



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Άνοια της νόσου Parkinson.

Το πρότυπο της εξέλιξης της γνωστικής
έκπτωσης : κλινικο-απεικονιστική μελέτη.

ΜΑΡΙΑ Α. ΧΟΝΔΡΟΓΙΩΡΓΗ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Άνοια της νόσου Parkinson.

Το πρότυπο της εξέλιξης της γνωστικής
έκπτωσης : κλινικο-απεικονιστική μελέτη.

ΜΑΡΙΑ Α. ΧΟΝΔΡΟΓΙΩΡΓΗ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Χονδρογιώργη Μαρίας: 15-10-2010

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 708^α/8-3-2011

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

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

Μέλη

Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μαυρέας Βενετσάνος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 22-3-2011

«Άνοια της νόσου Πάρκινσον. Το πρότυπο της εξέλιξης της γνωστικής έκπτωσης: κλινικό-απεικονιστική μελέτη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 920^α/5-5-2020

Αργυροπούλου Μαρία	Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κονιτσιώτης Σπυρίδων	Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μαυρέας Βενετσάνος	ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρετούλη Ελένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροψυχολογίας Βρεφικής και Νηπιακής Ηλικίας του Τμήματος Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αστρακάς Λουκάς	Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντζάνη Ευαγγελία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ζήκου Αναστασία	Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 2-6-2020

Ιωάννινα 5-6-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άνα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



*Στους γονείς μου,
που μου έμαθαν να αγωνίζομαι,
και για όλα όσα μου έχουν προσφέρει*

*Στον Καθηγητή μου κo Κοιτιούτη,
με την ελπίδα να ακοδουθήσω τον δρόμο που μου έδειξε
με τις αρχές και τις αξίες που μου δίδαξε*

Ευχαριστίες

Στον Καθηγητή Νευρολογίας Κο Κονιτσιώτη Σπυρίδωνα στον οποίο οφείλω την ευγνωμοσύνη μου για τη συνεχή έμπνευση και κινητοποίηση κατά την πραγματοποίηση αυτής της διατριβής αλλά και πολύ πέραν αυτής, για τη γενναιοδωρία και τη στήριξή του σε κάθε δυσκολία. Νιώθω περήφανη που ξεκίνησα το ταξίδι μου στη Νευρολογία και την έρευνα υπό την καθοδήγησή του, και όσα διδάχθηκα από εκείνον σε επιστημονικό και ανθρώπινο επίπεδο θα με συνοδεύουν πάντα στην πορεία μου.

Στην Καθηγήτρια Ακτινολογίας Κα Αργυροπούλου Μαρία, την οποία ευχαριστώ θερμά για την ανεκτίμητη συνεισφορά της στον σχεδιασμό και τη διενέργεια του απεικονιστικού ελέγχου που αποτέλεσε βασικό κομμάτι της διατριβής, τη διάθεση πολύτιμου χώρου και χρόνου του εργαστηρίου Μαγνητικής Τομογραφίας, το διαρκές ενδιαφέρον της και τις συμβουλές της.

Στον Ομότιμο Καθηγητή Ψυχιατρικής Κο Μαυρέα Βενετσάνο για την εξαιρετική τιμή που μου έκανε να συμμετάσχει στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Στον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Κο Ασπρακά Λουκά για τις αμέτρητες ώρες που χρειάστηκε να διαθέσει και να με υπομείνει κατά την ανάλυση των απεικονιστικών δεδομένων.

Στην Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας Κα Ζήκου Αναστασία, η οποία με την ευγένεια που τη χαρακτηρίζει ήταν πάντα πρόθυμη για κάθε βοήθεια.

Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροψυχολογίας της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών Κα Αρετούλη Ελένη για την άριστη συνεργασία.

Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής Κα Ντζάνη Ευαγγελία για τη «φωλιά» που μου παραχώρησε στο Εργαστήριο Επιδημιολογίας όπου έλαβα πολύτιμες γνώσεις στατιστικής.

Στην Κα Κουτσούκη Σπυριδούλα για την ανιδιοτελή υποστήριξή της σε πολλά πρακτικά θέματα που χωρίς εκείνη θα αποτελούσαν εμπόδια.

Στη γραμματεία του Εργαστηρίου Ακτινολογίας και το προσωπικό του Τμήματος Μαγνητικής Τομογραφίας.

Ακόμη, ευχαριστώ τους ασθενείς που με υπομονή συμμετείχαν στις διαδικασίες της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ του γονείς μου για την αγάπη τους και για την κάθε μορφής στήριξή τους σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η νόσος Parkinson

1.1.1 Εισαγωγή.....	7
1.1.2 Νευροπαθολογία.....	8
1.1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Parkinson.....	15
1.1.4 Γενετικοί παράγοντες.....	17
1.1.5 Διάγνωση νόσου Parkinson.....	18
1.1.6 Κλινικοί υπότυποι.....	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Γνωστική έκπτωση και Άνοια

1.2.1 Ορισμός και διάγνωση της άνοιας.....	26
1.2.2 Ταξινόμηση.....	27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Γνωστική έκπτωση και άνοια στη νόσο Parkinson

1.3.1 Εισαγωγή.....	33
1.3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη άνοιας στη ΝΠ....	34
1.3.3 Πρότυπο γνωστικής διαταραχής.....	37
1.3.4 Νευροπαθολογία.....	40
1.3.5 Διαταραχές νευρομεταβιβαστικών συστημάτων.....	42
1.3.6 Διάγνωση ήπιας γνωστικής διαταραχής και άνοιας στη ΝΠ.....	47

1.3.7 Αντιμετώπιση.....	51
1.3.8 Απεικονιστικός έλεγχος.....	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μορφομετρία εγκεφάλου και απεικόνιση τανυστή διάχυσης

1.4.1 Μορφομετρία εγκεφάλου.....	57
1.4.2 Απεικόνιση τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging – DTI).....	62

II. ΣΤΟΧΟΙ..... 67

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1.1 Επιλογή κλίμακας νευροψυχολογικής αξιολόγησης.....	69
3.1.2 Μετάφραση και προσαρμογή στην ελληνική γλώσσα της κλίμακας Parkinson’s disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS).....	70
3.1.3 Δείγμα συμμετεχόντων.....	75
3.1.4 Στατιστική ανάλυση κλινικών δεδομένων.....	77
3.1.5 Απεικονιστικός έλεγχος.....	78
3.1.6 Ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων.....	79

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.2.1 Κλινικά και νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά.....	84
---	----

3.2.2 Αποτελέσματα μεθόδου μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων.....	87
3.2.3 Αποτελέσματα απεικόνισης τανυστή διάχυσης.....	99
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	110
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	123
V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	125
VI. SUMMARY.....	129
VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133
VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	159

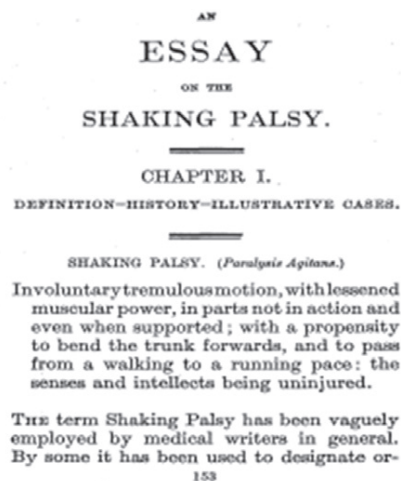
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η νόσος Parkinson

1.1.1 Εισαγωγή

Η πρώτη περιγραφή της νόσου ως “τρομώδης παράλυση” γίνεται το 1817 στην ανάλογη πραγματεία του James Parkinson (*Εικόνα 1*). Κατά τον James Parkinson η νόσος ορίζεται ως «Ακούσια, τρομώδης κίνηση με μειωμένη μυϊκή ισχύ σε μέλη που είναι αδρανή ακόμη και όταν υποστηρίζονται, με τάση κλίσης του κορμού προς τα εμπρός, και μετάβαση από βάδην σε τροχάδην, ενώ οι αισθήσεις και η διάνοια παραμένουν άθικτες»¹.

Εικόνα 1 Το εξώφυλλο και η πρώτη σελίδα της πραγματείας του James Parkinson



Περισσότερα από 50 έτη αργότερα ο Jean-Martin Charcot περιέγραψε πιο αναλυτικά το κλινικό εύρος της ασθένειας και καθόρισε δύο μορφές αυτής, την τρομώδη και την ακινητική/ δυσκαμπτική. Ο Charcot ήταν επίσης εκείνος που όρισε την ασθένεια ως “νόσο Parkinson” αντί της “τρομώδους παράλυσης” καθώς αναγνώρισε ότι οι πάσχοντες δεν παρουσιάζουν σημαντική μυϊκή αδυναμία και δεν εμφανίζουν απαραίτητα τρόμο². Το 1895 ο Édouard Brissaud³ προσδιόρισε την ανατομική θέση της παθολογίας της νόσου Parkinson στη μέλαινα ουσία μετά την περιγραφή ενός περιστατικού ημιπαρκινσονισμού σε έναν ασθενή με παρουσία φυματώματος στην ίδια περιοχή από τους Blocq & Marinesco⁴. Το 1919 ο Tretiakoff⁵ σε μελέτη αυτοψίας ασθενών με παρκινσονισμό παρατήρησε αποχρωματισμό, απώλεια νευρώνων και γλοίωση της μέλαινας ουσίας. Η πληρέστερη περιγραφή της κλινικής εξέλιξης της νόσου περιλαμβάνεται στη μελέτη των Hoehn & Yahr⁶, όπου και περιγράφεται η πρώτη και διαχρονική σταδιοποίηση της νόσου.

1.1.2 Νευροπαθολογία

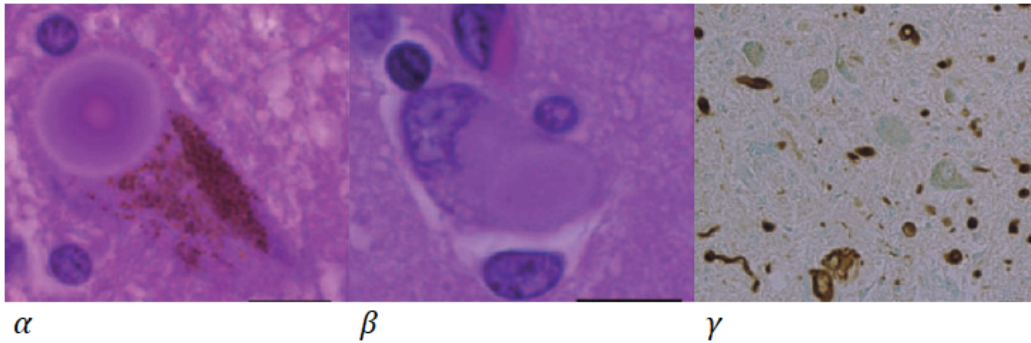
Η ΝΠ χαρακτηρίζεται από την προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας. Η απώλεια νευρώνων είναι πιο εκσεσημασμένη στο κοιλιοπλάγιο τρίτο της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (απώλεια της τάξεως του 60-70% κατά την κλινική έναρξη της νόσου), ενώ ακολουθούν το έσω

κοιλιακό και στη συνέχεια το ραχιαίο τρίτο αυτής. Το συγκεκριμένο πρότυπο εκφύλισης έχει ως αποτέλεσμα την εντοπισμένη μείωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, κυρίως στο ραχιαίο και διάμεσο τμήμα του κελύφους. Παράλληλα στη ΝΠ παρατηρείται εκλεκτική εκφύλιση και άλλων ομάδων νευρώνων στους οποίους συμπεριλαμβάνονται συγκεκριμένοι αμινεργικοί (κατεχολαμινικοί και σεροτονινεργικοί) πυρήνες του στελέχους, υποθαλαμικοί νευρώνες, ο χολινεργικός βασικός πυρήνας του Meynert και μικροί φλοιϊκοί νευρώνες κυρίως στην έλικα του προσαγωγίου και τον ενδορινικό φλοιό⁷.

Το 1912 ο Frederick Lewy εξετάζοντας εγκεφάλους ασθενών με ΝΠ, ανακάλυψε ανώμαλες εναποθέσεις πρωτεϊνών σε νευρικά κύτταρα στον βασικό πυρήνα του Meynert και στον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού⁸. Ακολούθως ο Tretiakoff⁵ παρατήρησε όμοια συσσωματώματα στη μέλαινα ουσία και τα ονόμασε «σωμάτια Lewy». Τα σωμάτια Lewy αφορούν κυτταροπλασματικά έγκλειστα, αποτελούμενα κυρίως από α-συνουκλείνη και συνιστούν το σήμα κατατεθέν της ΝΠ σε κυτταρικό επίπεδο. Φυσιολογικά η α-συνουκλείνη αποτελεί μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ικανότητα πρόσδεσης σε λιπίδια, η οποία βρίσκεται σε περίσσεια στις προσυναπτικές απολήξεις και συμμετέχει στον σχηματισμό και τη διακίνηση συναπτικών κυστιδίων. Στην περίπτωση της ΝΠ και άλλων συνουκλείνοπαθειών μονομερή α-συνουκλείνης σχηματίζουν αρχικά διαλυτά ή αδιάλυτα ολιγομερή

(πρωτοϊνίδια) και ακολούθως αδιάλυτα συσσωματώματα (ινίδια) τα οποία και ανευρίσκονται εντός των σωματίων Lewy. Έχουν περιγραφεί δύο τύποι σωματίων Lewy. Τα κλασσικά σωματάρια Lewy «στελεχιαίου τύπου» αποτελούν σφαιρικές ή επιμήκεις, ηωσινοφιλικές δομές με πυρήνα υαλίνης και μια ανοιχτόχρωμη άλω που παρουσιάζει ισχυρή ανοσοαντίδραση σε α- συνουκλεΐνη. Τα «φλοιϊκού τύπου» σωματάρια Lewy είναι επίσης ηωσινοφιλικά αλλά χαρακτηρίζονται από ασαφή όρια και φείδονται της προαναφερθήςας άλω ή και πυρήνα. Ανώμαλες εναποθέσεις α-συνουκλεΐνης ανευρίσκονται επίσης σε ατρακτοειδείς ή νηματοειδείς σχηματισμούς στους νευράξονες και τους δενδρίτες των προσβεβλημένων νευρώνων και περιγράφονται ως «νευρίτες Lewy»⁹⁻¹¹ (*Εικόνα 2*). Πέραν της α- συνουκλεΐνης περισσότερα από 70 μόρια έχουν ταυτοποιηθεί στα σωματάρια Lewy και αφορούν πρωτεΐνες που δεσμεύονται με την α-συνουκλεΐνη και τη συμφιλίνη-1, στοιχεία του συστήματος ουμπικιτίνης-πρωτεασώματος, πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη φωσφορυλίωση και τη μεταγωγή σήματος, πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και του κυταρικού κύκλου, πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος που μεταφέρονται μέσω παθητικής διάχυσης εντός των σωματίων Lewy, και άλλα¹².

Εικόνα 2 Σωματίδια και νευρίτες Lewy

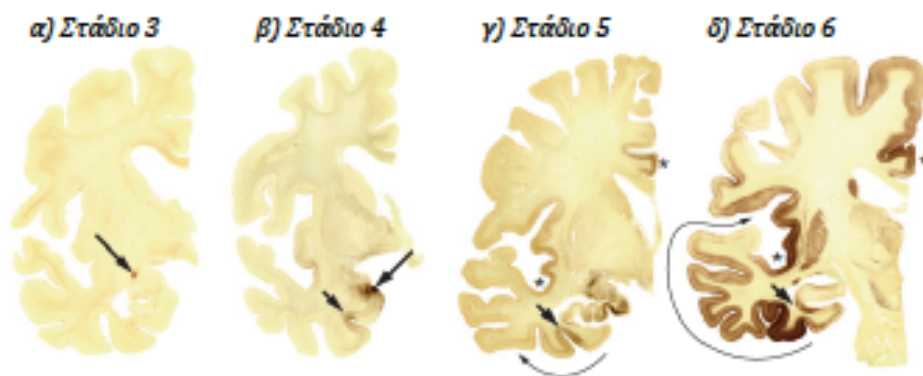


α) Τυπικό σωματίο Lewy, β) Σωματίο Lewy «φλοιϊκού τύπου», γ) Νευρίτες Lewy. Προσαρμογή εικόνας από Wakabayasi et al. 2007¹²

Τα σωματίδια Lewy στη ΝΠ εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο υποθαλάμος, ο βασικός πυρήνας του Meynert, η μέλαινα ουσία, ο υπομέλας τόπος, οι πυρήνες της ραφής, ο ραχιαίος πυρήνας του πνευμονογαστρικού, η αμυγδαλή και ο ενδιαμεσο-πλάγιος πυρήνας του νωτιαίου μυελού. Σωματίδια Lewy ανευρίσκονται επίσης στον εγκεφαλικό φλοιό αλλά και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα¹²⁻¹⁴. Το 2003 ο Heiko Braak πρότεινε μια σταδιοποίηση της νευροπαθολογίας της ΝΠ με βάση την αρχική εντόπιση και ακολούθως διασπορά των σωματίων και νευριτών Lewy¹⁵. Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση αυτή η παθολογία της νόσου άρχεται από τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στον προμήκη μυελό και τον οσφρητικό βολβό (Στάδιο 1), εξελίσσεται προσβάλλοντας τους πυρήνες της ραφής και τον υπομέλανα τόπο (Στάδιο

2) και ακολούθως τον μεσεγκέφαλο με κύρια εντόπιση τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας καθώς και την αμυγδαλή και τον βασικό πυρήνα του Meynert (Στάδιο 3). Στο Στάδιο 4 η παθολογία καταλαμβάνει τον θάλαμο και τον μεσοφλοιό, στο Στάδιο 5 τις συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού καθώς και τον προμετωπιαίο φλοιό και στο Στάδιο 6 το μεγαλύτερο τμήμα του νεοφλοιού (*Εικόνα 3*).

Εικόνα 3 Στάδια 3 έως 6 κατά Braak εξέλιξης των παθολογικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με σποραδική ΝΠ.



α) Στάδιο 3: παρουσία α-συνουκλεΐνης στον κεντρικό υποπυρήνα της αμυγδαλής (βέλος), β) Στάδιο 4: εντονότερη σήμανση της αμυγδαλής (μεγάλο βέλος) συνοδευόμενη από αρχόμενη προσβολή του πρόσθιου-έσω κροταφικού μεσοφλοιού (μικρό βέλος), γ) Στάδιο 5: ένα παχύ δίκτυο από νευρίτες Lewy καταλαμβάνει τις επιφανειακές στιβάδες του πρόσθιου-έσω κροταφικού μεσοφλοιού ενώ σωμάτια Lewy παρατηρούνται στις βαθύτερες στιβάδες (μικρό βέλος)- η παθολογία παρεισδύει στο νησαίο φλοιό και στο

φλοιό του προσαγωγίου (αστερίσκοι)- από το μεσοφλοιό η παθολογία επεκτείνεται προς τις συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού- η ανοσοσήμενση σταδιακά εξασθενεί προς τα δευτεροταγή και πρωτοταγή πεδία του κροταφικού νεοφλοιού (μεγάλο βέλος), δ) Στάδιο 6: περιοχές του μεσοφλοιού στη νήσο του Reil, την έλικα του προσαγωγίου (αστερίσκοι) και τον κροταφικό λοβό (μικρό βέλος) συνεχίζουν να παρουσιάζουν ισχυρή ανοσοσήμενση - η συγκέντρωση της α-συνουκλεΐνης στο φλοιό αυξάνεται – η παθολογία επεκτείνεται έως και τα πρωτοταγή πεδία του νεοφλοιού όπως καταδεικνύεται εδώ με την ήπια προσβολή του πρωτοταγούς ακουστικού φλοιού στην έλικα του Heschl (μεγάλο βέλος). Προσαρμογή εικόνας από Braak, et al. 2006¹⁶

Η ανωτέρω σταδιοποίηση έχει υποστηριχθεί από αρκετές μελέτες και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την εξέλιξη της νευροπαθολογίας στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΝΠ, με εξαίρεση ειδικές γενετικές μορφές της νόσου που δεν σχετίζονται άμεσα με τον σχηματισμό σωματίων Lewy^{17,18}. Παράλληλα η πρόταση του Braak για το πρότυπο εξάπλωσης των σωματίων Lewy κατά συνέχεια των εμπλεκόμενων δομών πυροδότησε τη επαναξιολόγηση της ΝΠ υπό το πρίσμα πιθανής prion διαταραχής. Παρ'ότι η α-συνουκλεΐνη στερείται της τυπικής λοιμώδους ιδιότητας που χαρακτηρίζει τις prion πρωτεΐνες, μια σειρά μελετών έχουν αποδείξει ικανοποιητικά σε in vitro και in vivo επίπεδο

τον ισχυρό της ρόλο στη μεταφορά της παθολογίας μεταξύ διαδοχικών νευρώνων με μηχανισμούς που προσομοιάζουν τη διάδοση prion-ασθενειών¹⁹⁻²².

Ο ρόλος των σωματίων Lewy στη διαδικασία της νευροεκφύλισης έχει επίσης υπάρξει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Η παρουσία τους στη μέλαινα ουσία και άλλες θέσεις που υφίστανται εκφύλιση στη ΝΠ δημιούργησε την ισχυρή πεποίθηση ότι συνδέονται άμεσα με την απώλεια των νευρώνων στους οποίους σχηματίζονται. Ωστόσο μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν ότι ο κυτταρικός θάνατος μπορεί να προηγείται του σχηματισμού σωματίων Lewy²³ καθώς και ότι η πλειονότητα των κυττάρων που υφίστανται απόπτωση δεν περιέχουν σωματία Lewy²⁴. Επιπλέον η μελέτη των Parkkinen et al.²⁵ απέτυχε να αποδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανομής και της πυκνότητας των σωματίων Lewy στη μέλαινα ουσία με το βαθμό νευροεκφύλισης. Με βάση τα ανωτέρω υποστηρίζεται πια από αρκετούς ερευνητές η άποψη ότι ο σχηματισμός σωματίων Lewy δεν αποτελεί πρωτογενή αιτία κυτταρικού θανάτου αλλά αντιθέτως έναν μηχανισμό αυτοπροστασίας του κυττάρου μέσω απομόνωσης των τοξικών μορφών α-συνουκλεΐνης^{19,26}. Σε συνέχεια της θεωρίας αυτής οι διαδικασίες κυτταρικού θανάτου επάγονται κυρίως από την α-συνουκλεΐνη στη μορφή των πρωτοϊνιδίων αλλά και από την πρόσληψη της από τη

μικρογλοία με την επακόλουθη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και προ-αποπτωτικών παραγόντων¹⁹.

1.1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Parkinson

Η ΝΠ χαρακτηρίζεται από τέσσερα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά: τη βραδυκινησία, τον τρόμο ηρεμίας, τη δυσκαμψία και την αστάθεια στην ορθοστάτηση και τη βάδιση²⁷. Η βραδυκινησία αποτελεί πυρηνικό σύμπτωμα όλων των διαταραχών των βασικών γαγγλίων και εμπερικλείει τη δυσχέρεια στον προγραμματισμό, την έναρξη και την εκτέλεση των κινήσεων, καθώς και τη διενέργεια διαδοχικών και ταυτόχρονων κινήσεων. Άλλες εκδηλώσεις της βραδυκινησίας αποτελούν η απώλεια αυθόρμητων κινήσεων, η μονότονη και υποφωνική δυσαρθρία, η απώλεια της εκφραστικότητας του προσώπου (υπομιμία), η έκκριση σιέλου λόγω διαταραγμένης κατάποσης, ο μειωμένος βλεφαρισμός και η μειωμένη αιώρηση των άνω άκρων κατά τη βάδιση²⁸. Ο τρόμος ηρεμίας στη ΝΠ ξεκινάει τυπικά ετερόπλευρα, έχει συχνότητα 4-6 Hz και αφορά κυρίως τα άνω άκρα ενώ μπορεί να συμμετέχουν τα κάτω άκρα, τα χείλη και η κάτω γνάθος. Ο παρκινσονικός τρόμος χαρακτηριστικά εξαφανίζεται με την κίνηση και τον ύπνο. Συχνά συνυπάρχει τρόμος θέσεως ο οποίος διαφοροδιαγιγνώσκεται από τον ιδιοπαθή τρόπο με βάση την καθυστερημένη του εμφάνιση όταν τα άνω άκρα τεθούν σε προτεταμένη

θέση, αλλά και από τη συχνότητά του που είναι όμοια με αυτή του τυπικού παρκινσονικού τρόμου²⁹. Η δυσκαμψία χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση των μυών στην προσπάθεια παθητικής κίνησης του άκρου. Αφορά ολόκληρο το εύρος της κίνησης και συνοδεύεται από το σημείο του «οδοντωτού τροχού». Επίσης ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τις παραμορφωτικές θέσεις που εμφανίζονται σε παρκινσονικούς ασθενείς όπως η ραβδωτή χείρα και η πρόσθια θέση της κεφαλής και του κορμού και συχνά είναι επώδυνη. Η αστάθεια στην ορθοστάτηση συνιστά αποτέλεσμα της διαταραχής των αντανακλαστικών θέσης. Σε αντίθεση με άλλα παρκινσονικά σύνδρομα η αστάθεια δεν αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα στη ΝΠ.

Πέραν των κινητικών συμπτωμάτων η ΝΠ συνοδεύεται από μια πλειάδα μη-κινητικών συμπτωμάτων. Το φάσμα της συμπτωματολογίας περιλαμβάνει νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (γνωστική έκπτωση και άνοια, οπτικές ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, οργανικό ψυχοσύνδρομο, απάθεια, κατάθλιψη και διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων σχετιζόμενη με τη ντοπαμινεργική θεραπεία), διαταραχές του ύπνου (διαταραχή ύπνου REM, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, επεισόδια ναρκοληψίας, αϋπνία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων κατά τον ύπνο), αίσθημα κόπωσης, αισθητικά συμπτώματα (υποσμία, διαταραχές όρασης και άλγη), διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ορθοστατική υπόταση, έντονη

εφίδρωση, συχνουρία), γαστρεντερικές διαταραχές (δυσκοιλιότητα, ναυτία, δυσφαγία) καθώς και απώλεια βάρους³⁰. Συγκεκριμένα συμπτώματα όπως η υποσμία, η διαταραχή του ύπνου REM και η δυσκοιλιότητα συνηθέστερα προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων κατά ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, γεγονός που αντανακλά τα στάδια της εξέλιξης παθολογίας της νόσου κατά τον Braak όπως περιγράφηκαν παραπάνω.

1.1.4 Γενετικοί παράγοντες

Παρ'ότι η ΝΠ εμφανίζεται κυρίως σποραδικά, μια σειρά γονιδιακών μεταλλάξεων έχουν ταυτοποιηθεί και σχετίζονται με πρόιμη έναρξη νόσου και άλλα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά. Τα κυριότερα γονίδια που έχουν συσχετισθεί με τη ΝΠ είναι τα ακόλουθα^{31,32}:

- ❖ Γονίδια με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα
 - LRRK2 (PARK8)
 - SNCA (PARK1/PARK4)
 - VPS35 (PARK17)
 - GCH1
 - ATXN2
- ❖ Γονίδια με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
 - Parkin (PARK2)

- DJ1 (PARK7)
- PINK1 (PARK6)
- ATPase (P-type) 13A2 (ATP13A2) (PARK9)
- F-box protein 7 (FBXO7) (PARK15)
- Phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent) (PLA2G6) (PARK14) and pantothenate kinase (PANK2)
- ❖ Φυλοσύνδετα γονίδια
- RAB39B

Πέραν των ανωτέρω γονιδίων ιδιαίτερα σημαντική είναι η συσχέτιση της ΝΠ με την παρουσία μεταλλάξεων της γλυκοσεροβροσιδάσης (GBA), του γονιδίου που ευθύνεται για τη νόσο Gaucher και μεταβιβάζεται με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα³².

1.1.5 Διάγνωση νόσου Parkinson

Η διάγνωση της ΝΠ τίθεται κλινικά με βάση την παρουσία των πρωτευόντων κινητικών συμπτωμάτων και την απουσία σημείων αποκλεισμού. Η σαφής και παρατεταμένη ανταπόκριση στη λεβοντόπα διαχωρίζει επίσης τη ΝΠ από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα. Μεταξύ των διαφόρων κλινικών κριτηρίων που έχουν προταθεί τα ευρύτερα

χρησιμοποιούμενα έχουν αποτελέσει αυτά της UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank³³ όπως παρατίθενται παρακάτω:

Βήμα 1: Διάγνωση παρκινσονισμού.

Βραδυκινησία (επιβράδυνση έναρξης της εκούσιας κινητικότητας με προοδευτική ελάττωση της ταχύτητας και του εύρους των επαναλαμβανόμενων κινήσεων)

Και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

1. Μυϊκή δυσκαμψία
2. 4-6 Hz τρόμος ηρεμίας
3. Διαταραχή της στάσεως και της ισορροπίας του σώματος που δεν οφείλεται σε πρωτοπαθή οπτική, αιθουσαία ή παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία ή δυσλειτουργία της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας.

Βήμα 2: Χαρακτηριστικά που τείνουν να αποκλείσουν τη νόσο του Parkinson ως την αιτία του παρκινσονισμού.

- Ιστορικό επανειλημμένων εγκεφαλικών επεισοδίων με ανά βήματα εξέλιξη παρκινσονικών συμπτωμάτων
- Ιστορικό επανειλημμένης κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης
- Ιστορικό εγκεφαλίτιδας
- Νευροληπτική αγωγή κατά την έναρξη των συμπτωμάτων
- > 1 προσβεβλημένοι συγγενείς

- Παρατεινόμενη ύφεση
- Αυστηρά μονόπλευροι χαρακτήρες μετά 3 έτη
- Υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος
- Παρεγκεφαλιδικά σημεία
- Πρώιμη μεγάλου βαθμού διαταραχή του αυτόνομου συστήματος
- Πρώιμη μεγάλου βαθμού άνοια με διαταραχές της μνήμης, της γλώσσας και της πράξης
- Σημείο Babinski
- Παρουσία εγκεφαλικού όγκου ή επικοινωνούντος υδροκεφάλου στην υπολογιστική τομογραφία
- Μη ανταπόκριση σε μεγάλες δόσεις λεβοντόπα (αφού αποκλεισθεί δυσαπορρόφηση)
- Έκθεση σε MPTP

Βήμα 3: Χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τη διάγνωση της νόσου του Parkinson (τρία ή περισσότερα απαιτούνται για τη διάγνωση βέβαιας νόσου του Parkinson).

- Μονόπλευρη έναρξη
- Τρόμος ηρεμίας
- Εξελισσόμενη διαταραχή
- Εμμένουσα ασυμμετρία με μεγαλύτερη προσβολή της πλευράς έναρξης

- Άριστη (70-100 %) ανταπόκριση στη λεβοντόπα
- Έντονη χορεία επαγόμενη από τη λεβοντόπα
- Ανταπόκριση στη levodopa για $> / = 5$ έτη
- Κλινική πορεία $> / = 10$ ετών

Το 2015 η Movement Disorders Society δημοσίευσε αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση της ΝΠ³⁴. Σύμφωνα με αυτά, μετά τη διάγνωση του παρκινσονισμού (παρουσία βραδυκινησίας και τρόμου ή δυσκαμψίας) και τον έλεγχο απόλυτων κριτηρίων αποκλεισμού, η διάγνωση της ΝΠ τίθεται σε δύο επίπεδα βεβαιότητας ως **«Κλινικά καθορισμένη»** ή **«Πιθανή»** με βάση τον αριθμό των υποστηρικτικών κριτηρίων που πληρούνται, αλλά και την απουσία ή παρουσία ενδείξεων κινδύνου (red flags) που εγείρουν την πιθανότητα εναλλακτικής διάγνωσης και τον αριθμό αυτών. Στα υποστηρικτικά κριτήρια περιλαμβάνονται η ανταπόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία, η παρουσία υπερκινησιών επαγόμενες από τη λεβοντόπα, η παρουσία τρόμου ηρεμίας αλλά και η απώλεια της όσφρησης ή η συμπαθητική απονεύρωση σε έλεγχο της καρδιάς με σπινθηρογράφημα με MIBG. Μεταξύ των απόλυτων σημείων αποκλεισμού συγκριτικά με τα κριτήρια της UKPDS Brain Bank αναφέρονται επιπλέον η εκλεκτική επιβράδυνση των σακκαδικών κινήσεων (πέραν της υπερπυρηνικής παράλυσης) στην προς τα κάτω κάθετη βλεμματική κίνηση, η φυσιολογική λειτουργική

νευροαπεικόνιση του προσυναπτικού ντοπαμινεργικού συστήματος, η σαφής απώλεια φλοιϊκής αισθητικότητας ή η παρουσία ιδεοκινητικής απραξίας είτε προιούσας αφασίας, η παρουσία παρκινσονικών σημείων αυστηρά στα κάτω άκρα για περισσότερο από 3 έτη ενώ δεν συμπεριλαμβάνονται άλλα προηγούμενα κριτήρια όπως η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού. Ορισμένες από τις ενδείξεις κινδύνου αποτελούν η ταχεία επιδείνωση, η προμηκική δυσλειτουργία ή οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τα πρώτα 5 έτη της νόσου, η παρουσία επαναλαμβανόμενων πτώσεων κατά τα πρώτα 3 έτη της νόσου, ο εισπνευστικός συριγμός και αμφοτερόπλευρος συμμετρικός παρκινσονισμός.

