

Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις στη νόσο Parkinson

Ε. Οικονόμου, Θ. Παπαρρηγόπουλος

*Α΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Νευροψυχιατρικής,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2015, 26:116–130

Η νόσος Parkinson (NP) αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη εκφυλιστική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, με συχνότητα 1% στις ηλικίες άνω των 60 ετών. Με τη βελτίωση της θεραπείας για τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως κύρια αιτία της αναπηρίας και της κακής ποιότητας ζωής στους ασθενείς με NP. Εξάλλου, σε ορισμένες περιπτώσεις, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις προϋπάρχουν της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και δυνητικά μπορούν να αποτελέσουν σημεία έγκαιρης ανίχνευσης της νόσου και πρώιμων νοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων. Επιπλέον, τα συμπτώματα αυτά σχετίζονται με σημαντική επιβάρυνση των φροντιστών και αυξημένη υγειονομική δαπάνη. Η αιτιοπαθογένεια των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων στη NP είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς που σχετίζονται με την αντιπαρκινσονική αγωγή, τη νευροεκφυλιστική διεργασία καθώς και με ψυχολογικούς παράγοντες που συνοδεύουν τη νόσο. Το στρες της νόσου, η εκφύλιση ντοπαμινεργικών, νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών συστημάτων, η δυσλειτουργία των υποφλοιωδών πυρήνων, του προμετωπιαίου φλοιού και των ραβδωτό-θαλαμικών-προμετωπιαίων κυκλωμάτων θεωρούνται ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις αποτελούν επιπλοκές της θεραπείας με εν τω βάθει ερεθισμό του υποθαλαμικού πυρήνα. Τα περισσότερα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της NP παραμένουν αδιάγνωστα και υποθεραπευόμενα στην κλινική πράξη. Υπάρχει συνεπώς ανάγκη για ορθή και έγκαιρη αναγνώριση, διάγνωση και θεραπεία των συμπτωμάτων αυτών. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών διαταραχών της NP μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα των ασθενών και να περιορίσει τη νοσηρότητα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων της NP είναι σύνθετη και συνίσταται στη βελτιστοποίηση της αντιπαρκινσονικής αγωγής, στην αντιμετώπιση υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων, και σε περιπτώσεις, στη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων. Παρόλο που η χορήγηση των νεότερων αντικαταθλιπτικών και άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων έχει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων της NP, η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή είναι συχνά κατώτερη της επιθυμητής και χωρίς επαρκή ερευνητική τεκμηρίωση. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι ψυχοκοινωνικές και συμπεριφορι-

κές παρεμβάσεις στον ασθενή και στον φροντιστή. Η κατάλληλη ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας αποκτά ιδιαίτερη σημασία για την αναγνώριση και αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών διαταραχών με σκοπό την καλύτερη έκβαση της ΝΡ. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στην επιδημιολογία, στην αιτιοπαθογένεια, στα κλινικά χαρακτηριστικά, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων της ΝΡ, και συγκεκριμένα στην κατάθλιψη, στις αγχώδεις διαταραχές, στην ψύχωση, στην απάθεια, στην κόπωση, στις μεταβολές προσωπικότητας, στις διαταραχές των ανώτερων νοητικών λειτουργιών, στις διαταραχές ύπνου, στις διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και στις σεξουαλικές διαταραχές.

Λέξεις ευρητηρίου: Νόσος Parkinson (NP), νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ψυχοπαθολογία, κατάθλιψη, ψύχωση, γνωσιακή έκπτωση.

Εισαγωγή

Η νόσος Parkinson (NP) αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη εκφυλιστική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος με συχνότητα 1% στις ηλικίες άνω των 60 ετών. Είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος με κύριες εκδηλώσεις τον τρόπο ηρεμίας, τη δυσκαμψία, τη βραδυκινησία και την απώλεια των αντανακλαστικών στάσεων. Με τη βελτίωση της θεραπείας για τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, οι μη κινητικές διαταραχές της νόσου αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως κύρια αιτία της αναπηρίας και της κακής ποιότητας ζωής στους ασθενείς με ΝΡ. Εξάλλου, σε ορισμένες περιπτώσεις, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις προϋπάρχουν της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και δυνητικά μπορούν να αποτελέσουν σημεία έγκαιρης ανίχνευσης της νόσου και πρώιμων νοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων.¹ Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις συχνότερες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις της ΝΡ.

Κατάθλιψη

Επιδημιολογία

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη νευροψυχιατρική διαταραχή στη ΝΡ,^{2,3} συνήθως συνυπάρχει με κάποια αγχώδη διαταραχή και σε ορισμένες περιπτώσεις προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου επί έτη.^{2,4} Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι 5–20% των ασθενών με ΝΡ πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη ενώ επιπλέον 10–30% των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα δυσθυμίας ή άτυπης κατάθλιψης.^{5–8} Η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΝΡ σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη των σωματικών συμπτωμάτων, μεγαλύτερη

αναπηρία και μεγαλύτερη έκπτωση των νοητικών δεξιοτήτων και της αυτοφροντίδας.

Αιτιοπαθογένεια

Παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση κατάθλιψης αποτελούν η ηλικία, το γυναικείο φύλο,⁷ ο βαθμός έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών, το ατομικό⁹ ή οικογενειακό¹⁰ ιστορικό κατάθλιψης, η πρώιμη έναρξη ΝΡ,¹¹ τα συμπτώματα άτυπου παρκινσονισμού¹² και η συνύπαρξη με ψύχωση, άγχος, απάθεια, κόπωση και αϋπνία.^{7,13,14} Η έλλειψη τεστοστερόνης και η συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση κατάθλιψης.¹⁵ Το στρες της νόσου, η εκφύλιση ντοπαμινεργικών, νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών συστημάτων, η δυσλειτουργία των υποφλοιωδών πυρήνων, του προμετωπιαίου φλοιού και των ραβδωτό-θαλαμικών-προμετωπιαίων κυκλωμάτων συντελούν στην εμφάνιση της κατάθλιψης στη ΝΡ.

Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά

Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΝΡ και κατάθλιψη μπορεί να υποδιαγνωσθεί εφόσον χρησιμοποιηθούν τα DSM IV διαγνωστικά κριτήρια για τη μείζονα κατάθλιψη, λόγω της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων της ΝΡ και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Η κατάθλιψη στη ΝΡ παρουσιάζει συχνότερα συμπτώματα άγχους, λιγότερες ενοχές ή αίσθημα αποτυχίας και συχνές ιδέες αυτοκτονίας αλλά σπάνια απόπειρες (πρόσφατα δεδομένα αμφισβητούν την τελευταία διαπίστωση).¹⁶ Ψυχωσικά συμπτώματα, κυρίως με τη μορφή ψευδαισθήσεων, εμφανίζονται

σε ποσοστό 20% των παρκινσονικών ασθενών με κατάθλιψη.

Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις ήπιας συμπτωματολογίας, μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, όπως ενημέρωση του ασθενούς και ψυχοθεραπεία¹⁷ αποτελούν τις θεραπείες επιλογής. Σε πολλές περιπτώσεις, η βελτιστοποίηση της αντιπαρκινσονικής αγωγής είναι αρκετή για τη βελτίωση της διάθεσης. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι ηπραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη βραδείας αποδέσμευσης βελτιώνουν την κατάθλιψη της ΝΡ.^{18,19}

Γενικά, 20–25% των παρκινσονικών ασθενών λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, συνηθέστερα με κάποιον αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs),^{20,21} οι οποίοι αποτελούν την αντικαταθλιπτική αγωγή πρώτης επιλογής. Οι SSRIs δεν επιδεινώνουν γενικά τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις βελτίωσης.²² Η εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου από τη συγχορήγηση σελεγιλίνης και SSRIs στην κλινική πράξη είναι σπάνια αλλά πρέπει να θεωρείται ενδεχόμενο. Η βουπροπριόνη και η βενλαφαξίνη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές εφόσον δεν υπάρξει ανταπόκριση στους SSRIs. Η χορήγηση λιθίου και αμοξαπίνης πρέπει να αποφεύγεται λόγω της επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη που απαιτείται είτε άμεση βελτίωση είτε παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ή εμφανίζουν παρενέργειες από τη λήψη της, ενδείκνυται η ηλεκτροσπασμοθεραπεία η οποία οδηγεί και σε παροδική βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Εκτός από τις καθιερωμένες θεραπείες, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα με την εφαρμογή διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό²³ όπως και με τη χορήγηση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων.²⁴

Αγχώδεις διαταραχές

Επιδημιολογία

Από τις διάφορες μελέτες προκύπτει ότι το 40% των ασθενών με ΝΡ αντιμετωπίζει συμπτώματα άγχους.^{25,26} Τα συμπτώματα άγχους συνήθως εμφανίζονται μετά τη διάγνωση της νόσου, αλλά μπορεί να προηγούνται μέχρι και 20 χρόνια από την εμφάνιση

των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου.²⁷ Οι αγχώδεις διαταραχές εκδηλώνονται ως απλή φοβία, διαταραχή πανικού, διαταραχή γενικευμένου άγχους, κοινωνική φοβία και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Συχνότερες είναι η διαταραχή πανικού (30%) και η διαταραχή γενικευμένου άγχους (11%).²² Οι αγχώδεις εκδηλώσεις μπορεί να σχετίζονται με τις διακυμάνσεις των επιπέδων λεβοντόπα και στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη των «περιόδων off» και συχνά συνυπάρχουν με νευροπαθητικά άλγη και μυϊκές κράμπες.¹⁵

Αιτιοπαθογένεια

Τα συμπτώματα άγχους αποτελούν σε σημαντικό βαθμό ψυχολογική αντίδραση στη νόσο και στη λειτουργική έκπτωση που τη συνοδεύει. Το άγχος έχει συσχετισθεί με αυτονομική δυσλειτουργία και αριστερή πλαγίωση των συμπτωμάτων της ΝΡ²⁸ και ως επιπλοκή του αμφοτερόπλευρου εν τω βάθει ερεθισμού των υποθαλαμικών πυρήνων.²⁹ Διαταραχές του χολινεργικού, νοραδρενεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος, μεταβολές των νοραδρενεργικών ώσεων από τον υπομέλανα τόπο ως αποτέλεσμα της απώλειας της ντοπαμινεργικής αναστολής επί του υπομέλανος τόπου, και απώλεια αναστολής των θαλαμοφλοιωδών προβολών σχετίζονται με την εμφάνιση αγχωδών διαταραχών. Επίσης, αυξημένα επίπεδα άγχους έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που φέρουν το βραχύ αλληλίο της περιοχής του προαγωγέα του μεταφορέα της σεροτονίνης (promoter region for serotonin transporter).¹⁵

Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι αγχώδεις διαταραχές στη ΝΡ μοιάζουν κλινικά με τις πρωτογενείς αγχώδεις διαταραχές. Εντούτοις, η συνύπαρξή τους με κατάθλιψη και η αλληλοεπικάλυψη των σωματικών συμπτωμάτων του άγχους με τα συμπτώματα της ΝΡ δυσχεραίνουν τη διάγνωση των αγχωδών διαταραχών.³⁰ Στη ΝΡ παρατηρούνται μεγαλύτερες ημερήσιες διακυμάνσεις της έντασης του άγχους συγκριτικά με τη διαταραχή γενικευμένου άγχους.¹⁵

Θεραπεία

Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες για τη θεραπεία των αγχωδών διαταραχών στη ΝΡ. Η βελτιστοποίηση της αντιπαρκινσονικής αγωγής, ο έλεγχος του πόνου και η αντιμετώπιση των υποκείμενων πα-

θολογικών καταστάσεων συχνά επαρκούν για την ύφεση των συμπτωμάτων του άγχους. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι ψυχοκοινωνικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση των αγχωδών εκδηλώσεων. Εντούτοις, σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή. Οι βενζοδιαζεπίνες καλό είναι να αποφεύγονται λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βουσπιρόνη βελτιώνει τη δυσκινησία στους παρκινσονικούς ασθενείς. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως η 5-σιταλοπράμη και η βενλαφαξίνη μπορούν να αποτελέσουν τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η νορτριπυλίνη που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της κατάθλιψης στη ΝΡ είναι αποτελεσματική και για τα συμπτώματα του άγχους. Επίσης, χαμηλές δόσεις τραζοδόνης συνιστώνται στις περιπτώσεις αϋπνίας.

Ψύχωση

Επιδημιολογία

Ψύχωση παρατηρείται σε ποσοστό μικρότερο από 10% των ασθενών με ΝΡ που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.³¹ Το ποσοστό αυτό αυξήθηκε μετά την εισαγωγή στη θεραπευτική της νόσου των ντοπαμινεργικών παραγόντων. Ψύχωση με τη μορφή οπτικών ψευδαισθήσεων ή παραισθήσεων αναφέρεται σε ποσοστό 10–40% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπαρκινσονική αγωγή²² και παραληρητικές ιδέες σε ποσοστό 5–10% των ασθενών.³² Η ύπαρξη ψύχωσης συσχετίζεται με μεγαλύτερη λειτουργική αναπηρία, σημαντική επιβάρυνση του φροντιστή και εισαγωγή του ασθενούς σε οικοτροφείο.

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της ψύχωσης στη ΝΡ είναι πολυπαραγοντική. Έχει προταθεί ότι η χρόνια λήψη θεραπείας υποκατάστασης της ντοπαμίνης οδηγεί σε υπέρμετρο ερεθισμό ή υπερευαισθησία των μεσοφλοιωδομεταιχμιακών υποδοχέων D2/D3.³³ Τα χολινεργικά ελλείμματα και η διαταραγμένη σεροτονινεργική/ντοπαμινεργική ισορροπία κυρίως στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και στις πρόσθιες/ραχιαίες συνειρμικές οδούς⁵ θεωρούνται ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Εκφύλιση της μεταιχμιακής, νεοφλοιώδους φαϊάς ουσίας, συμπεριλαμβανομένου του προμετωπιαίου φλοιού, σχετίζεται με την ψύχωση στη ΝΡ.⁵

Παράγοντες κίνδυνου για την εμφάνιση ψύχωσης στη ΝΡ αποτελούν η ηλικία, η συνύπαρξη ανοϊκής συμπτωματολογίας, η λήψη ντοπαμινεργικών σκευασμάτων, η διάρκεια και η βαρύτητα της ΝΡ, η πολυφαρμακία, η παρουσία κατάθλιψης ή άγχους, οι παρατεταμένες διαταραχές ύπνου και η διαταραχή της όρασης.³¹ Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ψύχωση αποτελεί επιπλοκή του εν τω βάθει ερεθισμού του υποθαλαμικού πυρήνα.

Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά

Πρόσφατα προτάθηκαν κριτήρια για την ψύχωση στη ΝΡ με σκοπό τη διαφοροποίησή της από την ψύχωση που εμφανίζεται στο πλαίσιο κάποιου σωματικού νοσήματος.³⁴ Έτσι, στις ψευδαισθήσεις περιλαμβάνονται επιπρόσθετα οι παραισθήσεις, τα ψευδαισθητικά φαινόμενα παρουσίας (η έντονη αίσθηση ότι κάποιος βρίσκεται πίσω από τον ασθενή, έξω από το οπτικό του πεδίο) και τα «ψευδαισθητικά φαινόμενα passage» (η αντίληψη ότι ένα άτομο ή ζώο πέρασε γρήγορα μέσα από το οπτικό πεδίο του ασθενούς).³² Στους ασθενείς που εκδηλώνουν ψυχωσικά συμπτώματα πρώιμα κατά την πορεία της ΝΡ ή πριν την έναρξη αγωγής με ντοπαμινεργικά φάρμακα πρέπει να θεωρείται πιθανή η διάγνωση άνοιας με σωματίδια Lewy.³¹ Σημειωτέον ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ψευδαισθήσεις κατά τη διάρκεια των «περιόδων on-off».³⁵ Η εμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων θεωρείται καθοριστική στην εξέλιξη της νόσου καθόσον υποστηρίζεται ότι η παρουσία ήπιων ψευδαισθήσεων προαναγγέλλει την εμφάνιση άνοιας.³⁶

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ψύχωσης στη ΝΡ είναι σύνθετη. Η τροποποίηση του περιβάλλοντος και των συνθηκών ζωής είναι απαραίτητη για τον περιορισμό της ανησυχίας και της διέγερσης. Η αντιμετώπιση της συννόησης με σωματικά νοσήματα, η αντιμετώπιση συνυπάρχοντος delirium και η ρύθμιση της αντιπαρκινσονικής αγωγής μπορεί να επαρκέσει σε αρκετές περιπτώσεις, ιδίως βραχυπρόθεσμα.

Η αντιπαρκινσονική αγωγή συνήθως μειώνεται σταδιακά και κατά σειρά ξεκινώντας από τα αντιχολινεργικά φάρμακα, στη συνέχεια τη σελεγιλίνη, την αμανταδίνη, τους αγωνιστές ντοπαμίνης, τους αναστολείς της κατεχολαμινο-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT) και τη λεβοντόπα.

Η προσεκτική χορήγηση αντιψυχωσικής αγωγής συνιστάται όταν τα παραπάνω μέτρα έχουν αποτύχει και η ψυχωσική συμπτωματολογία εμμένει. Τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς δεν χρησιμοποιούνται στη ΝΡ λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Η κουετιαπίνη είναι το πλέον δοκιμασμένο άτυπο αντιψυχωσικό στη ΝΡ και αποτελεί την αντιψυχωσική αγωγή πρώτης επιλογής στους παρκινσονικούς ασθενείς.⁵ Η κλοζαπίνη αποτελεί το μόνο μεθοδολογικά ορθά μελετημένο φάρμακο για την ψύχωση στη ΝΡ και είναι αποτελεσματικό σε πολύ χαμηλότερες δόσεις από τις χρησιμοποιούμενες στις πρωτοπαθείς ψυχώσεις, αλλά σπάνια χρησιμοποιείται λόγω της προϋπόθεσης για τακτικές εξετάσεις αίματος. Η κλοζαπίνη οδηγεί σε βελτίωση του παρκινσονικού τρόμου και των δυσκινησιών που σχετίζονται με τη λήψη λεβοντόπα. Η χρήση της περιορίζεται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την κουετιαπίνη.

Αναφορικά με την αριπιπραζόλη, μελέτες στη σχιζοφρένεια έδειξαν ότι είτε δεν προκαλεί είτε προκαλεί μικρού βαθμού παρκινсонισμό. Παρόλ' ταύτα, σε μετα-ανάλυση μελετών στη σχιζοφρένεια, διαπιστώθηκε ότι η αριπιπραζόλη προκαλούσε περισσότερο τρόπομο από τη ρισπεριδόνη.³⁷ Επίσης, πρόσφατη μελέτη σε εφήβους με σχιζοφρένεια έδειξε δοσοεξαρτώμενη εμφάνιση παρκινσονισμού.³⁸ Δύο μικρές μελέτες στη ΝΡ, εντούτοις, διαπίστωσαν επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας ακόμη και με χαμηλές δόσεις του φαρμάκου.^{39,40}

Τόσο η ρισπεριδόνη όσο και η ολανζαπίνη σχετίζονται με επιδείνωση των κινητικών διαταραχών. Η πιμαβανσερίνη, αποτελεί την πλέον πρόσφατη υπό δοκιμή θεραπεία για την ψύχωση στη ΝΡ. Η πιμαβανσερίνη είναι αντίστροφος αγωνιστής του υποδοχέα 2A της σεροτονίνης και δρα με μηχανισμό παρόμοιο με της κλοζαπίνης σε χαμηλές δοσολογίες.⁴¹ Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της ασεναπίνης στη ΝΡ. Η ζιπρασιδόνη, σύμφωνα με ανασκόπηση, τοποθετείται μεταξύ της ρισπεριδόνης (παρόμοιο προφίλ με τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς) και της κλοζαπίνης (χωρίς αντιπαρκινσονικές παρενέργειες) όσον αφορά στην επίδραση στην κινητικότητα.⁴²

Όσον αφορά στην επίδραση των αναστολέων της χολινεστεράσης στην ψυχωσική συμπτωματολογία, προκύπτει μικρό μόνο όφελος στα ψυχωσικά συμ-

πτώματα με αμελητέα ή μικρή επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας, κυρίως του τρόμου.³²

Η οντασετρόνη, ανταγωνιστής των 5HT₃ υποδοχέων της σεροτονίνης αναφέρεται ότι βελτιώνει τις ψευδαισθήσεις χωρίς να επιδεινώνει την κινητική λειτουργία αλλά είναι αναποτελεσματική στην αντιμετώπιση των παραληρητικών ιδεών.³²

Τέλος, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη, καθώς και σε φαρμακοεπαγόμενη ψύχωση.

Απάθεια και κόπωση

Επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά της απάθειας

Απάθεια παρατηρείται σε ποσοστό 4–30% των ασθενών με ΝΡ⁵ και συνυπάρχει συχνά με κατάθλιψη και γνωσιακή έκπτωση. Την απάθεια χαρακτηρίζει η απουσία στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς και το μειωμένο ενδιαφέρον και κίνητρο για την ολοκλήρωση μιας δραστηριότητας. Αποτέλεσμα της απάθειας είναι η παραμέληση του εαυτού, η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία και η κοινωνική απομόνωση. Διάφορες μελέτες έχουν συσχετίσει την απάθεια στη ΝΡ με διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών και της λεκτικής μνήμης, βραδυψυχισμό, μειωμένο όγκο των κατώτερων μετωπιαίων ελίκων, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης^{5,15} και λήψη αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.⁴³

Επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά της κόπωσης

Κόπωση αναφέρεται από το 1/3 των ασθενών με ΝΡ, παρουσιάζεται συνήθως πρώιμα στην πορεία της ΝΡ και μπορεί να προϋπάρχει των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Συνήθως συνυπάρχει με κατάθλιψη, γνωστικά ελλείμματα και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.⁴⁴ Μπορεί να διαδράμει χρονίως ή να εμφανίζεται περιοδικά, και παρουσιάζει επιδείνωση κατά τη διάρκεια των περιόδων off.⁴⁵

Αιτιοπαθογένεια

Η απάθεια και η κόπωση αποδίδονται σε παθολογία των βασικών γαγγλίων και σε διαταραχή των μετωπο-υποφλοιωδών συνδέσεων.⁴⁶ Απάθεια μπορεί να παρουσιαστεί ως επιπλοκή μετά από διατομή της ωχράς σφαίρας και αμφοτερόπλευρο εν τω βάθει ερεθισμό των υποθαλαμικών πυρήνων. Η απάθεια σχετίζεται

συνήθως με προϋπάρχουσα διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, κυρίως εκτελεστική δυσλειτουργία, ενώ η κόπωση με διαταραχή σε δοκιμασίες που αφορούν στην προσοχή και συγκέντρωση και την ταυτόχρονη εκτέλεση πολλαπλών δοκιμασιών.⁴⁷

