



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ: ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΩΝ ΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΝΟΣΟ PARKINSON

ΦΡΑΓΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Επόπτης

Ρίζος Ε. Επικ.Καθηγητής Ψυχιατρικής

Μέλη

Χριστοδούλου Χρ. Επικ.Καθηγητής Ψυχιατρικής

Φερεντίνος Π. Λέκτορας Ψυχιατρικής



Ακαδημαϊκός Κύκλος Σπουδών 2012-2014

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ:

ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΨΥΧΩΤΙΚΩΝ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ PARKINSON

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΦΡΑΓΚΟΣ

Αρ.Μητρώου: 20110843

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

ΡΙΖΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ (επόπτης)

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΧΡΗΣΤΟΣ (μέλος)

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

ΦΕΡΕΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ (μέλος)

Λέκτορας Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

Copyright © Νικόλαος Α. Φράγκος, 2014

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών "Διασυνδεδετική Ψυχιατρική: Απαρτιωμένη Φροντίδα Σωματικής και Ψυχικής Υγείας" της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η έγκριση της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εικόνα Εξωφύλλου:

Paul Marie Louis Richer (1849-1933), αγαλματίδιο ηλικιωμένης γυναίκας με νόσο Parkinson

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

Υπογραφή:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΥΠΩΣΕΙΣ	2
1.2 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	3
1.3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	4
Κεφάλαιο 2. ΨΥΧΩΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	5
2.2 ΨΥΧΩΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	
2.2.1 Παραισθήσεις	6
2.2.2 Ψευδής Αίσθηση Παρουσίας	6
2.2.3 Ψευδαισθήσεις	7
2.2.4 Παραληρητικές Ιδέες	
2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	8
2.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
2.4.1 Ηλικία Έναρξης	9
2.4.2 Έκπτωση Γνωστικών Λειτουργιών	9
2.4.3 Διάρκεια Νόσου και Βαρύτητα	10
2.4.4 Ψυχιατρική Συννοσηρότητα	10
2.4.5 Χορήγηση L-Dopa και Αγωνιστών Ντοπαμίνης	11
2.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	12
2.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	12
Κεφάλαιο 3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ Ν.ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	
3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	14
3.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ	15
Κεφάλαιο 4. ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ Ν.ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	17
4.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ	18
4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗΣ	21
4.4 ΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ	24
4.5 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	
4.5.1 Μιρταζαπίνη	25
4.5.2 Πιμαβανσερίνη	26
4.5.3 Ονδανσετρόνη	28
4.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΣΠΑΣΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	29
Κεφάλαιο 5. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	33

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στα πλαίσια της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης, η ανάπτυξη Ψυχιατρικών Κλινικών στα Γενικά Νοσοκομεία επαναπροσδιόρισε την θέση της Ψυχιατρικής και σηματοδότησε την ανάγκη συνεργασίας με τις άλλες ιατρικές ειδικότητες. Η συνεισφορά της Συμβουλευτικής-Διασυνδεδετικής Ψυχιατρικής (ΣΔΨ) στην ολοκληρωμένη φροντίδα των ασθενών στα Γενικά Νοσοκομεία αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την συνεχώς αυξανόμενη χρήση των προσφερόμενων υπηρεσιών από τις υπόλοιπες ιατρικές ειδικότητες.

Η Συμβουλευτική-Διασυνδεδετική Ψυχιατρική, ακολουθώντας το βιοψυχοκοινωνικό πρότυπο προσέγγισης της νόσου, έχει δώσει μια διαφορετική, πιο ολοκληρωμένη πρόταση στην διαχείριση σύνθετων κλινικών προβλημάτων. Ο ασθενής δεν είναι απλά ένας βιολογικός οργανισμός που πάσχει αλλά μια σύνθετη οντότητα με ιδιαίτερες ψυχολογικές ανάγκες που βρίσκεται σε στενή αλληλεπίδραση με το κοινωνικό της περιβάλλον. Σημασία δεν έχει μόνο η αντιμετώπιση του συμπτώματος, αλλά και η ανάγκη αντιμετώπισης επιμέρους προβλημάτων του ασθενούς.

Η εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων ως επιπλοκή στην πορεία των ασθενών με νόσο Parkinson είναι μία τέτοια σύνθετη κλινική κατάσταση όπου συχνά ζητείται η συνδρομή του ψυχιάτρου της ΣΔΨ. Μια επιστημονικά τεκμηριωμένη παρέμβαση συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των ψυχωτικών συμπτωμάτων, βελτιώνοντας την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Παράλληλα εντάσσει τον ψυχίατρο της ΣΔΨ στην διεπιστημονική ομάδα και μέσα από αυτή την συνεργασία έχει την μοναδική ευκαιρία να μεταλαμπαδεύσει τις αρχές ολιστικής προσέγγισης του ασθενούς και στις υπόλοιπες εμπλεκόμενες ειδικότητες.

Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΥΠΩΣΕΙΣ

Η Νόσος του Parkinson (PD) είναι μια χρόνια, προοδευτική, νευροεκφυλιστική ασθένεια με κυρίαρχα συμπτώματα τις διαταραχές κινητικότητας. Ωστόσο, τα μη κινητικά συμπτώματα της PD (συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, των οσφρητικών διαταραχών, των γαστρεντερικών διαταραχών, καθώς και τα ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως οι διαταραχές ύπνου, η κατάθλιψη, οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, η άνοια και η ψύχωση) είναι αρκετά συχνά στη PD και φαίνεται να συμμετέχουν στην έκπτωση της ποιότητας ζωής των συγκεκριμένων ασθενών (Hely MA, 2005). Τα ανωτέρω συμπτώματα επιτείνονται ή και επάγονται από την συμβατική αντιπαρκινσονική αγωγή, καθιστώντας τον θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών αυτών μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις που καλείται να αντιμετωπίσει ο κλινικός ιατρός. Ειδικότερα, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην μελέτη των ψυχιατρικών εκδηλώσεων της PD, καθώς ορισμένες από αυτές όπως είναι η κατάθλιψη και το άγχος εμφανίζονται ακόμα και πριν από την εκδήλωση των κινητικών συμπτωμάτων, ενώ άλλες όπως η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, οι διαταραχές ύπνου και οι ψυχωτικές εκδηλώσεις, επισυμβαίνουν κατά την πορεία της νόσου, με σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους (Chaudhuri KR, 2006).

Η κλινική έρευνα έχει δείξει ότι η εμφάνιση ψυχωτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με PD (Parkinson Disease Psychosis - PDP) όχι μόνο επιβαρύνει την ποιότητα ζωής τους, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αλλά επιπλέον σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση της πορείας της νόσου. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με PDP έχουν αυξημένη ανάγκη εντατικής κατ' οίκον φροντίδας και εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με τους υπόλοιπους παρκινσονικούς ασθενείς (Goetz CG, 1993; Forsaa EB, 2010a). Η αυξημένη επίπτωση της PD στις μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες σε συνδυασμό με την αύξηση του μέσου όρου ζωής του γενικού πληθυσμού καθιστά την διαχείριση αυτής της συχνής σχετικά, όψιμης επιπλοκής, αντικείμενο μελέτης.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δομείται σε δύο βασικούς άξονες. Ο πρώτος καλύπτει την φαινομενολογία της PDP, με εκτενή αναφορά στους παράγοντες κινδύνου.

Επιπλέον παρατίθενται επιδημιολογικά δεδομένα, αιτιολογικές προσεγγίσεις και περιγράφονται οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων. Ο δεύτερος και κύριος άξονας της εργασίας αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PD. Αναπτύσσονται οι αρχές διαφοροδιάγνωσης και παρατίθεται ένας αδρός θεραπευτικός αλγόριθμος. Εν συνεχεία περιγράφονται οι βασικές αντιψυχωτικές φαρμακευτικές αγωγές με φθίνουσα σειρά τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας (κλοζαπίνη, κουετιαπίνη, λοιπά άτυπα αντιψυχωτικά). Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται σε εναλλακτικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις με πιθανά οφέλη στην αντιμετώπιση της PDP (μιρταζαπίνη, πιμαβανσερίνη, ονδανσετρόνη) και στον υπό ενδείξεις ρόλο της ηλεκτροσπασμοθεραπείας.

1.2 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αντιμετώπιση των ψυχωτικών εκδηλώσεων στη νόσο Parkinson παρουσιάζει σημαντικά θεραπευτικά προβλήματα. Παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση ψυχωτικών διαταραχών (PDP) παρουσιάζοταν σε λιγότερο από το 10% των παρκινσονικών ασθενών που δεν λάμβαναν αντιπαρκινσονική φαρμακευτική αγωγή με αγωνιστές ντοπαμίνης (dopamine replacement treatment), μια πρόσφατη προοπτική μελέτη που περιλαμβάνει όλες τις διαθέσιμες θεραπείες της νόσου, προσδιορίζει την μακροπρόθεσμη συνολική επίπτωση της PDP σε ποσοστό περίπου 60% (Forsaa EB, 2010b). Ενώ όμως επιβεβαιώνεται η συσχέτιση των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων με την εμφάνιση PDP, από τις πρόσφατες μελέτες δεν έχει βρεθεί συσχέτιση του δοσολογικού σχήματος και της διάρκειας της θεραπείας με την εμφάνιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων, καταδεικνύοντας ότι η αιτιολογία της ψύχωσης στην νόσο Parkinson είναι πολυπαραγοντική (Aarsland D, 1999; Sanchez-Ramos JR, 1996). Τα ανωτέρω δεδομένα τονίζουν την ανάγκη καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της PDP και επιλογής της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής για την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

1.3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη γίνεται ανασκόπηση των μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορούν την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Το προκαταρκτικό σκέλος της έρευνας διενεργήθηκε με τη χρήση των διαδικτυακών μηχανών αναζήτησης Pubmed και Medscape, από όπου αντλήθηκαν οι περιλήψεις των άρθρων τεκμηρίωσης. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι :

- (i) Parkinson's disease ή Parkinsonism
- (ii) Psychosis ή Drug-induced psychosis ή Hallucinations ή Delusions
- (iii) Antipsychotics ή Treatment ή Management

Τα αποτελέσματα των πεδίων (i) και (ii) συνδυάστηκαν με τους όρους αναζήτησης του πεδίου (iii) ώστε να προκύψουν τα άρθρα ενδιαφέροντος.

Στον αρχικό αριθμό περιλήψεων που συγκεντρώθηκαν, εξαιρέθηκαν τα άρθρα που ήταν γραμμένα σε γλώσσα διαφορετική της αγγλικής. Τα άρθρα που πληρούσαν την παραπάνω προϋπόθεση ταξινομήθηκαν χρονολογικά σε τέσσερις κύριες κατηγορίες, που αντιπροσωπεύουν τις τελευταίες δεκαετίες έρευνας. Άρθρα μέχρι και το 1990, άρθρα από το 1991 έως το 2000, άρθρα από το 2001 έως το 2010 και άρθρα από το 2011 έως τον Ιούνιο του 2014 οπότε και ορίστηκε η λήξη της βιβλιογραφικής αναζήτησης. Τα κριτήρια επιλογής προσδιορίστηκαν με βάση την επιστημονική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, με φθίνουσα σειρά ως εξής: i) μετά-αναλύσεις, (ii) διπλά-τυφλά, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo μελέτες (randomized, double-blind, placebo controlled trials), (iii) μελέτες ανοικτής επισήμανσης (open label studies), (iv) περιγραφές περιπτώσεων (case-reports). Στην τελική αξιολόγηση των άρθρων ελήφθησαν υπόψη ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών (citations) που καταγράφηκαν στην μηχανή αναζήτησης, ο δείκτης αξιολόγησης (impact factor) του περιοδικού καθώς και ο δείκτης h-index του συγγραφέα.

