάρμακο (placebo). Το κύριο αποτέλεσμα αφορούσε αλλαγή στη συνολική διάρκεια των “off” περιόδων και δευτερευόντως παρουσιάστηκαν εναλλαγές στην αξιολόγηση της συνολικής κλινικής βελτίωσης (CGI) και στην αξιολόγηση UPDRS.

Τόσο η ρασαγιλίνη όσο και η εντακαπώνη μείωσαν το μέσο χρόνο περιόδων “off” κατά τη διάρκεια της ημέρας και αύξησαν τις “on” περιόδους χωρίς έντονη δυσκινησία (p=0,0005 και για τις δύο). Η μελέτη κατέγραψε σημαντική μέση

βελτίωση σε όλα τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, μετά τη χορήγηση της ρασαγιλίνης και εντακαπόνης. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χορήγηση ρασαγιλίνης μια φορά την ημέρα μειώνει την μέση χρονική διάρκεια της “off” περιόδου και βελτιώνει τα συμπτώματα της δυσκινησίας που είναι αποτέλεσμα της χορήγησης λεβοντόπα (Rascol et al, 2005).

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, την PRESTO (Parkinson’s Rasagiline: Efficacy & Safety in the Treatment of “Off”), καταγράφηκαν ανάλογα αποτελέσματα. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson. Η μελέτη διεξήχθη σε 472 ασθενείς που είχαν “off” επεισόδια διάρκειας τουλάχιστον 2,5 ωρών σε ημερήσια βάση. Οι ασθενείς λάμβαναν ήδη αγωγή για τον έλεγχο της δυσκινησίας που είχε προκληθεί σαν αποτέλεσμα της θεραπείας με λεβοντόπα. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαιοποιημένα 0,5 mg ρασαγιλίνης την ημέρα ή ανάλογη δόση εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο μέσος χρόνος διάρκειας των “off” επεισοδίων μειώθηκε κατά 29% στους ασθενείς που λάμβαναν 1.0 mg ημερησίως ρασαγιλίνης, 23% στους ασθενείς που λάμβαναν 0,5 mg ημερησίως ρασαγιλίνης και 15% σε αυτούς λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Και οι δύο δόσεις της ρασαγιλίνης επέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μείωση των “off” περιόδων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0,02$ για το 1mg ρασαγιλίνης ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και $p=0,001$ για τα 0,5 mg ρασαγιλίνης ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο). Στους ασθενείς που χορηγήθηκε 1mg ημερησίως, η αύξηση της “on” περιόδου ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το ήμισυ της δόσης. Επίσης, η χορήγηση ρασαγιλίνης φαίνεται να βελτίωσε τους ασθενείς στην αξιολόγηση τους, σύμφωνα με τις CGS και UPDRS δοκιμασίες (Parkinson Study Group, 2005).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λεβοντόπα είναι η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τα κύρια συμπτώματα της νόσου του Parkinson. Ωστόσο, οι μακρόχρονη θεραπεία με λεβοντόπα, αναπόφευκτα επηρεάζεται από την εμφάνιση μη φυσιολογικών ακούσιων κινήσεων, γνωστή ως «επαγόμενη από λεβοντόπα δυσκινησία». Η παλμική διέγερση που υφίστανται οι υποδοχείς της ντοπαμίνης μετά την χορήγηση εξωγενούς λεβοντόπα φαίνεται να επάγει δομικές μεταβολές στους υποδοχείς του γλουταμικού συμβάλλοντας έτσι στην παθοφυσιολογία της δυσκινησίας. Κατά συνέπεια, έχει αποδειχθεί ότι ποικίλοι παράγοντες που μπορούν να ρυθμίσουν την δραστηριότητα των αυτών των υποδοχέων, μπορούν να προσφέρουν ανακούφιση από τις κινητικές επιπλοκές στην προχωρημένη μορφή της Νόσου Parkinson.