Διάγνωση

Η απάθεια, η οποία μπορεί να αποτελεί παροδική κλινική κατάσταση, μεμονωμένο σύμπτωμα ή σύνδρομο, ορίζεται ανεπαρκώς στη βιβλιογραφία και σε αυτό συμβάλλει η έλλειψη κοινά αποδεκτών κριτηρίων. Τα κριτήρια Marin για την απάθεια είναι τα χρησιμοποιούμενα διεθνώς παρόλο που δεν θεωρούνται επαρκή για τη χρήση τους σε ασθενείς με NP.⁴⁴ Επιπλέον, απαραίτητη είναι η διαφορική διάγνωση της απάθειας από την κατάθλιψη λόγω της διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης των δύο καταστάσεων. Δεν γνωρίζουμε κατά πόσο η συνύπαρξη κατάθλιψης και απάθειας είναι συχνότερη από την απάθεια χωρίς κατάθλιψη ή την κατάθλιψη χωρίς απάθεια^{46,48} και ο διαχωρισμός τους είναι ευκρινέστερος σε άλλα σωματικά νοσήματα όπως στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση σε σχέση με τη NP. Στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά σε διάφορα εργαλεία εκτίμησης της απάθειας σε ασθενείς NP.⁴⁹

Όσον αφορά στην κόπωση, υπάρχει μεγάλος αριθμός κλιμάκων για χρήση στον γενικό πληθυσμό όπως και σε ειδικές ομάδες ασθενών. Η κλίμακα κόπωσης στη νόσο Parkinson (Parkinson's Fatigue Scale) δημιουργήθηκε για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των κλιμάκων αυτών που δεν υπολογίζουν τη συνύπαρξη των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου, και επιδιώκει να μετρήσει αποκλειστικά τον βαθμό σωματικής κόπωσης.⁵⁰

Θεραπεία

Οι μελέτες που αφορούν στη θεραπεία της απάθειας στη NP είναι περιορισμένες, και σε μια μελέτη παρατήρησης η απάθεια που εμφανίστηκε μετά από εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό βελτιώθηκε με λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης.⁵ Η χορήγηση μοδαφινίλης, τεστοστερόνης και ψυχοδιεγερτικών έχει δοκιμαστεί χωρίς σαφή αποτελέσματα. Τέλος, σημαντική βοήθεια προσφέρουν οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις όπως η εφαρμογή ενός εξατομικευμένου προγράμματος καθημερινής ρουτίνας με ποικίλες δραστηριότητες.

Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σωματικής κόπωσης, βελτίωση έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση μεθυλφαινιδάτης, λεβοντόπα⁴⁴ και αγωνιστών ντοπαμίνης. Μια διπλή τυφλή μελέτη με μοδαφινίλη έδειξε βελτίωση της υπερβολικής υπνηλίας αλλά όχι της κόπωσης.⁵¹ Τέλος, η λήψη γ-υδροξυβουτυρικού οξέος (sodium oxybate) βελτίωσε τόσο την κόπωση όσο και την υπερβολική υπνηλία ασθενών με NP.⁵²

Μεταβολές της προσωπικότητας

Η προνοσηρή προσωπικότητα των παρκινσονικών ασθενών χαρακτηρίζεται συχνά από ακρίβεια, συνέπεια, εργατικότητα, ανελαστικότητα και έλλειψη αναζήτησης καινοφανών εμπειριών.⁵³ Τα χαρακτηριστικά αυτά παραμένουν και μετά την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Αριθμός επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζει ότι τα άτομα που θα εμφανίσουν NP έχουν χαμηλό διά βίου κίνδυνο για κατανάλωση αλκοόλ, καφέ και νικοτίνης υποδηλώνοντας ότι υπάρχει ένα μοντέλο συμπεριφορών που σχετίζονται με χαμηλό ουδό του συστήματος ανταμοιβής, που προϋπάρχει της εμφάνισης της νόσου.⁵³

Στο 1/3 των ασθενών μετά από θεραπεία με αμφοτερόπλευρο εν τω βάθει ερεθισμό των υποθαλαμικών πυρήνων παρατηρούνται μεταβολές της προσωπικότητας με απάθεια, επιθετικότητα, παρορμητικότητα, άρση αναστολών, συναισθηματική ευμεταβλητότητα και παθολογικό κλάμα.¹⁵

Μεταβολές της προσωπικότητας μπορεί να προκύψουν και από τη λήψη της αντιπαρκινσονικής φαρμακευτικής αγωγής. Η πραμιπεξόλη έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση παθολογικής χαρτοπαιξίας¹⁵ και η αντιψυχωσική αγωγή έχει συσχετιστεί με δυσφορία και απάθεια.

Κατά τη διάγνωση των μεταβολών της προσωπικότητας είναι σημαντικό να αποκλείονται άλλες πρωτοπαθείς καταστάσεις οι οποίες μπορεί να ευθύνονται για τις μεταβολές αυτές όπως η ύπαρξη κατάθλιψης, θυρεοειδοπάθειας, ώσεων άλγους, η μη ορθή λήψη της αντιπαρκινσονικής αγωγής και η κατάχρηση ουσιών.

Σεξουαλικές διαταραχές

Οι διαταραχές της σεξουαλικότητας είναι συχνές στη NP. Η σωματική αναπηρία, οι παρενέργειες της

αντιπαρκινσονικής αγωγής και ψυχολογικοί παράγοντες που συνοδεύουν τη ΝΡ επηρεάζουν σημαντικά τη σεξουαλική ζωή των ασθενών και των συντρόφων τους. Οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές της επιθυμίας, της διέγερσης και του οργασμού. Εκτιμάται ότι 79% των ανδρών με ΝΡ παρουσιάζει στυτική δυσλειτουργία και διαταραχή εκσπερμάτισης και ότι 44% παρουσιάζει μειωμένη διάθεση για σεξουαλική επαφή ενώ το ποσοστό αυτό στις γυναίκες ανέρχεται σε 70%.⁵⁴

Οι διαταραχές αυτές οφείλονται εν μέρει στην εκφύλιση κεντρικών συμπαθητικών νευρώνων και μεταγαγγλιακών νευρικών ινών καθώς και σε παθολογία του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα και της πρόσθιας έσω κάψας.⁵⁵ Η υπερσεξουαλικότητα και διάφορες παραφυλίες που εμφανίζονται σε ορισμένες περιπτώσεις συνήθως σχετίζονται με τη λήψη αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Στην αντιμετώπιση των σεξουαλικών διαταραχών, συνιστάται χορήγηση σιλδεναφίλης, βαρδεναφίλης ή τανταλαφίλης⁵⁴ με προσοχή για το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης. Έρευνες έχουν δείξει βελτίωση της στυτικής λειτουργίας με τη λήψη απομορφίνης.⁵⁶ Ενδείκνυται ελάττωση της δόσης των αγωνιστών ντοπαμίνης και χορήγηση κλοζαπίνης στις επαγόμενες από ντοπαμινεργικούς παράγοντες παραφυλίες.¹⁵ Σε ποσοστό περίπου 35% των ασθενών με ΝΡ έχει παρατηρηθεί έλλειψη τεστοστερόνης,⁵⁷ οπότε συνιστάται θεραπεία υποκατάστασης.