Κεφάλαιο 2. ΨΥΧΩΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το 1817 ο James Parkinson έγραψε την «Πραγματεία περί τρομώδους παραλύσεως». Το κλινικό σύνδρομο που περιέγραψε με την κλασική τριάδα συμπτωμάτων (τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία και δυσκαμψία) είναι γνωστό ως εξωπυραμιδικό ή ακινητικό δυσκαμπτικό σύνδρομο. Στο 80% περίπου των περιπτώσεων το παθολογοανατομικό αίτιο αυτού του συνδρόμου είναι η νόσος Parkinson, με χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα την απώλεια των κεχρωσμένων ντοπαμινεργικών νευρώνων της ραχιαίας στοιβάδας της μέλαινας ουσίας. Σε ορισμένους από τους νευρώνες που διασώζονται, παρατηρούνται ηωσινόφιλα κυτταροπλασματικά έγκλειστα, γνωστά και ως σωματίδια Lewy. Παρόμοιες αλλοιώσεις ανευρίσκονται και σε άλλα σημεία του εγκεφάλου, όπως η ωχρά σφαίρα και ο ραχιαίος πυρήνας του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η παραπάνω διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, με συνέπεια την εμφάνιση των χαρακτηριστικών κινητικών εκδηλώσεων, όταν ο αριθμός των εκφυλισμένων νευρώνων ξεπεράσει το 80% του συνολικού αριθμού.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της PD διακρίνονται αδρά σε κινητικές και μη κινητικές (πίνακας 1). Ακόμα και σήμερα η PD θεωρείται κινητική διαταραχή και η διάγνωση της γίνεται σε αυτή τη βάση. Ωστόσο η υψηλή συχνότητα εμφάνισης έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών και οι πολυάριθμες ψυχιατρικές επιπλοκές της νόσου, υποδεικνύουν ότι θα ήταν πιο ακριβής η περιγραφή της ως νευρογνωσιακή-ψυχιατρική διαταραχή (Weintraub & Burn, 2011). Η μη γραμμική αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων που αφορούν τις μη κινητικές εκδηλώσεις της PD υπογραμμίζει ακριβώς την αλλαγή στον τρόπο θεώρησης της νόσου που συντελείται τα τελευταία 25 έτη (Cheng et al.,2010).

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ PD

Κινητικά Συμπτώματα	Μη-κινητικά Συμπτώματα
Τρόμος ηρεμίας	Δυσκοιλιότητα
Δυσκαμψία	Διαταραχές ΑΝΣ
Βραδυκινησία	Οσφρητικές διαταραχές
Αστάθεια θέσης	Άνοια
Πρωσοτική βάδιση	Κατάθλιψη
Μικρογραφία	Διαταραχές ύπνου

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ PD (συνέχεια)

Υπομμία	Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων
Υποφωνία	Ψύχωση

2.2 ΨΥΧΩΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Τα ψυχωτικά συμπτώματα στη PD περιλαμβάνουν διαταραχές της αντίληψης (ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, ψευδής αίσθηση παρουσίας τρίτων) και διαταραχές του περιεχομένου της σκέψης (παραληρητικές ιδέες). Τα χαρακτηριστικά των ψυχωτικών συμπτωμάτων στην PDP διαφέρουν από αυτά των πρωτογενών ψυχωτικών διαταραχών όπως είναι η σχιζοφρένεια. Τα ψυχωτικά συμπτώματα εμφανίζονται όψιμα στην πορεία της PD, ώστε σε περιπτώσεις πρώιμης εκδήλωσης να τίθεται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης με άνοια εκ σωματίων Lewy, με οξεία συγχυτική κατάσταση (Delirium) ή με άλλη ψυχιατρική διαταραχή όπως μείζονα κατάθλιψη με ψυχωτικά συμπτώματα. Επιπλέον στα αρχικά στάδια της PDP, τα ψυχωτικά συμπτώματα έχουν παροδικό χαρακτήρα και οι περισσότεροι ασθενείς διατηρούν την εναισθησία τους.

2.2.1 Παραισθήσεις

Οι παραισθήσεις είναι εσφαλμένες αντιληπτικές ερμηνείες ενός πραγματικού εξωτερικού ερεθίσματος. Αυτό τις διαφοροποιεί από τις ψευδαισθήσεις, όπου η εσφαλμένη αισθητηριακή αντίληψη εμφανίζεται παρά την απουσία οποιουδήποτε συναφούς με την εμπλεκόμενη αίσθηση, εξωτερικού ερεθίσματος. Οι παραισθήσεις δεν είναι σπάνια συμπτώματα και θεωρούνται καλύτερης πρόγνωσης σε σχέση με τις ψευδαισθήσεις. Η κλινική εμπειρία και τα περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι παραισθήσεις μπορούν να προκύψουν σε ασθενείς με έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, μειωμένη οπτική οξύτητα, παραμονή σε χώρους με χαμηλό φωτισμό και σε καταστάσεις σωματικής κόπωσης. Συνήθως δε, οι ασθενείς διατηρούν επίγνωση της καταστάσεώς τους (Archibald NK, 2011).

2.2.2 Ψευδής Αίσθηση Παρουσίας (False sense of presence)

Αρκετοί ασθενείς περιγράφουν την αντίληψη της παρουσίας ενός άλλου ατόμου στο δωμάτιο που βρίσκονται όταν απομονώνονται. Η κατάσταση αυτή που μοιάζει με παραίσθηση, περιγράφεται ως ψευδής αίσθηση παρουσίας και γενικά θεωρείται σύμπτωμα που δεν επηρεάζει σημαντικά την λειτουργικότητα του ασθενούς. Ωστόσο, η

επαναλαμβανόμενη προσπάθεια διόρθωσης από τους βασικούς φροντιστές του περιβάλλοντος του ασθενούς, μπορεί να οδηγήσει σε παράνοια και στην πεποίθηση ότι ο σύντροφος είναι άπιστος, μια συχνή παραληρητική ιδέα που εμφανίζεται στη PDP. Έχει επισημανθεί σε μελέτες παρατήρησης ότι ασθενείς με PD που εμφανίζουν σε πρώιμα στάδια τέτοιου είδους παροδικά ψυχωτικά συμπτώματα, κατά την πορεία νόσου, εκδηλώνουν σοβαρότερες μορφές ψύχωσης, καθιστώντας σημαντική την διαρκή παρακολούθηση όλων των ψυχωτικών εκδηλώσεων ανεξαρτήτου βαρύτητας (Factor SA, 2003; Goetz CG, 2006).

2.2.3 Ψευδαισθήσεις

Οι ψυχωτικές εκδηλώσεις στην PD συνηθέστερα λαμβάνουν τη μορφή οπτικών ψευδαισθήσεων, οι οποίες μπορούν να συμβούν καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, αν και συχνότερα αναφέρονται κατά τις απογευματινές ώρες και σε καταστάσεις περιορισμένης έκθεσης σε αισθητηριακά ερεθίσματα. Το περιεχόμενο των οπτικών ψευδαισθήσεων αφορά ανθρώπους ή ζώα, ενώ ορισμένες φορές περιγράφονται αντικείμενα. Η διάρκεια τους είναι συνήθως από μερικά δευτερόλεπτα ως λεπτά ανά επεισόδιο, σε εβδομαδιαία συχνότητα κατ' ελάχιστο. Αποτελούν συμπτώματα που εμφανίζονται στα όψιμα στάδια της πορείας νόσου, γεγονός που έχει ιδιαίτερη διαφοροδιαγνωστική αξία καθώς η πρώιμη εμφάνιση τους σε συνδυασμό με θόλωση του επιπέδου συνείδησης και ελάσσονα παρκινσονικά σημεία να θέτει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από άνοια με σωματία Lewy (Aarsland D, 2001). Σε αντίθεση με τη σχιζοφρένεια και τις άλλες πρωτογενείς ψυχωτικές καταστάσεις, οι ακουστικές ψευδαισθήσεις στην PDP είναι λιγότερο συχνές και τυπικά συνοδεύονται από οπτικές ψευδαισθήσεις. Έχουν συνήθως τη μορφή ψιθύρων ή μουσικής και αρκετά σπάνια αναφέρονται φωνές με απειλητικό περιεχόμενο (Inzelberg R, 1998). Αξίζει να αναφερθεί ότι παρά το γεγονός ότι αρχικά οι ασθενείς διατηρούν την εναισθησία τους, εντούτοις δεν αναφέρουν όλοι τις αντιληπτικές διαταραχές που βιώνουν. Η ατομική αντίληψη και το πολιτισμικό πλαίσιο αξιών μέσα στο οποίο αναδύεται η ψευδαισθητική εμπειρία πιθανώς επηρεάζουν την απόφαση του ασθενούς να αναζητήσει θεραπεία (Rana AQ, 2013).

2.2.4 Παραληρητικές Ιδέες

Οι παραληρητικές ιδέες αποτελούν ψυχωτικές εκδηλώσεις ασθενών με PD. Πρόκειται για πεποιθήσεις, που βασίζονται σε εσφαλμένη ερμηνεία της εξωτερικής πραγματικότητας, στις οποίες το άτομο παραμένει προσηλωμένο παρά την ύπαρξη αντικειμενικών και προφανών αποδείξεων ή στοιχείων που τις καταρρίπτουν και παρά το γεγονός ότι τα άλλα μέλη της ίδιας πολιτισμικής κοινότητας δεν τις μοιράζονται. Δυνητικά το περιεχόμενο τους αναδύεται από κάθε πτυχή της προσωπικής βιογραφίας του ασθενούς, ωστόσο στην πλειοψηφία τους έχουν διωκτικό περιεχόμενο. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών που ανέπτυξαν ζηλοτυπικό παραλήρημα (Othello syndrome) στα πλαίσια PD, ενώ έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά παραληρητικής “παρασίτωσης”. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων με την διακοπή της χορήγησης αγωνιστών ντοπαμίνης (Graff-Radford J, 2010; Flann S, 2010). Ανεξάρτητα από το περιεχόμενό τους, οι παραληρητικές ιδέες εκδηλώνονται σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας σε σχέση με όσους αναφέρουν ψευδαισθητικές εμπειρίες, θέτοντας την πιθανότητα διαφορετικής αιτιολογικής προσέγγισης αυτών των δύο καταστάσεων (Kiziltan G, 2007).

2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η επίπτωση της PDP είναι αρκετά δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ενιαία μέθοδος προσδιορισμού και καταγραφής των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις διάφορες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί κατά καιρούς γίνεται χρήση ψυχομετρικών κλιμάκων όπως η Unified Parkinson Disease Rating Scale - Thought Disorder (UPDRS), η Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), η Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) και η Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Η ψυχομετρικές αυτές κλίμακες ποικίλουν όσον αφορά την εκπαίδευση που απαιτείται από τον εξεταστή, την διαθεσιμότητα έγκυρων σημείων διαχωρισμού (cut-offs) και κριτηρίων εφαρμογής. Για τους παραπάνω λόγους η επίπτωση της PDP παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις, αγγίζοντας σε κάποιες μελέτες μέχρι και το 60% των ασθενών με PD (Fenelon G, 2010; Riedel O, 2010). Το ίδιο υψηλό ποσοστό εμφάνισης ψυχωτικών συμπτωμάτων έχει καταγραφεί και σε μία 12ετή προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών με PD, με μέση επίπτωση 797 ανά 1000 άτομα-έτη (Forsaa EB, 2010b), επιβεβαιώνοντας την κλινική σημασία του συγκεκριμένου φαινομένου.

2.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ψυχωτικές εκδηλώσεις δεν εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς με PD. Κατά συνέπεια, έχουν γίνει προσπάθειες περαιτέρω κατανόησης των πιθανών παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση PDP. Συνοπτικά οι παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη PDP περιλαμβάνουν την ηλικία έναρξης της νόσου, την παρουσία και την σοβαρότητα της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών, την εμφάνιση διαταραχών ύπνου και λοιπών ψυχιατρικών συμπτωμάτων, καθώς και την χορηγούμενη αντιπαρκινσονική αγωγή.