1.1.6 Κλινικοί υπότυποι

Η σημαντική ετερογένεια των κλινικών χαρακτηριστικών καθώς και της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών δημιούργησε την ανάγκη οριοθέτησης κλινικών υποτύπων. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση είναι αυτή που περιγράφηκε από τη μελέτη των Jankovic και συνεργατών³⁵. Σύμφωνα με την ανωτέρω μελέτη, οι ασθενείς δύναται να ταξινομηθούν σε αυτούς με επικρατούντα τον τρέμο (tremor dominant-**TD**) και σε αυτούς με διαταραχές στάσης (αστάθεια) και δυσχέρεια βάδισης (postural instability

and gait disorder – **PIGD**). Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών ωστόσο παρουσιάζει μεικτά χαρακτηριστικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο υπότυπος προσδιορίζεται ως «ακαθόριστος». Ο υπότυπος PIGD έχει συσχετισθεί με ταχύτερη επιδείνωση της κινητικής και γνωστικής κατάστασης σε σχέση με μια σχετικά καλοηθέστερη πορεία της νόσου σε ασθενείς με TD υπότυπο^{35,36}. Οι διαφορετικοί κλινικοί υπότυποι έχει επίσης υποστηριχθεί από μια σειρά μελετών ότι διαφέρουν ως προς τα παθολογοανατομικά και βιοχημικά τους χαρακτηριστικά. Ενδεικτικά, μελέτη με εξέταση με FP-CIT SPECT³⁷ απέδειξε μια διαμόρφωση «δίκην φτερού αετού» του ραβδωτού σε ασθενείς με TD υπότυπο, κατ'αντιστοιχία μεγαλύτερης ντοπαμινεργικής απώλειας στον κερκοφόρο πυρήνα και το έξω τμήμα του κελύφους, ενώ αντίθετα σε ασθενείς με υπότυπο PIGD παρατηρήθηκε μια ωειδής απεικόνιση του ραβδωτού σχετιζόμενη με μεγαλύτερη ντοπαμινεργική απώλεια στο ραχιαίο κέλυφος. Υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης στην ωχρά σφαίρα και το ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με TD υπότυπο έχουν επίσης περιγραφεί σε μελέτη ιστολογικών παρασκευασμάτων³⁸. Τέλος, σε επίπεδο βιοδεικτών, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες έχουν ανευρεθεί χαμηλότερα επίπεδα β-αμυλοειδούς 1-42 και P-tau₁₈₁ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς με PIGD υπότυπο, αλλά όχι σε ασθενείς με TD ή ακαθόριστο υπότυπο³⁹.

Μια επιπλέον εμπειρική ταξινόμηση αφορά το διαχωρισμό της νόσου ως νεανικής έναρξης (Young onset PD - **YOPD**) και όψιμης

έναρξης (Late onset PD - **LOPD**). Ασθενείς με ειδικές γενετικές μορφές της νόσου, όπως σε περιπτώσεις μεταλλάξεων στα γονίδια **PARK2**, **PINK1** και **DJ1** αποτελούν ενδεικτικές περιπτώσεις **YOPD** υποτύπου ⁴⁰. Το 2014 οι Thenganatt & Jankovic ⁴¹ πρότειναν τον συσχετισμό των υποτύπων **PIGD-LOPD** και **TD-YOPD**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Γνωστική έκπτωση και Άνοια



Μνημοσύνη: κόρη του Ουρανού και της Γαίας,

η Μητέρα των Μουσών

1.2.1 Ορισμός και διάγνωση της άνοιας

Η άνοια αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία κατά την οποία ειδικοί μοριακοί μηχανισμοί διαταράσσουν ποικιλοτρόπως τις λειτουργίες των νευρικών κυττάρων οδηγώντας σε απώλεια των συνάψεων τους, κυτταρικό θάνατο, γλοίωση και φλεγμονώδεις διαδικασίες με τελικό αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των δικτύων που ορίζουν τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες⁴².

Η διάγνωση της άνοιας ως κλινικού συνδρόμου απαιτεί την παρουσία γνωστικών ελλειμμάτων ή και διαταραχών συμπεριφοράς που προκαλούν σαφή έκπτωση της πρότερης λειτουργικότητας του ατόμου σε καθημερινές δραστηριότητες. Η αντικειμενική τεκμηρίωση της άνοιας όπως προκύπτει από τη διενέργεια νευροψυχολογικού ελέγχου προϋποθέτει έκπτωση σε τουλάχιστον δύο εκ των κάτωθι γνωσιακών πεδίων⁴³:

- Διαταραχή στην πρόσληψη και ανάκληση νέας πληροφορίας
- Διαταραχή της κριτικής ικανότητας και εκτέλεσης σύνθετου νοητικού έργου (πχ λήψη αποφάσεων, διευθέτηση διαδοχικών ή σύνθετων δραστηριοτήτων)
- Διαταραχή της οπτικοχωρικής αντίληψης
- Διαταραχή του λόγου (ομιλία, ανάγνωση, γραφή)
- Μεταβολή στην προσωπικότητα ή τη συμπεριφορά (πχ απάθεια, απώλεια κινήτρων, κοινωνική απόσυρση, ψυχοκινητική ανησυχία,

απώλεια ενσυναίσθησης, καταναγκαστική ή παρορμητική συμπεριφορά, κοινωνικά μη αποδεκτή συμπεριφορά)

1.2.2 Ταξινόμηση

Οι διάφορες μορφές της άνοιας ταξινομούνται με βάση τα κλινικά και τα παθοφυσιολογικά τους χαρακτηριστικά. Κατά τα τελευταία έτη ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προσελκύσει επίσης η μελέτη της ήπιας γνωστικής διαταραχής η οποία συνιστά την κατάσταση επιδείνωσης των γνωστικών λειτουργιών χωρίς να πληρούνται ωστόσο τα κριτήρια της άνοιας.

Παρακάτω παρατίθεται μια σύντομη περιγραφή των κυριότερων τύπων άνοιας αλλά και της ήπιας γνωστικής διαταραχής.

❖ *Νόσος Alzheimer*

Η νόσος Alzheimer αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας, αλλά και τη συχνότερη νευροεκφυλιστική διαταραχή. Παθοφυσιολογικά συνιστά μια διπλή πρωτεϊνοπάθεια καθώς χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση εξωκυττάρων συσσωματωμάτων $A\beta_{42}$ και σε μικρότερο βαθμό $A\beta_{40}$ ινιδίων που σχηματίζουν πλάκες αμυλοειδούς, καθώς και ενδοκυττάρων συσσωματωμάτων υπερ-φωσφορυλιωμένης Tau (P-tau) πρωτεΐνης με τη μορφή νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων⁴⁴. Η κλινική διάγνωση της νόσου βασίζεται στην εμφάνιση ενός κατά βάση αμνησικού συνδρόμου που εξελίσσεται σταδιακά σε σφαιρική γνωστική έκπτωση. Βιοδείκτες που

έχουν επιδείξει σημαντική διαγνωστική αξία στην νόσο Alzheimer και εντάσσονται σε νεότερα κριτήρια αποτελούν: η αυξημένη συγκέντρωση tau και P-tau καθώς και ο μειωμένος λόγος $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού σε MRI εγκεφάλου και ο υπομεταβολισμός κροταφο-βρεγματικά και στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου σε εξέταση με FDG-PET⁴⁵.

❖ *Μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal dementia- FTD)*

Η μετωποκροταφική άνοια αποτελεί μια ετερογενή διαταραχή με διακριτούς κλινικούς φαινοτύπους σχετιζόμενους με ιδιαίτερες νευροπαθολογικές οντότητες. Ο όρος «μετωποκροταφική άνοια» αφορά κλινικά σύνδρομα που περιλαμβάνουν διαταραχές της συμπεριφοράς, της γλωσσικής λειτουργίας, του εκτελεστικού ελέγχου και πιθανώς κινητικά συμπτώματα. Βασικές κλινικές μορφές συνιστούν η συμπεριφορικού τύπου μετωποκροταφική άνοια και η πρωτοπαθώς προϊούσα αφασία που περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω. Στο φάσμα των διαταραχών μετωποκροταφικού τύπου εντάσσονται επίσης η μετωποκροταφική άνοια σε συνδυασμό με νόσο κινητικού νευρώνα (FTD-MND), το σύνδρομο της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης (PSP-S) και το φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS).

Συμπεριφορικού τύπου μετωποκροταφική άνοια (bvFTD)

Ο συγκεκριμένος υπότυπος άνοιας χαρακτηρίζεται από προοδευτική μεταβολή της προσωπικότητας, της κοινωνικής συμπεριφοράς και των γνωστικών λειτουργιών. Στα κριτήρια της νόσου εντάσσονται η πρόωμη άρση αναστολών, η απάθεια-απόσυρση, η απώλεια της ενσυναίσθησης, η στερεοτυπική ή παρορμητική συμπεριφορά, η μεταβολή των διαιτητικών προτιμήσεων και η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών με σχετική διατήρηση της μνήμης και της οπτικο-χωρικής αντίληψης. Η διάγνωση απαιτεί επίσης την παρουσία μετωπιαίας ή/και πρόσθιας κροταφικής ατροφίας ή υποαιμάτωσης στις αντίστοιχες περιοχές σε λειτουργική απεικόνιση με PET/SPECT⁴⁶.

Πρωτοπαθώς προϊούσα αφασία (Primary progressive aphasia - PPA)

Η βασική διάγνωση του συνδρόμου της PPA στηρίζεται στην αντικειμενική διαταραχή της γλωσσικής λειτουργίας με διατήρηση των υπόλοιπων γνωστικών πεδίων κατά την έναρξη της νόσου. Στα πιο πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια αναγνωρίζονται οι ακόλουθες τρεις μορφές:

- *Προϊούσα μη ρέουσα αφασία (Progressive nonfluent aphasia - PFNA)*

Ορίζεται από την παρουσία μη ρέοντα λόγου, ο οποίος καθίσταται κοπιώδης και διακοπτόμενος με παρουσία αγραμματισμού.

Απεικονιστικά επικρατεί η ατροφία ή ο υπομεταβολισμός σε SPECT/PET αριστερά οπίσθια μετωπιαία ή/και στη νήσο του Reil.

- *Σημασιολογική άνοια (Semantic dementia - SD)*

Κυριαρχεί η διαταραχή στην κατανόηση των λέξεων, αντικειμένων και προσώπων. Στους ασθενείς αυτούς ο λόγος είναι ρέων, η ικανότητα κατονομασίας είναι ελλειμματική, ενώ διατηρείται η ικανότητα επανάληψης. Η ατροφία αφορά κατά κύριο λόγο τους πρόσθιους κροταφικούς λοβούς.

- *Λογοπενική προϊούσα αφασία (Logopenic progressive aphasia-LPA)*

Χαρακτηρίζεται από τη δυσχέρεια στην εύρεση λέξεων στον αυθόρμητο λόγο και στην κατονομασία. Συνυπάρχει ελλειμματική ικανότητα επανάληψης φράσεων και προτάσεων λόγω διαταραχής της βραχύχρονης φωνολογικής μνήμης. Ο λόγος είναι αργός, με συχνές πάυσεις και φωνολογικές παραφασίες. Ατροφία εντοπίζεται κυρίως γύρω από τη σχισμή του Sylvius ή στον βρεγματικό λοβό⁴⁷.

❖ Άνοια με σωμάτια Lewy

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία άνοιας σε συνδυασμό με διακυμάνσεις των νοητικών λειτουργιών (κυρίως της προσοχής και της

εγρήγορσης), ή/και καλά οργανωμένες οπτικές ψευδαισθήσεις ή/και ένα ή περισσότερα στοιχεία παρκινσονισμού. Σε πρόσφατα κριτήρια⁴⁸ η παρουσία διαταραχής της συμπεριφοράς τύπου REM έχει ενταχθεί επίσης στα πυρηνικά κριτήρια της νόσου. Στα ίδια κριτήρια περιγράφονται υποστηρικτικοί της διάγνωσης βιοδείκτες όπως η σχετική διατήρηση των έσω κροταφικών λοβών, το παθολογικό σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων (DAT-SCAN) αλλά και μυοκαρδίου (MIBG) καθώς και οι οπίσθιες βραδυαρρυθμίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

❖ Αγγειακή άνοια

Αφορά την εκδήλωση άνοιας σε ασθενείς με ισχαιμική ή σπανιότερα αιμορραγική νόσο του εγκεφάλου. Η αγγειακή νόσος μπορεί να αφορά μικρά ή μεγάλα αγγεία, ενώ ανάλογα με την κατανομή των βλαβών η άνοια χαρακτηρίζεται ως φλοιώδης, υποφλοιώδης ή στρατηγικού εμφράκτου⁴⁹. Η πιθανή διάγνωση της αμιγούς αγγειακής άνοιας προϋποθέτει τη χρονική συσχέτιση αλλά και τη συσχέτιση της βαρύτητας των κλινικο-απεικονιστικών ευρημάτων καθώς και την απουσία ενδείξεων άλλης νευροεκφυλιστικής διαταραχής⁵⁰. Συχνότατα ωστόσο η αγγειακή άνοια απαντάται σε μικτές μορφές σε συνδυασμό με νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

❖ Ήπια γνωστική διαταραχή

Αποτελεί την κατάσταση κατά την οποία τα άτομα εμφανίζουν νοητική έκπτωση χωρίς ή με ελάχιστη διαταραχή της λειτουργικότητας σε καθημερινές δραστηριότητες. Η διάγνωση βασίζεται στην πιστοποίηση της μεταβολής της νοητικής λειτουργίας του ατόμου σε σχέση με την πρότερη κατάσταση, τη μειωμένη επίδοση (περαιτέρω από την αναμενόμενη για την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο) σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς, με διατήρηση της αυτονομίας και της καθημερινής λειτουργικότητας, παρά την πιθανή ύπαρξη ήπιας δυσχέρειας σε σύνθετες δραστηριότητες. Η ήπια γνωστική διαταραχή δύναται να αφορά πρόδρομη κατάσταση της νόσου Alzheimer ή λιγότερο συχνά άλλης μορφής άνοιας, ή να οφείλεται σε άλλες – πιθανά αναστρέψιμες- αιτίες όπως συστηματικά, αγγειακά ή ψυχιατρικά νοσήματα, μεταβολικά αίτια ή τραύμα. Σε σημαντικό ποσοστό η ήπια γνωστική διαταραχή συνιστά μια κατάσταση χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή στην πορεία του χρόνου⁵¹. Η ταξινόμηση της ήπιας γνωστικής διαταραχής ανάλογα με την ύπαρξη διαταραχής της μνήμης (αμνησική) ή όχι και ακολούθως ανάλογα με την ύπαρξη διαταραχής σε μεμονωμένες ή πολλαπλές νοητικές λειτουργίες, συνεισφέρει στην πρόγνωση και τη διαχείριση της κατάστασης⁵².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Γνωστική έκπτωση και άνοια στη νόσο

Parkinson

“...contrary to published reports, most patients with parkinsonism who exhibit dementia do not have Alzheimer’s disease...Some pathogenetic mechanism must be sought to account for this increasingly common cause of cognitive decline in the sufferers of Parkinson’s disease.”

Ball, 1984⁵³

1.3.1 Εισαγωγή

Η συνύπαρξη γνωστικής διαταραχής στη νόσο Πάρκινσον (ΝΠ) δεν αναφέρεται στην πρώτη περιγραφή της νόσου από τον James Parkinson¹. Περισσότερο από έναν αιώνα αργότερα, ο Ball μελετώντας παθολογοανατομικά ευρήματα, υποστηρίζει ότι η άνοια που εμφανίζουν πολλοί ασθενείς με ΝΠ δεν οφείλεται σε νόσο Alzheimer αλλά σε κάποιο διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό⁵³. Εκτιμάται ότι τουλάχιστον 30% των ασθενών με ΝΠ πάσχει από άνοια⁵⁴, ενώ το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 80% μεταξύ ασθενών με διάρκεια νόσου πάνω από 20 έτη⁵⁵. Η μέση διάρκεια από την έναρξη της ΝΠ έως την ανάπτυξη άνοιας θεωρείται ότι είναι περίπου 10 έτη^{56,57}. Ωστόσο δεν είναι σπάνια η εκδήλωση σοβαρής νοητικής διαταραχής σε ασθενείς με σχετικά πρόσφατη διάγνωση της

νόσου, ενώ σε ένα μέρος των ασθενών οι γνωσιακές λειτουργίες δεν διαταράσσονται σημαντικά ακόμη και μετά από 20 έτη νόσου. Η εκδήλωση της άνοιας έχει σοβαρό αντίκτυπο στην εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής⁵⁸, και συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας⁵⁹⁻⁶⁰.

1.3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη άνοιας στη ΝΠ

❖ Ηλικία

Τόσο η τρέχουσα ηλικία του ασθενή, όσο και η προχωρημένη ηλικία κατά την έναρξη της νόσου έχουν συσχετισθεί θετικά με αυξημένη συχνότητα άνοιας⁶¹.

❖ Φύλο

Το άρρεν φύλο έχει συσχετισθεί με τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα γνωστικής έκπτωσης σε σχέση με το θήλυ φύλο⁶¹ καθώς και ταχύτερη εξέλιξη από ήπια νοητική έκπτωση σε άνοια⁶².

❖ Ήπια γνωστική διαταραχή

Η ύπαρξη γνωστικής διαταραχής χωρίς σοβαρή επίπτωση στη λειτουργικότητα του ασθενή σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ορίζεται ως «ήπια γνωστική διαταραχή στη ΝΠ». Ειδικά κριτήρια για τη

διάγνωση της κατάστασης αυτής έχουν προταθεί και περιγράφονται σε επόμενη παράγραφο. Υπολογίζεται ότι περίπου 25% των ασθενών χωρίς άνοια παρουσιάζουν ήπια γνωστική διαταραχή, ενώ ο επιπολασμός αυτής μεταξύ ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ΝΠ προσδιορίζεται σε 19-42%⁶³⁻⁶⁵. Γενικά η παρουσία ήπιας γνωστικής διαταραχής αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη άνοιας, ωστόσο σε ένα ποσοστό της τάξης των 10% δεν παρατηρείται σημαντική γνωστική επιδείνωση κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση⁶⁶. Ασθενείς με διαταραχές σε γνωστικά πεδία που αφορούν οπίσθιες – φλοιώδεις λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της σημασιολογικής μνήμης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας σε σχέση με ασθενείς με ελλείμματα που αφορούν σε μετωπιαίες λειτουργίες^{67, 68}.

❖ *Κινητικός υπότυπος*

Μη ντοπαμινεργικά συμπτώματα της ΝΠ όπως η αστάθεια και η διαταραχή της βάδισης σχετίζονται ισχυρά με την πρόιμη εκδήλωση άνοιας καθώς αντανακλούν τη σημαντική δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος⁶⁹. Συνεπώς, ασθενείς με κινητικό υπότυπο PIGD έχει βρεθεί ότι αναπτύσσουν άνοια σε μεγαλύτερο ποσοστό και σε μικρότερο χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου σε σύγκριση με ασθενείς με τρομώδη ή ακαθόριστο κινητικό υπότυπο⁷⁰.

❖ *Οπτικές ψευδαισθήσεις*

Η παρουσία οπτικών ψευδαισθήσεων αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη άνοιας στη ΝΠ ^{71, 72}. Ασθενείς με οπτικές ψευδαισθήσεις που δεν πληρούν τη διάγνωση της άνοιας έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν ήδη ελλείμματα σε πολλαπλά γνωστικά πεδία όπως η διατήρηση της προσοχής, η λεκτική ροή και η οπτικο-χωρική αντίληψη ^{73, 74}. Η συσχέτιση των οπτικών ψευδαισθήσεων με την άνοια έχει αποδοθεί σε χολινεργικά ελλείμματα ⁷⁵ καθώς και στην εναπόθεση σωματίων Lewy κυρίως στην περιοχή της αμυγδαλής ⁷⁶.

❖ *Γενετικοί παράγοντες*

Συνολικά η εμφάνιση άνοιας είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΝΠ ⁷⁷ αντανακλώντας τη συνεισφορά γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση της διαταραχής. Αυξημένος αριθμός αντιγράφων SNCA οδηγούν σε αυξημένη έκφραση α-συνουκλείνης όσο καθώς και σχηματισμό σωματίων Lewy ^{78, 79}. Άνοια έχει παρατηρηθεί στις οικογενείς μορφές ΝΠ PARK1 και PARK8, ενώ θεωρείται σπάνια στις μορφές PARK2, PARK6 και PARK7 ⁸⁰. Το αλληλίο ε4 της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο και πρόωμη εμφάνιση νόσου Alzheimer. Καθώς αλλοιώσεις του τύπου της νόσου Alzheimer συμβάλλουν στην εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης και στη ΝΠ θεωρείται πιθανό ότι υφίσταται συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου της

ΑροΕ και της άνοιας της ΝΠ, κάτι που έχει υποστηριχθεί από μια μετα-ανάλυση ⁸¹ και μελέτες αυτοψίας ⁸². Ο Η1 απλότυπος της πρωτεΐνης ΜΑΡΤ έχει βρεθεί επίσης ότι συνεισφέρει στη γνωστική έκπτωση μέσω διαφόρων μηχανισμών ⁸³.

1.3.3 Πρότυπο γνωστικής διαταραχής

Η άνοια της ΝΠ θεωρείται ότι ακολουθεί γενικά ένα «υποφλοιώδες-δυσεκτελεστικό» πρότυπο στο οποίο εντάσσεται και η διαταραχή της λειτουργίας της προσοχής. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελλείμματα αποκλειστικά στο πεδίο της μνήμης ή της οπτικοχωρικής λειτουργίας ⁸⁴. Παρακάτω περιγράφονται οι διαταραχές που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΝΠ στα κυριότερα γνωστικά πεδία.

❖ Διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών

Οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, ένα σύνολο γνωστικών λειτουργιών που υποστηρίζουν τη στοχοκατευθυνομενη συμπεριφορά, είναι συχνά παρούσες από την αρχή της διάγνωσης της ΝΠ ⁸⁵, ή ακόμη μπορεί να αποτελούν μέρος ενός συνδρόμου που προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου ⁸⁶. Επιδεινώνονται με την εξέλιξη της νόσου ⁸⁷ και κατά πολλούς θεωρούνται ως προγνωστικός

παράγοντας μετάπτωσης της απλής γνωστικής έκπτωσης σε άνοια^{84, 88,}
⁸⁹. Η λεκτική ευχέρεια αποτελεί την εκτελεστική λειτουργία που έχει
 μελετηθεί περισσότερο στη ΝΠ και η διαταραχή της θεωρείται αρκετά
 τυπική στους ασθενείς αυτούς^{80, 90}. Ο σχηματισμός των εννοιών είναι
 επίσης, από τις βασικές νοητικές λειτουργίες που βλάπτονται στη ΝΠ^{91,}
⁹².

❖ *Διαταραχές προσοχής*

Ελλείμματα προσοχής εντοπίζονται στους ασθενείς με ΝΠ από τα
 πρώιμα στάδια της νόσου οπότε και γίνονται αντιληπτά ως διαταραχές
 του εκτελεστικού ελέγχου^{85, 93}. Με την εξέλιξη της νόσου οι διαταραχές
 αυτές επιδεινώνονται, ενώ ταυτόχρονα διαταράσσεται και το επίπεδο
 εγρήγορσης⁹⁴. Οι διαταραχές της προσοχής έχουν προταθεί ως
 προγνωστικός παράγοντας μειωμένης λειτουργικότητας σε καθημερινές
 δραστηριότητες και χειρότερης ποιότητας ζωής, και ευθύνονται για
 μεγάλο μέρος της αναπηρίας που προκαλεί η άνοια της ΝΠ⁹⁵.

❖ *Διαταραχές μνήμης*

Διαταραχές μνήμης παρουσιάζονται περίπου στο 70% των ασθενών με
 άνοια της ΝΠ, ποσοστό σημαντικά μικρότερο από το αντίστοιχο μεταξύ
 ασθενών με άλλες μορφές άνοιας⁹². Για την εκδήλωση ελλειμμάτων
 μνήμης πιστεύεται ότι αρχικά ευθύνονται διαταραχές στην ανάκληση,
 ενώ οι λειτουργίες της κωδικοποίησης και καταχώρησης φθίνουν σε πιο

προχωρημένα στάδια⁸⁰. Έτσι, η μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες άμεσης ανάκλησης αποτελεί αρκετά ευαίσθητο δείκτη ακόμη και πρώιμων διαταραχών μνήμης^{96, 97}.

❖ *Διαταραχές οπτικοχωρικής λειτουργίας*

Οι οπτικοχωρικές ικανότητες περιλαμβάνουν μια σειρά από δεξιότητες που σχετίζονται με την αναγνώριση προτύπων, την κατασκευαστική ικανότητα, την αναγνώριση των χρωμάτων και τη χωρική αντίληψη. Οι διαταραχές αυτές είναι πολύ συχνές στη ΝΠ, με το πρότυπό τους να αλλάζει κατά τη μετάπτωση της ήπιας γνωστικής έκπτωσης σε άνοια^{98, 99}, και συνεπώς εμφανίζουν μεγάλη χρησιμότητα ως κλινικοί βιοδείκτες. Επιπλέον η ικανότητα αντιγραφής ακόμη και ενός απλού σχήματος έχει συσχετισθεί με διάφορους δείκτες οδηγικής ικανότητας¹⁰⁰, αναδεικνύοντας έναν ακόμη πολύ σημαντικό αλλά και πρακτικό λόγο αξιολόγησης αυτών των λειτουργιών.

❖ *Διαταραχές του λόγου*

Η αξιολόγηση του λόγου έχει τύχει λιγότερης προσοχής σε σχέση με τα υπόλοιπα γνωστικά πεδία στη ΝΠ καθώς κλινικά σαφής αφασία παρατηρείται μάλλον σπάνια. Διαταραχές στη λεκτική ροή ή την κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος αποδίδονται ενίοτε σε ανεπάρκεια της λειτουργίας του λόγου, ωστόσο οι εκτελεστικές και οπτικοχωρικές ικανότητες που συναπαιτούνται αντίστοιχα για τη σωστή

εκτέλεση αυτών των δοκιμασιών περιπλέκουν την εξακρίβωση της ελλειμματικής λειτουργίας¹⁰¹.

❖ *Ψυχιατρικές διαταραχές*

Ψευδαισθήσεις διαπιστώνονται στο 45-65% των ασθενών με άνοια της ΝΠ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Πρόκειται κυρίως για οπτικές ψευδαισθήσεις, συχνά έγχρωμες και καλά δομημένες. Παραισθήσεις αναφέρονται περίπου από το 25-30% των ασθενών^{102, 103}. Κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και απάθεια συνοδεύουν επίσης συχνά την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης⁸⁰.

1.3.4 Νευροπαθολογία

Η πρόοδος της κατανομής των σωματίων Lewy εμφανίζει σαφή συσχέτιση με τον βαθμό της γνωστικής διαταραχής^{105, 106}. Ειδικότερα, η παρουσία σωματίων και νευριτών Lewy σε περιοχές του νεοφλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος θεωρείται ότι αποτελεί τον πιο ευαίσθητο νευροπαθολογικό δείκτη της άνοιας στη ΝΠ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών και ακολούθως παθολογο-ανατομικής εξέτασης η σταδιακή επιδείνωση της γνωστικής κατάστασης επέδειξε σαφή συσχέτιση με την εξάπλωση των σωματίων Lewy από το στέλεχος, στο μεταιχμιακό σύστημα και ακολούθως σε περιοχές του συνειρμικού

νεοφλοιού¹¹⁰. Ιδιαίτερα αυξημένη συγκέντρωση α-συνουκλεΐνης στο ραβδωτό σώμα έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με άνοια ΝΠ σε σύγκριση με ασθενείς με ΝΠ χωρίς άνοια¹¹¹. Επιπρόσθετα, η παρουσία παθολογοανατομικών ευρημάτων που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer, όπως νευριτικές πλάκες και νευροϊνιδιακά συμπλεγμάτα, έχει επαρκώς τεκμηριωθεί σε ασθενείς με άνοια της ΝΠ^{106, 112}. Καθώς η παρουσία α-συνουκλεΐνης φέρεται να ενεργοποιεί τη συσσώρευση πρωτεΐνης τ¹¹³ και β-αμυλοειδούς¹¹⁴ στα νευρικά κύτταρα, οι εναποθέσεις αυτές φαίνεται ότι συμβάλλουν στην εξέλιξη της διαταραχής, δρώντας συνεργιστικά με τα σωματίδια και τους νευρίτες Lewy. Επίσης, η θετική συσχέτιση της άνοιας της ΝΠ με την παρουσία των γονιδίων της APOE και MAPT^{115, 116} τα οποία συνδέονται με την συσσώρευση β-αμυλοειδούς¹¹⁷ και την αυξημένη έκφραση πρωτεΐνης τ¹¹⁸ αντίστοιχα συνάδει με την ύπαρξη αλληλεπίδρασης των τριών αυτών παθολογιών.

Παράλληλα, στην πρόσφατη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά και στην παθολογία στο επίπεδο των νευρικών συνάψεων. Με βάση τις ενδείξεις ότι στη ΝΠ η αρχική διαταραχή στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας αφορά τις συνάψεις με επακόλουθη αξονική βλάβη και τελικά εκφύλιση του σώματος των νευρώνων, προτείνεται ότι ανάλογοι μηχανισμοί είναι πιθανόν να εμπλέκονται και στη φλοιϊκή και μεταιχμιακή διαταραχή που συνεισφέρει στη γνωστική

έκπτωση¹¹⁹. Στη διαδικασία αυτή ισχυρός θεωρείται ο ρόλος της ασυνοκλειΐνης η οποία παρεμβάλλεται στη ρύθμιση της συναπτικής ομοιόστασης και της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και κυστιδίων με τη συμμετοχή και άλλων πρωτεϊνών όπως των PINK1, Parkin, LRRK2, SNAP25 και νευρογρανίνης οι οποίες επίσης σχετίζονται με τη συναπτική ρύθμιση και πλαστικότητα^{120 - 123}.