Διαταραχές ύπνου

Επιδημιολογία

Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνότερες μη κινητικές διαταραχές της ΝΡ, με ποσοστό έως και 90% των ασθενών να αναφέρει αϋπνία, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, κατακερματισμό του ύπνου, παραϋπνίες, σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων, περιοδικές κινήσεις των άκρων και υπνική άπνοια.⁵ Το 40% των ασθενών με ΝΡ κάνει χρήση υπνωτικών, ποσοστό σημαντικά μεγαλύτερο από το αναφερόμενο στον γενικό πληθυσμό.¹ Εξάλλου, η διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο, η διαταραχή της όσφρησης και η παρουσία άγχους ή κατάθλιψης αποτελούν πρόδρομα συμπτώματα της ΝΡ.⁵⁸

Αιτιοπαθογένεια

Οι διαταραχές ύπνου στη ΝΡ αποδίδονται σε σταδιακή εκφύλιση του χολινεργικού σκελαιογεφυρικού πυρήνα και σε μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα.⁵ Πολλές από τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις στη ΝΡ επηρεάζουν τους μηχανισμούς ύπνου/εγρήγορσης. Νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στις λειτουργίες του ύπνου, όπως η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη και το GABA διαταράσσονται στη ΝΡ. Οι κινητικές δυσκολίες κατά την κατάκλιση, οι δυστονικές κινήσεις και το άλγος, η ύπαρξη κατάθλιψης, η αντιπαρκινσονική αγωγή και οι μεταβολές του ύπνου που σχετίζονται με την ηλικία επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου. Σχετικά με την αντιπαρκινσονική αγωγή, η λεβοντόπα ελαττώνει τη διάρκεια του ύπνου REM και οι αγωνιστές ντοπαμίνης αυξάνουν τη διάρκεια του σταδίου 1 του ύπνου και τον αριθμό των νυκτερινών αφυπνίσεων. Οι χαμηλές δόσεις αγωνιστών ντοπαμίνης σχετίζονται με αϋπνία, ενώ οι υψηλές δόσεις μπορούν να προκαλέσουν υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Η νυκτερινή ενούρηση που απαντάται σε ποσοστό έως και 80% των ασθενών με ΝΡ μπορεί επιπλέον να επιδεινώσει την ποιότητα του ύπνου.¹

Αϋπνία

Οι παρκινσονικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα (74–88%) αϋπνία τύπου επελεύσεως και διακεκομμένο ύπνο. Πέραν του ιστορικού, η εκτίμηση των διαταραχών ύπνου μπορεί να γίνει με την εξειδικευμένη κλίμακα "Parkinson's Disease Sleep Scale",⁵⁹ ή σε ορισμένες περιπτώσεις με υποπολυγραφική καταγραφή.

Η αντιμετώπιση της αϋπνίας περιλαμβάνει μη φαρμακευτικούς (συμπεριφορικούς και γνωσιακούς) και φαρμακευτικούς χειρισμούς. Συχνά, η ρύθμιση της αντιπαρκινσονικής αγωγής αρκεί για να ανακουφίσει τον ασθενή από την αϋπνία. Για παράδειγμα, θετικό αποτέλεσμα μπορεί να έχει η ελάττωση των ντοπαμινεργικών ή χολινεργικών φαρμάκων, η χορήγηση χαμηλής δόσης λεβοντόπα για βελτίωση της αϋπνίας που οφείλεται στα κινητικά συμπτώματα της νόσου ή η αποφυγή βραδινής λήψης της σελεγιλίνης και η χρήση ρασαγιλίνης που έχει μικρότερη επίδραση στον ύπνο.²²

Τα μη βενζοδιαζεπινούχα υπνωτικά προτιμώνται έναντι των βενζοδιαζεπινών αλλά δεν είναι άνευ παρενεργειών. Σε ασθενείς με σημαντική γνωσιακή έκπτωση, ψυχωσική συμπτωματολογία ή έντονα όνειρα, η χρήση άτυπων αντιψυχωσικών σε χαμηλή δοσολογία, όπως η κουετιαπίνη ή η κλοζαπίνη, αποτελούν προτεινόμενες επιλογές.⁶⁰

Υπερβολική ημερήσια υπνηλία

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία παρατηρείται σε ποσοστό 15–50% των ασθενών με NP, σχετίζεται με γνωσιακή έκπτωση και κατάθλιψη, και η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται με την επιδείνωση της νόσου. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε δυσλειτουργία του ραβδωτό-θαλαμόμετωπιαίου συστήματος, στην έλλειψη ντοπαμίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών, στη λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης και λεβοντόπα και τέλος στη συνύπαρξη άλλων διαταραχών του ύπνου, όπως η αϋπνία. Η νευροεκφύλιση περιοχών όπως ο δικτυωτός ενεργοποιητικός σχηματισμός, ο υπομέλας τόπος και ο σκελαιογεφυρικός πυρήνας μπορεί να ευθύνεται για την υπερβολική ημερήσια υπνηλία στη NP.

Η διάγνωση της ημερήσιας υπνηλίας βασίζεται στο ιστορικό, στην εκτίμηση με την κλίμακα “Erworth Sleepiness Scale” και τη δοκιμασία “Multiple Sleep Latency Test” στο εργαστήριο ύπνου.

Η θεραπεία συνίσταται σε συμπεριφορικές και περιβαλλοντικές παρεμβάσεις. Μείωση της δοσολογίας του αγωνιστή ντοπαμίνης ή αντικατάστασή του με άλλον μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία της υπνηλίας.²² Μελέτες με μοδαφινίλη σε ασθενείς με NP και υπερβολική υπνηλία αναφέρουν μικρή βελτίωση. Η χορήγηση μελατονίνης μπορεί επίσης να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου και να περιορίσει την ημερήσια υπνηλία στη NP.¹

Ασθενείς που παρουσιάζουν υπερβολική ημερήσια υπνηλία μπορεί να εκδηλώσουν αιφνίδιες προσβολές ύπνου σε ποσοστό μέχρι και 30%. Συχνά σχετίζονται με τη λήψη ροπινιρόλης καιπραμιπεξόλης.⁶¹ Στην αντιμετώπισή τους περιλαμβάνεται η εκπαίδευση και η λήψη μέτρων ασφαλείας.

Κινητικές διαταραχές κατά τον ύπνο

Στις κινητικές διαταραχές κατά τον ύπνο στη NP περιλαμβάνονται το σύνδρομο ανήσυχων κάτω ά-

κρων, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων και οι νυκτερινές κράμπες, διαταραχές οι οποίες απαντώνται στο 15% των ασθενών και μπορούν να προκαλέσουν διακεκομμένο ύπνο και υπερβολική ημερήσια υπνηλία.⁶²

Αναφέρεται ότι το σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων μπορεί να οφείλεται σε ένδεια σιδήρου στη μέλαινα ουσία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ντοπαμινεργική δυσλειτουργία παρά σε πρωτοπαθή νευροεκφυλιστική διεργασία.¹ Η ροπινιρόλη και ηπραμιπεξόλη χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του συνδρόμου, όπως επίσης οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή.

Υπνική άπνοια

Η υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι 20% στους παρκινσονικούς ασθενείς.⁶³ Η κεντρικού τύπου άπνοια και οι μεικτές μορφές υπνικής άπνοιας παρουσιάζονται εξίσου συχνά στους ασθενείς με NP.⁶⁴

Μετά την υποπολυγραφική επιβεβαίωση του προβλήματος μπορεί να χρειαστεί η θεραπευτική εφαρμογή μάσκας CPAP (continuous positive airway pressure) ή χορήγηση οξυγόνου κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο

Η διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο παρατηρείται σε ποσοστό 15–50% των ασθενών με NP και απαντάται συχνότερα στους ασθενείς που φέρουν την Park2 μετάλλαξη.¹⁵ Η διαταραχή, πλην των ιδιοπαθών περιπτώσεων, αποδίδεται σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου, κυρίως του στελέχους, και μπορεί να είναι συχνά πρώιμο-πρόδρομο σύμπτωμα της NP ή ανοϊκής συνδρομής.⁶⁰ Επίσης, η διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης σε ασθενείς με NP²² και μπορεί να παρουσιαστεί σε άλλες συνουκλεοπάθειες, όπως την άνοια με σωματία Lewy και την ατροφία πολλαπλών συστημάτων.¹ Η λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης σχετίζεται με

συμπτώματα της διαταραχής συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο.