2.4.1 Ηλικία Έναρξης

Στοιχεία που σχετίζονται με την έναρξη της PD είναι πιθανό να επιδρούν στον επιπολασμό της PDP. Κάποια δεδομένα δείχνουν ότι όψιμη ηλικία έναρξης της νόσου σχετίζεται συχνότερα με την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων. Σε μια μελέτη με μεγάλο δείγμα ασθενών (N=230) που πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικούς ασθενείς συγκεκριμένου ερευνητικού κέντρου έγινε διαχωρισμός ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της νόσου (πρώιμη, μέση και όψιμη) και αξιολογήθηκαν τα κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Διαπιστώθηκε ότι οι διαταραχές της αντίληψης (ψευδαισθήσεις) και όχι οι παραληρητικές ιδέες σχετίζονται με μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης της νόσου (OR 5.32; 95%CI, 1.78-15.97; Zhou MZ, 2013). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη ενός δείγματος 1.453 ασθενών ασιατικής προελεύσεως, που παρακολουθούνταν ως εξωτερικοί ασθενείς είχε παρόμοια αποτελέσματα, δείχνοντας ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα εκδηλώνονται συνηθέστερα σε ασθενείς με όψιμη ηλικία έναρξης της νόσου (P<0.0001). Στη μελέτη αυτή το 28.6% των ασθενών εμφάνισε ψυχωτικά συμπτώματα κατά μέσο όρο 9 περίπου έτη μετά την έναρξη της νόσου ενώ κατά την ολοκλήρωση της 12ετούς παρακολούθησης το 53.9% των ασθενών όψιμης έναρξης και το 22.1% των ασθενών πρώιμης έναρξης είχε κλινικές εκδηλώσεις ψύχωσης (P<0.001; Yoritaka A, 2013)

2.4.2 Έκπτωση Γνωστικών Λειτουργιών

Η εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PD συνδέεται επίσης με τον βαθμό έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών (προσανατολισμός, προσοχή, συγκεντρωση, μνήμη, κρίση, γλωσσική λειτουργία, ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, νοημοσύνη, κοινωνικές δεξιότητες, μάθηση). Τα αποτελέσματα δυο σχετικά πρόσφατων μελετών φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν την παραπάνω θέση. Σε μελέτη επιπολασμού σε

ασθενείς με PD που είτε δεν εμφάνιζαν γνωστικά ελλείμματα (N=54), είτε παρουσίαζαν ήπια γνωστική διαταραχή (N=48) ή ανοϊκές εκδηλώσεις (N=28), η εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων είχε θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της γνωστικής έκπτωσης (Leroi I, 2012). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη PRIAMO. Πρόκειται για μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που διενεργήθηκε σε δείγμα 495 ασθενών με αρχόμενη PD (Hoehn & Yahr \leq 2; Μέση διάρκεια νόσου 3.4 έτη), οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 2 έτη. Ο επιπολασμός των ψυχωτικών συμπτωμάτων στο σημείο εκκίνησης ήταν 3%, στον πρώτο χρόνο παρατήρησης αυξήθηκε στο 5.2% και στη λήξη της μελέτης έφτασε το 7.7%, ενώ η εκδήλωση τους σχετιζόταν με την γνωστική έκπτωση που εμφάνιζαν οι ασθενείς (Morgante L, 2012).

Αξίζει να επισημανθεί πως παρά το ότι η εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων είναι πιο συχνή σε έδαφος ανοϊκών εκδηλώσεων, εντούτοις και οι μη ανοϊκοί ασθενείς μπορούν να εμφανίσουν PDP σε σχετικά υψηλά ποσοστά (N=191; 21.5%) γεγονός που καθιστά σημαντική την ανάγκη ελέγχου όλων ανεξαρτήτως των ασθενών με PD για πιθανές ψυχωτικές εκδηλώσεις (Lee AH, 2012).

2.4.3 Διάρκεια Νόσου

Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων επικεντρώθηκε σε ασθενείς με PDP που επιβίωσαν για περισσότερο από 20 έτη με τη νόσο (σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων που είχε διάρκεια νόσου τα 10-15 έτη). Βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου αφορά ασθενείς με μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου ($P < 0.0001$) και συσχετίζεται τόσο με αυξημένη επίπτωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων ($P < 0.038$) όσο και με αριστερή πλαγίωση των αρχικών κινητικών εκδηλώσεων (Munholz RP, 2013). Επιπρόσθετα σε μια πολυπαραγοντική, διαστρωματική ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών 500 ασθενών με PD βρέθηκε ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα σχετίζονται θετικά τόσο με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών όσο και με τη διάρκεια της νόσου (OR 3.81, 95%CI, 1.23-11.76; Factor SA, 2011).

2.4.4 Ψυχιατρική Συννοσηρότητα

Στα συμπεράσματα της μελέτης PRIAMO τεκμηριώθηκε η συσχέτιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων με την παρουσία διαταραχών ύπνου, κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών (Morgante L, 2012). Η συσχέτιση της κατάθλιψης και των διαταραχών συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM, ως επιβαρυντικοί δείκτες εμφάνισης ψυχωτικών

συμπτωμάτων, επιβεβαιώθηκε και από την μελέτη μη ανοϊκών ασθενών. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με PD, που στην πορεία της νόσου εκδηλώνουν συμπτώματα που πληρούν τη διάγνωση καταθλιπτικής διαταραχής ή διαταραχής του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, έχουν πενταπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν ψύχωση (Lee AH, 2012).

2.4.5 Χορήγηση L-Dopa και Αγωνιστών Ντοπαμίνης

Η χρήση ντοπαμινεργικών σκευασμάτων έχει εδώ και αρκετές δεκαετίες ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PD. Με την σταδιακά ευρύτερη χρήση της L-Dopa, πολλαπλασιάστηκαν οι αναφορές για ασθενείς που εμφάνιζαν ψυχωτικές εκδηλώσεις στα πλαίσια της θεραπείας υποκατάστασης (Cotzias CG, 1969; Celesia GG, 1972). Σε μια πρώιμη ανασκόπηση είχε ήδη επισημανθεί ότι τα ψυχιατρικά συμπτώματα αποτελούν την τρίτη πιο συχνά εμφανιζόμενη παρενέργεια από τη χορήγηση L-Dopa, μετά τις δυσκινησίες και τις γαστρεντερικές διαταραχές (Goodwin FK, 1971).

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης 331 ασθενών, διετούς διάρκειας παρακολούθησης, εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για PDP που σχετίζονταν με τον ασθενή και την χορηγούμενη αγωγή. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιελάμβαναν: α) προηγηθείσα διάγνωση PD, β) υφιστάμενη αντιπαρκινσονική θεραπεία και γ) ιστορικό ψύχωσης. Ως κριτήρια αποκλεισμού από την ομάδα μελέτης ετέθησαν: α) θεραπεία με αντιψυχωτικά φάρμακα τον τελευταίο μήνα πριν από την έναρξη της μελέτης, β) ιστορικό σχιζοφρένειας και γ) ασθενείς με γνωστή ή πιθανή άνοια εκ σωματίων Lewy. Στους ασθενείς εκείνους που ανέπτυξαν ψύχωση (προσδιοριζόμενη ως αναζήτηση φροντίδας για συμπτώματα που οδηγούσε στην συνταγογράφηση αντιψυχωτικής αγωγής) έγινε σύγκριση της χορηγούμενης αγωγής που λάμβαναν οι ασθενείς τις τελευταίες 14 ημέρες πριν την ανάπτυξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων έναντι της αγωγής που λάμβαναν 1 και 3 μήνες (περίοδος ελέγχου) πριν την εκδήλωσή τους. Η επίπτωση των ψυχωτικών εκδηλώσεων προσδιορίστηκε σε 116 ανά 1000 άτομα-έτη (CI 95%, 85-148), με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και χαμηλότερη βαθμολογία στο MMSE (≤ 24). Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η αντιχολινεργική θεραπεία αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο PDP (HR19.7; 95%CI, 2.39-162) και το δοσολογικό σχήμα των ντοπαμινεργικών φαρμάκων συσχετιζονταν θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχωτικών συμπτωμάτων

μόνο σε ασθενείς που είχαν ξεπεράσει το 70^ο έτος ηλικίας (HR 1.65; 95%CI, 1.02-2.66). Αντίθετα δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης αντιπαρκινσονικής αγωγής και του κινδύνου εμφάνισης PDP σε νεότερους ασθενείς (Sawada H, 2013).

2.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της PDP είναι σίγουρα πολύπλοκη και ενδεχομένως πολυπαραγοντική. Οι πιθανές εξηγήσεις για την εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων στην PD συνοψίζονται σε τρεις κύριες προσεγγίσεις. α) η PDP θα μπορούσε να συνδέεται εγγενώς με την παθογένεια της νόσου β) η PDP θα μπορούσε να είναι ιατρογενής λόγω της θεραπείας με αντιχολινεργικά φάρμακα, προ-φάρμακα ντοπαμίνης και αγωνιστές ντοπαμίνης ή γ) η εμφάνιση ψύχωσης σε ασθενείς με PD θα μπορούσε να εκλαμβάνεται ως συννοσηρά ψυχιατρική διαταραχή που θα μπορούσε ή όχι να αλληλεπιδρά με την PD.

Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας εστιάζεται στη σχέση μεταξύ της θεραπείας με ντοπαμινεργικούς παράγοντες και στην εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων. Πράγματι, η θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές συνδέεται στενά με την εμφάνιση PDP (Ecker D, 2009). Ωστόσο, η PDP μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της PD ανεξάρτητα από τη ντοπαμινεργική θεραπεία, ή ενδεχομένως η PD να είναι ένας παράγοντας κινδύνου που προσδίδει ευαισθησία στην ψύχωση που επιδεινώνεται από τα φάρμακα της θεραπείας. Οι παράγοντες αυτοί δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενοι και είναι δύσκολο να μελετηθούν.

2.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Υπάρχουν περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα στη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο εμφανίζονται τα ψυχωτικά συμπτώματα σε ασθενείς με PD, με την έρευνα να επικεντρώνεται στη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών και απεικονιστικών μεθόδων. Οι νευροψυχολογικές συσχετίσεις των ψευδαισθήσεων έχουν μελετηθεί σε δείγμα 57 ασθενών που είτε εμφάνιζαν είτε όχι, οπτικές ψευδαισθήσεις. Έγινε ομαδοποίηση των ασθενών ανάλογα με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και τη διάρκεια νόσου. Οι γνωστικές λειτουργίες αξιολογήθηκαν με τη χρήση δύο εργαλείων : του PD-Cognitive Rating Scale και του Mattis Dementia Rating Scale. Στα συγκεκριμένα γνωστικά πεδία που εξετάστηκαν, τα άτομα με παροδικές οπτικές ψευδαισθήσεις δεν υπολείπονταν σημαντικά από τα άτομα που δεν έπασχαν. Στους ασθενείς με οπτικές ψευδαισθήσεις, η

διατήρηση της εναισθησίας, συσχετίστηκε με δυσλειτουργία της φλοιοραβδωτής οδού. Από την άλλη πλευρά, τα άτομα χωρίς εναισθησία των ψευδαισθητικών φαινομένων, παρουσίαζαν πιο εκτεταμένα νευροψυχιατρικά ελλείμματα που περιελάμβαναν και δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου σε οπίσθιες περιοχές του φλοιού. Ωστόσο ο μικρός αριθμός του δείγματος εμπόδισε την εύρεση συσχέτισης με απεικονιστικά ευρήματα (Llebaria G, 2010).

Φασματοσκοπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy – pMRS) χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η ακεραιότητα των νευρώνων που απαρτίζουν το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (anterior cingulate cortex), μια περιοχή που εμπλέκεται στις εκτελεστικές λειτουργίες. Στη συγκεκριμένη ανατομική θέση παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις ανάμεσα σε δείγμα 20 ασθενών με PDP χωρίς άνοια και 20 υγιών μαρτύρων. Το παραπάνω εύρημα φαίνεται ότι συσχετίζεται τόσο με την επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών όσο και με την εμφάνιση ψύχωσης, επιβεβαιώνοντας τη σχέση μεταξύ γνωστικής έκπτωσης και ψευδαισθήσεων (Lewis SJG, 2012).

Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την έκφραση των υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης έχουν μελετηθεί αναφορικά με την εμπλοκή τους στην εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων στη PD. Τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών είναι αντιφατικά, πιθανά λόγω των ανομοιογενών ερευνητικών μεθόδων και της συγκεκριμένης φυλετικής προέλευσης του εκάστοτε εξεταζόμενου (μικρού) δείγματος ασθενών και η εκτενής περιγραφή τους ξεφεύγει από τον σκοπό της παρούσας εργασίας. Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί ότι σε μια μελέτη 44 καυκάσιων ασθενών με PD όψιμης έναρξης, που είχαν διαχωριστεί με αναλογία 1:1, σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι ψευδαισθήσεων, έχει βρεθεί μια οριακά θετική συσχέτιση ($P=0.047$) μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης του αλληλίου 2 του γονιδίου DRD3 (μαζί με τα γονίδια DRD2 και DRD4 εκφράζουν τους D_2 υποδοχείς ντοπαμίνης) και της εκδήλωσης ψευδαισθήσεων. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι γενετικοί πολυμορφισμοί του συγκεκριμένου γονιδίου θα πρέπει να τύχουν ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στο εγγύς μέλλον (Goldman JG, 2011).

Κεφάλαιο 3. **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ Ν. PARKINSON**

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, ένα μέρος μόνο των ασθενών με PDP προσέρχεται με τη θέληση του για να αναζητήσει θεραπεία. Η ανησυχία για την εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων εκφράζεται συνήθως από την οικογένεια και τους φροντιστές του ασθενούς. Γίνεται λοιπόν κατανοητό πως η έγκυρη αξιολόγηση και διάγνωση των ασθενών που πάσχουν από PDP προϋποθέτει την λήψη πρόσθετων πληροφοριών από το περιβάλλον του ασθενούς.

3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Η αρχική αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων στην PD, προϋποθέτει την κατά το δυνατόν πληρέστερη κλινική εκτίμηση του ασθενούς, ώστε να αποκλειστούν άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την εμφάνιση της ανωτέρω συμπτωματολογίας.

Η οξεία συγχυτική κατάσταση (Delirium) χαρακτηρίζεται από μεταβαλλόμενο επίπεδο συνείδησης, έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (κυρίως της προσοχής και της συγκέντρωσης) και μπορεί να συνοδεύεται από ψευδαισθήσεις (συνήθως οπτικές, σπανιότερα ακουστικές και ακουστικές) καθώς και από παραληρητικές ιδέες. Ως αίτιο αναγνωρίζεται συνήθως η ύπαρξη υποκείμενης σωματικής νόσου ή παθολογικής κατάστασης όπως ενεργός λοίμωξη, υποξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κτλ. Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Delirium περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία του ασθενούς και το ιστορικό άνοιας, που έχουν συσχετιστεί και με τη PD. Η εμφάνιση του Delirium σε σχέση με την PD είναι πιο οξεία, γεγονός που βοηθά στην διάκριση των δυο αυτών καταστάσεων. Ωστόσο η αυξημένη συννοσηρότητα που προκύπτει στην πορεία νόσου των ασθενών με PD και η πιθανότητα αυτοί οι ασθενείς να έχουν αναπτύξει άνοια, ενίοτε περιπλέκει την διάγνωση.

Η διαφορική διάγνωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων θα πρέπει να περιλαμβάνει τον αποκλεισμό άλλων τύπων άνοιας όπως η ν. Alzheimer, η άνοια εκ σωματίων Lewy (LBD) και η αγγειακή άνοια. Στην LBD, τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα προηγούνται των ήπιων κινητικών διαταραχών και χαρακτηρίζονται από ανοϊκές εκδηλώσεις, οπτικές ψευδαισθήσεις και κατατονία. Οι ασθενείς με LBD, τείνουν να εμφανίζουν επιθετική συμπεριφορά και συχνά απαιτούν πιο εντατική φροντίδα. Ομοίως και στις άλλες μορφές άνοιας μπορεί να συνυπάρχουν παρκινσονικά συμπτώματα και οπτικές ψευδαισθήσεις.

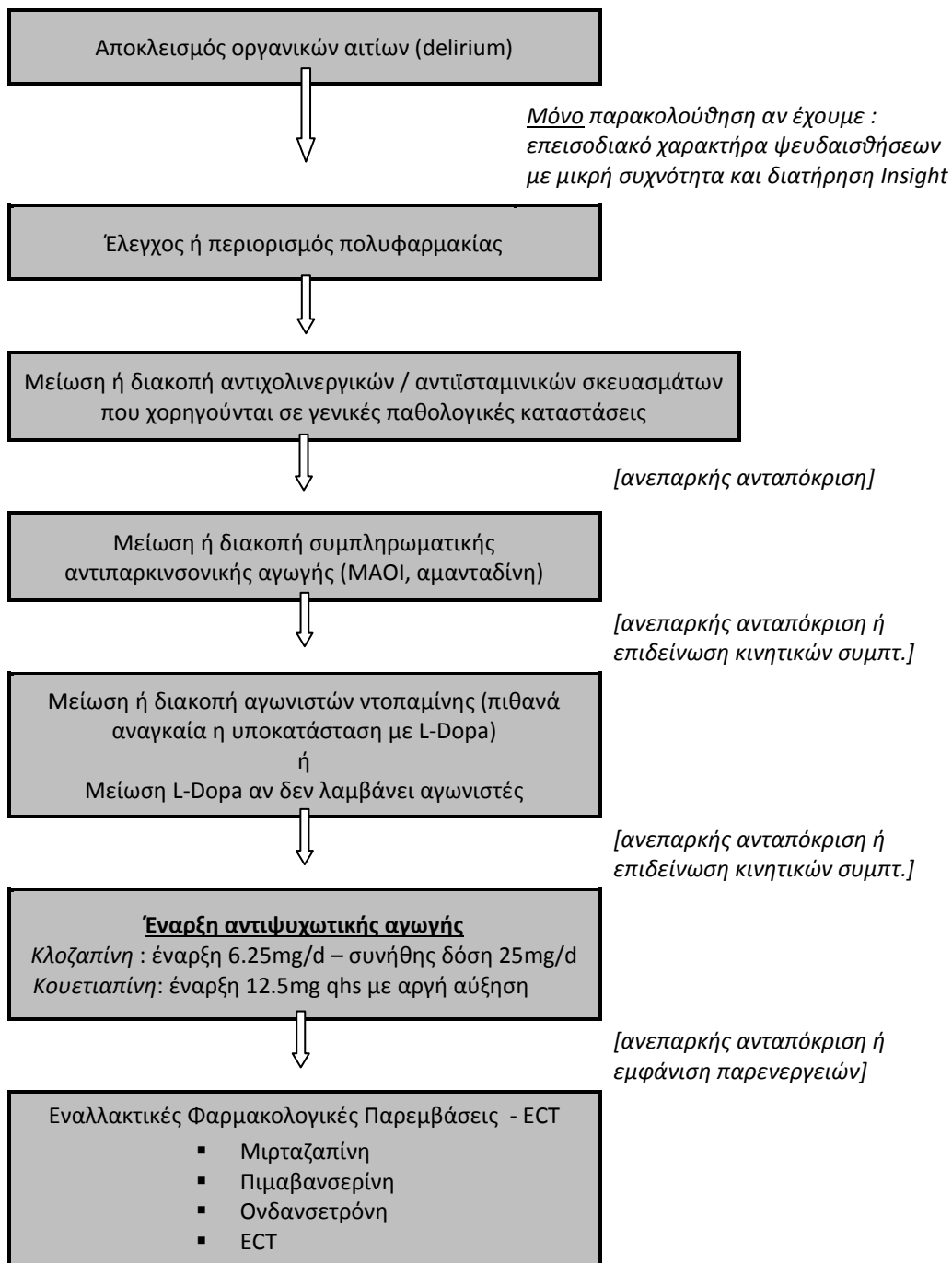
Ψυχωτικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με παρκινσονικά συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με πρωτοπαθείς ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και η ψυχωτική κατάθλιψη στα πλαίσια συννοσηρότητας με PD. Εναλλακτικά, δυσκινητικά συμπτώματα σε έναν ασθενή με πρωτοπαθή ψυχωτική διαταραχή συχνά προκύπτουν δευτερογενώς από τη χρήση υψηλής ισχύος ντοπαμινεργικών αποκλειστών, στα πλαίσια της θεραπείας (David A, 2009).

3.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

Είναι γεγονός ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν PDP, στην συντριπτική τους πλειοψηφία, βρίσκονται σε κάποια φαρμακευτική αγωγή με ντοπαμινεργικά σκευάσματα, ως συμπτωματική θεραπεία για τις κινητικές τους εκδηλώσεις. Αυτή η αναγκαία θεραπευτική προσέγγιση εκθέτει τον ασθενή στο κίνδυνο ιατρογενούς πρόκλησης ή επιδείνωσης των ψυχωτικών του συμπτωμάτων. Συνεπώς το πρώτο βήμα αντιμετώπισης της PDP είναι να περιορισθεί κατά το δυνατόν η πολυφαρμακία. Απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος των ντοπαμινεργικών και των συμπληρωματικών σκευασμάτων μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Η ελαχιστοποίηση στη χρήση φαρμάκων με αντιχολινεργική ή αντιϊσταμινική δράση, που χρησιμοποιούνται σε γενικές παθολογικές καταστάσεις (διαταραχές κινητικότητας ουροδόχου κύστεως, αλλεργίες, διαταραχές ύπνου, κτλ.) εντάσσεται μέσα στον αρχικό σχεδιασμό. Το επόμενο βήμα στην θεραπευτική προσέγγιση είναι η ελαχιστοποίηση (ή ακόμα και διακοπή) της συμπληρωματικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς με PD, συμπεριλαμβανομένων των αντιχολινεργικών, της αμανταδίνης και των αναστολέων MAO, στην ελάχιστη θεραπευτική δόση. Εάν με την παρέμβαση αυτή δεν σημειωθεί ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων, η μείωση των ντοπαμινεργικών σκευασμάτων μπορεί να θεωρηθεί δικαιολογημένη. Ωστόσο ο υψηλός κίνδυνος επιδείνωσης της κινητικότητας των ασθενών, επιτάσσει στενή παρακολούθηση και συστηματικό έλεγχο της πορείας νόσου. Καθώς οι αγωνιστές ντοπαμίνης είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχωτικών εκδηλώσεων (Ecker D, 2009), θα ήταν χρήσιμο αρχικά να γίνεται τιτλοποίηση στην ελάχιστη δυνατή θεραπευτική δόση (ή και διακοπή εάν είναι εφικτή) αυτών των σκευασμάτων και να ακολουθεί η μείωση της L-Dopa, ως θεραπευτική προσέγγιση δεύτερης γραμμής (Friedman JH, 2000; Olanow CW, 2001). Εφόσον οι ανωτέρω

θεραπευτικοί χειρισμοί αποτύχουν να θέσουν υπό έλεγχο την ψυχωτική συμπτωματολογία, ή επιδεινώσουν τις κινητικές εκδηλώσεις της PD, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης ενός φαρμάκου με αντιψυχωτική δράση όπως περιγράφεται στα επόμενα κεφάλαια της μελέτης.

Πίνακας 2. **Ενδεικτικός θεραπευτικός αλγόριθμος PDP**



Κεφάλαιο 4. ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ Ν. PARKINSON

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Θεωρητικά η θεραπεία με αντιψυχωτικά σκευάσματα σε ασθενείς με PD, θα πρέπει να στοχεύει στην μείωση ή και εξάλειψη των ψυχωτικών συμπτωμάτων, χωρίς να σημειώνεται επιδείνωση των κινητικών εκδηλώσεων της νόσου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί σε αυτό το σημείο ότι οι ψυχωτικές εκδηλώσεις στο πλαίσιο PDP εμφανίζουν αντοχή στο χρόνο. Ενώ λοιπόν θα ήταν ιδανική η χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής για βραχύ χρονικό διάστημα, έχει παρατηρηθεί ότι η σταδιακή απόσυρση του αντιψυχωτικού φαρμάκου οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός 8 περίπου εβδομάδων (Fernandez HH, 2009).