1.3.5 Διαταραχές νευροδιαβιβαστικών συστημάτων

Οι μεταβολές της χολινεργικής, ντοπαμινεργικής και νοραδρενεργικής εννεύρωσης και οι σχετιζόμενες με αυτές μεταβολές προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων αποτελούν τις καλύτερα τεκμηριωμένες νευροδιαβιβαστικές διαταραχές στην άνοια της ΝΠ. Τα ντοπαμινεργικά ελλείμματα αποτελούν βασικό παράγοντα στην εκδήλωση του δυσεκτελεστικού συνδρόμου που χαρακτηρίζει την άνοια της ΝΠ, τα χολινεργικά ελλείμματα προκαλούν διαταραχές της μνήμης και πολλαπλών μετωπιαίων λειτουργιών ενώ οι νοραδρενεργικές διαταραχές επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα διατήρησης της προσοχής μεταξύ άλλων εκτελεστικών λειτουργιών. Η δυσλειτουργία άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων φαίνεται να εμπλέκεται κυρίως σε συνοδές διαταραχές όπως οι οπτικές ψευδαισθήσεις και η κατάθλιψη. Ο

ρόλος των βασικότερων νευροδιαβιστών και οι κύριες κλινικές συσχετίσεις περιγράφονται παρακάτω:

❖ *Ακετυλοχολίνη*

Αρχόμενο από τον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο (συμπεριλαμβανομένου του βασικό πυρήνα του Meynert, του διαφράγματος και της διαγώνιας ταινίας), το χολινεργικό σύστημα νευρώνει όλο τον εγκεφαλικό φλοιό μαζί με τον ιπποκάμπο και τον δικτυωτό πυρήνα του θαλάμου.

Στελεχιαίοι χολινεργικοί νευρώνες (από τον γεφυροσκελικό και τους πλαγιο-ραχιαίους καλυπτρικούς πυρήνες) νευρώνουν τον θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα. Το ραβδωτό σώμα διαθέτει ενδογενείς χολινεργικούς νευρώνες. Η απώλεια νευρώνων και η συγκέντρωση σωματίων Lewy κυρίως στον πυρήνα του Meynert καθώς και η μείωση της χολινο-ακετυλτρανσφεράσης (ChAT) σε ολόκληρο τον φλοιό και τον ιππόκαμπο έχει αποδειχθεί από πολλαπλές μελέτες ότι συσχετίζεται με το βαθμό της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ, διαταράσσοντας κυρίως το στάδιο της κωδικοποίησης της μνήμης, την οπτική αντίληψη και την προσοχή¹²⁴⁻¹²⁷. Σε αντίθεση επίσης με την άνοια τύπου Alzheimer, έχει βρεθεί ότι στην άνοια της ΝΠ, όπως και στην άνοια σωματίων Lewy συνυπάρχει χολινεργική απονεύρωση του θαλάμου¹²⁸.

Οι διαταραχές του χολινεργικού συστήματος θεωρείται ότι συμβάλλουν επίσης σημαντικά στην εμφάνιση οπτικών ψευδαισθήσεων¹²⁹, οι οποίες

έχει προταθεί ότι εκδηλώνονται στο έδαφος χαμηλής συγκέντρωσης ακετυλοχολίνης σε συνδυασμό με ένα σχετικά διατηρημένο σεροτονινεργικό σύστημα⁷⁵. Σε ασθενείς με άνοια ΝΠ και οπτικές ψευδαισθήσεις έχουν βρεθεί περαιτέρω ελλείμματα της χολινο-ακετυλτρανσφεράσης στον κροταφικό φλοιό⁷⁵ και αυξημένη έκφραση μουσκαρινικών υποδοχέων M1/M4 στον ινιακό φλοιό¹³⁰.

❖ *Ντοπαμίνη*

Καθώς η άνοια εμφανίζεται σε σχετικά προχωρημένα στάδια της ΝΠ, η έλλειψη ντοπαμίνης στους ασθενείς αυτούς είναι όπως ορίζεται από τη φυσική πορεία της νόσου εκσεσημασμένη. Οι διαταραχές των εκτελεστικών διαταραχών είναι εκείνες που συνδέονται περισσότερο με τη δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, υπό την έννοια ότι η εξάντληση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα διαταράσσει τη νευροδιαβίβαση στο μετωπο-ραβδωτό κύκλωμα^{87, 131}. Εκφυλιστικές βλάβες στο μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικό δίκτυο και ειδικότερα στο νησαίο φλοιό¹³² και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο¹³³ έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση του δυσεκτελεστικού συνδρόμου στη ΝΠ. Σε μελέτη απεικόνισης μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT-SCAN) έχει βρεθεί συγκέντρωση υποδοχέα ντοπαμίνης μειωμένη κατά περισσότερο από 50% στους ασθενείς με άνοια ΝΠ σε σχέση με ασθενείς με ΝΠ χωρίς άνοια αλλά και σε σχέση με ασθενείς με άνοια σωματίων Lewy¹³⁴. Στην

ίδια μελέτη παρατηρήθηκε επίσης σημαντική εξάλειψη της κεφαλουραίας διαβάθμισης αλλά και της πλαγίωσης στην συγκέντρωση του υποδοχέα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα όπως αυτή παρατηρείται στους ασθενείς με ΝΠ, με ανάδειξη σοβαρής και αρκετά συμμετρικής συμμετοχής ολόκληρου του ραβδωτού σε ασθενείς με άνοια ΝΠ. Συσχέτιση μεταξύ του ντοπαμινεργικού ελλείμματος στον κερκοφόρο πυρήνα και του βαθμού γνωστικής έκπτωσης έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες ^{135, 136}.

❖ *Νοραδρεναλίνη*

Η εκφύλιση του υπομέλανα τόπου συμβαίνει πρώιμα στη ΝΠ με πολλές μελέτες να έχουν αποδείξει πιο εκτεταμένο νοραδρενεργικό έλλειμμα στους ασθενείς εκείνους που εμφανίζουν άνοια ^{137, 138}. Ο υπομέλας τόπος μέσω νοραδρενεργικών προβολών προς τον προμετωπιαίο κυρίως φλοιό, αλλά και προς τον ιππόκαμπο, τον παραϊπποκάμπειο σχηματισμό και την αμυγδαλή εμπλέκεται σε πολλαπλές νοητικές λειτουργίες. Συνεπώς, η απώλεια νευρώνων στον υπομέλανα τόπο, όπως συμβαίνει στην πορεία της ΝΠ, και οι επακόλουθες μεταβολές στην νοραδρενεργική σηματοδότηση έχουν συσχετισθεί με διαταραχές κυρίως εκτελεστικών λειτουργιών αλλά και με εμφάνιση κατάθλιψης και διαταραχές του κινκάρδιου ρυθμού ^{139, 140}. Φαρμακολογικές μελέτες έχουν επίσης αποδείξει το ρόλο νοραδρενεργικών παραγόντων όπως η ατομοξετίνη στη βελτίωση γνωσιακών λειτουργιών στη ΝΠ ^{141 - 143}.

❖ *GABA*

Περιορισμένες αναφορές για μεταβολές GABA-εργικών νευρώνων του ραβδωτού σώματος υποστηρίζουν πιθανή συμμετοχή αυτών στην διαταραχή εκτελεστικών λειτουργιών^{144, 145}. Ωστόσο η διαταραχή GABA-εργικών συστημάτων εντός των βασικών γαγγλίων φαίνεται ότι συμμετέχει κυρίως στην εκδήλωση αυξημένης υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και άλλων συναφών διαταραχών που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με άνοια ΝΠ και ανταποκρίνονται εν μέρει σε θεραπείες με GABA-εργικούς μηχανισμούς δράσης όπως η μοδαφινίλη.

❖ *Σεροτονίνη*

Η κατάθλιψη συνοδεύει συχνά την άνοια της ΝΠ, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί μειωμένη συγκέντρωση σεροτονίνης σε περιοχές όπως το ραβδωτό σώμα και ο φλοιός σε ανάλογες μελέτες^{146, 147}. Αντίθετα, έχει αναφερθεί μείωση των 5-HT_{2A} υποδοχέων στον κροταφικό φλοιό¹⁴⁸ και αύξηση των υποδοχέων 5-HT_{1A} σε ασθενείς με άνοια ΝΠ και κατάθλιψη¹⁴⁹.

❖ *Γλουταμινικό οξύ*

Μειωμένος λόγος γλουταμικού/ κρεατίνης σε περιοχές του φλοιού έχει αναφερθεί σε ασθενείς με άνοια ΝΠ¹⁵⁰ αλλά και σε ασθενείς με ΝΠ χωρίς σαφή γνωστική έκπτωση¹⁵¹. Με βάση τα παραπάνω έχει προταθεί

οτι μεταβολές της γλουταμεργικής μεταβίβασης προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης άνοιας και πιθανόν σχετίζονται και με την εξέλιξη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου.

1.3.6 Διάγνωση ήπιας γνωστικής διαταραχής και άνοιας στη ΝΠ

Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ παρουσιάζει διάφορες δυσκολίες. Αρχικά, οι διαταραχές της κίνησης καθιστούν δυσχερή την εκτέλεση και αξιολόγηση κάποιων δοκιμασιών όπως π.χ. η σχεδίαση, ενώ προκαλούν επίσης σύγχυση στην εκτίμηση του βαθμού έκπτωσης του επιπέδου της λειτουργικότητας που οφείλεται αποκλειστικά στη γνωστική δυσλειτουργία. Επιπλέον, συνήθως χρησιμοποιούμενες στην κλινική πρακτική κλίμακες, όπως η Mini-Mental State Examination, εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία στη γνωστική έκπτωση της ΝΠ λόγω του ιδιαίτερου προτύπου της τελευταίας. Για τον παραπάνω λόγο έχει προταθεί η χρήση κλιμάκων που έχουν σχεδιαστεί τα τελευταία χρόνια ειδικά για τη ΝΠ.

Κλίμακες σύντομης (απαιτούμενος χρόνος $\leq 10'$) αξιολόγησης αποτελούν οι Parkinson's Disease Dementia-Short Screen (PDD-SS) και Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)¹⁵². Οι κλίμακες Mini-Mental Parkinson (MMP)¹⁵³ και Scales for Outcomes of Parkinson's Disease Cognition (SCOPA-Cog)¹⁵⁴ επιτρέπουν μια πιο ενδεδειγμένη αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών (απαιτούμενος χρόνος

≈15'), ενώ η Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)¹⁵⁵ περιλαμβάνει δοκιμασίες που ελέγχουν πρακτικά ολόκληρο το φάσμα των γνωστικών πεδίων που προσβάλλονται στη ΝΠ (απαιτούμενος χρόνος 15-25'). Εκτός της χρησιμότητάς τους στη διάγνωση της άνοιας της ΝΠ, όλες οι παραπάνω κλίμακες εκτός της PDD-SS παρέχουν επιπλέον cut-off score για τη διάγνωση της ήπιας γνωστικής έκπτωσης. Σχετικά με τις κλίμακες Montreal Cognitive Assessment (MoCA) και Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) παρ'ότι μη ειδικές για τη νόσο έχουν σταθμιστεί για χρήση στη ΝΠ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ και υπερτερούν σημαντικά σε ευαισθησία της MMSE.

Άλλες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τον κλινικό νευροψυχολογικό έλεγχο ασθενών με ΝΠ περιγράφονται παρακάτω:

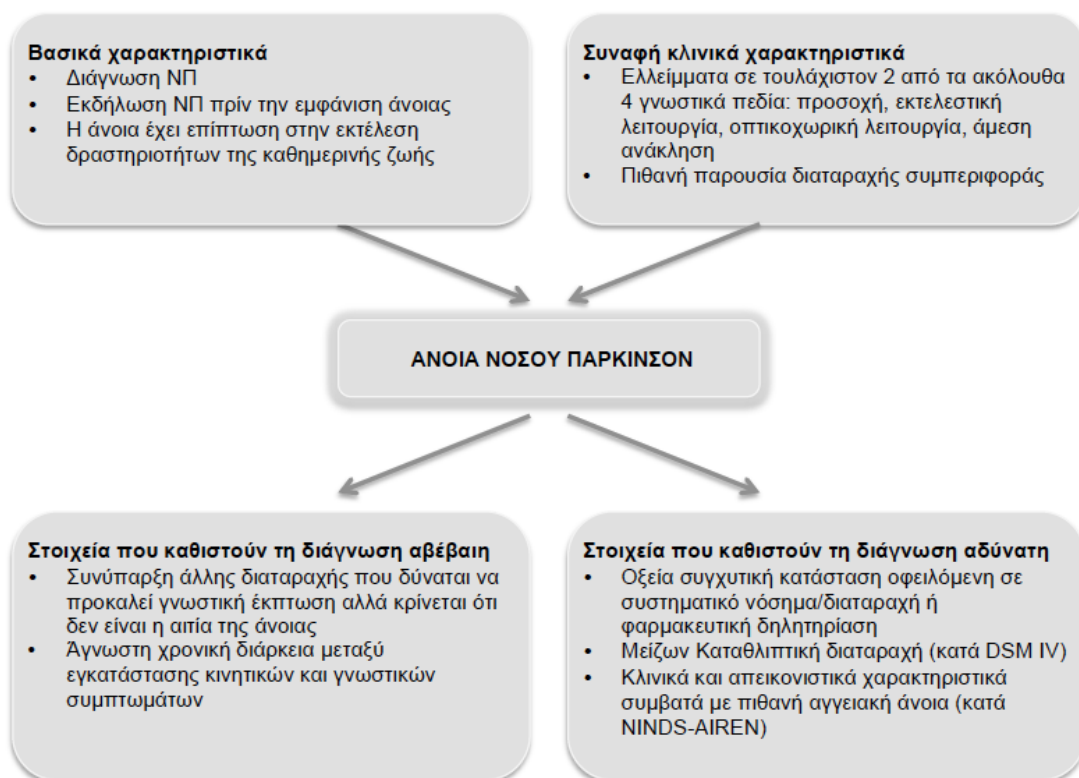
- *Δοκιμασίες αξιολόγησης της μνήμης*
Wechsler Memory Scales, Boston Naming Test, Rey Auditory Verbal Learning Test
- *Δοκιμασίες αξιολόγησης εκτελεστικών λειτουργιών*
Wisconsin Card Sorting Test, Tower Tests, Matrix Reasoning
- *Δοκιμασίες αξιολόγησης οπτικο-χωρικής αντίληψης*
Benton visual retention test, Hooper visual organization Test, Block design

- *Δοκιμασίες αξιολόγησης διατηρούμενης προσοχής και εργαζόμενης μνήμης*
Stroop Color and Word Interference Test, Digit and Visual Span, Letter-Number Sequencing
- *Δοκιμασίες αξιολόγησης της γλώσσας*
Boston Naming Test, Wechsler Adult Intelligence Scale Vocabulary
- *Δοκιμασίες αξιολόγησης διαταραχών διάθεσης και προσωπικότητας*
Hamilton Depression Rating Scale, Inventory Hamilton Anxiety Rating Scale, Montgomery-Åsberg Depression Scale, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, Minnesota Multiphasic Personality Inventory, Frontal Systems Behavior Scale
- *Αξιολόγηση ποιότητας ζωής*
Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8), EQ-5D, Short-Form Health Status Survey (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP)

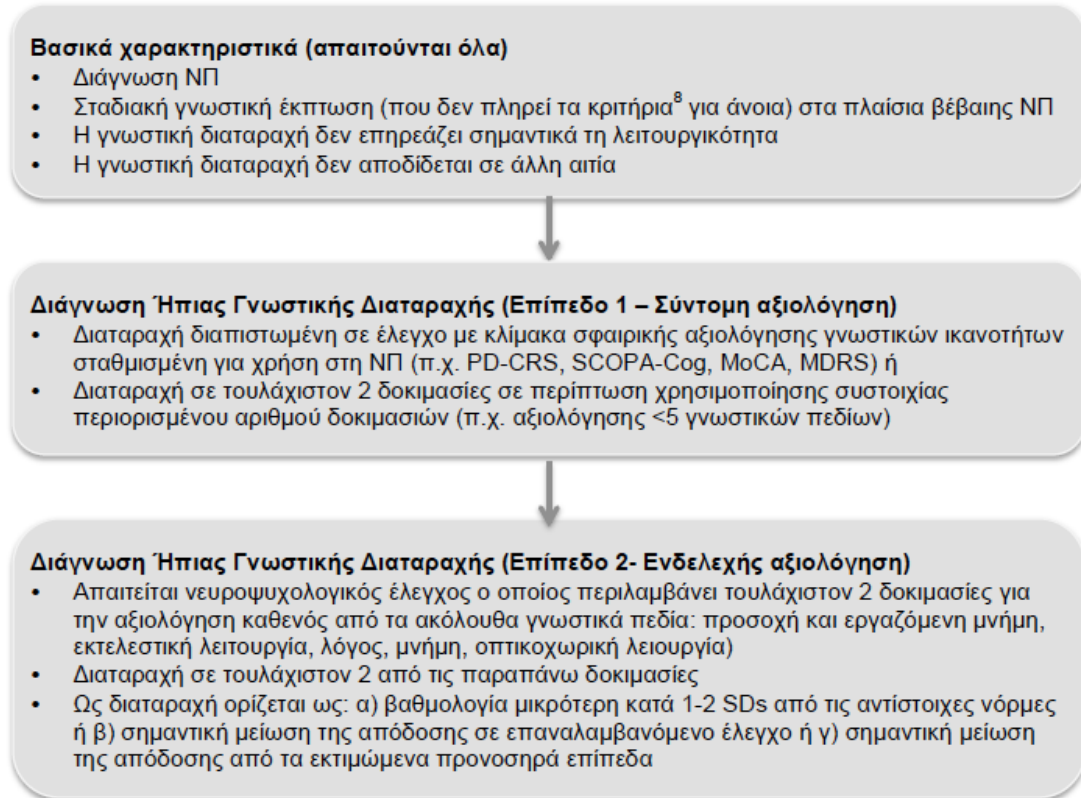
Επίσης, το 2007 ομάδα εργασίας της *Movement Disorders Society*^{80, 159}, ενώ το 2012 προχώρησε και στην περιγραφή κριτηρίων για την ήπια γνωστική διαταραχή¹⁶⁰. Τα βασικά στοιχεία της διάγνωσης της άνοιας και της ήπιας γνωστικής διαταραχής στη ΝΠ σύμφωνα με τη *Movement*

Disorders Society περιγράφονται σχηματικά στην **Εικόνα 4** και **Εικόνα 5** αντίστοιχα.

Εικόνα 4 Σύνοψη κριτηρίων για τη διάγνωση της άνοιας στη ΝΠ σύμφωνα με τη *Movement Disorders Society*^{80, 159}



Εικόνα 5 Σύνοψη κριτηρίων για τη διάγνωση της ήπιας γνωστικής διαταραχής στη ΝΠ σύμφωνα με τη *Movement Disorders Society*¹⁶⁰



1.3.7 Αντιμετώπιση

Πριν την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής απαραίτητη είναι η αντιμετώπιση ψυχιατρικών ή συστηματικών διαταραχών, καθώς και η διακοπή οποιασδήποτε πιθανής αγωγής που συμβάλλει στη γνωστική επιδείνωση, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, αντιχολινεργικοί παράγοντες και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Η μοναδική εγκεκριμένη από τον FDA θεραπεία για την άνοια της ΝΠ

είναι η ριβαστιγμίνη (αναστολέας χολινεστεράσης/βουτυρυλοχολινεστεράσης), ως αγωγή από του στόματος και στη μορφή διαδερμικού εμπλάστρου. Η παρουσία οπτικών ψευδαισθήσεων έχει προταθεί ως προγνωστικός παράγοντας μεγαλύτερου οφέλους από τη ριβαστιγμίνη¹⁶¹. Γαστρεντερικές διαταραχές και επιδείνωση του τρόμου αποτελούν τις συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁶². Μέτριο όφελος έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση υδροχλωρικής δονεπεξίλης¹⁶³. Η αποτελεσματικότητα της μεμαντίνης η οποία αποτελεί ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων έχει ελεγχθεί σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁶⁴,¹⁶⁵. Υπό διερεύνηση βρίσκεται επίσης η αποτελεσματικότητα της droxidopa (L-DOPS), της ατομοξετίνης και του παράγοντα SYN120 (ανταγωνιστής 5-HT₆/5-HT_{2A}).

Σχετικά με την ήπια γνωστική διαταραχή, η ριβαστιγμίνη, στη μοναδική έως τώρα ολοκληρωμένη κλινική δοκιμή επέδειξε μια τάση βελτίωσης της γενικής γνωστικής κατάστασης, της σχετιζόμενης με τη νόσο κατάστασης της υγείας, και της έντασης του άγχους, με τα αποτελέσματα ωστόσο να μην ξεπερνούν το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας¹⁶⁶. Μεμονωμένες μελέτες διερεύνησαν επίσης το πιθανό όφελος της ρασαγιλίνης και της γαλανταμίνης με αρνητικά αποτελέσματα^{167, 168}. Υπο εξέλιξη βρίσκονται κλινικές δοκιμές για τον

έλεγχο της αποτελεσματικότητας της δονεπεζίλης και της ατομοξετίνης.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε δομές σχετιζόμενες με τη γνωστική λειτουργία αλλά και η χορήγηση νευροπροστατευτικών παραγόντων που στοχεύουν στην αναστολή δημιουργίας σωματίων Lewy περιγράφονται επίσης ως πιθανές μελλοντικές προσεγγίσεις^{169, 170}.

1.3.8 Απεικονιστικός έλεγχος

Η εφαρμογή διαφόρων μεθόδων νευροαπεικόνισης αποσκοπεί στην ανάδειξη ειδικών μεταβολών της δομής και της λειτουργικότητας συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, με απώτερο στόχο τη χρήση τους ως βιοδείκτες στην πρόιμη διάγνωση και παρακολούθηση της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ, τη διαφορική διάγνωση από συναφείς παθήσεις, αλλά και την καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας.

Η δομική απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο νευροαπεικόνισης τόσο στην κλινική πράξη όσο και σε ερευνητικά πρωτόκολλα καθώς είναι εύκολα διαθέσιμη, ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Στην περίπτωση της ΝΠ η ύπαρξη σημαντικών γνωστικών ελλειμμάτων, λόγω της κυρίως υποφλοιώδους προέλευσης αυτών, συχνά δεν

συνοδεύεται από παρουσία έκδηλης ατροφίας όπως αυτό συμβαίνει σε άλλες μορφές άνοιας. Μέθοδοι μορφομετρίας επιτρέπουν τη λεπτομερή αξιολόγηση του όγκου προεπιλεγμένων περιοχών ή ολόκληρου του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Σημαντικός αριθμός μελετών με εφαρμογή της μορφομετρίας έχουν αναδείξει μειωμένο όγκο σε πολλαπλές φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές σε ασθενείς με ΝΠ και γνωστική έκπτωση^{65, 132, 171 - 186}. Ωστόσο, η σημαντική ετερογένεια των ευρημάτων των ανωτέρω μελετών δεν έχει επί του παρόντος επιτρέψει τον καθορισμό συγκεκριμένου προτύπου ατροφίας στους ασθενείς με ΝΠ και ήπια γνωστική διαταραχή ή άνοια. Η απεικόνιση τανυστή διάχυσης παρέχει πληροφορίες για την ακεραιότητα των ινών της λευκής ουσίας. Στον περιορισμένο διαθέσιμο αριθμό μελετών σε ασθενείς με ΝΠ και γνωστική έκπτωση^{174, 187 - 195} έχει παρατηρηθεί διαταραχή στη μικροδομή πολλαπλών μείζονων δεματίων, με πιο σταθερό εύρημα μεταξύ των μελετών την εκφύλιση της προμετωπιαίας λευκής ουσίας. Η μεθοδολογία της μορφομετρίας εγκεφάλου και της απεικόνισης τανυστή διάχυσης περιγράφονται λεπτομερώς στο επόμενο κεφάλαιο. Η μέθοδος μέτρησης του πάχους του εγκεφαλικού φλοιού έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε σχετικά περιορισμένο αριθμό μελετών^{196 - 203} με ευρήματα μείωσης του πάχους του φλοιού σε περιοχές των μετωπιαίων, βρεγματικών, κροταφικών και ινιακών λοβών. Κατά τον έλεγχο της αιματικής ροής με τη μέθοδο arterial spin labeling MRI, ασθενείς με ΝΠ και άνοια

παρουσίασαν υποαιμάτωση στη μέση μετωπιαία έλικα άμφω καθώς και στο σφηνοειδές και προσφηνοειδές λοβίο^{204, 205}.

Ασθενείς με ΝΠ και έκπτωση των εκτελεστικών ικανοτήτων παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος κατά τον έλεγχο με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI)²⁰⁶, ενώ ανάλογες μελέτες έχουν αποδείξει το ρόλο της λεβοντόπα στην ενεργοποίηση μετωπιαίων και ινακών περιοχών και την βελτιωμένη επίδοση των ασθενών σε δοκιμασίες ελέγχου των εκτελεστικών λειτουργιών^{207 - 210}.

Κατά την απεικόνιση με ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET έχει περιγραφεί μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε εκτεταμένες περιοχές συμπεριλαμβανομένων μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών περί τη μέση γραμμή, έξω μετωπιαίων και κροταφο-βρεγματικών περιοχών καθώς και του ινιακού φλοιού στους ασθενείς με άνοια της ΝΠ^{211 - 213}. Μελέτες αξιολόγησης του ντοπαμινεργικού συστήματος με SPECT και PET έχουν αναδείξει σημαντική ντοπαμινεργική εξασθένιση στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος κατ' αντιστοιχία με τη μειωμένη γνωστική επίδοση συμπεριλαμβανομένης της μνήμης αλλά και μετωπιαίων εκτελεστικών λειτουργιών²¹⁴. Τέλος, με την εφαρμογή μεθόδων χολινεργικής απεικόνισης που περιλαμβάνουν τη μέτρηση της δραστηριότητας της ακετυλχολινεστεράσης (AChE) με PET και τη

μέτρηση του μουσκαρινικού υποδοχέα ακετυλχολίνης (mAChRs) με SPECT, έχει παρατηρηθεί μειωμένη πρόσληψη ραδιοϊσοτόπου σε ολόκληρη την έκταση του φλοιού σε ασθενείς με ΝΠ και άνοια, ενώ έχουν καταγραφεί και εντοπισμένες διαταραχές της χολινεργικής μεταβίβασης στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, αλλά και στους μετωπιαίους, βρεγματικούς και κροταφικούς λοβούς^{215 - 217}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μορφομετρία εγκεφάλου και απεικόνιση τανυστή διάχυσης

1.4.1 Μορφομετρία εγκεφάλου

Οι τεχνικές μορφομετρίας χρησιμοποιούν στατιστικές μεθόδους για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση μεταβολών της μορφής (κυρίως του όγκου και του σχήματος) ανατομικών δομών εγκεφάλου και τη συσχετίσή τους με κλινικούς και βιολογικούς δείκτες. Η μορφομετρία αποτελεί βασική μέθοδο στη μελέτη των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων παρέχοντας ουσιώδεις πληροφορίες για τις διαφορές του προτύπου της ατροφίας στις ξεχωριστές νοσολογικές οντοότητες και τη διαφοροποίησή τους από τη φυσιολογική γήρανση²¹⁸. Για τη διενέργεια μορφομετρικών αναλύσεων απαιτούνται εικόνες τριών διαστάσεων (3D) T1 προσανατολισμού οι οποίες παρέχουν υψηλή αντίθεση μεταξύ φαιάς-λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού καθώς και υψηλή ανάλυση. Οι εικόνες αποκτώνται με την εφαρμογή 3D ακολουθιών T1 προσανατολισμού όπως η gradient echo και η inversion recovery prepared fast-spoiled gradient recalled (IR-FSPGR).

Η πρώτη μέθοδος που αναπτύχθηκε για τη μέτρηση των ανατομικών δομών του εγκεφάλου βασίστηκε στη χειροκίνητη οριοθέτηση περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest – ROI). Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής αποτελεί η ανατομική ακρίβεια των

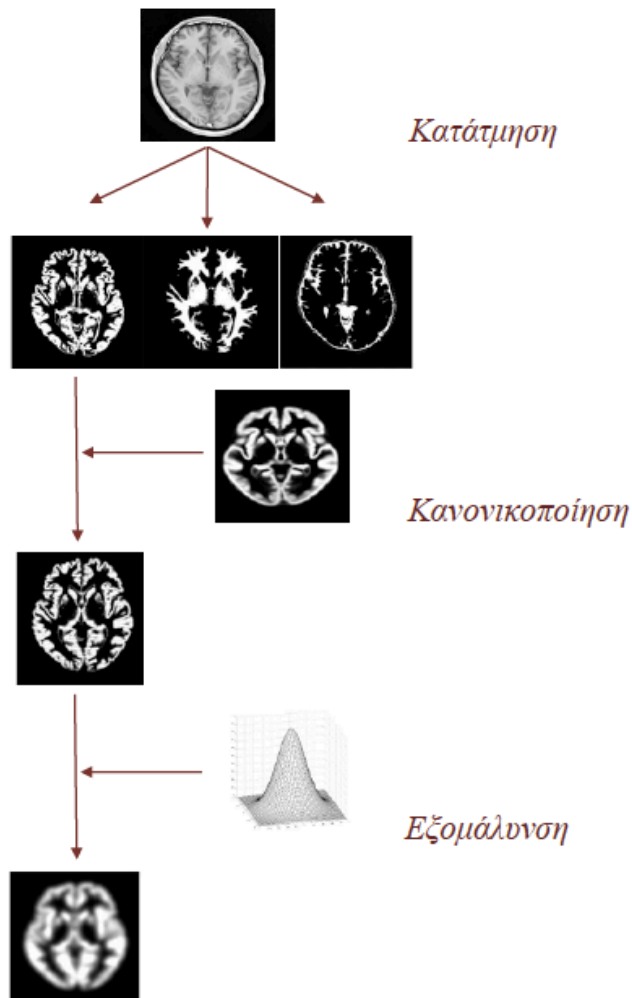
μετρήσεων. Ωστόσο, η ανάγκη για προηγούμενες υποθέσεις σχετικά με τις υπό μελέτη ανατομικές περιοχές, η πτωχή αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων και οι μεγάλες υπολογιστικές απαιτήσεις για τη μελέτη μεγάλων πληθυσμών συνιστούν σημαντικούς περιορισμούς για την αντιμετώπιση των οποίων κρίθηκε χρήσιμη η ανάπτυξη αυτοματοποιημένων μεθόδων μορφομετρίας. Μεταξύ των αυτοποιημένων μεθόδων deformation-based morphometry, tensor-based morphometry, diffeomorphic morphometry και voxel-based morphometry, η τελευταία αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη πλεονεκτώντας ως προς την ικανότητα σύγκρισης σε επίπεδο ογκοστοιχείων σε σχέση με τη πιο μακροσκοπική προσέγγιση των άλλων μεθόδων, τη μη εξάρτηση των διαπιστούμενων τοπικών διαφορών από τη διαφορά του συνολικού όγκου του εγκεφάλου μεταξύ των εξεταζόμενων και τελικά την πιο εύκολη και αξιόπιστη επεξήγηση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων²¹⁹.