Θεραπευτικά χορηγείται με καλά αποτελέσματα η κλοναζεπάμη πριν τη νυκτερινή κατάκλιση ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις βοηθά και η μελατονίνη.⁶⁰

Διαταραχή των ανώτερων νοητικών λειτουργιών Γνωσιακή έκπτωση και άνοια της ΝΡ

Επιδημιολογία

Περίπου το 25% των ασθενών με ΝΡ παρουσιάζουν ήπια γνωσιακή έκπτωση⁶⁵ και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση άνοιας.^{66,67} Η άνοια της ΝΡ παρατηρείται στο 30–78% των ασθενών^{15,68} ανάλογα με τη μελέτη. Η γνωσιακή έκπτωση στη ΝΡ περιλαμβάνει διαταραχές στην εκτελεστική και οπτικοχωρική λειτουργία, στην προσοχή, στη μνήμη και στον λόγο,⁵ με σημαντική ετερογένεια ως προς το είδος της γνωσιακής έκπτωσης. Η γνωσιακή έκπτωση μπορεί να εμφανισθεί πρώιμα στην πορεία της νόσου και συμβάλλει καθοριστικά στην αναπηρία από τη νόσο, στην κακή ποιότητα ζωής⁶⁷ και στην επιβάρυνση των φροντιστών.

Αιτιοπαθογένεια

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης στη ΝΡ αποτελούν η γηραιότερη ηλικία και το άρρεν φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου, η διάρκεια της νόσου, τα άτυπα παρκινσονικά συμπτώματα και μη κινητικά συμπτώματα όπως οι οπτικές ψευδαισθήσεις, η απάθεια, η κατάθλιψη και η διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο.⁵ Η εμφάνιση πρώιμης άνοιας σχετίζεται με τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων, κυρίως των διαταραχών βάδισης και την παρουσία αμφοτερόπλευρων κινητικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της νόσου,¹⁵ με ιστορικό ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, κυρίως διαταραχών της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών,⁶⁹ και με την παρουσία οπτικών ψευδαισθήσεων.⁶⁷

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι παθολογοανατομικά η διάχυτη υποφλοιώδης παρουσία σωματίων Lewy συμβάλλει στην εμφάνιση της γνωσιακής έκπτωσης στη ΝΡ.⁷⁰ Η πρώιμη εμφάνιση άνοιας στη ΝΡ μοιράζεται περισσότερο παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά με την άνοια με σωματία Lewy, με αυξημένο φορτίο σωματίων Lewy και πλακών αμυλοειδούς στον φλοιό του εγκεφάλου, συγκριτικά με ασθενείς που εμφανίζουν άνοια σε προχωρημένα

στάδια της ΝΡ, οι οποίοι παρουσιάζουν υποφλοιώδεις κυρίως παθολογοανατομικές βλάβες.⁷¹

Η ανεπάρκεια διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη, η ακετυλοχολίνη, και η νορεπινεφρίνη, σε συνδυασμό με διάχυτη εκφύλιση της φαιάς και λευκής ουσίας, μεταβολικά ελλείμματα, γενετικές επιδράσεις όπως ο πολυμορφισμός val66met του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και val158met της COMT, καθώς και διαταραχές στο φλοιοραβδωτό κύκλωμα συμβάλλουν στη γνωσιακή έκπτωση στη ΝΡ.⁵ Οι φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο της α-συνουκλείνης τείνουν να εμφανίσουν άνοια σε πρώιμο στάδιο της ΝΡ.⁶⁷

Διάγνωση

Υπάρχουν επίσημα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της άνοιας στη ΝΡ (Movement Disorder Society).⁷² Είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση της άνοιας της ΝΡ από τη νόσο Alzheimer και την άνοια με σωματία Lewy διότι τα συμπτώματα, η πορεία και η αντιμετώπισή τους διαφέρουν. Η έκθεση της επιτροπής DLB Consortium (Dementia of Lewy Body Consortium) προτείνει ότι ο παρκινσονισμός πρέπει να προηγείται για 12 ή περισσότερους μήνες της γνωσιακής έκπτωσης ώστε να τεθεί η διάγνωση άνοιας της ΝΡ,⁷³ διαφορετικά πρέπει να τίθεται η διάγνωση άνοιας με σωματία Lewy.

Στην άνοια της ΝΡ παρατηρούνται παρκινσονικά συμπτώματα, διαταραχή της ομιλίας με δυσarthρία και υποφωνία, διαταραχή της μνήμης με δυσκολία στην ανάκληση πληροφοριών, και ψυχωσικά συμπτώματα τα οποία συνήθως σχετίζονται με την αντιπαρκινσονική αγωγή.²² Η ανταπόκριση των ασθενών στην αντιψυχωσική αγωγή ποικίλλει, με επιδείνωση του παρκινσονισμού σε υψηλές δοσολογίες, σε αντίθεση με την άνοια με σωματία Lewy όπου μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα παρκινσονισμού σε υπερβολικό βαθμό ακόμη και σε χαμηλές δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Στην άνοια με σωματία Lewy συνυπάρχουν συνήθως ψυχωσικά και παρκινσονικά συμπτώματα με την έναρξη της ανοϊκής συνδρομής. Τα ψυχωσικά συμπτώματα συνήθως είναι οπτικές ψευδαισθήσεις με ή χωρίς παραληρητικές ιδέες. Τόσο η διαταραχή της ομιλίας όσο και η διαταραχή της μνήμης εμφανίζονται καθυστερημένα στην πορεία της άνοιας. Επιπλέον, αναφέρονται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM

ύπνο, συγκοπτικά επεισόδια και συχνές πτώσεις. Όσον αφορά στα παρκινσονικά συμπτώματα, συνήθως είναι ηπιότερα της NP, ο τρόμος ηρεμίας είναι εμφανής στο 20–50% των ασθενών, και η ανταπόκριση στη λεβοντόπα ποικίλλει.

Θεραπεία

Οι ενδείξεις ύπαρξης διαταραχής του χολινεργικού συστήματος στην άνοια της NP καθιστούν εύλογη τη χρήση αναστολέων της χολινεστεράσης για την αντιμετώπιση των γνωσιακών διαταραχών. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ριβαστιγμίνη παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα στο 20% των ασθενών.^{74,75} Οι αναστολείς της χολινεστεράσης σπάνια μπορεί να επιδεινώσουν τον τρόπο και άλλα παρκινσονικά συμπτώματα.⁷⁴ Πρόσφατα έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα με τη χορήγηση μεμαντίνης (ανταγωνιστής NMDA υποδοχέων) αναφορικά με τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας χωρίς όμως να βελτιώνονται τα υπόλοιπα συμπτώματα της άνοιας (ψυχωσική συμπτωματολογία, απάθεια, άγχος, διαταραχές ύπνου).⁷⁶ Βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας έχει αναφερθεί με τη χορήγηση φλουοξετίνης, λεβοντόπα και την εφαρμογή διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.¹⁵ Όσον αφορά στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της άσκησης στη βελτίωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.⁷¹

Ντελίριο

(οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο)

Το ντελίριο (delirium) εμφανίζεται συνήθως στα πλαίσια επιπλοκών της NP (π.χ. εισρόφηση, ειλεός), φαρμακευτικής αγωγής και απόσυρσης ντοπαμινεργικών παραγόντων (σύνδρομο που προσομοιάζει στο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο) ή αμανταδίνης.¹⁵

Μετεγχειρητικό ντελίριο μπορεί να εμφανιστεί μετά την επέμβαση διατομής της ωχράς σφαίρας ή την εμφύτευση ηλεκτροδίων για εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό.¹⁵

Η θεραπεία του delirium συνίσταται στην αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου, σε θεραπευτικά μέτρα υποστήριξης, και συμπτωματική αγωγή. Η χορήγηση λοραζεπάμης και άτυπων αντιψυχωσικών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στη NP και πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά διότι μπορούν να εκκλύσουν ή να επιδεινώσουν το ντελίριο.¹⁵

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και συναφείς διαταραχές –

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Επιδημιολογία

Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων απαντώνται στο 1,5% του γενικού πληθυσμού (2), ενώ σε ασθενείς με NP αναφέρονται σε ποσοστό 6–25%⁷⁷ και κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές ντοπαμίνης.⁵ Στις διαταραχές αυτές περιλαμβάνονται πληθώρα συμπεριφορών με συχνότερες στη NP την παθολογική χαρτοπαιξία, τις καταναγκαστικές αγορές, την καταναγκαστική σεξουαλική συμπεριφορά και την ανεξέλεγκτη υπερφαγία.

