



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΚΑΛΥΠΤΟΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ  
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΗΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

**Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η**

**Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 4**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΚΑΛΥΠΤΟΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ  
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΗΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

**Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**



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 του κ. Γιαννάκη Αλέξανδρου: 9-3-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 790<sup>α</sup>/1-7-2016

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας

Μέλη:

Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-12-2017

«Αλληλοεπικαλυπτόμενη παθολογία νευροεμφυλιστικών νοσημάτων»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1088<sup>α</sup>/5-3-2024**

1. Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Γιαννόπουλος Σωτήριος, Καθηγητή Νευρολογίας-Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Ε.Κ.Π.Α.
4. Αρναούτογλου Μαριάνθη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας-Κλινικής Νευροφυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Α.Π.Θ.
5. Αλεξίου Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ασπρακάς Λουκάς, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Κεφαλοπούλου Ζηνοβία-Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας-Διαταραχών Κινητικότητας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-3-2024

Ιωάννινα 18-04-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας





## Αφιερώσεις

Κανείς δεν είναι ένα νησί

Απόλυτα δικός του

Καθένας είναι κομμάτι μιας ηπείρου

Μέρος ενός όλου.

Οι στίχοι αυτοί του Άγγλου ποιητή Τζον Νταν υπενθυμίζουν σε όλους μας ότι τίποτε από όσα είμαστε και όσα πετύχαμε δεν είναι μόνο δικά μας. Όπως κάθε ερευνητική προσπάθεια, έτσι και η παρούσα θα ήταν αδύνατη, χωρίς τη βοήθεια πολλών και ξεχωριστών ανθρώπων. Αυτές οι γραμμές είναι μια προσπάθεια να τους εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

Πρώτον απ' όλους, ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο κ. Σπυρίδωνα Κονιτσιώτη, Καθηγητή Νευρολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Πρόεδρο του τμήματος, για την ειλικρινή προθυμία του να θέσει υπό την προστασία των πτερυγών του την ιδέα ενός συναδέλφου στα πρώτα δειλά βήματα της καριέρας του, για όλη του την ακατάπαυστη στήριξη, την καθοδήγηση, τις γνώσεις, την προοπτική και τις δυνατότητες που παρείχε για την υλοποίησή της, αλλά και για την αμέριστη βοήθεια, την εμπειρία και τα διδάγματα που μου πρόσφερε και συνεχίζει να μου προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια.

Ευχαριστώ θερμά την αξιότιμη κα. Μαρία Αργυροπούλου, Καθηγήτρια Ακτινολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη ζέση με την οποία αγκάλιασε το εγχείρημά μας, για τις ατελείωτες ώρες που αφιέρωσε στη μελέτη των δεκάδων μαγνητικών τομογραφιών της διατριβής και για την ειλικρινή της προσπάθεια να με μνήσει στο μαγικό πλην δυσνόητο για τον κλινικό ιατρό κόσμο της μαγνητικής τομογραφίας.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο κ. Σωτήριο Γιαννόπουλο, Καθηγητή Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου, για το ενδιαφέρον και την πολύτιμη συνδρομή του καθ' όλη την εκπόνηση της διατριβής, αλλά και για όλα τα διδάγματα και την εμπειρία που μοιράστηκε μαζί μου στα πρώτα βήματα της καριέρας μου.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο κ. Λουκά Ασπρακά, Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τις ατελείωτες ώρες που επένδυσε, την καθοδήγηση και την ανεκτίμητη συνδρομή του στην ανάλυση των μαγνητικών τομογραφιών.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο κ. Γεώργιο Αλεξίου, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την αξιότιμη κα. Μαριάνθη Αρναούτογλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας – Κλινικής Νευροφυσιολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και την αξιότιμη κα. Ζηνοβία-Μαρία Κεφαλοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας και Κινητικών Διαταραχών της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, που με χαρά δέχτηκαν να αφιερώσουν τον πολύτιμο χρόνο τους, για να συμμετάσχουν στην Επταμελή Επιτροπή.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο κ. Εμμανουήλ Ανυφαντή, Λογοψυχολόγο, Εντεταλμένο Διδάκτορα της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Λογοθεραπείας, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τα δεκάδες πρωινά που αφιέρωσε στη νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών της μελέτης και τις συζητήσεις μου μαζί του, που μου έδωσαν μια άλλη οπτική για να μελετήσω τη γλώσσα και τον νου.

Ευχαριστώ θερμά την αξιότιμη κα. Αθηνά Τατσιώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το χρόνο που αφιέρωσε και για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο συνάδελφο, κ. Ευρυσθένη Βαρθολομάτο, Ειδικευόμενο Ακτινολογίας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για το χρόνο που αφιέρωσε στον έλεγχο και την ανάλυση των μαγνητικών τομογραφιών.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους εργαζόμενους του Μαγνητικού Τομογράφου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ιατρούς, νοσηλευτές και τεχνολόγους, για όλες τις ώρες που αφιέρωσαν στη διενέργεια των μαγνητικών τομογραφιών.

Ευχαριστώ από την καρδιά μου τη μητέρα μου, για την υπομονή που κάνει μαζί μου, εδώ και 34 χρόνια.

Ευχαριστώ από την καρδιά μου τη Λουίζα, για τη στήριξη και την υπομονή που κάνει μαζί μου, ακόμα.

Τέλος, ευχαριστώ όλους τους ασθενείς, τους μάρτυρες και τους συγγενείς τους για την πρόθεσή τους να ενταχθούν στη μελέτη, το χρόνο που αφιέρωσαν και τις διαδικασίες στις οποίες υποβλήθηκαν. Κάθε μας προσπάθεια γίνεται με γνώμονα το καλό τους.

Στην Ιερή Μνήμη του Πατέρα μου

## Πρόλογος

Η πρόοδος στην επιστήμη της Νευρολογίας είναι αλματώδης τα τελευταία χρόνια. Η κατανόησή μας για τον εγκέφαλο και τις νόσους του έχει αυξηθεί σημαντικά και, χάρη σε αυτή, νέες, πρωτοποριακές θεραπείες έχουν φέρει την επανάσταση, δίνοντας ελπίδα σε εκατομμύρια ασθενείς, που μέχρι λίγες δεκαετίες πριν έβλεπαν το μυαλό και το σώμα να ξεγλιστρά από τα χέρια τους.

Για τη Νευρολογία, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα παραμένουν, ακόμα και σήμερα, το τελευταίο σύνορο. Καθότι δεν είναι το αποτέλεσμα ενός εξωγενούς παράγοντα, δεν οφείλονται στην απόφραξη ενός αγγείου, στην παρουσία μιας αυτοάνοσης φλεγμονής, στην αποστέρηση μιας βιταμίνης κτλ, αλλά γεννιούνται μέσα και από τον ίδιο τον εγκέφαλο, η γνώση μας και η κατανόησή μας για αυτά είναι ελάχιστη. Τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα μας κάνουν την αλγεινή υπενθύμιση ότι για τον εγκέφαλο γνωρίζουμε τόσα πολλά κι όμως, τόσα λίγα.

Ταυτόχρονα, καθότι προσβάλλουν ένα μεγάλο ποσοστό του γηριατρικού πληθυσμού, χωρίς να υπάρχει κάποια θεραπεία που να τροποποιεί αποτελεσματικά την εξέλιξή τους, αποτελούν και ένα μεγάλο υγειονομικό, κοινωνικό, οικονομικό και πολιτισμικό πρόβλημα. Επομένως, η κατανόηση και η αποτελεσματική τους αντιμετώπιση δε στοχεύει μόνο στο να διευρυνθούν οι ορίζοντες της γνώσης για την ίδια μας την ύπαρξη, αλλά αποτελεί και ευσεβή πόθο κάθε σύγχρονης κοινωνίας.

Η άνοια στη νόσο του Alzheimer, η άνοια στη νόσο του Parkinson, η άνοια με σωματίδια του Lewy και το φλοιοβασικό σύνδρομο είναι νευροεκφυλιστικά νοσήματα με μεγάλο βαθμό αλληλεπικάλυψης ως προς τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Ως αποτέλεσμα, η διάγνωσή τους μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα μόνο μετά θάνατον, βάσει παθολογοανατομικών ευρημάτων. Ωστόσο, ακόμα η παθολογία φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό αλληλεπικάλυψης. Ακόμα, δεν αποτελούν παρά ενδείξεις των αλλαγών που συνέβησαν στον εγκέφαλο εν ζωή.

Οι νεότερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου μας επιτρέπουν τη μελέτη όχι μόνο της μακροσκοπικής δομής του εγκεφάλου, αλλά μας παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες και για τις μεταβολές που συμβαίνουν στην αρχιτεκτονική, τη σύνδεση και τη λειτουργία των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου σε μικροσκοπικό επίπεδο, επιτρέποντας τη μελέτη της εξέλιξης των νοσημάτων του νευρικού συστήματος αναίμακτα και με υψηλή ακρίβεια.

Ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι η αξιοποίηση των νεότερων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου για τη μελέτη των αλλαγών που συμβαίνουν στη φαιά και τη λευκή ουσία του εγκεφάλου στα νοσήματα αυτά, καθώς και στη σύγκριση των ευρημάτων μεταξύ τους. Η ελπίδα μας είναι ότι τα ενδιαφέροντα στοιχεία που προκύπτουν από τη μελέτη και τη σύγκριση αυτή θα συμβάλουν στην προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας να κατανοήσει τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, να αναδείξει τα διακριτά τους χαρακτηριστικά και να βρεθεί ένα βήμα πιο κοντά στην πολυπόθητη θεραπεία τους.

## Πίνακας Περιεχομένων

Αφιερώσεις .....	7
Πρόλογος .....	9
Συνοτομογραφίες και ακρωνύμια .....	13
<b>1. Εισαγωγή .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα.....</b>	<b>23</b>
1.1.1 Το αλληλεπικαλυπτόμενο φάσμα των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων .....	23
1.1.2 Η νόσος του Alzheimer .....	28
1.1.3 Οι άνοιες σωματίων του Lewy.....	46
1.1.4 Το φλοιοβασικό σύνδρομο .....	67
<b>1.2 Δομική ανάλυση εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας.....</b>	<b>75</b>
1.2.1 Εισαγωγή στη μαγνητική τομογραφία.....	78
1.2.2 Η τεχνική μορφομετρίας ογκοστοιχείων .....	85
1.2.3 Η τεχνική μορφομετρίας επιφάνειας.....	87
1.2.4 Οι τεχνικές της διάχυσης.....	89
<b>1.3 Σκοπός της μελέτης .....</b>	<b>101</b>
<b>2. Ειδικό Μέρος: Υλικά και Μέθοδοι.....</b>	<b>103</b>
2.1 Συμμετέχοντες .....	103
2.2 Νευρογνωσιακός έλεγχος .....	117
2.3 Στατιστική ανάλυση .....	118
2.4 Διενέργεια μαγνητικών τομογραφιών εγκεφάλου και ανάλυση εικόνων.....	119
<b>3. Αποτελέσματα .....</b>	<b>121</b>
<b>3.1 Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία .....</b>	<b>121</b>
3.1.1 Αποτελέσματα συμμεταβλητών .....	121
3.1.2 Αποτελέσματα δημογραφικών και βασικών ιατρικών δεδομένων .....	123
3.1.3 Αποτελέσματα κλινικών δεδομένων των νοσημάτων.....	125
<b>3.2 Δομική ανάλυση εικόνων .....</b>	<b>133</b>
3.2.1 Αποτελέσματα ανάλυσης εγκεφαλικού φλοιού .....	134
3.2.2 Αποτελέσματα ανάλυσης λευκής ουσίας.....	140
<b>4. Συζήτηση .....</b>	<b>148</b>

<b>5. Συμπεράσματα .....</b>	<b>159</b>
<b>6. Περίληψη .....</b>	<b>160</b>
<b>7. Abstract.....</b>	<b>163</b>
<b>8. Βιβλιογραφία.....</b>	<b>166</b>
<b>Συμπληρωματικό Παράρτημα .....</b>	<b>202</b>

## Συντομογραφίες και ακρωνύμια

3R	3 repeats – 3 επαναλήψεις
4R	4 repeats – 4 επαναλήψεις
ACE-R	Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised – Αναθεωρημένη Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke
AChEI	Acetylcholinesterase inhibitors – Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης
AD	Alzheimer’s disease – Νόσος του Alzheimer
AxD	Axonal diffusivity – Αξονική διαχυτικότητα
ADC	Apparent diffusion coefficient – Φαινόμενος συντελεστής διάχυσης
AG	Angular gyrus – Γωνιώδης έλικα
AGN	Argyrophilic grain disease – Νόσος αργυρόφιλων κοκκίων
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis – Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση
ANOVA	Analysis of variance – Ανάλυση διασποράς
AOS	Apraxia of speech – Απραξία λόγου
APOE	Apolipoprotein E gene - Γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E
APP	Amyloid precursor protein – Πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς
APS	Atypical parkinsonian syndrome – Άτυπο παρκινσονικό σύνδρομο
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities
ART	Anterior thalamic radiation – Πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία
Aβ	Amyloid-beta peptide – Πεπτίδιο β-αμυλοειδούς
BDI-II	Beck Depression Inventory – Κλίμακα κατάθλιψης του Beck
BMI	Body mass index – Δείκτης μάζας σώματος
BNT	Boston Naming Test – Διαγνωστική εξέταση της Βοστώνης για την αφασία
bvFTD	Behavioral variant of FTD – Μετωπιαία παραλλαγή της FTD
CBD	Corticobasal ganglionic degeneration – Φλοιοβασικογαγγλιακή εκφύλιση

CBS	Corticobasal syndrome – Φλοιοβασικό σύνδρομο
CBT	Cognitive-behavioral treatment – Γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία
CDR	Clinical Dementia Rating scale – Κλίμακα κλινικής ταξινόμησης άνοιας
CDT	Clock Drawing Test – Δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s disease
Cg	Cingulate gyrus – Έλικα του προσαγωγίου
CI	Confidence interval – Διάστημα εμπιστοσύνης
COG	Center of gravity – Κέντρο βαρύτητας
CSA	Cortical surface area – Περιοχή επιφάνειας του φλοιού
CST	Corticospinal tract – Φλοιονωτιαία οδός
CT	Computed tomography – Υπολογιστική τομογραφία
CTh	Cortical thickness – Πάχος του φλοιού
CV	Cortical volume – Όγκος του φλοιού
DAT	Dopamine transporter scan – Σπινθηρογράφημα του προσυναπτικού μεταφορέα της ντοπαμίνης
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System
DLB	Dementia with Lewy bodies – Άνοια με σωματίδια Lewy
DTI	Diffusion tensor imaging – Απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης
DWI	Diffusion-weighted imaging – Απεικόνιση μοριακής διάχυσης
ET	Essential tremor – Ιδιοπαθής τρόμος
FA	Fractional anisotropy – Κλασματική ανισοτροπία
FAB	Frontal Assessment Battery – Σύστοιχία Μετωπιαίας Εκτίμησης
FBS	Frontal behavioral-spatial syndrome – Μετωπιαίο συμπεριφορικό-χωρικό σύνδρομο
FDA	Food and Drug Administration – Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
FDG-PET	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose PET – PET με 18-φθοριοδεοξυγλυκόζη



FDR	False discovery rate – Ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery – Αποκατάσταση αναστροφής καταστολής σήματος υγρών
FM	Forceps major – Μείζων ψαλίδα
Fm	Forceps minor – Ελάσσων ψαλίδα
FTD	Frontotemporal dementia – Μετωποκροταφική άνοια
FTLD	Frontotemporal lobar degeneration – Μετωποκροταφική εκφύλιση
GBA1	Glucocerebrosidase gene – Γονίδιο της γλυκοσερεμπροσιδάσης
GDS	Geriatric Depression Scale – Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης
GGT	Globular glial tauopathy
GLM	General linear model – Γενικό γραμμικό μοντέλο
GRE	Gradient recall echo – Ακολουθίες με βαθμιδωτή ηχώ
HC	Healthy controls – Υγιείς μάρτυρες
IFOF	Inferior fronto-occipital fasciculus – Κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα
ILF	Inferior longitudinal fasciculus – Κάτω επιμήκης δεσμίδα
IPC	Inferior parietal cortex – Κάτω βρεγματικός φλοιός
IQR	Interquartile range – Διατεταρτημοριακό εύρος
L	Left – Αριστερό
LBD	Lewy body dementia – Άνοια σωματίων Lewy
LED	Levodopa equivalent dose – Ισοδύναμη δόση levodopa
LID	Levodopa-induced dyskinesias – Δυσκινήσιες επαγόμενες από τη levodopa
LRRK2	Leucine Rich Repeat Kinase 2
lvPPA	Logopenic variant of PPA – Λογοπενική παραλλαγή της PPA
MAPT	Microtubule-associated protein Tau – Σχετιζόμενη με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη Ταυ
MCI	Mild cognitive impairment – Ήπια γνωσιακή διαταραχή

MD	Mean diffusivity – Μέση διαχυτικότητα
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	MDS-Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MFC	Middle frontal cortex – Μέσος μετωπιαίος φλοιός
MIBG	I-123 metaiodobenzylguanidine
MMSE	Mini-Mental State Examination – Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment – Γνωστική Εκτίμηση Montreal
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine – 1-μεθυλο-4-φαινυλο-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνη
MRI	Magnetic resonance imaging – Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
MRS	Magnetic resonance spectroscopy – Μαγνητική φασματοσκοπία
MSA	Multiple System Atrophy – Ατροφία πολλαπλών συστημάτων
MSA-C	MSA-cerebellar type – Παρεγκεφαλιδικός τύπος της MSA
MSA-P	MSA-parkinsonian type – Παρκινσονικός τύπος της MSA
NC	Normal control – Υγιής μάρτυρας
ND	Neurodegenerative disease – Νευροεκφυλιστικό νόσημα
Nfl	Neurofilament light chain – Νευροϊνίδια ελαφράς αλύσου
nfPPA	non-fluent/agrammatic variant of PPA - Μη ρέουσα/αγραμματική παραλλαγή της PPA
NIA-AA	National Institute on Aging – Alzheimer's Association
NMDA	N-methyl-D-aspartate – N-μέθυλο-D-ασπαρτικό
NMS	Non-motor symptoms – Μη κινητικά συμπτώματα
NPH	Normal pressure hydrocephalus – Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης
NPI	Neuropsychiatric inventory – Νευροψυχιατρικό Ερωτηματολόγιο
R	Right – Δεξιό

RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RBD	Rapid eye movement sleep (REM) behavior disorder – Διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο βραδέων κυμάτων
RLS	Restless legs syndrome – Σύνδρομο ανήσυχων άκρων
RT-QuIC	Real-time quaking-induced conversion – προσδιορισμός σε πραγματικό χρόνο μετατροπής που προκαλείται από ανακίνηση
ROI	Region of interest – Περιοχή ενδιαφέροντος
OFC	Orbitofrontal cortex – Κογκχομετωπιαίος φλοιός
PARK2	Parkin gene – Γονίδιο παρκίνης
PCA	Posterior cortical atrophy – Οπίσθια φλοιϊκή ατροφία
PD	Parkinson’s disease – Νόσος του Parkinson
PDD	Parkinson’s disease dementia – Άνοια στη νόσο του Parkinson
PD-MCI	Parkinson’s disease – Mild cognitive impairment – Ήπια γνωσιακή διαταραχή στη νόσο του Parkinson
PET	Positron emission tomography – Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
PNFA	Primary non-fluent aphasia – Πρωτοπαθής μη ρέουσα αφασία
PPA	Primary Progressive Aphasia – Πρωτοπαθής προϊούσα αφασία
PSEN	Presenilin – Πρεσενιλίνη
PSP	Progressive Supranuclear Palsy – Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση
p-Tau	Phosphorylated protein Tau – Φωσφοριωμένη πρωτεΐνη Ταυ
py	Pack years – πακετοέτη
RD	Radial diffusivity – Ακτινική διαχυτικότητα
ROCFT	Rey-Osterrieth complex figure test
SBM	Surface-based morphometry – Τεχνική μορφομετρίας επιφάνειας
SE-EPI	Single-Echo Echo-Planar Imaging
SFC	Superior frontal cortex – Άνω μετωπιαίος φλοιός
SIA	Structural image analysis – Δομική ανάλυση εικόνων

SLF	Superior longitudinal fasciculus – Άνω επιμήκης δεσμίδα
SN	Substantia nigra – Μέλαινα ουσία
SNCA	$\alpha$ -synuclein gene – Γονίδιο της $\alpha$ -συνουκλεΐνης
SNR	Signal-to-noise ratio – Λόγος σήματος προς θόρυβο
SPL	Superior parietal lobule – Άνω βρεγματικό λόβιο
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors – Εκλεκτικοί υποδοχείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης
SNRI	Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor – Εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
SPECT	Single photon emission computed tomography – Υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονιακής εκπομπής
STC	Superior temporal cortex – Άνω κροταφικός φλοιός
svPPA	semantic variant of PPA – Σημασιολογική παραλλαγή της PPA
T1W	T1-weighted images – Εικόνες T1 βαρύτητας
T2W	T2-weighted images – Εικόνες T2 βαρύτητας
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TDP-43	Transactive Response DNA binding protein 43 kDa
TE	Time echo – Χρόνος ηχούς
TMT	Trail Making Test – Δοκιμασία Δημιουργίας Μονοπατιών
TR	Time repetition – Χρόνος επανάληψης
TSH	Thyroid stimulating hormone – Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
t-Tau	Total protein Tau – Ολική πρωτεΐνη Ταυ
UNC	Uncinate fasciculus – Αγκιστροειδής δεσμίδα
VBM	Voxel-based morphometry – Τεχνική μορφομετρίας ογκοστοιχείων
VD	Vascular dementia – Αγγειακή άνοια
VFT	Verbal Fluency Test – Δοκιμασία Λεκτικής Ροής
VOSP	Visual and Object Space Perception

WMH	White matter hyperintensities – Υπερεντάσεις λευκής ουσίας
X, Y, Z	Οι συντεταγμένες X, Y και Z του σημαντικότερου ογκοστοιχείου της υπό μελέτη περιοχής, κατά τον άτλαντα MNI
$\alpha$ -syn	$\alpha$ -Synuclein – $\alpha$ -Συνουκλεΐνη
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
HEΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΟΝΠ	Οσφρονωτιαία παρακέντηση
ΠΓΝΙ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων



## 1. Εισαγωγή

Τις προηγούμενες δεκαετίες, η γήρανση του πληθυσμού, ιδιαίτερα στο δυτικό κόσμο, έφερε την ιατρική κοινότητα αντιμέτωπη με τα διαρκώς αυξανόμενα σε συχνότητα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (Neurodegenerative diseases — ND). Μόνο η νόσος του Alzheimer (Alzheimer 's disease — AD), εκτιμάται ότι, μέχρι το 2040, θα έχει προσβάλλει 13,1 εκατομμύρια σε σύνολο 524 εκατομμυρίων Ευρωπαίων, <sup>1</sup> καθιστώντας τα ND ένα μείζον ιατρικό, αλλά και δημογραφικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα.

Δυστυχώς, η ελπίδα για παροχή πιο αποτελεσματικών και στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων παραμένει ανεκπλήρωτη, καθώς τα ND χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλία αλληλεπικαλυπτόμενων νευρολογικών και, πολύ συχνά, ψυχιατρικών κλινικών χαρακτηριστικών. Μάλιστα, η διάγνωση, στη μεγάλη τους πλειοψηφία τίθεται με βεβαιότητα μόνο σε παθολογοανατομικό παρασκεύασμα <sup>2</sup>.

Η πολυπαραγοντική φύση των ND, αλλά και η μεγάλη ετερογένειά τους, καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων για την έγκαιρη και σωστή ανίχνευσή τους. <sup>3</sup> Αν και η θεραπεία τους παραμένει, εν πολλοίς, συμπτωματική, οι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται διαφορετικά στις χορηγούμενες θεραπείες, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα <sup>4</sup>. Ακόμα, πληθώρα μελετών βρίσκονται σε εξέλιξη σε όλο τον κόσμο για την ανάπτυξη αποτελεσματικής θεραπείας, καθιστώντας την ανάγκη για όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη και ακριβή διάγνωση ακόμη επιτακτικότερη, ώστε οι ασθενείς να ενταχθούν στα πρωτόκολλα των διαρκώς αναδυόμενων θεραπευτικών επιλογών. <sup>5</sup>

Η AD είναι με διαφορά η πιο συχνή μορφή άνοιας παγκοσμίως. <sup>6</sup> Ωστόσο, εκτός του κλασσικού, αμνησιακού τύπου, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με μια ευρεία γκάμα άτυπων κλινικών φαινοτύπων. <sup>7</sup> Αυτές οδηγούν σε αλληλεπικαλύψεις των φαινοτύπων με άλλα νοσήματα και καθιστούν την ακριβή διάγνωση μια ιατρική πρόκληση, ακόμα και σήμερα. <sup>8</sup> Η άνοια με σωματία Lewy (dementia with Lewy bodies — DLB) και η άνοια στη νόσο του Parkinson (Parkinson's disease dementia — PDD), ομαδοποιημένες υπό τη σκέπη του διαγνωστικού όρου άνοιες σωματίων Lewy (Lewy body dementias — LBD), αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη μορφή άνοιας νευροεκφυλιστικής αρχής, μετά από την AD. <sup>9</sup> Μάλιστα, η πραγματική συχνότητα από της DLB πιθανότατα να είναι ακόμη υψηλότερη, καθώς είναι αρκετά πιθανό ασθενείς με DLB να διαγνωσθούν εσφαλμένα ως AD κατά τη διάρκεια της ζωής τους, <sup>10</sup> κάτι στο οποίο πιθανότατα παίζουν ρόλο ορισμένα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά των δύο νοσολογικών οντοτήτων. <sup>11</sup> Αυτό καθίσταται σαφές και από την αναντιστοιχία των λιγότερων κλινικών διαγνώσεων DLB σε σχέση με τις παθολογοανατομικές διαγνώσεις νόσου με σωματία Lewy. <sup>12</sup> Ακόμα, το φλοιοβασικό

σύνδρομο (Corticobasal syndrome — CBS) αποτελεί το συχνότερο κλινικό φαινότυπο της φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης (corticobasal ganglionic degeneration — CBD), ενός σχετικά σπάνιου άτυπου παρκινσονικού συνδρόμου (atypical parkinsonian syndrome — APS).<sup>13</sup> Ωστόσο, η σπανιότητα του συνδρόμου, σε συνδυασμό με τη σημαντική αλληλεπικάλυψη της κλινικής του εικόνας με άλλα ND, έχουν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων CBS να λαμβάνουν διαφορετικές παθολογοανατομικές διαγνώσεις, μεταξύ αυτών η AD και η DLB.<sup>14</sup>

Τα τελευταία χρόνια, μια πληθώρα βιοδεικτών, αιματολογικών,<sup>15</sup> δεικτών του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ENY),<sup>16,17</sup> γονιδιακών,<sup>18,19</sup> απεικονιστικών<sup>20–26</sup> κ.α. έχει έρθει στο προσκήνιο, με στόχο την ακριβέστερη και ταχύτερη διάγνωση των ND. Βιοδείκτης ορίζεται ένα φυσικό μόριο, γονίδιο ή, γενικότερα χαρακτηριστικό (ακόμα και απεικονιστικό), με το οποίο μπορεί να αναγνωρισθεί μια συγκεκριμένη παθολογική ή φυσιολογική διαδικασία ή ασθένεια.<sup>27</sup> Μεταξύ αυτών, η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic resonance imaging — MRI) αποτελεί ένα από τα πρώτα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση των ND<sup>28,29</sup> και αποτελεί πλέον μία ευρέως διαδεδομένη μέθοδο, με πληθώρα τεχνικών που μπορούν να βοηθήσουν τόσο τον κλινικό όσο και τον ερευνητή στην ανίχνευσή τους.<sup>30</sup> Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να ελέγξει την ικανότητα των τεχνικών της MRI να διακρίνουν μεταξύ τους ασθενείς με κλινική εικόνα AD, DLB και CBS.



## 1.1 Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα

Στην παρούσα ενότητα, θα αναφερθούν τα βασικά χαρακτηριστικά των συχνότερων ΝD. Ακολούθως, θα γίνει αναφορά στα γενικά, επιδημιολογικά, κλινικά, παθολογοανατομικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά της AD, της DLB και του CBS.

### 1.1.1 Το αλληλεπικαλυπτόμενο φάσμα των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα ΝD αποτελούν μία ιδιαίτερα ετερόκλητη ομάδα νοσημάτων.<sup>31</sup> Πρόκειται για μία από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως, με τη φυσική τους πορεία να οδηγεί μέσα από μια διαρκώς αυξανόμενη αναπηρία στο θάνατο.<sup>32</sup>

#### Ο ρόλος του όρου «νευροεκφύλιση» στη σύγχρονη ιατρική

Η προβληματική των ΝD ξεκινά ευθύς εξ αρχής από τον ορισμό τους, καθώς, κατά πολλούς, ο ίδιος ο όρος «εκφύλιση» είναι ανακριβής. Ο όρος «νευροεκφύλιση» συνήθως χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία διαδικασία προοδευτικής καταστροφής νευρώνων, μυελίνης ή/και γενικότερα, νευρικού ιστού, της οποίας τα προϊόντα επάγουν μια διαδικασία φαγοκύτωσης και αστρογλοίωσης, χωρίς, συνήθως, ιδιαίτερη παρουσία φλεγμονής. Αυτή η καταστροφή αφορά, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, κύτταρα λειτουργικά σχετιζόμενα μεταξύ τους (πχ του ιππόκαμπου, των βασικών γαγγλίων, της παρεγκεφαλίδας κτλ.), η απώλεια των οποίων γίνεται κλινικά αντιληπτή από τη σταδιακή, προοδευτική απώλεια της λειτουργίας του εκάστοτε προσβεβλημένου συστήματος. Επί παραδείγματι, εμφανίζονται διαταραχές μνήμης από την προσβολή του ιππόκαμπου, παρκινσονισμός από την προσβολή των βασικών γαγγλίων, αταξία από την προσβολή της παρεγκεφαλίδας κτλ.<sup>23,33</sup>

Τα περισσότερα νευροεκφυλιστικά νοσήματα χαρακτηρίζονται από την εναπόθεση κάποιας ή κάποιων παθολογικών πρωτεϊνών εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι οποίες οδηγούν στην απώλεια κυττάρων και την ατροφία.<sup>33</sup> Άλλωστε, η βέβαιη διάγνωση των ΝD τίθεται, βάσει των διαγνωστικών τους κριτηρίων, μόνο μετά θάνατον και βασίζεται, εν πολλοίς, στην ταυτοποίηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών, οι οποίες θεωρούνται ότι αποτελούν το παθολογοανατομικό ορόσημο της εκάστοτε πάθησης.<sup>34</sup> Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η επίγνωση ότι κάποιες παθολογικές πρωτεΐνες εναποτίθενται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δε συνεπάγεται κατ' ανάγκη την κατανόηση της πραγματικής αιτίας της νόσου. Πράγματι, οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτές οι πρωτεΐνες αθροίζονται στους ιστούς δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται ότι αυτή η άθροιση είναι το

αποτέλεσμα συνδυασμού πολλαπλών γενετικών, περιβαλλοντικών και άλλων παραγόντων.<sup>35,36</sup> Κατ' αυτόν τον τρόπο, ο όρος «νευροεκφύλιση» καταντά να σημαίνει μια προοδευτική απώλεια μιας κεκτημένης νοητικής λειτουργίας, η οποία οφείλεται στην προοδευτική απώλεια νευρικών κυττάρων. Η τελευταία είναι αποτέλεσμα πολλαπλών μηχανισμών, των οποίων η κατανόηση είναι επεικώς ελλιπής.<sup>33</sup> Για όλους τους παραπάνω λόγους, ο όρος «νευροεκφύλιση» δεν ικανοποιεί ούτε τον κλινικό ιατρό, ο οποίος μπορεί να εντάξει σε αυτόν σχεδόν οποιαδήποτε κατάσταση σχετίζεται με προοδευτική απώλεια λειτουργικότητας, αλλά ούτε και τον ερευνητή, ο οποίος είναι πιθανό να τα αντιμετωπίζει ως μια ενιαία ομάδα νοσημάτων, ενώ ξεκινούν από τελείως διαφορετική βάση. Κατά συνέπεια, για πολλούς ο όρος «Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα» θεωρείται πλέον μεταβατικός, εν αναμονή της αποκρυπτογράφησης και αναθεώρησης αυτής της ετερόκλητης κατηγορίας νόσων.<sup>23,34,37</sup>

### **Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων**

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες ανά τον κόσμο, η ετήσια επίπτωση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων κυμαίνεται μεταξύ 10-15/100.000 πληθυσμού.<sup>38</sup> Μάλιστα, το 2019, περίπου 50.000.000 άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από άνοια, οφειλόμενη σε κάποιο ND. Ο αριθμός αυτός αναμένεται ότι θα αγγίξει τα 150 εκατομμύρια έως το 2060.<sup>39</sup> Ακόμα, δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες δείχνουν ότι πρόκειται για την 4η συχνότερη νευρολογική πάθηση στο γενικό πληθυσμό, με τα ποσοστά να είναι ακόμη υψηλότερα σε άτομα άνω των 65 ετών.<sup>40</sup> Σε συνδυασμό με την αύξηση του γηριατρικού πληθυσμού, είναι αναμενόμενο τα ζητήματα που προκύπτουν από τη διαχείριση των ασθενών με ND να γιγαντωθούν τα επόμενα χρόνια.