Υπάρχουν αρκετά αντιψυχωτικά σκευάσματα με διαφορετική συγγένεια ως προς τον βαθμό σύνδεσης στους μετασυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης, αλλά και σε άλλους τύπους υποδοχέων (πχ. σεροτονίνης). Ωστόσο ο ισχυρός μετασυναπτικός αποκλεισμός των υποδοχέων ντοπαμίνης, που προσδιορίζει την δραστικότητα των κλασικών (α' γενεάς) αντιψυχωτικών, στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μελανοραβδωτής οδού, προκαλεί εξωπυραμιδικά συμπτώματα, με άμεση συνέπεια την κινητική επιβάρυνση του ασθενούς. Συνεπώς το σύνολο των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας αντενδείκνυται στην αντιμετώπιση της PDP και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Εύλογα το ενδιαφέρον έχει πλήρως επικεντρωθεί στην διερεύνηση της αποτελεσματικότητας εναλλακτικών βιολογικών παρεμβάσεων (άτυπα αντιψυχωτικά, σκευάσματα με σεροτονινεργική δράση, ECT κτλ.) με ερευνητικά έγκυρη κλινική τεκμηρίωση. Στις ενότητες που ακολουθούν παρουσιάζονται οι κύριες θεραπευτικές επιλογές και σχολιάζονται συνοπτικά οι σημαντικότερες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας με σημειώσεις ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος για καθεμία από τις ενδεικνυόμενες θεραπείες ξεχωριστά.

4.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ

Το 2011, η Movement Disorder Society δημοσίευσε μια ανασκόπηση των υφιστάμενων μέχρι τότε θεραπευτικών επιλογών, σε μια προσπάθεια να τεθούν κατευθυντήριες οδηγίες στην αντιμετώπιση της PDP. Το κύριο καταληκτικό συμπέρασμα προσδιόρισε την κλοζαπίνη ως φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PD “με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό κίνδυνο εφόσον υπάρχει ειδική παρακολούθηση” (Serpi K, 2011). Η κλοζαπίνη είναι ένα διβενζοδιαζεπινικό παράγωγο που έχει λάβει απόλυτη ένδειξη στη ανθεκτική σχιζοφρένεια και στη μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Στις σχετικές ενδείξεις περιλαμβάνονται η ανθεκτική στη θεραπεία διπολική διαταραχή και ο έλεγχος της βίαιης και επιθετικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με ψύχωση ή άλλη εγκεφαλική διαταραχή που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες (Stahl S, 2009).

Σύμφωνα με μία μετά-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2007, είναι το μόνο από τα αντιψυχωτικά β' γενιάς (SGAs) που συνιστάται απόλυτα για την αντιμετώπιση της PDP (Frieling H, 2007). Σε γενικές γραμμές, η κλοζαπίνη διαθέτει έναν ικανοποιητικό αριθμό μελετών, τόσο διπλά τυφλά ελεγχόμενων με placebo (double-blind placebo controlled trials) όσο και ανοικτής επισήμανσης (open label), που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά της. Οι ενδεικνυόμενες θεραπευτικές δόσεις είναι αρκετά χαμηλότερες από τις αντιστοιχές που χρησιμοποιούνται για την σχιζοφρένεια και μάλιστα έχουν περιγραφεί θεραπευτικά οφέλη σε ασθενείς, ακόμα και από ημερήσιες δόσεις των 6.25mg.

Η συγκεκριμένη διαπίστωση προέκυψε από δυο, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με placebo (RDB-PCT) μελέτες που διενεργήθηκαν το 1999 στις ΗΠΑ και στην Γαλλία (The Parkinson Study Group; The French Clozapine Study Group, 1999). Στις μελέτες εντάχτηκαν συνολικά 120 ασθενείς (N=60 σε κάθε δείγμα) οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Τα ψυχωτικά τους συμπτώματα αξιολογήθηκαν με τις ψυχομετρικές κλίμακες CGIS, BPRS, SAPS και PANSS. Παρατηρήθηκε σημαντική υποχώρηση των ψυχωτικών εκδηλώσεων, χωρίς επιδείνωση της κινητικότητας, αλλά απεναντίας βελτίωση του τρόμου ηρεμίας. Στην πλειοψηφία των ασθενών, η ανταπόκριση στην αντιψυχωτική αγωγή πραγματοποιήθηκε εντός των 2 πρώτων εβδομάδων θεραπείας (μέση χορηγούμενη δόση: 24.7mg / 35.8mg). Μόνο 1

ασθενής στην μελέτη των ΗΠΑ και διέκοψε την θεραπεία, ως συνέπεια σοβαρής μείωσης του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC). Μια μετά-ανάλυση που δημοσιεύθηκε ένα χρόνο αργότερα προσδιόρισε το μέσο ποσοστό βελτίωσης των ασθενών με PDP από τη χορήγηση κλοζαπίνης στο 85% περίπου (Friedman JH, 2000b). Οι 59 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την έρευνα στις ΗΠΑ, εντάχθηκαν σε μια διαχρονική-διαμήκη (longitudinal) μελέτη ανοικτής επισήμανσης (open label) που είχε διάρκεια 26 μήνες (Factor SA, 2003). Κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, το 25% των ασθενών απεβίωσε, το 42% μεταφέρθηκε σε μονάδες φροντίδας, ενώ 8 ασθενείς που κατά το σημείο έναρξης είχαν εκτιμηθεί ως μη ανοϊκοί (MMSE>25), διαγνώστηκαν με άνοια. Σε ποσοστό 69% οι ασθενείς, αν και σε ύφεση, συνέχιζαν να έχουν ψευδαισθητικά συμπτώματα, χωρίς ωστόσο αυτό να αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, εντατικής φροντίδας ή άνοιας. Από τους 23 ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν κλοζαπίνη, οι 2 διέκοψαν την αγωγή λόγω εμφάνισης λευκοπενίας.

Παρόμοια μεθοδολογική προσέγγιση ακολουθήθηκε και στην μελέτη που διενεργήθηκε στην Γαλλία, όπου οι 55 ασθενείς ($N_{\text{Clozapine}}=27$, $N_{\text{Placebo}}=19$, $N_{\text{Inefficient Tx}}=9$) που ολοκλήρωσαν την πρώτη φάση συνέχισαν να παρακολουθούνται για διάστημα 12 εβδομάδων λαμβάνοντας κλοζαπίνη (Open Label Phase). Οι ασθενείς που αρχικά λάμβαναν placebo παρουσίασαν παρόμοια βελτίωση στις κλίμακες CGI και PANSS με τους ασθενείς που ήδη λάμβαναν κλοζαπίνη. Οι τελευταίοι δε, συνέχιζαν να βελτιώνονται κλινικά, φθάνοντας στην μέγιστη ύφεση των συμπτωμάτων μεταξύ του 2^{ου} και του 3^{ου} μήνα θεραπείας. Στο τέλος της ανοικτής περιόδου παρακολούθησης επιχειρήθηκε σταδιακή διακοπή της κλοζαπίνης σε 25 ασθενείς που είχαν πλήρη ύφεση, με αποτέλεσμα την επανεμφάνιση ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών σε 19 περιπτώσεις (Pollak P, 2004).

Εξετάζοντας τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της κλοζαπίνης, μια αναδρομική μελέτη για χρονικό διάστημα 60 μηνών, κατέδειξε ότι από τους 39 ασθενείς με PDP, το 85% περιέγραψε μία σταθερά καλή ανταπόκριση στην κλοζαπίνη, ενώ στο 13% σημειώθηκε πλήρης αποδρομή των ψυχωτικών συμπτωμάτων (Fernandez HH, 2004). Σε μια άλλη μελέτη πενταετούς παρακολούθησης 32 ασθενών με PDP, 19 εκ των οποίων λάμβαναν κλοζαπίνη (μέση ημερήσια δόση 50mg) αναφέρεται ότι 9 διέκοψαν τη θεραπεία λόγω επιδείνωσης της κλινικής τους εικόνας ενώ 3 λόγω εμφάνισης έντονης

υπνηλίας. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι στο παραπάνω δείγμα οι μισοί ασθενείς είχαν και διάγνωση άνοιας στα πλαίσια PD (Klein C, 2003).

Παρά την τεκμηριωμένη της αποτελεσματικότητα, η κλοζαπίνη συχνά αποφεύγεται εξ' αιτίας του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας, η οποία εκτιμάται ότι κυμαίνεται στο 0.38% των ασθενών με σχιζοφρένεια στις ΗΠΑ (Honigfeld G, 1998). Για το λόγο αυτό η χορήγηση κλοζαπίνης θα πρέπει να συνοδεύεται από εβδομαδιαία παρακολούθηση του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια ο έλεγχος να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες.

Η κλοζαπίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση βάρους, αίσθημα ζάλης/ναυτίας, καταστολή, σιελόρροια και η ορθοστατική υπόταση, ενώ στις επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται εκτός από την ακοκκιοκυτταραιμία, η πιθανότητα πνευμονικής εμβολής, τοξικού μεγάλου, επιληπτικών κρίσεων, μυοκαρδίτιδας και υπεργλυκαιμίας. Η κατασταλτική δράση της κλοζαπίνης επιτείνεται από τα κατασταλτικά του ΚΝΣ και το οινόπνευμα. Επιπλέον δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φάρμακα με γνωστή δυνατότητα καταστολής της λειτουργίας του μυελού των οστών. Ενισχύει τη δράση των αντιχολινεργικών, αντιϋπερτασικών, αυξάνει τη συγκέντρωση βαρφαρίνης και διγοξίνης. Προσθήκη φαινυτοΐνης ή καρβαμαζεπίνης (επαγωγείς του ισοενζύμου 1A2 του CYP-450) στην αγωγή με κλοζαπίνη μπορεί να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (ομοίως και το κάπνισμα), ενώ η συγχορήγηση με λίθιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (Stahl S, 2009).

Συνοψίζοντας τα ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται ότι η χορήγηση κλοζαπίνης σε χαμηλές δόσεις είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PDP, ωστόσο η ανάγκη στενής αιματολογικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών, αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα στην καθημερινή κλινική πράξη, που περιορίζει το πρακτικό της όφελος.

4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗΣ

Οι περιορισμοί στην ευρεία εφαρμογή της κλοζαπίνης έχουν στρέψει την έρευνα στην αναζήτηση μιας πιο απλοποιημένης και πρακτικής θεραπευτικής παρέμβασης στους ασθενείς με PDP. Ανάμεσα στα άτυπα αντιψυχωτικά, η κουετιαπίνη αποτελεί χημικά την πιο συγγενή της κλοζαπίνης, δραστική ουσία. Πρόκειται για ένα διβενζοθειαζεπινικό παράγωγο, με ισχυρότερη συγγένεια πρόσδεσης ως προς τους 5-HT₂ σεροτονινεργικούς υποδοχείς και με χαμηλότερη ισχύ πρόσδεσης στον D₂ υποδοχέα ντοπαμίνης. Επιπλέον δεν μεταβάλλει τα επίπεδα προλακτίνης και ο κίνδυνος εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας είναι πολύ μικρός. Οι κύριες ενδείξεις χορήγησης αφορούν τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής συναισθηματικής διαταραχής καθώς και ως συμπληρωματική αγωγή σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αδυναμία, υπνηλία, ζάλη, ρινίτιδα, αύξηση σωματικού βάρους, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση ενίοτε μέχρι συγκοπτικής κρίσης ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και σε σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικοί σπασμοί, πριαπισμός, κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο και περιφερικό οίδημα. Επίσης σε σπάνιες περιπτώσεις περιγράφεται λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, λιπιδίων, μείωση επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών, ιδίως της T4 και αύξηση του διαστήματος QT. Αξίζει να αναφερθεί ότι η κατασταλτική της δράση αυξάνεται με τα άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ και το οινόπνευμα. Μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P-450 και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχορηγείται με αναστολείς του ενζύμου (όπως αναστολείς της HIV πρωτεάσης, αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νεφαζοδόνη). Αντίθετα οι επαγωγείς του ισοενζύμου CYP3A4 (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη κ.ά) μειώνουν σημαντικά τη στάθμη της (Stahl S, 2009).