Αιτιοπαθογένεια

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων στη NP θεωρούνται το άρρεν φύλο, το οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού και παθολογικής χαρτοπαιξίας, το ατομικό ιστορικό διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων προ της έναρξης της NP, χαρακτηριστικά προσωπικότητας όπως η παρορμητική συμπεριφορά και η αναζήτηση καινοφανών εμπειριών, η πρώιμη έναρξης NP, η λήψη ντοπαμινεργικών φαρμάκων,⁵ και το ιστορικό διπολικής διαταραχής και κατάθλιψης.⁷⁷ Στην παθοφυσιολογία των διαταραχών εμπλέκονται περιοχές του εγκεφάλου όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, το ραβδωτό σώμα και κυρίως ο επικλινής πυρήνας, και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας.⁷⁷ Η διαταραχή του ντοπαμινεργικού συστήματος, με υπερευαίσθητοποίηση των D2/D3 υποδοχέων και μειωμένη διαθεσιμότητα του μεταφορέα της ντοπαμίνης, έχει ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία τόσο των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων όσο και στο σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης.⁵

Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων υποδιαγιγνώσκονται στην καθημερινή κλινική πρακτική. Οι ασθενείς προτού ενδώσουν στην παρόρμηση μπορεί να αισθάνονται έντονη επιθυμία ή διέγερση, ενώ κατόπιν βιώνουν αισθήματα απόλαυσης, ικανοποίησης, αίσθημα μεταμέλειας, ενοχή ή αυτομομφή.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων συνίσταται στην τροποποίηση της αντι-

παρκινσονικής αγωγής και σε ορισμένες περιπτώσεις στη χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Εντούτοις, αρκετοί ασθενείς δεν θέλουν ή δεν μπορούν να διακόψουν τη ντοπαμινεργική αγωγή. Πρόσφατα έχει περιγραφεί το σύνδρομο απόσυρσης από αγωνιστές της ντοπαμίνης με χαρακτηριστικά παρόμοια των συνδρόμων απόσυρσης από άλλες ουσίες (όπως άγχος, κρίσεις πανικού, κατάθλιψη, δυσφορία, κόπωση, άλγη, ορθοστατική υπόταση, έντονη επιθυμία για την ουσία).⁷⁸ Για τη θεραπεία της παθολογικής χαρτοπαιξίας στη ΝΡ έχει χορηγηθεί η αμανταδίνη με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παρόλο που οι αναστολές επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και τα αντιψυχωσικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων, δεν υπάρχουν εμπειρικά δεδομένα για τη χρήση τους σε ασθενείς με ΝΡ.^{5,77} Υπάρχουν θετικές μεμονωμένες αναφορές για τη χρήση βαλπροϊκού και λιθίου.⁷⁷ Ο εν τω βάθει ερεθισμός του υποθαλαμικού πυρήνα σχετίζεται με βελτίωση των παρορμητικών συμπεριφορών αλλά υπάρχουν αναφορές για πυροδότηση ή παροδική επιδείνωση των συμπεριφορών μετά τη θεραπεία.⁷⁹ Η ψυχοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη συμπληρωματική προσέγγιση.

Σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης

Το σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης αποτελεί μια σχετικά πρόσφατα περιγραφείσα ιατρογενή διαταραχή η οποία μπορεί να περιπλέξει τη χρόνια θεραπεία της ΝΡ. Ο επιπολασμός του συνδρόμου σε ασθενείς που παρακολουθούνται σε ειδικά ιατρεία για ΝΡ είναι 3–4%⁸⁰ και στη βιβλιογραφία περιγράφονται τα σχετικά διαγνωστικά κριτήρια.⁸¹ Οι ασθενείς περιγράφουν αναποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων τους και χαρακτηριστικά αναγνωρίζουν την αποφυγή της δυσφορίας που αισθάνονται κατά τις «περιόδους off» ως τη σημαντικότερη αιτία για την κατάχρηση των φαρμάκων που λαμβάνουν. Στην πορεία της διαταραχής οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκινησίες οφειλόμενες στην κατάχρηση της ντοπαμινεργικής αγωγής και διαταραχές της συμπεριφοράς, αλλά συνεχίζουν να λαμβάνουν την αγωγή παρά τις βλαβερές συνέπειες. Έχουν περιγραφεί διαταραχές του συναισθήματος, επιθετικότητα, ψυχοκινητική ανησυχία, και διαταραχές ελέγχου των πα-

ρορμήσεων σχετιζόμενες με τη λήψη λεβοντόπα και αγωνιστών ντοπαμίνης.⁸⁰

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου απορρύθμισης της ντοπαμίνης αποτελούν η πρώιμη έναρξη ΝΡ, το ατομικό ιστορικό χρήσης αλκοόλ ή ουσιών, η παρορμητικότητα και η αναζήτηση γρήγορης απόλαυσης ως χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, το ιστορικό καταθλιπτικών συμπτωμάτων, και η λήψη μεγάλης ποσότητας ντοπαμινεργικών φαρμάκων γρήγορης δράσης, όπως ενέσεις απομορφίνης και λεβοντόπα γρήγορης δράσης.⁸⁰

Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι ιδιαίτερα σημαντική η αναγνώρισή του και η αντιμετώπισή του με τη βοήθεια της οικογένειας του ασθενούς ώστε να επιτευχθεί σταδιακή μείωση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων και καθιέρωση σταθερού προγράμματος λήψης της αγωγής. Τυχόν επεισόδια ψύχωσης χρήζουν νοσηλείας και αντιψυχωσικής αγωγής. Παρεμβάσεις του τύπου της γνωσιακής συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας, οικογενειακές προσεγγίσεις, τεχνικές πρόληψης της υποτροπής και αντιμετώπισης της κρίσης μπορούν να είναι χρήσιμες.

Στερεοτυπικές συμπεριφορές (punding)

Ως “punding” ορίζεται μια σύνθετη στερεοτυπική συμπεριφορά, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη ενασχόληση με επαναλαμβανόμενες τροποποιήσεις που αφορούν τεχνικό εξοπλισμό, με συνεχή συλλογή, διερεύνηση και ταξινόμηση αντικειμένων, με μονολόγους χωρίς περιεχόμενο, αποθησαύριση, άσκοπη οδήγηση και περιπάτους.⁸⁰ Σε πρόσφατη μελέτη, οι στερεοτυπικές συμπεριφορές παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 14% των ασθενών με ΝΡ, εκ των οποίων το 60% έκανε υπερδοσολόγηση ντοπαμινεργικής αγωγής με καταναγκαστικό τρόπο.^{80,82} Οι περισσότεροι ασθενείς αναγνωρίζουν την άσκοπη και αυτοκαταστροφική φύση των συμπεριφορών αλλά δύσκολα μπορούν να αντισταθούν στο καταναγκαστικό στοιχείο της συμπεριφοράς. Πρόσφατα αναφέρθηκε βελτίωση της στερεοτυπικής συμπεριφοράς σε ασθενή με ΝΡ μετά από χορήγηση αμανταδίνης.⁸³

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή απαντάται σπάνια στη ΝΡ. Τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα στη ΝΡ παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με βαρύ-