### **Τα κυριότερα Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα**

Από το μακρύ κατάλογο των ND, συχνότερη είναι, ασφαλώς η AD, με συχνότερη εκδήλωση τις διαταραχές μνήμης,<sup>6</sup> ενώ η νόσος του Parkinson (Parkinson's disease – PD) και η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis — ALS) ακολουθούν.<sup>41,42</sup>

Η Μετωποκροταφική Άνοια (Frontotemporal dementia – FTD) περιλαμβάνει ένα εκτεταμένο φάσμα συνδρόμων. Μεταξύ αυτών, η συμπεριφορική παραλλαγή της (behavioral variant of FTD – bvFTD) εκδηλώνεται, όπως υποδηλώνει η ονομασία της, με διαταραχές της συμπεριφοράς,<sup>43</sup> ενώ οι διάφορες μορφές της Πρωτοπαθούς Προϊούσας Αφασίας (Primary Progressive Aphasia – PPA) χαρακτηρίζονται, τουλάχιστον στα αρχικά τους στάδια, από διαταραχές στην εκφορά ή/και κατανόηση του λόγου.<sup>44</sup> Ακολούθως, η PPA διακρίνεται σε 3 παραλλαγές, τη μη ρέουσα/αγραμματική (non-fluent/agrammatic variant of PPA – nfPPA) ή,

αλλιώς, Πρωτοπαθή, μη Ρέουσα Αφασία (primary non-fluent aphasia – PNFA), τη λογοπενική παραλλαγή (logopenic variant of PPA – lvPPA) και τη σημασιολογική παραλλαγή (semantic variant of PPA – svPPA). Ασφαλώς, σημαντική αλληλοεπικάλυψη υπάρχει και με την Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση,<sup>41</sup> ενώ όλο και πιο σαφές καθίσταται ότι τόσο η CBD όσο και η Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy – PSP) ή, τουλάχιστον, κάποιες μορφές τους, ανήκουν στο φάσμα της FTD.<sup>45</sup>

Μία άλλη ομάδα ND στην οποία συγκαταλέγονται, παραδοσιακά, DLB και το CBS είναι εκείνη των APS. Εδώ ανήκουν, επίσης, η Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (Multiple System Atrophy – MSA), αλλά και η PSP.<sup>46,47</sup> Η MSA διακρίνεται στον παρκινσονικό τύπο (MSA-parkinsonian type — MSA-P) και τον παρεγκεφαλιδικό τύπο (MSA-cerebellar type – MSA-C).<sup>46</sup> Χαρακτηριστικό όλων των νοσημάτων κάτω από την ομπρέλα των APS είναι ο παρκινσονισμός. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της PD, πυρηνικό σύμπτωμα για τη διάγνωση του παρκινσονισμού είναι η βραδυκίνησια, δηλαδή η βραδύτητα στην έναρξη μιας εκούσιας κίνησης, σε συνδυασμό με την προοδευτική μείωση στην ταχύτητα ή στο εύρος μιας επαναλαμβανόμενης κίνησης ή με προοδευτικές διαταραχές στο ρυθμό της κίνησης.<sup>42</sup> Για να θεωρηθεί ένας ασθενής παρκινσονικός, η βραδυκίνησια πρέπει να συνδυάζεται με δυσκαμψία ή/και τρόπο ηρεμίας.<sup>42</sup> Τα APS διαφέρουν από την ιδιοπαθή PD σε μια σειρά από σημεία, μεταξύ αυτών την πτωχή απόκριση στη Levodopa, την πρόιμη εμφάνιση πτώσεων και άνοιας και την παρουσία επιπρόσθετης νευρολογικής σημειολογίας, όπως πυραμιδικών και παρεγκεφαλιδικών σημείων, μυοκλονιών, διαταραχών οφθαλμικών κινήσεων κ.α. Η διάκριση μεταξύ της PD και των APS είναι ουσιώδης, καθώς η PD χαρακτηρίζεται από σαφώς καλοηθέστερη πορεία, η οποία οφείλεται, εν πολλοίς, και στην πληθώρα αποτελεσματικών συμπτωματικών θεραπειών για τη νόσο.<sup>48</sup>

### **Η δυσκολίες στη διάγνωση των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων**

Όπως προαναφέρθηκε, κάθε μείζον ND έχει συσχετισθεί την άθροιση εντός του ΚΝΣ μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης, η οποία αποτελεί το παθολογοανατομικό του χαρακτηριστικό, αλλά και, συνήθως, το μοναδικό τρόπο να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση του νοσήματος. Τέτοιες παθολογικές πρωτεΐνες είναι η Ταυ (Tau protein), η α-συνουκλεΐνη (α-synuclein – α-syn), το β-αμυλοειδές, η ουμπικουΐτινη κ.α.<sup>49</sup> Έτσι, συχνά τα ND ομαδοποιούνται σε ταυοπάθειες, συνουκλεΐνοπάθειες, αμυλοειδοπάθειες κ.οκ.<sup>50</sup>

Ωστόσο, ακόμα και αυτή η παθολογοανατομική διάγνωση και κατηγοριοποίηση παρουσιάζει προβλήματα. Κατ' αρχάς, οι σειρές των αυτοψιών, στις οποίες έχουν, ουσιαστικά, στηριχθεί τα κριτήρια των ND, συνήθως σχετίζονται με ένα σφάλμα αναφοράς αδύνατο να υπολογιστεί, αφού σπανίως τα δείγματα λαμβάνονται με τυχαία επιλογή.<sup>51</sup> Επίσης, εκτός του ότι, η

διαπίστωση της ύπαρξης συσσωματωμάτων παθολογικών πρωτεϊνών δε συνεπάγεται και την κατανόηση του νοσήματος, είναι πολύ συχνό το φαινόμενο ένα νευροεκφυλιστικό νόσημα να εκδηλώνεται με την εικόνα ενός άλλου. Επί παραδείγματι, μόλις το 37% του συνόλου των ασθενών με παθολογία συμβατή με CBD, όπως διαπιστώθηκε σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα, είχαν εκδηλώσει τον κλινικό φαινότυπο του CBS εν ζωή. Οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν εκδηλώσει κλινικούς φαινοτύπους άλλων νοσημάτων, όπως της PSP, της AD και της FTD, γεγονός που οδήγησε και στην αναθεώρηση των κριτηρίων της νόσου.<sup>14</sup> Ακόμα, συχνό είναι το φαινόμενο ένας ασθενής με κλινική εικόνα που προσιδιάζει σε εκείνη κάποιου συγκεκριμένου ND να πάσχει από ένα νόσημα εντελώς διαφορετικής κατηγορίας, ακόμα και ίασιμο. Άλλωστε, αυτό το ενδεχόμενο οδήγησε την ομάδα που κατάρτισε τα ισχύοντα κριτήρια της PSP στην παράθεση ενός εκτενέστατου καταλόγου νοσημάτων, ποικίλων κατηγοριών (μεταβολικών, γενετικών, φλεγμονωδών κ.α.), που θα πρέπει να αποκλειστούν προτού τεθεί η διάγνωση της PSP.<sup>47</sup>

Επιπρόσθετα, η πολυπλοκότητα των κλινικών φαινοτύπων συχνά καθιστά τη σωστή, εν ζωή, διάγνωση, μια πραγματική πρόκληση. Ακόμα και για την PD, το δεύτερο σε συχνότητα νόσημα της κατηγορίας, για την οποία είναι πλέον διαθέσιμη κλινική εμπειρία δεκαετιών από εκατομμύρια ασθενείς, υπάρχουν μελέτες στις οποίες το ποσοστό των ασθενών, για τους οποίους ένας ειδικός στις κινητικές διαταραχές έθεσε ορθά τη διάγνωση, μετά από χρόνια παρακολούθησης, ήταν μόλις 75%.<sup>52</sup> Ιδίως για τη DLB και την PDD, η κλινική διάκριση είναι τόσο δύσκολη (και, κατά μερικούς, επουσιώδης) όσο η νόσος εξελίσσεται, όπου η επιλογή να τεθεί το όριο του ενός έτους μεταξύ της έναρξης των κινητικών διαταραχών και της ανοϊκής συνδρομής ήταν, πρακτικά, μονόδρομος, για την εν ζωή διάκριση των δύο νοσημάτων.<sup>9,53,54</sup>

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ότι, ακόμη και αν, τουλάχιστον επί του παρόντος, η βέβαιη διάγνωση στηρίζεται στα παθολογοανατομικά ευρήματα, πληθαίνουν οι μελέτες που καταδεικνύουν τη συνύπαρξη πολλαπλών παθολογικών ευρημάτων στον ίδιο εγκέφαλο. Πράγματι, φαίνεται ότι οι εναποθέσεις β-αμυλοειδούς, χαρακτηριστικό γνώρισμα της AD και τα συσσωματώματα α-syn, χαρακτηριστικό γνώρισμα της PD και της DLB, είναι πιθανό να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και, μάλιστα, να έχουν και κάποιους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς.<sup>55</sup> Παρόμοια στοιχεία υπάρχουν και για την AD και τις PD, PDD και DLB, όπου, μάλιστα, οι διαφορετικοί συνδυασμοί συγκεντρώσεων Ταυ πρωτεΐνης, β-αμυλοειδούς και α-syn σε διαφορετικά σημεία του εγκεφάλου φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων κλινικών φαινοτύπων.<sup>56</sup> Επί παραδείγματι, ο συνδυασμός αμυλοειδικών πλακών και α-syn φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό οργανωμένων οπτικών ψευδαισθήσεων σε ασθενείς με PD.<sup>57</sup> Ακόμα και σε γενετικές μορφές της PD, όπως εκείνης που σχετίζεται με το γονίδιο LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2), οι εναποθέσεις Ταυ

πρωτεΐνης είναι έκδηλος. <sup>58</sup> Άλλο ένα γονίδιο, το C9orf72, αποτελεί τη συχνότερη γενετική αιτία ALS. Ωστόσο, μπορεί να σχετίζεται και με άλλα νοσήματα, όπως η CBD. <sup>59</sup> Επιπρόσθετα, η πρωτεΐνη TDP-43 (Transactive Response DNA binding protein 43 kDa), που, συνήθως, σχετίζεται με την εμφάνιση ALS, έχει εντοπισθεί στους εγκεφάλους ασθενών με AD, DLB, ακόμα και φυσιολογικών ηλικιωμένων. <sup>49</sup> Τέλος, για να γίνει το τοπίο ακόμα πιο ομιχλώδες, ορισμένα ND έχουν συσχετισθεί με περισσότερες της μίας παθολογικών πρωτεϊνών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η PPA, οι διαφορές παραλλαγές της οποίας μπορεί να σχετίζονται με εναποθέσεις TDP-43, Ταυ πρωτεΐνης, β-αμυλοειδούς κ.α. <sup>60,61</sup>

Όλες οι ανωτέρω δυσκολίες στη διάγνωση των ND, αλλά και στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειάς τους, έχουν οδηγήσει στην επιστράτευση μιας πληθώρας βιοδεικτών με στόχο την όσο το δυνατόν ακριβή τους διάκριση. Ένας από τους πιο διαδεδομένους και μελετημένους απεικονιστικούς βιοδείκτες είναι η MRI εγκεφάλου, <sup>62</sup> τεχνικές της οποίας θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα διατριβή.

### 1.1.2 Η νόσος του Alzheimer

Όπως προαναφέρθηκε, η AD αποτελεί την πρώτη αιτία άνοιας στη μέση και όψιμη ενήλικη ζωή παγκοσμίως, αποτελώντας ένα μείζονος σημασίας κοινωνικό ζήτημα. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της εξέλιξης νόσου και στην έγκαιρη διάγνωσή της. Η τελευταία καθίσταται ακόμη πιο επιτακτική, μετά και την πρόσφατη έλευση πολλά υποσχόμενων θεραπειών για τη νόσο.<sup>6</sup> Στην παρούσα ενότητα, θα μελετηθούν τα επιδημιολογικά και παθογενετικά χαρακτηριστικά της AD, οι κλινικές της εκδηλώσεις και οι διαθέσιμες διαγνωστικές μέθοδοι. Τέλος, θα γίνει αναφορά στις θεραπευτικές επιλογές για τη νόσο, παλαιές και νέες.

#### Επιδημιολογία της νόσου του Alzheimer

Η AD είναι, ως γνωστόν, μία νόσος των ηλικιωμένων. Πράγματι, η ετήσια επίπτωση της νόσου αυξάνει από 0,4% για τις ηλικίες 65 με 74 σε 7,6% για τις ηλικίες άνω των 85 ετών.<sup>63</sup> Σε ηλικίες κάτω των 65 (πρώιμης έναρξης AD), ιδίως μεταξύ 40 και 60 ετών, η συχνότητα της FTD αυξάνεται σημαντικά, χωρίς, ωστόσο, να παίρνει τα πρωτεία από την AD ούτε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.<sup>6</sup> Αν και η πληθυσμιακή γήρανση αναμένεται να αυξήσει κατακόρυφα τα ποσοστά της AD στο δυτικό κόσμο, έχει παρατηρηθεί μια σταθεροποίηση έως μικρή μείωση της ετήσιας επίπτωσης της νόσου.<sup>64</sup> Αν και οι λόγοι αυτής της μεταβολής δεν έχουν αποσαφηνιστεί, πιθανώς σχετίζονται με την καλύτερη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, που σχετίζονται με την AD, αλλά και την ενημέρωση του γενικού πληθυσμού.<sup>6</sup>

Δημογραφικοί παράγοντες που φαίνεται ότι σχετίζονται την εμφάνιση της νόσου είναι το φύλο και η φυλή. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες εμφανίζουν διπλάσια επίπτωση σε σχέση με τους άνδρες, κάτι που εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής τους.<sup>6</sup> Από την άλλη, φαίνεται ότι συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου. Μάλιστα, αυτή αντικατοπτρίζεται στη μειωμένη παρουσία βιοδεικτών της AD, όπως η φωσφοριωμένη πρωτεΐνη Ταυ (phosphorylated protein Tau — p-Tau) στο ENY Αφροαμερικανών σε σχέση με Ισπανοαμερικανούς.<sup>65</sup> Ακόμα, οι Αφροαμερικανοί παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά ομοζυγωτίας για το ε4 αλληλίο του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E (Apolipoprotein E gene - APOE), το οποίο σχετίζεται, όπως θα αναλυθεί ακολούθως, με την εμφάνιση της νόσου.<sup>66</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για την AD διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Από τους τελευταίους, ο σημαντικότερος είναι, ασφαλώς, η ηλικία.<sup>6</sup>

Ωστόσο, φαίνεται ότι και τα γενετικά χαρακτηριστικά παίζουν σημαντικό ρόλο. Πράγματι, αρκετά γονίδια σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου, με την ισχυρότερη συσχέτιση να παρουσιάζει το APOE. Το συχνότερο αλληλίο του γονιδίου είναι το ε3. Αντίθετα, το ε4 σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου, ενώ η φορεία για το ε2 φαίνεται να παρέχει κάποια προστασία.<sup>67</sup> Έτσι, οι φορείς του ε4 αλληλίου έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν AD κατά την διάρκεια της ζωής τους σε σχέση με τους ομοζυγώτες για το ε3. Ο κίνδυνος δεκαπλασιάζεται για τους ομοζυγώτες για το ε4.<sup>68</sup> Αυτοσωμικές επικρατείς μεταλλάξεις στα γονίδια της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein – APP) και της πρεσενιλίνης 1 (presenilin 1 – PSEN1) και 2 (presenilin 2 – PSEN2) φαίνεται να σχετίζονται με πρόιμης έναρξης νόσο. Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν λιγότερο από 1% των περιπτώσεων AD. Ωστόσο, ορισμένες από τις σπάνιες αυτοσωμικές επικρατείς μεταλλάξεις (ιδίως της PSEN1) σχετίζονται με σχεδόν 100% διεισδυτικότητα (οικογενής AD).<sup>69</sup> Ακόμα, με την εμφάνιση της νόσου φαίνεται ότι σχετίζονται, κατά το μάλλον ή ήττον, περί τους 30 γενετικοί τόποι.<sup>70</sup> Ακόμα και αν κάποιες από αυτές τις μεταλλάξεις είναι χαμηλότερου κινδύνου, όχι μόνο η πρόιμης, αλλά και η όψιμης έναρξης AD (άνω των 65 ετών) θεωρείται ότι σχετίζεται ισχυρά με την κληρονομικότητα, που αφορά το 60-80% των περιπτώσεων.<sup>70,71</sup>

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζονται από ανακολουθίες μεταξύ των διαφόρων μελετών.<sup>6</sup> Ωστόσο, τα δεδομένα είναι πιο σαφή για τους προστατευτικούς παράγοντες. Από τους τελευταίους, οι σημαντικότεροι φαίνεται ότι είναι η διάρκεια της εκπαίδευσης κατά την παιδική ηλικία, η συμμετοχή σε δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση, καθώς και ο σχετικά υψηλός δείκτης μάζας σώματος (body mass index – BMI) για τους ηλικιωμένους. Αντίθετα, αρνητική επίδραση φαίνεται να ασκούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία κατά τη μέση ενήλικη ζωή, η ορθοστατική υπόταση, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, το άγχος, η κατάθλιψη και ο τραυματισμός της κεφαλής.<sup>72</sup> Όσον αφορά τη σωματική άσκηση, αυτή φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο για AD κατά τη μέση και όψιμη ενήλικη ζωή.<sup>6,73</sup> Επίσης, η ομοκυστεϊναιμία ίσως να σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου και, πιθανόν η αναπλήρωση με βιταμίνες του συμπλέγματος B να προλαμβάνει, σε αυτή την περίπτωση, την εμφάνισή της.<sup>74</sup>

Λιγότερο ξεκάθαρα είναι τα δεδομένα που αφορούν τον ύπνο. Έτσι, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής αιτιολογική συσχέτιση, φαίνεται ότι οι διαταραχές του ύπνου βραδέων κυμάτων συνδέονται με την AD, μέσω της παρουσίας βιοδεικτών της νόσου στο ENY.<sup>75</sup> Παρόμοια στοιχεία φαίνεται να υπάρχουν και για το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο.<sup>76</sup> Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού λοίμωξης του ΚΝΣ, πχ από ιό του απλού έρπητα, και ανάπτυξης AD δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί.<sup>77</sup>

### Παθολογοανατομία της νόσου του Alzheimer

Τα παθολογοανατομικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την AD είναι δύο: οι εξωκυττάρειες πλάκες, αποτελούμενες από παθολογικές εναποθέσεις πεπτιδίων β-αμυλοειδούς (beta-amyloid peptides – Αβ) και τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (neurofibrillary tangles), που εντοπίζονται εντός των νευρώνων και αποτελούνται από παθολογικά φωσφοριωμένη, σχετιζόμενη με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη Ταυ (microtubule-associated protein Tau – ΜΑΡΤ).<sup>78</sup> Τα ευρήματα αυτά είχε πρώτος περιγράψει ο ίδιος ο Alois Alzheimer και εξακολουθούν να αποτελούν το ορόσημο για τη διάγνωση της νόσου.<sup>78</sup>

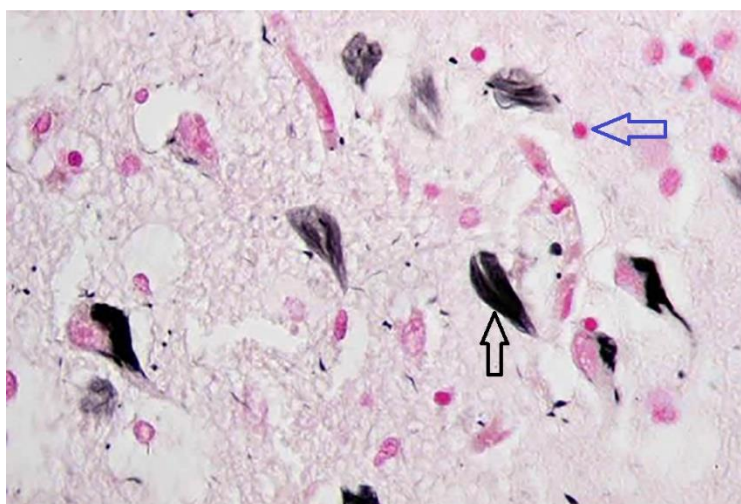
Το αμυλοειδές προέρχεται από την APP, που είναι μία πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης. Η διάσπαση της APP συντελείται από ένζυμα που ονομάζονται σεκρετάσες μέσω δύο οδών. Εξ αυτών η πρώτη δεν παράγει αμυλοειδές και η δεύτερη παράγει. Συγκεκριμένα, στην πρώτη οδό η α-σεκρετάση ξεκινά τη διάσπαση, παράγοντας την APP-α στον εξωκυττάριο χώρο. Η APP-α είναι διαλυτή. Το υπόλοιπο διαμεμβρανικό τμήμα διασπάται περαιτέρω από τη γ-σεκρετάση και από αυτή τη διάσπαση προκύπτει ένα μικρό κλάσμα, που δεν προκαλεί σημαντική εναπόθεση αμυλοειδούς. Αν, όμως, η APP διασπαστεί από τη β-σεκρετάση, τότε απελευθερώνεται εξωκυττάρια ένα διαφορετικό κλάσμα, το APP-β. Το εναπομείναν διαμεμβρανικό τμήμα διασπάται, ομοίως, από τη γ-σεκρετάση. Ωστόσο, από αυτή τη διάσπαση προκύπτει ως κλάσμα το Αβ, το οποίο είναι παθολογικό και δημιουργεί συσσωματώματα. Με βάση το C-αμινοτελικό τους άκρο, τα πεπτίδια Αβ διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες: το Αβ42, που σχετίζεται περισσότερο με σχηματισμό των εξωκυττάρων πλακών, και το Αβ40, που σχετίζεται περισσότερο με εναπόθεση στο τοίχωμα των αγγείων, όπως στην αμυλοειδική εγκεφαλική αγγειοπάθεια.<sup>78,79</sup>

Για να συμβεί οποιαδήποτε αλλαγή που σχετίζεται με τη νόσο, θα πρέπει να έχει προηγηθεί η παθολογική εναπόθεση αμυλοειδούς.<sup>80</sup> Μάλιστα, η εναπόθεση αυτή έχει ανιχνευθεί χρόνια πριν τις κλινικές εκδηλώσεις της AD, ακόμα και σε άτομα με φυσιολογική νόηση.<sup>81,82</sup> Σημειωτέο, με αυτή την άποψη συμφωνούν οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι οι ειδικοί.<sup>78</sup> Οι εναποθέσεις φαίνεται να ξεκινούν από το νεοφλοιό και ακολούθως επεκτείνονται στον ιππόκαμπο και τις υποφλοιώδεις δομές. Οι πλάκες του αμυλοειδούς διακρίνονται σε νευριτικές και διάχυτες, με τις τελευταίες να απαντώνται κατά κύριο λόγο σε υποφλοιώδεις δομές.<sup>78</sup> Η πυκνότητα των νευριτικών πλακών στο νεοφλοιό, σε συνδυασμό με την ηλικία και την κλινική διάγνωση είχαν αρχικά χρησιμοποιηθεί στο σύστημα CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) για την τελική διάγνωση της AD.<sup>83</sup>

Όσον αφορά τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα, αυτά είναι το αποτέλεσμα της παθολογικής φωσφορίωσης της Ταυ πρωτεΐνης και της επακόλουθης μετατροπής της σε ζευγαρωτά

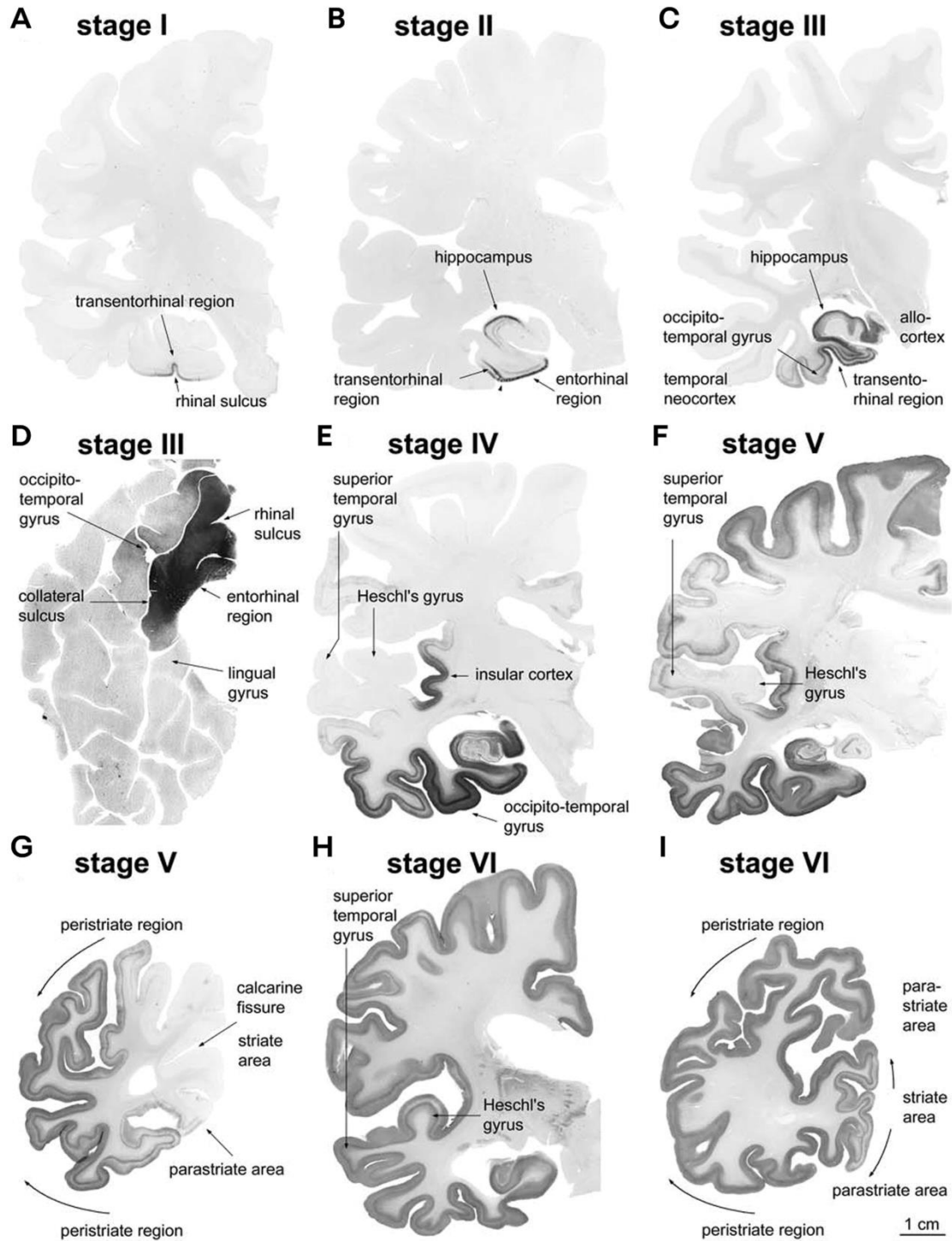


ελικοειδή νημάτια. Η φωσφορίωση μπορεί, ωστόσο, να παρατηρηθεί και με την ηλικία. Η Ταυ πρωτεΐνη αποτελεί βασικό συστατικό των μικροσωληνίσκων, οι οποίοι εμπλέκονται στην αξονική μεταφορά εντός του κυττάρου.<sup>84</sup> Ως αποτέλεσμα της φωσφορίωσης και της άθροισης των συμπλεγμάτων στο κυτταρόπλασμα, η αξονική μεταφορά, αλλά και άλλες ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου, βλάπτονται.<sup>85</sup> Πρέπει να τονισθεί ότι η AD δεν είναι η μόνη που σχετίζεται με τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα. Παθολογική Ταυ πρωτεΐνη απαντάται και σε άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η Μετωποκροταφική Εκφύλιση (Frontotemporal Lobar Degeneration – FTLD), η CBD, η νόσος του Pick, κ.α., ενώ εναποθέσεις Ταυ πρωτεΐνης έχουν παρατηρηθεί και σε νευρογλοιακά κύτταρα.<sup>78,83,85</sup> Ακόμα, οι ταυοπάθειες μπορούν να διακριθούν σε πρωτοπαθείς και σε δευτεροπαθείς, ανάλογα με το αν είναι το αρχικό παθολογοανατομικό γνώρισμα της νόσου ή αποτελούν απότοκο μιας άλλης πρωτεΐνης (πχ του Αβ στην AD), που ευθύνεται για την αρχική επαγωγή της νευροεκφύλισης.<sup>86</sup> Στην Εικόνα 1<sup>87</sup> απεικονίζονται σε παθολογοανατομικό παρασκεύασμα οι πλάκες αμυλοειδούς και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα.



**Εικόνα 1.** Αμυλοειδικές πλάκες (μπλε βέλος) και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (μαύρο βέλος) σε παρασκεύασμα εγκεφάλου ασθενούς με AD.<sup>87</sup>

Εν αντιθέσει με τις πλάκες αμυλοειδούς, που αρχικά εμφανίζονται στο νεοφλοιό, τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα εμφανίζονται αρχικά στον ιπόκαμπο και τον ενδορρινικό φλοιό (entorhinal cortex).<sup>78</sup> Η επακόλουθη εναπόθεσή τους στον υπόλοιπο εγκέφαλο έχει αρχικά περιγραφεί από τους Braak και Braak.<sup>88</sup> Το μοντέλο των Braak διαιρείται σε έξι στάδια, με τα στάδια I έως IV να αφορούν τις δομές του έσω κροταφικού λοβού και τα στάδια V και VI τις δομές του νεοφλοιού. Τα στάδια απεικονίζονται λεπτομερέστερα στην Εικόνα 2.<sup>78,89</sup>



**Εικόνα 2.** Στάδια κατά Braak της νόσου Alzheimer. Transentorhinal region: διενδορρινική περιοχή, entorhinal region: ενδορρινική περιοχή, rhinal sulcus: ρινική αύλακα, hippocampus: ιππόκαμπος, allocortex: αλλοφλοιός, temporal neocortex: κροταφικός νεοφλοιός, occipitotemporal gyrus: κροταφοϊνιακή έλικα, lingual gyrus: γλωσσική έλικα, collateral sulcus: παράπλευρη αύλακα, insular cortex: φλοιός της νήσου, Heschl gyrus: έλικα του Heschl, superior temporal gyrus: άνω κροταφική έλικα, calcarine fissure: πληκτραία σχισμή, striate area: ταινιοειδής περιοχή, parastriate area: παραταινιοειδής περιοχή, peristriate region: περιταινιοειδής περιοχή<sup>89</sup>

Έχουν περιγραφεί τρία μοτίβα σε σχέση με τα νευροϊνδιακά συμπλέγματα στην AD. Στο κλασσικό, αυτά εναποτίθενται και στον έσω κροταφικό λοβό και στο νεοφλοιό. Στο δεύτερο, η εναπόθεση αφορά περισσότερο το μεταιχμιακό σύστημα και λιγότερο το νεοφλοιό. Στο τρίτο, που αφορά συνήθως νεότερους, άρρενες ασθενείς, η εναπόθεση γίνεται κατά κύριο λόγο στο Νεοφλοιό (hippocampal sparing).<sup>90</sup> Σημειώνεται ότι, οι εναποθέσεις αφορούν αρχικά συνειρμικές περιοχές του φλοιού, ενώ οι πρωτοταγείς περιοχές συνήθως δεν εμπλέκονται, παρά μόνο στο τελικό στάδιο.<sup>78</sup>

Μία ακόμα σταδιοποίηση είναι η κατά Thal, που αφορά την επέκταση των αμυλοειδικών πλακών. Έτσι, στο στάδιο 1 αυτές βρίσκονται στο νεοφλοιό, στο στάδιο 2 επεκτείνονται στον ιππόκαμπο, στο στάδιο 3 στο διεγέφαλο, στο στάδιο 4 στο στέλεχος και στο στάδιο 5 στην παρεγκεφαλίδα. Τα στάδια 1 έως 3 αφορούν, συνήθως, ασθενείς χωρίς άνοια και τα στάδια 3 έως 5 ασθενείς με άνοια.<sup>91</sup> Το νεότερα παθολογοανατομικά κριτήρια της National Institute on Aging – Alzheimer’s Association (NIA-AA) κάνουν χρήση του ABC σκορ, το οποίο συνδυάζει τις τρεις σταδιοποιήσεις, κατά Thal, Braak και CERAD, για να διακρίνει τις νευροπαθολογικές αλλαγές σε καθόλου, χαμηλές, ενδιάμεσες και υψηλές.<sup>92</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι, με βάση αυτά τα κριτήρια, η παθολογοανατομική διάγνωση της AD μπορεί να τεθεί χωρίς να υπάρχει κλινική διάγνωση άνοιας.<sup>6</sup>

### **Κλινική εικόνα της νόσου του Alzheimer**

Παρά τα διαρκώς εξελισσόμενα επικουρικά διαγνωστικά εργαλεία, η διάγνωση της νόσου εξακολουθεί να παραμένει στη βάση της κλινική.<sup>6</sup> Τα διαγνωστικά κριτήρια της AD προϋποθέτουν ότι πληρούνται τα κριτήρια για την άνοια οποιασδήποτε αιτίας. Επομένως, είναι αναγκαίο να διαπιστωθεί μια σημαντική επίπτωση των γνωσιακών ή/και συμπεριφορικών διαταραχών στην εργασία ή τις καθημερινές δραστηριότητες, η οποία να αντιπροσωπεύει μια σαφή και αναμφίβολη έκπτωση σε σχέση με το προηγούμενο λειτουργικό επίπεδο.<sup>92</sup> Εάν υπάρχει κάποιου βαθμού έκπτωση, η οποία, όμως, δεν επηρεάζει σημαντικά τις δραστηριότητες του ασθενούς, τότε αυτός εμφανίζει ήπια γνωσιακή διαταραχή (mild cognitive impairment – MCI), μια κατάσταση που μπορεί να αποτελεί προάγγελο της AD.<sup>93,94</sup> Η έκπτωση αυτή αποτελεί το συμπτωματικό μιας στάδιο νευροεκφυλιστικής διαδικασίας που έχει δρα υποκλινικά για περίπου 10 έως και 20 έτη.<sup>6</sup> Επομένως, η πορεία της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών δε μπορεί παρά να είναι χρόνια, εντός κάποιων μηνών έως ετών και όχι εντός ωρών έως ημερών.<sup>92</sup>

Ο βαθμός που επηρεάζει η έκπτωση τη λειτουργικότητα του ασθενούς θα καθορίσει αν αυτός πάσχει από άνοια, αν εμφανίζει MCI ή αν η νοητικές του λειτουργίες είναι φυσιολογικές για την ηλικία του. Είναι προφανές ότι μια τέτοια διαπίστωση σε άτομο που, συνήθως, εκ

προοιμίου προσέρχεται για γνωσιακή έκπτωση, η οποία εξελίσσεται αργά και σε βάθος χρόνου, ιδιαίτερα είναι απαιτητική. Κατά συνέπεια, είναι ανεκτίμητη η παρουσία ενός αξιόπιστου συνοδού, δηλαδή ενός οικείου προσώπου, που μπορεί να επιβεβαιώσει τη βαρύτητα της επίπτωσης των συμπτωμάτων στην λειτουργικότητα του ασθενούς, αλλά και να τεκμηριώσει την εξέλιξή τους στο χρόνο.<sup>92</sup>