Η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στην PDP στηρίζεται μέχρι στιγμής σε έναν σημαντικό αριθμό μελετών ανοικτής επισήμανσης (open label) που έχουν δημοσιευθεί διεθνώς, δυο εκ των οποίων ήταν αναδρομικές αναλύσεις. Στην πρώτη χρονολογικά εξ' αυτών βρέθηκε ότι σε 35 από τους 43 ασθενείς με PDP περιγράφεται σημαντική ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων και μόνο 5 ασθενείς (όλοι ανοϊκοί) εκδήλωσαν ήπια επιδείνωση της κινητικότητας τους, ενώ κανένας ασθενής από το συνολικό δείγμα δεν διέκοψε τη θεραπεία (Reddy S, 2002). Η δεύτερη αναδρομική μελέτη (μονοκεντρική) που

δημοσιεύθηκε ένα χρόνο αργότερα αφορούσε 106 ασθενείς με PDP που λάμβαναν κουετιαπίνη για την αντιμετώπιση των ψυχωτικών τους συμπτωμάτων. Το 82% του δείγματος (N=87) εμφάνισε μερική ή πλήρη ύφεση της PDP, ενώ επιβεβαιώθηκε η υψηλή ανεκτικότητα του φαρμάκου καθώς 78 ασθενείς συνέχιζαν τη λήψη για μέσο διάστημα περίπου 15 μηνών. Το 32% των ασθενών (N=34) ανέφερε ήπια επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων, ωστόσο αυτοί οι ασθενείς έτειναν να εμφανίζουν και ανοϊκές εκδηλώσεις (Fernandez HH, 2003).

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν δυο τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης κουετιαπίνης με κλοζαπίνη. Στην πρώτη μελέτη ένα δείγμα 45 ασθενών με PDP, που βρισκόταν υπό σταθερή αντιπαρκινσονική αγωγή, τυχαιοποιήθηκε και παρακολουθήθηκε για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Η συνταγογράφηση της δραστικής ουσίας γινόταν με μέθοδο ανοικτής επισήμανσης (open label), ωστόσο οι ερευνητές αξιολογούσαν την πορεία χωρίς να γνωρίζουν σε ποιά ομάδα ανήκε ο κάθε ασθενής (blind raters). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική βελτίωση (25-30%) των ψυχωτικών συμπτωμάτων και στις δύο ομάδες ασθενών, στις κλίμακες BPRS και CGI που χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό αυτό. Παράλληλα καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν υπήρξε κατά την αξιολόγηση των κινητικών εκδηλώσεων (Morgante L, 2004).

Στην άλλη κλινική δοκιμή απευθείας σύγκρισης κλοζαπίνης και κουετιαπίνης, ένα δείγμα 27 ασθενών μελετήθηκε για χρονικό διάστημα 22 εβδομάδων. Πριν την έναρξη της κύριας φάσης είχε προηγηθεί μια περίοδος τουλάχιστον 2 εβδομάδων διακοπής των αντιχολινεργικών φαρμάκων, της σενεγιλίνης και της αμανταδίνης, χωρίς ωστόσο να τροποποιηθεί το δοσολογικό σχήμα λήψης ντοπαμινεργικών σκευασμάτων. Η αξιολόγηση των ψυχωτικών εκδηλώσεων έγινε με τη χρήση των κλιμάκων Neuropsychiatric Inventory (NPI) και CGI. Στο 81% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ικανοποιητικός έλεγχος των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Και στις δύο ομάδες σημειώθηκε παρόμοια στατιστικά σημαντική βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε βάθος χρόνου ($P < 0.001$). Στην ομάδα ασθενών υπό κλοζαπίνη η συχνότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων (NPI Hallucination Frequency) παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση ($P = 0.0015$) μετά τον δεύτερο μήνα θεραπείας, σε σχέση με την αρχική μέτρηση. Όμοια στατιστικά σημαντική διαφορά καταγράφηκε και στη συχνότητα εμφάνισης παραληρητικών ιδεών (NPI Delusion Frequency), μετά από 3 μήνες θεραπείας με κλοζαπίνη ($P = 0.0149$).

Αντίθετα στους ασθενείς που λάμβαναν κουετιαπίνη οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν μπόρεσαν να έχουν στατιστική ισχύ (Merims D, 2006).

Φαίνεται λοιπόν ότι στις συγκριτικές μελέτες κλοζαπίνης-κουετιαπίνης, η κουετιαπίνη δείχνει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε παρκινσονικούς ασθενείς που λαμβάνουν ντοπαμινεργικούς παράγοντες. Ωστόσο η κλοζαπίνη έχει πιθανώς ανώτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα στον έλεγχο της συχνότητας εμφάνισης ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών.

Από την άλλη πλευρά η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, μελέτες. Στην πρώτη κλινική δοκιμή, δείγμα 31 ασθενών αφού τυχαιοποιήθηκε (αναλογία 2:1) τέθηκε υπό παρακολούθηση για διάστημα 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς της ομάδας μελέτης λάμβαναν κουετιαπίνη σε ημερήσια δόση ως 200mg, χωρίς όμως να παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όπως προέκυψε από τις κλίμακες Baylor PD Hallucination Questionnaire και BPRS-12(hallucination items). Σε 9 ασθενείς της ομάδας μελέτης παρατηρήθηκε έντονη υπνηλία χωρίς ωστόσο να τεθεί ζήτημα διακοπής του φαρμάκου, καθιστώντας το φάρμακο καλά ανεκτό. Στα καταληκτικά σχόλια της συγκεκριμένης έρευνας, επισημάνθηκε η ανάγκη μεγαλύτερου δείγματος ασθενών και μελέτης υψηλότερων δόσεων χορήγησης ώστε να εξαχθούν πιο χρήσιμα συμπεράσματα (Ondo WG, 2005).

Στην δεύτερη κλινική δοκιμή, όπου ακολουθήθηκε η ίδια μεθοδολογική προσέγγιση (RDB-PCT), 30 ασθενείς ($N_{\Sigma}=58$) έλαβαν για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων, κουετιαπίνη (Μέση δόση 119.2 ± 56.4 mg) και έγινε αξιολόγηση των ψυχωτικών τους συμπτωμάτων με τη χρήση των ψυχομετρικών κλιμάκων CGIS και BPRS. Ομοίως προς τα προηγούμενα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρατήρησης. Από τους 15 ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με κουετιαπίνη, οι 10 ανέφεραν ως αίτιο την έλλειψη αποτελεσματικότητας. Ωστόσο και 11 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη ($N_{\text{dropouts}}=26$), γεγονός το οποίο οι συγγραφείς θεωρούν ότι πιθανά επηρέασε τα τελικά αποτελέσματα (Rabey JM, 2005).

Συμπερασματικά προκύπτει ότι σε ένα σημαντικό αριθμό μελετών ανοικτής επισήμανσης (open label) που περιελάμβαναν συνολικά περισσότερους από 400 ασθενείς με PDP, η κουετιαπίνη χαρακτηρίζεται γενικά ως αποτελεσματικό και καλά

ανεκτό φάρμακο. Η παραπάνω θέση όμως, δεν επιβεβαιώνεται μέχρι σήμερα από κάποια τυχαιοποιημένα, διπλά-τυφλά, ελεγχόμενη με placebo, κλινική δοκιμή.

4.4 ΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ

Στην προσπάθεια αναζήτησης της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής στους ασθενείς που εμφανίζουν PDP, έχουν μελετηθεί κατά καιρούς διαφορά άλλα άτυπα αντιψυχωτικά σκευάσματα. Θεωρητικά υποσχόμενες δραστικές ουσίες όπως η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η ζιπρασιδόνη και η αριπιπραζόλη δεν έχουν επιτύχει μέχρι σήμερα επαρκή βιβλιογραφική τεκμηρίωση, ενώ κατά την φάση μελέτης τους προέκυψε σοβαρή επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων, περιορίζοντας σημαντικά την πρακτική εφαρμογή τους (Weintraub D, 2011). Οι λοιπές παρενέργειες των φαρμάκων αυτών περιλαμβάνουν επεισόδια ορθοστατικής υπότασης με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, αίσθημα ζάλης, υπνηλία, διαταραχές μεταβολισμού και παράταση του διορθωμένου χρόνου QT (QTc).

Επιπλέον οι ασθενείς με PD, είναι κατά κανόνα άτομα προχωρημένης ηλικίας που συχνά εμφανίζουν ανοϊκές εκδηλώσεις. Το γεγονός αυτό θέτει σημαντικούς περιορισμούς στην χρήση του συνόλου των άτυπων αντιψυχωτικών σκευασμάτων, καθώς σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), σχετίζεται με συνολικά αυξημένη θνησιμότητα σε αυτή την κατηγορία ασθενών (Black Box Warning). Οι κίνδυνοι από τη χρήση αντιψυχωτικής αγωγής σε ασθενείς με PD έχουν εξεταστεί σε ένα δείγμα Νορβηγών ασθενών σε κοινοτικές δομές παρακολούθησης, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 ετών (Forsaa EB, 2010a). Στη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνησιμότητας, ωστόσο η θεραπεία με αντιψυχωτικά σκευάσματα δεν φαίνεται να μεταβάλλει σημαντικά την καμπύλη επιβίωσης της ομάδας παρατήρησης (HR: 1.05, 95%CI: 0.70-1.58, P=0.807).

Περίληπτικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι το σύνολο των υπολοίπων αντιψυχωτικών σκευασμάτων γενικά εμφανίζουν “μη αποδεκτό” κίνδυνο επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων και εμφάνισης ποικίλων παρενεργειών, χωρίς το συγκριτικό τους μειονέκτημα να ισοσταθμίζεται από αντιψυχωτική τους δράση.

4.5 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι σημαντικοί περιορισμοί στην θεραπευτική αντιμετώπιση της PDP με αντιψυχωτικά σκευάσματα, έχει στρέψει το ερευνητικό ενδιαφέρον στην αναζήτηση εναλλακτικών μη νευροληπτικών δραστικών ουσιών με πιθανά οφέλη στον έλεγχο των ψυχωτικών εκδηλώσεων. Σε πρόσφατες ερευνητικές εργασίες αναγνωρίζεται η εμπλοκή μη-ντοπαμινεργικών οδών στην εκδήλωση κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων στη PD (Huot P, 2013). Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες που εντοπίζονται κυρίως στους ραχιαίους πυρήνες της ραφής (dorsal raphe nuclei), εκφυλίζονται στην PD και παρατηρούνται σχηματισμοί σωματίων Lewy. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η καταστροφή των σεροτονινεργικών νευρώνων προηγείται της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρωνικών οδών του μεσεγκεφάλου (Braak H, 2004). Εύλογα το ενδιαφέρον στρέφεται σε σκευάσματα με σεροτονινεργική δράση που δυνητικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτικές επιλογές στην PDP. Ωστόσο οι ελάχιστες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και ο περιορισμός της βιβλιογραφίας σε αναφορές περιστατικών εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων (off-label case reports) εμποδίζουν την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων.