Η μορφομετρία σε επίπεδο ογκοστοιχείων (voxel-based morphometry), όπως περιγράφηκε αρχικά από τους Ashburner και Friston²²⁰, περιλαμβάνει κάποια τυποποιημένα στάδια προ-επεξεργασίας των εικόνων που λαμβάνονται από τους επιμέρους ασθενείς με στόχο την κανονικοποίησή τους σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο και ακολούθως την εφαρμογή στατιστικής ανάλυσης. Βασικό στάδιο της προεπεξεργασίας των εικόνων αποτελεί η διαδικασία της κατάτμησης (segmentation) η

οποία διαχωρίζει τις πρωτότυπες εικόνες σε εικόνες φαιάς ουσίας, λευκής ουσία και εγκεφαλονωτιαίου υγρού με βάση το σήμα κάθε ογκοστοιχείου και αφαιρούνται τα τμήματα που δεν ανήκουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Πέραν της τιμής του σήματος, στην κατάτμηση λαμβάνεται επίσης υπ' όψιν η εκ των προτέρων γνώση της περιοχικής κατανομής των τύπων του εγκεφαλικού παρεγχύματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού με βάση χάρτες πιθανοτήτων. Οι κατατετμημένες εικόνες ακολούθως κανονικοποιούνται σε πρότυπες εικόνες (templates) φαιάς ουσίας, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατ' αντιστοιχία αποτρέποντας τη συνεισφορά ογκοστοιχείων που δεν αφορούν τον εγκέφαλο. Η διαδικασία της κανονικοποίησης (normalization) αποσκοπεί στην μεταφορά των εικόνων σε κοινό στερεοτακτικό χώρο και τη δημιουργία χαρτών πυκνότητας ιστών. Ως συνέπεια της μη-γραμμικής χωρικής κανονικοποίησης ο όγκος συγκεκριμένων περιοχών δύναται να αυξηθεί ή να μειωθεί. Προκειμένου να διατηρηθεί ο όγκος των επιμέρους ιστών εντός κάθε ογκοστοιχείου απαιτείται το στάδιο της διαμόρφωσης (modulation). Η διαδικασία περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό των τιμών των ογκοστοιχείων στις κατατετμημένες εικόνες με τις Ιακωβιανές ορίζουσες που προέρχονται από το στάδιο της κανονικοποίησης²²¹. Η ανάλυση των διαμορφωμένων εικόνων ελέγχει για τοπικές διαφορές στον απόλυτο όγκο του υπό μελέτη ιστού. Αντίθετα η ανάλυση μη-διαμορφωμένων εικόνων ελέγχει τοπικές διαφορές στη συγκέντρωση του

ιστού ανά μονάδα όγκου στον πρότυπο χώρο²²⁰. Η προ-επεξεργασία των εικόνων ολοκληρώνεται με την εξομάλυνση (smoothing). Ο σκοπός της διαδικασίας αυτής είναι η αύξηση του λόγου σήματος / θορύβου μέσω της μείωσης του υψηλής συχνότητας τυχαίου θορύβου. Επιπλέον η εξομάλυνση αυξάνει την κανονικότητα των δεδομένων και ελαχιστοποιεί την επίδραση των ανατομικών διαφορών μεταξύ των εξεταζομένων. Ο πυρήνας εξομάλυνσης διορθώνει το σήμα κάθε ογκοστοιχείου λαμβάνοντας υπ' όψιν τη γκαουσιανή μέση τιμή της φωτεινότητας των παρακείμενων ογκοστοιχείων²²² (*Εικόνα 6*).

Εικόνα 6 Στάδια προ-επεξεργασίας εικόνας T1-προσανατολισμού προς διενέργεια μορφομετρικής ανάλυσης της φαιάς ουσίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων.



Μετά την επεξεργασία των εικόνων ακολουθεί η διενέργεια στατιστικής ανάλυσης κατά την οποία τυπικά εφαρμόζονται μορφομετρικές τεχνικές βασισμένες στο γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model)²²³. Το μοντέλο χρησιμοποιεί μια εξίσωση η οποία ορίζει τα μετρούμενα σήματα από έναν γραμμικό συνδυασμό επεξηγηματικών μεταβλητών συν ένα

σφάλμα του οποίου η κατανομή θεωρείται γκαουσιανή με μηδενική μέση τιμή. Η εξίσωση αποτυπώνεται ως εξής:

$$Y = X\beta + \varepsilon,$$

όπου ως παράμετρος Y ορίζονται τα μετρούμενα δεδομένα, X η μήτρα σχεδιασμού που περιλαμβάνει συμμεταβλητές ενδιαφέροντος με πιθανή επίδραση στο αποτέλεσμα (ηλικία, φύλο, κλίμακες κλινικής αξιολόγησης, συνολικός όγκος ιστού, κλπ), β οι εκτιμώμενες παράμετροι και ε το σφάλμα. Για την ελαχιστοποίηση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων λόγω των πολλαπλών στατιστικών συγκρίσεων που συνήθως ελέγχονται δύναται να διενεργηθεί διόρθωση με χρήση των family-wise error (FWE) και false discovery rate (FDR). Τέλος, οι στατιστικοί χάρτες αποτελεσμάτων που προκύπτουν επιπροβάλλονται έγχρωμοι για λόγους παρουσίασης σε μια εικόνα T1 προσανατολισμού υψηλής ευκρίνειας.

1.4.2 Απεικόνιση τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging – DTI)

Η DTI αποτελεί μια σχετικά πρόσφατη τεχνική η οποία χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της αρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας, παρέχοντας πληροφορίες για τη μυελίνωση των νευραξόνων, την ακεραιότητα των δεματίων της λευκής ουσίας, και την οργάνωσή τους στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η μέθοδος βασίζεται στον υπολογισμό της

μοριακής διάχυσης ή κίνησης Brown, δηλαδή στην τυχαία κίνηση των μορίων του νερού λόγω θερμότητας, όπως αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Einstein²²⁴. Όταν η διάχυση είναι ελεύθερη, δηλαδή πραγματοποιείται με την ίδια πιθανότητα προς όλες τις κατευθύνσεις, όπως στην περίπτωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, αυτή ορίζεται ως «ισότροπη». Αντίθετα, όταν η διάχυση περιορίζεται από φραγμούς π.χ. κυτταρικές μεμβράνες, οργανύλια και έλυτρα μυελίνης, και οδηγείται προς μία κατεύθυνση τότε αυτή χαρακτηρίζεται «ανισότροπη». Η λευκή ουσία του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από υψηλή ανισοτροπία καθώς η μορφή οργάνωσης των νευραξόνων ευνοεί τη διάχυση κατά μήκος των νευρικών ινών παρά κάθετα σε αυτές, ενώ στη φαιά ουσία η ανισοτροπία αγγίζει το μηδέν²²⁵.

Ο τανυστής διάχυσης αποτελεί μια 3x3 μήτρα δεδομένων που χαρακτηρίζει τη διάχυση στον τρισδιάστατο χώρο.

$$\mathcal{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

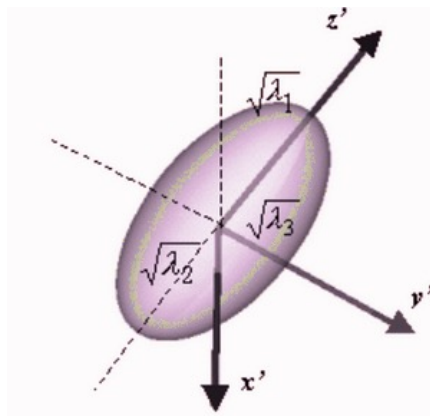
Τα τρία διαγώνια στοιχεία (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}), αντιπροσωπεύουν τους συντελεστές διάχυσης κατά μήκος των στοιχειωδών αξόνων x-, y- και z-. Τα υπόλοιπα στοιχεία αντικατοπτρίζουν τους συνδυασμούς των τυχαίων κινήσεων μεταξύ των στοιχειωδών αξόνων. Στην περίπτωση της τέλει

ισότροπης διάχυσης τα διαγώνια στοιχεία είναι ίσα, ενώ τα υπόλοιπα είναι μηδενικά.

$$\mathcal{D}_{isotropic} = \begin{bmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{bmatrix}$$

Ο τανυστής διάχυσης μπορεί να απεικονισθεί ως ένα ελλειψοειδές (*Εικόνα 7*) στο οποίο το μήκος των κύριων αξόνων του περιγράφεται από τις ιδιοτιμές (eigenvalues) λ_1, λ_2 και λ_3 (principal diffusivities) και η κατεύθυνσή τους από τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα (eigenvectors) \hat{e}_1, \hat{e}_2 και \hat{e}_3 .

Εικόνα 7 Το ελλειψοειδές της διάχυσης. Το μήκος του ελλειψοειδούς κατά μήκος των αξόνων είναι ανάλογο της τετραγωνικής ρίζας των ιδιοτιμών λ_1, λ_2 και λ_3 .



Τα ιδιοδιανύσματα είναι κάθετα μεταξύ τους και οι τιμές τους ορίζουν τις ιδιότητες και το σχήμα του τανυστή. Το ιδιοδιάνυσμα που αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη τιμή ($\hat{e}_1 - \lambda_1$) συνιστά την κύρια διεύθυνση της διάχυσης, που στην περίπτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος ταυτίζεται με την κατεύθυνση των ινών της λευκής ουσίας. Οι τιμές των λοιπών ιδιοδιανυσμάτων προσδιορίζονται ως ακολούθως $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$.

Οι κύριες μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών της διάχυσης των υπό μελέτη ιστών είναι η μέση διάχυση και η κλασματική ανισοτροπία.

Η μέση διάχυση (*mean diffusivity/ MD*) προκύπτει από τη μέση τιμή των τριών ιδιοδιανυσμάτων,

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

και αντιπροσωπεύει το εύρος της διάχυσης, δηλαδή την ικανότητα ελεύθερης κίνησης των μορίων του νερού ή τον περιορισμό αυτής από φραγμούς.

Η κλασματική ανισοτροπία (*fractional anisotropy/ FA*) προκύπτει από τον ακόλουθο τύπο.

$$FA = \sqrt{\frac{3(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Η τιμή της FA είναι μηδενική στην περίπτωση της ισότροπης διάχυσης ($\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$), ενώ αυξάνεται έως την τιμή ένα καθώς το ελλειψοειδές αποκλίνει από την σφαιρική μορφή. Η FA αποτελεί δείκτη της ακεραιότητας των νευρικών ινών. Μεταβολές της αντικατοπτρίζουν διαταραχές της οργάνωσης των νευρικών δεματίων, είτε των κυτταρικών μεμβρανών, της μυελίνης και στοιχείων του κυτταροσκελετού.

Πιο πρόσφατα δύο επιπλέον δείκτες έχουν επιδείξει συσχετίσεις με ειδικές παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις των νευρικών ινών και χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με τη μέση διάχυση και την κλασματική ανισοτροπία. Συγκεκριμένα η αξονική διάχυση (axial diffusivity / AD) αντιστοιχεί στο ιδιοδιάνυσμα της κύριας κατεύθυνσης της διάχυσης (λ_1) που συμπίπτει με την πορεία των νευρικών ινών.

Μεταβολές αυτής σχετίζονται με διαταραχές της πυκνότητας και της διαμέτρου των νευραξόνων. Αντίθετα, η ακτινική διάχυση (radial diffusivity / RD) περιγράφει τον βαθμό της διάχυσης κάθετα στην κύρια κατεύθυνση αυτής και προκύπτει από τον τύπο: $RD=(\lambda_2+\lambda_3)/2$. Οι μεταβολές της ακτινικής διάχυσης έχουν συσχετισθεί με διαταραχές της μυελίνης²²⁶.

II. ΣΤΟΧΟΙ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση μορφολογικών μεταβολών της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου καθώς και μεταβολών της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο σε ασθενείς με ΝΠ και διαφόρων σταδίων γνωστική έκπτωση.

Για τον λόγο αυτό ασθενείς με ΝΠ υπεβλήθησαν σε ειδικό για τη νόσο νευροψυχολογικό έλεγχο και ακολούθως σε Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου. Ακολούθως, από το συλλεχθέν δείγμα, δημιουργήθηκαν ομάδες ασθενών (ασθενείς χωρίς γνωστική έκπτωση/ ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση/ ασθενείς με άνοια ΝΠ) μη διαφέρουσες σημαντικά ως προς την ηλικία οι οποίες συγκρίθηκαν με βάση τα απεικονιστικά τους χαρακτηριστικά. Παράλληλα, αναζητήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ μορφολογικών μεταβολών εγκεφαλικών δομών και της επίδοσης των ασθενών στην κλίμακα PD-CRS καθώς και σε υποδοκιμασίες αυτής. Οι μεταβολές της φαιάς ουσίας ελέγχθηκαν με τη χρήση της Τεχνικής Μορφομετρίας Στοιχειωδών Όγκων (*Voxel-based Morphometry*), ενώ ο έλεγχος της λευκής ουσίας διενεργήθηκε με τη μελέτη παραμέτρων προερχόμενες από ακολουθίες τανυστή διάχυσης (*Diffusion Tensor Imaging*).

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1.1 Επιλογή κλίμακας νευροψυχολογικής αξιολόγησης

Για τον βασικό νευροψυχολογικό έλεγχο των ασθενών στην τρέχουσα μελέτη επιλέχθηκε η κλίμακα Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)¹⁵⁵. Η PD-CRS αποτελεί μια κλίμακα εκτενούς νευροψυχολογικής αξιολόγησης, η οποία έχει σχεδιαστεί για τον έλεγχο υποφλοιωδών και φλοιωδών γνωσιακών ελλειμμάτων που σχετίζονται ειδικά με τη ΝΠ. Η κλίμακα αποτελείται από τις ακόλουθες εννέα υποδοκιμασίες: 1. Άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού, 2. Κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος, 3. Διατηρούμενη προσοχή, 4. Εργαζόμενη μνήμη, 5. Αυθόρμητος σχεδιασμός ρολογιού, 6. Αντιγραφή ρολογιού, 7. Καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού, 8. Εναλλασόμενη λεκτική ροή, 9. Λεκτική ροή λέξεων δράσης. Από το άθροισμα της βαθμολογίας στις υποδοκιμασίες 1, 3, 4, 5, 7, 8 και 9 προκύπτει η «υποφλοιώδης» βαθμολογία (0-104 βαθμοί), ενώ από το άθροισμα της βαθμολογίας στις υποδοκιμασίες 2 και 6 προκύπτει η «φλοιώδης βαθμολογία» (0-30 βαθμοί). Το γενικό άθροισμα των ανωτέρω ορίζει τη συνολική βαθμολογία της κλίμακας (0-134 βαθμοί).

3.1.2 Μετάφραση και προσαρμογή στην ελληνική γλώσσα της κλίμακας Parkinson's disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)

Πριν την εφαρμογή της στη μελέτη, η κλίμακα PD-CRS προσαρμόστηκε στην ελληνική γλώσσα με μεθοδολογία που έχει περιγραφεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία²²⁷. Η πρωτότυπη κλίμακα PD-CRS αρχικά μεταφράστηκε από την αγγλική στην ελληνική γλώσσα από ιατρούς με άριστη γνώση της αγγλικής. Στη συνέχεια διενεργήθηκε αντίστροφη μετάφραση της ελληνικής κλίμακας στην αγγλική γλώσσα (back-translation) από νευροψυχολόγο, επίσης με άριστη γνώση της αγγλικής. Με βάση διαφορές που προέκυψαν μεταξύ της αντίστροφης μετάφρασης και του αρχικού κειμένου έγιναν λιγιστές τροποποιήσεις μέχρι την τελική μορφή. Ακολούθως η ελληνική κλίμακα χορηγήθηκε αρχικά σε μια ομάδα 15 υγιών ατόμων μέσης ηλικίας, με σχετικά υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης (>11 έτη), προκειμένου να ελεγχθεί η ύπαρξη ερωτήσεων/ερεθισμάτων της κλίμακας στα οποία εμφανίζεται υψηλή συχνότητα σφάλματος, πιθανώς λόγω πολιτισμικών διαφορών του ελληνικού πληθυσμού με αυτόν της πρωτότυπης μελέτης. Εντοπίστηκαν τέσσερα τέτοια αντικείμενα που συμπεριλαμβάνονται στην υποδοκιμασία “Κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος”. Τα αντικείμενα αυτά αντικαταστάθηκαν με νέα, διατηρώντας τη σημασιολογική ετερογένεια και το επίπεδο δυσκολίας της πρωτότυπης κλίμακας. Η μετάφραση και προσαρμογή της κλίμακας διενεργήθηκαν μετά από άδεια που ελήφθη

από τους συγγραφείς της πρωτότυπης κλίμακας. Η προσαρμοσμένη κλίμακα παρατίθεται στο *Παράρτημα*.

Στη συνέχεια, η προσαρμοσμένη κλίμακα χορηγήθηκε σε μια ομάδα 118 υγιών ενηλίκων (ισότιμα κατανεμημένων σε υπο-ομάδες διαφορετικού εύρους ηλικίας και ετών εκπαίδευσης), καθώς και σε 62 ασθενείς με νόσο Parkinson. Έπειτα η βαθμολογία κάθε υποδοκιμασίας, καθώς και η συνολική φλοιώδης και η συνολική υποφλοιώδης βαθμολογία, αλλά και η συνολική βαθμολογία της κλίμακας υποβλήθηκαν σε ανάλυση διαχωρισμού (discriminant function analysis), προκειμένου να εξεταστεί κατά πόσο η κλίμακα διαφοροποιεί ικανοποιητικά τις επιδόσεις των ασθενών από αυτές των υγιών συμμετεχόντων. Από την ανάλυση προέκυψε ότι οι υγιείς ενήλικες είχαν καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς σε όλες τις υποδοκιμασίες της PD-CRS. Όταν εξετάστηκαν οι μεμονωμένες υποδοκιμασίες της κλίμακας επιτεύχθηκε 81% ακρίβεια για το διαχωρισμό των ασθενών από τους υγιείς με βάση τις επιδόσεις τους (67.7% ασθενών με PD και 87.3% υγιών ενηλίκων) (Wilks' $\lambda = .606$; $\chi^2(3) = 88.30$, $p < .001$). Η δοκιμασία της εργαζόμενης μνήμης ήταν η υποδοκιμασία που συνέβαλε περισσότερο στο διαχωρισμό των ομάδων. Οι συνολικές υποβαθμολογίες (φλοιώδης και υποφλοιώδης) συνέβαλαν σε άριστη ακρίβεια διαχωρισμού των δύο ομάδων (συνολική ακρίβεια διαχωρισμού 97%). Ειδικότερα, η συνολική υποφλοιώδης βαθμολογία ήταν αυτή που

συνέβαλε περισσότερο στο διαχωρισμό. Το τελικό μοντέλο κατηγοριοποίησε σωστά 98% των ασθενών και 96% των υγιών συμμετεχόντων (Wilks' $\lambda = .244$; $\chi^2(2) = 249.68$, $p < .001$)²²⁸.

Ακολούθως, σε συνεργασία με το Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης του Τμήματος Ψυχολογίας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, η προσαρμοσμένη κλίμακα PD-CRS εφαρμόστηκε σε ένα μεγαλύτερο δείγμα υγιών ατόμων, ώστε να διαμορφωθούν κανονιστικά δεδομένα με βάση την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Για τον λόγο αυτό στρατολογήθηκαν 426 γνωστικά υγιείς ενήλικες από μια ευρεία μητροπολιτική περιοχή, καθώς και από Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων της πόλης της Θεσσαλονίκης. Τα κριτήρια αποκλεισμού για την ένταξη στη μελέτη ήταν το ιστορικό νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, σακχαρώδους διαβήτη, θυρεοειδικής νόσου και χειρουργηθείσας καρδιολογικής νόσου. Με την εφαρμογή των ανωτέρω κριτηρίων εξαιρέθηκαν 122 άτομα. Το τελικό δείγμα αποτέλεσαν συνολικά 304 ενήλικες, 45% άνδρες, 55% γυναίκες, ηλικίας 41-89 ετών (μέσος όρος 58.4 έτη, SD 11.6), με 2 έως 23 έτη εκπαίδευσης (μέσος όρος 11.7 έτη, SD 4.2). Ειδικότερα, 217 (71.4%) συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 41-64 ετών και 87 (28.6%) ήταν ηλικίας 65-89 ετών. Αναφορικά με το επίπεδο εκπαίδευσης 96 (31.8%) άτομα είχαν συμπληρώσει 0-9 έτη εκπαίδευσης, 85 (28.1%) άτομα 10-12 έτη, ενώ 121 (40.1%) άτομα είχαν ολοκληρώσει

περισσότερα από 13 έτη εκπαίδευσης. Προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή συνεισφορά των δημογραφικών χαρακτηριστικών στη συνολική βαθμολογία της PD-CRS διενεργήθηκε μια σειρά αναλύσεων γραμμικής βηματικής πολλαπλής παλινδρόμησης με προγνωστικές μεταβλητές το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Το φύλο δεν συμπεριλήφθη τελικά στα μοντέλα παλινδρόμησης καθώς απέτυχε να ικανοποιήσει τα απαιτούμενα κριτήρια

(Probability of F to enter $\leq .050$, Probability of F to remove $\geq .100$).

Αντίθετα, η ηλικία εξήγησε το 52.1% της διακύμανσης στην ολική βαθμολογία της PD-CRS, ενώ το 58.1% της διακύμανσης εξηγήθηκε από τον γραμμικό συνδυασμό της ηλικίας και των ετών εκπαίδευσης ($R^2 = .583$, $F(2, 293) = 201.758$, $p < 0.001$). Συγκεκριμένα, όπως ήταν αναμενόμενο, η μεταβλητή «ηλικία» συσχετίστηκε αρνητικά με τη βαθμολογία στην PD-CRS, ενώ η μεταβλητή «εκπαίδευση» παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη βαθμολογία. Στη συνέχεια, δεδομένης της επίδρασης της ηλικίας και της εκπαίδευσης στη βαθμολογία της PD-CRS κατηγοριοποιήσαμε το δείγμα των συμμετεχόντων σε έξι κατηγορίες με σκοπό την ανάπτυξη κανονιστικών πινάκων για τη συνολική, τη φλοιώδη και την υποφλοιώδη βαθμολογία της PD-CRS. Η κατηγοριοποίηση διενεργήθηκε με βάση δύο ηλικιακές ομάδες (σύμφωνα με την πρόιμη έναρξη της ΝΠ περί την ηλικία των 40 ετών και την αναμενόμενη εκδήλωση γνωστικών ελλειμμάτων φυσιολογικής γήρανσης περί τα 65

έτη) και τρεις ομάδες με βάση τα ορόσημα εκπαίδευσης σύμφωνα με το ελληνικό εκπαιδευτικό σύστημα, δηλαδή 1-9 έτη (υποχρεωτική εκπαίδευση), 10-12 έτη (επίπεδο Λυκείου), >13 έτη (τριτοβάθμια εκπαίδευση). Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται ο μέσος όρος, η τυπική απόκλιση και η επίδοση ανά εκατοστημόριο για τη φλοιώδη, την υποφλοιώδη και τη συνολική βαθμολογία της PD-CRS σε κάθε μια από τις έξι κανονιστικές ομάδες.

Πίνακας 1 Κανονιστικά δεδομένα της προσαρμοσμένης στα Ελληνικά κλίμακας PD-CRS

		Ηλικία																	
		41-64									65-89								
		Εκπαίδευση (χρόνια)									Εκπαίδευση (χρόνια)								
		13+ (n=16)			0-9 (n=31)			10-12 (n=79)			13+ (n=105)			0-9 (n=65)			10-12 (n=6)		
Εκατο-	T.A	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.	Φλοιωδ.	Υποφλ.	Σύν.
στημόριο																			
97.7	+2	-	-	-	30	91.5	121.5	30	95	125	30	75.9	105.9	-	-	-	-	-	-
93.3	+1.5	30	80.9	109.3	30	83.9	112.9	30	85	115	29.6	66.3	95.3	-	-	-	30	75.2	101.4
84.1	+1	30	74.6	101.7	30	77	106.2	30	80.1	110	29	58	86.5	28.9	64.7	93.4	30	67.9	97.3
50	0	29	64	90	30	69	98	30	73	102	26	46	72	28	58	86	28	61	88
15.8	-1	27.1	51.1	80.1	28	55.6	85	29	61	91	23	32.4	56.4	26.1	49.1	75.3	23	48.4	73.4
6.7	-1.5	24.3	44.4	67.3	27	52	80.4	28	57.1	86.1	18	27.4	51	26	49	75	21.3	32.4	55.4
2.3	-2	22	42	63	24.7	49.8	78.8	26.4	50.8	77.6	17	23	41.6	26	49	75	21	30	53
M.O		28.4	62.5	90.5	29.1	68	97.1	29.5	71.7	101.2	25.7	46	71.8	27.7	57	84.7	27.4	58.9	86.4
T.A		1.9	10.9	12	1.3	9.8	10.1	0.9	9.5	10.1	3.3	12.5	14.5	1	6.5	7.1	2.8	10.8	12.3

Συντομογραφίες: M.O=μέσος όρος, T.A=τυπική απόκλιση, Φλοιωδ.=

Φλοιώδης βαθμολογία της κλίμακας PD-CRS, Υποφλ.= Υποφλοιώδης

βαθμολογία της κλίμακας PD-CRS, Σύν. = Συνολική βαθμολογία κλίμακας

PD-CRS.

3.1.3 Δείγμα συμμετεχόντων

Ογδόντα πέντε ασθενείς οι οποίοι εξετάστηκαν στο εξωτερικό ιατρείο κινητικών διαταραχών της Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 1/2012-7/2015 και πληρούσαν τα κριτήρια της UK Brain Bank³³ για ιδιοπαθή ΝΠ υποβλήθηκαν σε έλεγχο με την κλίμακα PD-CRS και Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της κλινικής εξέτασης, του νευροψυχολογικού ελέγχου και της διενέργειας μαγνητικής τομογραφίας ήταν μικρότερο των τριών μηνών. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος διενεργήθηκε σε ήσυχο περιβάλλον. Σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια φάσης “on”.

Τα κλινικά στοιχεία που συλλέχθηκαν για κάθε ασθενή ήταν τα ακόλουθα: φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης (έτη), διάρκεια νόσου, πλευρά έναρξης συμπτωμάτων, παρουσία επίμονων οπτικών ψευδαισθήσεων, διάρκεια θεραπείας με λεβοντόπα και τρέχουσα θεραπεία. Η ημερήσια δοσολογία ντοπαμινεργικών φαρμάκων μετατράπηκε σε ισοδύναμη δόση λεβοντόπα (Levodopa equivalent dose) με βάση τύπους ισοδυναμίας που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία²²⁹. Το στάδιο της νόσου καθορίστηκε σύμφωνα με την τροποποιημένη κλίμακα Hoehn and Yahr²³⁰ και ο κινητικός υπότυπος σύμφωνα με τη μέθοδο που έχει προταθεί από τους³⁵. Η παρουσία και η βαρύτητα

πιθανής καταθλιπτικής συμπτωματολογίας αξιολογήθηκε με την κλίμακα Hamilton Depression Rating Scale²³¹. Τέλος, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο με την κλίμακα Mini Mental State Examination²³².

- Κριτήρια αποκλεισμού

Στην μελέτη δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς με κλινικά σημεία άτυπου παρκινσονισμού ή άνοιας με σωμάτια Lewy, σημαντικής βαρύτητας συστηματική νόσο, σοβαρή ψυχιατρική νόσο, καθώς και εκείνοι με παθολογικά ευρήματα στον εργαστηριακό έλεγχο που θα μπορούσαν να ευθύνονται για την εκδήλωση άνοιας.

Επίσης, πριν από την έναρξη της ανάλυσης των δεδομένων διενεργήθηκε έλεγχος των εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας. Κατά τον τρόπο αυτό εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς με παρουσία ισχαιμικών βλαβών σταδίου 3 (διάχυτες ή εκτεταμένες ισχαιμικές αλλοιώσεις στην περικοιλιακή ή εν τω βάθει λευκή ουσία) στην κλίμακα Fazekas²³³, καθώς και ασθενείς με παρουσία τεχνικών σφαλμάτων στην εξέταση.

Ακολούθως, από το διαθέσιμο δείγμα, επιλέχθηκαν συγκεκριμένοι ασθενείς ώστε να προκύψουν ομάδες ασθενών (ασθενείς χωρίς γνωστική έκπτωση/ ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση/ ασθενείς με άνοια ΝΠ) μη διαφέρουσες σημαντικά ως προς την ηλικία, τη διάρκεια και το στάδιο

της νόσου κατά Hoehn & Yahr. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις παραπάνω ομάδες με βάση τη συνολική τους βαθμολογία στην κλίμακα PD-CRS και τα προτεινόμενα από τη βιβλιογραφία cut-off scores^{155, 234} ως ακολούθως:

- >81 βαθμοί στην κλίμακα PD-CRS, φυσιολογική νοητική λειτουργία
- ≤81 βαθμοί στην κλίμακα PD-CRS, ήπια γνωστική διαταραχή
- ≤64 βαθμοί στην κλίμακα PD-CRS, άνοια ΝΠ

Το τελικό δείγμα που συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση των κλινικών και απεικονιστικών δεδομένων αποτελούνταν από 20 ασθενείς με ΝΠ χωρίς γνωστική έκπτωση, 20 ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή και 21 ασθενείς με άνοια ΝΠ (σύνολο 61 ασθενείς).

Γραπτή συναίνεση για τη συμμετοχή στη μελέτη δώθηκε από όλους τους ασθενείς. Σε περιπτώσεις ασθενών με σοβαρού βαθμού γνωστική έκπτωση γραπτή συναίνεση για συμμετοχή στη μελέτη δώθηκε από άμεσο συγγενή– φροντιστή.

3.1.4 Στατιστική ανάλυση κλινικών δεδομένων

Η ανάλυση των κλινικών δεδομένων διενεργήθηκε με το λογισμικό SPSS Statistics 20 (IBM, Armonk, NY, USA). Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για

τη σύγκριση δεδομένων με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ANOVA με post-hoc Bonferroni test. Η σύγκριση δεδομένων με μη κανονική κατανομή, καθώς και των διατάξιμων δεδομένων διενεργήθηκε με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis με post-hoc Mann-Whitney U-tests. Η δοκιμασία χ^2 εφαρμόστηκε για τον έλεγχο διχότομων δεδομένων. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05.

3.1.5 Απεικονιστικός έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς στο ακτινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με μαγνητικό τομογράφο 1.5 Tesla (Gyrosan ACS NT, Philips Healthcare), με χρήση πηνίου εγκεφάλου.

Το πρωτόκολλο εξέτασης περιέλαβε τις εξής ακολουθίες:

- 1) Μια high resolution, 3D spoiled, gradient-echo ακολουθία (TR=25ms, TE=4.6ms, acquisition matrix=256x228, FOV=220 mm, scanning time=5 min, 43 sec)
- 2) Μια multi-echo spin-echo T2 ακολουθία
- 3) Μια FLAIR ακολουθία (TR=6300 ms, TE=120 ms, FOV=250 mm, matrix=256x256, slice thickness=6mm, interslice gap=0.6, scanning time=2 min)

4) Ειδικά για τη διενέργεια της τεχνικής DTI χρησιμοποιήθηκε μια single-shot EPI ακολουθία πολλαπλών τομών (FOV 230 X 230mm, 112 x118 matrix, section thickness 3mm, TE =131ms, TR=9825ms, number of slices =42, slice gap = 0mm, SENSE factor 2.2). Χρησιμοποιήθηκαν 16 κατευθύνσεις με μέγιστη τιμή $b=700 \text{ s/mm}^2$ και χρόνο σάρωσης 4 min, 35 sec.

3.1.6 Ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων

Η προ-επεξεργασία των εικόνων και η ανάλυση όλων των απεικονιστικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό FMRIB Software Library (FSL)²³⁵.