Από τη στιγμή της διάγνωσης, η νόσος ακολουθεί μια διαρκώς φθίνουσα πορεία, μέχρι την έλευση του θανάτου, σε περίπου 7 έως 10 έτη.<sup>95</sup> Η κλινική εικόνα της νόσου διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, ανάλογα με το ποια περιοχή του εγκεφάλου εμφανίζει τη σοβαρότερη προσβολή. Πάντως, συγκεκριμένα κλινικά μοτίβα είναι περισσότερο συμβατά με την AD, όπως το μνημονικό και το λεκτικό,<sup>6</sup> πιθανότατα γιατί συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα είναι πιο ευπρόσβλητα από τη νόσο, αλλά και από τη γήρανση.<sup>96</sup> Πριν την απώλεια νευρώνων, είναι πιθανό ότι κάποιας μορφής συναπτική δυσλειτουργία έχει εμφανιστεί, που ίσως αντικατοπτρίζεται σε μια περιστασιακή ή ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία.<sup>6</sup> Πάντως, η MCI δε συνεπάγεται απαραίτητα υποκείμενη νευροεκφύλιση και, σε ένα σημαντικό ποσοστό, μπορεί να είναι ακόμα και αναστρέψιμη.<sup>97</sup> Οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό των ατόμων με MCI που μπορεί να μεταπέσουν σε άνοια, αν και μια μετα-ανάλυση απέτυχε να δείξει ότι η ατροφία στους ιππόκαμπους ή το σύνολο του φλοιού στην MRI μπορεί να προβλέψει από μόνη της ύπαρξη ενός νευροεκφυλιστικού υποβάθρου σε ασθενείς με MCI.<sup>98</sup> Πάντως, όταν η MCI οφείλεται σε παθολογία AD, ο αμνησιακός (amnesic) υπότυπος είναι πιο πιθανός από τον μη αμνησιακό (nonamnesic) ως κλινική εκδήλωση (βλ. παρακάτω).<sup>6</sup>

Ομοίως, οι κλινικές εκδηλώσεις της AD ομαδοποιούνται αδρά στην αμνησιακή και τη μη αμνησιακή μορφή, με την πρώτη να είναι και η συχνότερη.<sup>92</sup> Η συνήθης κλινική εικόνα της αμνησιακής μορφής περιλαμβάνει δυσχέρεια στην εκμάθηση και στην ανάκληση πρόσφατων πληροφοριών.<sup>92</sup> Η επεισοδιακή μνήμη, δηλαδή η δηλωτική μνήμη που αφορά βιωματικές εμπειρίες του ασθενούς, τις οποίες ανακαλεί ως συμβάντα σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο,<sup>99</sup> είναι αυτή που προσβάλλεται, συνήθως, σημαντικότερα, με την προσβολή να αφορά τόσο τη λεκτική όσο και τη μη λεκτική μορφή της.<sup>6</sup> Έτσι, ο ασθενής υποπίπτει συχνά σε επαναλαμβανόμενες συζητήσεις, ξεχνά τα προσωπικά του αντικείμενα, δυσκολεύεται να προσανατολιστεί σε μια γνωστή για αυτόν οδό, ξεχνά γεγονότα ή ραντεβού, παραλείπει να λάβει την αγωγή του ή να πληρώσει τους λογαριασμούς του, ενίοτε δυσκολεύεται να βρει την κατάλληλη λέξη ή φράση εν τη ρύμη του λόγου, εγκαταλείπει απαιτητικές εργασίες ή ασχολίες που στο παρελθόν δεν τον δυσκόλευαν.<sup>6,92</sup>

Διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, της οπτικοχωρικής αντίληψης, της γλώσσας, της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς μπορούν, επίσης, να παρατηρηθούν σε μικρότερο βαθμό.<sup>92</sup> Άλλωστε, τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της νόσου προϋποθέτουν να έχει

επηρεαστεί τουλάχιστον ένας από αυτούς τους τομείς της νόησης.<sup>92</sup> Πάντως, η εμφάνιση κινητικών διαταραχών, πυραμιδικής σημειολογίας, σοβαρών διαταραχών συμπεριφοράς, ψευδαισθήσεων ή υπερυπνίας νωρίς στην πορεία της νόσου θα πρέπει να θέσει σοβαρές αμφιβολίες για τη διάγνωση.<sup>6,92</sup> Ωστόσο, ήπια ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως άγχος, ευερεθιστότητα, κοινωνική απομόνωση και ήπια κατάθλιψη μπορεί να συμβούν.<sup>6</sup> Τέλος, διαταραχές του ύπνου σε αυτό το στάδιο (πχ αϋπνία, κατακερματισμός ύπνου) μπορούν να συμβούν, ίσως στο πλαίσιο προσβολής του υποθαλάμου.<sup>100</sup>

Όσο η νόσος προχωρά, τα ευρήματα γίνονται σταδιακά εντονότερα. Πλέον, ο ασθενής δυσκολεύεται εμφανώς στην εύρεση λέξεων, στον προσανατολισμό ακόμα και σε οικίες περιοχές, έχει πτωχή κρίση σε λιγότερο απαιτητικές δραστηριότητες, όπως η διαχείριση των οικονομικών του, ενώ κάνει λάθη ακόμα και σε απλούς υπολογισμούς. Ακόμα, δυσκολεύεται στο σχεδιασμό λιγότερο σύνθετων πράξεων, όπως πχ η ετοιμασία ενός γεύματος ή τη διαχείριση ηλεκτρικών συσκευών, όπως του κινητού τηλεφώνου. Ενίοτε, ξεχνά την ημερομηνία και τον τόπο που βρίσκεται. Ακόμα, μπορεί να αφήσει ανοικτή την εστία της κουζίνας.<sup>6</sup>

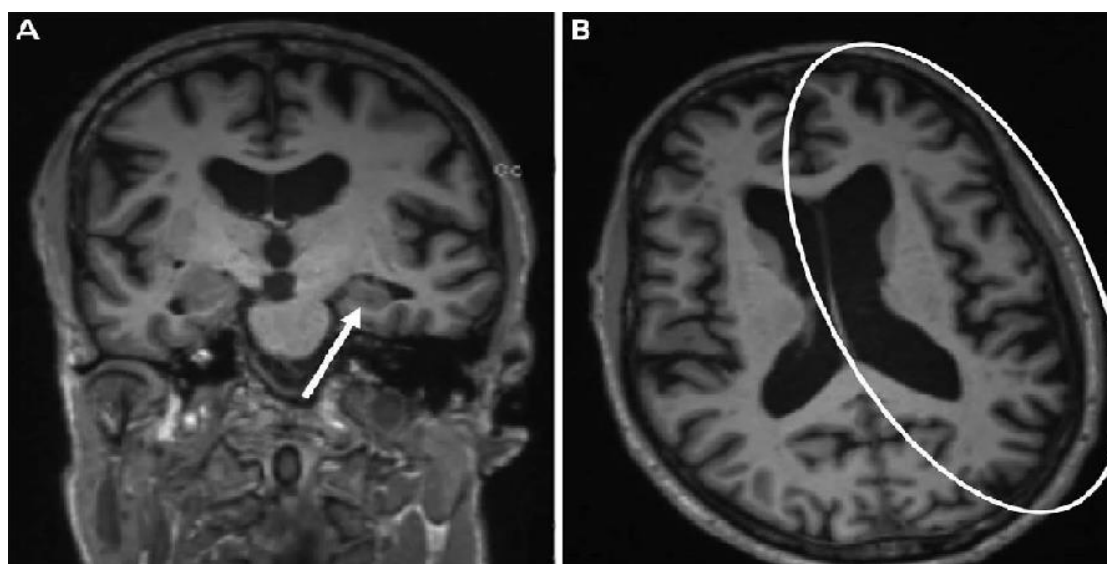
Επίσης, τα συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα εντείνονται. Ο ασθενής εμφανίζει μεταπτώσεις στη διάθεση, γίνεται επιθετικός, ξεκινά να περιπλανιέται (και να εγκαταλείπει τη στέγη του). Αν και οι σύνθετες οπτικές ψευδαισθήσεις είναι σπάνιες, οι απλές είναι αρκετά συχνές. Επιπρόσθετα, οι παραληρητικές διαταραχές, πχ με τη μορφή ζηλοτυπικού παραληρήματος ή με την εσφαλμένη ταυτοποίηση οικείων προσώπων, είναι πιθανές. Η ύπαρξη ψευδαισθήσεων ή παραληρητικών ιδεών μπορεί να αφορά ως και το 50% των ασθενών αυτού και σταδίου, ενώ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και ταχύτερη ιδρυματοποίηση.<sup>101</sup> Συνήθως, τέτοια συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα επέρχονται μετά από σημαντική γνωσιακή έκπτωση, ιδίως με σκορ <20 στη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (Mini-Mental State Examination – MMSE).<sup>6</sup>

Σε αυτό το ενδιάμεσο, μέτριας βαρύτητας, στάδιο μπορούν να παρατηρηθούν απρακτικές διαταραχές, σε ήπιο βαθμό. Ήπια κινητικά συμπτώματα, όπως βραδύτητα κατά τη βάδιση ή ήπιος τρόμος και, περιστασιακά, μυόκλονος είναι πιθανά.<sup>102</sup> Αρκετά συχνές είναι και η απώλεια βάρους και η αϋπνία, πιθανότατα στο πλαίσιο περαιτέρω υποθαλαμικής δυσλειτουργίας.<sup>100</sup> Η ακράτεια γίνεται όλο και συχνότερη, όσο εξελίσσεται η νόσος. Τέλος, επιληπτικές κρίσεις μπορεί να συμβούν έως και στο 15% των ασθενών αυτού του σταδίου.<sup>103</sup>

Καθώς βαίνει προς το τελικό της στάδιο, οι επιπτώσεις της AD στη νόηση του ασθενούς γίνονται όλο και πιο αδυσώπητες. Ο ασθενής δυσκολεύεται να αναγνωρίσει ακόμα και τα πλέον οικεία του πρόσωπα, παρουσιάζει σοβαρές διαταραχές στην κατανόηση ή/και την εκφορά του λόγου, έως σφαιρική αφασία και είναι βαριά απρακτικός. Η δυσκαμψία είναι

εμφανής, συνήθως υπό τη μορφή της παρατονίας (gegenhalten) και, πλέον ο ασθενής εμφανίζει σοβαρά προβλήματα στη βάδιση και την ισορροπία, μέχρι που σταδιακά, καθιλώνεται στην κλίνη του. <sup>6</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ανωτέρω περιγραφή είναι μια τυπική κλινική εικόνα της αμνησιακής μορφής της νόσου, που είναι και η συχνότερη μορφή AD σε νόσο όψιμης έναρξης (άνω των 65 ετών). <sup>6</sup> Σε ηλικίες κάτω των 65 ετών, η αμνησιακή μορφή εξακολουθεί να είναι η συχνότερη, <sup>7</sup> αλλά μπορεί να συνυπάρχουν πιο συχνά και άλλα στοιχεία στο πρώιμο και ενδιάμεσο στάδιο, όπως οπτικοχωρικές, εκτελεστικές και γλωσσικές διαταραχές. <sup>104-106</sup> Επίσης, η κλινική επιδείνωση είναι ταχύτερη. <sup>107</sup> Αν και το γενετικό υπόβαθρο που, συχνά, συνυπάρχει στην πρώιμης έναρξης AD μπορεί να ευθύνεται, εν μέρει, για την ταχύτερη επιδείνωση, <sup>6</sup> φαίνεται ότι η πρόγνωση καθορίζεται μάλλον από τις διαφορετικές περιοχές που προσβάλλει η AD παθολογία. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι στην πρώιμης έναρξης AD, οι εναποθέσεις των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων ακολουθούν το πρότυπο προσβολής του νεοφλοιού, ενώ φείδονται, ως ένα βαθμό του ιπποκάμπου. <sup>21</sup> Πρόκειται για το πρότυπο του hippocampal sparing, που αναφέρθηκε και στα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου. Έτσι, σε σχέση με την όψιμης έναρξης νόσο, είναι εντονότερη η ατροφία του νεοφλοιού, ενίοτε ακόμα και του μετωπιαίου, <sup>7</sup> με σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού. <sup>108,109</sup> Οι διαφορές αυτές είναι εμφανείς στην MRI, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 3. <sup>6</sup>



**Εικόνα 3.** Στεφανιαία (A) και εγκάρσια (B) τομή από MRI ακολουθίες T1-βαρύτητας (T1-weighted) σε 67χρονο ασθενή με δυσεκτελεστικό σύνδρομο. Δυσανάλογη η ατροφία του νεοφλοιού, ιδίως του αριστερού ημισφαιρίου (κύκλος), σε σχέση με το σχετικά φυσιολογικό όγκο του ιπποκάμπου (βέλος). <sup>6</sup>

Η οπτικοχωρική αποτελεί τη συχνότερη από τις μη αμνησιακές μορφές της AD. <sup>7</sup> Ουσιαστικά, πρόκειται για τον κυριότερο εκπρόσωπο της Οπίσθιας Φλοιϊκής Ατροφίας

(posterior cortical atrophy – PCA), ενός κλινικοπαθολογικού όρου, που αντιπροσωπεύει ένα νευροεκφυλιστικής αρχής σύνδρομο των βρεγματικών και ινιακών λοβών.<sup>110</sup> Καθώς το 96% των περιπτώσεων PCA οφείλεται σε υποκείμενη παθολογία AD,<sup>7</sup> η AD αποτελεί τον κύριο εκφραστή του συνδρόμου. Οι οπτικοχωρικές αντιλήψεις στην PCA εκφράζονται με τη δυσκολία του ασθενούς κατά την οδήγηση (πχ ατυχήματα επειδή δεν εντόπισε κάποιο αντικείμενο στα περιφερικά πεδία της όρασης, απόκλιση από τη γραμμή κυκλοφορίας), με την αποτυχία να εντοπίσει αντικείμενα τοποθετημένα σε κοινή θέα, να ανεβοκατέβει κλίμακες, να τακτοποιήσει αντικείμενα, να ντυθεί, να σχεδιάσει μια ευθεία γραμμή. Η απώλεια της επιδεξιότητας, η κατασκευαστική απραξία, αλλά και λεκτικά ελλείμματα (τα τελευταία είναι παρόμοια με αυτά της λεκτικής μορφής, που θα αναλυθεί παρακάτω) μπορεί, επίσης, να συνυπάρχουν. Η οπτικοχωρική μνήμη φαίνεται επηρεασμένη, πιθανότατα ως απότοκο των διαταραχών της οπτικοχωρικής αντίληψης, αλλά άλλες μορφές μνήμης, όπως η λεκτική, παραμένουν ελάχιστα επηρεασμένες.<sup>7</sup> Γενικότερα, σε σχέση με την οπτικοχωρικότητα και την κατασκευαστική απραξία, οι υπόλοιποι τομείς της νόησης είναι δυσανάλογα διατηρημένοι.<sup>111</sup> Εξωπυραμιδική σημειολογία, όπως δυσκαμψία, δυστονία και μυόκλονος, μπορεί να συνυπάρχει. Ωστόσο, η τελευταία είναι, συνήθως, ενδεικτική άλλων παθολογιών, όπως των LBD και CBD.<sup>112</sup>

Η PCA διακρίνεται σε τρεις υποτύπους, ανάλογα με την εντόπιση της ατροφίας, χωρίς τα όρια να είναι πάντοτε σαφή. Έτσι, ο ραχιαίος υπότυπος εκφράζεται με τα σπάνια, αλλά κλασσικά σύνδρομα Balint και Gerstmann. Το πρώτο περιλαμβάνει ταυτοχρονοαγνωσία, οπτική αταξία και οφθαλμοκινητική απραξία. Το δεύτερο περιλαμβάνει δυσγραφία, αναριθμησία, αδυναμία διάκρισης δεξιού με αριστερό και αδυναμία καταμέτρησης δακτύλων. Μπορεί να συνυπάρχει και απραξία, κατασκευαστική, ένδυση ή απραξία άκρου.<sup>111</sup> Ο κοιλιακός υπότυπος σχετίζεται με αντιληπτική προσωποαγνωσία και αλεξία. Η δυσκολία στην ανάγνωση είναι εμφανής, αν και ο ασθενής συχνά μπορεί να διαβάσει γράμμα προς γράμμα.<sup>111</sup> Τέλος, ο σπανιότερος ουραίος υπότυπος χαρακτηρίζεται από διαταραχές των οπτικών πεδίων και μείωση της οπτικής οξύτητας.<sup>111</sup>

Οι κλινικοί αυτοί φαινότυποι σχετίζονται με ατροφία που είναι συχνά εμφανής στις αντίστοιχες περιοχές στην MRI. Έτσι, το σύνδρομο Balint σχετίζεται με αμφοτερόπλευρη ατροφία του άνω βρεγματικού λοβίου (superior parietal lobule – SPL), το σύνδρομο Gerstmann με ατροφία της γωνιώδους έλικας (angular gyrus – AG) του αριστερού ημισφαιρίου, η κατασκευαστική απραξία με ατροφία του δεξιού SPL, η αδυναμία αναγνώρισης εικόνων με ατροφία του συνειρμικού οπτικού φλοιού και ο ουραίος υπότυπος με διαταραχές του πρωτοταγούς οπτικού φλοιού.<sup>7</sup>

Η λεκτική μορφή της AD έχει τα χαρακτηριστικά της IvPPA. Παρόμοια με την PCA, το 90% των περιπτώσεων IvPPA οφείλονται σε παθολογία AD, με τα ποσοστά να είναι σαφώς χαμηλότερα για την svPPA και την nfPPA. <sup>113</sup> Επομένως, η IvPPA πρακτικά συνιστά τη λεκτική μορφή της AD.

Η IvPPA χαρακτηρίζεται από δυσκολία στην εύρεση λέξεων εν τη ρύμη του λόγου, φωνολογικές παραφασίες και δυσκολία στην επανάληψη φράσεων, αλλά όχι απλών λέξεων. Η τελευταία αποτελεί, πιθανότατα, αποτέλεσμα της προσβολής της μνήμης εργασίας. Ο λόγος του ασθενούς είναι αργός και περιφραστικός, καθώς δυσκολεύεται να βρει τη σωστή λέξη. Λάθη στον τονισμό των λέξεων και, γενικότερα, στη φωνημική (πχ «πόρτα» αντί για «χόρτα») είναι αρκετά, ενώ και η κατονομασία αντικειμένων, όταν δίνονται σε μορφή εικόνων (confrontation naming) είναι επηρεασμένη, ως ένα βαθμό. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη nfPPA, τα γραμματικά ή συντακτικά λάθη, καθώς και οι διαταραχές στην προσωδία και την άρθρωση απουσιάζουν. Ακόμα, η αντίληψη της σημασίας των λέξεων (single-word comprehension) παραμένει καλά διατηρημένη, στοιχείο διάκρισης από την svPPA. Είναι πιθανόν να συνυπάρχουν και άλλα γνωσιακά ελλείμματα, αλλά η αφασία πρέπει να είναι το προεξάρχον σύμπτωμα, για να τεθεί η διάγνωση της IvPPA. <sup>44</sup>

Και στην IvPPA παρατηρείται εικόνα ατροφίας στην MRI. Αυτή αφορά περισσότερο το αριστερό ημισφαίριο και εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στο κάτω βρεγματικό λόβιο (inferior parietal lobule – IPL), την περιοχή πέριξ της σχισμής του Sylvius και την άνω, μέση και κάτω κροταφική έλικα. <sup>114</sup>

Η δυσεκτελεστική και η συμπεριφορική μορφή της AD είναι σχετικά σπάνιες, καθώς αφορούν περίπου το 2% των περιπτώσεων της νόσου. <sup>112</sup> Αντίστοιχα, το ποσοστό της bvFTD που οφείλεται σε παθολογία AD είναι κάτω του 20%. <sup>115</sup>

Ο ασθενής με δυσεκτελεστικό σύνδρομο εμφανίζει δυσκολία στην επίλυση προβλημάτων, στην εύρεση επιχειρηματολογίας και στο χειρισμό περίπλοκων καταστάσεων. Ακόμα, τον χαρακτηρίζει η πτωχή κρίση, η λανθασμένη εκτίμηση του κινδύνου, η αδυναμία να σχεδιάσει σωστά σύνθετες ή διαδοχικές δραστηριότητες, κ.α. <sup>92</sup> Η απάθεια είναι, επίσης, αρκετά συχνή, όχι όμως άλλες διαταραχές της συμπεριφοράς. <sup>7</sup> Σημεία δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού (πχ αντανακλαστικό δραγμού και παλαμοπωγωνικό), λανθασμένη εκτέλεση της δοκιμασίας του Luria, καθώς και εμμονή (perseveration) μπορεί να συνυπάρχουν. Συνήθως, οι υπόλοιποι τομείς της νόησης παρουσιάζουν ήπια προσβολή, με εξαίρεση τη μνήμη εργασίας. Ωστόσο, εάν η μνήμη εργασίας και οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι βαριά επηρεασμένες, καθώς αποτελούν βασικά εργαλεία για την επιτέλεση και των υπόλοιπων νοητικών λειτουργιών, είναι αρκετά πιθανό η νόηση του ασθενούς να φαίνεται βαριά



επηρεασμένη σε πολλαπλούς τομείς, σε βαθμό που να αδυνατεί να εκτελέσει τα περισσότερα τμήματα ενός απλού νευρογνωστικού τεστ.<sup>116</sup>

Η συμπεριφορική μορφή έχει αρκετά κοινά με την bvFTD. Έτσι, ο ασθενής παρουσιάζει αλλαγές στην προσωπικότητα, άρση αναστολών, αδιαφορία για τις κοινωνικές νόρμες, απώλεια της εμπάθειας, απάθεια, υπερστοματικότητα (hyperorality) και ιδεοψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Σε αντίθεση με τη bvFTD, η συμπεριφορική παραλλαγή της AD σχετίζεται συχνά και με παραληρητικές ιδέες ή/και ψευδαισθήσεις. Ακόμα, στη δυσεκτελεστική παραλλαγή, μετωπιαία αντανάκλαστικά μπορεί να συνυπάρχουν. Επίσης, διαταραχή εκτελεστικών λειτουργιών παρατηρείται και σε αυτή την παραλλαγή, όχι όμως με τη βαρύτητα που έχει η δυσεκτελεστική παραλλαγή.<sup>7</sup>

Κλινικοπαθολογική συσχέτιση με συγκεκριμένα απεικονιστικά ευρήματα έχει παρατηρηθεί και στις δύο παραλλαγές. Συγκεκριμένα, παρατηρείται στην MRI δυσανάλογη ατροφία, συχνά ασύμμετρη, των μετωπιαίων λοβών, με σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού.<sup>117</sup>

Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων CBS οφείλεται σε παθολογία AD.<sup>14</sup> Σε γενικές γραμμές, παρατηρείται πολύ μεγάλη αλληλεπικάλυψη των κλινικών εκδηλώσεων του CBS-AD και του CBS-CBD, σε τέτοιο βαθμό που η κλινική διαφορική διάγνωση είναι εξαιρετικά δύσκολη.<sup>7</sup> Ελάχιστα σημεία παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ των δύο συνδρόμων. Έτσι, ο μυόκλονος, οι οπτικοχωρικές διαταραχές, οι διαταραχές μνήμης, η ημιαισθητική παραμέληση (neglect), η απραξία ένδυσης και το σύνδρομο Gerstmann φαίνεται ότι παρατηρούνται συχνότερα στη CBS-AD.<sup>118,119</sup> Αντίθετα, η δυσκαμψία είναι συχνότερη στο CBS-CBD. Ακόμα, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης και νεαρότερη ηλικία έναρξης συνδέονται συχνότερα με τη CBS-AD.<sup>119</sup>

Ακριβώς λόγω της μεγάλης κλινικής αλληλεπικάλυψης, η χρήση των βιοδεικτών στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο συνδρόμων είναι πολύτιμη.<sup>7</sup> Δομικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί στην MRI. Συγκεκριμένα, η εκτεταμένη, ετερόπλευρη, μετωποβρεγματική ατροφία είναι ένα εύρημα που απαντάται πιο συχνά στη CBS-AD σε σχέση με τη CBS-CBD.<sup>119,120</sup> Περισσότερα για την κλινική εικόνα του CBS θα αναλυθούν στην ενότητα 1.1.3.

### **Διάγνωση της νόσου του Alzheimer**

Η διαγνωστική προσέγγιση για την AD οφείλει να είναι, κατ' αρχάς, μια διαγνωστική προσέγγιση για την άνοια γενικότερα. Επομένως, είναι κατ' αρχάς εκ των ων άνευ ο αποκλεισμός αιτιών άνοιας που μπορούν να αναστραφούν.<sup>121</sup> Στον έλεγχο αυτό

περιλαμβάνεται και η νευροαπεικόνιση, είτε με υπολογιστική τομογραφία (CT) είτε, κατά προτίμηση με MRI εγκεφάλου, προς αποκλεισμό καταστάσεων όπως το υποσκληρίδιο αιμάτωμα και ο Υδροκέφαλος Φυσιολογικής Πίεσης (normal pressure hydrocephalus – NPH).<sup>122</sup> Περισσότερα στοιχεία για τη συνδρομή της MRI στη διάγνωση της AD θα παρατεθούν στο υποκεφάλαιο 1.2. Η διενέργεια άλλων παρακλινικών εξετάσεων όπως πχ των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone – TSH), της βιταμίνης B12 και των ηλεκτρολυτών στον ορό του αίματος, καθώς και του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ), συμβάλλουν μόνο στον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που μπορούν να σχετίζονται με γνωσιακή έκπτωση.

Ακόμα, για τον έλεγχο των νοητικών λειτουργιών του ασθενούς, εκτός του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, είναι πολύτιμος και ο νευρογνωσιακός έλεγχος. Πράγματι, ο νευρογνωσιακός έλεγχος μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες, είτε στην ανίχνευση<sup>123</sup> είτε στο σαφέστερο προσδιορισμό τόσο της βαρύτητας όσο και του είδους των νοητικών ελλειμμάτων.<sup>124</sup>

Τα πιο ευρέως διαδεδομένα τεστ για την AD και την άνοια γενικότερα είναι το MMSE και η Γνωστική Εκτίμηση Montreal (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).<sup>6,7,123</sup> Συνήθως, χρησιμοποιούνται ως μέθοδοι αρχικής εκτίμησης ή/και ανίχνευσης της γνωσιακής έκπτωσης.<sup>123</sup> Σε σχέση με το MMSE, οι δοκιμασίες του MoCA είναι πιο απαιτητικές και καλύπτουν μεγαλύτερο εύρος γνωσιακών πεδίων, με αποτέλεσμα να είναι πιο ευαίσθητο και ειδικό στην ανίχνευση της γνωσιακής έκπτωσης στα αρχικά στάδια της νόσου.<sup>125</sup> Ακόμα, φαίνεται ότι εμφανίζει λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με υψηλό αρχικό γνωσιακό απόθεμα (ceiling effect).<sup>126</sup> Παρόλα αυτά, αμφότερα μπορεί να αποτύχουν στην ανίχνευση ενός ασθενούς στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου προτείνεται περαιτέρω νευρογνωσιακός έλεγχος, μετά από εξατομικευμένη προσέγγιση.<sup>123</sup>

Ένα σημαντικό ερώτημα είναι πόσο εκτενής μπορεί να είναι ο νευρογνωσιακός έλεγχος. Μια τυπική νευρογνωσιακή μπαταρία μπορεί να διαρκεί από 2 έως 5 ώρες.<sup>123</sup> Εκτός από τους πρακτικούς λόγους που καθορίζει το περιορισμένο χρονικό περιθώριο των κλινικών ιατρών, άλλο ένα ζήτημα που πρέπει να τεθεί υπόψη είναι πόσο ένας ασθενής με γνωσιακή έκπτωση, η οποία, όπως αναφέρθηκε, επιδρά στην προσοχή του, μπορεί να διατηρεί την τελευταία αμείωτη για ένα τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα. Αντίστοιχα, πρακτικά ζητήματα προκύπτουν και από τη διενέργεια μιας τόσο εκτενούς εκτίμησης σε έναν ασθενή με διαταραχές συμπεριφοράς, αδιαφορία προς τις κοινωνικές νόρμες ή, απλώς, απώλεια επίγνωσης του προβλήματος υγείας του: πόσο πιθανό είναι να ολοκληρώσει ένας τέτοιος ασθενής μια μακροσκελή εξέταση σε ένα ανοίκειο για αυτόν περιβάλλον;

Από την άλλη, πρέπει να τονισθεί ότι, στην πράξη είναι ιδιαίτερα δύσκολο κάποιο γνωσιακό τεστ, είτε το σύνολο αυτού είτε τα επιμέρους τμήματά του, να είναι απολύτως εστιασμένο σε ένα συγκεκριμένο γνωσιακό τομέα και, συνήθως, απαιτεί το συνδυασμό ικανοτήτων από δύο ή περισσότερους τομείς. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού (Clock Drawing Test - CDT), όπου, ενώ εκ πρώτης όψεως είναι μια δοκιμασία ελέγχου των οπτικοχωρικών ικανοτήτων, στην πραγματικότητα απαιτεί εξίσου αυξημένες εκτελεστικές και κατασκευαστικές δεξιότητες.<sup>127</sup>

Έτσι, μπαταρίες που εστιάζουν σε συγκεκριμένους γνωσιακούς τομείς μπορούν να συνδράμουν στην ακριβέστερη εκτίμηση ενός ασθενούς, ειδικά όταν υπάρχει ήδη κλινική υποψία για συγκεκριμένα ελλείμματα. Για παράδειγμα, το Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) μπορεί να αναδείξει δυσκολίες στην εκμάθηση νέων πληροφοριών και στην ανάκληση τους μετά από διάφορα χρονικά διαστήματα. Παρόμοια, η ικανότητα παραγωγής λέξεων μπορεί να ελεγχθεί με τη Διαγνωστική Εξέταση της Βοστώνης για την Αφασία (Boston Naming Test – BNT) και οι οπτικοχωρικές και κατασκευαστικές ικανότητες με το Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), ενώ η Δοκιμασία Δημιουργίας Μονοπατιών Α και Β (Trail Making Test – TMT) είναι χρήσιμη για ορισμένες κατασκευαστικές ικανότητες.<sup>7</sup> Τα σκορ των νευρογνωσιακών δοκιμασιών συγκρίνονται με κανονικοποιημένα δεδομένα, σε σχέση με δημογραφικά στοιχεία, όπως η ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, ώστε να εκτιμάται ο βαθμός απόκλισης του σκορ από το αναμενόμενο.<sup>123</sup>

Τα τελευταία χρόνια εντείνονται οι ερευνητικές προσπάθειες γύρω από τη χρήση βιοδεικτών που σχετίζονται με την παθολογία της νόσου, ενώ διαρκώς αυξάνεται και η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>6</sup> Μάλιστα, νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι διαφορές στη δομή των αμυλοειδικών πλακών και των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων, όπως και στο βαθμό φωσφορίωσης της πρωτεΐνης Ταυ, ενδεχομένως σχετίζονται με διαφορετική πρόγνωση και πορεία νόσου.<sup>128,129</sup>

Ακόμα, πρόσφατα έχει προταθεί και ένα μοντέλο ταξινόμησης, στο οποίο ένας συνδυασμός βιοδεικτών σχετικών με το αμυλοειδές, την πρωτεΐνη Ταυ και τη νευροεκφύλιση, οδηγεί σε μια ποικιλία βαθμών διαγνωστικής βεβαιότητας. Σημειωτέο, στους απεικονιστικούς βιοδείκτες της νευροεκφύλισης περιλαμβάνει και ογκομετρικές αλλοιώσεις στην MRI εγκεφάλου.<sup>130</sup> Ωστόσο, περαιτέρω στάθμιση και, ενδεχομένως, αναθεώρηση θα χρειαστεί πριν την ευρεία εφαρμογή του μοντέλου στην κλινική πράξη.<sup>6</sup>

Εκτός της MRI, τα τελευταία χρόνια έχει ενταθεί η χρήση απεικονιστικών δεικτών που σχετίζονται με παθολογία AD, αρχικά του PET Ταυ πρωτεΐνης και, εν συνεχεία, του PET αμυλοειδούς. Και τα δύο είδη PET φαίνεται ότι συνάδουν ικανοποιητικά με τη μεταθανάτια εντόπιση των εναποθέσεων των πλακών και των συμπλεγμάτων. Ακόμα, φαίνεται ότι

μπορούν να προβλέψουν με σχετική ακρίβεια παθολογικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με συγκεκριμένες μορφές της νόσου.<sup>131</sup> Επιπρόσθετα, είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι το PET Ταυ πρωτεΐνης αποτυγχάνει να εντοπίσει μορφές της που δε σχετίζονται με παθολογία AD. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι τα ευρήματά του χαρακτηρίζονται από κάποια ειδικότητα ως προς την AD παθολογία.<sup>6</sup>

Ωστόσο, το κατά πόσον μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως το PET στη διάγνωση της AD εξαρτάται όχι μόνο από τη διαγνωστική του ακρίβεια, αλλά και από πρακτικά ζητήματα στην εφαρμογή της. Κατ' αρχάς, η εξέταση δεν είναι διαθέσιμη παρά σε ελάχιστα κέντρα, ενώ ένα σημαντικό ζήτημα είναι και η εμπειρία που υπάρχει ως προς την αξιολόγησή της.<sup>132</sup> Κατά δεύτερον, είναι μια εξέταση ακριβή, που δεν αποζημιώνεται από ασφαλιστικούς φορείς.<sup>132</sup> Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν έχει αναδείξει ιδιαίτερο όφελος ανά τα χρόνια, τόσο για το PET Ταυ όσο και για το PET αμυλοειδούς.<sup>133,134</sup> Η συσχέτιση αυτή αφορά ακόμα και τα πλέον πρώιμα στάδια της ασθένειας.<sup>134</sup> Θεωρητικά, η είσοδος θεραπειών που αλλάζουν την πορεία της νόσου, στοχεύοντας στις παθολογικές πρωτεϊνικές εναποθέσεις θα μπορούσε να αυξήσει τα οφέλη από την ευρεία εφαρμογή του PET στη διάγνωση και στην παρακολούθηση της απόκρισης στην αγωγή. Ωστόσο, μέχρι στιγμής, ούτε αυτές οι ίδιες οι θεραπείες δεν έχουν ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας,<sup>135</sup> πόσο μάλλον οι μέθοδοι αξιολόγησής τους.