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε ο ρόλος και η τοπογραφία των υποδοχέων του γλουταμικού. Για τον λόγο αυτό χορηγήθηκαν διάφοροι ανταγωνιστές των υποδοχέων του γλουταμικού με απευθείας ενδοεγκεφαλική έγχυση σε συγκεκριμένους πυρήνες επίμυων που είχαν προηγουμένως αναπτύξει δυσκινησία. Ο βαθμός της βελτίωσης της δυσκινησίας χρησιμοποιήθηκε ώστε να καθοριστεί η τοπογραφία των υποδοχέων καθώς και η σημασία αυτής στην αντιμετώπιση της δυσκινησίας. Ο απώτερος στόχος ήταν να ταυτοποιηθούν συγκεκριμένοι πυρήνες ως θεραπευτικοί στόχοι για την τροποποίηση των υποδοχέων του γλουταμικού και κατά συνέπεια την βελτίωση της δυσκινησίας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης, ανέδειξαν τον σημαντικό ρόλο των NMDA και AMPA υποδοχέων του γλουταμικού που εντοπίζονται στον κερκοφόρο πυρήνα. Πράγματι, η έγχυση σε αυτόν, ανταγωνιστών των συγκεκριμένων υποδοχέων, βελτίωσε τη δυσκινησία. Το πιο ενδιαφέρον, όμως, εύρημα ήταν ότι η χορήγηση ανταγωνιστή των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού, είχε σημαντική αντιδυσκινητική δράση μόνο όταν η ενδοεγκεφαλική έγχυση πραγματοποιήθηκε στον υποθαλαμικό πυρήνα. Το γεγονός αυτό επισημαίνει τον ρόλο του υποθαλαμικού πυρήνα στη δυσκινησία αλλά και την συμμετοχή των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού στο ρόλο αυτό, αναβαθμίζοντας έτσι την σημασία του υποθαλαμικού πυρήνα ως θεραπευτικό στόχο στην δυσκινησία.

Στην κλινική πράξη, προς το παρόν, η αντιμετώπιση της δυσκινησίας περιορίζεται σε μέτρα που αφορούν την διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής: 1. Μείωση της δόσης της λεβοντόπα με ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης για να επιτευχθεί το ίδιο αντιπαρκινσονικό αποτέλεσμα. 2. χορήγηση της λεβοντόπα σε μεγαλύτερο αριθμό δόσεων με μικρότερα μεσοδιαστήματα. 3. Διακοπή των MAO B και COMT αναστολέων και 4. Χορήγηση ουσιών με σχετική αντιδυσκινητική δράση όπως η αμανταδίνη. Τέλος, σε περίπτωση αποτυχίας των ανωτέρω φαρμακευτικών μέτρων χρησιμοποιούνται επεμβατικές μέθοδοι όπως η αντλία Duodopa και το DeepBrainStimulation.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μακρόχρονη θεραπεία με λεβοντόπα επηρεάζεται από την εμφάνιση μη φυσιολογικών ακούσιων κινήσεων, γνωστή ως «επαγόμενη από λεβοντόπα δυσκινησία». Οι δομικές μεταβολές των υποδοχέων του γλουταμικού συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της δυσκινησίας. Σε μια προσπάθεια κατανόησης του μηχανισμού καθώς και εντοπισμού της αντι-δυσκινητικής δράσης των ειδικών ανταγωνιστών των γλουταμινικών υποδοχέων πραγματοποιήθηκε ενδοεγκεφαλική έγχυση διαφόρων ανταγωνιστών σε συγκεκριμένους πυρήνες σε επίμυες με δυσκινησία. Η χορήγηση των ανταγωνιστών των NMDA και AMPA υποδοχέων του γλουταμικού μείωσε τη δυσκινησία όταν η έγχυση έγινε στον κερκοφόρο πυρήνα. Από την άλλη μεριά, ο ανταγωνιστής των μεταβοτροπικών υποδοχέων υποτύπου 5 του γλουταμικού παρουσίασε αντιδυσκινητική δράση μόνο μετά από έγχυση του στον υποθαλαμικό πυρήνα καθιστώντας τον σημαντικό μελλοντικό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της δυσκινησίας.