Ανάλυση δεδομένων μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel-based Morphometry - VBM)

Η ανάλυση των μορφομετρικών δεδομένων διενεργήθηκε με τον αλγόριθμο FSL-VBM²³⁶, ένα βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο VBM²²¹ που περιλαμβάνεται επίσης στο λογισμικό FSL²³⁵. Η μέθοδος FSL-VBM επιτρέπει μια αξιόπιστη, μη-παραμετρική εκτίμηση τοπικών διαφορών σε ολόκληρο τον όγκο της φαιάς ουσίας μεταξύ των εξεταζομένων. Σύμφωνα με το ανωτέρω πρωτόκολλο στις T1 εικόνες διενεργήθηκε αρχικά εξαγωγή του εγκεφαλικού παρεγχύματος (brain extraction) και κατάτμηση (segmentation) της φαιάς ουσίας ενώ ακολούθησε μη-

γραμμική καταχώρηση (registration) στον πρότυπο χώρο MNI (Montreal Neurological Institute)-152²³⁷. Στη συνέχεια οι εικόνες περιστράφηκαν κατά μήκος του άξονα-χ ώστε να δημιουργηθεί ένα ειδικό για τη μελέτη πρότυπο της φαιάς ουσίας. Όλες οι πρωτογενείς εικόνες της φαιάς ουσίας καταχωρήθηκαν μη-γραμμικά σε αυτό το ειδικό για τη μελέτη πρότυπο και διαμορφώθηκαν ώστε να υπάρξει διόρθωση για τοπική διεύρυνση (ή συστολή) λόγω της μη-γραμμικής συνιστώσας του χωρικού μετασχηματισμού. Στη συνέχεια διενεργήθηκε εξομάλυνση των διαμορφωμένων εικόνων. Ακολούθησε εφαρμογή του General Linear Model σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων με χρήση μη-παραμετρικού, βασισμένου σε αναδιατάξεις (permutation-based) ελέγχου με 5000 permutations όπως αυτή περιλαμβάνεται στο FSL. Μετά την ανάλυση μεταξύ ομάδων με στάθμιση για το επίπεδο εκπαίδευσης διενεργήθηκαν αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων του όγκου της φαιάς ουσίας με τη συνολική βαθμολογία της PD-CRS, καθώς και με τη “φλοιώδη” και “υποφλοιώδη” υποβαθμολογία της κλίμακας σε ολόκληρο το δείγμα των ασθενών, περιλαμβάνοντας ως συμμεταβλητές την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Οι ανωτέρω αναλύσεις παλινδρόμησης επαναλήφθηκαν με την προσθήκη περαιτέρω συμμεταβλητών ιδιαίτερης κλινικής σημασίας για την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης (φύλο, κινητικός υπότυπος, στάδιο νόσου κατά Hoehn and Yahr). Αναλύσεις παλινδρόμησης με στάθμιση για την ηλικία

και το επίπεδο εκπαίδευσης διενεργήθηκαν επίσης για το έλεγχο συσχετίσεων του όγκου της φαιάς ουσίας με τη βαθμολογία στις επιμέρους υποδοκιμασίες της κλίμακας PD-CRS. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις ανωτέρω αναλύσεις ορίστηκε με τιμή $p < 0.05$ με family-wise error correction διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα απεικονίσθηκαν με στατιστικούς χάρτες απεικόνισης της διορθωμένης τιμής του p για κάθε ογκοστοιχείο (corrected threshold-free cluster enhancement p -value images). Ο ανατομικός προσδιορισμός των περιοχών της φαιάς ουσίας πραγματοποιήθηκε με βάση τους άτλαντες “Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas” και “Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas” που παρέχονται από το FSL.

Ανάλυση δεδομένων απεικόνισης τανυστή διάχυσης (DTI)

Στο στάδιο της προ-επεξεργασίας των εικόνων διενεργήθηκαν διορθώσεις για αλλοιώσεις προκαλούμενες από την κίνηση του εξεταζόμενου και διάφορους στροβιλισμούς. Επίσης με τη χρήση του Brain Extraction Tool δημιουργήθηκε μια μάσκα του εγκεφάλου με αφαίρεση των εξωτερικών δομών. Ακολούθως δημιουργήθηκαν χάρτες κλασματικής ανισοτροπίας (FA), μέσης διάχυσης (MD), επιμήκους διάχυσης (AD) και εγκάρσιας διάχυσης (RD) με την εφαρμογή του μοντέλου του τανυστή στα πρωτογενή δεδομένα της διάχυσης. Η

ανάλυση σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων των δεδομένων των FA, MD, AD και RD πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Tract-based spatial statistics (TBSS) που περιλαμβάνεται στο FSL²³⁸. Χρησιμοποιώντας τη μη γραμμική εντολή καταχώρησης FNIRT διενεργήθηκε προβολή των χαρτών FA στον πρότυπο χώρο. Στη συνέχεια δημιουργήθηκε ένας σκελετός των μέσων τιμών FA, αντιπροσωπευτικός του κέντρου όλων των κοινών οδών λευκής ουσίας στο συνολικό δείγμα. Οι χάρτες FA, MD, RD και AD προβλήθηκαν στον ανωτέρω σκελετό και υπολογίστηκαν οι τιμές τους σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων. Οι διαφορές σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκαν με ανάλυση General Linear Model με στάθμιση για το επίπεδο εκπαίδευσης. Αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των τιμών FA, MD, RD, AD και της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS σε ολόκληρο το δείγμα των ασθενών, περιλαμβάνοντας ως συμμεταβλητές την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Επιπλέον αναλύσεις παλινδρόμησης διενεργήθηκαν για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των τιμών FA και της «υποφλοιώδους» και «φλοιώδους» βαθμολογίας της κλίμακας PD-CRS, καθώς και της βαθμολογίας στις επιμέρους υποδοκιμασίες της κλίμακας με χρήση των ίδιων συμμεταβλητών. Καθώς διαταραχές της αρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας σε παρκινσονικούς ασθενείς με διαφορετικό κινητικό υπότυπο

έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία²³⁹⁻²⁴⁰, μέρος των ανωτέρω αναλύσεων επαναλήφθηκαν με επιπλέον στάθμιση για τον κινητικό υπότυπο. Αναλύσεις παλινδρόμησης διενεργήθηκαν επίσης για τον έλεγχο της συσχέτισης των τιμών FA και MD με τη διάρκεια της νόσου σε έτη, το στάδιο της νόσου κατά Hoehn & Yahr και την ημερήσια δόση της αντιπαρκινσονικής αγωγής υπολογιζόμενη σε ισοδύναμη δόση λεβοντόπα (Levodopa Equivalent Dose-LED). Για όλα τα ανωτέρω χρησιμοποιήθηκε στατιστική ανάλυση αναδιατάξεων με 5000 permutations όπως αυτή περιλαμβάνεται στο FSL²³⁸ και τιμή $p < 0.05$ με family-wise error correction διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα απεικονίσθηκαν με στατιστικούς χάρτες απεικόνισης της διορθωμένης τιμής του p για κάθε ογκοστοιχείο (corrected threshold-free cluster enhancement p -value images). Ο ανατομικός προσδιορισμός των δεματίων της λευκής ουσίας πραγματοποιήθηκε με βάση τους άτλαντες “John Hopkins University ICBM-DTI-81 White Matter Labels” και “John Hopkins University White Matter Tractography” που παρέχονται από το FSL.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.2.1 Κλινικά και νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2 Δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	PD-NC^α (n=20)	PD-MCI^β (n=20)	PDD^γ (n=21)	p-value	Post-hoc συγκρίσεις
Ηλικία (mean, SD)	67.4 (5.5)	69.6 (6.4)	70.9 (5.7)	0.15	
Φύλο, (άρρεν)	16	15	16	0.93	
Έτη εκπαίδευσης, (mean, SD)	10.9 (4.4)	7.9 (3.9)	5.8 ((1.5)	<0.001	β<α, γ<α
Hoehn&Yahr stage	1.9	2	2.2	0.09	
Διάρκεια νόσου, έτη (mean, SD)	5.1 (3.4)	6.2 (6.1)	7.9 (6.8)	0.44	
Οπτικές ψευδαισθήσεις (n)	3	5	10	0.06	
PIGD κινητικός υπότυπος (n)	6	15	9	0.02	β>α, β>γ
Πλευρά έναρξης νόσου (δεξιά, n)	10	10	11	1	
Ημερήσια δόση λεβοντόπα, mg (mean, SD)	489.9 (626.5)	576.3 (453.5)	631.7 (329.7)	0.15	

Πίνακας 2 – Συνέχεια	PD-NC ^α (n=20)	PD-MCI ^β (n=20)	PDD ^γ (n=21)	p-value	Post-hoc συγκρίσεις
Total LED, mg/day (mean, SD)	776.5 (681.1)	809.3 (587.9)	821.7 (344.8)	0.34	
Έτη θεραπείας με λεβοντόπα (mean, SD)	2.6 (3.7)	4.9 (6.3)	6.9 (7.1)	0.03	γ<α
Έτη θεραπείας με αγωνιστή ντοπαμίνης (mean, SD)	2.3 (2.6)	3.7 (3.9)	3.3 (2.9)	0.4	
MMSE score (mean, SD)	28.8 (1.5)	26.3 (1.6)	23.5 (3.7)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α
HAM-D score (mean. SD)	3.3 (4.9)	5.4 (4.7)	4.5 (4.8)	0.1	
Total PD-CRS score (mean, SD)	95.9 (12.9)	73.1 (5.2)	45.5 (12.4)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α

Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά το φύλο, την ημερήσια δόση λεβοντόπα και την ολική ημερήσια ισοδύναμη δόση λεβοντόπα. Η παρουσία επίμονων οπτικών ψευδαισθήσεων ήταν πιο συχνή στην ομάδα PDD σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να ξεπερνά το όριο της στατιστικής σημαντικότητας. Η υποφλοιώδης βαθμολογία διέφερε σημαντικά μεταξύ όλων των ομάδων. Αντίθετα, η φλοιώδης βαθμολογία δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων PD-NC και PD-MCI αλλά μόνο κατά τη σύγκριση της ομάδας

PDD με τις υπόλοιπες ομάδες. Συγκριτικά με την ομάδα PD-NC, οι ομάδες PD-MCI και PDD είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία σε όλες τις υποδοκιμασίες της PD-CRS εκτός της δοκιμασίας διατηρούμενης προσοχής, όπου η βαθμολογία της ομάδας PD-MCI δεν διέφερε σημαντικά με αυτή της ομάδας PD-NC. Επίσης, η ομάδα PDD σε σχέση με την ομάδα PD-MCI είχε σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε όλες τις υποδοκιμασίες, με εξαίρεση αυτών της σχεδίασης ρολογιού (αυθόρμητη και αντιγραφή) και της καθυστερημένης ανάκλησης λεκτικού υλικού (*Πίνακας 3*).

Πίνακας 3 Συγκριτική παρουσίαση συνολικής υποφλοιώδους και βαθμολογίας καθώς και της βαθμολογίας στις επιμέρους υποδοκιμασίες της κλίμακας PD-CRS μεταξύ των ομάδων PD-NC, PD-MCI και PDD

	PD-NC^α (n=20)	PD-MCI^β (n=20)	PDD^γ (n=21)	p-value	Post-hoc συγκρίσεις
Υποφλοιώδης βαθμολογία	68.2 (12.6)	47.8 (5.5)	26.3 (8.1)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α
Φλοιώδης βαθμολογία	27.7 (2.1)	25.3 (2.1)	19.2 (5.1)	<0.001	β<γ, γ<α
Άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού	8.6 (2.3)	7.1 (1.8)	5.4 (1.8)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α
Κατονομασία παρουσία οπτικού ερεθίσματος	18.7 (1.6)	17.4 (1.7)	12.5 (4.7)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α

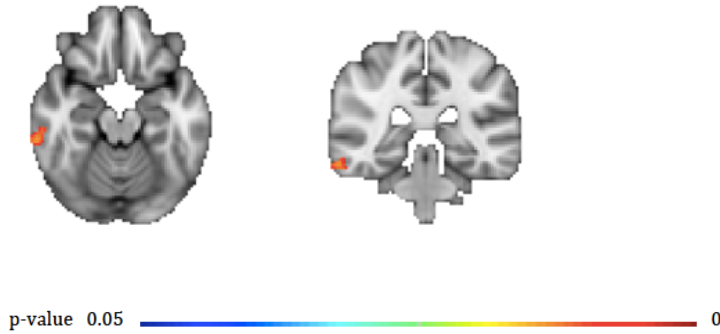
<i>Πίνακας 3 – Συνέχεια</i>	PD-NC ^α <i>(n=20)</i>	PD-MCI ^β <i>(n=20)</i>	PDD ^γ <i>(n=21)</i>	<i>p-value</i>	<i>Post-hoc συγκρίσεις</i>
<i>Διατηρούμενη προσοχή</i>	8.8 (1.9)	7.9 (3.1)	2.7 (3.6)	<0.001	β<γ, γ<α
<i>Εργαζόμενη μνήμη</i>	7.4 (1.9)	5.5 (2.5)	1 (1.8)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α
<i>Αυθόρμητος σχεδιασμός ρολογιού</i>	7.7 (2)	5.8 (2.2)	5 (2.6)	<0.001	α<β, γ<α
<i>Αντιγραφή ρολογιού</i>	9.1 (1.1)	8 (1.5)	6.7 (2.5)	0.02	α<β, γ<α
<i>Καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού</i>	6.9 (3.2)	3.2 (1.4)	2.6 (2.1)	<0.001	α<β, γ<α
<i>Εναλλασσόμενη λεκτική ροή</i>	10.8 (5)	7.5 (3.2)	2.9 (2.6)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α
<i>Λεκτική ροή λέξεων δράσης</i>	18.1 (6.5)	11 (3)	6.6 (4.5)	<0.001	α<β, β<γ, γ<α

3.2.2 Αποτελέσματα μεθόδου μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων

Ανάλυση μεταξύ ομάδων

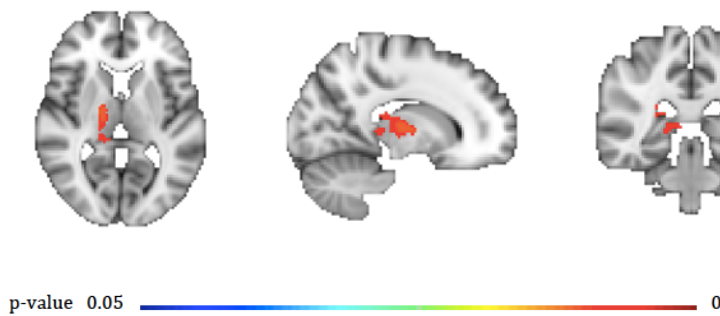
Κατά την ανάλυση μεταξύ ομάδων παρατηρήθηκε μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας στην περιοχή της κάτω και λιγότερο της μέσης κροταφικής έλικας δεξιά (**Εικόνα 8**) στους ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή σε σχέση με την ομάδα PD-NC.

Εικόνα 8 Περιοχές μειωμένου όγκου φαιάς ουσίας στην ομάδα PD-MCI σε σύγκριση με την ομάδα PD-NC ($p < 0.05$). Στάθμιση με επίπεδο εκπαίδευσης.



Στην ομάδα PDD σε σχέση με την ομάδα PD-NC παρατηρήθηκε ατροφία στις ανατομικές θέσεις του θαλάμου και του ιπποκάμπου δεξιά (**Εικόνα 9**).

Εικόνα 9 Περιοχές μειωμένου όγκου φαιάς ουσίας στην ομάδα PDD σε σύγκριση με την ομάδα PD-NC ($p < 0.05$). Στάθμιση με επίπεδο εκπαίδευσης.

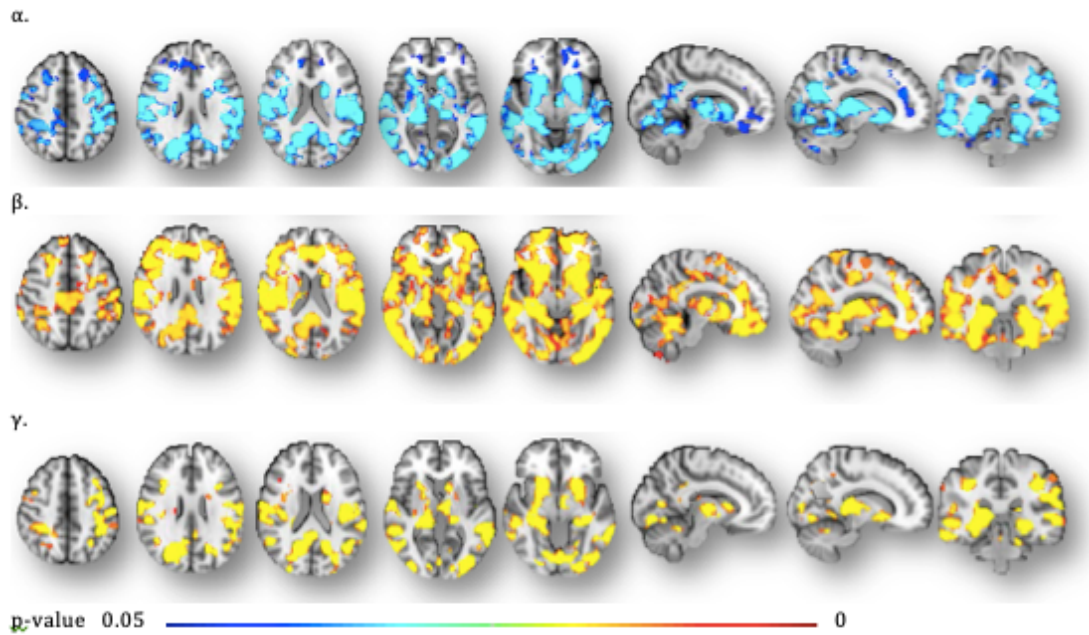


Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων PD-MCI και PDD.

Αναλύσεις παλινδρόμησης

Η συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PD-CRS συσχετίστηκε θετικά με τον όγκο της φαιάς ουσίας σε πολλαπλές περιοχές συμπεριλαμβανομένων εκτεταμένων περιοχών του φλοιού, και αμφοτερόπλευρα των περιοχών του θαλάμου, του κερκοφόρου πυρήνα, του κελύφους, της ωχράς σφαίρας, του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και του επικλινούς πυρήνα. Ο βαθμός της ατροφίας πλήθους περιοχών παρουσίασε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη «φλοιώδη» βαθμολογία της PD-CRS, ενώ μικρότερης έκτασης συσχετίσεις παρατηρήθηκαν με την «υποφλοιώδη» βαθμολογία (*Εικόνα 10, Πίνακες 4-6*).

Εικόνα 10 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και α) της συνολική βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS, β) της «φλοιώδους» υποβαθμολογίας, γ) της «υποφλοιώδους» βαθμολογίας. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης



Πίνακας 4 Περιγραφή περιοχών μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη συνολική επίδοση στην κλίμακα PD-CRS. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas

Άνω μετωπιαία έλικα άμφω, προκεντρική έλικα άμφω, οπίσθια κεντρική έλικα άμφω, μέση μετωπιαία έλικα άμφω, κογχομετωπιαίος φλοιός άμφω, μετωπιαίος πόλος άμφω, έσω μετωπιαίος φλοιός αριστερά, κάτω μετωπιαία έλικα (καλυπτρικό τμήμα) δεξιά, έλικα του προσαγωγίου (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα άμφω), παραπροσαγωγίος έλικα άμφω, άνω βρεγματικό λοβίο άμφω, υπερχειίλιος έλικα άμφω, φλοιός βρεγματικής καλύπτρας άμφω, κεντρικός καλυπτρικός φλοιός, νησαίος φλοιός άμφω, άνω κροταφική έλικα (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα) άμφω, μέση κροταφική έλικα (πρόσθιο τμήμα αριστερά, οπίσθιο και κροταφο-ινιακό τμήμα άμφω), κάτω κροταφική έλικα (πρόσθιο τμήμα αριστερά, οπίσθιο και κροταφο-ινιακό τμήμα άμφω), κροταφικός πόλος άμφω, παραϊπποκάμπειος έλικα (πρόσθιο τμήμα αριστερά, οπίσθιο τμήμα άμφω), κροταφικό πεδίο άμφω, γωνιώδης έλικα άμφω, κροταφο-ινιακός ατρακτοειδής φλοιός άμφω, γλωσσική έλικα άμφω, προσφηνοειδής φλοιός άμφω, σφηνοειδής φλοιός άμφω, πληκτραίος φλοιός άμφω, ινιακός πόλος άμφω, έξω ινιακός φλοιός άμφω

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas

Θάλαμος άμφω, κερκοφόρος πυρήνας άμφω, κέλυφος άμφω, ωχρά σφαίρα άμφω, αμυγδαλή άμφω, επικλινής πυρήνας άμφω

Πίνακας 5 Περιγραφή περιοχών μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη “φλοιώδη” υποβαθμολογία της κλίμακας PD-CRS. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas

Άνω μετωπιαία έλικα άμφω, κάτω μετωπιαία έλικα (καλυπτρική και τριγωνική μοίρα άμφω), κογχομετωπιαίος φλοιός άμφω, μετωπιαίος πόλος άμφω, έσω μετωπιαίος φλοιός άμφω, μετωπιαίος καλυπτρικός φλοιός άμφω, κεντρικός καλυπτρικός φλοιός, προκεντρική έλικα άμφω, οπίσθια κεντρική έλικα άμφω, έλικα του προσαγωγίου (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα) άμφω, παραπροσαγωγίος έλικα άμφω, νησαίος φλοιός άμφω, κροταφικός πόλος άμφω, άνω κροταφική έλικα (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα) άμφω, μέση κροταφική έλικα (πρόσθιο, οπίσθιο και κροταφο-ινιακό τμήμα) άμφω, κάτω κροταφική έλικα άμφω (πρόσθιο, οπίσθιο και κροταφο-ινιακό τμήμα) άμφω, παραϊπποκάμπειος έλικα (πρόσθιο τμήμα αριστερά, οπίσθιο τμήμα) άμφω, κροταφικός ατρακτοειδής φλοιός άμφω, κροταφικό πεδίο άμφω, έλικα του Heschl άμφω, βρεγματικός καλυπτρικός φλοιός, άνω βρεγματικό λοβίο άμφω, γλωσσική έλικα άμφω,

υπερχείλιος έλικα άμφω, υπομεσολόβιος φλοιός άμφω, γωνιώδης έλικα άμφω, προσφηνοειδής φλοιός άμφω, σφηνοειδής φλοιός άμφω, πληκτραίος φλοιός άμφω, ινιακός ατρακτοειδής φλοιός άμφω, έξω ινιακός φλοιός (κατώτερο τμήμα) άμφω, ινιακός πόλος άμφω

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas

Θάλαμος άμφω, κερκοφόρος πυρήνας άμφω, κέλυφος άμφω, ιππόκαμπος άμφω, αμυγδαλή άμφω, επικλινής πυρήνας άμφω

Πίνακας 6 Περιγραφή περιοχών μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την “υποφλοιώδη” βαθμολογία της κλίμακας PD-CRS. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas

Άνω μετωπιαία έλικα άμφω , μέση μετωπιαία έλικα άμφω, κάτω μετωπιαία έλικα (καλυπτική μοίρα) άμφω, προκεντρική έλικα άμφω, οπίσθια κεντρική έλικα άμφω, έλικα του προσαγωγίου (οπίσθιο τμήμα), υπερχείλιος έλικα (πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα), κεντρικός καλυπτικός φλοιός, γωνιώδης έλικα άμφω, άνω κροταφική έλικα (οπίσθιο τμήμα), μέση κροταφική έλικα (κάτω και κροταφο-ινιακό τμήμα) άμφω, κάτω κροταφική έλικα (πρόσθιο, οπίσθιο και κροταφο-ινιακό τμήμα) άμφω,

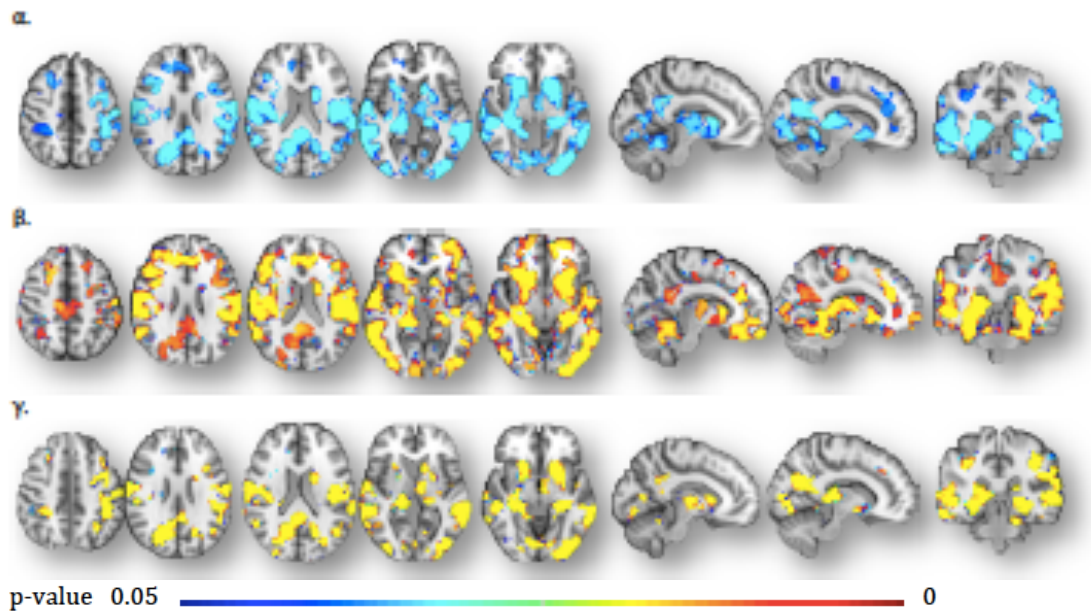
κροταφικός ατρακτοειδής φλοιός (οπίσθιο τμήμα) άμφω, κροταφικό πεδίο άμφω, παραϊπποκάμπειος έλικα (οπίσθιο τμήμα), γλωσσική έλικα, έλικα του Heschl άμφω, άνω βρεγματικό λοβίο, βρεγματικός καλυπτρικός φλοιός, προσφηνοειδής φλοιός, σφηνοειδής φλοιός, ινιακός ατρακτοειδής φλοιός άμφω, νησαίος φλοιός άμφω, πληκτραίος φλοιός άμφω, ινιακός πόλος άμφω

Χαρτογράφηση κατά Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas

Θάλαμος άμφω, κερκοφόρος πυρήνας άμφω, κέλυφος άμφω, ωχρά σφαίρα άμφω, ιππόκαμπος άμφω, αμυγδαλή άμφω, επικλινής πυρήνας άμφω

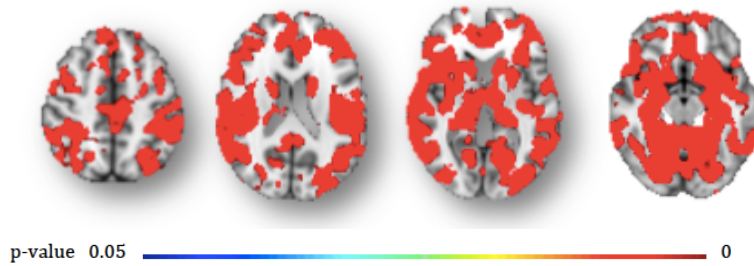
Τα ανωτέρω αποτελέσματα αφορούν τις αναλύσεις με στάθμιση για την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Η προσθήκη περαιτέρω συμμεταβλητών (φύλο, κινητικός υπότυπος και στάδιο νόσου κατά Hoehn and Yahr) οδήγησε με ικανή μείωση της χωρικής κατανομής των παρατηρούμενων συσχετίσεων που αφορούν στην «φλοιώδη» βαθμολογία ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των υπόλοιπων συσχετίσεων (*Εικόνα 11*).

Εικόνα 11 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και α) της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS, β) τη «φλοιώδη βαθμολογία PD-CRS, γ) την «υποφλοιώδη» βαθμολογία PD-CRS. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, φύλο, κινητικός υπότυπος, στάδιο νόσου κατά Hoehn and Yahr

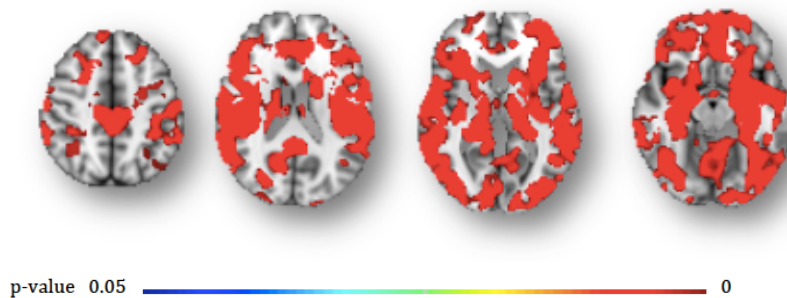


Η μειωμένη επίδοση στις υποδοκιμασίες άμεσης ανάκλησης λεκτικού υλικού και κατονομασίας παρουσία οπτικού ερεθίσματος συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας σε πολλαπλές φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές (**Εικόνες 12, 13**).

Εικόνα 12 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και βαθμολογίας στην υποδοκιμασία άμεσης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης,

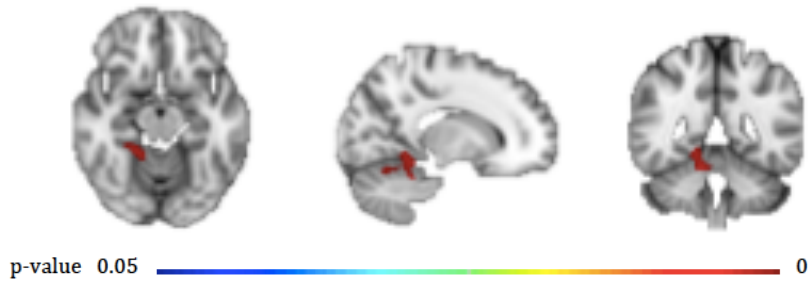


Εικόνα 13 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και βαθμολογίας στην υποδοκιμασία κατονομασίας παρουσία οπτικού ερεθίσματος. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης,



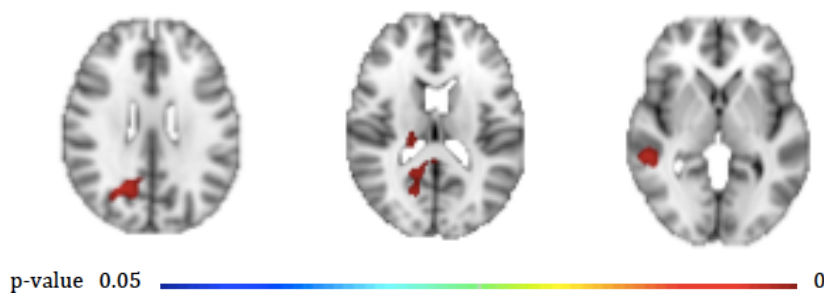
Η βαθμολογία στη δοκιμασία αντιγραφής ρολογιού παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον όγκο της φαιάς ουσίας στη γλωσσική έλικα, σε μικρό τμήμα της παραϊπποκάμπειου έλικας και στον κροταφο-νιακό ατρακτοειδή φλοιό δεξιά (**Εικόνα 14**).

Εικόνα 14 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και βαθμολογίας στην υποδοκιμασία αντιγραφής ρολογιού. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης,



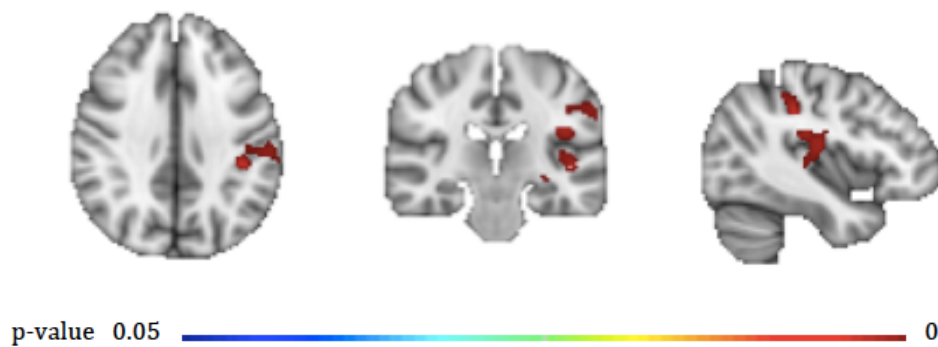
Η μειωμένη επίδοση στη δοκιμασία της εργαζόμενης μνήμης συσχετίστηκε επίσης με ατροφία στην περιοχή του σφηνοειδούς και προσφηνοειδούς φλοιού δεξιά, του οπίσθιου τμήματος της άνω κροταφικής έλικας, του οπίσθιου και κροταφο-ινιακού τμήματος της μέσης κροταφικής έλικας καθώς του οπίθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου σύστοιχα (**Εικόνα 15**).

Εικόνα 15 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και βαθμολογίας στην υποδοκιμασία εργαζόμενης μνήμης. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης,



Η μειωμένη βαθμολογία στη δοκιμασία καθυστερημένης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού παρουσίασε συσχέτιση με μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας σε τμήματα της πρόσθιας κυρίως μοίρας της υπερχειλίου έλικας, της οπίσθιας κεντρικής έλικας, του βρεγματικού και κεντρικού καλυπτρικού φλοιού, της έλικας του Heschl και του κροταφικού πεδίου αριστερά (*Εικόνα 16*).