Εξαιρετικά χρήσιμοι φαίνεται ότι είναι και οι βιοδείκτες του ENY στη διάγνωση της AD. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι το Αβ42, το Αβ40, η p-Tau και η ολική πρωτεΐνη Ταυ (total protein Tau – t-Tau).<sup>6</sup> Το μοτίβο που είναι τυπικό για την AD περιλαμβάνει χαμηλές συγκεντρώσεις Αβ42 στο ENY, πιθανότατα επειδή είναι εγκλωβισμένο στις αμυλοειδικές πλάκες.<sup>6</sup> Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των p-Tau και των t-Tau είναι αυξημένες. Είναι ενδιαφέρον ότι η αύξηση παρατηρείται ήδη από το πρώιμο στάδιο της νόσου, γεγονός που, παραδόξως, μάλλον τις συσχετίζει περισσότερο με τις αμυλοειδικές πλάκες, παρά με τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα.<sup>136</sup> Μάλιστα, οι λόγοι αυτών των τιμών, όπως πχ ο Αβ42/Αβ40, που είναι χαμηλός, ανιχνεύουν ακόμη πιο αποτελεσματικά ασθενείς με AD παθολογία.<sup>136</sup> Η μέθοδος είναι, επίσης, εξαιρετικά χρήσιμη και στη διάκριση από άλλα ND, ιδίως τη DLB.<sup>137</sup> Τέλος, φαίνεται ότι, ανάλογα με τη θέση της φωσφορίωσης, προκύπτουν μορφές που σχετίζονται ακόμη πιο ειδικά με παθολογία AD. Τέτοιο παράδειγμα είναι η p-Tau217, σε σχέση με την p-Tau181, που αποτελεί τη συχνότερη ως τώρα μετρούμενη μορφή.<sup>138</sup>

Ωστόσο, και εδώ υπάρχουν πρακτικά ζητήματα που μπορεί να περιορίσουν τη χρήση των βιοδεικτών του ENY. Κατ' αρχάς, η συλλογή του ENY γίνεται μέσω της οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ). Η τελευταία, αν και, συνήθως, καλά ανεκτή, παραμένει μια παρεμβατική πράξη, που μπορεί να έχει ορισμένες δυσάρεστες επιπλοκές για τον ασθενή.<sup>136</sup>

Επίσης, και εδώ υπάρχει ζήτημα κόστους-αποτελεσματικότητας. Έτσι, κάποιες μελέτες μπορεί να έχουν αναδείξει κάποια ωφέλιμη σχέση υπό προϋποθέσεις, <sup>139,140</sup> ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολα γενικεύσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη. <sup>141</sup> Αυτός είναι και ο λόγος που ούτε αυτοί οι βιοδείκτες αποζημιώνονται από τους ασφαλιστικούς φορείς. <sup>136,142</sup> Τέλος, ίσως η σημαντικότερη τροχοπέδη στην ευρύτερη εφαρμογή των βιοδεικτών του ENY είναι η απουσία ενιαίας τυποποίησης και εναρμόνισης των μεθόδων ανίχνευσης των βιοδεικτών στο ENY. <sup>142,143</sup>

Μια μέθοδος που αναμένεται να παρακάμψει το εμπόδιο της ONΠ είναι η ανίχνευση βιοδεικτών της AD στον ορό. Έτσι, έχει χρησιμοποιηθεί με σχετικά καλά αποτελέσματα ο λόγος Αβ42/Αβ40, αλλά και οι συγκεντρώσεις των p-Tau και t-Tau στον ορό. <sup>6,136</sup> Ευαίσθητοι φαίνεται ότι είναι και δείκτες γενικότερης νευροεκφύλισης, όπως τα νευροϊνίδια ελαφράς αλύσου (neurofilament light chain – Nfl), ανοσολογικοί δείκτες του ΚΝΣ όπως η glial fibrillary acidic protein (GFAP), αλλά και γενετικοί, όπως τα αλληλία του ΑΡΟΕ. <sup>6</sup> Ωστόσο, εδώ η ενιαία τυποποίηση και η ασφαλιστική κάλυψη είναι σε ακόμα πιο πρώιμα στάδια σε σχέση με τις προηγούμενες μεθόδους. <sup>6,136</sup>

### **Θεραπεία της νόσου Alzheimer**

Η θεραπεία της AD μπορεί να ταξινομηθεί αδρά με δύο τρόπους: στις φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις και στα γνωσιακά και ψυχιατρικά συμπτώματα. <sup>6</sup>

Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις έχουν να κάνουν, κυρίως, με την εξασφάλιση ενός περιβάλλοντος κατά το δυνατόν λιγότερο αγχογόνου, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ψυχολογία και τη συμπεριφορά του ασθενούς. Είναι προφανές ότι σε αυτό ο φροντιστής είναι ανεκτίμητος βοηθός. Άλλωστε, ένα σημαντικό ποσοστό συμπεριφορικών διαταραχών του ασθενούς μπορούν να υποχωρήσουν σε διάστημα μερικών εβδομάδων, χωρίς καμία φαρμακευτική παρέμβαση. <sup>6</sup> Ακόμα, είναι σημαντικό, σε περίπτωση επιδείνωσης του ασθενούς, να αποκλειστεί κάποιο άλλο οργανικό αίτιο που έχει επιδεινώσει τη γνωσιακή του κατάσταση, όπως λοίμωξη ή άλγος. <sup>6</sup> Κάποιο συμπτωματικό όφελος φαίνεται να υπάρχει και από παρεμβάσεις που παρέχουν συγκεκριμένα ερεθίσματα στον ασθενή, όπως η Θεραπεία Γνωστικής Διέγερσης (Cognitive Stimulation Therapy – CST). Ακόμα, η φυσική άσκηση, οι δημιουργικές δραστηριότητες, η μουσικοθεραπεία, η φωτοθεραπεία και η αρωματοθεραπεία φαίνεται ότι σχετίζονται όλες με κάποιου βαθμού βελτίωση των συμπτωμάτων. <sup>144</sup> Ωστόσο, τέτοιες επιλογές προϋποθέτουν και καλά οργανωμένες δομές υποστήριξης και φροντίδας ασθενών με άνοια. <sup>6</sup> Διαιτητικές παρεμβάσεις, όπως η χορήγηση σκευασμάτων βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής δε φαίνεται να σχετίζονται με κάποιο σημαντικό κλινικό

αποτέλεσμα. <sup>6</sup> Ωστόσο, η μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι παρέχει κάποια προστατευτική δράση ως προς την ανάπτυξη άνοιας. <sup>144</sup>

Όσον αφορά τις συμπτωματικές φαρμακευτικές θεραπείες, αυτές είναι οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (acetylcholinesterase inhibitors– AChEI), καθώς και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων του N-μέθυλο-D-ασπαρτικού (N-methyl-D-aspartate – NMDA). <sup>6</sup> Οι αγωγές αυτές παρουσιάζουν ένα πρόσκαιρο αποτέλεσμα όσον αφορά τα γνωσιακά ελλείμματα των ασθενών με AD, χωρίς, ωστόσο, κάποια αλλαγή στην εξέλιξη της νόσου. Δεν έχει αποδειχθεί κάποια ευεργετική δράση στο στάδιο της MCI, ενώ υπάρχουν στοιχεία που συσχετίζουν και τη χορήγησή των AChEI με κατάθλιψη στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου. Σε κάθε περίπτωση, όταν ο ασθενής φτάσει να χρειαστεί συνεχή παρακολούθηση και φροντίδα, ακόμα και για τις βασικότερες ανάγκες του, η συνέχισή τους στερείται νοήματος. <sup>6</sup>

Φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και για τα ψυχιατρικά συμπτώματα του ασθενούς. Έτσι, η αρχική προσέγγιση για τα συμπεριφορικά συμπτώματα μπορεί να είναι κάποιος AChEI, όπως η donepezίλη και η ριβαστιγμίνη, η ένας NMDA αναστολέας, όπως η μεμαντίνη. <sup>6</sup> Ακολουθούν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors –SSRI), με καλύτερα μελετημένα σε ασθενείς με άνοια τη σιταλοπράμη. <sup>145</sup> Η χορήγηση αγωγής με στόχο να καλύψει δύο συμπτώματα είναι, επίσης, θεμιτή (πχ τραζοδόνη για κατάθλιψη και διαταραχές ύπνου). <sup>6</sup> Άτυπα αντιψυχωτικά σε χαμηλές δόσεις, όπως η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη, θα πρέπει να αποτελούν την τελευταία λύση, αφού η χορήγησή τους σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, αλλά και άλλες, σοβαρές γνωσιακές και εξωπυραμιδικές παρενέργειες σε ασθενείς με άνοια. <sup>6</sup> Ακόμα, η πιμαβανσερίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στις ψευδαισθήσεις και στο παραλήρημα, χωρίς να επιδεινώνει ιδιαίτερα τα κινητικό και γνωσιακό προφίλ, αν και μένει να αποδειχθεί στην κλινική πράξη. <sup>146</sup>

Τέλος, τα τελευταία τρία χρόνια, η πολυφερνή είσοδος των στοχευμένων ανοσοθεραπειών υποσχέθηκε να φέρει, επιτέλους, την τροποποίηση της ίδιας της πορείας της νόσου. Έτσι, ο αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration – FDA), μετά από σιγή σχεδόν δύο δεκαετιών από την έγκριση της μεμαντίνης, αποφάσισε να δώσει ταχεία έγκριση, πριν την ολοκλήρωση ευρέως φάσματος κλινικών μελετών, αρχικά για το aducanumab και, εν συνεχεία, για το lecanemab. <sup>144</sup> Και οι δύο ουσίες είναι IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα που προσδένονται στο β-αμυλοειδές και το εμποδίζουν να ενσωματωθεί στα συσσωματώματα των αμυλοειδικών πλακών. <sup>147</sup> Η αποδεδειγμένη, μέσω PET, μείωση των αμυλοειδικών πλακών οδήγησε στην ταχεία έγκριση. <sup>6</sup> Η έγκριση αφορά ασθενείς με MCI ή ήπια άνοια οφειλόμενη σε AD, με την προϋπόθεση ότι έχουν

ταυτοποιηθεί μοριακοί βιοδείκτες, όπως το αμυλοειδές, αφού αυτό είναι και ο στόχος των θεραπειών.<sup>6</sup>

Ωστόσο, σοβαρά ζητήματα αφορούν αυτές τις εγκρίσεις. Κατ' αρχάς, αυτές έγιναν με την παραδοχή ότι η μείωση των πλακών συνεπάγεται και βελτίωση των γνωσιακών ελλειμμάτων, κάτι που δεν αποδείχθηκε στα πρωτογενή αποτελέσματα, τουλάχιστον για το aducanumab.<sup>147</sup> Κατά δεύτερον, υπήρξε αυξημένη συσχέτιση με σοβαρές κλινικοαπεικονιστικές παρενέργειες, όπως οίδημα και εγκεφαλικές αιμορραγίες, οι οποίες για το aducanumab αφορούσαν έως και το 40% των ασθενών και συνοψίστηκαν στον όρο amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).<sup>6</sup> Καθώς η εμφάνιση ARIA ήταν ιδιαίτερα υψηλή για τους φορείς του ε4 αλληλίου του APOE και όσους είχαν ήδη ενδοεγκεφαλικές μικροαιμορραγίες, συνεστήθη τακτικός έλεγχος με ακολουθίες MRI εγκεφάλου ευαίσθητες για μικροαιμορραγίες κατά τη χορήγηση του aducanumab.<sup>6</sup> Κατά τρίτον, το υπέρογκο κόστος χορήγησης, σε συνδυασμό με το μικρό όφελος οδηγεί σε προβληματική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.<sup>135</sup> Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι η ίδια η διαδικασία έγκρισης του aducanumab βρίσκεται έλεγχο των αρμόδιων αμερικανικών αρχών.<sup>148</sup>

### 1.1.3 Οι άνοιες σωματίων του Lewy

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι άνοιες σωματίων του Lewy (LBD) είναι ένας όρος-ομπρέλα, που περιλαμβάνει την PDD και την DLB.<sup>9</sup> Από την άλλη, ο όρος «νόσος με σωματία Lewy» αναφέρεται στη διάγνωση που τίθεται μετά θάνατον, βάσει της παρουσίας των σωματίων στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα.<sup>9</sup> Είναι εμφανές ότι οι όροι εύκολα μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση, τόσο στον ασθενή όσο και στον ιατρό. Μάλιστα, το γεγονός ότι οι LBD αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη άνοια νευροεκφυλιστικής αρχής μετά την AD<sup>149</sup> καθιστά το ζήτημα ακόμη σημαντικότερο σε σχέση και με τα υπόλοιπα νοσήματα της κατηγορίας.

Το κατά πόσον η PDD και η DLB είναι διαφορετικές κλινικές και παθολογικές οντότητες αποτελεί ένα ζήτημα διαρκούς συζήτησης τις τελευταίες δεκαετίες. Ήδη στα κριτήρια της PDD,<sup>150</sup> τα οποία χρονολογικά είναι παλαιότερα από τα ισχύοντα για την PD και την DLB,<sup>42,151</sup> είχε εκφραστεί η άποψη ότι οι δύο νόσοι πιθανώς αποτελούν το κλινικό φάσμα της νόσου με σωματία Lewy. Πράγματι, οι PDD και DLB παρουσιάζουν πολλά κοινά στοιχεία, τόσο κλινικά όσο και παθολογοανατομικά.<sup>150</sup> Στη βάση τους, οι δύο νόσοι σχετίζονται κλινικά με άνοια και παρκινσονισμό. Η διαφορά στην οποία βασίστηκε η διάκρισή τους έχει να κάνει με το ποια από τα δύο βασικά κλινικά τους στοιχεία εκδηλώθηκε πρώτο. Έτσι, στην PDD, η άνοια αποτελεί μια μεταγενέστερη εκδήλωση σε έδαφος ενός εγκατεστημένου παρκινσονισμού, υπό τη μορφή της PD.<sup>150</sup> Αντίθετα, στην DLB η εμφάνιση της άνοιας προηγείται, ή, έστω, συμπίπτει με την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων.<sup>150</sup> Στην προσπάθεια να επιτευχθεί μια σαφής διάκριση μεταξύ δύο νόσων, τόσο για κλινικούς όσο και για ερευνητικούς σκοπούς, τα προηγούμενα κριτήρια της DLB υιοθέτησαν τον περίφημο κανόνα του ενός έτους (1-year rule). Βάσει αυτού, αν η άνοια προηγήθηκε ή επήλθε μέχρι και ένα έτος μετά την εγκατάσταση των κινητικών συμπτωμάτων, η κλινική διάγνωση είναι η DLB. Αντίθετα, αν μεσολάβησε πάνω από ένα έτος, η διάγνωση είναι PDD.<sup>152</sup>

Από την άλλη, αν και πρακτική, αυτή η διάκριση έχει αμφισβητηθεί. Κατ' αρχάς, από τους συγγραφείς των κριτηρίων της PDD αναφέρεται ρητά ότι δεν υπάρχει καμία βάση, από την οποία να εξάγεται ένα ορισμένο, κλινικά και παθολογοανατομικά τεκμηριωμένο, χρονικό διάστημα μεταξύ της εγκατάστασης της άνοιας και των κινητικών συμπτωμάτων που να διακρίνει αιτιολογημένα την PDD από τη DLB.<sup>150</sup> Οι συγγραφείς των κριτηρίων της PD προχώρησαν ακόμα περισσότερο αυτό το σκεπτικό, αφήνοντας εκτός των κριτηρίων διάγνωσης της νόσου τον κανόνα του ενός έτους. Έτσι, η διάγνωση της PD τίθεται με βάση τα κλινικά της στοιχεία, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη άνοιας. Μάλιστα, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι, ενώ αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού η παρουσία μιας



εναλλακτικής διάγνωσης που σχετίζεται με παρκινσονισμό (πχ PSP, MSA, κλπ.), τονίζεται ότι η DLB δεν αποτελεί εναλλακτική διάγνωση σε σχέση με την PD. Αντίθετα, ακόμα και αν έχει ήδη τεθεί βάσει κριτηρίων η διάγνωση της DLB, αλλά ο ασθενής πληροί πλέον τα κριτήρια της PD, μπορεί να τεθεί η διάγνωση της PD, με τη DLB να θεωρείται υπότυπος της – “PD (dementia with Lewy bodies subtype)”.<sup>42</sup>

Οι λόγοι πίσω από αυτή τη θέση, η οποία πρακτικά ενοποιεί τις δύο νόσους είναι τα πολυάριθμα, αλληλοποεπικαλυπτόμενα, κλινικά και παθολογοανατομικά τους χαρακτηριστικά.<sup>9</sup> Πράγματι, και οι δύο νόσοι έχουν ως κοινό παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό τα σωμάτια Lewy, αποτελούμενα από συσσωματώματα α-syn, τόσο στο στέλεχος όσο και στο νεοφλοιό.<sup>123</sup> Ακόμα, η γνωσιακή έκπτωση αφορά ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με PD, οι οποίοι δεν πληρούν ακόμα τα κριτήρια της άνοιας, αλλά βρίσκονται στον προθάλαμό της, την MCI στην PD (Parkinson’s disease – Mild cognitive impairment – PD-MCI).<sup>153</sup> Ασφαλώς η MCI μπορεί να αποτελεί προπομπό και της DLB.<sup>154</sup> Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιου βαθμού διαταραχή στις νοητικές λειτουργίες μπορεί να παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με PD, ακόμα και προ της εμφάνισης των κινητικών διαταραχών.<sup>155-157</sup>

Ωστόσο, η ανωτέρω θέση δέχθηκε σημαντική κριτική. Άλλοι ερευνητές υποστήριξαν ότι η διάκριση μεταξύ της PDD και της DLB πρέπει να παραμείνει.<sup>158</sup> Κατ’ αρχάς, παρά τις ομοιότητες, κάποιες μικρές διαφορές στα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο νόσων εξακολουθούν να υφίστανται. Επίσης, κάποιες περιπτώσεις DLB χαρακτηρίζονται από ελάχιστο έως και καθόλου παρκινσονισμό, σε αντίθεση με την PDD, όπου αυτός υπάρχει a priori. Επομένως, πρότειναν η διάκριση να συνεχιστεί, τουλάχιστον για ερευνητικούς σκοπούς.<sup>158</sup> Έτσι, προέκυψαν τα κριτήρια του 2017 για τη DLB.<sup>151</sup> Καθώς η επιχειρηματολογία και των δύο πλευρών είναι καλά τεκμηριωμένη, και οι δύο κατευθύνσεις, υπό τη μορφή των τελευταίων κριτηρίων για την PD και τη DLB, χρησιμοποιούνται τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη.<sup>9</sup>

Στην παρούσα ενότητα, αρχικά θα αναφερθούν τα επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά της PDD, όπως και οι σημαντικότερες διαγνωστικές τεχνικές που συνεισφέρουν στην ανίχνευσή της. Ακολούθως, θα παρατεθούν τα αντίστοιχα στοιχεία της DLB. Τέλος, θα γίνει σύντομη αναφορά στις διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

### **Επιδημιολογία της άνοιας στη νόσο του Parkinson**

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της PDD πηγάζουν, αναπόφευκτα, από τα αντίστοιχα της PD. Η PD είναι το δεύτερο συχνότερο ND, μετά την AD.<sup>159</sup> Η νόσος αυξάνει σε συχνότητα

με την ηλικία και αφορά περίπου το 1% του πληθυσμού άνω των 60 ετών.<sup>160</sup> Η ετήσια επίπτωση στις αναπτυγμένες χώρες ανέρχεται σε 160/100.000 για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

Οι πιθανότητες για τους άνδρες άνω των 40 ετών να εμφανίσουν PD κάποια στιγμή στη ζωή τους είναι σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τις γυναίκες.<sup>161</sup> Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι το ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (ΚΕΚ), η κατάχρηση αλκοόλ, η υπέρταση, η αϋπνία και οι παραϋπνίες, με σημαντικότερη εξ αυτών τη διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο βραδέων κυμάτων [Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder – RBD].<sup>162</sup> Ακόμα, συσχέτιση φαίνεται ότι υπάρχει και με άλλες κινητικές διαταραχές, όπως ο Ιδιοπαθής Τρόμος (essential tremor – ET) και το Σύνδρομο Ανήσυχων Άκρων (restless legs syndrome – RLS), ψυχιατρικά νοσήματα, όπως η σχιζοφρένεια και η διπολική διαταραχή, καθώς και άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως η σμηγματοροϊκή δερματίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και 2 και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.<sup>162</sup>

Πολλοί είναι και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την PD. Ίσως η πιο γνωστή σχέση αφορά την 1-μεθυλο-4-φαινυλο-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνη (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine – MPTP), μια οργανική ένωση που έχει χρησιμοποιηθεί στη βιομηχανία και από χρήστες. Εκτός του MPTP, πολυάριθμοι χημικοί παράγοντες έχουν, επίσης ενοχοποιηθεί. Μεταξύ αυτών, συγκαταλέγονται παρασιτοκτόνα, όπως η ροτενόνη και το paraquat, αλλά και βαρέα μέταλλα, όπως το μαγγάνιο, ο μόλυβδος και χαλκός. Επιπρόσθετα, ουσίες όπως διάφοροι οργανικοί διαλύτες, το κυάνιο και το μονοξείδιο του άνθρακα, ακόμα και το νερό από γεώτρηση, ενδεχομένως σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Αντίθετα, υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν κάποια προστατευτική δράση του καπνίσματος και της καφεΐνης.<sup>163,164</sup>

Τέλος, εκτιμάται ότι έως και 10% των περιπτώσεων PD οφείλονται σε γενετική προδιάθεση. Έτσι, μεταλλάξεις στα γονίδια της leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), της  $\alpha$ -syn ( $\alpha$ -synuclein gene – SNCA) και της παρκίνης (parkin gene – PARK2) έχουν συσχετιστεί με μονογονιδιακή εμφάνιση PD. Επίσης, το γονίδιο της γλυκοσερεμπροσιδάσης (glucocerebrosidase gene – GBA1), έχει συσχετιστεί με τη νόσο, ιδίως στους Εβραίους Ασκενάζι. Το GBA1, που είναι υπεύθυνο και για τη νόσο Gaucher, στο πλαίσιο ορισμένων μεταλλάξεων, μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική λειτουργία της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λυσοσώματα, αύξηση του γλυζυλοκεραμιδίου και, τελικά, επαγωγή της δημιουργίας συσσωματωμάτων  $\alpha$ -syn.<sup>163,165</sup>

Όσον αφορά τη γνωσιακή έκπτωση, αυτή είναι αρκετά συχνή στην PD, όπως ήδη αναφέρθηκε. Πράγματι, έως και 30% των ασθενών εμφανίζουν MCI ήδη τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ έως και 20% έχουν κάποιου βαθμού διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών.

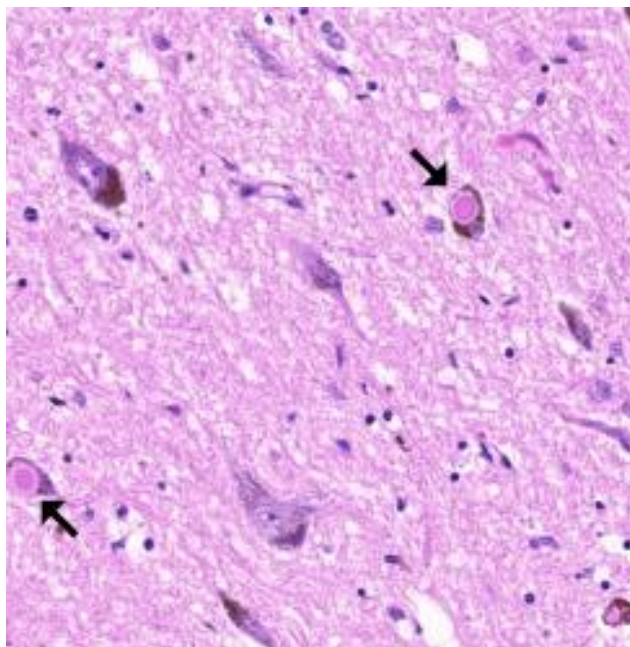
<sup>166-168</sup> Τα γνωσιακά συμπτώματα επιδεινώνονται, όσο η νόσος εξελίσσεται. Περίπου το 15-15% των ασθενών με PD-MCI μεταπίπτουν ανά έτος σε PDD, αν και ορισμένοι μπορεί να παραμείνουν στο στάδιο του MCI ή, ακόμα και να επανέλθουν οι γνωσιακές τους λειτουργίες στο φυσιολογικό. <sup>169</sup> Σε παλαιότερες μελέτες, ο επιπολασμός της PDD στο σύνολο των ασθενών με PD έφτανε έως 30%. Μετά από 15 χρόνια διάρκειας νόσου, το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 48% και μετά από 20 χρόνια στο 83%. Άλλωστε, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με PD εμφανίζουν συμπτώματα άνοιας λίγο πριν το θάνατο. <sup>170-172</sup> Η γνωσιακή έκπτωση αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου και αυξάνει τη θνητότητα. <sup>173,174</sup>

Ειδικά όσον αφορά την PDD, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης της PD σε αυτήν. Τέτοιοι είναι ο RBD, οι ψευδαισθήσεις, η ορθοστατική υπόταση, η βαρύτερη κινητική σημειολογία, αλλά και η μεγαλύτερη ηλικία, το ανδρικό φύλο, καθώς και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο και η αρτηριακή υπέρταση. <sup>175-178</sup> Η εμφάνιση της PDD σχετίζεται και με γενετικούς παράγοντες. Έτσι, η παρουσία μεταλλάξεων του GBA σχετίζεται όχι μόνο με την εμφάνιση PD, αλλά και με τη συχνότερη παρουσία μη κινητικών συμπτωμάτων, μεταξύ αυτών και της άνοιας. <sup>179</sup> Ακόμα, η παρουσία του H1 απλοτύπου της MAPT, που είναι καλύτερα μελετημένη στην FTD, όπως θα αναφερθεί και στο υποκεφάλαιο για το CBS, μπορεί να σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση άνοιας στην PD. <sup>180</sup> Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση PD είναι το SNCA, αλλά και το γνωστό από την AD, ε4 αλληλίο του APOE. <sup>181</sup>

### **Παθολογοανατομία της άνοιας στη νόσο του Parkinson**

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της PDD πηγάζουν από τα αντίστοιχα για την PD. Από την πρώτη περιγραφή της «τρομώδους παράλυσης» από τον James Parkinson το 1817 μεσολάβησε σχεδόν ενάμιση αιώνας, μέχρι να συσχετιστεί η νόσος με τα ωχρά σωματίδια και τα σωματίδια Lewy. Η παρουσία αυτών στους νευρώνες της κοιλιακής μοίρας της μέλαινας ουσίας (substantia nigra – SN) οδηγεί στην εκφύλιση της μελαιοραβδωτής οδού, με τελικό αποτέλεσμα τα κινητικά χαρακτηριστικά της νόσου. <sup>182</sup> Τα σωματίδια Lewy είναι κυτταροπλασματικά έγκλειστα που αποτελούνται από συσσωματώματα παθολογικά αναδιπλωμένης, αδιάλυτης SNCA. Αντίστοιχα συσσωματώματα εντοπίζονται με τη μορφή ατράκτων ή νηματιών και στις αποφυάδες των νευρώνων (νευρίτες του Lewy). <sup>183</sup> Ο συνδυασμός των συσσωματωμάτων SNCA στα περικάρυα και τις αποφυάδες των νευρώνων αποτελούσε για δεκαετίες, σε συνδυασμό με την εκφύλιση της μελαιοραβδωτής οδού, το παθολογοανατομικό ορόσημο της PD. <sup>183</sup> Οι λόγοι για τους οποίους η SNCA, που φυσιολογικά εντοπίζεται στα προσυναπτικά κομβία, καθίσταται αδιάλυτη, δεν έχουν

αποσαφηνιστεί επαρκώς. Στα συσσωματώματα φαίνεται ότι ανευρίσκονται και φωσφοριωμένα νευροϊνίδια, όπως και συμπικουϊτίνη, μια πρωτεΐνη θερμικού σοκ, η οποία εμπλέκεται στον εξαρτώμενο από την τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate – ATP), μη λυσοσωμιακό καταβολισμό παθολογικών πρωτεϊνών.<sup>184</sup> Στην Εικόνα 4 απεικονίζονται σωμάτια Lewy σε νευρώνες της SN σε παθολογοανατομικό παρασκεύασμα ασθενούς με PD.

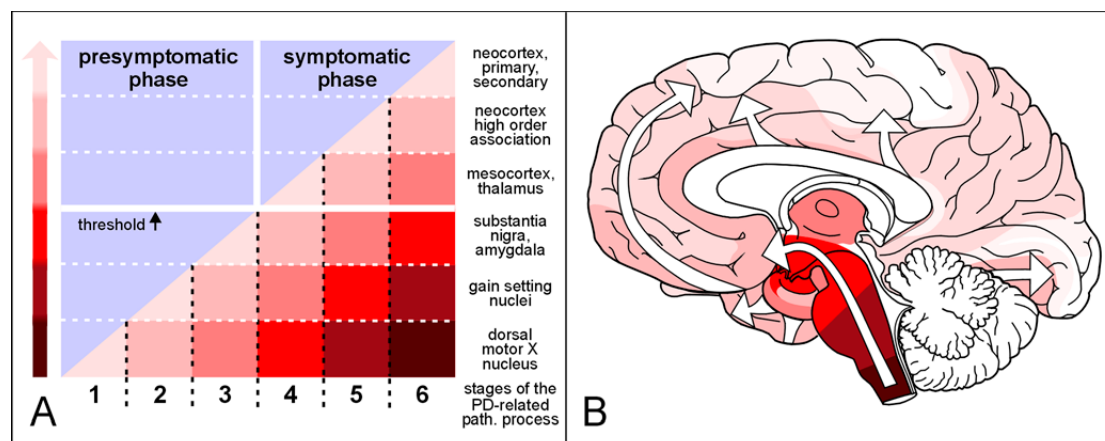


**Εικόνα 4.** Σωμάτια Lewy (βέλη) σε νευρώνες της SN ασθενούς με PD.<sup>185</sup>

Ωστόσο, η νόσος χαρακτηρίζεται και από μη κινητικά συμπτώματα, ενώ παθολογοανατομικές διεργασίες που σχετίζονται με την εμφάνιση της PD φαίνεται ότι ξεκινούν αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων.<sup>186</sup> Ακόμα, φαίνεται ότι, εκτός της SN, υπάρχουν και άλλες περιοχές του εγκεφάλου που είναι ευάλωτες στη συνάθροιση σωματίων Lewy. Έτσι, φαίνεται ότι στο ΚΝΣ η εκφυλιστική διεργασία ξεκινά από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου και τον κινητικό πυρήνα του γλωσσοφαρυγγικού, όπως και από δομές που αφορούν το οσφρητικό σύστημα, όπως τον οσφρητικό βολβό, την οσφρητική οδό και τον πρόσθιο οσφρητικό πυρήνα.<sup>187</sup> Μάλιστα, πιθανολογείται ότι η δυσκοιλιότητα, ένα συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με PD, σχετίζεται με την άθροιση σωματίων Lewy στα μεντερικά πλέγματα των Meissner και Auerbach, αν και ο μηχανισμός μετάβασης στο ΚΝΣ δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί.<sup>182</sup> Εν συνεχεία, η προσβολή του ΚΝΣ ακολουθεί μία ανιούσα πορεία προς άλλους υποφλοιώδεις δομές και, τελικά, το νεοφλοιό. Επομένως, αν και η προσβολή της SN είναι εκ των ων ουκ άνευ για την παθολογοανατομική διάγνωση της PD, συμμετέχουν σταδιακά και άλλες δομές του ΚΝΣ σε μία, εν πολλοίς, προκαθορισμένη αλληλουχία. Τα στοιχεία αυτά οδήγησαν τους Braak και Braak στη θέσπιση

ενός συστήματος σταδιοποίησης της νόσου, ανάλογα με τις εκάστοτε προσβεβλημένες δομές.

<sup>184</sup> Μια σχηματική αναπαράσταση του συστήματος παρατίθεται στην Εικόνα 5.