τερα κινητικά συμπτώματα με αριστερή πλαγίωση¹⁵ Οι συμπεριφορές «τακτοποίησης» αποτελούν τη συχνότερη εκδήλωση στους ασθενείς με ΝΡ.¹⁵ Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή όπως είναι γνωστό σχετίζεται με δυσλειτουργία των κυκλωμάτων μετωπιαίου φλοιού και βασικών γαγγλίων.¹⁵ Η διάγνωση τίθεται με βάση τα γνωστά διαγνωστικά κριτήρια. Έχει αναφερθεί βελτίωση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής με εν τω βάθει ερεθισμό του υποθαλαμικού πυρήνα.¹⁵

Συμπέρασμα

Παρόλο που η ΝΡ θεωρείται παραδοσιακά ως διαταραχή της κινητικότητας και διαγιγνώσκεται με βάση αυτό το κριτήριο, ο υψηλός επιπολασμός των

γνωσιακών ελλειμμάτων και των πολλαπλών ψυχιατρικών διαταραχών που τη συνοδεύουν καθιστά ορθότερο τον προσδιορισμό της ως νευρογνωσιακής ψυχιατρικής διαταραχής.⁵

Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα και η γνωσιακή έκπτωση στη ΝΡ σχετίζονται με σημαντική αναπηρία και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, επιβάρυνση του φροντιστή και δαπάνη σημαντικών υγειονομικών πόρων. Η έγκαιρη και ορθή αναγνώριση και αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική για τη βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς, αλλά και για την επιστημονική διερεύνηση των νευροεκφυλιστικών διεργασιών στη ΝΡ.

Neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease

E. Oikonomou, Th. Paparrigopoulos

1st Psychiatric Department, Neuropsychiatric Unit, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2015, 26:116–130

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease affecting 1–2% of the population over 60. Although diagnosed by its characteristic motor manifestations, PD may be preceded, and is frequently accompanied, by a wide range of psychiatric and cognitive symptoms. These symptoms are often more debilitating than its motor complications and it is nowadays appreciated that they can be an important cause of excess disability in PD, frequently necessitating hospitalization and institutionalization. Despite their frequent occurrence, most PD-related neuropsychiatric symptoms remain under-recognized and undertreated in clinical practice and their diagnosis is challenging because of the overlap of the somatic features of the psychiatric disorders and the motor symptoms of PD. Even when identified, there is a common perception that many of these symptoms are untreatable. Their recognition is essential not only for ascertaining the functional status of patients but also for better appreciating the nature of the neurodegenerative process in PD. These symptoms may precede the onset of motor symptoms and can be used as screening tools allowing for very early disease identification and for trials of possible disease-modifying interventions. The pathophysiology of neuropsychiatric symptoms in PD involves complex and multifactorial mechanisms, including disease-related and psychological factors. Alterations in neurotransmitters like dopamine, serotonin, acetylcholine, involving subcortical projections and synaptic and neuronal changes involving limbic and cortical structures combine to result in these nonmotor symptoms. Potentially earlier evaluation and treatment of comorbid psychiatric and cognitive disorders in PD could improve quality of life and patient productivity, reduce morbidity and caregiver burden, and minimize healthcare costs. Management strategies include adjustment of dopaminergic medication, use of psychotropic treatments and behavioral and psychological interven-

tions. Dopaminergic medication may precipitate neuropsychiatric conditions, such as the dopamine dysregulation syndrome. The choice of psychotropic medication for the neuropsychiatric symptoms of PD is determined by a balance between potential benefit versus side effects, mostly in terms of worsening motor symptoms. Furthermore, treatments used in general psychiatry services may not be as effective in PD. This article provides an overview and focuses on the neuropsychiatric manifestations in PD including depression, anxiety, psychosis, apathy and fatigue, personality, sexual dysfunction, sleep disorders, cognitive impairment and dementia, impulse control disorders and related behaviours. The epidemiology, pathophysiology and risk factors, clinical presentation and management of the most common neuropsychiatric complications in PD are discussed.

Key words: Parkinson's disease, neuropsychiatric manifestations, psychopathology, depression, psychosis, cognitive impairment.

Βιβλιογραφία

1. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008, 64(Suppl 2):65–80
2. Simuni T. *Diagnosis and management of Parkinson's disease*. Medscape Neurology, August 30, 2007. www.medscape.com
3. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. Treatment with antiparkinson and antidepressant drugs: a register-based, pharmaco-epidemiological study. *Mov Disord* 2007, 22:2037–2042
4. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007, 69:342–347
5. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011, 26:1022–1031
6. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000, 320:1287–1288
7. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996, 53:175–179
8. Reijnders JS, Ehrh U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008, 23:183–189, quiz 313
9. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990, 178:27–31
10. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:196–201
11. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996, 8:20–25
12. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998, 13:29–33
13. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology* 2004, 63:293–300
14. Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001, 16:190–196
15. Coffey, CE, McAllister, TW, Silver, JM. *Guide to Neuropsychiatric Therapeutics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
16. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008, 23:1573–1579
17. Cole K, Vaughan FL. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism Relat Disord* 2005, 11: 269–276
18. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007, 68:1108–1115
19. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010, 9:573–580
20. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003, 16:178–183
21. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1997, 49:1168–1170
22. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease - Part 3: Neuropsychiatric symptoms. *Am J Manag Care* 2008, 14(Suppl 2):559–569
23. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010, 25:2311–2317
24. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss A, Andreatini R et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008, 111:351–359
25. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993, 34:465–470
26. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005, 96:42–55

27. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000, 15:669–677
28. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991, 21: 629–638
29. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002, 72:701–707
30. Marsh L, Berk A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease: recent advances. *Curr Psychiatry Rep* 2003, 5:68–76
31. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, 13:844–851
32. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010, 16:553–560
33. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. Review. *Neurology*1999, 52(Suppl 3):S10–13
34. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007, 22:1061–1068
35. Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci* 2010, 289:89–92
36. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006, 63:713–716
37. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG et al. *Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4):CD006569
38. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008, 165:1432–1441
39. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004, 27:4–5
40. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006, 21:2078–2081
41. Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D et al. Pimavanserin, a serotonin (2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35:881–892
42. Weiden PJ. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. *J Psychiatr Pract* 2001, 7:145–153
43. AJ G. Apathy and new antidepressants. *Biol Ther Psychiatry Newsletter* 1991, 14:925
44. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009, 24:2175–2186
45. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43:2016–2018
46. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destre A et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007, 22:778–784
47. Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G et al. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, 85:1578–1585
48. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006, 67:33–38
49. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008, 23:2004–2014
50. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005, 11:49–55
51. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003, 18: 287–293
52. Ondo WG, Perkins T, Swick T, Hull KL, Jimenez JE, Garris TS et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008, 65:1337–1340
53. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2000, 2:421–426
54. Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, 25(Suppl 1):94–97
55. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009, 8:464–474
56. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998, 13:536–539
57. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002, 59:807–811
58. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010, 75:494–499
59. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:629–635
60. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, 25(Suppl 1): 117–122
61. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks - facts and fiction: a critical review. *Adv Neurol* 2003, 91:335–341
62. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in

- drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000, 23:361-367
63. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002, 58:1019-1024
 64. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, GolINVAL S, Nati R et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005, 20: 1413-1418
 65. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010 75: 1062-1069
 66. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006, 21:1343-1349
 67. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010, 289:18-22
 68. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003, 60: 387-392
 69. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002, 17:1221-1226
 70. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000, 54: 1916-1921
 71. Burn DJ. The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010, 20:672-678
 72. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007, 22:1689-1707, quiz 837
 73. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005, 65:1863-1872
 74. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004, 351:2509-2518
 75. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs* 2006, 20:477-505
 76. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009, 8:613-618
 77. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, 15(Suppl 4):111-115
 78. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010, 67:58-63
 79. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:517-519
 80. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009, 23:157-170
 81. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68:423-428
 82. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004, 19:397-405
 83. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease - observation in a patient. *Mov Disord* 2008, 23:129-130

Αλληλογραφία: Ε. Οικονόμου, Α΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα, Τηλ: (+30) 210-72 89 313
e-mail: elina_oikonomou@yahoo.co.uk