Εικόνα 16 Περιοχές στατιστικά σημαντικών ($p < 0.05$) συσχετίσεων μεταξύ όγκου φαιάς ουσίας και βαθμολογίας στην υποδοκιμασία καθυστερημένης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού. Συμμεταβλητές κατά τις αναλύσεις: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης,

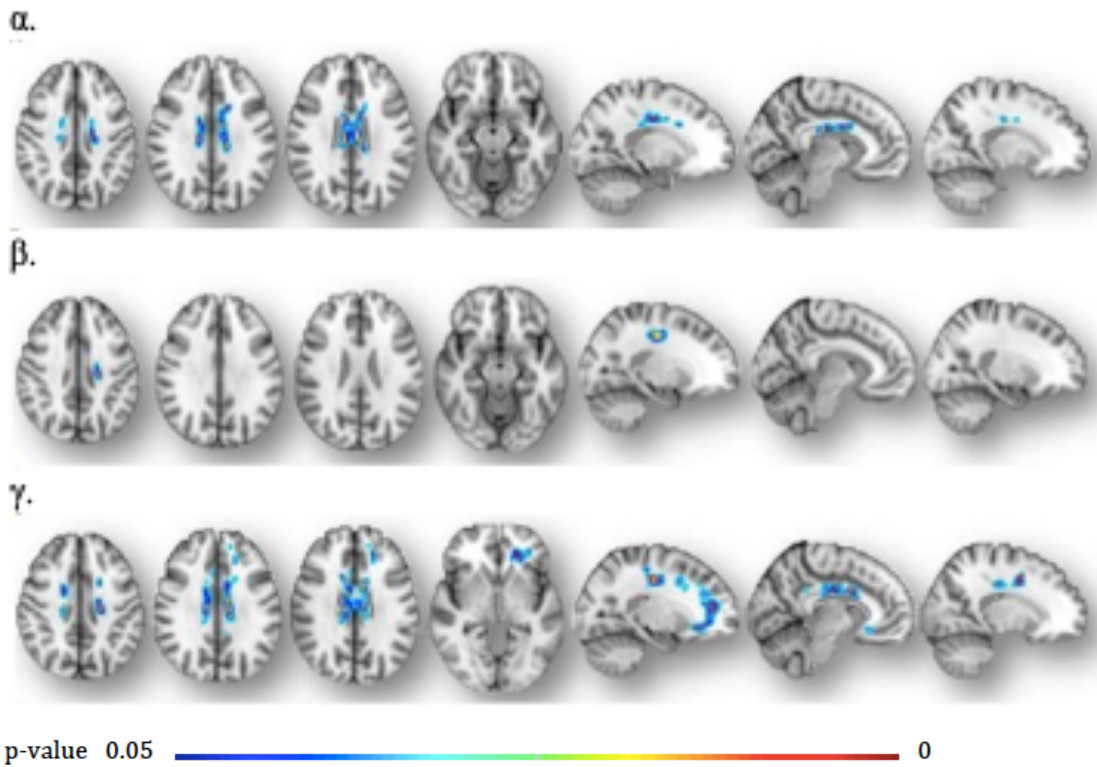


3.2.3 Αποτελέσματα απεικόνισης τανυστή διάχυσης

Ανάλυση μεταξύ ομάδων

Χαμηλότερες τιμές FA παρατηρήθηκαν στην ομάδα PDD σε σχέση με την ομάδα PD-NC στο σώμα του μεσολοβίου, αμφοτερόπλευρα στο άνω τμήμα του ακτινωτού στεφάνου και στο προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου). Σε σύγκριση με την ομάδα PD-MCI, η ομάδα PDD παρουσίασε χαμηλότερη τιμή FA στο άνω τμήμα του ακτινωτού στεφάνου δεξιά. Συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών των ομάδων PD-NC και PD-MCI οι ασθενείς της ομάδας PDD παρουσίασαν χαμηλότερη τιμή FA στο σώμα του μεσολοβίου, αμφοτερόπλευρα στο άνω τμήμα του ακτινωτού στεφάνου και στο προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου), καθώς και αριστερά στο πρόσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, την κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα, την αγκιστροειδή δεσμίδα, την πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία και το έλασσον δίκρανο (*Εικόνα 17*).

Εικόνα 17 Περιοχές μειωμένης τιμής FA στην ομάδα PDD σε σύγκριση με: α) την ομάδα PD-NC, β) την ομάδα PD-MCI, γ) συνολικά τους ασθενείς των ομάδων PD-NC και PD-MCI. Στάθμιση: επίπεδο εκπαίδευσης.

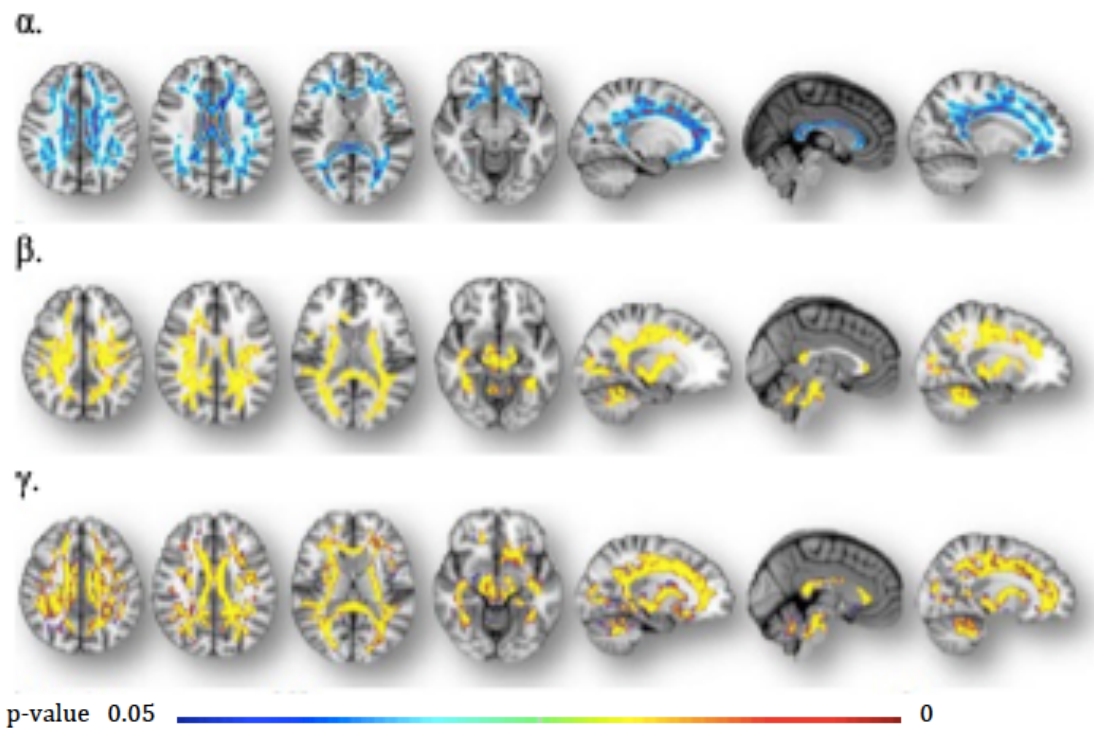


Αναλύσεις παλινδρόμησης

Κατά την ανάλυση σε ολόκληρο το δείγμα των συμμετεχόντων η χαμηλότερη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PD-CRS συσχετίστηκε με μειωμένες τιμές FA, MD και AD σε πολλαπλές περιοχές (**Εικόνα 18, Πίνακας 7**).

Εικόνα 18 Περιοχές στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων

μεταξύ της συνολική βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS και α) της τιμής της FA, β) της τιμής της MD, γ) της τιμής της AD. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης



Πίνακας 7 Περιγραφή ανατομικών περιοχών λευκής ουσίας με στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS και των τιμών των δεικτών διάχυσης FA, MD, και RD. Οι συντεταγμένες MNI αντιστοιχούν στα ογκοστοιχεία με τη μέγιστη στατιστική σημαντικότητα ανά περιοχή

	Ανατομικές περιοχές λευκής ουσίας	Tailarach Coordinates (x,y,z)
<i>FA</i>	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, έλασσον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα (IFF), προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου και του ιπποκάμπου), αγκιστροειδής δεσμίδα, πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου	12, 29, 9
<i>MD</i>	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα (IFF), προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου), άνω θαλαμική ακτινοβολία, πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, έσω κάψα (πρόσθιο, οπίσθιο και οπισθοφακοειδές τμήμα), ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού θαλάμου (stria terminalis), φλοιονωτιαία οδός, παρεγκεφαλιδικά σκέλη (άνω, έσω, μέσο), μέσος λημνίσκος	14, -49, 46 -6, 30, 6 11, 16, 27 20, -64, 1 2, 29, 9 -7, 32, 4 10, 13, 24 20, -48, 42 13, -76, 6 -20, 19, 34 17, -67, -1

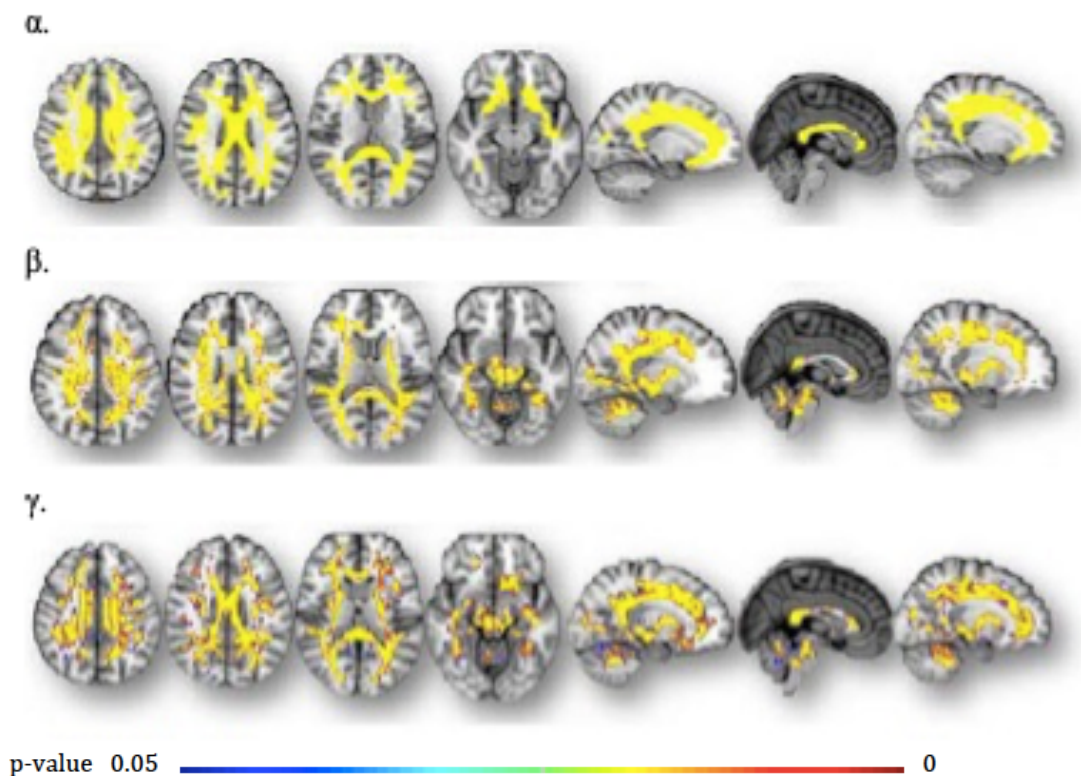
		9, 49, 28 8, 30, 3 -19, 15, 40 5, 26, 1 -10, -61, -32 6, -38, -42
<i>AD</i>	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα (IFF), προσαγωγή (ίνες έλικας του προσαγωγίου και του ιπποκάμπου), άνω θαλαμική ακτινοβολία, πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, αγκιστροειδής δεσμίδα, έσω κάψα (πρόσθιο, οπίσθιο και οπισθοφακοειδές τμήμα), έξω κάψα, ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού θαλάμου (stria terminalis), φλοιονωτιαία οδός, παρεγκεφαλιδικά σκέλη (άνω, έσω, μέσο), μέσος λημνίσκος	-8, -23, 26 41, -16, 30 52, -11, 27

Ο έλεγχος για πιθανή ανάλογη συσχέτιση με την τιμή της RD δεν απέφερε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Με την προσθήκη του κινητικού υποτύπου στους παράγοντες στάθμισης παρατηρήθηκαν μικρές

τροποποιήσεις στο επίπεδο σημαντικότητας αλλά όχι στο πρότυπο της χωρικής κατανομής των ανωτέρω συσχετίσεων (*Εικόνα 19*).

Εικόνα 19 Περιοχές στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων

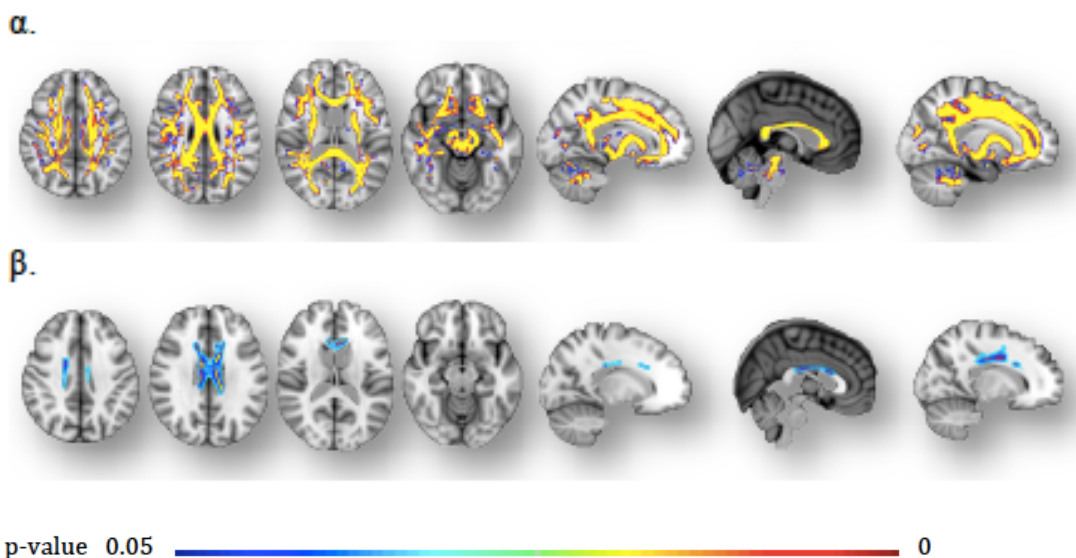
μεταξύ της συνολική βαθμολογίας στην κλίμακα PD-CRS και α) της τιμής της FA, β) της τιμής της MD, γ) της τιμής της AD. Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, κινητικός υπότυπος



Η «φλοιώδης» βαθμολογία της PD-CRS παρουσίασε θετική συσχέτιση με την τιμή της FA σε ολόκληρο το μεσολόβιο, το ελάσσον δίκρανο, το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου άμφω καθώς το άνω τμήμα αυτού αριστερά, το προσαγωγίο (ίνες έλικας του

προσαγωγίου και του ιπποκάμπου), το πρόσθιο, οπίσθιο και οπισθοφακοειδές τμήμα της έσω κάψας άμφω, την έξω κάψα άμφω, την ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού θαλάμου (stria terminalis), την άνω επιμήκη δεσμίδα, την πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία, την κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα, την κάτω επιμήκη δεσμίδα, τη φλοιωτιαία οδό, τα εγκεφαλικά και παρεγκεφαλιδικά σκέλη και τον μέσο λημνίσκο άμφω. Αντίστοιχα συσχέτιση με την «υποφλοιώδη» βαθμολογία παρατηρήθηκε στο γόνυ και το σώμα του μεσολοβίου, το προσαγωγίο (ίνες της έλικας του προσαγωγίου) και μικρά τμήματα του ακτινωτού στεφάνου, κυρίως δεξιά (**Εικόνα 20**).

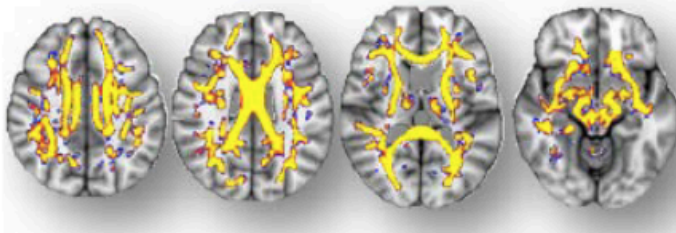
Εικόνα 20 Στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$) συσχετίσεις μεταξύ της τιμής της *FA* και α) της «φλοιώδους» βαθμολογίας και β) της «υποφλοιώδους» βαθμολογίας της κλίμακας *PD-CRS*. Συμμεταβλητές ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης



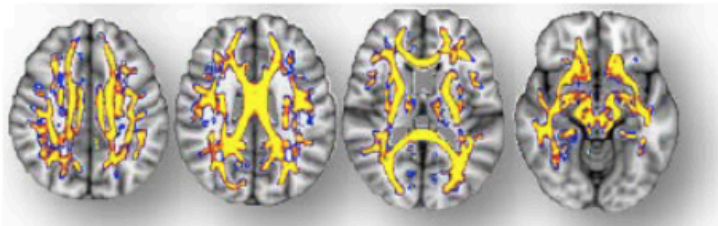
Θετική συσχέτιση με την τιμή της FA και την επίδοση των εξεταζομένων στις υποδοκιμασίες της άμεσης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού, της κατονομασίας με παρουσία οπτικού ερεθίσματος και της εργαζόμενης μνήμης παρατηρήθηκε σε σημαντικό αριθμό δεματίων λευκής ουσίας (*Εικόνα 21, Πίνακας 8*).

Εικόνα 21 Περιοχές στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ της τιμής της FA και της βαθμολογίας στις υποδοκιμασίες α) άμεσης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού, β) κατονομασίας με παρουσία οπτικού ερεθίσματος, γ) εργαζόμενης μνήμης . Συμμεταβλητές: ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης

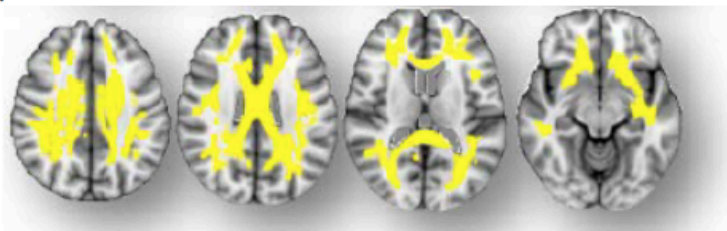
α.



β.



γ.



p-value 0.05  0

Πίνακας 8 Περιγραφή ανατομικών περιοχών λευκής ουσίας με στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας στις υποδοκιμασίες άμεσης ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού, κατονομασίας με παρουσία οπτικού ερεθίσματος και εργαζόμενης μνήμης και της τιμής FA. Οι συντεταγμένες MNI αντιστοιχούν στα ογκοστοιχεία με τη μέγιστη στατιστική σημαντικότητα ανά περιοχή

	Ανατομικές περιοχές λευκής ουσίας	Tailarach Coordinates (x,y,z)
Άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, έλασσον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), άνω θαλαμική ακτινοβολία, κάτω θαλαμική ακτινοβολία, κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα (IFF), προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου), πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, αγκιστροειδής δεσμίδα, έσω κάψα (πρόσθιο, οπίσθιο και οπισθοφακοειδές τμήμα), έξω κάψα, ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού	37, -59, 9 -30, -15, 49 11, 26, 35 -42, -19, 32 -12, -21, -27

	θαλάμου (stria terminalis), φλοιονωτιαία οδός, εγκεφαλικά σκέλη, παρεγκεφαλιδικά σκέλη (άνω, έσω, μέσο)	
Κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, έλασσον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), άνω θαλαμική ακτινοβολία, κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα (IFF), προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου και ιπποκάμπου), πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, αγκιστροειδής δεσμίδα, έσω κάψα (πρόσθιο, οπίσθιο και οπισθοφακοειδές τμήμα), έξω κάψα, ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού θαλάμου (stria terminalis), φλοιονωτιαία οδός, παρεγκεφαλιδικά σκέλη (άνω, έσω, μέσο), μέσος λημνίσκος	-15, -29, -31
Εργαζόμενη μνήμη	Μεσολόβιο (γόνυ, σώμα, σπληνίο), μείζον δίκρανο, έλασσον δίκρανο, άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF), κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), κάτω μετωπο-νιακή δεσμίδα (IFF),	-39, -65, 20 -6, -42, 29 31, 5, 34 -41, -12, -19

	προσαγωγίο (ίνες έλικας του προσαγωγίου και ιπποκάμπου), πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου, αγκιστροειδής δεσμίδα, ψαλίδα / τελική ταινία του οπτικού θαλάμου (stria terminalis)	2, -23, 23
--	--	------------

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής FA και της βαθμολογίας στις υπόλοιπες υποδοκιμασίες της κλίμακας, ως επίσης και με τη διάρκεια τη νόσου, το στάδιο της νόσου και την τιμή της συνολικής ισοδύναμης δόσης λεβοντόπα (total LED).

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κατάταξη των ασθενών σε ομάδες μη διαφέρουσες σημαντικά ως προς την ηλικία, τη διάρκεια και το στάδιο της νόσου αποτελεί ένα από τα πλεονεκτήματα της μελέτης ως προς τον εγκυρότερο έλεγχο των απεικονιστικών δεδομένων με βάση τη γνωστική κατάσταση. Ο κινητικός υπότυπος PIGD ο οποίος έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση γνωστικής διαταραχής^{35,36} παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στις ομάδες PD-MCI και PDD. Η συχνότητα των οπτικών ψευδαισθήσεων ήταν τουλάχιστον διπλάσια στην ομάδα PDD σε σχέση με τις άλλες ομάδες, διαφορά που παρ' ότι δεν ξεπέρασε το κατώφλι της στατιστικής σημαντικότητας, υποστηρίζει τη συσχέτιση με τη νοητική έκπτωση που έχει προταθεί ότι βασίζεται κυρίως στην κοινή παθολογία του μεταιχμιακού συστήματος²⁴¹. Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ημερήσια δόση λεβοντόπα αλλά και τη συνολική ισοδύναμη δόση λεβοντόπα, εύρημα που υποστηρίζει την πιθανή μη σημαντική επίδραση της ντοπαμινεργικής θεραπείας στη συνολική γνωστική κατάσταση των ασθενών με ΝΠ. Με βάση τη βιβλιογραφία, η αντιπαρκινσονική αγωγή φαίνεται να βελτιώνει μερικώς συγκεκριμένες, μετωπιαίες κυρίως λειτουργίες, σε ασθενείς με πρόωμη ΝΠ μέσω της αναπλήρωσης ντοπαμινεργικών ελλειμμάτων, όφελος το οποίο ωστόσο εξαλείφεται με την εξέλιξη της νόσου²⁴². Από τα ευρήματα του νευροψυχολογικού ελέγχου αξιοσημείωτη είναι η ανεύρεση στατιστικά

σημαντικής διαφοράς μεταξύ όλων των ομάδων στην «υποφλοιώδη» βαθμολογία της PD-CRS, ενώ ταυτόχρονα η «φλοιώδης» βαθμολογία διέφερε σημαντικά μόνο στην ομάδα PDD. Τα ευρήματα αυτά αποτυπώνουν το πρότυπο της γνωστικής εξασθένησης στη ΝΠ, συνηγορώντας με την «υπόθεση του διπλού συνδρόμου» που έχει περιγραφεί στο παρελθόν¹³¹. Η ανωτέρω υπόθεση περιλαμβάνει μια πρώιμη και σταδιακά επιδεινούμενη διαταραχή των εκτελεστικών διαταραχών στη ΝΠ, μεσολαβούμενη κυρίως από τη δυσλειτουργία της μετωπο-ραβδωτής οδού, με την εμφάνιση επιπρόσθετων ελλειμμάτων με ισχυρή χολινεργική βάση να σηματοδοτεί την κλινική έναρξη της άνοιας.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα που προέκυψαν με τη εφαρμογή της μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων, στην παρούσα μελέτη ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή παρουσίασαν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στη μέση και κάτω κροταφική έλικα δεξιά σε σύγκριση με ασθενείς με ΝΠ με φυσιολογική νοητική λειτουργία. Προηγούμενες μελέτες οι οποίες συνέκριναν ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή με ασθενείς με ΝΠ με φυσιολογική λειτουργία ανέδειξαν ατροφία της αριστερής άνω μετωπιαίας έλικας¹⁷⁸, της μέσης μετωπιαίας έλικας^{171, 179, 180, 185}, της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας¹⁸⁰, του αριστερού κογχομετωπιαίου φλοιού¹⁸⁶, του αριστερού προσφηνοειδούς λοβίου, του δεξιού κροταφικού πόλου και του οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου¹⁸⁵, της αριστερής μέσης κροταφικής έλικας^{178, 180}, της κάτω

κροταφικής έλικας αμφοτερόπλευρα¹⁸⁰, του δεξιού ενδορινικού φλοιού²⁴³, της περιοχής της νήσου του Reil αριστερά¹⁷⁸, καθώς και του αριστερού ιπποκάμπου και θαλάμου¹⁷⁶. Αριθμός μελετών επίσης δεν απέφεραν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση ανάλογων ομάδων^{65, 132, 174, 177, 184}. Η σημαντική ετερογένεια στα ανωτέρω ευρήματα προκύπτει πιθανότατα λόγω του μικρού σχετικά αριθμού των έως σήμερα διαθέσιμων μελετών αλλά και της ετερογένειας των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση της ήπιας γνωστικής διαταραχής. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων για σύγκριση των ομάδων PD-NC και PD-MCI²⁴⁴ ανέδειξε μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στην αριστερή πρόσθια νησαία περιοχή (συμπεριλαμβανομένης της έσω μετωπιαίας έλικας), καθώς και στην αριστερή οπίσθια νησαία περιοχή (εκτεινόμενη στην άνω κροταφική έλικα, τη ρολάνδειο καλύπτρα, την έλικα του Heschl και τη μέση κροταφική έλικα) ενώ σε αναλύσεις παλινδρόμησης που ακολούθησαν εντός της ομάδας PD-MCI παρατηρήθηκε υψηλότερος βαθμός ατροφίας στην άνω και μέση κροταφική έλικα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και στην άνω κροταφική έλικα σε ασθενείς με βαρύτερη νόσο. Η παρατηρούμενη αριστερή πλαγίωση στα ανωτέρω ευρήματα (ιδίως στις οπίσθιες περιοχές όπου και διαπιστώθηκε μεγαλύτερη ετερογένεια μεταξύ των μελετών) αναφέρεται ότι πιθανώς αποτελεί μη ειδικό εύρημα

το οποίο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς δεν αποτελεί σταθερό εύρημα μεταξύ των επιμέρους μελετών. Η παρούσα μελέτη ενισχύει την παρατήρηση της πρώιμης εμπλοκής κροταφικών περιοχών στη διαδικασία της γνωστικής εξασθένησης στη ΝΠ και ειδικότερα στη φάση της ήπιας γνωστικής διαταραχής. Ατροφία στην περιοχή της μέσης κροταφικής έλικας έχει προταθεί ότι σχετίζεται με διαταραχή εκτελεστικών λειτουργιών και της λειτουργίας διατήρησης της προσοχής ενδεχομένως στο πλαίσιο εκφύλισης της κοιλιακής μετωπο-βρεγματικής οδού^{178, 245}. Τα πλαγιωμένα ευρήματα αποτελούν πιθανότατα το αρχικό στάδιο μιας επακόλουθης αμφοτερόπλευρης διαταραχής με την πλευρά έναρξης να ορίζεται πιθανώς από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εκάστοτε δείγματος.

Κατά τη σύγκριση των ομάδων PDD και PD-NC μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας ανεδείχθη στις περιοχές του δεξιού ιπποκάμπου και θαλάμου. Η παρουσία ατροφίας στον δεξιό ιππόκαμπο σε ασθενείς με άνοια ΝΠ αποτελεί σταθερό και υψηλής σημαντικότητας εύρημα μεταξύ των πιο πρόσφατων μετα-αναλύσεων^{246, 247}, ενώ στη μελέτη των²⁴⁸, η μείωση του όγκου και του πάχους του φλοιού στην περιοχή του ιπποκάμπου προέβλεψε με ακρίβεια 80% την παρουσία άνοιας μεταξύ παρκινσονικών ασθενών. Επίσης, παθολογοανατομικές μελέτες έχουν αποδείξει αυξημένη παθολογία Lewy^{133, 249} καθώς και μείωση των χολινεργικών και ντοπαμινεργικών νευρώνων και της χολινεργικής

δραστηριότητας¹³³ στην περιοχή του ιπποκάμπου σε ασθενείς με άνοια ΝΠ σε σύγκριση με ασθενείς με ΝΠ χωρίς άνοια. Μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας στην περιοχή του θαλάμου σε ασθενείς με άνοια ΝΠ όπως ανευρέθη στην παρούσα μελέτη έχει αναφερθεί και σε δύο προηγούμενες μελέτες^{171, 181}. Ο θάλαμος αποτελεί σημαντικό κόμβο στην πορεία κυκλωμάτων που συνδέουν μετωπιαίες με υποφλοιώδεις περιοχές, καθώς και του κροταφο-μεταιχμιακού κυκλώματος, ενώ προσαγωγές και απαγωγές ίνες προς και από τον ίδιο τον θάλαμο αντίστοιχα σχηματίζουν φλοιο-θαλαμο-φλοιϊκά δίκτυα. Συνεπώς, εκφυλιστικές αλλοιώσεις του θαλάμου δύνανται να εκφραστούν τόσο με διαταραχές μνήμης σχετιζόμενες με το μεταιχμιακό σύστημα αλλά και με πολλαπλές διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών στο πλαίσιο υποφλοιώδους τύπου άνοιας και μετωπιαίας δυσλειτουργίας^{250 - 252}. Αναφορές για ατροφία του θαλάμου υπάρχουν επίσης σε άνοιες του μετωπο-κροταφικού φάσματος²⁵³ αλλά και στη νόσο Alzheimer²⁵⁴.

Οι αναλύσεις παλινδρόμησης με την συνολική, τη «φλοιώδη» και την «υποφλοιώδη» βαθμολογία της κλίμακας PD-CRS σε ολόκληρο το δείγμα των ασθενών ανέδειξαν επίσης υψηλής στατιστικής σημαντικότητας συσχετίσεις με τον όγκο της φαιάς ουσίας σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Η ατροφία εκτεταμένων φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών κατά την εξέλιξη της γνωστικής διαταραχής στη ΝΠ αποτυπώνεται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις^{246, 255}, καθώς ο

αυξανόμενος όγκος των σχετικών μελετών, παρά τη σημαντική ετερογένεια των ευρημάτων τους, καταδεικνύουν τη συμμετοχή πολλαπλών δικτύων κατ'αντιστοιχία με τα ποικίλα γνωστικά ελλείμματα και τη σύνθετη παθοφυσιολογία της νόσου. Ιδιαίτερο εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η σταθερή συσχέτιση του όγκου μεγάλου τμήματος του ραβδωτού σώματος με την επιδεινούμενη γνωστική λειτουργία. Περιορισμένος αριθμός προηγούμενων μελετών έχουν περιγράψει ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα^{132, 181, 256} και του κελύφους¹⁷³ σε ασθενείς με άνοια ΝΠ. Ωστόσο η ισχυρή συμμετοχή του ραβδωτού στην εξέλιξη της γνωσιακής έκπτωσης υποστηρίζεται επίσης τόσο από μελέτες απεικόνισης με DAT-SCAN¹³⁴ αλλά και από ευρήματα σε κυτταρικό επίπεδο με την παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης α-συνουκλεΐνης στην περιοχή σε ασθενείς με άνοια ΝΠ¹¹¹. Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις του ραβδωτού σε συνδυασμό με ανάλογες αλλοιώσεις του περιοχών του κογγχομετωπιαίου και σε μικρότερη έκταση του προμετωπιαίου φλοιού, αλλά και της έλικας του προσαγωγίου και του θαλάμου όπως παρατηρήθηκαν στις παρούσες αναλύσεις παλινδρόμησης αποτυπώνουν τη σημαντική διαταραχή πολλαπλών μετωποραβδωτών κυκλωμάτων, όπως του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου, του κογγχομετωπιαίου και του κυκλώματος του πρόσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου. Η δυσλειτουργία του ραχιοπλευρικού κυκλώματος έχει συσχετισθεί με την έκπτωση πολλαπλών εκτελεστικών λειτουργιών, ενώ

βλάβες οι οποίες διαταράσσουν το κογχομετωπιαίο κύκλωμα έχουν συνδεθεί με συναισθηματική αστάθεια και διαταραχές συμπεριφοράς, συχνά με τη μορφή της άρσης αναστολών^{252, 257}. Αντίστοιχα, η αναστολή του κυκλώματος του πρόσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου έχει προταθεί ότι σχετίζεται με την εκδήλωση μειωμένης κινητοποίησης, αβουλίας και απάθειας^{252, 258}.