**Εικόνα 5.** Στάδια κατά Braak. Presymptomatic phase: προσυμπτωματική φάση, symptomatic phase: συμπτωματική φάση, threshold: ουδός, stages of PD-related pathologic process: στάδια της σχετιζόμενης με την PD παθολογικής διεργασίας, dorsal motor X nucleus: ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού νεύρου, substantia nigra: μέλαινα ουσία, amygdala: αμυγδαλή, mesocortex: μεσοφλοιός, thalamus: θάλαμος, neocortex: νεοφλοιός, high order association: συνειρμικός φλοιός, primary: πρωτοταγής, secondary: δευτεροταγής.<sup>188</sup>

Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά Braak,<sup>184</sup> στο στάδιο 1 οι παθολογικές αλλοιώσεις είναι περιορισμένες στον προμήκη μυελό, δηλαδή στους ραχιαίους κινητικούς πυρήνες των νεύρων IX και X, καθώς και την ενδιάμεση δικτυωτή ζώνη. Στο στάδιο 2, τα σωματίδια και οι νευρίτες Lewy επεκτείνονται πέραν του προμήκη στο δικτυωτό σχηματισμό, τους ραχιαίους πυρήνες της ραφής και τον υπομέλανα τόπο.<sup>184</sup>

Στο 3<sup>ο</sup> στάδιο, αρχίζει η προσβολή των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μούρας της SN, μαζί με το σκελαιογεφυρικό πυρήνα (pedunculorontine nucleus), αλλά και τους πυρήνες της βάσης του πρόσθιου εγκεφάλου, όπως ο βασικός πυρήνας του Meynert, ενώ μικρού βαθμού εμπλοκή εμφανίζει ο φυματομαστικός (tuberomammillary) πυρήνας. Περιοχές του φλοιού, στις οποίες προβάλλει ο πρόσθιος οσφρητικός πυρήνας, αρχίζουν να εμφανίζουν κάποια συμμετοχή, όπως και ο δεύτερος τομέας του Αμμώνιου κέρατος. Πάντως, ο νεοφλοιός εξακολουθεί να παραμένει ανέπαφος. Στο 4<sup>ο</sup> στάδιο της νόσου, οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις της SN είναι και μακροσκοπικά εμφανείς με τη μορφή του αποχρωματισμού, ενώ συμμετέχουν και άλλοι μεσεγκεφαλικοί πυρήνες, όπως ο παραβραχιακός, αλλά και η τελική ταινία, όπως και ορισμένοι πυρήνες του θαλάμου. Επίσης, προσβάλλεται και ο πρόσθιος έσω κροταφικός μεσοφλοιός (transentorhinal cortex).<sup>184</sup>

Το 5<sup>ο</sup> στάδιο σηματοδοτεί τη διασπορά της νόσου στο νεοφλοιό. Το εφαλτήριο αποτελεί ο μεσοφλοιός, από όπου η νόσος αρχικά εξαπλώνεται στο γειτονικό συνειρμικό αισθητικό

φλοιό, αλλά και σε περιοχές της νήσου του Reil, στην πρόσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου, και τον προμετωπιαίο φλοιό. Ακόμα, μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή και των πυραμιδικών νευρώνων. Το στάδιο 6 χαρακτηρίζεται από την προσβολή του νεοφλοιού, σχεδόν στο σύνολό του. Έτσι, χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της νόσου παρατηρούνται στον πρωτοταγή κινητικό και αισθητικό φλοιό, καθώς και στον προκινητικό φλοιό. Σημειωτέο, κάθε επόμενο στάδιο παρουσιάζει περισσότερο έκδηλες τις αλλοιώσεις των προηγούμενων σταδίων.<sup>184</sup>

Όσον αφορά την PDD, η αρχική υπόθεση είναι ότι η έναρξή της σχετίζεται με την εμφάνιση των σωματίων Lewy στο νεοφλοιό. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί μία σταδιακή πτώση στις μέσες τιμές του MMSE από το 3<sup>ο</sup> προς το 6<sup>ο</sup> στάδιο της νόσου.<sup>189</sup> Μάλιστα, δεδομένου ότι η εξάπλωση της DLB στο φλοιό ακολουθεί περίπου το ίδιο πρότυπο με αυτό της PD, έχει διατυπωθεί η θέση ότι δεν υπάρχει σαφής νευροπαθολογική διάκριση μεταξύ της PDD και της DLB.<sup>189</sup> Ωστόσο, η θέση αυτή έχει αμφισβητηθεί. Κατ' άλλους, υπάρχουν κάποιες διαφορές μεταξύ των δύο οντοτήτων. Επί παραδείγματι, στην DLB χωρίς παρκινσονισμό η προσβολή της SN συχνά είναι ελάχιστη, σε αντίθεση με την PD, της οποίας αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό.<sup>190</sup> Ακόμα, μια σειρά ασθενών ανάδειξε σημαντική προσβολή του ραβδωτού σώματος στην περίπτωση της PD, σε αντίθεση με τη DLB.<sup>183</sup> Ένα άλλο επιχείρημα σχετίζεται με την εμφάνιση της άνοιας στην πορεία της νόσου, αλλά και τη σχέση της με την ηλικία. Πράγματι, σε αρκετούς ασθενείς, η νοητική έκπτωση εμφανίζεται σχετικά νωρίς στην πορεία της νόσου, όπου ακόμα η παρουσία των σωματίων Lewy στο φλοιό δεν είναι έντονη. Αντίθετα, αυτές οι περιπτώσεις φαίνεται να σχετίζονται με άλλες παθολογίες που συχνά αυξάνονται με την ηλικία, με συχνότερη μεταξύ αυτών τη σχετιζόμενη με AD παθολογία (Ταν πρωτεΐνη ή/και β-αμυλοειδές).<sup>182,183</sup> Από την άλλη, η παρουσία της παθολογικής SNCA στο μεταιχμιακό σύστημα και στο νεοφλοιό εξακολουθεί να αποτελεί τον ισχυρότερα σχετιζόμενο παράγοντα με την εμφάνιση άνοιας στην PD.<sup>183</sup>

### **Κλινική εικόνα της άνοιας στη νόσο του Parkinson**

Η κλινική εικόνα της PDD περιλαμβάνει, αναπόφευκτα, στοιχεία της PD. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κλασική τριάδα συμπτωμάτων της νόσου είναι η βραδυκινησία (πυρηνικό σύστημα, χωρίς την παρουσία του οποίου δεν υφίσταται η διάγνωση), σε συνδυασμό με δυσκαμψία ή/και τρόμο ηρεμίας. Χαρακτηριστικά, οι κινητικές διαταραχές της νόσου εμφανίζουν κάποιου βαθμού υπεροχή του ενός ημιμορίου του σώματος, ενώ η αμφοτερόπλευρη, συμμετρική προσβολή πρέπει να θέσει σοβαρές αμφιβολίες για τη διάγνωση.<sup>42</sup> Ακόμα, όσο η νόσος προχωρά, είναι αναμενόμενη η εμφάνιση κινητικών

διακυμάνσεων στο πλαίσιο της χρόνιας χορήγησης αντιπαρκινσονικής αγωγής, μεταξύ αυτών το φαινόμενο “ON-OFF” και οι σχετιζόμενες με τη levodopa δυσκινησίες.<sup>163</sup>

Ωστόσο, η νόσος μπορεί να σχετίζεται και με μια πληθώρα μη κινητικών συμπτωμάτων (non-motor symptoms – NMS). Μάλιστα, κάποια από αυτά μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και δεκαετίες πριν την έλευση των τυπικών κινητικών συμπτωμάτων της νόσου, τα οποία πιθανώς σχετίζονται με την προσβολή δομών εκτός της SN.<sup>163,182</sup> Μεταξύ αυτών, συγκαταλέγονται οι διαταραχές του αυτονόμου, όπως η ορθοστατική υπόταση, η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, ο έμετος, η σιελόρροια, η ακράτεια ούρων, η έπειξη προς ούρηση, η στυτική δυσλειτουργία και η αυξημένη εφίδρωση. Συχνές είναι και οι διαταραχές ύπνου, με συχνότερη όλων την RBD, αλλά και το RLS, την αϋπνία, τα ζωντανά όνειρα, την υπερβολική ημερήσια υπνηλία και τις περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων, αβουλία, ανηδονία, αλλά και ψευδαισθήσεις (συνήθως οπτικές) ή/και ψύχωση μπορεί να συμβούν. Τέλος, η υποσμμία είναι αρκετά συχνή, ιδίως ως πρώιμο σύμπτωμα της νόσου.<sup>163</sup>

Όσον αφορά τα γνωσιακά ελλείμματα της PPD, αυτά θεωρούνταν, αρχικά, αρκετά διακριτά από τα αντίστοιχα της AD. Έτσι, θεωρούνταν πως επρόκειτο για μια μη αμνησιακού τύπου διαταραχή, με μικρότερου βαθμού προσβολή της μνήμης και του λόγου και μεγαλύτερη συμμετοχή των εκτελεστικών λειτουργιών και της προσοχής.<sup>191</sup> Ωστόσο, τα νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η PDD μπορεί να επηρεάσει τους περισσότερους τομείς της νόησης. Έτσι, οι οπτικοχωρικές ικανότητες, η μνήμη και η γλώσσα μπορούν να είναι, επίσης, προσβεβλημένες.<sup>9</sup>

Οι εκτελεστικές δυσλειτουργίες είναι, πιθανότατα, τα αποτέλεσμα της προσβολής των μεταποραβδωτών συνδέσεων και εκδηλώνονται ως βραδυφρένεια και ελλιπής ικανότητα για σχεδιασμό, πολυέργεια, καθώς και αλλαγή της προσοχής από μια εργασία σε μια άλλη.<sup>9,167</sup>

Οι οπτικοχωρικές ικανότητες, όπως και η μνήμη και η γλώσσα, συχνά μπορεί να είναι επηρεασμένες στο πλαίσιο των εκτελεστικών λειτουργιών. Δηλαδή, μπορεί οι πτωχές επιδόσεις στα τεστ των οπτικοχωρικών ικανοτήτων να είναι αποτέλεσμα λανθασμένης οργάνωσης και σχεδίασης της απάντησης, στο πλαίσιο της εκτελεστικής δυσλειτουργίας της νόσου.<sup>167</sup> Μάλιστα, η παρουσία τους υποδηλώνει τη συμμετοχή του φλοιού στη νόσο, είτε ως παθολογία Lewy είτε ως AD.<sup>167</sup> Ομοίως, η μνήμη μπορεί να είναι επηρεασμένη, αλλά, συνήθως, η προσβολή αυτή σχετίζεται με τη δυσκολία στην ελεύθερη ανάκληση μιας πληροφορίας, ιδίως πρόσφατης, η οποία χαρακτηριστικά βελτιώνεται, όταν η πληροφορία υπαινιχθεί.<sup>9</sup> Επίσης, συχνή είναι και η δυσχέρεια στην εκμάθηση νέων πληροφοριών. Αντίθετα, η αναγνώριση είναι καλύτερα διατηρημένη από την ανάκληση.<sup>9</sup> Τέλος, οι γλωσσικές ικανότητες, αν και, συνήθως, είναι καλά διατηρημένες στη νόσο, μπορεί να

επηρεαστούν, κυρίως με τη μορφή της δυσκολίας στην ανεύρεση λέξεων και της κατανόησης σύνθετων προτάσεων. <sup>9</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαταραχή της σημασιολογικής λεκτικής ροής στην PD-MCI μπορεί να αποτελεί ένα πρώτο στοιχείο μετάπτωσης σε PDD. <sup>192</sup>

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των LBD είναι οι νοητικές διακυμάνσεις. Αν και θεωρούνται πιο τυπικές για τη DLB, παρουσιάζονται και στην PDD, είτε με την ταυτόχρονη διακύμανση άλλων NMS είτε ξεχωριστά. <sup>168</sup> Αυτές θα αναλυθούν περαιτέρω στην ενότητα για τη DLB. Ένα ακόμα κοινό στοιχείο των δύο νόσων είναι και τα ψυχιατρικά συμπτώματα. Έτσι, η PDD συχνά σχετίζεται με απάθεια, άγχος, διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων και κατάθλιψη. <sup>9,167</sup> Ακόμα, είναι συχνές και βαρύτερες ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως οι παρανοειδής παραληρητική διαταραχή, αλλά και οι ψευδαισθήσεις. Οι τελευταίες, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι κατά κανόνα οπτικές και συνήθως, συνίστανται από σύνθετες, καλοσχηματισμένες μορφές ανθρώπων, ζώων ή αντικειμένων. <sup>9</sup> Παρόλα αυτά, οποιοσδήποτε αισθητηριακός τομέας μπορεί να συσχετιστεί με ψευδαισθήσεις στην PD (οσφρητικές, γευστικές, ακουστικές, απτικές), οι οποίες μπορεί να είναι και πιο απλές στη μορφή, ακόμα και φευγαλέες αδρές μορφές στην περιφερική όραση του ασθενούς. Η αίσθηση ότι κάποιος βρίσκεται μαζί με τον ασθενή είναι, επίσης, αρκετά συχνή. Ακόμα, οι παραισθήσεις, συνήθως οπτικές, αν και λιγότερο συχνές, μπορεί να συμβούν. <sup>9</sup> Τέλος, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία είναι εντονότερη στην PDD σε σχέση με την PD. <sup>167</sup>

Τουλάχιστον δύο τομείς της νόησης πρέπει να είναι σημαντικά επηρεασμένοι σε έδαφος μιας ήδη διαγνωσμένης PD για να τεθεί η διάγνωση της PDD. Από τη στιγμή της διάγνωσης της PDD, η πορεία της νόσου είναι σχετικά πιο σύντομη από την αντίστοιχη της AD, διαρκώντας περίπου 5 με 7 έτη. <sup>167</sup>

### **Διάγνωση της άνοιας στη νόσο του Parkinson**

Η διάγνωση της PD παραμένει κλινική. <sup>42</sup> Πράγματι, η μόνη αναγνωρισμένη χρήση παρακλινικών ελέγχων είναι προς αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. <sup>167</sup> Χαρακτηριστικά, το σπινθηρογράφημα του προσυναπτικού μεταφορέα της ντοπαμίνης (dopamine transporter scan– DAT), από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική προσέγγιση της PD, <sup>193</sup> παρατίθεται μόνο στα κριτήρια αποκλεισμού της νόσου, όταν είναι φυσιολογικό. <sup>42</sup> Αντίστοιχα, η απενεύρωση του συμπαθητικού συστήματος του καρδιακού μυός, όπως απεικονίζεται στο σπινθηρογράφημα με I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) αποτελεί, απλώς, ένα υποστηρικτικό στοιχείο για τη νόσο. <sup>42</sup> Πολυάριθμες είναι οι κλίμακες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως επικουρικά εργαλεία στην αξιολόγηση της PD, με την πιο ευρέως διαδεδομένη να είναι η Movement Disorder



Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).

<sup>194</sup> Η εν λόγω κλίμακα αξιολογεί ένα ευρύ φάσμα κινητικών και μη συμπτωμάτων της νόσου.

Όσον αφορά την PDD, όπως και στην AD, ένας βασικός παρακλινικός έλεγχος (TSH, B12, MRI εγκεφάλου, ΗΕΓ κ.α.) συντελεί στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. <sup>167</sup>

Ο νευρογνωσικός έλεγχος αποτελεί, όπως και στην AD, ένα πολύτιμο βοήθ στην αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση των νευρογνωσικών ελλειμμάτων. Για την PD-MCI, συνιστάται η χρήση τουλάχιστον δύο τεστ για κάθε ένα από τους πέντε τομείς της νόησης (εκτελεστικές λειτουργίες, προσοχή/μνήμη εργασίας, μνήμη, γλώσσα, οπτικοχωρικές λειτουργίες). <sup>167</sup> Εκτός του πλέον διαδεδομένου MoCA, άλλες σταθμισμένες μπαταρίες για την PD είναι οι Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale (PD-CRS), Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA), Scales for Outcomes of Parkinson Disease–Cognition (SCOPA-COG), Mattis Dementia Rating Scale–2 (DRS-2), και Parkinson Disease–Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS). <sup>168</sup> Άλλες συστοιχίες που έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της νοητικής κατάστασης στην PD είναι οι MMSE, Αναθεωρημένη Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke (Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised – ACE-R), TMT, RAVLT και BNT. <sup>195</sup> Ακόμα, για τον έλεγχο της συχνά συνυπάρχουσας κατάθλιψης έχουν χρησιμοποιηθεί η Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης (Geriatric Depression Scale – GDS), καθώς και οι Beck Depression Inventory και Hamilton Depression Rating Scale.<sup>167</sup>

Η MRI εγκεφάλου μπορεί να είναι ακόμα και φυσιολογική στην PDD, με τη σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού να αποτελεί ένα χρήσιμο στοιχείο στη διάκριση από την AD. <sup>167</sup> Ογκομετρικές αλλαγές έχουν παρατηρηθεί στο μετωπιαίο λοβό, το φλοιό της νήσου, αλλά και την παρεγκεφαλίδα. <sup>196</sup> Ακόμα, οι τεχνικές της μαγνητικής φασματοσκοπίας (magnetic resonance spectroscopy – MRS) δείχνουν ότι αλλαγές που αφορούν την οπίσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου μπορούν να διακρίνουν την PD-MCI από την AD-MCI, ενώ αποτελούν και ένα πρόδρομο δείκτη της εξέλιξης της PD-MCI σε PDD. <sup>197</sup> Αντίστοιχα, το FDG-PET αναδεικνύει μια εικόνα χαμηλού μεταβολισμού στις οπίσθιες δομές του φλοιού, εύρημα το οποίο είναι αρκετά τυπικό για τις LBD, σε βαθμό που η απουσία του πρέπει να θέσει το ενδεχόμενο ύπαρξης κάποιου άλλου ND ή ακόμα και την απουσία μιας εν γένει νευροεκφυλιστικής διεργασίας (ψευδοάνοια). <sup>25</sup> Επίσης, υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν μια ασθενή συσχέτιση μεταξύ ορισμένων παθολογικών παραμέτρων του DAT και την εξέλιξη της PD σε PDD. <sup>198</sup> Όσον αφορά το ENY, φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της SNCA στην AD σε σχέση με την PD μπορούν να διαχωρίσουν με μεγάλη ακρίβεια τις δύο νόσους. <sup>199</sup> Τέλος, η συνδυασμένη σύγκριση των Nfl, t-Tau, p-Tau, Aβ42, Aβ40 και Aβ42/Aβ40 στον ορό φαίνεται ότι μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια την PD από τους υγιείς, αλλά και από ασθενείς με άτυπο παρκινσονισμό. <sup>200</sup>

Ωστόσο, η επίσημη εφαρμογή των ανωτέρω βιοδεικτών εκκρεμεί, ενώ τα ζητήματα στάθμισης και κόστους-αποτελεσματικότητας είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα της AD.<sup>201,202</sup> Επίσης, πρέπει να τονισθεί ξανά ότι συνυπάρχουσα παθολογία είναι αρκετά συχνή στις LBD, με προεξάρχουσα την AD, χωρίς να είναι σπάνιο το φαινόμενο να συνυπάρχουν ακόμα και τρεις παθολογίες στον ίδιο ασθενή.<sup>203</sup> Κατά συνέπεια, η παρουσία ευρημάτων μη τυπικών για PDD σε κάποιο από αυτούς τους ελέγχους είναι μάλλον δηλωτική μιας συνυπάρχουσας παθολογίας, παρά θέτει σε αμφισβήτηση την εν γένει διάγνωση της PDD.<sup>9</sup>

### **Θεραπεία της άνοιας στη νόσο του Parkinson**

Το ιδιαίτερο γνώρισμα της PDD σε σχέση με τα υπόλοιπα ND και, ιδίως, τη DLB, είναι ότι οι ασθενείς έρχονται από ένα διαγνωσμένο νόσημα (PD) μετά από, συνήθως, μακρά πορεία. Επομένως, έχουν ήδη εκτεθεί σε πληθώρα θεραπευτικών παρεμβάσεων, μεταξύ αυτών και παρεμβατικών, όπως η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση. Ακόμα, παρουσιάζουν βαρύτερα κινητικά συμπτώματα, αλλά και περισσότερες κινητικές διακυμάνσεις.<sup>9</sup>

Η αρχική επιλογή της αντιπαρκινσονικής αγωγής στην PD δε φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα μετάπτωσης σε PDD. Πράγματι, τα ποσοστά εμφάνισης άνοιας δε διαφέρουν ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με PD που αντιμετωπίστηκαν με levodopa, αγωνιστές ντοπαμίνης ή αναστολείς μονοαμινοξειδάσης-B. Από την άλλη, λόγω της επίπτωσής τους στη νόσηση, οι αντιχολινεργικοί παράγοντες σχετίζονται σημαντικά με τη γνωσιακή έκπτωση στην PD.<sup>167</sup>

Μόνο μία προ 20ετίας μελέτη με AChEI έδειξε αποτελεσματικότητα στην PDD και αφορούσε τη ριβαστιγμίνη, αν και οι ασθενείς εμφάνισαν αρκετές παρενέργειες.<sup>204</sup> Αντίθετα, μία μελέτη για τη δονεπεζίλη δεν ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα, κάτι που πιθανότατα οφειλόταν στην παρουσία έκτροπων τιμών (outliers). Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόιμη έναρξη δονεπεζίλης σε ασθενείς με PD χωρίς άνοια που είναι φορείς του ε4 αλληλίου του APOE έδειξε να καθυστερεί τη γνωσιακή έκπτωση.<sup>205</sup> Επιπρόσθετα, δύο μελέτες για τη μεμαντίνη ανάδειξαν εν μέρει ευεργετικά αποτελέσματα.<sup>167</sup>

Όσον αφορά τις μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, φαίνεται ότι η φυσική και πνευματική άσκηση μπορούν να συνδράμουν στη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών στην PD, τουλάχιστον βραχυχρόνια.<sup>206,207</sup> Η τροποποίηση παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο, όπως οι καρδιαγγειακοί και η ορθοστατική υπόταση μπορεί να έχει, επίσης, αποτέλεσμα.<sup>167</sup>

Ακόμα, νεότερες θεραπείες παρουσιάζουν κάποια πρώιμα ενθαρρυντικά βήματα, όσον αφορά τη βελτίωση της νοητικής λειτουργίας ασθενών με PD, όπως οι blarcamesine, neflamapimod και IRL752.<sup>167</sup>

Η κατάθλιψη παρατηρείται σε υψηλά ποσοστά στην PD, τα οποία στα τελικά στάδια της νόσου, δηλαδή εκεί που απαντάται συχνότερα και η άνοια, φτάνουν έως και 60%.<sup>208</sup> Η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως τα SSRIs και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors - SNRI).<sup>168</sup> Ακόμα, τα τελευταία χρόνια διαδίδεται η χρήση μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων, όπως της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (cognitive-behavioral treatment – CBT) και της αερόβιας άσκησης.<sup>168</sup>

Τα ψυχωτικά συμπτώματα, όπως οι ψευδαισθήσεις και η παραληρητικές ιδέες, μπορούν αρχικά να αντιμετωπιστούν με την κατά το δυνατόν μείωση της αντιπαρκινσονικής αγωγής, την ελαχιστοποίηση της αντιχολινεργικής αγωγής και τον αποκλεισμό του οργανικού ψυχοσυνδρόμου. Ακόμα, οι AChEI χρησιμοποιούνται συχνά για τα ψυχωτικά συμπτώματα, με αμφιλεγόμενα, όμως, αποτελέσματα.<sup>209</sup> Η χρήση των κλασικών αντιψυχωτικών αποφεύγεται, λόγω της πιθανότητας σοβαρής επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων, ενώ υπάρχει και προειδοποίηση από τον FDA για αυξημένη θνητότητα σε χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής σε ασθενείς με άνοια και ψύχωση.<sup>168</sup> Από τα άτυπα αντιψυχωτικά, η κλοζαπίνη είναι η καλύτερα μελετημένη για την ψύχωση στην PD, ωστόσο η ανάγκη για τακτικές αιμοληψίες (λόγω της πιθανότητας ακοκκιοκυτταραιμίας) περιορίζει τη χρήση της.<sup>210</sup> Έτσι, το άτυπο αντιψυχωτικό κουετιαπίνη παραμένει το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο.<sup>168</sup> Πάντως, το πλέον υποσχόμενο φάρμακο της κατηγορίας είναι η πιμαβανσερίνη, η οποία έλαβε πρόσφατα επίσημη έγκριση από τον FDA για την ψύχωση στην PD.<sup>168,211</sup>

### **Επιδημιολογία της άνοιας με σωματίδια του Lewy**

Η επίπτωση της DLB στις νέες διαγνώσεις άνοιας είναι περίπου 3,8%, με τον επιπολασμό της να ξεκινά από 4,2% στην κοινότητα και να φτάνει στο 7,5% στη δευτεροβάθμια περίθαλψη.<sup>212</sup> Ωστόσο, πιθανολογείται ότι περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων διαλάθει της διάγνωσης, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών διαγιγνώσκονται εσφαλμένα ως AD.<sup>10</sup> Άλλωστε, έως και στο 80% των περιπτώσεων DLB συνυπάρχει κάποιου βαθμού παθολογία AD,<sup>180</sup> ενώ, το αντίστοιχο ποσοστό στην PDD είναι, σαφώς, μικρότερο, περίπου 30%.<sup>213</sup> Επίσης, η παθολογία LBD είναι αρκετά συχνό εύρημα στη σχετιζόμενη με τη γήρανση άνοια.<sup>168</sup>

Ως αποτέλεσμα όλων αυτών, η DLB θεωρείται η δεύτερη συχνότερη άνοια νευροεκφυλιστικής αρχής, με το 30% των περιπτώσεων να αποδίδεται σε αυτή.<sup>214</sup> Πράγματι, φαίνεται ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνει εντυπωσιακά με την ηλικία, από 3,5/100.000 πληθυσμού στα άτομα κάτω των 65 ετών σε >30/100.000 πληθυσμού σε άνω των 65.<sup>215</sup> Το ανδρικό φύλο φαίνεται ότι προσβάλλεται συχνότερα από τη νόσο, ωστόσο δεν είναι σαφές αν

αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του γυναικείου φύλου ή αποτελεί αντίκτυπο μιας προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων. <sup>168</sup> Πάντως, φαίνεται ότι η ωοθηκεκτομή πριν την ηλικία των 45 ετών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης DLB. <sup>216</sup> Ακόμα, όπως και στην PDD, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στους φορείς της μετάλλαξης του GBA, <sup>217</sup> αλλά και στα άτομα με RBD. <sup>216</sup>

Όσον αφορά τη φυσική πορεία της νόσου, όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ασθενείς με DLB έχουν, συνήθως, μικρότερης βαρύτητας κινητική συμπτωματολογία, συγκριτικά με τους ασθενείς με PDD. Μάλιστα, φαίνεται ότι ο παρκινσονισμός κάνει την εμφάνισή του περίπου 2 χρόνια μετά την εγκατάσταση της άνοιας. <sup>218</sup> Πιθανώς, η βραδύτερη έλευση της κινητικής σημειολογίας σε συνδυασμό με την αλληλεπικάλυψη με AD παθολογία συντελεί στην άνω της διετίας καθυστέρηση της διάγνωσης για άνω του 30% των ασθενών. Παρόμοιο είναι και το ποσοστό των ασθενών που επισκέπτονται τέσσερις και πλέον ιατρούς, μέχρι να τεθεί η διάγνωση της νόσου. <sup>219</sup> Πάντως, ενώ τα κινητικά συμπτώματα είναι ηπιότερα σε σύγκριση με την PDD, η απόκριση στην αντιπαρκινσονική αγωγή είναι, σαφώς, πτωχότερη. <sup>9</sup> Έτσι, η μέση επιβίωση είναι σημαντικά μικρότερη της PDD, περί τα 3,72 έτη από τη στιγμή της διάγνωσης. <sup>220</sup>

### **Παθολογοανατομία της άνοιας με σωματίδια του Lewy**

Όπως τονίσθηκε και προηγουμένως, η PD, η PDD και η DLB μοιράζονται το ίδιο παθολογοανατομικό ορόσημο, δηλαδή τα σωματίδια και τους νευρίτες του Lewy. Από την άλλη, το σχετικά ανέπαφο μελαινοραβδωτό σύστημα, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, καθώς και η συχνότερη αλληλεπικάλυψη με παθολογία AD, φαίνεται ότι μπορούν να διακρίνουν τη DLB από την PDD. <sup>167</sup> Ωστόσο, κατ' άλλους οι διαφορές αυτές είναι επουσιώδεις, αφού, στην πράξη, κανένα χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό υπόστρωμα δε μπορεί να διακρίνει τις δύο κλινικές οντότητες με ακρίβεια. <sup>220</sup>

Η εκτεταμένη αλληλεπικάλυψη με την AD είχε ως αντίκτυπο τα πλέον πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου να συσχετίσουν τα παθολογοανατομικά ευρήματα με την κλινική εικόνα, με τα συμβατά κλινικά ευρήματα να ενισχύουν την πιθανότητα τα παθολογοανατομικά ευρήματα που είναι συμβατά με LDB να είναι σημαντικά και αξιολογήσιμα στην τελική διάγνωση. Παράλληλα, χρησιμοποιούν ως εφαλτήριο τη σταδιοποίηση της AD παθολογίας κατά NIA-AA. <sup>150</sup> Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα διάφορα επίπεδα διαγνωστικής βεβαιότητας.

Η πρακτική ερμηνεία αυτού του μοντέλου είναι ότι όσο πιο προχωρημένη είναι η AD παθολογία τόσο μειώνεται η πιθανότητα η παθολογία Lewy να αντιστοιχεί σε ένα κλινικό

σύνδρομο τυπικό για DLB. Επίσης, όσο περισσότερο η παθολογία Lewy κυριαρχεί στο νεοφλοιό, τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες αυτή να αντιστοιχεί σε κλινικό σύνδρομο DLB. Αντίθετα, αν η Lewy παθολογία σχετίζεται περισσότερο με υποφλοιώδεις δομές, η πιθανότητα αυτή μειώνεται.<sup>151</sup>

<b>Πίνακας 1.</b> Εκτίμηση της πιθανότητας τα παθολογικά ευρήματα να σχετίζονται με ένα τυπικό σύνδρομο DLB. <sup>151</sup>			
<b>Παθολογία AD</b>	<b>NIA-AA καθόλου ή χαμηλή (στάδια Braak 0-II)</b>	<b>NIA-AA ενδιάμεση (στάδια Braak III-IV)</b>	<b>NIA-AA υψηλή (στάδια Braak V-VI)</b>
<b>Παθολογία Lewy</b>			
Νεοφλοιός	Υψηλή	Υψηλή	Ενδιάμεση
Μετ αιχμιακό σύστημα (μεταβατικό στάδιο)	Υψηλή	Ενδιάμεση	Χαμηλή
Στέλεχος (κυρίως)	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή
Αμυγδαλή (κυρίως)	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή
Οσφρητικός βολβός (αποκλειστικά)	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή

Επιπρόσθετα, το μοντέλο αυτό επέλεξε να συμπεριλάβει και περιοχές που είχαν παραλειφθεί από τα προηγούμενα κριτήρια, δηλαδή την αμυγδαλή και τον οσφρητικό βολβό.<sup>221,222</sup> Παρότι η πιθανότητα η Lewy παθολογία σε αυτές τις περιοχές να σχετίζεται με ένα αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο είναι χαμηλή, εντούτοις συμπεριλήφθηκαν με το σκεπτικό να συνδράμουν στην ανίχνευση πρόδρομων σταδίων της νόσου.<sup>151</sup> Τέλος, τα κριτήρια αυτά αξιολογούν και το βαθμό προσβολής της SN (καθόλου, ήπιος, ενδιάμεσος, σοβαρός), ώστε να συνυπολογιστεί και η πιθανότητα η νόσος να σχετίζεται ή όχι με παρκινσονισμό.<sup>190</sup>

Ανάλογα με το βαθμό προσβολής του νεοφλοιού, του μετ αιχμιακού συστήματος και της SN, η νόσος ταξινομείται σε τρεις αντίστοιχους υπότυπους. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν άλλες χαρακτηριστικά παθολογοανατομικά στοιχεία της νόσου, όπως οι σπογγώδεις αλλοιώσεις που αφορούν τον ενδορρινικό φλοιό και άλλες δομές του κροταφικού λοβού. Επίσης, οι νευρίτες του Lewy εντοπίζονται κατά κόρον στην περιοχή CA2 του ιπποκάμπου, ενώ, όταν τα σωμάτια Lewy εντοπίζονται σε υποφλοιώδεις δομές αυτές, συχνά περιβάλλονται από μια άλω αιματοξυλίνης-ηωσίνης στο ιστολογικό παρασκεύασμα.<sup>78</sup>

Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι τα σωμάτια φωσφοριωμένης SNCA είναι ιδιαίτερο γνώρισμα και άλλων παθολογικών καταστάσεων, εκτός της PDD και της DLB, όπως είναι η MSA και νευροεκφύλιση που σχετίζεται με την κινάση του παντοθενικού οξέος (pantothenate kinase-associated neurodegeneration – PKAN).<sup>223</sup> Όλες αυτές οι παθήσεις τίθενται υπό την ομπρέλα του όρου συνουκλείνοπάθειες.<sup>78</sup>

### **Κλινική εικόνα της άνοιας με σωμάτια του Lewy**

Πυρηνικό σύμπτωμα της νόσου είναι, ασφαλώς, η άνοια. Αυτή μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τομέα της νόησης. Συνήθως, όμως, όπως και στην PD, αρχικά είναι ιδιαίτερα επηρεασμένες η προσοχή, οι εκτελεστικές ικανότητες και η οπτικοχωρική αντίληψη. Από την άλλη, διαταραχές μνήμης, συνήθως, εμφανίζονται στην πορεία της νόσου.<sup>9</sup>

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της γνωσιακής έκπτωσης στη DLB είναι οι διακυμάνσεις της νόησης, της προσοχής ή της εγρήγορσης. Αυτές μπορεί να αφορούν σε επεισόδια με σταδιακή έλευση και αποδρομή, όπου μπορούν να παρατηρηθούν καθήλωση βλέμματος, αποδιοργανωμένος λόγος, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, σύγχυση, μειωμένη απαντητικότητα, αλλαγή της συμπεριφοράς ή ακόμα και κλινική εικόνα τυπική για ντελίριο.<sup>151</sup> Η διάρκεια των επεισοδίων μπορεί να είναι σύντομη ή παρατεταμένη και να διαρκέσει έως και μερικές μέρες. Επομένως, δεν είναι σπάνιο τα επεισόδια αυτά να εκληφθούν ως επιληπτικές κρίσεις ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>168</sup> Άλλες φορές οι διακυμάνσεις έχουν τη μορφή υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας ή ληθαργικότητας. Η ανάδειξη των γνωσιακών διακυμάνσεων μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ενώ ακόμα και ο φροντιστής μπορεί να μην είναι πάντα σε θέση να τις καταδείξει.<sup>151</sup> Αυτή ακριβώς η διακύμανση μπορεί να αποτελεί πρόβλημα στην αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο.<sup>168</sup> Πάντως, πρέπει να τονισθεί ότι κάποιου βαθμού διακύμανση μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλης αιτίας άνοιες, ιδίως στην PDD. Ωστόσο, σε αυτές εμφανίζεται, συνήθως, σε όψιμα στάδια, σε αντίθεση με την DLB, όπου είναι κατά κανόνα ένα πρώιμο και κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό.<sup>167,224</sup>

Ακόμα, η DLB μπορεί να έχει στοιχεία διαταραχής της επεισοδιακής μνήμης και του λόγου. Οι διαταραχές του λόγου αφορούν περισσότερο την κατονομασία αντικειμένων κατά την αντιπαράθεσή τους στον ασθενή, ενώ η επεισοδιακή μνήμη συνήθως σχετίζεται με την εκμάθηση μιας λίστας και την άμεση ή/και καθυστερημένη ανάκληση αυτής.<sup>168</sup> Καθότι και οι δύο διαταραχές σχετίζονται, κατά κύριο λόγο, με τη λειτουργία του κροταφικού λοβού, μπορεί να οφείλονται σε συνυπάρχουσα AD παθολογία.<sup>225,226</sup>

Οι επαναλαμβανόμενες οπτικές ψευδαισθήσεις είναι και αυτές ιδιαίτερα συχνές στη νόσο, αφού εμφανίζονται περίπου στο 80% των ασθενών.<sup>151</sup> Αυτές συνήθως είναι οργανωμένες και καλοσχηματισμένες, και συνίστανται σε ανθρώπους, παιδιά, ζώα ή αντικείμενα.<sup>151,168</sup> Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να πρόκειται για φευγαλέες ψευδαισθήσεις, απλούστερες παραισθήσεις, παρειδωλία ή εσφαλμένη αναγνώριση, πχ θέαση ανθρώπων ή αντικειμένων σαν σκιές.<sup>168</sup> Παρόμοια φαινόμενα, όπως το αίσθημα κάποιος παρουσίας μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν.<sup>151</sup> Ο βαθμός στον οποίο οι ψευδαισθήσεις επηρεάζουν τον ασθενή ή/και ο βαθμός στον οποίο αντιλαμβάνεται ότι δεν είναι αληθινές ποικίλλει. Συνήθως, στα αρχικά στάδια της νόσου υπάρχει επίγνωση ότι πρόκειται για ψευδαισθήσεις, αλλά στα προχωρημένα στάδια αυτές μπορεί να προκαλούν μεγάλη δυσφορία, έως και τρόμο στον ασθενή.<sup>168</sup>

Ένα άλλο στοιχείο της νόσου είναι ο παρκινσονισμός, ο οποίος αφορά έως και το 85% των περιπτώσεων.<sup>151</sup> Ωστόσο, η τεκμηρίωσή του είναι πιο ελαστική σε σχέση με την PD, καθώς εδώ αρκεί η παρουσία ενός εκ των τριών συμπτωμάτων (βραδυκινησία, δυσκαμψία ή τρόμος ηρεμίας). Ο λόγος είναι η συχνή απουσία του συνδυασμού της βραδυκινησίας με τη δυσκαμψία ή/και τον τρόμο ηρεμίας, που απαιτείται στην PD.<sup>151</sup>