4.5.1 Μιρταζαπίνη

Η μιρταζαπίνη ανήκει σε μια σχετικά καινούργια κατηγορία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με νοραδρενεργική και ειδική σεροτονινεργική δράση. Έχει επίσημη ένδειξη στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, ιδίως όταν συνυπάρχουν άγχος, ανησυχία, αϋπνία και απώλεια βάρους. Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται με τον ανταγωνισμό των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων προσυναπτικά (αυξημένη απελευθέρωση σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) και τον μετασυναπτικό ανταγωνισμό συγκεκριμένων σεροτονινεργικών υποδοχέων (κυρίως 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃). Θεωρείται ένα αρκετά ασφαλές αντικαταθλιπτικό με μικρή τοξικότητα σε υπερδοσολογία και λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Στις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται καταστολή (σε χαμηλές δόσεις), αύξηση σωματικού βάρους, αύξηση ηπατικών ενζύμων και εμφάνιση ίκτερου, οιδήματα άκρων, ορθοστατική υπόταση, τρόμος ηρεμίας, μυόκλονος και σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυταραιμία. Η συγχορήγηση της με αναστολείς ή επαγωγείς των ισοενζύμων CYP_{1A2}, CYP_{2D6} και CYP_{3A4} του κυτοχρώματος P450, επηρεάζουν τα επίπεδα μιρταζαπίνης στο πλάσμα καθώς εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Συνεπώς φάρμακα

όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη (αναστολείς) μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου ενώ η καρβαμαζεπίνη (επαγωγέας) μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση του (Stahl S, 2009).

Υπάρχει μια πρόσφατη αναφορά ασθενούς με ακουστικές ψευδαισθήσεις στα πλαίσια PDP, ο οποίος ανταποκρίθηκε στην αγωγή με μιρταζαπίνη και ενώ οι προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις (μείωση ντοπαμινεργικών αγωνιστών και διαδοχικής προσθήκης κουετιαπίνης και κλοζαπίνης) είχαν αποτύχει να ελέγξουν ικανοποιητικά την ψυχωτική συμπτωματολογία (Godschalx-Dekker JA, 2014). Η ίδια επιτυχής αντιμετώπιση περιγράφεται από τη χορήγηση μιρταζαπίνης σε παρκινσονικό ασθενή που εμφάνιζε οπτικές ψευδαισθήσεις χωρίς να σημειωθεί επιδείνωση των κινητικών του συμπτωμάτων (Tagai K, 2013). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα σύμφωνα με τους συγγραφείς πιθανά να σχετίζεται με την ισχυρή ανταγωνιστική δράση της μιρταζαπίνης επί των 5HT_{2A} και 5HT_{2C} σεροτονινεργικών υποδοχέων, υπόθεση που θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω έρευνας.

4.5.2 Πιμαβανσερίνη

Υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι σε παρκινσονικούς ασθενείς που εκδηλώνουν οπτικές ψευδαισθήσεις ο υποδοχέας 5HT_{2A} της σεροτονίνης παρουσιάζει υψηλή ικανότητα σύνδεσης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην επεξεργασία των οπτικών ερεθισμάτων. Συγκεκριμένα σε 7 μη ανοϊκούς ασθενείς με PDP που υπεβλήθησαν σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET-scan), παρατηρήθηκε αυξημένη δέσμευση του προσδέτη του 2A υποδοχέα (setoperone F18) στην κοιλιακή οπτική οδό (κάτω ινιακή έλικα άμφω, δεξιά ατρακτοειδής έλικα και κάτω κροταφικός φλοιός) καθώς και στον ραχιαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό άμφω, στον έσω κογχομετωπιαίο φλοιό και στην νήσο του Reil (Bellanger B, 2010). Επιπλέον ψευδαισθησιογόνες ουσίες όπως η φαινυλκυκλιδίνη (angel dust) και το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LDS) ενεργοποιούν τους 5HT_{2A} υποδοχείς. Αυτή η παρατήρηση έχει κατευθύνει τους ερευνητές στην αναζήτηση δραστικών μορίων με εκλεκτική ανταγωνιστική δράση επί του συγκεκριμένου υποδοχέα, που δυνητικά θα μπορούσαν να ελέγξουν τις οπτικές ψευδαισθήσεις χωρίς να επιδεινώνουν τις κινητικές εκδηλώσεις της PD (Friedman JH, 2013).

Η πιμαβανσερίνη (NUPLAZID™) είναι ένας εκλεκτικός αντίστροφος αγωνιστής (inverse agonist) των 5HT_{2A} υποδοχέων, χωρίς σημαντική ντοπαμινεργική, μουσκαρινική, νοραδρενεργική ή αντιισταμινική δράση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου έχουν μελετηθεί σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης III (Meltzer HY, 2010). Ένα αρχικό δείγμα 60 ασθενών με PD που λάμβαναν L-Dopa ή ανταγωνιστή ντοπαμίνης και εμφάνιζαν ψυχωτικά συμπτώματα, τυχαιοποιήθηκε σε αναλογία 1:1 και παρακολουθήθηκε για χρονικό διάστημα 28 ημερών. Τα ψυχωτικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν με τη χρήση των κλιμάκων Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) και του τμήματος της κλίμακας Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) που αφορά τις ψυχωτικές εκδηλώσεις. Τα κινητικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν με την χρήση των τμημάτων II και III της κλίμακας UPDRS. Από τους 29 ασθενείς που έλαβαν πιμαβανσερίνη (μέση δόση=44.8mg) μόνο ένα άτομο δεν ολοκλήρωσε την κύρια φάση της μελέτης. Η πιμαβανσερίνη δεν διαφοροποιούνταν σημαντικά όσον αφορά στην επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων, καθώς και την εμφάνιση καταστολής, υπότασης και λοιπών παρενεργειών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου τόσο κατά την ολοκλήρωση της κύριας φάσης της μελέτης (28 ημέρες) όσο και κατά την επανεκτίμηση των ασθενών για λόγους ασφαλείας μετά από 57 ημέρες. Η βελτίωση της ψυχωτικής συμπτωματολογίας, σε σχέση με το placebo, αποδείχθηκε στατιστικά σε κάποια, αλλά όχι σε όλα, τα πεδία των κλιμάκων αξιολόγησης των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Ειδικότερα, η πιμαβανσερίνη έδειξε υπεροχή στα πεδία της κλίμακας SAPS που αφορούσαν τη συνολική αξιολόγηση των ψευδαισθήσεων (Global rating of Hallucinations; effect size=0.58, P=0.02) και των παραληρητικών ιδεών (Global rating of Delusions; effect size=0.53, P=0.03), των παραληρητικών ιδεών διωκτικού περιεχομένου (Persecutory Delusions; effect size=0.41, P=0.009), καθώς και στο τμήμα I της κλίμακας UPDRS (effect size= 0.43, P=0.05). Ωστόσο στην συνολική βαθμολογία SAPS, η υπεροχή της πιμαβανσερίνης στον έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων καταδείχθηκε μόνο ως τάση, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ (effect size=0.52, P=0.09). Στο περιθώριο των τελικών συμπερασμάτων, αξίζει να αναφερθεί ο ασυνήθιστα υψηλός αριθμός ασθενών στην ομάδα ελέγχου που δεν ολοκλήρωσε την κλινική δοκιμή (N_{Placebo Dropouts}=7).

Τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με πιμαβανσερίνη επιβεβαιώνονται μέχρι στιγμής και από μια πλέον πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλά ελεγχόμενη με

placebo μελέτη σε δείγμα 195 ασθενών ($N_{\text{pimavanserin}}=95$, $N_{\text{placebo}}=90$) με PDP. Από την στατιστική ανάλυση διαφαίνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν πιμαβανσερίνη για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων παρουσίασαν μείωση κατά 5.79 μονάδες στην κλίμακα SAPS συγκρινόμενοι με την ομάδα των ασθενών που λάμβαναν placebo, όπου παρατηρήθηκε μείωση κατά 2.73 μονάδες ($d^*:-3.06$, 95%CI: -4.91 ως -1.20; $P=0.001$; Cohen's $d:0.5$), χωρίς επιδείνωση των κινητικών λειτουργιών ή εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών (Cummings J, 2014).

Συμπερασματικά η πιμαβανσερίνη αποτελεί μια υποσχόμενη νέα θεραπεία στην PDP, που βρίσκεται αυτή τη στιγμή στη φάση έγκρισης από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA).

4.5.3 Ονδανσετρόνη

Η ονδανσετρόνη είναι ένα αντιεμετικό φάρμακο που χορηγείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλείται σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία καθώς και για την πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου. Λόγω του μηχανισμού δράσης της που συνίσταται στον εκλεκτικό ανταγωνισμό των 5HT₃ υποδοχέων σεροτονίνης είχε δοκιμασθεί ως πιθανή θεραπεία για την σχιζοφρένεια χωρίς όμως να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της. Ωστόσο σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ψευδαισθήσεων και των παραληρητικών ιδεών σε ασθενείς με PDP, χωρίς να επιδεινώνει τις κινητικές εκδηλώσεις της νόσου. Σε δύο μονοκεντρικές κλινικές δοκιμές ανοικτής επισήμανσης (open label) που πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα 40 συνολικά ασθενών περιγράφεται βελτίωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων (Zoldan J, 1993;1996). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση ήταν περιορισμένες και περιελάμβαναν δυσκοιλιότητα (7 ασθενείς) και κεφαλαλγία (1 ασθενής). Τα παραπάνω ευρήματα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν και από άλλα ερευνητικά κέντρα (Eichhorn TE, 1996). Επιπλέον το υψηλό εμπορικό κόστος του συγκεκριμένου σκευάσματος έχει εμποδίσει την περαιτέρω μελέτη του σε ασθενείς με PD.

4.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΣΠΑΣΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ECT)

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) αποτελεί μια αποδεδειγμένα αποτελεσματική εναλλακτική βιολογική θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, της διπολικής μανίας, καθώς και της κατατονικής και της ανθεκτικής στην φαρμακευτική αγωγή, σχιζοφρένειας. Οι ερευνητικές εργασίες που αφορούν την εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς με PDP, περιορίζονται σε μελέτες περιστατικών (case reports). Παρά όμως την περιορισμένη ερευνητική τεκμηρίωση, περιγράφεται κλινικό όφελος στον έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων, ειδικά όταν συνυπάρχει κατάθλιψη ή στις περιπτώσεις εκείνες που η φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές (Factor SA, 1995; Hurwitz, 1988; Ozer F, 2005). Τα δεδομένα μίας μελέτης σε μικρό δείγμα ασθενών (N=5) με ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία PDP, περιγράφουν μία συνολική βελτίωση τόσο των ψυχωτικών εκδηλώσεων όσο και της κινητικότητας των συγκεκριμένων ασθενών, όπως προκύπτει από τις κλίμακες BPRS και Hoehn and Yahr Scale αντίστοιχα (Ueda S, 2010). Εξάλλου έχει ήδη περιγραφεί από παλαιότερες μελέτες η αποτελεσματικότητα της ECT στην υποχώρηση των κινητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PD (Andersen K, 1987). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την μελέτη 8 ασθενών με PDP, που δεν είχαν ανταποκριθεί στην θεραπεία με κουετιαπίνη (Usui C, 2011). Η εφαρμογή αμφοτερόπλευρης ECT σε αυτούς τους ασθενείς βελτίωσε τόσο την κινητική τους εικόνα (Hoehn & Yahr Scale $t=11.7$, $P<0.0001$) όσο και τα ψυχωτικά τους συμπτώματα στην κλίμακα SAPS ($t=7.2$, $P=0.002$). Οι ασθενείς αυτοί μετά την διενέργεια ECT, υπεβλήθησαν σε απεικόνιση μονήρους ποζιτρονίου (SPECT). Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της αιματικής ροής κυρίως στη δεξιά μέση μετωπιαία έλικα, εύρημα που πιθανά να σχετίζεται με την βελτίωση της κλινικής εικόνας. Ωστόσο επειδή η διενέργεια ECT απαιτεί ειδικές νοσηλευτικές δομές και καθώς στις παρενέργειες της μεθόδου περιλαμβάνονται η εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων και η σύγχυση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής της μόνο όταν οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές.