Υψηλής στατιστικής σημαντικότητας συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του όγκου εκτεταμένων περιοχών φαιάς ουσίας και της επίδοσης στις υποδοκιμασίες της ελεύθερης ανάκλησης λεκτικού υλικού και της κατονομασίας παρουσία οπτικού ερεθίσματος, ενώ η βαθμολογία στη δοκιμασία της καθυστερημένης ανάκλησης παρουσίασε συσχέτιση με τον όγκο περιορισμένης έκτασης κροταφο-βρεγματικών περιοχών αριστερά. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη ασθενών με ΝΠ η ελλειμματική λεκτική μνήμη αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη άνοιας⁸⁸. Επίσης, σε μελέτες ασθενών με σύνδρομο οπίσθιας φλοιϊκής ατροφίας²⁵⁹ αλλά και αμνηστικού τύπου ήπια γνωστική διαταραχή²⁶⁰, η εξασθένιση της λεκτικής μνήμης συσχετίστηκε με ατροφία περιοχών των έξω κροταφικών και βρεγματικών λοβών ανάλογες με αυτές που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη σε σχέση με την καθυστερημένη ανάκληση, παρά με τη συμμετοχή περιοχών του μέσου κροταφικού λοβού. Προηγούμενες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης με fMRI έχουν προτείνει την ενεργοποίηση του

ραχιοπλευρικού και κοιλιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, του έσω βρεγματικού λοβίου, της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής και του προκινητικού φλοιού με ταυτόχρονη καταστολή περιοχών που απαρτίζουν το «δίκτυο αυτόματης λειτουργίας» (default mode network) όπως ο έσω κοιλακός προμετωπιαίος φλοιός, ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, η γωνιώδης έλικα και ο έσω και έξω κροταφικός φλοιός κατά τον έλεγχο εκτελεστικών λειτουργιών^{261 - 263}. Στην παρούσα μελέτη ωστόσο, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του όγκου της μέσης κροταφικής έλικας και του οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου με την επίδοση στην υποδοκιμασία της εργαζόμενης μνήμης, ευρήματα που συνάδουν με αυτά μια πρόσφατης μελέτης δομικής και λειτουργικής απεικόνισης²⁶⁴. Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση με τον όγκο του σφηνοειδούς φλοιού, ενώ με βάση τις παρούσες αναλύσεις προτείνεται και η πιθανή συμμετοχή της ατροφίας του προσφηνοειδούς φλοιού στην εξασθένιση των εκτελεστικών λειτουργιών. Τέλος, ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία της δοκιμασίες αντιγραφής ρολογιού επέδειξαν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στις περιοχές της γλωσσικής και παραϊπποκάμπειου έλικας καθώς και στον ατρακτοειδή φλοιό, περιοχές οι οποίες εμπλέκονται στην αντίληψη, κωδικοποίηση και ανάκληση σύνθετης οπτικής πληροφορίας^{265, 266}. Μειωμένο πάχος φλοιού στις περιοχές της γλωσσικής και

παραϊπποκάμπειου έλικας παρατηρήθηκε και σε προηγούμενη μελέτη σε σχέση με τη μειωμένη επίδοση στη δοκιμασία αντιγραφής ρολογιού²⁰¹.

Από την ανάλυση των δεδομένων με απεικόνιση τανυστή διάχυσης παρατηρήθηκαν διαταραχές της τιμής της FA κατά τη σύγκριση της ομάδας PDD με τις ομάδες PD-NC και PD-MCI. Ενδιαφέρουσες συσχετίσεις αναδείχθηκαν επίσης μεταξύ της συνολικής εκτίμησης της γνωστικής κατάστασης με την κλίμακα PD-CRS και των τιμών των δεικτών διάχυσης FA, MD και AD, καθώς και μεταξύ της «φλοιώδους» και της «υποφλοιώδους» βαθμολογίας και της βαθμολογίας σε επιμέρους υποδοκιμασίες της PD-CRS και της τιμής της FA.

Η ομάδα PDD σε σύγκριση με την ομάδα PD-MCI παρουσίασε μειωμένη τιμή FA, συμβατή με απώλεια της ακεραιότητας των νευρικών ινών²⁶⁷, στην περιοχή του άνω τμήματος του ακτινωτού στεφάνου αριστερά, ενώ μια πιο εκτεταμένη διαταραχή της λευκής ουσίας ανεδείχθη κατά τη σύγκριση της ομάδας PDD με την ομάδα PD-NC. Η απουσία στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων κατά τη σύγκριση των ομάδων PD-MCI και PD-NC θα μπορούσε πιθανά να αποδοθεί στη σημαντική ετερογένεια των γνωστικών²⁶⁸ και νευροπαθολογικών²⁶⁹ χαρακτηριστικών των ασθενών με ήπια γνωστική διαταραχή. Η χαμηλή συνολική βαθμολογία στη κλίμακα PD-CRS συσχετίστηκε με μειωμένες τιμές FA κυρίως σε προμετωπιαίες και μεταιχμιακές περιοχές, καθώς και στο μεσολόβιο. Προηγούμενες μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν το ίδιο

πρωτόκολλο ανάλυσης των απεικονιστικών δεδομένων (Tract-based spatial statistics) έχουν περιγράψει συσχετίσεις μεταξύ της μειωμένης επίδοσης στην κλίμακα MMSE και μειωμένων τιμών FA στο μεσολόβιο, την κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα, την άνω επιμήκη δεσμίδα, την κάτω επιμήκη δεσμίδα και το προσαγωγίο^{189, 191}. Ένα ιδιαίτερο εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η γραμμική συσχέτιση της τιμής της AD με τη βαθμολογία στην κλίμακα PD-CRS σε πολλαπλά μείζονα δεμάτια λευκής ουσίας. Η ανωτέρω μεταβολή στις τιμές της AD δεν συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική ταυτόχρονη διαφοροποίηση των τιμών της RD. Το εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό μιας προοδευτικής και τελικά εκσεσημασμένης νευραξονικής εκφύλισης, χωρίς έκδηλη απομυελίνωση, η οποία λαμβάνει χώρα κατά την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης^{270, 271}. Επιπλέον, στους ασθενείς με μειωμένη επίδοση στον νευροψυχολογικό έλεγχο παρατηρήθηκαν μειωμένες τιμές της MD. Παρά το γεγονός ότι η διαδικασία της νευροεκφύλισης έχει συνδεθεί περισσότερο τυπικά με αυξημένες ή αμετάβλητες τιμές MD, μειωμένες τιμές MD έχουν αναφερθεί σε προσυμπτωματικές περιπτώσεις ατόμων με οικογενή νόσο Alzheimer^{272, 273}, όπως επίσης και σε περιπτώσεις ανίχνευσης αμυλοειδούς σε άτομα χωρίς γνωσιακά ελλείμματα²⁷⁴. Διαδικασίες αναδίπλωσης και κατάτμησης των νευραξόνων, καθώς και εναποθέσεις αμυλοειδούς με αντισταθμιστική ανάπτυξη κυτταρικού οιδήματος και ενεργοποίηση της γλοίας έχουν προταθεί στις ανωτέρω μελέτες ως

πιθανοί μηχανισμοί παρεμπόδισης της διάχυσης τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο^{272, 274, 275}. Ανάλογοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τα ευρήματα και της παρούσας μελέτης καθώς η ύπαρξη πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο Alzheimer έχει τεκμηριωθεί και στην άνοια της ΝΠ²⁷⁶. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συσχέτιση της γνωστικής επιδείνωσης με το νευροπαθολογικό στάδιο της ΝΠ όπως υποστηρίζεται από προηγούμενη βιβλιογραφία¹⁰⁵, οι χαμηλότερες τιμές MD στους ασθενείς με έκδηλη άνοια θα μπορούσαν να αποδοθούν στον περιορισμό της διάχυσης από την αυξημένη συγκέντρωση εγκλειστών α- συνουκλεΐνης, κυρίως με τη μορφή νευριτών Lewy στους προσβεβλημένους νευράξονες. Οι μεταβολές των MD και AD παρουσίασαν εν πολλοίς ταυτόσημη κατανομή με εξαίρεση τις προμετωπιαίες περιοχές όπου παρατηρήθηκαν μεμονωμένες διαταραχές της AD. Ο πιο εκσεσημασμένος περιορισμός της διάχυσης στις κεντρικές και οπίσθιες περιοχές θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στην ανιούσα επέκταση της παθολογίας Lewy όπως αυτή προτείνεται στη θεωρία του Braak¹⁵.

Από τις επιμέρους δοκιμασίες της PD-CRS, συσχέτιση με τις τιμές της FA σε πολλαπλά μείζονα δεμάτια παρουσίασε μια “φλοιώδους τύπου” υποδοκιμασία (κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος) και δύο δοκιμασίες ελέγχου υποφλοιωδών λειτουργιών (άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού, εργαζόμενη μνήμη). Τα ευρήματα αυτά

υποδηλώνουν την εξασθένηση ορισμένων ντοπαμινεργικά και –μη εξαρτώμενων γνωστικών λειτουργιών από πρώιμα στάδια της νοητικής έκπτωσης στη ΝΠ, με σημαντική επιδείνωση κατά τη μετάβαση σε άνοια, μέσω της διαταραχής των αντίστοιχων διαμεσολαβούμενων κυκλωμάτων.

Ιδιαίτερα σταθερό εύρημα στις αναλύσεις της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η μείωση των τιμών της FA στο μεσολόβιο, τον ακτινωτό στέφανο και το προσαγωγίο στους ασθενείς με μεγαλύτερα γνωστικά ελλείμματα. Μειωμένες τιμές της FA στο μεσολόβιο έχουν αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με άνοια ΝΠ^{189, 191, 193}. Η παρατηρούμενη αυτή διαταραχή των νευρικών ινών πιθανότατα αντικατοπτρίζει την σχετιζόμενη τοπογραφικά παθολογία του φλοιού. Ο ακτινωτός στέφανος δεν συνιστά ειδικό δεμάτιο νευρικών ινών αλλά απαρτίζεται από το σύνολο της λευκής ουσίας η οποία καταλήγει κοιλιακά στην έσω κάψα και ραχιαία στο ημιοειδές κέντρο, εμπερικλείοντας πλήθος φλοιο-φλοιϊκών αλλά και κεντρομόλων και φυγόκεντρων συνδέσεων. Παρ'ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αναφορές για τη διαταραχή της δομής αυτής στην άνοια της ΝΠ, μεταβολές της διάχυσης στο πρόσθιο, άνω και οπίσθιο τμήμα του ακτινωτού στεφάνου έχουν επιδείξει συσχέτιση με την έκπτωση εκτελεστικών και οπτικο-χωρικών λειτουργιών, καθώς και με την ικανότητα διατήρησης της προσοχής^{277, 278}. Διαταραχές στη μικροδομή της περιοχής αυτής αλλά και

ανάλογες διαταραχές σε άλλες προβολικές ίνες όπως διαπιστώθηκαν στην παρούσα μελέτη υποδεικνύουν ένα σύνδρομο αποσύνδεσης σε υποφλοιώδη κυκλώματα μεταξύ των θαλάμων, των βασικών γαγγλίων και των προμετωπιαίων περιοχών. Τέλος, η παρούσα μελέτη ενισχύει την προϋπάρχουσα αποδοχή για τον ρόλο του προσαγωγίου στις γνωσιακές διαταραχές, μεταξύ αυτών και στην άνοια της ΝΠ. Το προσαγωγίο συνδέει τον ιππόκαμπο με το οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και τον προμετωπιαίο φλοιό. Βλάβες κατά μήκος της πορείας του έχουν συσχετισθεί κυρίως με διαταραχές της επεισοδιακής μνήμης και της οπτικο-χωρικής αντίληψης^{190, 279}.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Η γνωστική έκπτωση στους ασθενείς με ΝΠ χαρακτηρίζεται από μια σταδιακή εξασθένηση υποφλοιωδών λειτουργιών με την κλινική μετάβαση σε άνοια να σηματοδοτείται από την επιπρόσθετη διαταραχή φλοιωδών λειτουργιών
- ❖ Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών συνοδεύεται από σημαντικής έκτασης απώλεια του όγκου της φαιάς ουσίας και της ακεραιότητας της λευκής ουσίας
- ❖ Πέραν της ατροφίας περιοχών του φλοιού καθώς και δομών του μεταιχμιακού συστήματος τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την ιδιαίτερη σημασία της απώλειας όγκου φαιάς ουσίας στην περιοχή του ραβδωτού κατά την εξέλιξη τη γνωστικής έκπτωσης αποτυπώνοντας μεταξύ άλλων τη διαταραχή ποικίλων μετωποραβδωτών κυκλωμάτων
- ❖ Η ατροφία περιοχών του κροταφικού λοβού πιθανώς εμπλέκεται στην εκδήλωση της ήπιας γνωστικής διαταραχής
- ❖ Η χρήση ειδικών δεικτών διάχυσης, συμπεριλαμβανομένων της αξονικής και ακτινικής διάχυσης, συμβάλλουν στην κατανόηση της υποκείμενης παθολογίας της λευκής ουσίας, η οποία με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προτείνεται ως μια προϊούσα νευραξονική εκφύλιση

- ❖ Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις περιοχές του μεσολοβίου, του ακτινωτού στεφάνου και του προσαγωγίου πιθανότατα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την έναρξη και εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης στη ΝΠ παρεμβαίνοντας στις συνδέσεις ποικίλων κυκλωμάτων

V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχοι

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση μορφολογικών μεταβολών της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου καθώς και μεταβολών της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο σε ασθενείς με νόσο Parkinson (PD) και διαφόρων σταδίων γνωστική έκπτωσηση.

Υλικό και Μέθοδοι

Για τον νευροψυχολογικό έλεγχο των ασθενών επιλέχθηκε η κλίμακα Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS). Πριν την εφαρμογή της στη μελέτη η κλίμακα προσαρμόστηκε στην ελληνική γλώσσα. Το τελικό δείγμα αποτέλεσαν τρεις ομάδες ασθενών με PD μη διαφέρουσες σημαντικά ως προς την ηλικία, τη διάρκεια και το στάδιο της νόσου: 20 ασθενείς χωρίς γνωστική έκπτωσηση (PD-NC), 20 ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή (PD-MCI) και 21 ασθενείς με άνοια (PDD). Οι τρεις ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τα κλινικά και απεικονιστικά τους χαρακτηριστικά. Οι μεταβολές του όγκου της φαιάς ουσίας μελετήθηκαν με τη χρήση της Τεχνικής Μορφομετρίας Στοιχειωδών Όγκων (Voxel-based Morphometry- VBM). Οι διαταραχές της λευκής ουσίας αξιολογήθηκαν με τη μελέτη των παραμέτρων κλασματικής ανισοτροπίας (FA), μέσης διάχυσης (MD), επιμήκους διάχυσης (AD) και

εγκάρσια διάχυσης (RD) οι οποίες προέκυψαν από ακολουθίες τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI) και με τη χρήση του λογισμικού Tract-based spatial statistics.

Αποτελέσματα

Η υποφλοιώδης βαθμολογία της PD-CRS διέφερε σημαντικά μεταξύ όλων των ομάδων, σε αντίθεση με τη «φλοιώδη» υποβαθμολογία η οποία ήταν σημαντικά μικρότερη μόνο στην ομάδα PDD. Σε σύγκριση με την ομάδα PD-NC, οι ασθενείς της ομάδας PD-MCI παρουσίασαν ατροφία στην περιοχή της κάτω και μέσης κροταφικής έλικας, ενώ αντίστοιχα στην ομάδα PDD παρατηρήθηκε ατροφία σε περιοχές του θαλάμου και του ιπποκάμπου. Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης σε ολόκληρο το δείγμα των ασθενών, η συνολική επίδοση στην κλίμακα PD-CRS παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον όγκο της φαιάς ουσίας σε πολλαπλές περιοχές συμπεριλαμβανομένων εκτεταμένων περιοχών του φλοιού, του ραβδωτού και του μεταιχμιακού συστήματος. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τον όγκο της φαιάς ουσίας με διάφορα χωρικά πρότυπα παρατηρήθηκαν επίσης με τις υποβαθμολογίες της PD-CRS, καθώς και με τη βαθμολογία σε επιμέρους υποδοκιμασίες.

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου DTI η ομάδα PDD παρουσίασε χαμηλότερες τιμές FA στο μεσολόβιο καθώς και στην περιοχή του ακτινωτού στεφάνου και του προσαγωγίου σε σχέση με την ομάδα PD-

NC, ενώ σε σύγκριση με την ομάδα PD-MCI μείωση της τιμής της FA παρατηρήθηκε μόνο στον ακτινωτό στεφάνο. Σε αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης η χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα PD-CRS συσχετίστηκε με μειωμένες τιμές FA, MD και AD σε πολλαπλά δεμάτια λευκής ουσίας εντοπιζόμενα κυρίως σε προμετωπιαίες και μεταιχμιακές περιοχές, καθώς και στο μεσολόβιο. Στατιστικά σημαντική μείωση της FA παρατηρήθηκε επίσης σε σχέση με τις υποβαθμολογίες της PD-CRS, καθώς και με τη βαθμολογία σε επιμέρους υποδοκιμασίες.

Συμπεράσματα

Η γνωστική έκπτωση στους ασθενείς με PD χαρακτηρίζεται από μια σταδιακή εξασθένιση υποφλοιωδών λειτουργιών με την κλινική μετάβαση σε άνοια να σηματοδοτείται από την επιπρόσθετη διαταραχή φλοιωδών λειτουργιών. Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών συνοδεύεται από σημαντικής έκτασης απώλεια του όγκου της φαιάς ουσίας και της ακεραιότητας της λευκής ουσίας. Στα ιδιαίτερα ευρήματα της παρούσας μελέτης συγκαταλέγεται η σταθερή ανεύρεση κατά τις περισσότερες αναλύσεις ατροφία του ραβδωτού, αποτυπώνοντας έτσι και τη διαταραχή ποικίλων μετωποραβδωτών κυκλωμάτων. Επίσης η χρήση ειδικών δεικτών διάχυσης ανέδειξε ευρήματα ενδεικτικά μιας προοδευτικής νευραξονικής εκφύλισης κατά την εξέλιξη της γνωστικής διαταραχής, με πιο σταθερή εντόπιση κατά την παρούσα μελέτη στις

περιοχες του μεσολοβίου, του ακτινωτού στεφάνου και του
προσαγωγίου.

VI. SUMMARY

Parkinson's disease dementia. The pattern of cognitive decline progression: a clinico-radiological study

Author: Maria Chondrogiorgi

Purpose

The purpose of the present study was to investigate morphological gray matter abnormalities, as well as microstructural white matter abnormalities, in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and various stages of cognitive decline.

Materials and Methods

The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) was used for the basic neuropsychological evaluation of the participants. Prior to its application in the study, the scale was adapted in the Greek language. The final sample consisted of three PD patient groups of similar age, disease duration and disease stage; 20 patients without cognitive impairment (PD-NC), 20 patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) and 21 patients with dementia (PDD). The three patient groups were compared in terms of their clinical and imaging characteristics. Changes in gray matter

volume were studied with the use of voxel-based morphometry (VBM). White matter abnormalities were assessed by using fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) measures derived by diffusion tensor imaging. Voxelwise statistical analysis of the FA, MD, AD and RD data was carried out using Tract-Based Spatial Statistics.

Results

Statistical significant differences were observed among all patient groups regarding the “subcortical” sub-score of PD-CRS. In contrast, the “cortical” sub-score was significantly lower only in the PDD group. Compared to the PD-NC group, the PD-MCI group presented atrophy of the inferior and middle temporal gyrus, whereas in the PDD group, atrophy was observed in thalamus and hippocampus. In multiple regression analysis across the whole sample of participants, the overall performance on the PD-CRS scale was positively associated with gray matter volume across multiple regions, including extensive areas of the cortex, the striatum as well as limbic regions. Statistically significant correlations with gray matter volume with different spatial patterns were also observed with the PD-CRS sub-scores, as well as with the score in specific PD-CRS raw items.

The DTI method revealed lower FA values in the corpus callosum, the corona radiata and the cingulum in PDD patients compared to the PD-NC group. When compared to the PD-MCI group, PDD patients manifested decreased FA restricted to corona radiata. Lower PD-CRS score was significantly associated with decreased FA, MD and AD values in multiple white matter tracts primarily located in prefrontal and limbic areas as well as across the corpus callosum. Significant associations with lower FA values were also observed in the regression analyses involving PD-CRS sub-scores and the score in specific PD-CRS raw items.

Conclusions

Cognitive impairment in PD-patients is characterized by a gradual decline of subcortical functions with clinical transition to dementia to be signaled by superimposed deficits in cortical functions. Cognitive deterioration is accompanied by a significant loss of gray matter volume and white matter integrity. The observed striatal atrophy in patients with more severe cognitive impairment was one of the most stable and outstanding findings of the present study, reflecting among others the impairment of multiple fronto-striatal circuits. In addition, the use of diffusion indices, including directional diffusivities, revealed findings suggestive of a progressive axonal degeneration accompanying the transition to dementia. The corpus

callosum, the corona radiata and the cingulum are among the regions mostly affected during this course.

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely & Jones; 1817
2. Charcot J-M. De la paralysie agitante. Oeuvres Complètes, t.1. Paris: Bureaux du Progrès Medical; 1872:155-88
3. Brissaud E. Leçons sur les Maladies Nerveuses. Paris: G. Masson; 1895
4. Blocq P, Marinesco G. Sur un cas de tremblement Parkinsonien hémiplegique, symptomatique d'une tumeur de peduncule cerebral. *C. R. Soc. Biol Paris*. 1893;5:105-111
5. Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson [thesis]. University of Paris; 1919
6. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5): 427-42
7. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1044-53
8. Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie, Band III. Lewandowsky M, Ed. Berlin:Springer; 1912: 920-33
9. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 Years of Lewy Pathology. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1): 13-24
10. Dickson D. Neuropathology of Parkinson Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46(Suppl 1): S30-33
11. Takahashi H, Wakabayashi K. The Cellular Pathology of Parkinson's Disease. *Neuropathology* 2001;21(4): 315-22
12. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007;27(5): 494-506

13. den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(4): 283–90
14. Wakabayashi K, Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1997;94(3): 287–289
15. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2): 197–211
16. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord*. 2006;21(12):2042-51
17. Halliday G, McCann H, Shepherd C. Evaluation of the Braak hypothesis: how far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease?. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6): 673–86
18. Dickson DW, Uchikado H, Fujishiro H, Tsuboi Y. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1: S78–S82
19. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1: 2
20. Hansen C, Angot E, Bergström AL, et al. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest*. 2011;121(2): 715–25
21. Angot E, Steiner JA, Lema Tomé CM, et al. Alpha-synuclein cell-to-cell transfer and seeding in grafted dopaminergic neurons in vivo. *PLoS One*. 2012;7(6): e39465
22. Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice. *J Exp Med*. 2012;209(5): 975–86
23. Saha AR, Ninkina NN, Hanger DP, Anderton BH, Davies AM, Buchman VL. Induction of neuronal death by alpha-synuclein. *Eur J Neurosci*. 2000;12(8): 3073–7

24. Tompkins MM, Hill WD. Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death. *Brain Res.* 1997;775(1-2): 24–29
25. Parkkinen L, O'Sullivan SS, Collins C, et al. Disentangling the relationship between lewy bodies and nigral neuronal loss in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(3): 277–86
26. Terry RD. Do neuronal inclusions kill the cell?. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59: 91–3
27. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4): 368–76
28. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124(Pt 11): 2131–46
29. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67: 646–50
30. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(10): 717-23
31. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3): 325–38
32. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(9): 628–43
33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 181-4
34. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12): 1591–601
35. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990;40(10): 1529–34
36. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(10): 1611–5
37. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show

- different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord*. 2011;26(3): 416–23
38. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73(3): 206–12
39. Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, et al. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(10): 1277–87
40. Crosiers D, Theuns J, Cras P, Van Broeckhoven C. Parkinson disease: insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes. *J Chem Neuroanat*. 2011;42(2): 31–141
41. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014;71(4): 499–504
42. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8): 457–76
43. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2011;7(3): 263-9
44. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82: 239–59
45. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10): 1236-48
46. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioral-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. *The Lancet Neurology* 2011;10(2): 162-72
47. Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία-Κλάδος Νοητικών Διαταραχών – Συντονίστρια κλάδου Καπάκη Ε. Θεματικό τεύχος: Διαγνωστικά κριτήρια των επικρατέστερων ανοϊκών συνδρόμων. *Νευρολογία* 2018;27(1):6-31
48. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of

the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89(1):88-100

49. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2): 89-98

50. Gorelick P, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42: 2672–713

51. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(3): 126-35

52. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3): 240-6

53. Ball MJ. The morphological basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1984;11(1 Suppl): 180–4

54. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(10): 1255–63

55. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6): 837–44

56. 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(3): 387–92

57. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;54(8): 1596–602

58. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord.* 2010;25(9): 1170–6

59. Reid WG, Hely MA, Morris JG, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci.* 1996;3(4):327–33

60. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*. 2002;59(11): 1708–13
61. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(11): 1396–402
62. Cholerton B, Johnson CO, Fish B, et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50: 29–36
63. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72(13): 1121–6
64. Aarsland D, Brønnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12): 1062–9
65. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014;82(4): 308–16
66. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(2): 79–88
67. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007;130(Pt 7): 1787–98
68. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013;70(5): 580–6
69. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61(12): 1906–11
70. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5): 585–9

71. Onofrj M, Taylor JP, Monaco D, et al. Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behav Neurol*. 2013;27(4): 479–93
72. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*. 2007;22(16): 2418–25
73. Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006;21(9): 1483–7
74. Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakashima K. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(4): 255–9
75. Perry EK, Marshall E, Kerwin J, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem*. 1990;55(4): 1454–6
76. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(4): 253–6
77. Kurz MW, Larsen JP, Kvaloy JT, Aarsland D. Associations between family history of Parkinson's disease and dementia and risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, longitudinal study. *Mov Disord*. 2006;21(12): 2170–4
78. Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, et al. Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol*. 2008;63(6): 743–50
79. Farrer M, Kachergus J, Forno L, et al. Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol*. 2004;55(2): 174–9
80. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12): 1689–837
81. Huang X, Chen P, Kaufer DI, Tröster AI, Poole C. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol*. 2006;63(2): 189–93

82. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. APOE ϵ 4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurol.* 2013;70(2): 223–8
83. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(5): 634–50
84. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21(9): 1343-9
85. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(8): 1239–45
86. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord.* 2014;29(5): 608–21
87. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3): 590–6
88. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(6):1221–6
89. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(3): 149–54
90. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9): 1215–20
91. Paolo AM, Axelrod BN, Tröster AI, Blackwell KT, Koller WC. Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996;18(6): 892–7
92. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2004;19(1): 60–7

93. Williams-Gray CH, Evans JR, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11): 2958–69
94. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002;59(11): 1714-20
95. Brønnick K, Ehrt U, Emre M, et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(10): 1136–42
96. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2014;9(1): e86233
97. Lees AJ, Smith E. Cognitive Deficits in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Brain* 1983;106 (Pt 2): 257-70
98. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41(3): 365–9
99. Laatu S, Revonsuo A, Pihko L, Portin R, Rinne JO. Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(4): 227–33
100. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60(4):407–13
101. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010;20(3): 640–5
102. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123 (Pt 4): 733–45
103. 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(5): 528–36
104. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1): 36–42

105. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2): 255–8
106. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol.* 2012;72(4): 587–98
107. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1 916–21
108. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59: 102–12
109. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 2015;138(Pt 6): 1454–76
110. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115(4): 409–15
111. Tsuboi Y, Uchikado H, Dickson DW. Neuropathology of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3: S221–4
112. Jellinger KA. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease--its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(2): 119–20
113. Waxman EA, Giasson BI. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by α -synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *J Neurosci.* 2011;31(21): 7604–18
114. Kazmierczak A, Strosznajder JB, Adamczyk A. alpha-Synuclein enhances secretion and toxicity of amyloid beta peptides in PC12 cells. *Neurochem Int.* 2008;53(6-8): 263–9
115. Colom-Cadena M, Gelpi E, Charif S, et al. Confluence of α -synuclein, tau and β -amyloid pathologies in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72(12): 1203-12

116. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(3): 493-8
117. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al. Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Eng J Med* 1995;333(19): 1242-7
118. Laws SM, Friedrich P, Diehl-Schmid J, et al. Fine mapping of the MAPT locus using quantitative trait analysis identifies possible causal variants in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2007;12(5): 510-7
119. Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):217–31
120. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010; 120: 131–43
121. Whitfield DR, Vallortigara J, Alghamdi A, et al. Assessment of ZnT3 and PSD95 protein levels in Lewy body dementias and Alzheimer's disease: association with cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2014;35(12): 2836–44
122. Berezki E, Bogstedt A, Höglund K, et al. Synaptic proteins in CSF relate to Parkinson's disease stage markers. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:7
123. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;86(9): 829–35
124. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol*. 2006;253(2): 242-7
125. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(5): 413-21
126. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1983;13(3): 243-8
127. Mattila PM, Røyttä M, Lönnberg P, Marjamäki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine

receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol.* 2001;102(2): 160-6

128. Kotagal V, Müller ML, Kaufer DI, Koeppe RA, Bohnen NI. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett.* 2012;514(2): 169-72

129. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995;28(3): 240-58

130. Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ, et al. In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Neuroimage.* 2006;33(2): 423–9

131. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2): 79–92

132. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2): 188–94

133. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* 2014;137(9): 2493–508

134. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2004;61(6): 919–25

135. Jokinen P, Brück A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2): 88–93

136. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, et al. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(10): 1176-85

137. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43(5): 986–91

138. Mann DM, Yates PO. Pathological basis for neurotransmitter changes in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1983;9(1): 3-19
139. Jacobs HI, Wiese S, van de Ven V, Gronenschild EH, Verhey FR, Matthews PM. Relevance of parahippocampal-locus coeruleus connectivity to memory in early dementia. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2): 618–26
140. Peterson AC, Li CR. Noradrenergic Dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's Diseases-An Overview of Imaging Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:127
141. Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Mov Disord*. 2009;24(2): 277–82
142. Bédard MA, el Massioui F, Malapani C, et al. Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha 1 agonist. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2): 108–17
143. Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*. 1987;37(1): 42–6
144. Zaja-Milatovic S, Keene CD, Montine KS, Leverenz JB, Tsuang D, Montine TJ. Selective dendritic degeneration of medium spiny neurons in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2006;66(10): 1591–3
145. Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz AM, et al. Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(3): 545–7
146. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res*. 1983;275(2): 321–8
147. Perry EK, McKeith I, Thompson P, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;640: 197–202

148. Cheng AV, Ferrier IN, Morris CM, et al. Cortical serotonin-S2 receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci.* 1991;106(1): 50–5
149. Sharp SI, Ballard CG, Ziabreva I, et al. Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4): 330–8
150. Griffith HR, den Hollander JA, Okonkwo OC, O'Brien T, Watts RL, Marson DC. Brain metabolism differs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2008;4(6): 421–7
151. Griffith HR, Okonkwo OC, O'Brien T, Hollander JA. Reduced brain glutamate in patients with Parkinson's disease. *NMR Biomed.* 2008;21(4): 381–7
152. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):93–101
153. Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 1995;8(1): 15–22
154. Marinus J, Visser M, Verwey NA, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61(9): 1222–8
155. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(7):998–1005
156. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(7): 1043–6
157. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(11): 1546–50
158. Villeneuve S, Rodrigues-Brazète J, Joncas S, et al. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in

- Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):210–7
159. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314–24
160. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349–56
161. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(11):1899–907
162. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004747
163. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7): 934–9
164. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, 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(7):613–8
165. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10): 969–77
166. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30(7):912–8
167. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2016;31(5):709–14
168. Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):18–23
169. Lv Q, Du A, Wei W, Li Y, Liu G, Wang XP. Deep Brain

Stimulation: A Potential Treatment for Dementia in Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease Dementia (PDD). *Front Neurosci.* 2018;12: 360

170. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord.* 2019;34(5): 665–75

171. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(3): 254-59

172. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain.* 2004;127(Pt 4): 791–800

173. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2005;62(2): 281–5

174. Agosta F, Canu E, Stefanova E, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5): 1921–29

175. Zhang J, Zhang YT, Hu WD, Li L, Liu GY, Bai YP. Gray matter atrophy in patients with Parkinson's disease and those with mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9): 15383–92

176. Chen FX, Kang DZ, Chen FY, et al. Gray matter atrophy associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016;617: 160-5

177. Chen B, Wang S, Sun W, Shang X, Liu H, et al. Functional and structural changes in gray matter of parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Eur J Radiol.* 2017;93: 16–23

178. Mak E, Zhou J, Tan LC, Au WL, Sitoh YY, Kandiah N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associates with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5): 576-80

179. Song SK, Lee JE, Park HJ, Sohn YYH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord.* 2011;26(2): 289-96

180. Gao Y, Nie K, Huang B, et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci Lett*. 2017;658: 121–32
181. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64(2): 224-9
182. Xia J, Miu J, Ding H, et al. Changes of brain gray matter structure in Parkinson's disease patients with dementia. *Neural Regen Res*. 2013;8(14): 1276–85
183. Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Lee KU, Jhoo J. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences?. *Acta Radiol*. 2013;54(5): 581–6
184. Bezdicek O, Ballarini T, Růžička F, et al. Mild cognitive impairment disrupts attention network connectivity in Parkinson's disease: A combined multimodal MRI and meta-analytical study. *Neuropsychologia*. 2018;112: 105-15
185. Noh SW, Han YH, Mun CW, et al. Analysis among cognitive profiles and gray matter volume in newly diagnosed Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2): 210-3
186. Kunst J, Marecek R, Klobusiakova P, et al. Patterns of Grey Matter Atrophy at Different Stages of Parkinson's and Alzheimer's Diseases and Relation to Cognition. *Brain Topogr*. 2019;32(1): 142-60
187. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Kubori T, Udaka F. Dementia in Parkinson's disease: Diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand* 2007;116(3): 177–81
188. Lee JE, Park HJ, Park B, et al. A comparative analysis of cognitive profiles and white matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(3): 320–6
189. Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2012;33: 727-39
190. Kamagata K, Motoi Y, Abe O, et al. White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: Evaluation by

diffusion tensor tract-specific analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33: 890–5

191. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, et al. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: Tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol.* 2013;23: 1946-55

192. Deng B, Zhang Y, Wang L, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013;28: 154–64

193. Perea RD, Rada RC, Wilson J, et al. A comparative white matter study with Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013;3: 123

194. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(20):1841-9

195. Chen B, Fan GG, Liu H, Wang S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Eur J Radiol* 2015;84(7):1318–24

196. Hwang KS, Beyer MK, Green AE, et al. Mapping cortical atrophy in Parkinson's disease patients with dementia. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(1):69–76

197. Segura B, Baggio HC, Marti MJ, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(12): 1495–503

198. Danti S, Toschi N, Diciotti S, et al. Cortical thickness in de novo patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *Eur J Neurol* 2015;22(12): 1564–72

199. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain.* 2014;137(Pt 4): 1120-9

200. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain.* 2015;138(Pt 10): 2974-86

201. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8(1): e54980
202. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(22): 2017-25
203. Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, et al. Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration. *Mov Disord*. 2013;28(10): 1360-9
204. Kamagata K, Motoi Y, Hori M, et al. Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(4): 803-7
205. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(Pt 3): 845-55
206. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. 2003;23(15): 6351-6
207. Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, Edwards C, Fukuda M, et al. Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60(11):1744-9
208. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51(2):156-64
209. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2002;22(20):9099-103
210. Rowe JB, Hughes L, Ghosh BC, et al. Parkinson's disease and dopaminergic therapy--differential effects on movement, reward and cognition. *Brain*. 2008;131(Pt 8):2094-105
211. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol*. 2007;14(12): 1357-62

212. Jokinen P, Scheinin N, Aalto S, et al. [(11)C]PIB-, [(18)F]FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10): 666–70
213. Vander Borght T, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med.* 1997;38(5): 797–802
214. Silbert LC, Kaye J. Neuroimaging and cognition in Parkinson's disease dementia. *Brain Pathol.* 2010;20(3): 646–53
215. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003;60(12): 1745–8
216. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al (2005) Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65(11): 1716–22
217. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009;73: 273–8
218. Minkova L, Habich A, Peter J, Kaller CP, Eickhoff SB, Klöppel S. Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(12): 5890–904
219. Ashburner J, Friston KJ. Morphometry. In: Human Brain Function. Frackowiak RSJ, et al. eds., 2nd ed. Academic Press; 2003
220. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 2000;11: 805-21
221. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001;14: 21-36
222. García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí. Brain structure MR imaging method: morphometry and tractography. In: Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging. Martí- Bonmatí et al. eds. Licensee InTech; 2013
223. Friston LJ, Holmes AP, Worsley LJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging. A

- general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995;2: 189-210
224. Einstein A. Investigation on the theory of Brownian movement. New York: Dover;1956
225. Westin CF, Maiser SE, Mamata H, Nabari A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med. Image Anal* 2002;6: 93-108
226. Wosniak JR, Lim KO. Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(6): 762-74
227. Patricacou A, Psallida E, Pring T, Dipper L. The Boston Naming Test in Greek: Normative data and the effects of age and education on naming. *Aphasiology* 2007; 21 (12): 1157–70
228. Chondrogiorgi M, Aretouli E, Kosmidis M, Konitsiotis S. Translation, cultural adaptation and assessment of psychometric properties of the Greek version of Parkinson's disease Cognitive Rating scale. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl 2): S106
229. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15): 2649–53
230. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9): 1020 - 28
231. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1): 56–62
232. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3): 189-98
233. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2): 351-6
234. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2013;28(10): 1376-83

235. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23(Suppl 1): S208-219
236. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain* 2007;130 (Pt 9): 2375-86
237. Andersson LR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2; 2007
238. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006;31: 1487–505
239. Nagae LM, Honce JM, Tanabe J, Shelton E, Sillau SH, Berman BD. Microstructural Changes within the Basal Ganglia Differ between Parkinson Disease Subtypes. *Front Neuroanat*. 2016;10: 17
240. Lenfeldt N, Holmlund H, Larsson A, Birgander R, Forsgren L. Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(3): 210-8
241. Kalaitzakis ME, Christian LM, Moran LB, Graeber MB, Pearce RK, Gentleman SM. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(3): 196–204
242. Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2000;16(5): 365–79
243. Jia X, Wang Z, Yang T, et al. Entorhinal Cortex Atrophy in Early, Drug-naive Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment. *Aging Dis*. 2019;1:10(6): 1221-32
244. Zheng D, Chen C, Song W, et al. Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav Brain Res*. 2019;371: 111973
245. Umarova RM, Saur D, Schnell S, et al. Structural connectivity for visuospatial attention: significance of ventral pathways. *Cereb Cortex* 2010;20: 121–9

246. Mihaescu AS, Masellis M, Graff-Guerrero A, et al. Brain degeneration in Parkinson's disease patients with cognitive decline: a coordinate-based meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(4): 1021-34
247. Xu Y, Yang J, Hu X, Shang H. Voxel-based meta-analysis of gray-matter volume reductions associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2016;263(6): 1178-87
248. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8): 875-82
249. Liu AKL, Chau TW, Lim EJ, et al. Hippocampal CA2 Lewy pathology is associated with cholinergic degeneration in Parkinson's disease with cognitive decline. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1): 61
250. Moustafa AA, McMullan RD, Rostron B, Hewedl DH, Haladjian HH. The thalamus as a relay station and gatekeeper: relevance to brain disorders. *Rev Neurosci.* 2017;28(2): 203-18
251. Fama R, Sullivan EV. Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;54: 29-37
252. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002;53(2): 647-54
253. Bocchetta M, Gordon E, Cardoso MJ, et al. Thalamic atrophy in frontotemporal dementia – Not just a C9orf72 problem. *Neuroimage Clin.* 2018;18: 675-81
254. de Jong, LW, van der Hiele K., Veer IM, Houwing JJ, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain* 2008(131): 3277-85
255. Weil RS, Hsu JK, Darby RR, Soussand L, Fox MD. Neuroimaging in Parkinson's disease dementia: connecting the dots. *Brain Commun.* 2019;1(1): fcz006
256. Lee JE, Cho KH, Song SK, et al. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(1): 7–16

257. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4): 379–87
258. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1996;53(11): 1116–20
259. Ahmed S, Loane C, Bartels S, et al. Lateral parietal contributions to memory impairment in posterior cortical atrophy. *Neuroimage Clin*. 2018;20: 252–9
260. Kasper E, Brueggen K, Grothe MJ, et al. Neuronal correlates of serial position performance in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2016;30(8): 906–14
261. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1): 46–59
262. Yeo BT, Krienen FM, Eickhoff SB, et al. Functional Specialization and Flexibility in Human Association Cortex [published correction appears in *Cereb Cortex*. 2016 Jan;26(1):465]. *Cereb Cortex*. 2015;25(10): 3654–72
263. Sweet LH, Paskavitz JF, Haley AP, et al. Imaging phonological similarity effects on verbal working memory. *Neuropsychologia* 2008;46(4): 1114–23
264. Owens MM, Duda B, Sweet LH, MacKillop J. Distinct functional and structural neural underpinnings of working memory. *Neuroimage*. 2018;174: 463–71
265. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci*. 1991;11(8): 2383–402
266. Rosen ML, Sheridan MA, Sambrook KA, Peverill MR, Meltzoff AN, McLaughlin KA. The Role of Visual Association Cortex in Associative Memory Formation across Development. *J Cogn Neurosci*. 2018;30(3): 365–80
267. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15(7-8): 435-55

268. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10): 1814–24
269. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010; 120(6): 827-8
270. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003;20(3): 1714-22
271. Sun SW, Song SK, Harms MP, et al. Detection of age-dependent brain injury in a mouse model of brain amyloidosis associated with Alzheimer's disease using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Exp Neurol* 2005;191(1): 77-85
272. Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, et al. Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136(Pt 5): 1399-414
273. Fortea J, Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, et al. Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *J Alzheimers Dis* 2010;22(3): 909-22
274. Racine AM, Adluru N, Alexander AL, et al. Associations between white matter microstructure and amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: A multimodal imaging investigation. *Neuroimage Clin* 2014;4: 604-14
275. Budde MD, Frank JA. Neurite beading is sufficient to decrease the apparent diffusion coefficient after ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(32): 14472-7
276. Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(8): 1404-10
277. Zheng Z, Shemmassian S, Wijekoon C, Kim W, Bookheimer SY, Pouratian N. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2014; 35(4): 1325-33

278. Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, et al. White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013;4: 37

279. Wu TC, Wilde EA, Bigler ED, et al. Evaluating the relationship between memory functioning and cingulum bundles in acute mild traumatic brain injury using diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma* 2010;27(2): 303-7

VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Μετάφραση και προσαρμογή στην Ελληνική γλώσσα της κλίμακας PD-CRS

Parkinson's disease Cognitive Rating Scale (Greek)

Οι υποδοκιμασίες χορηγούνται με την ίδια σειρά που παρουσιάζονται παρακάτω:

1. Άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού

Οδηγίες: Ζητείται από τον εξεταζόμενο να διαβάσει δυνατά τις γραμμένες λέξεις που παρουσιάζονται σε 12 διαδοχικές καρτέλες. Πραγματοποιούνται τρεις δοκιμές και ζητείται από τον εξεταζόμενο να ανακαλέσει όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις μετά από κάθε δοκιμή.

Περιεχόμενα:

Λέξεις
ΦΩΣ
ΜΕΤΑΞΙ
ΑΜΜΟΣ
ΒΛΕΦΑΡΙΔΑ
ΡΥΖΙ
ΓΡΑΒΑΤΑ
ΜΑΥΡΟΠΙΝΑΚΑΣ
ΠΟΔΗΛΑΤΟ
ΑΣΤΕΡΙ
ΛΙΟΝΤΑΡΙ
ΔΑΧΤΥΛΙΔΙ
ΑΡΩΜΑ

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε λέξη που ανακλήθηκε σωστά. Το ανώτερο/μεγαλύτερο νούμερο λέξεων που ανακλήθηκε σωστά σε κάθε δοκιμή αποτελεί τη βαθμολογία (0-12 βαθμοί).

2. Κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος.

Οδηγίες: Ζητείται από τον εξεταζόμενο να ονομάσει τα σχέδια που παρουσιάζονται σε 20 διαδοχικές κάρτες. Δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός για την απάντηση και δίνεται μόνο μια προσπάθεια. Δεν παρέχεται σημασιολογική ή φωνημική υποβοήθηση. Όταν τα αντικείμενα περιλαμβάνονται σε ένα πλαίσιο π.χ. σαλιάρα, χαίτη, αγκίστρι, επιτρέπεται στον εξεταστή να επιδείξει το συγκεκριμένο τμήμα του σχεδίου που πρέπει να κατονομαστεί.

Περιεχόμενο:

ΣΧΕΔΙΑ (τα σχέδια παρατίθενται στο τέλος του παραρτήματος)
ΣΑΛΙΑΡΑ
ΚΕΡΙ
ΚΕΡΑΣΙ
ΣΚΑΜΠΩ
ΑΓΚΥΡΑ
ΧΕΛΩΝΑ
ΧΑΡΤΑΕΤΟΣ
ΓΛΑΣΤΡΑ
ΛΑΜΠΑ
ΚΙΘΑΡΑ
ΦΕΡΜΟΥΑΡ
ΧΑΙΤΗ
ΑΓΚΙΣΤΡΙ
ΚΑΤΣΑΒΙΔΙ
ΠΑΝΤΖΟΥΡΙ
ΠΑΡΑΜΑΝΑ
ΚΟΥΔΟΥΝΙ
ΛΕΙΡΙ
ΠΥΡΟΣΒΕΣΤΗΡΑΣ
ΣΥΡΤΗΣ

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε σχέδιο που κατονομάστηκε σωστά (0-20 βαθμοί).

3. Διατηρούμενη προσοχή.

Οδηγίες: Μια αύξουσα σειρά γραμμάτων και αριθμών διαβάζονται στον εξεταζόμενο. Ζητείται από τον εξεταζόμενο να αναφέρει τον αριθμό των γραμμάτων στην ακολουθία. Δέκα σειρές γραμμάτων και αριθμών παρουσιάζονται, διαιρούμενες σε 5 επίπεδα αυξανόμενης δυσκολίας. Στην αρχή της δοκιμασίας παρέχονται δύο ακολουθίες για εξάσκηση.

Περιεχόμενα:

		Σωστή απάντηση
Παράδειγμα	2 Λ Τ	2 γράμματα
	8 Α 9	1 γράμμα
1	2 Π 6 5 4	1 γράμμα
	3 Α 6 Κ Λ	3 γράμματα
2	Β 9 0 4 Λ Τ	3 γράμματα
	3 Δ Π 5 7 3	2 γράμματα
3	3 9 5 Λ 4 Ζ Α	3 γράμματα
	Ι 1 Α Σ Ρ 4 1	4 γράμματα
4	7 5 Δ Α 4 Τ Β 2	4 γράμματα
	9 6 8 4 3 7 Λ Δ	2 γράμματα
5	Ζ 4 9 Α Τ Δ 3 8 4	4 γράμματα
	9 5 Μ Δ 4 Σ Δ 3 Ε	5 γράμματα

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε σωστή ακολουθία (0-10). Η δοκιμασία διακόπτεται μετά από δύο αποτυχίες στο ίδιο επίπεδο.

4. Εργαζόμενη μνήμη

Οδηγίες: Ο εξεταζόμενος διαβάζει δυνατά έναν τυχαιοποιημένο κατάλογο αριθμών και γραμμάτων που κυμαίνεται σε μήκος από 2 έως 6 γράμματα και νούμερα. Μετά από κάθε ακολουθία, ζητείται από τον εξεταζόμενο να επαναλάβει τα νούμερα πρώτα, και μετά τα γράμματα. Η δοκιμασία τελειώνει όταν ο εξεταζόμενος δεν απαντήσει σωστά σε δυο διαδοχικές ακολουθίες. Στην αρχή της δοκιμασίας παρέχονται δύο ακολουθίες για εξάσκηση.

Περιεχόμενα:

		Σωστή απάντηση
Παράδειγμα	Λ 2 Τ	2 Λ Τ
	8 Α 9	8 9 Α
1	Μ 3	3 Μ
	7 Π	7 Π
2	Γ 8 Μ	8 Γ Μ
	9 Ι 6	9 6 Ι
3	Τ 0 4 Α	0 4 Τ Α
	7 Χ 6 Κ	7 6 Χ Κ
4	Μ 6 4 Ν Ι	6 4 Μ Ν Ι
	3 5 Σ Γ Δ	3 5 Σ Γ Δ
5	1 Ρ 9 Χ Β 3	1 9 3 Ρ Χ Β
	Μ 2 7 4 Ζ 9	2 7 4 9 Μ Ζ

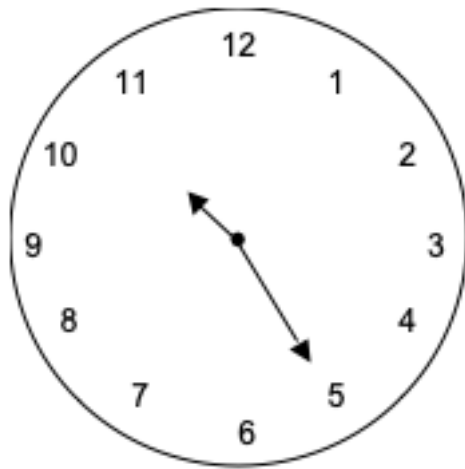
Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε σωστή ακολουθία. (0-10)

Δοκιμασία σχεδιασμού ρολογιού

Οδηγίες:

5. Αυθόρμητος σχεδιασμός ρολογιού: Ο εξεταζόμενος καλείται να σχεδιάσει την πρόσοψη ενός ρολογιού σε ένα χαρτί και να τοποθετήσει τους δείκτες του ρολογιού στις "10 και 25 λεπτά".

6. Αντιγραφή ρολογιού: Ο εξεταζόμενος καλείται να αντιγράψει το ρολόι που παρουσιάζεται παρακάτω.



	Αυθόρμητη		Αντιγραφή	
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
Το σχέδιο μοιάζει με ρολόι				
Το ρολόι δεν είναι χωρισμένο με γραμμές ή σε τομείς				
Υπάρχει συμμετρική κατανομή των αριθμών				
Μόνο τα νούμερα 1 ως 12 έχουν σχεδιαστεί				

Τα νούμερα των ωρών είναι σωστά τοποθετημένα				
Μόνο δύο δείκτες είναι σχεδιασμένοι				
Οι δείκτες του ρολογιού αναπαρίστανται ως βέλη				
Ο ωροδείκτης είναι πιο κοντός από το λεπτοδείκτη				
Δεν υπάρχουν γραμμένες λέξεις				
Το νούμερο "25" δεν έχει σχεδιαστεί				

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε σωστό κριτήριο. (0-10 βαθμοί για κάθε υποδοκιμασία)

7. Καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού.

Οδηγίες: Ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις από τη λίστα λέξεων που παρουσιάστηκε στην αρχή της δοκιμασίας.

Περιεχόμενα:

Λέξεις
ΦΩΣ
ΜΕΤΑΞΙ
ΑΜΜΟΣ
ΒΛΕΦΑΡΙΔΑ
ΡΥΖΙ
ΓΡΑΒΑΤΑ
ΜΑΥΡΟΠΙΝΑΚΑΣ
ΠΟΔΗΛΑΤΟ
ΑΣΤΕΡΙ
ΛΙΟΝΤΑΡΙ
ΔΑΧΤΥΛΙΔΙ
ΑΡΩΜΑ

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε λέξη που ανακλήθηκε σωστά. (0-12 βαθμοί)

8. Εναλλασσόμενη λεκτική ροή.

Οδηγίες: Ο εξεταζόμενος καλείται να παράγει με εναλλασσόμενη σειρά όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις που αρχίζουν με το γράμμα "Σ" και λέξεις που περιγράφουν είδη ρούχων μέσα σε 60 δευτερόλεπτα. Δίνεται στους εξεταζόμενους η οδηγία να μην χρησιμοποιούν κύρια ονόματα και να μην επαναλαμβάνουν την ίδια λέξη με διαφορετική κατάληξη (π.χ., κολυμπάω, κολύμβηση, μαγιό κολύμβησης).

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε μια σωστή απάντηση που είναι σύμφωνη με την εναλλαγή λέξεων που ξεκινούν με "Σ" και ειδών ρουχισμού. (0-20 βαθμοί)

9. Λεκτική ροή λέξεων δράσης.

Οδηγίες: Χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες που περιλαμβάνονται στην μελέτη Piatt et al. (Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. J Clin Exp Neuropsychol 1999;21:435-443) για την λεκτική ροή λέξεων δράσης. Οι οδηγίες είναι οι ακόλουθες: "Σε 60 δευτερόλεπτα θα ήθελα να μου πείτε όσο το δυνατόν περισσότερες δραστηριότητες μπορείτε να σκεφτείτε που κάνουν οι άνθρωποι. Δεν θα ήθελα να χρησιμοποιήσετε την ίδια λέξη με διαφορετική κατάληξη, όπως τρώω, τρώγοντας, έφαγα. Επίσης, να μου πείτε μεμονωμένες λέξεις όπως τρώω, ή μυρίζω, παρά μια πρόταση".

Βαθμολογία: 1 βαθμός για κάθε σωστή απάντηση. (0-30 βαθμοί)

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΕΣ

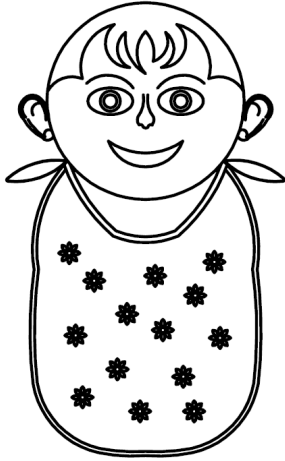
ΥΠΟΔΟΚΙΜΑΣΙΑ	Βαθμοί
1. Άμεση ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού	
2. Κατονομασία με παρουσία οπτικού ερεθίσματος	
3. Διατηρούμενη προσοχή	
4. Εργαζόμενη μνήμη	
5. Αυθόρμητος σχεδιασμός ρολογιού	
6. Αντιγραφή ρολογιού	
7. Καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση λεκτικού υλικού	
8. Εναλλασσόμενη λεκτική ροή	
9. Λεκτική ροή δράσης.	
ΥΠΟΦΛΟΙΩΔΗΣ βαθμολογία (0-104)	
ΦΛΟΙΩΔΗΣ βαθμολογία (0-30)	
ΣΥΝΟΛΙΚΗ βαθμολογία (0-134)	

Η υποφλοιώδης και η φλοιώδης βαθμολογία της κλίμακας προκύπτουν αν αθροίσουμε τις επιμέρους βαθμολογίες των δοκιμασιών σε κάθε ομάδα. Όπως διακρίνεται και από την χρωματική αντιστοιχία στον παραπάνω πίνακα, η βαθμολογία που αφορά τις υποφλοιώδεις λειτουργίες προκύπτει από την άθροιση των βαθμολογιών όπως προέκυψαν από τις δοκιμασίες 1,3,4,5,7,8,9, ενώ αντίστοιχα η συνολική φλοιώδης βαθμολογία προκύπτει από την άθροιση των βαθμολογιών των

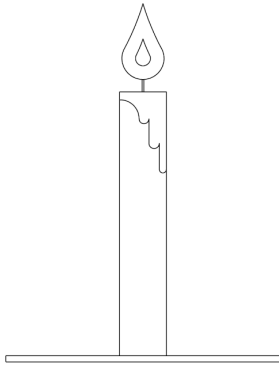
δοκιμασιών 2 και 6. Η συνολική βαθμολογία υπολογίζεται αν προσθέσουμε την υποφλοιώδη και φλοιώδη βαθμολογία.

ΣΧΕΔΙΑ

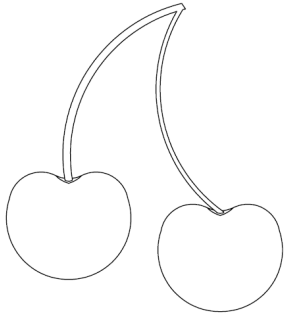
1.



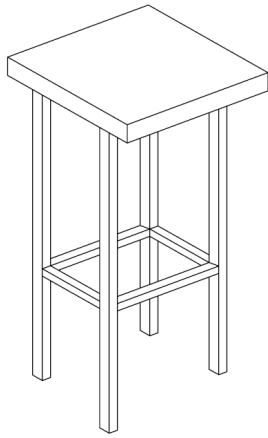
2.



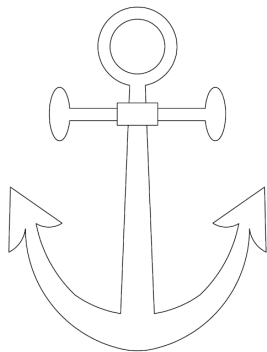
3.



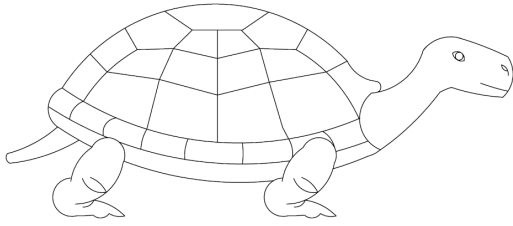
4.



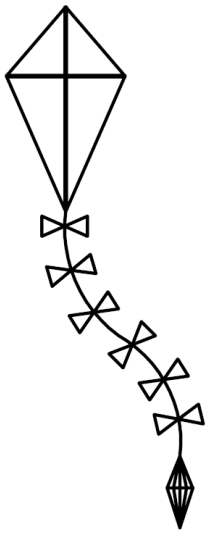
5.



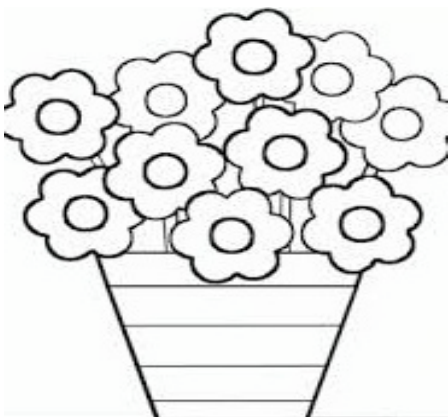
6.



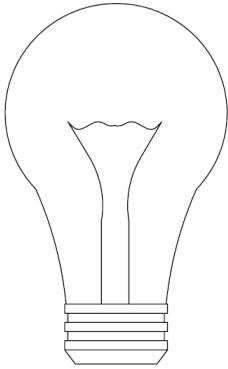
7.



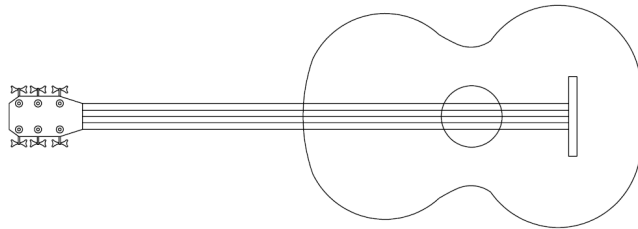
8.



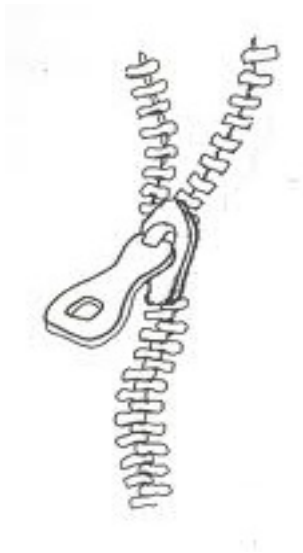
9.



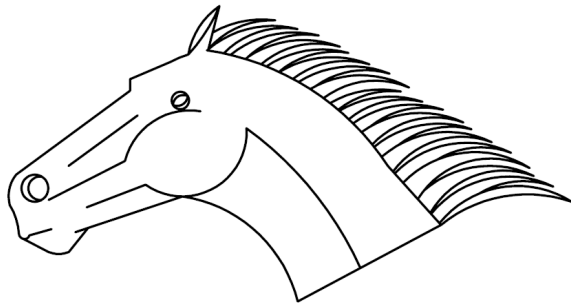
10.



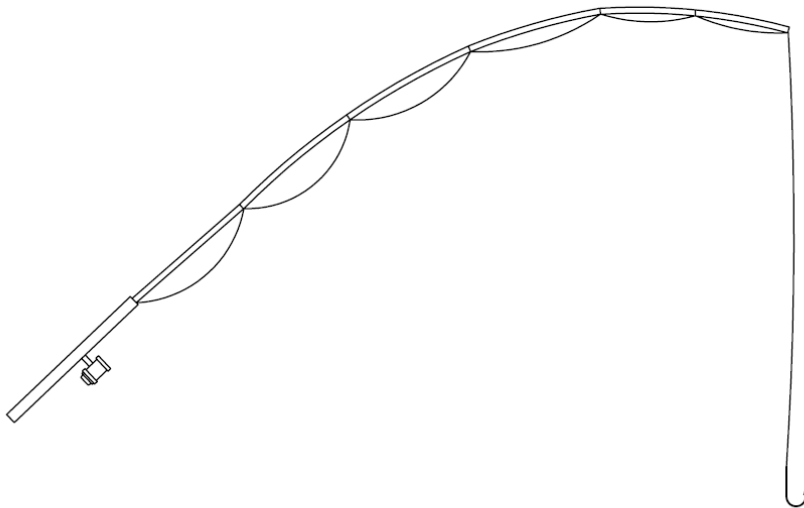
11.



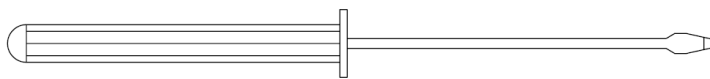
12.



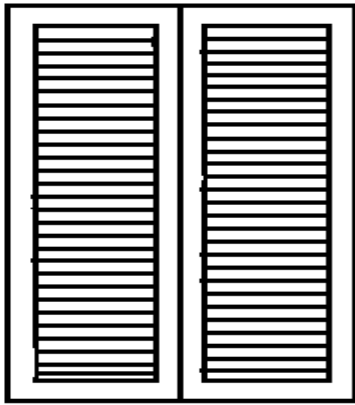
13.



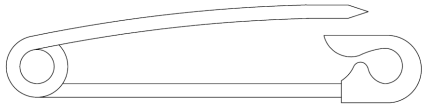
14.



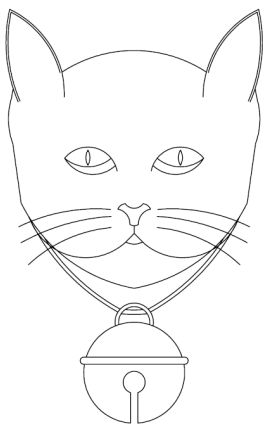
15.



16.



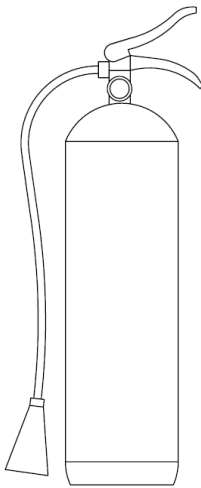
17.



18.



19.



20.