Η RBD ανάχθηκε σε πυρηνικό σύμπτωμα της DLB, με βάση τα τελευταία κριτήρια.<sup>151</sup> Ο λόγος για την αναγωγή από απλό υποστηρικτικό στοιχείο σε βασικό κριτήριο της νόσου είναι ο υψηλός αριθμός περιπτώσεων παθολογίας DLB σε ασθενείς που εν ζωή εμφάνισαν RBD, σε αντίθεση με εκείνους που δεν εμφάνισαν.<sup>227</sup> Όπως ήδη αναφέρθηκε, η RBD είναι μια παραϋπνία που οφείλεται στην απουσία της φυσιολογικής ατονίας κατά τον ύπνο REM, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κινήσεων και συμπεριφορών κατά τον ύπνο, που αναπαριστούν το περιεχόμενο του ονείρου.<sup>151</sup> Συνήθως, τα όνειρα αφορούν ένα σκηνικό καταδίωξης ή επίθεσης, ενώ συχνά ο/η σύντροφος έχει υποστεί μικροτραυματισμούς από τις κινήσεις των άκρων του ασθενούς.<sup>228</sup> Συχνά εμφανίζεται ακόμα και πολλά χρόνια πριν την έλευση της γνωσιακής έκπτωσης, ενώ στη πορεία της νόσου τείνει να γίνεται λιγότερο έντονο ως φαινόμενο.<sup>151</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές καταστάσεις που ομοιάζουν με την RBD μπορεί να εμφανιστούν στην άνοια, όπως οι συγχυτικές αφυπνίσεις, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο και το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο.<sup>151</sup> Επομένως, είναι σημαντικό η διάγνωση του RBD να γίνει με ακρίβεια και να αποκλειστούν τέτοιες καταστάσεις.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της DLB είναι συχνή εμφάνιση σοβαρής υπερευαισθησίας σε κλασσικά νευροληπτικά (ανταγωνιστές D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων), ακόμα και κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου. Ωστόσο, η (δικαιολογημένα) δραστικά μειούμενη

χρήση τους περιορίσει τη χρήση τους περιορίσει τη διαγνωστική τους χρησιμότητα, με αποτέλεσμα να μην αποτελούν πλέον πυρηνικό, αλλά υποστηρικτικό στοιχείο της νόσου. <sup>151</sup>

Αλλα συχνά κλινικά συμπτώματα της DLB είναι η υποσμμία (που εμφανίζεται πιο πρώιμα στη DLB σε σχέση με την AD), η απώλεια των αντανακλαστικών στάσης και θέσης, με αποτέλεσμα τις συχνές πτώσεις, καθώς και η συγκοπή. <sup>9,151</sup> Η δυσσαυτονομία μπορεί να είναι σοβαρή και περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, την ορθοστατική υπόταση, τη σιελόρροια, τη δυσκοιλιότητα και την ακράτεια ούρων. <sup>9</sup> Τέλος, συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα, όπως άγχος, κατάθλιψη, απάθεια, αλλά και συστηματοποιημένο παραλήρημα μπορεί να εμφανιστούν. <sup>9</sup>

Εκτός της RBD, η DLB μπορεί να εκδηλωθεί πριν την έλευση της άνοιας με πρόδρομες μορφές που μπορεί να περιλαμβάνουν εικόνα MCI, ντελίριο ή άλλη ψυχιατρική συμπτωματολογία. <sup>229</sup> Σημειωτέο, ο μη αμνησιακός υπότυπος του MCI είναι πολύ πιο πιθανό να εξελιχθεί σε DLB σε σχέση με τον αμνησιακό, που, όπως αναφέρθηκε στην αντίστοιχη υποενότητα, εξελίσσεται κατά κανόνα σε AD. <sup>230</sup>

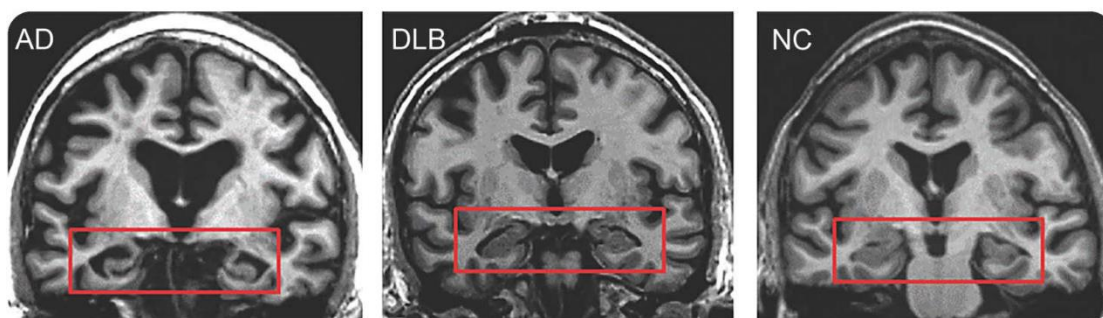
### **Διάγνωση της άνοιας με σωμάτια του Lewy**

Συστοιχίες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη DLB είναι το MMSE και το MoCA (προτιμάται από το MMSE, λόγω λιγότερου έντονου ceiling effect), ενώ για τις οπτικοχωρικές λειτουργίες έχει χρησιμοποιηθεί το ROCFT και για τη λεκτική ροή το BNT. Ακόμα, οι οπτικές ψευδαισθήσεις και τα λοιπά ψυχιατρικά συμπτώματα μπορούν να αξιολογηθούν με το Νευροψυχιατρικό Ερωτηματολόγιο (Neuropsychiatric inventory – NPI). Τέλος, οι γνωσιακές διακυμάνσεις μπορούν να ελεγχθούν με συστοιχίες που εστιάζουν στη DLB, όπως οι Mayo Fluctuations Scale και Dementia Cognitive Fluctuations Scale. <sup>168</sup>

Ο παρακλινικός έλεγχος μπορεί να συμβάλει στην ακριβέστερη διάγνωση της νόσου. Μάλιστα, τα κριτήρια της DLB συνιστούν τη χρήση αρκετών βιοδεικτών ως υποστηρικτικών στοιχείων για τη διάγνωση, σε βαθμό που δε συναντάται στα κριτήρια άλλου εκ των υπό μελέτη νοσημάτων, τουλάχιστον στην παρούσα χρονική στιγμή. <sup>14,42,92,151</sup>

Η MRI εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει διάχυτη φλοιϊκή ατροφία, αυξημένου σήματος βλάβες στη λευκή ουσία των κροταφικών λοβών και σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού. <sup>167</sup> Το τελευταίο εύρημα μπορεί να παράσχει κάποια διακριτική ικανότητα σε σχέση με την AD, με 64% ευαισθησία και 68% ειδικότητα. <sup>231</sup> Από την άλλη, η ατροφία του έσω κροταφικού λοβού στη DLB μπορεί να υποδηλώνει συνυπάρχουσα AD παθολογία, επομένως πιο ταχεία εξέλιξη. <sup>232</sup> Στην Εικόνα 6 αναδεικνύεται η διατήρηση των δομών των έσω κροταφικών λοβών σε ασθενή με DLB, σε σχέση με ασθενή με AD.





**Εικόνα 6.** MRI εγκεφάλου με ατροφία των δομών των έσω κροταφικών λοβών (κόκκινο πλαίσιο) σε ασθενή με AD, σε σχέση με ασθενή με DLB και υγιή μάρτυρα (normal control = NC).<sup>151</sup>

Η χρησιμότητα του DAT είναι καλά τεκμηριωμένη. Πράγματι, φαίνεται ότι μπορεί να διακρίνει τη DLB από την AD με 78% ευαισθησία και 90% ειδικότητα.<sup>233</sup> Από την άλλη, ενώ η μέθοδος είναι χρήσιμη στη διάκριση από νοσήματα όπου ο παρκινσονισμός είναι ασυνήθης, όπως η AD, η διακριτική του ικανότητα μεταξύ παρκινσονικών συνδρόμων (πχ DLB, PDD, MSA και PSP) είναι πτωχή.<sup>9</sup> Επίσης, περιπτώσεις όπου, παρά την ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένη DLB, δε διαπιστώνεται παθολογική απεικόνιση στο DAT, πιθανώς οφείλονται είτε στην εν προκειμένω περιορισμένη προσβολή της μελαινοραβδωτής οδού είτε στην ομοιόμορφη απώλεια ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και όχι στην ουρά του κερκοφόρου, όπως συνηθίζεται στην PD.<sup>151</sup>

Άλλη μία μέθοδος από την πυρηνική ιατρική είναι το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου MIBG. Στην ουσία, πρόκειται για μια μέθοδο ποσοτικοποίησης της μεταγαγγλιακής καρδιακής νεύρωσης, η οποία είναι μειωμένη στη DLB.<sup>151</sup> Η ευαισθησία (77%) και η ειδικότητα (94%) με την οποία μπορεί να διακρίνει ήπιες περιπτώσεις DLB και AD (δηλαδή με σκορ MMSE>21) είναι αρκετά ικανοποιητικές.<sup>234</sup> Ωστόσο, η αξιοπιστία της εξέτασης μπορεί να επηρεαστεί από λήψη φαρμάκων (πχ λαβεταλόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μη συνταγογραφούμενα συμπαθητικομιμητικά), περιφερικές πολυνευροπάθειες, σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια, συννοσηρότητες αρκετά συχνές στους ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>235</sup>

Επίσης, η γενικευμένη χαμηλή αιμάτωση στην υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονιακής εκπομπής (single photon emission computed tomography – SPECT) φαίνεται ότι μπορεί να παράσχει κάποιου βαθμού διακριτική ικανότητα μεταξύ DLB και AD, όπως και ο γενικευμένος χαμηλός μεταβολισμός στο PET.<sup>151</sup> Ακόμα, η χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα του ινιακού λοβού, όπως αυτή αναδεικνύεται στο FDG-PET, πιθανότατα συσχετίζεται με την εντόπιση DLB παθολογίας στον οπτικό φλοιό<sup>236</sup> και μπορεί να διακρίνει τη DLB από την AD με 70% ευαισθησία και 74% ειδικότητα.<sup>237</sup> Ακόμα, το σημείο της νήσου του προσαγωγίου (cingulate island sign) στο FDG-PET αντικατοπτρίζει μια σχετική

διατήρηση του μεταβολισμού της οπίσθιας ή/και της μέσης μοίρας της έλικας του προσαγωγίου είναι ένα εύρημα που μπορεί να διακρίνει την παθολογία DLB από την παθολογία νευροϊνδιακών συμπλεγμάτων, αλλά όχι από τη συσσώρευση αμυλοειδούς.<sup>238</sup> Άλλωστε, η συχνή συνύπαρξη AD παθολογίας περιορίζει τη χρήση του PET αμυλοειδούς, στη διάκριση των δύο νόσων, ώστε ευρήματα ενδεικτικά AD να μη μπορούν να αποκλείσουν την ύπαρξη DLB.<sup>151,168</sup>

Εκτός των απεικονιστικών ελέγχων, χρήσιμες μπορούν να είναι και οι καταγραφές της εγκεφαλικής δραστηριότητας, όπως το ΗΕΓ και η πολυπνογραφία. Το ΗΕΓ μπορεί να αναδείξει μια εικόνα επικρατούς προ-άλφα ρυθμού στις οπίσθιες απαγωγές, στον οποίο μπορεί να παρεμβληθεί άλφα, θήτα ή δέλτα δραστηριότητα σε ένα ψευδοπεριοδικό μοτίβο.<sup>239</sup> Ο συνδυασμός αυτών των ευρημάτων μπορεί να έχει θετική προγνωστική αξία άνω του 90% για τη DLB έναντι της AD.<sup>151</sup> Επιπρόσθετα, φαίνεται να υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ αυτών των ευρημάτων και της βαρύτητας των γνωσιακών διακυμάνσεων στη DLB, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και από το στάδιο της MCI.<sup>151</sup>

Ακόμα, η τεχνική της πολυπνογραφίας μπορεί να αναδείξει την παρουσία RBD. Η παρουσία RBD σε ασθενή με εγκατεστημένη άνοια είναι προβλέπει την ύπαρξη μιας υποκείμενης συνουκλεινοπάθειας με πιθανότητα άνω του 90%.<sup>240</sup> Ωστόσο, πρόκειται για μια τεχνική υψηλού κόστους, που δεν είναι διαθέσιμη, παρά σε ελάχιστα, εξειδικευμένα κέντρα.<sup>241</sup>

Οι βιοδείκτες του ENY φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στη διαφορική διάγνωση της DLB από την AD. Έτσι, οι t-Tau, p-Tau και Ab42/Ab40 μπορούν να διακρίνουν με μεγάλη ακρίβεια τα δύο νοσήματα μεταξύ τους, ακόμα και στα πρόδρομα στάδια.<sup>137</sup> Επιπροσθέτως, τα αυξημένα επίπεδα SNCA στο ENY στην AD (και όχι στη DLB) φαίνεται να ενισχύουν ακόμα περισσότερο τη διάγνωση της DLB.<sup>199</sup> Έτσι, ακόμα και στα πρώιμα στάδια, ο συνδυασμός της σύγκρισης SNCA και Ταυ στο ENY μπορεί να διακρίνει την AD από τη DLB με 97% ευαισθησία και 99% ειδικότητα.<sup>242</sup> Τέλος, η μέθοδος προσδιορισμού σε πραγματικό χρόνο μετατροπής που προκαλείται από ανακίνηση (real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) φαίνεται ότι μπορεί να διακρίνει με πολύ υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία τη DLB από την AD, αλλά η εφαρμογή της στην καθ' ημέρα κλινική πράξη εκκρεμεί.<sup>137</sup>

### **Θεραπεία της νόσου με σωμάτια του Lewy**

Η θεραπεία της νόσου με σωμάτια του Lewy εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση. Το πρώτο βήμα στη φαρμακολογική προσέγγιση οφείλει να είναι ο έλεγχος για λήψη ουσιών μπορούν να επιδεινώσουν τη νοητική λειτουργία του ηλικιωμένων, μεταξύ αυτών οι βενζοδιαζεπίνες, τα αντιχολινεργικά και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.<sup>243</sup> Τα αντιψυχωτικά απαιτούν

ιδιαίτερη προσοχή, λόγω των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αλλαγές της νοητικής κατάστασης, από σύγχυση έως και πλήρη απουσία απόκρισης στα ερεθίσματα, σοβαρό παρκινσονισμό και, γενικότερα, αιφνίδια επιδείνωση).<sup>9</sup>

Υπάρχουν ασθενή στοιχεία που υποδεικνύουν κάποια ευεργετική δράση των AChEI, ιδίως της ριβαστιγμίνης και της donepezιλής στις γνωσιακές διακυμάνσεις ή/και τις οπτικές ψευδαισθήσεις ασθενών με DLB.<sup>9,151,167,168</sup> Επίσης, υπάρχουν στοιχεία ότι η μεμαντίνη μπορεί να βελτιώσει γενικά τη λειτουργικότητα ασθενών με DLB.<sup>167,168</sup> Πάντως, επί του παρόντος, κανένας παράγοντας δεν έχει λάβει έγκριση από τον FDA συγκεκριμένα για τη DLB, ενώ η donepezιλή έχει εγκριθεί επίσημα στην Ιαπωνία.<sup>167</sup> Ακόμα, υπάρχουν στοιχεία για την ευεργετική δράση των AChEI στα συμπεριφορικά συμπτώματα της νόσου, μεταξύ αυτών της ψύχωσης, της απάθειας, της κατάθλιψης και του άγχους.<sup>9</sup> Όπως και στην PDD, μελέτες για τις ουσίες mevidalen και neflamarimod διενεργούνται και στη DLB.<sup>244</sup>

Όσον αφορά τα ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως η ψύχωση και οι οπτικές ψευδαισθήσεις, οι συστάσεις για κλασσικά αντιψυχωτικά, όπως η αλοπεριδόλη κυμαίνονται από την απόλυτη αντένδειξη, έως την τελευταία λύση, μετά την αποτυχία άλλων, ευγενέστερων επιλογών και με την ενημέρωση του ασθενούς και των οικείων του για τις ενδεχόμενες σοβαρές τους παρενέργειες.<sup>9,123</sup> Όπως αναλύθηκε και στην PDD, η κουετιαπίνη και η κλοζαπίνη αποτελούν τις πιο ασφαλείς επιλογές ως προς τις παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό, με την κλοζαπίνη να απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση των σειρών του αίματος.<sup>9,123</sup> Αξίζει να σημειωθεί η προειδοποίηση του FDA για αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια, ενώ υπάρχει και ξεχωριστή προειδοποίηση για όσους έχουν συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.<sup>9</sup> Η πιμαβανσερίνη είναι επίσημα εγκεκριμένη από τον FDA μόνο για την ψύχωση στην PD, αν και, σε μια πρόσφατη μελέτη, αποδείχθηκε αποτελεσματική για τις ψευδαισθήσεις και το παραλήρημα σε οποιαδήποτε αιτία άνοια, μεταξύ αυτών και της DLB.<sup>123</sup> Δυστυχώς, επί του παρόντος, η πιμαβανσερίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι αν οι ψευδαισθήσεις δεν προξενούν, ακόμα, δυσφορία στον ασθενή, δεν είναι σκόπιμο να αντιμετωπιστούν.<sup>9</sup>

Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου αντιμετωπίζονται κατά κανόνα με levodopa, αφού οι άλλες αντιπαρκινσονικές μπορεί να επιδεινώσουν σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με την πρώτη τα γνωσιακά και συμπεριφορικά συμπτώματα της νόσου. Όπως έχει ήδη τονιστεί, η απόκριση είναι σαφώς πτωχότερη σε σχέση με την PD. Ακόμα, η δυσχέρεια βάδισης και οι διαταραχές ισορροπίας είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στη levodopa και αντιμετωπίζονται, συνήθως, με μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις.<sup>9</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η DLB σχετίζεται με μια πληθώρα μη κινητικών συμπτωμάτων. Για τον RBD, πρώτης γραμμής θεραπεία είναι η μελατονίνη, ενώ, αν αυτή δεν είναι αποτελεσματική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή η κλοναζεπάμη.<sup>245</sup> Η ορθοστατική υπόταση, εκτός της απόσυρσης τυχόν υπεύθυνων φαρμάκων (πχ αντιυπερτασικών) και άλλων, μη φαρμακευτικών προσεγγίσεων, μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση μιδοδρίνης, φθοριοϋδροκορτιζόνης ή droxidopa (η τελευταία δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα).<sup>9</sup> Η σιελόρροια μπορεί να αντιμετωπιστεί με γλυκοπυρρολικό, υπογλώσσιο σπρέι βρωμιούχου ιπρατροπίου, υπογλώσσες σταγόνες ατροπίνης και εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης.<sup>246</sup> Για τη δυσκοιλιότητα μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα πάσης φύσεως υπακτικά, αλλά και η αυξημένη πρόσληψη νερού και η αυξημένη σε υπόλειμμα διαίτα.<sup>9</sup>

Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις είναι ένα άλλο σημαντικό μέρος της θεραπείας της DLB. Μια σύσταση αποτελεί η φυσική άσκηση. Η σύσταση αυτή γίνεται με βάση το αποδεδειγμένο όφελος στην PD, αφού τα σχετικά στοιχεία για τη DLB είναι πενιχρά.<sup>247,248</sup> Εξίσου σημαντικές είναι η φυσικοθεραπεία, η κινησιοθεραπεία και η λογοθεραπεία.<sup>9</sup> Ειδικά για τη λογοθεραπεία, αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όχι μόνο ως προς την ομιλία, αλλά και ως προς την κατάποση, αφού ο θάνατος στη DLB σχετίζεται συχνά με το αναπνευστικό.<sup>249</sup> Καλό είναι οι ανωτέρω συνεδρίες να γίνονται μαζί με το φροντιστή, ώστε να διδάσκεται τεχνικές που μπορούν ως ένα βαθμό να αντισταθμίσουν τα ελλείμματα του ασθενούς (πχ βοήθεια στη μετακίνηση και μείωση των πτώσεων).<sup>9</sup> Τέλος, η εύκολη πρόσβαση ασθενή και φροντιστή σε αρμόδιες κοινωνικές υπηρεσίες μπορεί να μειώσει σημαντικά το βάρος του φροντιστή.<sup>9</sup>

### 1.1.4 Το φλοιοβασικό σύνδρομο

Στην παρούσα ενότητα, θα αναφερθούν τα βασικά χαρακτηριστικά του CBS, επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και κλινικά. Επίσης, θα γίνει αναφορά στις τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση τους, καθώς και στις παρεμβάσεις που έχουν δοκιμαστεί για την αντιμετώπισή του.

Η πρώτη περιγραφή του CBS έγινε από τους Lhermitte και συν. το 1925 και αφορούσε έναν 72χρονο ασθενή με απώλεια της λειτουργίας του άνω άκρου, δυσκαμψία, ιδεοκινητική απραξία, απώλεια φλοιϊκής αισθητικότητας, μυϊκά τινάγματα και φαινόμενο του του ξένου μέλους (alien limb phenomenon).<sup>13</sup> Το 1968, οι Rebeiz και συν. περιέγραψαν μια παρόμοια κλινική εικόνα με συνοδό νευροεκφύλιση του μετωποβρεγματικού φλοιού, της μέλαινας ουσίας και του οδοντωτού πυρήνα. Η νόσος τότε ονομάστηκε φλοιοοδοντωτομελαινωτή εκφύλιση με νευρωνική αχρωμασία.<sup>13</sup> Σημειώνεται ότι το CBS είναι η κλινική εικόνα, ενώ η CBD είναι η συχνότερη υποκείμενη παθολογία που αντιστοιχεί σε αυτή, αν και, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα στη συνέχεια, το ποσοστό ύπαρξης άλλων παθολογιών είναι μεγάλο.<sup>13</sup>

#### Επιδημιολογία του φλοιοβασικού συνδρόμου

Το CBS είναι αρκετά σπάνιο σε σχέση με τις άλλες οντότητες που αναλύονται στην παρούσα διατριβή, αφού έχει ετήσια επίπτωση της τάξης του 1/100.000 και επιπολασμό μεταξύ 5-7/100.000. Πάντως, σε εξειδικευμένες κλινικές κινητικών διαταραχών, αφορά περί το 5% των περιπτώσεων παρκινσονισμού.<sup>13</sup> Αρχικά, υπήρχε η εντύπωση ότι ήταν συχνότερο στις γυναίκες,<sup>250</sup> αν και νεότερες μελέτες δεν αναδεικνύουν διαφορές όσον αφορά το φύλο και τη φυλή. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 64 έτη, ενώ η εμφάνιση πριν τα 45 έτη είναι εξαιρετικά σπάνια.<sup>13</sup>

Το CBS θεωρείται μια σποραδική νόσος. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί συσχετίσεις με αρκετά γονίδια, με μεγάλη αλληλεπικάλυψη με την PSP.<sup>13</sup> Έτσι, η ομοζυγωτία για τον απλότυπο H1/H1 του γονιδίου της MAPT, αλλά και άλλες μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο, έχουν βρεθεί τόσο σε σποραδικές μορφές, όσο και σε ολόκληρες οικογένειες.<sup>251</sup> Αντίστοιχες, αλλά σπανιότερες, αναφορές υπάρχουν και για το, γνωστό από την PD, γονίδιο της LRRK2, αλλά και για το γονίδιο της προγκρανουλίνης (GRN), καθώς και για τις παθολογικές επαναλήψεις του C9orf72.<sup>251</sup> Τέλος, μια συσχέτιση φαίνεται ότι υπάρχει και με μια μετάλλαξη στο γονίδιο της βασικής, σχετιζόμενης με τη μυελίνη, πρωτεΐνης των ολιγοδενδροκυττάρων (myelin-associated oligodendrocyte basic protein – MOBP).<sup>252</sup>

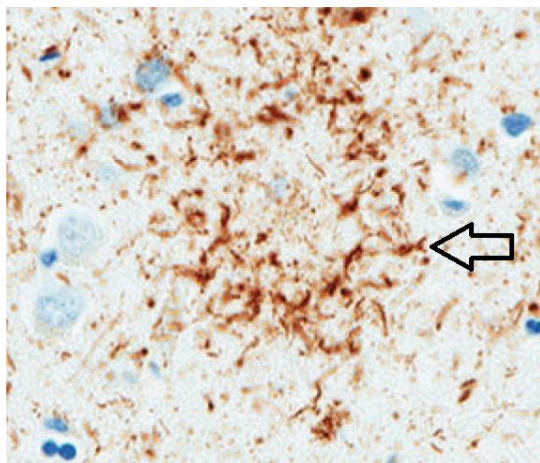
Η μέση επιβίωση των ασθενών με CBS είναι περίπου 7 έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, η διακύμανση είναι μεγάλη, αφού σε παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις CBD, η επιβίωση κυμαινόταν από 2,5 έως και 12,5 έτη. Οι συχνότερες αιτίες θανάτου σχετίζονται με τη μειωμένη κινητικότητα και τη δυσφαγία που προξενείται από τη νόσο, δηλαδή πνευμονία από εισρόφιση και ουροσήψη.<sup>13</sup>

### **Παθολογοανατομία του φλοιοβασικού συνδρόμου**

Όπως και στην PSP, υπεύθυνα για την εκδήλωση της νόσου φαίνεται ότι είναι τα συσσωματώματα παθολογικά αναδιπλωμένης Ταυ πρωτεΐνης.<sup>13</sup> Ο φυσιολογικός ρόλος της πρωτεΐνης Ταυ εντός των κυττάρων είναι η σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, μέσω της σύνδεσής της με την πολυμερισμένη τουμπουλίνη.<sup>253</sup> Η δράση αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία στους νευρώνες, όπου η σταθερότητα των μικροσωληνίσκων είναι αναγκαία προϋπόθεση για τη σταθερότητα των νευραξόνων.<sup>254</sup> Η πρωτεΐνη Ταυ κωδικοποιείται από το γονίδιο της MAPT, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Από το εναλλακτικό μάτισμα του γονιδίου της MAPT προκύπτουν έξι ισομορφές της πρωτεΐνης Ταυ. Η πρωτεΐνη Ταυ φέρει στο μόριό της συγκεκριμένες περιοχές πρόσδεσης με τους μικροσωληνίσκους (Microtubule Binding Domains – MBTD).<sup>255</sup> Αναλόγως με το αν φέρει 3 ή 4 επαναλήψεις (repeats) της περιοχής πρόσδεσης (που εξαρτάται από το αν στο μάτισμα περιλαμβάνεται ή όχι το εξόνιο 10 του γονιδίου), η πρωτεΐνη Ταυ διακρίνεται σε 3R (3 repeats) και 4R (4 repeats). Έτσι, ανάλογα με το αν η πρωτεΐνη που βρίσκεται μέσα στα συσσωματώματα είναι κυρίως 3R ή 4R μορφής, οι ταυοπάθειες διακρίνονται σε 3R, 4R και μεικτές (3R/4R). Κλασικό παράδειγμα 3R ταυοπάθειας είναι η νόσος του Pick. Η πιο συχνή μεικτή ταυοπάθεια είναι η AD. Η CBD ανήκει στην οικογένεια των 4R ταυοπαθειών, μαζί με την PSP, τη νόσο αργυρόφιλων κοκκίων (argyrophilic grain disease - AGN) και τη Globular glial tauopathy (GGT).<sup>255</sup> Μία άλλη διάκριση των Ταυοπαθειών είναι σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς, ανάλογα με το αν η πρωτεΐνη Ταυ είναι το μείζον και κύριο νευροπαθολογικό στοιχείο (όπως συμβαίνει στη CBD) ή αποτελεί επιφανόμενο της συνάθροισης άλλων πρωτεϊνών, όπως του β-αμυλοειδούς στην AD, ή, ακόμα, είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς γεγονότων, όπως των επαναλαμβανόμενων τραυματισμών του εγκεφάλου στη χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια.<sup>255</sup> Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι η στερεοτακτική δομή της αδιάλυτης Ταυ πρωτεΐνης διαφέρει στη CBD, σε σχέση με την PSP.<sup>51</sup>

Στη CBD, τα έγκλειστα της παθολογικής Ταυ εντοπίζονται εντός των νευρώνων, των αστροκυττάρων και των νευρογλοιακών κυττάρων γενικότερα.<sup>256</sup> Ωστόσο, παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται και στην PSP, με τα τρέχοντα παθολογοανατομικά κριτήρια να διακρίνουν τις δύο νόσους με μόνο 90% ειδικότητα.<sup>256</sup> Ακόμα, οι αλλοιώσεις στους νευρώνες

και τα νευρογλοιακά κύτταρα παρατηρούνται, συνήθως, στα προχωρημένα στάδια της νόσου.<sup>13</sup> Τέλος, οι οιδηματώδεις, κενотоπιώδεις νευρώνες των ατροφικών περιοχών του φλοιού, παλαιότερα γνωστοί ως «νευρώνες σαν μπαλόνι» (ballooned neurons) ή, αλλιώς αχρωματικοί (achromatic) νευρώνες, που είχαν περιγραφεί, αρχικά, ως χαρακτηριστικοί για τη νόσο, θεωρούνται, πλέον λιγότερο ειδικόι.<sup>13,51</sup> Αυτοί οι παθολογικοί νευρώνες εντοπίζονται, κυρίως, στο φλοιό και περιέχουν φωσφοριωμένα νευροϊνίδια και, μερικές φορές, πρωτεΐνη Ταυ και ουμπικουΐτινη.<sup>51</sup> Έτσι, πολύτιμες στη διάκριση μεταξύ των δύο νόσων είναι οι αλλαγές που παρατηρούνται συγκεκριμένα στα αστροκύτταρα, δηλαδή, οι αστροκυτταρικές πλάκες στη CBD και τα θυσανωτά αστροκύτταρα στην PSP. Οι αστροκυτταρικές πλάκες είναι αποφυάδες, αποτελούμενες από Ταυ πρωτεΐνη, που περιβάλλουν τα αστροκύτταρα.<sup>13,51</sup> Στην Εικόνα 7 αναδεικνύονται οι χαρακτηριστικές για τη CBD αστροκυτταρικές πλάκες. Χρήσιμες είναι και οι μεταβολές στα ολιγοδενδροκύτταρα για τη διάκριση της CBD από την PSP. Αυτές είναι τα φλοιοβασικά σωματίδια (corticobasal bodies), σφαιροειδή συμπλέγματα εντός των ολιγοδενδροκυττάρων, καθώς και τα σπειροειδή σωματίδια (coiled bodies), ινίδια Ταυ πρωτεΐνης περίξ του πυρήνα τους.<sup>13,51</sup>



**Εικόνα 7.** Αστροκυτταρικές πλάκες (μαύρο βέλος) σε ιστολογικό παρασκεύασμα ασθενούς με CBD.  
257

Το κύριο εύρημα στη CBD είναι η φλοιϊκή ατροφία, που αφορά, συνήθως το μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό, με σχετική διατήρηση των δομών του ινιακού λοβού.<sup>51</sup> Για λόγους που δεν έχουν αποσαφηνιστεί, η ασυμμετρία αυτή είναι, κατά κανόνα, ασύμμετρη.<sup>13</sup> Η προσβολή μπορεί να αφορά, σε μικρότερο βαθμό, και υποφλοιώδεις δομές, όπως η ωχρά σφαίρα, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, ο θάλαμος, ο υποθαλάμιος πυρήνας, ο ερυθρός πυρήνας, η SN, ο υπομέλανας τόπος και ο οδοντωτός πυρήνας.<sup>51</sup>

Η CBD, εκτός του CBS, μπορεί να αποτελεί το παθολογικό υπόστρωμα για πληθώρα άλλων κλινικών συνδρόμων, όπως της PSP, της FTD, της AD και της PD.<sup>257</sup> Αντίστοιχα, μια πληθώρα παθολογιών μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά ως CBS.<sup>51</sup> Δυστυχώς, τα κριτήρια του

CBS δεν αποδείχθηκαν ούτε ευαίσθητα ούτε ειδικά για τη CBD. <sup>258</sup> Έτσι, μόλις το 37-50% των περιπτώσεων CBS οφείλεται σε παθολογία CBD. <sup>13,14</sup> Η παθολογία AD και PSP σχετίζονται με το 25% και το 20% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. <sup>259</sup> Οι υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται σε νόσο του Pick, παθολογία TDP-43, fused-in-sarcoma (FUS), παθολογία Lewy, νόσο των Creutzfeldt-Jakob, κ.α. <sup>13,51,259</sup>

### **Κλινική εικόνα του φλοιοβασικού συνδρόμου**

Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν το φάσμα των κινητικών διαταραχών, ιδίως ο παρκινσονισμός με πτωχή απόκριση στη levodopa, η δυστονία και ο μυόκλονος. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, είναι χαρακτηριστική η ασύμμετρη προσβολή. <sup>14</sup> Τα συχνότερα στοιχεία παρκινσονισμού είναι η δυσκαμψία και η βραδυκινήσια. Ωστόσο, η δυσκαμψία δεν είναι απαραίτητα εξωπυραμιδικού τύπου (δίκηνη μολυβδοσωλήνα, με σημείο οδοντωτού τροχού, κτλ), αλλά μπορεί να έχει τη μορφή δυστονίας ή ακόμα και παρατονίας (gegenhalten). Κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή ένας συνδυασμός αυτών θα εμφανιστεί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, είτε ως από την έναρξη της νόσου είτε στην πορεία της. Εξαιρεση αποτελούν οι περιπτώσεις με προεξάρχουσα γνωσιακή ή συμπεριφορική προσβολή, όπου ο παρκινσονισμός στα αρχικά στάδια συνήθως απουσιάζει. <sup>14,260-262</sup>

Ο τρόμος μπορεί να εμφανιστεί, αν και λιγότερο συχνά. Μπορεί να πρόκειται για τρόπομο θέσης, ενεργείας, ηρεμίας ή αταξινόμητο, αν και ένας τυπικός, ασύμμετρος τρόμος ηρεμίας παραπέμπει, συνήθως, σε PD. <sup>14,263</sup> Οι κινητικές διαταραχές μπορεί, επίσης, να φέρουν την ασαφή περιγραφή της δυσχέρειας βάδισης, αλλά πιο ειδικοί χαρακτήρες, όπως η απώλεια των αντανακλαστικών θέσης, αλλά και οι επακόλουθες πτώσεις, είναι λιγότερο συχνές. <sup>14</sup> Πάντως, η απόκριση στη levodopa είναι, στην καλύτερη περίπτωση, ήπια ή παροδική. Η παρουσία μιας ικανοποιητικής, σταθερής απόκρισης στη levodopa ή ακόμα και η εμφάνιση επαγόμενων από τη levodopa δυσκινησιών είναι φαινόμενα σπάνια πρέπει να θέσουν τη διάγνωση σε αμφισβήτηση. <sup>14,264</sup> Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ η δυστονία άκρου είναι αρκετά συχνή στο CBS, οι περιπτώσεις παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένου CBS με δυστονία είναι λιγότερο συχνές, ενώ ήταν το αρχικό σύμπτωμα μόλις στο 20% των περιπτώσεων. <sup>14,263,265</sup> Τέλος, ο μυόκλονος περιγράφεται σε αρκετά υψηλά ποσοστά σε σειρές ασθενών με CBS, <sup>263-265</sup> αλλά σε σειρές CBD αφορά μόνο το 27% των περιπτώσεων. Συνήθως, αφορά τα άνω άκρα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στο πρόσωπο, ενώ συχνά αποτελεί επιφανινόμιο της δυστονίας. <sup>266</sup> Συνηθέστερες μορφές είναι ο εστιακός μυόκλονος, ο μυόκλονος ενεργείας και ο εκλυόμενος από εξωτερικό ερέθισμα (stimulus-sensitive). <sup>264,266</sup> Ο πολυεστιακός μυόκλονος έχει, επίσης, περιγραφεί. <sup>13</sup> Ωστόσο, πρέπει να Τουλάχιστον όσον



αφορά το CBS, ο μυόκλονος χαρακτηρίζεται πολύ μια πολύ σύντομη περίοδο αδράνειας (latency) και εξαιρετικά γρήγορες συσπάσεις.<sup>13,267</sup>

Οι ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες είναι συχνά επηρεασμένες. Η απραξία αποτελεί ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου.<sup>14</sup> Η συχνότερη μορφή απραξίας είναι η ιδεοκινητική (ideomotor),<sup>264,266,268</sup> ενώ έχει περιγραφεί και η άκρο-κινητική (limb-kinetic) απραξία.<sup>269</sup> Πάντως, η απραξία αφορά, συνήθως, τα άκρα, ενώ λιγότερο συχνή είναι η στοματοφαρυγγική (orobuccal) απραξία.<sup>14</sup> Η απραξία διάνοιξης βλεφάρων έχει, επίσης, περιγραφεί, αν και, στην πραγματικότητα, πρόκειται για ένα σπασμό του προταρσικού μυός, παρά για αληθινή απραξία.<sup>270</sup> Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία βραδυκινησίας, δυσκαμψίας, δυστονίας και άλλων, συχνών για το CBS, φαινομένων, μπορεί να αναγάγει την εκτίμηση ή, έστω, την αναγνώριση, μιας ιδεοκινητικής ή άκρο-κινητικής απραξίας σε πραγματική πρόκληση.