Κεφάλαιο 5. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση ψυχωτικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με PD, είναι μία συχνή και σοβαρή επιπλοκή που επιβαρύνει τον ασθενή και τους φροντιστές του. Κατά συνέπεια η θεραπευτική παρέμβαση στην ομάδα αυτών των ασθενών είναι αναγκαία. Δεν θα πρέπει να παραβλέπουμε το γεγονός ότι μέρος μόνο των ασθενών με PDP αναφέρει την ύπαρξη ψυχωτικών συμπτωμάτων, και ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ο έλεγχος της πιθανότητας εμφάνισης τους σε όλες τις φάσεις κλινικής αξιολόγησης της πορείας της νόσου.

Η αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων ξεκινά με τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων (πχ. Delirium) που εμπλέκονται στη διαφορική διάγνωση της PDP. Ακολούθως αξιολογείται η δυνατότητα μείωσης ή διακοπής των αντιπαρκινσονικών σκευασμάτων. Εάν η παρέμβαση αυτή δεν επιφέρει μείωση των ψυχωτικών εκδηλώσεων ή αν συσχετιστεί με επιδείνωση της κινητικότητας του ασθενούς, τότε η προσθήκη ενός άτυπου αντιψυχωτικού φαρμάκου ενδείκνυται ως θεραπευτική επιλογή.

Η θεραπεία με αντιψυχωτικά σκευάσματα παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς και δυσκολίες ως προς την κλινική εφαρμογή της, καθώς μπορεί να επιδεινώσει τα κινητικά συμπτώματα της νόσου. Η κλοζαπίνη είναι μέχρι στιγμής το μοναδικό φάρμακο που έχει λάβει ένδειξη για την αντιμετώπιση της PDP. Ένας σημαντικός αριθμός τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητά της. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η κλοζαπίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν, περιορίζουν σημαντικά την ευρεία χρήση της. Από την άλλη πλευρά η κουετιαπίνη (συγγενές μόριο της κλοζαπίνης) στηρίζει την αποτελεσματικότητά της σε μελέτες σύγκρισης, ενώ δεν έχει επιτύχει τεκμηρίωση σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με placebo κλινικές δοκιμές. Ωστόσο η ευκολία στον τρόπο χορήγησης και οι σχετικά περιορισμένοι κίνδυνοι εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, την καθιστούν φάρμακο πρώτης επιλογής στην θεραπεία της PDP. Τα υπόλοιπα άτυπα αντιψυχωτικά μέχρι στιγμής είτε έχουν βιβλιογραφικές μελέτες με αντικρουόμενα συμπεράσματα, είτε έχουν “μη-αποδεκτό” κίνδυνο επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων, καθιστώντας προβληματική τη χρήση τους. Εύλογα το ενδιαφέρον της έρευνας έχει μετατοπιστεί στην αναζήτηση σκευασμάτων με μη ντοπαμινεργική δράση που δρουν κυρίως εκλεκτικά σε

συγκεκριμένους σεροτονονεργικούς υποδοχείς (5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃). Η μιρταζαπίνη και η ονδανσετρόνη φαίνεται ότι ίσως έχουν θετική επίδραση στον έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε μικρό δείγμα ασθενών αλλά στερούνται τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με placebo κλινικών δοκιμών, με αποτέλεσμα να μην τεκμηριώνεται επαρκώς η αποτελεσματικότητά τους. Από την άλλη πλευρά η πιμαβανσερίνη αποτελεί μια νέα, υποσχόμενη θεραπεία που βρίσκεται σε διαδικασία έγκρισης από τον FDA, και ενδεχομένως σε αυτή τη δραστική ουσία να επικεντρωθεί η έρευνα στο προσεχές μέλλον. Τέλος η εναλλακτική εφαρμογή ηλεκτροσπασμοθεραπείας αν και περιορίζεται σε μελέτες μικρού αριθμού περιστατικών, δείχνει ότι έχει θεραπευτικό όφελος όταν οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχουν αποτύχει.

Αναφορικά με τους μεθοδολογικούς περιορισμούς των μελετών που αποτέλεσαν την βάση της παρούσας εργασίας θα ήταν σημαντικό να αναφέρουμε ορισμένες σημαντικές παρατηρήσεις. Κατ' αρχάς, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που ανασκοπήθηκαν στην εργασία, αφορούσαν συνήθως μικρό δείγμα ασθενών. Ενδεχομένως η πιθανότητα να συμμετάσχει ένας ασθενής σε μια μελέτη και τελικά να μην λαμβάνει την μελετώμενη δραστική ουσία (εφόσον βρεθεί στην ομάδα ελέγχου), να αποτρέπει την συμμετοχή του, ειδικά όταν υπάρχουν ενεργά παραγωγικά συμπτώματα (ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες) που επιβαρύνουν τον ασθενή και τους οικείους του. Σημαντική επίσης είναι η πιθανότητα οι ασθενείς να πάσχουν από άνοια στα πλαίσια της PD οπότε και να λαμβάνουν άλλα φάρμακα, πλην της αντιπαρκινσονικής αγωγής, που ενδεχομένως επηρεάζουν την πορεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Σε αρκετές δε περιπτώσεις, το υψηλό ποσοστό μη συνέχισης της μελέτης από ασθενείς της ομάδας ελέγχου (placebo drop outs) μείωσε την στατιστική εγκυρότητα των τελικών αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα, η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης στους ασθενείς με PDP παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες και περιορισμούς. Οι υφιστάμενες θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξατομικεύονται και να συνδυάζονται με συνεχή παρακολούθηση τους ασθενούς καθώς δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως (με εξαίρεση την κλοζαπίνη) η αποτελεσματικότητά τους. Οι προφανείς αρνητικές επιπτώσεις των ψυχωτικών εκδηλώσεων στην ήδη επιβαρυσμένη καθημερινότητα των ασθενών με PD, ενισχύουν την ανάγκη αναζήτησης νέων δραστικών ουσιών ή εναλλακτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα μπορούσαν να

αποδειχθούν ασφαλείς και αποτελεσματικές στον έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων, χωρίς να επηρεάζουν τις κινητικές τους λειτουργίες.

BIBΛIOΓPAΦIA

- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:528–36.
- Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol*. 1999; 56:595–601.
- Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, et al. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomena. *Acta Neurol Scand*. 1987; 76(3):191–199.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011; 26(13):2387–2395
- Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2010;67: 416–421.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318:121–134
- Celesia GG, Wanamaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst*. 1972 Sep; 33(9):577-83. PubMed PMID: 4649149.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH: Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 5(3), 235–245 (2006).
- Cheng EM, Tonn S, Swain-Eng R, et al. Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures: report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 75:2021–2027.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med*. 1969 Feb 13;280(7):337-45.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):533-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6.
- David A et al. Lishman's Organic Psychiatry. A Textbook in Neuropsychiatry. Wiley-Blackwell, 2009.
- Ecker D, Unrath A, Kassubek J, Sabolek M. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol*. 2009;9(1):23
- Eichhorn TE, Brunt E, Oertel WH. Ondansetron treatment of L-dopa-induced psychosis. *Neurology* 1996;47(6):1608–9.
- Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003;60: 1756–1761.
- Factor SA, Feustel PJ, Friedman, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003;60:1756–61.
- Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7 (3):304–7.
- Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, et al. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(12):2190–2195
- Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1–2):12–17.
- Fernandez HH, Friedman JH, Lansang MC, et al. Diabetes mellitus among parkinsonian patients treated chronically with clozapine. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10 (7):439–41.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18 (5):510–4.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Okun MS. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:104–115.

- Flann S, Shotbolt J, Kessel B, et al. Three cases of delusional parasitosis caused by dopamine agonists. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7): 740–742.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: A prospective population-based long-term study. *Neurology.* (2010a);75(14):1270–1276. **(a)**
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol.* (2010b); 67:996-1001 **(b)**
- French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet* 1999;353 (9169):2041–2.
- Friedman JH, Fernandez HH. The non-motor problems of Parkinson's disease. *Neurology* 2000;6:18–27 **(a)**
- Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mv Disord* 2000; 151:201–11. **(b)**
- Friedman JH. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(14):1969–1975.
- Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Feb;17(3):165–71
- Godschalx-Dekker JA, Siegers HP. Reduction of parkinsonism and psychosis with mirtazapine: a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2014 May;47(3):81-3. doi: 10.1055/s-0034-1367014. Epub 2014 Feb 6.
- Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* (1993);43(11): 2227–2229.
- Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B Stebbins GT. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(5):713–716.
- Goldman JG, Vaughan CL, Goetz CG. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Sep;12(13):2009-24.
- Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA.* 1971 Dec 27;218(13):1915-20. Review.
- Graff-Radford J, Ahlskog JE, Bower JH. Dopamine agonists and Othello's syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10): 680–682.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20: 190–199.
- Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 3):3–7.
- Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2013; 230: 463–476.
- Hurwitz TA, Calne DB, Waterman K. Treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease with electroconvulsive therapy. *Can J Neurol Sci.* 1988; 15 (1):32–4.
- Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:533–5
- Kiziltan G, Ozekmekçi S, Ertan S, Ertan T, Erginöz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease-. *J Neurol.* 2007; 254(4):448–452
- Klein C, Gordon J, Pollak L, et al. Clozapine in Parkinson's disease psychosis: 5-year follow-up review. *Clin Neuropharmacol* 2003;26 (1):8–11.
- Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov disord.* 2012;27(7):858–863.
- Leroi I, Pantula H, McDonald K, Harbishettar V. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsons Dis.* 2012; 2012:308097

- Lewis SJG, Shine JM, Duffy S, Halliday G, Naismith SL. -Anterior-cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(10):1262–1267
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(16):2785–2791
- Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, Friedman JH. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Mar;35(4):881-92. doi: 10.1038/npp.2009.176.
- Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006 Nov-Dec; 29(6):331-7.
- Morgante L, Colosimo C, Antonini A, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83:76–82.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004 Jul-Aug;27(4):153-6.
- Munholz RP, Espay AJ, Morgante F, et al. Long-duration Parkinson's disease: role of lateralization of motor features. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(1):77–80
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* 2001; 56(Suppl 5):S1–S88.
- Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20 (8):958–63.
- Ozer F, Meral H, Aydin B, et al. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT.* 2005 June;21(2):125–7.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340 (10):757–63.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 May; 75(5):689-95.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovich A, et al. The effect of quetiapine in Parkinson's disease (PD) psychotic patients: A double-blind labeled study of three months duration. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 10):S46
- Rana AQ, Siddiqui I, Zangeneh M, Fattah A, Awan N, Yousuf MS. Predicting- treatment-seeking for visual hallucinations among Parkinson's disease patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013; 67(7):509–516
- Reddy S, Factor SA, Molho ES, et al. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17 (4):676–81. [PubMed: 12210856]
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression,- and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(7):1073–1082.
- Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996; 53:1265–1268.
- Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psy-chotic drugs: a retrospective cohort study. *BMJ Neurol.* 2013; 13:145.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non- motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(S3): S42–S80.
- Stahl S. *Essential Psychopharmacology : The Prescribers Guide.* Cambridge University Press, 2009.
- Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improved visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report. *Psychogeriatrics.* 2013;13(2):103–107.

Ueda S, Koyama K, Okubo Y. Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease. *J ECT*. 2010; 26(2):111–115.

Usui C, Hatta K, Doi N, et al. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1704–1708.

Weintraub D, Burn D. Parkinson's Disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder. *Mov Disord*. 2011 May; 26(6): 1022-31. Doi:10.1002/mds.23664

Yoland Smith, Thomas Wichmann, Stewart A Factor, Mahlon R DeLong Parkinson's Disease Therapeutics: New Developments and Challenges Since the Introduction of Levodopa *Neuropsychopharmacology REVIEWS* (2012) 37, 213–246.

Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms- of 1453 patients with Parkinson's disease: Prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19:725–731.

Zhou MZ, Gan J, Wei YR, Ren XY, Chen W, Liu ZG. The association between non-motor symptoms in Parkinson's disease and age at onset. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(10):2103–2107.

Zoldan J, Friedberg G, Goldberg-Stern H, et al. Ondansetron for hallucinosis in advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1993;341 (8844):562–3.

Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, et al. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurology* 1995;45 (7):1305–8.