ABSTRACT

Long-term levodopa replacement therapy in Parkinson's disease is confounded by abnormal involuntary movements, known as Levodopa Induced Dyskinesia (LID). Dysfunctional glutamatergic neurotransmission has been implicated in the pathogenesis of LID making metabotropic and ionotropic glutamate receptors attractive novel therapeutic targets. The objective was to investigate the antidyskinetic site of action of different glutamate receptor antagonists in the brain. For that purpose, receptor antagonists were administered by intracerebral infusion in the caudate-putamen (CPu), the substantia nigra zona reticulata (SNr) or the subthalamic nucleus (STN) of 6-OHDA-lesioned rats exhibiting LID. The striatum proved important in the antidyskinetic action of NMDA and AMPA receptor antagonists. The metabotropic receptor antagonist demonstrated anti-dyskinetic action after administration in subthalamic nucleus. This fact highlights the importance of the metabotropic glutamate receptors that reside in the STN as future therapeutic targets in the treatment of LID.

Δ. Βιβλιογραφία

- Abbott RD, Ross GW, White LR et al. Environmental life style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging study. *J Neurol* 2003; 250(Suppl 3):III30-39.
- Abbruzzese G. Optimising levodopa therapy. *Neurol Sci.* 2008;29 (Suppl 5):S377-9.
- Abdin AA., Hamouda HE. Mechanism of the neuroprotective role of coenzyme Q10 with or without L-dopa in rotenone-induced parkinsonism. *Neuropharmacology* 2008 ;55(8):1340-6.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of L-dopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16: 448–58.
- Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal L-dopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007;22:1145–9.
- Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(7):423-31.
- Avorn J. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1242-1248.
- Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanriole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:483–9.
- Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E, et al. Surgical therapy for Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):383-92.
- Berg, D., Godau, J., Trenkwalder, C., Eggert, K., Csoti, I., Storch, A., Huber, H., Morelli- Canelo, M., Stamelou, M., Ries, V., Wolz, M., Schneider, C., Di Paolo, T., Gasparini, F., Hariry, S., Vandemeulebroecke, M., Abi-Saab, W., Cooke, K., Johns, D., Gomez- Mancilla, B., 2011. AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. *Mov. Disord.* 26, 1243–1250.

- Berger K, Breteler MM, Helmer C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (11 suppl 5): S24–27.
- Beyer K., Domingo-Sàbat M, Ariza A. Molecular pathology of Lewy Body Diseases. *Int J Mol Sci.* 2009;10(3):724-45
- Beyer M, Herlofson K, Arslan D, Larsen J. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001;103:7-11.
- Blanchet, P.J., Konitsiotis, S., Whitemore, E.R., Zhou, Z.L., Woodward, R.M., Chase, T.N., 1999. Differing effects of N-methyl-D-aspartate receptor subtype selective antagonists on dyskinesias in levodopa-treated 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290, 1034–1040.
- Borek LL, Amick MM, Friedman JH. Non-motor aspects of Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2006;11(7):541-54.
- Braak H., Del Tredici K, Rüb U, et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease, 2003, *Neurobiology of Aging* 24:197-211
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease related pathology. *Cell Tissue Res.* 2006;318:121-134.
- Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (L-dopa/carbidopa/entacapone) and L-dopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional L-dopa/DDCI treatment. *Eur Neurol* 2005;53:197–202.
- Brooks DJ Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001;14:465-470.
- Burn DJ., Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002;17:445-54.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11(2 Part 2):490-493.
- Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;329:1021–7.
- Charcot JM., Vulpian A. De la paralysie agitante. *Gaz Hebdomadaire Med Chirurg* 1861;8:765-767, 816-820.
- Charcot JM. Paralysie agitante, tremblement senile, sclerose en plaque. *Gaz Hop Paris* 1881;54:98-100.

- Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. Philadelphia: Henry C. Lea, 1879.
- Chaudhuri K.R., Healy DG, Schapira AH. Non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neur.*, 2006;5:235-245.
- Chung, H.J., Huang, Y.H., Lau, L.F., Haganir, R.L., 2004. Regulation of the NMDA receptor complex and trafficking by activity-dependent phosphorylation of the NR2B subunit PDZ ligand. *J. Neurosci.* 24, 10248–10259.
- Cenci, M.A., Ohlin, K.E., 2009. Rodent models of treatment-induced motor complications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 (Suppl. 4), S13–S17.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969;280:337-345.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967;276:374-379.
- Danysz, W., Parsons, C.G., Kornhuber, J., Schmidt, W.J., Quack, G., 1997. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents—preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21, 455–468.
- De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous APO infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 450–3.
- Dekundy, A., Pietraszek, M., Schaefer, D., Cenci, M.A., Danysz, W., 2006. Effects of group I metabotropic glutamate receptors blockade in experimental models of Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 69, 318–326.
- De Lau LM, Breteler MB. Epidemiology of Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
- Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:261–309.
- Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal L-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993–1000.

- Di Monte DA, McCormack A, Petzinger G, Janson AM, Quik M, Langston WJ. Relationship among nigrostriatal denervation, parkinsonism, and dyskinesias in the MPTP primate model. *Mov Disord* 2000;15:459–66. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:35-49.
- Dorsey E.R., Constantinescu R, Thompson JP, et al., Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030, *Neurology* 2007;68:384-386
- Dunah, A.W., Sirianni, A.C., Fienberg, A.A., Bastia, E., Schwarzschild, M.A., Standaert, D.G., 2004. Dopamine D1-dependent trafficking of striatal N-methyl-D-aspartate glutamate receptors requires Fyn protein tyrosine kinase but not DARPP-32. *Mol. Pharmacol.* 65, 121–129.
- Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal L-dopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:151–66.
- Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003; 60: 91–96.
- Emre M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2004 Aug;17(4):399-404.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 ;2(4):229-37.
- Errea, J.M., Ara, J.R., Aibar, C., et al. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov. Disord.* 1999;14 (4),596–604.
- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(4):393-8.
- Fahn S, Jankovic J (eds). *Principles and Practice of Movement Disorders.* Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier 2007;129-165.
- Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(Suppl 3):S497-S528.
- Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003;991:1-14.
- Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm* 2006;(Suppl)70:419-426.

- Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, et al. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18: 1312–16.
- Fenelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I, et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm* 2003;110:239–51.
- Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002;249(2):138-45.
- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(3):259-72.
- Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord*. 2001;16(6):1120-2.
- Gao X., Chen H, Schwarzschild MA et al. Erectile function and risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol* 2007;15;166(12):1446-1450.
- Gao Xiang, Chen Honglei, Fung T Teresa, et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson Disease *Am J Clin Nutr*. 2007 ; 86(5): 1486–1494.
- Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous APO infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008;23:1130–6.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56: 33–39.
- Goetz C, Koller W, Poewe W et al. Management of Parkinson's disease: an evidence based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1112-S1119.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20:523-39.
- Goldstein D.S., Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003;2:669 76.
- Guttman M. Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003;168(3):293-301.