Άλλο ένα χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της νόσου είναι το φαινόμενο του ξένου άκρου (alien limb phenomenon). Το φαινόμενο αυτό μπορεί να περιλαμβάνει σύνθετες, ακούσιες κινήσεις των άκρων, οι οποίες παρεμβάλλονται στις φυσιολογικές, εκούσιες κινήσεις.<sup>266</sup> Αλλού περιγράφεται ως μια αίσθηση του ασθενούς ότι το μέλος του είναι ξένο ή έχει δική του βούληση.<sup>264</sup> Πάντως, το τι πραγματικά αποτελεί μέρος του φαινομένου και τι όχι αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.<sup>271</sup> Μπορεί να είναι επηρεασμένο είτε το άνω είτε το κάτω άκρο. Δεν είναι σπάνιο οι ασθενείς να μην έχουν επίγνωση της κίνησης του μέλους, ενώ όταν τους εφίσταται η προσοχή σε αυτό, να εκδηλώνουν ένα αίσθημα απόρριψης ή ακόμα και αηδίας προς αυτό.<sup>13</sup> Πάντως, ενώ θεωρείται από τα πλέον χαρακτηριστικά γνωρίσματα του CBS, ενδεικτικό προσβολής του βρεγματικού λοβού, παρατηρείται μόλις στο 30% των περιπτώσεων CBD.<sup>13,14</sup>

Οι φλοιϊκές διαταραχές της αισθητικότητας, όπως η διάκριση του δυαδικού ερεθίσματος, η αγραφαισθησία και η στερεοαγνωσία είναι λιγότερο συχνές, όπως και η οπτική αδιαφορία.<sup>13,266,268</sup>

Οι γλωσσικές ικανότητες μπορεί να είναι, επίσης, επηρεασμένες. Έτσι, η αφασία είναι ένα αρκετά συχνό σύμπτωμα της νόσου, αφού αφορά το 40% των ασθενών κατά την αρχική εμφάνιση και το 52% στην πορεία της νόσου.<sup>14</sup> Η αφασία των ασθενών με CBS έχει, συνήθως, τη μορφή της nfPPA,<sup>14</sup> ενώ σε κάποιους ασθενείς μπορεί να εξελιχθεί ακόμα και σε βωβότητα.<sup>262,268</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διαταραχή έχει την κλινική εικόνα της απραξίας του λόγου (apraxia of speech – AOS).<sup>272,273</sup> Ωστόσο, η AOS μπορεί να συνυπάρχει με αφασικά στοιχεία, ενώ το κατά πόσον αποτελεί αληθή διαταραχή του λόγου και της γλώσσας και όχι της ομιλίας αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.<sup>274</sup> Κατά συνέπεια, η ανίχνευσή της στο CBS μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη στην κλινική πράξη.<sup>14</sup>

Γνωσιακή έκπτωση παρατηρείται στο 72% των ασθενών κατά την πορεία της νόσου και στους μισούς και πλέον κατά τη διάγνωση.<sup>14</sup> Αυτή μπορεί να αφορά ένα ευρύ φάσμα νοητικών διαταραχών, αμνησιακών και μη.<sup>14</sup> Έτσι, οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για προβλήματα στην εκμάθηση εργασιών, τη λεκτική κατανόηση και ροή, την αντίληψη, την οργάνωση σχεδίων, αλλά και τη νοητική τους ευελιξία.<sup>275</sup> Σε άλλες περιπτώσεις, η επεισοδιακή μνήμη είναι σχετικά διατηρημένη, ενώ είναι επηρεασμένες οι εκτελεστικές λειτουργίες και η οπτικοχωρική αντίληψη.<sup>268</sup> Είναι αρκετές οι περιπτώσεις όπου η διαταραχή στη μνήμη προεξήρχε σε τέτοιο βαθμό, ώστε η κλινική διάγνωση να ήταν αρχικά αυτή του άτυπου AD.<sup>268</sup> Πάντως, η αναριθμησία είναι σχετικά σπάνια.<sup>268</sup>

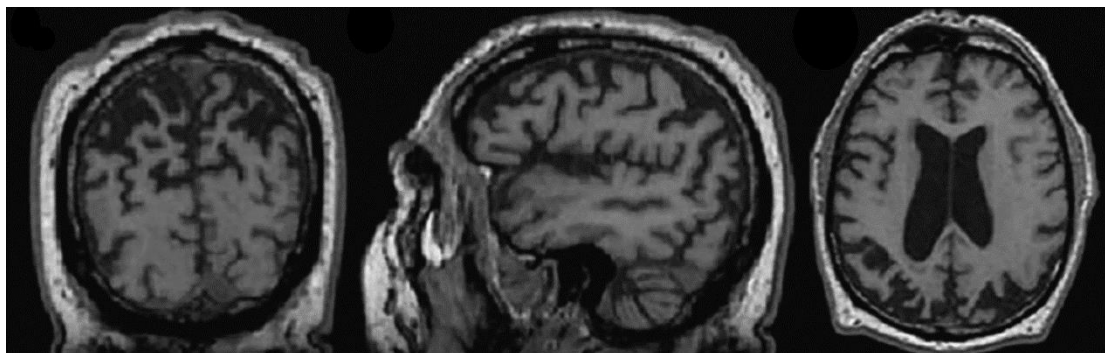
Οι αλλαγές στη συμπεριφορά, είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με εκτελεστική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν στη CBD, ενίοτε στο πλαίσιο μιας εικόνας συμβατής με bvFTD.<sup>264,268</sup> Μπορεί να παρατηρηθούν αλλαγές στη συμπεριφορά, αντικοινωνικότητα, άρση αναστολών, υπερσεξουαλικότητα, ευερεθιστότητα και απάθεια.<sup>262,264,268</sup> Πράγματι, οι αλλαγές στη συμπεριφορά αφορούν το 55% των ασθενών και συχνά υπάρχουν ήδη κατά την κλινική έναρξη της νόσου, ενώ συχνό φαίνεται να είναι και το καταθλιπτικό συναίσθημα.<sup>14</sup> Πάντως, οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι ένα αρκετά σπάνιο φαινόμενο.<sup>14</sup>

Τέλος, λιγότερο συχνά περιγράφεται μια διαταραχή των οφθαλμικών κινήσεων (συνήθως, των σακκαδικών), ενώ δεν αποκλείεται να συνυπάρχει και πυραμιδική σημειολογία.<sup>14</sup>

### **Διάγνωση του φλοιοβασικού συνδρόμου**

Όπως αναλύθηκε και προηγουμένως, το CBS επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα νοητικών λειτουργιών, με συνηθέστερες τις εκτελεστικές, τις γλωσσικές και τις οπτικοχωρικές.<sup>276</sup> Έτσι, συνήθως χρησιμοποιούνται, για την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, συστοιχίες που καλύπτουν ευρέως αυτούς τους τομείς, όπως το ACE-R,<sup>24,276,277</sup> χωρίς αυτό να αποκλείει και τη χρήση των πιο διαδεδομένων MMSE και MoCA, αλλά και της κλίμακας κλινικής ταξινόμησης άνοιας (Clinical Dementia Rating scale – CDR).<sup>24,189,278,279</sup> Συγκεκριμένα για τις εκτελεστικές λειτουργίες, συνήθως χρησιμοποιούνται τα TMT, Wisconsin Card Sorting System και Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS).<sup>280,281</sup> Για τις γλωσσικές ικανότητες, πιο διαδεδομένο είναι το BNT και το confrontation naming.<sup>281,282</sup> Ακόμα, χρήσιμες στην εκτίμηση των οπτικοχωρικών ικανοτήτων είναι η ROCFT, η συστοιχία Visual and Object Space Perception (VOSP) και το CDT.<sup>276,281</sup> Τέλος, για την ανίχνευση κατάθλιψης, έχουν χρησιμοποιηθεί η GDS και η κλίμακα κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory – BDI-II).<sup>281</sup>

Όσον αφορά τους βιοδείκτες, καθότι κανείς τους δεν έχει αξιολογηθεί και επικυρωθεί επίσημα, παραμένουν εκτός των κριτηρίων της νόσου.<sup>14</sup> Τα ευρήματα στην MRI είναι μη ειδικά. Έτσι, είναι αρκετά συχνό το φαινόμενο της μετωποβρεγματικής ατροφίας, με σχετική διατήρηση των υπόλοιπων λοβών. Ωστόσο, σε αντίθεση με την ασύμμετρη κλινική εικόνα του CBS, η ατροφία στην MRI δεν είναι, κατά κανόνα, ασύμμετρη, όπως αναδεικνύεται και στην Εικόνα 8.<sup>283</sup>



**Εικόνα 8.** Εικόνα αμφοτερόπλευρης ατροφίας μετωπιαία και βρεγματικά στην MRI εγκεφάλου ασθενούς με CBS/CBD.<sup>283</sup>

Το DAT μπορεί να είναι φυσιολογικό στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου η προσβολή των βασικών γαγγλίων δεν είναι ακόμα εκτεταμένη, αλλά, στα επόμενα στάδια, αδυνατεί να διακρίνει το CBS από τα υπόλοιπα APS.<sup>284</sup> Το FDG-PET έχει φέρει διφορούμενα αποτελέσματα, αφού σε άλλες περιπτώσεις φαίνεται ότι διαχωρίζει με μεγάλη ειδικότητα τους ασθενείς με CBS από ασθενείς με άλλα APS, όπως η PSP και η MSA,<sup>285</sup> και σε άλλες όχι.<sup>286</sup> Το PET με πρωτεΐνη Ταυ έχει δώσει κάποια ενδιαφέροντα αποτελέσματα, σχετικά με τη διάκριση μεταξύ AD και CBS, αν και είναι απαραίτητη η επιβεβαίωσή τους με περισσότερες μελέτες.<sup>287</sup> Τέλος, τα επίπεδα p-Tau και t-Tau στο ENY έχουν δώσει, μέχρι στιγμής, ποικίλα αποτελέσματα.<sup>288</sup>

### **Θεραπεία του φλοιοβασικού συνδρόμου**

Δυστυχώς, δεν υπάρχει διαθέσιμη νοσοτροποποιητική θεραπεία. Ωστόσο, αρκετές παρεμβάσεις μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Καταρχάς, λόγω των αρκετών ομοιοτήτων με την PD, κάθε ασθενής με CBS δικαιούται μια δοκιμή με ικανές δόσεις levodopa για τουλάχιστον ένα μήνα.<sup>13</sup> Η απουσία αποτελεσματικότητας, αλλά και οι παρενέργειες των λοιπών αντιπαρκινσονικών αγωγών αποτρέπουν τη χρήση τους στο CBS. Άλλωστε, κατά κανόνα ούτε η levodopa έχει ουσιαστική δράση, εκτός, ίσως, από κάποιες περιπτώσεις βελτίωσης του τρόμου.<sup>13</sup>

Τα αντιχολινεργικά πρέπει να αποφεύγονται, λόγω του κινδύνου επιδείνωσης των νοητικών λειτουργιών. Τα ψευδοπρομηκικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίσουν κάποια βελτίωση με τη χρήση SSRI ή δεξτρομεθορφάνης, ενώ τα πρώτα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στο άγχος και την κατάθλιψη που συχνά συνυπάρχουν. Η μοδαφινίλη και η μεθυλφαινιδάτη μπορεί να είναι αποτελεσματικές στην απάθεια. Η βοτουλινική τοξίνη μπορεί να βοηθήσει στα κατά τόπους δυστονικά φαινόμενα που προκαλούνται από τη νόσο, αλλά και στη σιελόρροια. Τέλος, η fasudil, ένας αναστολέας κινάσης, βρίσκεται υπό μελέτη για το CBS, αλλά και την PSP.<sup>13</sup>

Ελλείπει ουσιαστικών φαρμακευτικών παρεμβάσεων, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αντιμετώπιση του CBS. Η φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση στοχεύει στη βάρδιση, την ισορροπία και την πρόληψη των πτώσεων. Η εργασιοθεραπεία στοχεύει στη λειτουργία της κίνησης των άνω άκρων, αλλά και στο εύρος της κίνησης, ενώ η λογοθεραπεία στη δυσarthρία, την αφασία και τη δυσφαγία. Σημαντικές είναι και οι περιοδικές εκτιμήσεις της κατάποσης, για τον κίνδυνο εισρόφησης και για τυχόν τροποποιήσεις της διαιτητικής αγωγής στα υγρά και τα στερεά.<sup>13</sup>

## 1.2 Δομική ανάλυση εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας

Από την εισαγωγή της στην κλινική πράξη, η MRI εγκεφάλου έφερε ριζικές αλλαγές στη διάγνωση των νευρολογικών και, όχι μόνο, νοσημάτων. Η υψηλή της ευκρίνεια, ειδικά όσον αφορά τις δομές του ΚΝΣ, η απουσία ακτινοβολίας, η ευρεία, πλέον, διάδοση της μεθόδου (μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχουν περίπου 12.000 μαγνητικοί τομογράφοι), αλλά και οι συνεχώς εξελισσόμενες απεικονιστικές τεχνικές, την έχουν αναγάγει σε αναπόσπαστο βοήθημα, τόσο για τον κλινικό ιατρό όσο και για τον ερευνητή, σχεδόν σε όλα τα νοσήματα του ΚΝΣ.<sup>289,290</sup>

Τα τελευταία χρόνια η δομική ανάλυση εικόνων (structural image analysis - SIA). Η SIA χρησιμοποιεί μια πληθώρα τεχνικών, για την αξιολόγηση των δομών του εγκεφάλου. Συνήθως, για τη μορφομετρική ανάλυση γίνεται χρήση τρισδιάστατων, T1 ακολουθιών, μόνων τους ή σε συνδυασμό με τρισδιάστατες ακολουθίες αποκατάστασης αναστροφής καταστολής σήματος υγρών (fluid-attenuated inversion recovery – FLAIR). Περισσότερα για τις ακολουθίες αυτές θα αναλυθούν στις επόμενες υποενότητες.

Συνήθως, η χρήση ογκοστοιχείων (voxels) μικρότερων του 1 mm είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί ικανοποιητική ανάλυση.<sup>291</sup> Η κλασσική μέθοδος της μορφομετρικής ανάλυσης επιλέγει συγκεκριμένα ανατομικά ορόσημα, τις περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest – ROI). Η διαδικασία γίνεται χειροκίνητα, με τη χρήση μέτρων αντίχενυσης και απόστασης. Παρότι απλή στη σύλληψη, η κλασσική μέθοδος παρουσιάζει τα σοβαρά μειονεκτήματα της κοπιώδους και χρονοβόρας εργασίας που προϋποθέτει η κατάρτιση των ROI, αλλά και τις σημαντικές διαφορές στον καθορισμό των ROI μεταξύ διαφορετικών ερευνητών. Κατά συνέπεια, οι περισσότερες, πλέον, μορφομετρικές αναλύσεις χρησιμοποιούν προγράμματα αυτόματης ανάλυσης, που παρακάμπτουν αυτές τις δυσκολίες. Αξιολογούν το σύνολο του εγκεφάλου μέσω πολλαπλών μετρήσεων, χρησιμοποιώντας μαθηματικούς αλγόριθμους. Τα δε αποτελέσματά τους χαρακτηρίζονται από μεγάλη αναπαραγωγιμότητα.<sup>291</sup> Ένα από αυτά τα προγράμματα είναι και το FreeSurfer.<sup>292</sup>

Τα περισσότερα από τα προγράμματα ανάλυσης χρησιμοποιούν την τεχνική μορφομετρίας ογκοστοιχείων (voxel-based morphometry – VBM), αλλά και την τεχνική μορφομετρίας επιφάνειας (surface-based morphometry – SBM).<sup>293,294</sup> Μέσω της VBM, μπορεί να επιτευχθεί η μέτρηση των κατά τόπους όγκων της φαιάς ουσίας στο σύνολό της, της φαιάς ουσίας του φλοιού, των υποφλοιωδών δομών, της λευκής ουσίας, του στελέχους, ακόμα και του συνόλου του εγκεφάλου. Ωστόσο, η VBM δε μπορεί να μετρήσει το πάχος των περιοχών του φλοιού (cortical thickness), αλλά ούτε να αξιολογήσει τη μορφή των ελίκων και των αυλάκων.<sup>291</sup>

Αυτές οι μετρήσεις επιτυγχάνονται μέσω της SBM, η οποία σχεδιάζει την επιφάνεια του φλοιού, συνδυάζοντας μετρήσεις από το πάχος του φλοιού, τον όγκο, αλλά και την κυρτότητά του. Το βασικότερο μειονέκτημα της SBM είναι η αδυναμία της να αξιολογήσει άλλες δομές, εκτός της φαιάς ουσίας του φλοιού. <sup>291</sup> Τα δεδομένα από κάθε ανατομική περιοχή επεξεργάζονται με βάση συγκεκριμένα στοιχεία από αυτοματοποιημένους ανατομικούς άτλαντες, όπως αυτός των Desikan-Killiany-Tourville. <sup>295</sup> Ακολούθως, τα δεδομένα από την ανάλυση οπτικοποιούνται σε φλοιϊκούς χάρτες. <sup>291</sup>

Για την αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση των δομών των αυλάκων και των ελίκων του φλοιού χρησιμοποιείται μια πληθώρα δεικτών. Έτσι, ένα μοτίβο με ρηχές αύλακες και έλικες έχει συσχετισθεί με δυσλειτουργία, τόσο στη συγκεκριμένη περιοχή του φλοιού, όσο και στις προβαλλόμενες από αυτήν ίνες της λευκής ουσίας. <sup>296</sup> Ωστόσο, στην ανάλυση υπεισέρχονται πολλαπλές μεταβλητές, όπως η ηλικία, το φύλο, καθώς και οι διάφορες συννοσηρότητες. <sup>291</sup>

Το πάχος, η επιφάνεια, ο όγκος και η κυρτότητα κάθε περιοχής του φλοιού αξιολογούνται στατιστικά, είτε ως πρωτογενή δεδομένα, είτε υπό το πρίσμα συγκεκριμένων μεταβλητών, όπως του δείκτη πλαγίωσης (laterality index), του δείκτη ασυμμετρίας (asymmetry index) και του σκορ πλαγίωσης (laterality score). <sup>291</sup> Τέλος, ορισμένα προγράμματα, μεταξύ αυτών και το FreeSurfer, παρέχουν τη δυνατότητα χειροκίνητης παρέμβασης για διορθώσεις τυχόν λαθών που προκύπτουν, όπως πχ από την επιφάνεια της χοριοειδούς μήνιγγας. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις, οι βελτιώσεις που προκύπτουν είναι περιορισμένες. <sup>291</sup>

Μέρος της δομικής ανάλυσης είναι και η απεικόνιση μοριακής διάχυσης (diffusion-weighted imaging – DWI), η οποία βασίζεται στην ανάλυση των μικρομετρικών κινήσεων των μορίων του νερού ανά ογκοστοιχείο ιστού. <sup>291</sup> Η οπτικοποίηση του φαινομένου της διάχυσης γίνεται είτε σε δισδιάστατους χάρτες, είτε με την δεματογραφία (tractography) των ινών της λευκής ουσίας (συνδεδεσμένων, συνδεδετικών και προσβλητικών), που γίνεται αξιοποιώντας το φαινόμενο της ανισοτροπίας. <sup>291</sup> Τόσο το φαινόμενο της διάχυσης όσο και αυτό της ανισοτροπίας θα αναλυθούν στις επόμενες υποενότητες.

Αρκετοί είναι οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση μεταξύ των ακολουθιών DWI και της δεματογραφίας, ενώ ευρύτερη χρήση έχουν εκείνοι που βασίζονται σε ROI, όπως η απεικόνιση του ταυστή της διάχυσης (diffusion tensor imaging – DTI). <sup>297,298</sup> Εκτός αυτών των αλγορίθμων, έχει χρησιμοποιηθεί και η βασιζόμενη σε οδούς ανάλυση χωρικών στατιστικών (tract-based spatial statistics – TBSS), η οποία ακολουθεί το πρότυπο της VBM και οπτικοποιεί τις τιμές μιας εκ των παραμέτρων της διάχυσης, της κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy – FA), στο σύνολο του εγκεφάλου, χωρίς να έχουν προκαθοριστεί οι ίνες που θα μελετηθούν. <sup>299</sup> Στη συνέχεια, προκύπτει ένας σκελετός από τη μέση τιμή της FA για το υπό μελέτη σύνολο και, ακολούθως, τα δεδομένα από κάθε άτομο

προβάλλονται στο σκελετό αυτό. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με τη στατιστική ανάλυση ανά ογκοστοιχείο, όπως προκύπτει από τη σύγκριση του κάθε ατόμου με το σκελετό που προέκυψε από τις μέσες τιμές.<sup>291</sup>

Στην παρούσα ενότητα, θα γίνει, αρχικά, μια συνοπτική αναφορά των φυσικών φαινομένων στα οποία στηρίζεται η MRI, καθώς και στο πώς προκύπτουν οι βασικές της ακολουθίες. Ακολούθως, θα καταγραφούν οι τεχνικές που βασίζονται στην SIA, που αποτελεί και τη μέθοδο που θα μελετηθεί στην παρούσα διατριβή.

### 1.2.1 Εισαγωγή στη μαγνητική τομογραφία

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από περίπου 1027 μόρια, κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από ένα ποικίλο αριθμό ατόμων. Πολλοί πυρήνες των ατόμων αυτών περιστρέφονται γύρω από τον άξονά τους, έχουν, δηλαδή, αυτό που αποκαλείται spin. Λόγω της μεγάλης τους πληθώρας, πρακτικά σε όλους τους ιστούς του σώματος, αλλά και λόγω του ότι ο πυρήνας έχει ισχυρές μαγνητικές ιδιότητες, τα άτομα του υδρογόνου είναι εκείνα που, συνήθως αξιοποιεί η MRI στην κλινική πράξη.<sup>289</sup>

#### Τα φυσικά στοιχεία που συνθέτουν τις ακολουθίες της Μαγνητικής Τομογραφίας

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι πυρήνες των ατόμων του υδρογόνου περιστρέφονται γύρω από τον άξονα περιστροφής τους. Αυτός δεν ο ίδιος για όλα τα πρωτόνια, αλλά ο άξονας του κάθε πρωτονίου έχει το δικό του, τυχαίο προσανατολισμό. Ως αποτέλεσμα, τα spin ακυρώνουν το ένα το άλλο και η συνολική τους μαγνήτιση είναι, πρακτικά, ίση με το 0.<sup>289</sup>

Η MRI αξιοποιεί ακριβώς αυτό το συνολικό μηδενικό μαγνητικό άθροισμα, τοποθετώντας τον ασθενή σε ένα πολύ ισχυρό και στατικό μαγνητικό πεδίο, το B0. Το πεδίο αυτό είναι χιλιάδες φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γης. Ως εκ τούτου, τα spin των πρωτονίων του υδρογόνου ξεκινούν να προσανατολίζονται στο χώρο και να ευθυγραμμίζονται με το μαγνητικό πεδίο B0. Η ευθυγράμμιση αυτή γίνεται τόσο παράλληλα όσο και αντιπαράλληλα με το πεδίο B0. Ως αποτέλεσμα, πάλι τα spin των πρωτονίων ακυρώνονται μεταξύ τους σε σημαντικό βαθμό. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των spin δεν ακυρώνεται, ευθυγραμμίζεται παράλληλα με το πεδίο, δημιουργώντας μια μικρή, αλλά μακροσκοπικά μετρήσιμη καθαρή μαγνήτιση, που ονομάζεται M0. Πρέπει να τονισθεί ότι, καθώς η τιμή αυτής της μαγνήτισης είναι μικρή, η MRI αναπόφευκτα χαρακτηρίζεται από ζητήματα που έχουν να κάνουν με το χαμηλό σήμα, ιδίως με τυχόν θόρυβο, όπως αντικατοπτρίζεται στο λόγο σήματος προς θόρυβο - signal to noise ratio – SNR.<sup>289</sup>

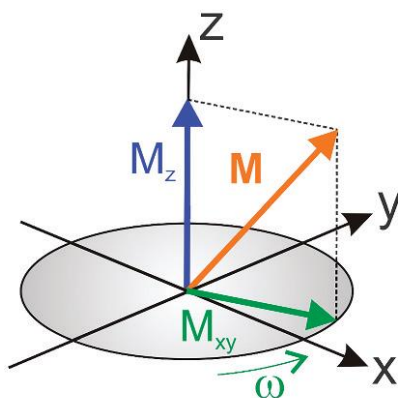
Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην αρχική φάση ηρεμίας, η καθαρή μαγνήτιση M0 είναι παράλληλη προς το στατικό πεδίο B0. Αυτή ονομάζεται και μαγνήτιση ισορροπίας. Ο μαγνητικός τομογράφος έχει τη δυνατότητα να παραγάγει και ένα ακόμα μαγνητικό πεδίο, το B1, το οποίο ταλαντώνεται στο εύρος της ραδιοσυχνότητας. Τα spin των μορίων του υδρογόνου μπορούν να απορροφήσουν την ενέργεια αυτού του πεδίου και, ως αποτέλεσμα, εκτρέπονται, «αναποδογυρίζουν» (“flip out”) από τη θέση ισορροπίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διέγερση. Η γωνία υπό την οποία περιστρέφονται τα spin και, κατ' επέκταση, η



μαγνήτιση, ονομάζεται γωνία εκτροπής (flip angle). Οι γωνίες εκτροπής συνήθως κυμαίνονται μεταξύ 0 και 90 μοιρών.<sup>289</sup>

Μόλις τα spin εκτραπούν από τη θέση ισορροπίας, ξεκινά μια διαδικασία σταδιακής περιστροφής περί τον άξονα του  $B_0$ , περίπου κατά τον τρόπο που μια σβούρα περιστρέφεται υπό τη δράση της βαρύτητας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μετάπτωση (precession). Η συχνότητα μετάπτωσης εκφράζεται με την εξίσωση του Larmor, από την οποία προκύπτει ότι η συχνότητα μετάπτωσης είναι ευθέως ανάλογη της ισχύος του μαγνητικού πεδίου. Αυτό έχει σημαντική επίδραση στη μαγνητική τομογραφία, κυρίως γιατί το  $B_0$  δεν είναι σταθερό. Οι λόγοι που συμβαίνει αυτό είναι πολλαπλοί. Κατ' αρχάς, από τεχνικής άποψης, είναι αδύνατον για οποιοδήποτε μαγνητικό τομογράφο να παραγάγει ένα πεδίο  $B_0$  που να είναι σταθερό και ίδιο σε όλη του την έκταση. Επίσης, κάθε ιστός του ανθρώπινου σώματος παρουσιάζει μία δική του, χαρακτηριστική μαγνήτιση, ένα φαινόμενο που ονομάζεται επιδεκτικότητα (susceptibility). Τέλος, ο μαγνητικός τομογράφος έχει τη δυνατότητα να παράγει μαγνητικά πεδία με διαφορετική ένταση, ανάλογα με το σημείο του χώρου, με στόχο τη χωρική κωδικοποίηση. Αυτά είναι τα πεδία βαθμίδας ή, αλλιώς, gradient fields.<sup>289</sup>

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να τονισθεί ότι η συχνότητα ταλάντωσης  $B_1$  πρέπει να ταυτίζεται με τη συχνότητα μετάπτωσης κατά Larmor. Ειδικά, τα spin δε μπορούν απορροφήσουν την ενέργεια της εκπεμπόμενης ραδιοσυχνότητας. Δηλαδή, πρέπει η  $B_1$  και η συχνότητα μετάπτωσης να βρίσκονται σε συντονισμό, εξ ου και το πλήρες όνομα της εξέτασης, που ονομάζεται τομογραφία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance imaging).<sup>289</sup> Η μαγνήτιση είναι ένα μέγεθος ανύσματικό, δηλαδή έχει τιμή και κατεύθυνση. Η αρχική κατεύθυνση της μαγνήτισης είναι, όπως αναφέρθηκε, παράλληλη με το πεδίο  $B_0$ . Αυτός είναι ο επιμήκης άξονας ( $z$ ) του μαγνητικού τομογράφου. Ο εγκάρσιος άξονας είναι κάθετος στον επιμήκη και αναλύεται στους - κάθετους μεταξύ τους και ως προς τον άξονα  $z$  - άξονες  $x$  και  $y$ . Κάθε μαγνήτιση αναλύεται σε ένα επίμηκες και σε ένα κάθετο στοιχείο, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 9.<sup>289</sup>



**Εικόνα 9.** Ο επιμήκης και ο εγκάρσιος άξονας ανάλυσης του ανύσματος της μαγνήτισης.<sup>289</sup>

Η διέγερση οδηγεί στην εμφάνιση του ανύσματος της μαγνήτισης στον εγκάρσιο άξονα, όπως και στην εμφάνιση του φαινομένου της μετάπτωσης. Η ανυσματική κίνηση της μαγνήτισης επάγει τη δημιουργία ηλεκτρικού ρεύματος, το οποίο καταγράφεται ως ηλεκτρική τάση σε ηλεκτρικά πηνία καταγραφής ραδιοσυχνοτήτων, που είναι τοποθετημένα γύρω από τον ασθενή. Ακολούθως, το σήμα που καταγράφεται, υφίσταται επεξεργασία από ειδικό λογισμικό ηλεκτρονικού υπολογιστή. Όπως ήδη αναφέρθηκε, το παραγόμενο σήμα είναι ιδιαίτερα ασθενές, οπότε χρησιμοποιούνται ειδικοί ενισχυτές για την αύξηση και την καταγραφή του, καθώς η συνολική μαγνήτιση προκύπτει από πολύ λίγα πρωτόνια, που περισσεύουν, όταν τα παράλληλα και τα αντιπαράλληλα με το πεδίο  $B_0$  αλληλεξουδετερωθούν, δηλαδή δώσουν αντίθετα σήματα με άθροισμα μηδέν.. Οι σύγχρονοι μαγνητικοί τομογράφοι έχουν αναπτύξει ειδικές μεθόδους, ώστε να αυξάνουν αυτόν το λόγο.