- Hamani C., Neimat J., Losano A.M. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Transm.*[Suppl] 2006;70:393-399.
- Hely MA, Morris JG, Traficante R, et al. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:300–07.
- Herlofson K, Lie SA, Arsland D, et al. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 2004; 62: 937–42.
- Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2010;25:927–31.
- Hobson D.E, Clinical manifestations of Parkinson's disease and Parkinsonism. *Can. J. Neurol.* 2003;30(suppl 1):S2-S9.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
- Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci.* 2002;11(1):19-28.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *Neur. Neurosurg. Psych.,*1992;55:181-4.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992b;42(6):1142-6. Erratum in: *Neurology* 1992;42(7):1436.
- Hutton JT, Morris JL, Roman GC, Imke SC, Elias JW. Treatment of chronic Parkinson's disease with controlled-release carbidopa/L-dopa. *Arch Neurol* 1988;45:861–4.
- Iranzo A, Tolosa E. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. In: Chau-dhuri K, Tolosa E, Schapira A, Poewe W (eds). *Non Motor Symptoms of Parkinson's Disease.* New York: Oxford University Press Inc. 2009:177-194.
- Jankovic J, Schwartz K, Vander Linden C. Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double blind and long-term open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989;4:303–9.
- Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2021-28.

- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 11):S11-S16.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990 Oct;40(10):1529-34.
- Johnston, T.H., Fox, S.H., McIlldowie, M.J., Piggott, M.J., Brotchie, J.M., 2010. Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia by the selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333, 865–873.
- Juranyi, Z., Sziray, N., Marko, B., Levay, G., Harsing Jr., L.G., 2004. AMPA receptor blockade potentiates the stimulatory effect of L-DOPA on dopamine release in dopaminedeficient corticostriatal slice preparation. *Crit. Rev. Neurobiol.* 16, 129–139.
- Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, et al. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999 Mar;14(2):237-41.
- Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: L-dopa as the first choice. *J Neurol* 2002;249(Suppl. 2):II19–24.
- Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous APO therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151–7.
- Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis *Curr Opin Neurol*. 2004;17(4):417-23.
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, et al., Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1749–1752.
- Klockgether T., Parkinson's disease: clinical aspects. *Cell Tissue Res*. 2004;318:115-120.
- Konitsiotis, S., Tsironis, C., 2006. Levodopa-induced dyskinesia and rotational behavior in hemiparkinsonian rats: independent features or components of the same phenomenon? *Behav. Brain Res.* 170, 337–341.

- Kobylecki, C., Cenci, M.A., Crossman, A.R., Ravenscroft, P., 2010. Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 114, 499–511.
- Larsen JP, Worm-Petersen J, Siden A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:137–46.
- Larsen JP., Dupont E, Tandberg E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurol Scand* 1994;Suppl 89:242-251.
- Lees A, Selikhova M, Andrade L et al. The black stuff and Konstantin Nikolae-vich Tretiakoff. *Mov Disord* 2008;23:777-783.
- LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007;68:1262–7.
- Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 260–64.
- Luis E. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov. Dis.* 1997;12(6):1068-1072.
- Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005;15(2):76-82.
- Maranis, S., Tsouli, S., Konitsiotis, S., 2011. Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: a practical approach. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1795–1807.
- Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease: a systematic review. *Arch Neurol* 2002;59:1724-1728.
- Marras C., Tanner C. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Watts R., Koller W. (eds): *Movement Disorders : Neurologic Principles and Practice* New York:Mc Graw- Hill 2004:177-195.
- Marttila RJ, Rinne UK. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1977 Aug;56(2):159-69.
- Mehta SH., Morgan JC, Sethi KD. Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment *CNS Spectr.* 2008 ;13(3 Suppl 4):6-11.

- Mela, F., Marti, M., Dekundy, A., Danysz, W., Morari, M., Cenci, M.A., 2007. Antagonism of metabotropic glutamate receptor type 5 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia and its molecular and neurochemical correlates in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 101, 483–497.
- Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006;253 Suppl 7:VII14-16.
- Metman, L.V., Del Dotto, P., LePoole, K., Konitsiotis, S., Fang, J., Chase, T.N., 1999. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 56, 1383–1386.
- Mizuno Y., Hattori N, Kubo S., et al, Progress in the pathogenesis and genetics in Parkinson's disease,(2008). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Jun 27;363(1500):2215-27.
- Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease:incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996a; 46: 1044–50.
- Morgante L, Salemi G, Meneghini F, et al. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 507–12.
- Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):249-51.
- Nash, J.E., Brotchie, J.M., 2002. Characterisation of striatal NMDA receptors involved in the generation of parkinsonian symptoms: intrastriatal microinjection studies in the 6-OHDA-lesioned rat. *Mov. Disord.* 17, 455–466.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal L-dopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216–23.
- Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral L-dopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63–73.
- Oh, J.D., Vaughan, C.L., Chase, T.N., 1999. Effect of dopamine denervation and dopamine agonist administration on serine phosphorylation of striatal NMDA receptor subunits. *Brain Res.* 821, 433–442.

- Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Sep;130(Pt 9):2425-32.
- Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, et al. Parkinson's disease in Africa: a systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord* 2006; 21:2150–2156.
- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006;5:677–87.
- Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, et al. Doubleblind, placebo-controlled study of entacapone in L-dopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004b;61:1563–8.
- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1-136.
- Olanow Ch, Tatton. Etiology and Pathogenesis of PD. 1999. *Ann. Rev.Neurosc.*22:123-144.
- Ondo WG, Shinawi L, Moore S. Comparison of orally dissolving carbidopa/L-dopa (Parcopa) to conventional oral carbidopa/L-dopa: a single-dose, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover trial. *Mov Disord* 2010;25(16):2724–7.
- Ondo W. Parkinson's disease and restless legs syndrome. In: Chau-dhuri K, Tolosa E, Schapira A, Poewe W (eds). *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease*. New York:Oxford University Press Inc. 2009:1195-204.
- Onofrj M, Thomas A, Vingerhoets F, Martin W, Gimenez-Roldan S, Azulay JP, et al. Combining entacapone with L-dopa/DDCI improves clinical status and quality of life in Parkinson's Disease (PD) patients experiencing wearing-off, regardless of the dosing frequency: results of a large multicentre open-label study. *J Neural Transm* 2004;111:1053–63.
- Pappa, S., Tsouli, S., Apostolou, G., Mavreas, V., Konitsiotis, S., 2010. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* 33, 271–275.
- Parinen M: Sleep disorder, related to parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:53-56.
- Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely, and Jones, 1817.

- Paulson HL, Stern MP. Clinical Manifestations of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC (Eds) Movement disorders. 2nd Edition McGraw-Hill 2004.
- Paus S, Brecht H, Koster J et al. Sleep attacks, daytime sleepiness and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659-667.
- Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr KL, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:93-100.
- Piccini P, Brooks DJ, Korpela K, Pavese N, Karlsson M, Gordin A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:589-94.
- Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, et al. Helicobacter pylori eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006;66:1824-9.
- Pierantozzi M, Pietroiusti A, Galante A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, et al. Helicobacter pylori-induced reduction of acute L-dopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2001;50:686-7.
- Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006; 253(Suppl7):VII/2-VII/6.
- Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9 Suppl 3:23-30.
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal L-dopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002;105:245-55.
- Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep;22 Suppl 17:S374-8.
- Poewe W. Non motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds).
- Post B, Speelman JD, de Haan RJ. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255(5):716-22.

- Przedborski S, Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease, *Parkinsonism and Related Disorders* 2005; 11 : S3–S7.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18(3):275-8.
- Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease:Diagnosis and treatment. *Am Fam Physiciacian* 2006;74:2046-2054.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to L-dopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947–54.
- Rascol O, Azulay JP, Blin O, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Cesaro P, et al. Orodispersible sublingual priribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Mov Disord* 2010;25:368–76.
- Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K. Efficacy of combining L -dopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand* 2005;111:21–8.
- Reijnders J, Ehrt U, Weber W et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-189.
- Rezak M. Current Pharmacotherapeutic Treatment options in Parkinson's disease, 2007, *Dis. Mon.* 2007; 53:214-222.
- Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:42-55.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to L -dopa in parkinsonian patients with motor fluctuations.. *Nomecomt Study GroupNeurology* 1998;51:1309–14.
- Roos RA, Jongen JC, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996 May;11(3):236-42.
- Rylander, D., Recchia, A., Mela, F., Dekundy, A., Danysz, W., Cenci, M.A., 2009. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 330, 227–235.

- Santens P, Boon P, Van Roost D, et al., The pathophysiology of motor symptoms of Parkinson's disease. *Acta. Neur. Belg.*, 2003; 103: 129-134.
- Schrag, A., Quinn, N., 2000. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 123 (Pt. 11), 2297–2305.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5): 529-34.
- Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, et al. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: Door-to-door community studies. *Neurology* 1988; 38: 645-646.
- Schulz JB., Falkenburger BH. Neuronal pathology in parkinson's disease. *Cell. Tissue Res* 2004; 318: 135-147.
- Seeberg LC, Hauser RA. Levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 929-940.
- Senard JM. Blood pressure disorders during idiopathic Parkinson's disease *Presse Med.* 2003 Aug 9; 32(26): 1231-7.
- Seo WK, Koh SB, Kim BJ, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Korea. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 1155–1157.
- Sethi K. Clinical aspects of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 457-460.
- Sethi K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl 3): S521-S533.
- Shiba M., Bower JH, Maraganore DM, et al., Anxiety Disorders and Depressive Disorders Preceding Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Mov. Disord.* 2000; Vol 15(4): 669-677.
- Siderowf A. Parkinson's disease. Clinical features, epidemiology and genetics. *Neurol Clinics* 2001; 19: 565-78.
- Stacy M. Pharmacotherapy for advanced Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 8S–16S.
- Swope, S.L., Moss, S.J., Raymond, L.A., Huganir, R.L., 1999. Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation. *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.* 33, 49–78.

- Snyder CH, Adler C. The patient with Parkinson's disease:Part 1- Treating the motor symptoms. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19:179-197.
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous L-dopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005;62:905–10.
- Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to L-dopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007166. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in L-dopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747–55.
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.*Neurology*. 2006 Apr11;66(7):968-75.
- Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting L-dopa therapy vs. L-dopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009;63:613–23.
- Tan EK, Chua E, Fook-Chong SM, et al. Association between caffeine intake and risk of Parkinson's disease among fast and slow metabolizers. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(11):1001-5.
- Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for parkinson's disease.2007, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:905-906.
- Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's Disease.*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:141-3.
- Tolosa E, Compta Y, Gaig C.The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Rel. Dis.* 2007;13:S2-S7.
- Truong D, Bhidayasiri R, Wolters E.Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease. *J.Neur. Sci.* 2008;266(1-2):216-28
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity.*Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015–22.

- Walters E., Lees AJ, Volkman J, et al. Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectr.* 2008;13(4 Suppl 7):1-14; quiz 15-6.
- Ward CD., Gibb WR., Research Diagnostic Criteria for Parkinson's disease. In Steifler M, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH (eds). 1994, *Advanced in Neurology*(53), 245-249. New York, Raven Press.
- Weintraub D., Comella CL., Horn S. Parkinson's disease-Part 1: Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assessment (*Am J Manag Care.* 2008;14:S40-S48).
- Weisskopf M.G, Chen H, Schwarzschild MA, et al., Prospective study of Phobic Anxiety and Risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; Vol 18(6):646-651.
- Wermuth L, Stenager EN, Stenager E, Boldsen J. Mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;92:55-58.
- Wolters Ch.E., Braak H. (2006). Parkinson's disease: premotor clinic-pathological correlations. *J Neural Transm* 2006;(Suppl. 71):31-7.
- Wolters E., Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008;266(1-2):197-203.
- Yanagisawa N., Natural history of Parkinson's disease: from dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonis. Rel. Dis.* 2006; 12:S40-46.
- Zangaglia R, Stocchi F, Sciarretta M, Antonini A, Mancini F, Guidi M, et al. Clinical experiences with L-dopa methylester (meL-dopa) in patients with Parkinson disease experiencing motor fluctuations: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:61-6.