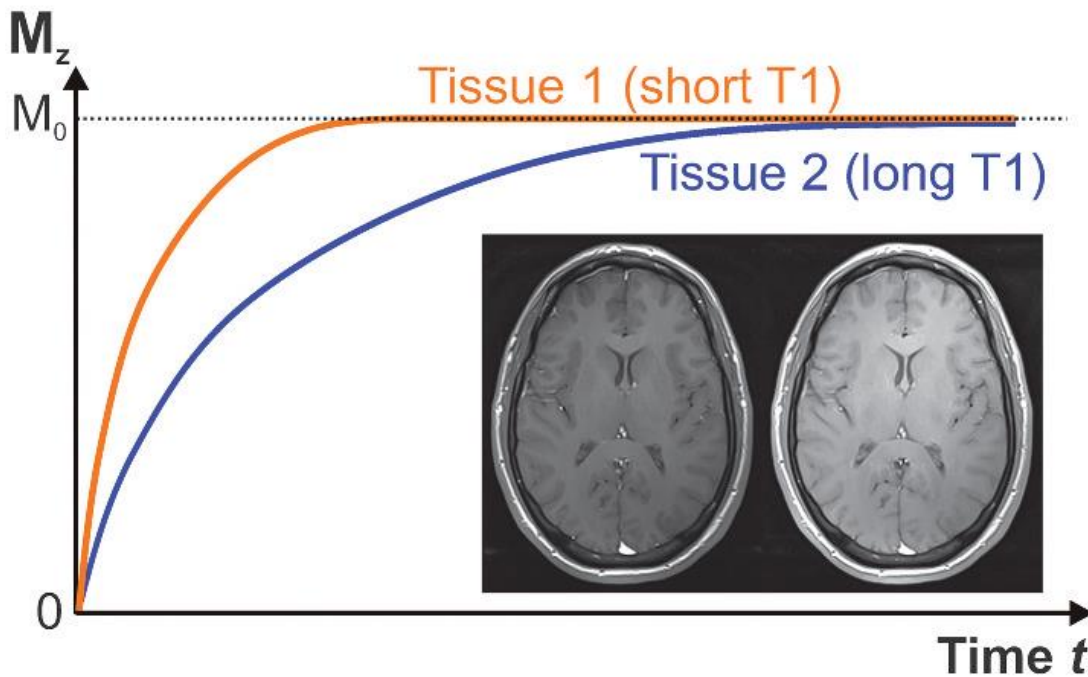
289

### **Το φαινόμενο της χαλάρωσης και οι χρόνοι T1 και T2**

Γενικώς, η φύση βαίνει προς την ισορροπία. Έτσι, η ενέργεια τείνει στο να κατανεμηθεί ομοιογενώς. Επομένως, μετά τη διέγερση, τα spin σταδιακά αποβάλλουν την πλεονάζουσα ενέργειά τους, ώστε σταδιακά η μαγνήτισή τους να επανέλθει στον επιμήκη άξονα ισορροπίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται χαλάρωση (relaxation).<sup>289</sup>

Το φαινόμενο αυτό αναλύεται, βάσει των αξόνων σε δύο τύπους μαγνήτισης, την επιμήκη χαλάρωση (longitudinal relaxation) και την εγκάρσια χαλάρωση (transverse relaxation). Κατ' αυτόν τον τρόπο, όταν τα spin διεγείρονται, η επιμήκης συνιστώσα μειώνεται ή εκμηδενίζεται, ανάλογα με το αν η γωνία εκτροπής είναι μεταξύ 0 και 90 μοιρών ή είναι ακριβώς 90 μοίρες, αντίστοιχα. Ακολούθως, τα spin προσπαθούν να αποβάλλουν την ενέργεια που προσέλαβαν μέσω της διέγερσης και να επανέλθουν στον επιμήκη άξονα ισορροπίας. Αυτή είναι η επιμήκης χαλάρωση. Όπως προαναφέρθηκε, η διαδικασία αυτή προσιδιάζει σε μια σβούρα που περιστρέφεται υπό τη δράση της βαρύτητας και γίνεται σταδιακά, μέχρι να ολοκληρωθεί. Μάλιστα, κάθε ιστός επιστρέφει στην κατάσταση ισορροπίας σε έναν συγκεκριμένο χρόνο, χαρακτηριστικό για αυτόν και διαφορετικό από τον αντίστοιχο άλλων ιστών, που ονομάζεται χρόνος χαλάρωσης T1. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί ότι ο χρόνος T1 αντιστοιχεί σε μια εκθετική, ασυμπτωτική καμπύλη. Επομένως, δεν είναι ακριβώς ο χρόνος στον οποίο ολοκληρώνεται η επιστροφή των spin στον επιμήκη άξονα. Πιο ακριβές είναι να χαρακτηριστεί ως η ταχύτητα με την οποία γίνεται η επιμήκης χαλάρωση ή, αλλιώς, η ανάκαμψη της επιμήκης μαγνήτισης. Επομένως, όσο μεγαλύτερος ο χρόνος T1, τόσο βραδύτερα γίνεται η επιμήκης χαλάρωση. Ένα παράδειγμα παρατίθεται στην Εικόνα 10, όπου

για τον 1<sup>ο</sup> ιστό (Tissue 1) ο χρόνος T1 είναι συντομότερος (short T1) σε σχέση με τον μεγαλύτερο T1 (long T1), του 2<sup>ου</sup> ιστού (Tissue 2).<sup>289</sup>



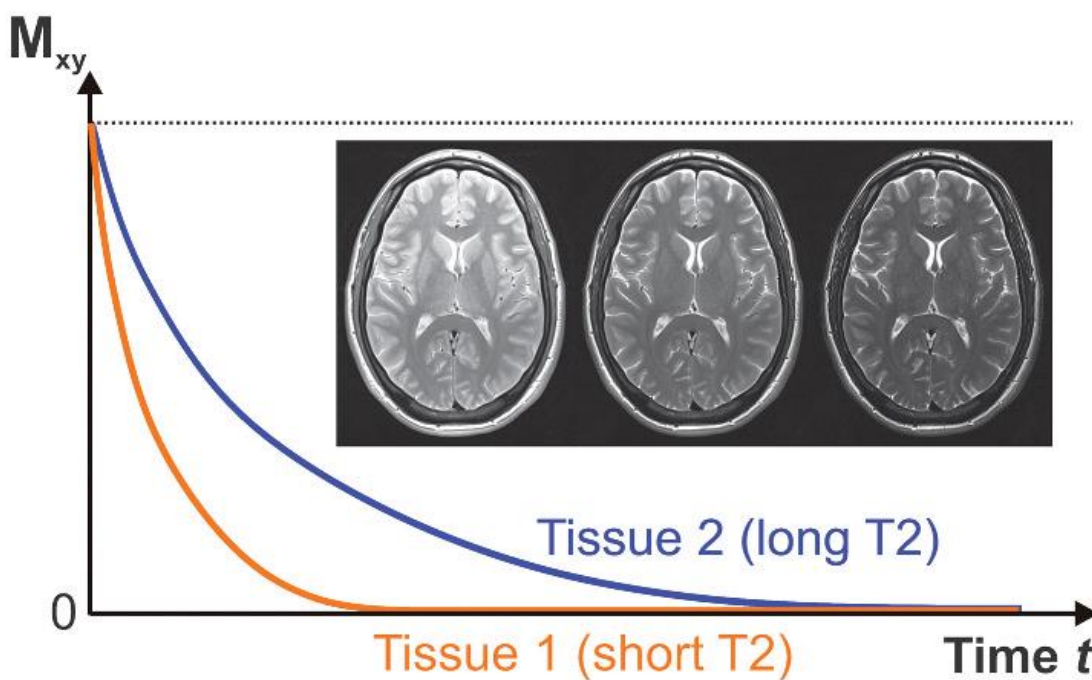
**Εικόνα 10.** Καμπύλες και απεικονίσεις για διαφορετικούς χρόνους T1.<sup>289</sup>

Εκτός του ότι κάθε ιστός έχει το δικό του, χαρακτηριστικό χρόνο T1, ο τελευταίος εξαρτάται και από την ισχύ του πεδίου  $B_0$  του εκάστοτε τομογράφου. Επίσης, ο χρόνος T1 αλλάζει με τις δομικές αλλαγές των ιστών, επομένως, είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στην ανίχνευση παθολογικών μεταβολών. Μέσω ειδικού λογισμικού, τα δεδομένα που συλλέγονται από τον τομογράφο μετατρέπονται σε εικόνες T1-βαρύτητας (T1-weighted images – T1W). Αναλόγως του αν ο ιστός της εκάστοτε περιοχής χαρακτηρίζεται από μικρό ή μεγάλο T1, απεικονίζεται, αντίστοιχα, με μεγαλύτερη ή μικρότερη λαμπρότητα (ή, αλλιώς υψηλότερο ή χαμηλότερο σήμα). Γενικώς, όσο πιο υδαρής είναι ο ιστός, τόσο πιο μακρός (μεγάλος) είναι ο T1 και τόσο χαμηλότερο το σήμα και αντίστροφα. Έτσι, πχ το λίπος έχει υψηλό σήμα στις T1 ακολουθίες και το ENY χαμηλό, ενώ η λευκή ουσία έχει πιο υψηλό σήμα από τη φαιά.<sup>300</sup>

Από την άλλη, η εγκάρσια χαλάρωση αντιπροσωπεύει τη σταδιακή μείωση της εγκάρσιας συνιστώσας της μαγνήτισης που ακολουθεί της διέγερσης, μέχρι η τελευταία να εκμηδενιστεί. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η συνολική μαγνήτιση είναι το άθροισμα των ανυσμάτων του συνόλου των spin. Για κάθε μεμονωμένο spin, εξακολουθεί να ισχύει η εξίσωση του Larmor. Επίσης, αφού κάθε spin βρίσκεται σε διαρκή θερμική κίνηση, τα γειτονικά spin αναπόφευκτα επηρεάζουν το ένα το μαγνητικό πεδίο του άλλου. Η αλληλεπίδραση αυτή στην υπό μετάπτωση εγκάρσια μαγνήτιση έχει ως αποτέλεσμα τα spin να βγαίνουν εκτός φάσης. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στη σταδιακή μείωση της εγκάρσιας

συνιστώσας, δηλαδή στην εγκάρσια χαλάρωση. Η μείωση αυτή γίνεται με αρκετά ταχύτερο ρυθμό από την ανάκαμψη της επιμήκους συνιστώσας. Έτσι, τα spin προοδευτικά χάνουν την εγκάρσια μαγνήτισή τους. Αντίστοιχα με τον T1, ο χρόνος (δηλαδή, η ταχύτητα), με τον οποίο συμβαίνει η εγκάρσια χαλάρωση, ονομάζεται T2 και αντιπροσωπεύεται από μία, αντίστοιχη, εκθετική, ασυμπτωτική καμπύλη. Ο T2 είναι, επίσης, χαρακτηριστικός για κάθε ιστό του σώματος, μικρότερος για υδαρείς ιστούς και μεγαλύτερος για υγρά (πχ το ENY).

Κατά συνέπεια, η φαιά ουσία εμφανίζεται με υψηλότερο σήμα από τη λευκή. Επίσης, και αυτός είναι ευαίσθητος σε δομικές και μεταβολικές αλλαγές των ιστών. Επομένως, είναι και αυτός εξαιρετικά ευαίσθητος σε παθολογικές αλλαγές των ιστών. Κατ' αντιστοιχία με τον T1, στην Εικόνα 11 απεικονίζεται η καμπύλη που αντιστοιχεί στον T2, όπως και οι ακολουθίες T2-βαρύτητας (T2-weighted images – T2W). Στις τελευταίες, όσο πιο υδαρής είναι ο ιστός, τόσο υψηλότερο είναι το εικονιζόμενο σήμα. <sup>289</sup>



**Εικόνα 11.** Καμπύλες και απεικονίσεις για διαφορετικούς χρόνους T2. <sup>289</sup>

Ακόμα, καθώς η θερμική κίνηση των spin είναι τυχαία, τυχαίες θα είναι και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Ως αποτέλεσμα, η εγκάρσια χαλάρωση συμβαίνει κατά τρόπο μη αναστρέψιμο. Ωστόσο, οι κατά τύπους μεταβολές του πεδίου  $B_0$  και η μαγνητική επιδεκτικότητα των ιστών, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, επηρεάζουν, επίσης, την εξίσωση του Larmor και οδηγούν και αυτές στη μείωση της εγκάρσιας. <sup>300</sup> Επειδή αυτές έχουν συγκεκριμένη χωροχρονική κατανομή, η μείωση που προκαλούν είναι αναστρέψιμη, μέσω της χρήσης spin echoes (βλ. παρακάτω). Ο συνδυασμός της μη αναστρέψιμης και της αναστρέψιμης εγκάρσιας χαλάρωσης αποτυπώνεται ως T2\*. <sup>301</sup>

Η χωρική κωδικοποίηση είναι ο ακριβής εντοπισμός της θέσης στο σώμα του ασθενούς, η οποία έχει παραγάγει το συγκεκριμένο μαγνητικό σήμα που καταγράφηκε. Μέσω αυτής της κωδικοποίησης, είναι εφικτή η δημιουργία εικόνων. Αυτή επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας πηνία βαθμίδας, τα οποία δημιουργούν ένα γραμμικό μαγνητικό πεδίο στο χώρο. Η συχνότητα του  $Larmor$  μεταβάλλεται κατ' αντιστοιχία με τη μεταβολή του γραμμικού πεδίου. Ένας τομογράφος χρησιμοποιεί τρία πηνία βαθμίδας, τοποθετημένα το καθένα εν παραλλήλω με έναν από τους άξονες  $x$ ,  $y$  και  $z$ , αντίστοιχα. Η καταγραφή στους τρεις άξονες των μεταβολών της μαγνήτισης, όπως αυτές περιεγράφηκαν προηγουμένως, μετά από επαναλαμβανόμενη εκπομπή ραδιοσυχνοτήτων από τον τομογράφο επιτρέπει την τρισδιάστατη ανασύνθεση λεπτομερών εικόνων που αντιπροσωπεύουν τη φύση των ιστών, όπως και την παθολογία τους.<sup>289</sup> Η ακριβής περιγραφή της μεθόδου καταγραφής και κωδικοποίησης ξεφεύγει από τους στόχους της παρούσας διατριβής.

Ως ακολουθία της MRI ορίζεται ένα μοτίβο που ακολουθείται και καθορίζει κάθε φορά τη ραδιοσυχνότητα διέγερσης, τις μεταβολές των βαθμίδων χωρικής κωδικοποίησης, τους χρόνους αναμονής για τη χαλάρωση και τις μετρήσεις του σήματος. Δεδομένων των πιθανών συνδυασμών των παραπάνω μεγεθών, καθώς και του που θέλει να εστιάσει κανείς κάθε φορά τη μελέτη του, έχουν αναπτυχθεί εκατοντάδες ακολουθίες από την έναρξη της εφαρμογής της MRI έως και σήμερα.<sup>289</sup>

Πρακτικά, οι ακολουθίες διακρίνονται συνήθως σε ακολουθίες με βαθμιδωτή ηχώ (gradient recall echo – GRE) και ακολουθίες με ηχώ spin (spin echo). Η διαφορά μεταξύ των δύο είναι ότι στις ακολουθίες GRE εκπέμπεται μια ραδιοσυχνότητα διέγερσης, εφαρμόζεται η χωρική κωδικοποίηση και μετρείται η μαγνήτιση που προκύπτει από τη διέγερση. Από την άλλη, στις ακολουθίες spin echo, εκπέμπεται και μια δεύτερη ραδιοσυχνότητα (refocusing pulse), πριν τη μέτρηση και μετά την αρχική διέγερση. Ουσιαστικά, αυτή αναστρέφει (refocus) τον άξονα των spin στο εγκάρσιο επίπεδο. Πρακτικά, αυτό καθιστά τις ακολουθίες GRE ταχύτερες και τις ακολουθίες spin echo πιο ισχυρές όσον αφορά τη συμπεριφορά του σήματος. Ωστόσο, μια παραλλαγή των τελευταίων, οι ταχείες spin echo ακολουθίες, παράγουν ηχώ πολλαπλές φορές ανά διέγερση, ώστε να μειώσουν τη διάρκειά τους.<sup>300,301</sup>

Δύο σημαντικές παράμετροι των ακολουθιών που μπορούν να μεταβληθούν είναι ο χρόνος ηχούς (time echo – TE) και ο χρόνος επανάληψης (time repetition – TR). Ο TE αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη διέγερση μέχρι τη μέτρηση του σήματος στον εγκάρσιο άξονα. Όσο μεγαλύτερος είναι ο TE, τόσο πιο προσανατολισμένη προς την εγκάρσια χαλάρωση είναι η ακολουθία, άρα τόσο πιο T2-weighted είναι η εικόνα που λαμβάνεται. Επί παραδείγματι, στην Εικόνα 11, οι 3 εικόνες από εγκάρσιες T2 ακολουθίες χαρακτηρίζονται από προοδευτικά αυξανόμενο TE από αριστερά προς τα δεξιά.

Αντίστοιχα, ο TR αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των επαναλαμβανόμενων διεγέρσεων. Όσο συντομότερος είναι ο TR, τόσο μικρότερη θα είναι η επιμήκης χαλάρωση, άρα τόσο πιο T1W θα είναι η ακολουθία. Επί παραδείγματι, στην Εικόνα 10, η αριστερή T1-weighted εικόνα έχει μικρότερο TR από τη δεξιά.<sup>289,301</sup>

Ο μαγνητικός τομογράφος έχει τη δυνατότητα, μέσω της χρήσης πολλαπλών ραδιοσυχνοτήτων και παλμών βαθμίδωσης να αυξήσει πολλαπλές φορές την ευελιξία της εξέτασης. Έτσι, είτε εισάγονται κάποιοι προκαθορισμένοι προσανατολισμοί (weightings) στην αρχική μαγνήτιση ισορροπίας, πριν παραχθεί η ραδιοσυχνότητα διέγερσης, είτε η μαγνήτιση μετά τη διέγερση καθίσταται ευαίσθητη σε ορισμένα φυσικά φαινόμενα. Και οι δύο δράσεις επηρεάζουν τόσο το ύψος του σήματος όσο και την επακόλουθη ανασύνθεση των εικόνων.<sup>289</sup> Μεταξύ των σημαντικότερων από τις ακολουθίες που προκύπτουν από αυτές τις παρεμβάσεις είναι οι ακολουθίες αποκατάστασης αναστροφής (inversion recovery), ιδίως οι FLAIR, οι ακολουθίες ταχύτητας ροής (flow velocity), οι ακολουθίες αιμάτωσης (perfusion) και οι ακολουθίες διάχυσης (diffusion).<sup>289</sup> Οι τελευταίες θα αναλυθούν εκτενέστερα και σε επόμενη υποενότητα.

### 1.2.2 Η τεχνική μορφομετρίας ογκοστοιχείων

Η VBM είναι μια μέθοδος που αποτελείται από πολλά διαδοχικά στάδια: τη χωρική κανονικοποίηση των εικόνων της MRI, την εξαγωγή των στοιχείων που αφορούν τη φαιά ουσία, την ομαλοποίησή τους και, τελικά, τη στατιστική τους ανάλυση, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για τυχόν διαφορές μεταξύ τους.<sup>294</sup> Οι διαδικασίες αυτές θα αναλυθούν συνοπτικά παρακάτω.

Το πρώτο βήμα είναι η χωρική κανονικοποίηση. Κατά βάση, πρόκειται για τη μετατροπή όλων των δεδομένων που συλλέγονται από κάθε άτομο σε έναν, ενιαίο, στερεοτακτικό χώρο. Για να γίνει αυτό, οι εικόνες καταχωρούνται στο ίδιο καλούπι (template), ελαχιστοποιώντας το υπολειπόμενο τετραγωνισμένο άθροισμα των μεταξύ τους διαφορών. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει τη χρήση ενός μοντέλου που ακολουθεί τη μεθοδολογία κατά Bayes (Bayesian framework), όπου η μέγιστη εκ των υστέρων εκτίμηση της χωρικής μετατροπής επιτυγχάνεται με την εκ των προτέρων γνώση της φυσιολογικής διακύμανσης του μεγέθους του εγκεφάλου. Ακολούθως, οι σφαιρικές, μη γραμμικές, σχηματικές διαφορές (global non-linear space differences) υπόκεινται σε ένα γραμμικό συνδυασμό, που στόχο έχει την ελαχιστοποίηση των υπολειπόμενων τετραγωνισμένων διαφορών μεταξύ της εκάστοτε εικόνας και του καλουπιού, ενώ ταυτόχρονα μεγιστοποιείται η ομαλότητα των παραμορφώσεων. Πρέπει να τονισθεί ότι η χωρική κανονικοποίηση δεν έχει σκοπό να είναι τελείως ακριβής, αφού, κατ' αυτόν τον τρόπο, όλες οι εικόνες θα κατέληγαν πανομοιότυπες. Ο στόχος της VBM είναι η ανίχνευση των κατά τόπους διαφορών στη συγκέντρωση της φαιάς ουσίας, κάτι που επιτυγχάνει θυσιάζοντας τις διαφορές στο σύνολο του σχήματος του εγκεφάλου.<sup>294</sup>

Είναι προφανές ότι οι καταχωρήσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβείς και η επιλογή του template να μην οδηγήσει σε συστηματικό σφάλμα. Ένα ιδανικό καλούπι είναι αυτό που έχει προκύψει από το μέσο όρο ενός μεγάλου αριθμού εικόνων, οι οποίες έχουν καταχωρηθεί με την τεχνική της χωρικής κανονικοποίησης. Οι εικόνες θα πρέπει να έχουν μια σχετικά υψηλή ανάλυση (1-1,5 mm ισότροπων ογκοστοιχείων), ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο μερικού όγκου (partial volume effect), δηλαδή η ύπαρξη διαφορετικού τύπου ιστών εντός του ίδιου ογκοστοιχείου, κατά την επακόλουθη εξαγωγή της φαιάς ουσίας.<sup>294</sup>

Αφότου υποστούν τη χωρική κανονικοποίηση, οι εικόνες διαχωρίζονται σε φαιά, λευκή ουσία και ENY. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας τεχνικής τροποποιημένης ανάλυσης συνόλων (modified mixture model cluster analysis technique). Εν συνεχεία, οι εικόνες της φαιάς ουσίας ομαλοποιούνται μέσω σύγκλισης σε ένα ισότροπο πυρήνα Gauss. Κάθε ομαλοποιημένο ογκοστοιχείο περιέχει το μέσο όρο της συγκέντρωσης της φαιάς ουσίας γύρω από αυτό. Έτσι, δίνεται η δυνατότητα ανάλυσης ανά ογκοστοιχείο (voxel-by-voxel analysis),

κατά τα πρότυπα της ανάλυσης κατά ROI. Ακόμα, βάσει του θεωρήματος του κεντρικού ορίου (central limit theorem), η ομαλοποίηση οδηγεί και στην πιο κανονικοποιημένη κατανομή των δεδομένων, αυξάνοντας και την αξιοπιστία των επακόλουθων στατιστικών τεστ. Επίσης, η ομαλοποίηση μετριάξει την ανακριβή φύση της χωρικής κανονικοποίησης. Όταν είναι εφικτό, το μέγεθος του πυρήνα Gauss πρέπει να συγκρίσιμο με το μέγεθος των αναμενόμενων τοπικών διαφορών μεταξύ των ομάδων των υπό μελέτη εγκεφάλων.<sup>294</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, κάθε ογκοστοιχείο περιέχει μια ορισμένη συγκέντρωση φαιάς ουσίας, η οποία παίρνει τιμές από 0 έως 1. Συχνά, οι συγκεντρώσεις υφίστανται λογαριθμική μετατροπή, πριν τη διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης. Αυτή έχει στόχο να αυξήσει την κανονικοποίηση της κατανομής τους. Για συγκεντρώσεις κοντά στις ακραίες τιμές (0 και 1), από τη λογαριθμική μετατροπή προκύπτουν τιμές που τείνουν στο άπειρο. Για το λόγο αυτό, ογκοστοιχεία με συγκεντρώσεις κοντά σε αυτές τις τιμές συνήθως εξαιρούνται από τη στατιστική ανάλυση.

Η στατιστική ανάλυση γίνεται μέσω ενός γενικού γραμμικού μοντέλου (general linear model – GLM), που στόχο έχει να ταυτοποιήσει περιοχές της φαιάς ουσίας, οι οποίες σχετίζονται σημαντικά με τους υπό μελέτη παράγοντες. Το GLM επιτρέπει την εφαρμογή πολλών και διαφορετικών τεστ, μεταξύ αυτών συγκρίσεις διαφορετικών ομάδων, ταυτοποίηση περιοχών συγκέντρωσης φαιάς ουσίας που σχετίζονται με συγκεκριμένες συνιστώσες (πχ βαρύτητα ασθένειας, ηλικία), αλλά και σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων παραγόντων ενδιαφέροντος. Χρησιμοποιούνται τα τυπικά παραμετρικά στατιστικά τεστ ( $t$  και  $F$ ) για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, με την προϋπόθεση ότι τα δεδομένα που έχουν προκύψει από τα προηγούμενα βήματα ακολουθούν κανονική κατανομή. Η σημαντικότητα τυχόν διαφορών επιβεβαιώνεται με τη θεωρία περί τυχαίων πεδίων του Gauss (Gauss random fields). Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των πολλαπλών στατιστικών τεστ προβάλλεται σε στατιστικό, παραμετρικό χάρτη, βασισμένο σε ογκοστοιχεία (voxel-wise statistical parametric map).<sup>294</sup>

Για να είναι αξιόπιστα τα αποτελέσματα, είναι απαραίτητο να πληρούνται και ορισμένες προϋποθέσεις. Κατ' αρχάς, πρέπει να έχει γίνει σωστά ο διαχωρισμός της φαιάς από τη λευκή ουσία. Κατά δεύτερον, παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση (confounding effects) πρέπει να περιοριστούν. Τέτοιοι παράγοντες είναι η σύγκριση ομάδων, των οποίων τα δεδομένα προέρχονται από διαφορετικούς μαγνητικούς τομογράφους ή διαφορετικές ακολουθίες, αλλά και οι διαφορές των εικόνων ως προς την αντίθεση και το θόρυβο. Τέλος, είναι σημαντικό τα δεδομένα να ακολουθούν κανονική κατανομή. Εάν υπάρχει αμφιβολία ως προς αυτό, τότε είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί μια μη παραμετρική στατιστική ανάλυση.<sup>294</sup>



### 1.2.3 Η τεχνική μορφομετρίας επιφάνειας

Ο φλοιός του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι ένα στρώμα νευρώνων, το οποίο εμφανίζει υψηλού βαθμού αναδίπλωση, ενώ το πάχος του κυμαίνεται μεταξύ 1 και 4,5 mm, με μέση τιμή τα 2,5 mm.<sup>293</sup> Οι κατά τόπους διαφορές στο πάχος του φλοιού (cortical thickness) μπορεί να είναι μεγάλες, ενώ ούτε η αναλογία του πάχους των στιβάδων του φλοιού, τόσο κάθε μιας ξεχωριστά όσο και μεταξύ τους, είναι ενιαία.<sup>293</sup> Το πάχος του φλοιού υφίσταται μεταβολές με την ηλικία, αλλά και σε νοσήματα όπως η AD, η CBD και η άνοια γενικότερα.  
302-304

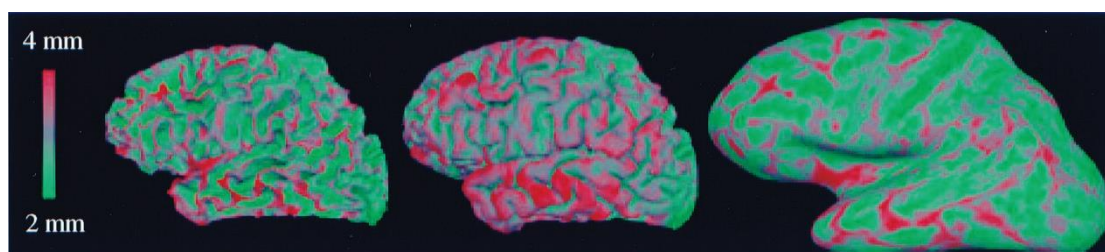
Η πρόοδος της ατροφίας μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες τόσο για την εξέλιξη των ND όσο και για τα αίτιά τους.<sup>293</sup> Ωστόσο, η μελέτη της με τις κλασσικές ακολουθίες της MRI είναι εξαιρετικά χρονοβόρα και, συν τοις άλλοις, παρέχει πληροφορίες κατ' ουσία για τον όγκο και όχι για το πάχος της φαιάς ουσίας. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι οι πολλαπλές πτυχώσεις που εμφανίζει ο φλοιός, προς διάφορες κατευθύνσεις. Στις δισδιάστατες απεικονίσεις, αν ο άξονας της απεικόνισης τέμνει κάθετα την επιφάνεια της χοριοειδούς μήνιγγας, αλλά και την επιφάνεια που διαχωρίζει τη φαιά από τη λευκή ουσία, τότε μπορεί να υπολογιστεί ακριβώς το πάχος του φλοιού, ως η απόσταση μεταξύ των δύο επιφανειών. Ωστόσο, κάτι τέτοιο είναι πρακτικά ανέφικτο, αφού οι πτυχώσεις του εγκεφάλου δεν ευθυγραμμίζονται πάντα με τους τρεις άξονες των δισδιάστατων ακολουθιών της MRI, με αποτέλεσμα να προκύπτουν συχνά σοβαρές αποκλίσεις.<sup>293</sup>

Η SBM είναι μια αυτοματοποιημένη τεχνική, η οποία παρακάμπτει τις δυσκολίες της δισδιάστατης απεικόνισης και επιτρέπει την ακριβή μέτρηση του πάχους του φλοιού.<sup>293</sup> Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας εκτίμησης των ορίων φαιάς και λευκής ουσίας, ταυτοποιώντας όλα τα ογκοστοιχεία της λευκής ουσίας. Στη συνέχεια, η επιφάνεια που προκύπτει από τη σύνδεση των ογκοστοιχείων της λευκής ουσίας φιλτράρεται, ώστε να επιτευχθεί με ακρίβεια ο προσδιορισμός του ορίου φαιάς και λευκής ουσίας και, ακολούθως να επεκταθεί προς τα έξω, μέχρι την επιφάνεια της χοριοειδούς.<sup>293</sup>

Η τεχνική περιλαμβάνει αρχικά μια πολυεπίπεδη ανάλυση, με στόχο να καταστήσει τον προσδιορισμό των ορίων φαιάς και λευκής ουσίας λιγότερο ευαίσθητο στο θόρυβο. Καθώς ο φλοιός έχει ομαλή επιφάνεια σε κλίμακα της τάξης του χιλιοστού, η αναπαράστασή του είναι, αντίστοιχα, ομαλή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω υπολογισμού της κυρτότητας τμημάτων του φλοιού και επακόλουθης τροποποίησης της αντιπροσωπευτικής του επιφάνειας. Σε περιοχές όπου η επιφάνεια της χοριοειδούς δε μπορεί να απεικονιστεί με άμεσο τρόπο, γίνεται επέκταση αυτής σε ασαφείς περιοχές. Όταν οι περιοχές αυτές είναι πιο εκτεταμένες, γίνεται ένας αυτό-περιορισμός της επιφάνειας, που οδηγεί στο να σταματήσει η επέκτασή της

περίπου στη μεσότητα της αύλακας.<sup>293</sup> Με την προϋπόθεση ότι η ακτίνα του κυρτού της επιφάνειας του φλοιού, αλλά και το πάχος αυτού, είναι σε μεγαλύτερη κλίμακα από τα υπό μελέτη ογκοστοιχεία, αλλά και ότι ο θόρυβος δεν είναι σημαντικός σε σχέση με την αντίθεση μεταξύ των ιστών, η ακρίβεια της διαδικασίας δεν περιορίζεται από τις διαστάσεις των ογκοστοιχείων.

Η επιφάνεια παραμόρφωσης εφαρμόζεται συνδυάζοντας τη βαθμιδωτή κάθοδο με την ορμή. Για να αποφευχθεί να τμήσει η επιφάνεια τον εαυτό της, χρησιμοποιείται ένας χωρικός πίνακας αναζήτησης, συζευγμένος με έναν τριγωνομετρικό κώδικα σημείων τομής, με αποτέλεσμα μια υπολογιστική πολυσυνθετότητα, που είναι ανάλογη προς τον αριθμό των κορυφών πάνω στην αντιπροσωπευτική επιφάνεια. Έτσι, αν η κίνηση μιας κορυφής έχει ως αποτέλεσμα μια διάτμηση, το μέγεθος της κίνησης αυτής της κορυφής μειώνεται, μέχρις ότου σταματήσει να υπάρχει το σημείο τομής. Η διεκπεραίωση της διαδικασίας γίνεται με πολυεπίπεδο τρόπο, με τη χρήση δεδομένων που εξήχθησαν από εικόνες που ομαλοποιήθηκαν με ένα πυρήνα Gauss σταθερής απόκλισης. Ακολούθως, η σταθερή απόκλιση του ομαλοποιημένου πυρήνα μειώνεται, οι υπό μελέτη εντάσεις σήματος επανυπολογίζονται και η απαρτίωση επαναλαμβάνεται, έως ότου επιτευχθεί μια προκαθορισμένη ελάχιστη κλίμακα.<sup>293</sup> Ένα παράδειγμα παρατίθεται στην Εικόνα 12.



**Εικόνα 12.** Πλάγια άποψη των αντιπροσωπευτικών επιφανειών φαιάς/λευκής ουσίας (αριστερά), χοριοειδούς (κέντρο) και διογκωμένης (δεξιά). Οι μετρήσεις του πάχους του φλοιού παρατίθενται σε μια αυξανόμενη κλίμακα από το πράσινο στο κόκκινο.<sup>293</sup>

### 1.2.4 Οι τεχνικές της διάχυσης

Στην παρούσα υποενότητα, θα γίνει, αρχικά, αναφορά στη διάχυση ως βιολογικό φαινόμενο. Ακολούθως, θα αναλυθούν οι μέθοδοι, με τις οποίες καταγράφεται η διάχυση και, τέλος, θα περιγραφούν οι σημαντικότερες τεχνικές DTI, αλλά και οι ακολουθίες που στηρίζονται σε αυτές.

#### Η διάχυση ως βιολογικό φαινόμενο

Ως διάχυση ορίζεται εκείνο το φαινόμενο, κατά το οποίο η ύλη μεταφέρεται από το ένα σημείο του χώρου στο άλλο με την πάροδο του χρόνου.<sup>305</sup> Το πιο κλασικό παράδειγμα στους βιολογικούς ιστούς είναι η διάχυση των μορίων του νερού. Ο Einstein έχει διατυπώσει μια εξίσωση διάχυσης, από την οποία υπολογίζεται ο συντελεστής διάχυσης (diffusion coefficient), ο οποίος αντιπροσωπεύει το ρυθμό με τον οποίο συμβαίνει η διάχυση. Έτσι αν  $D$  ο συντελεστής διάχυσης, η εξίσωση έχει ως εξής:

$$D = \frac{\Delta r^2}{2n\Delta t} \quad (1)$$

Όπου, ο  $D$  σε  $\text{mm}^2/\text{s}$ ,  $r$  η μέση εκτόπιση,  $n$  ο αριθμός των διαστάσεων του χώρου και  $t$  ο χρόνος διάχυσης. Αν δεν υπάρχουν περιορισμοί, η εκτόπιση των μορίων του νερού υπολογίζεται από τον τύπο της πιθανής πυκνότητας κατά Gauss:<sup>306</sup>

$$P(\Delta r, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi D\Delta t)^3}} \exp\left(\frac{-\Delta r^2}{4D\Delta t}\right) \quad (2)$$

Όπου, σύμφωνα με αυτήν, η διάχυση αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου διάχυσης,  $\Delta t$ .<sup>305</sup>

Ειδικά όσον αφορά τη διάχυση του νερού σε σχέση με τα κύτταρα, αυτή συμβαίνει εντός τους, εκτός τους, πέριξ και διαμέσου των και είναι, κατά βάση, αποτέλεσμα τυχαίων θερμικών διακυμάνσεων. Ρόλο παίζουν και οι κυτταροπλασματικές μεμβράνες, όπως και τα κυτταρικά οργανίδια. Έτσι, οι μεμβράνες εμποδίζουν τη διάχυση, αναγκάζοντας το νερό να ακολουθήσει πιο ελικοειδή πορεία και μειώνοντας τη μέση τετραγωνική εκτόπιση (1). Το κυτταρικό οίδημα και η αυξημένη κυτταρική πυκνότητα επιτείνουν την ελικοειδή διάχυση, άρα μειώνουν τη φαινόμενη διαχυτικότητα (apparent diffusivity), δηλαδή, το ρυθμό της διάχυσης. Αντίθετα, η νέκρωση, που οδηγεί στη λύση των κυτταρικών μεμβρανών, άρα και στη διευκόλυνση της κίνησης του νερού, αυξάνει την apparent diffusivity. Από την άλλη, το ενδοκυττάριο νερό δεν εμποδίζεται, αλλά, ορθότερα, περιορίζεται από τις κυτταρικές μεμβράνες. Ως αποτέλεσμα του περιορισμού της διάχυσης (restricted diffusion), η apparent diffusivity μειώνεται, αλλά η μείωση αυτή φτάνει σε ένα πλατό με την πάροδο του χρόνου.

Σε ιστούς όπως η λευκή ουσία, η διάχυση του νερού είναι σχετικά ελεύθερη, όταν γίνεται εν παραλλήλω με την πορεία των ινών. Αντίθετα, εμφανίζει υψηλό περιορισμό, όταν γίνεται κάθετα στις ίνες. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ανισοτροπία (anisotropy). Ο τανυστής της διάχυσης (diffusion tensor) στοχεύει να περιγράψει το φαινόμενο της ανισότροπης διάχυσης,<sup>306</sup> μέσα από τον τύπο:

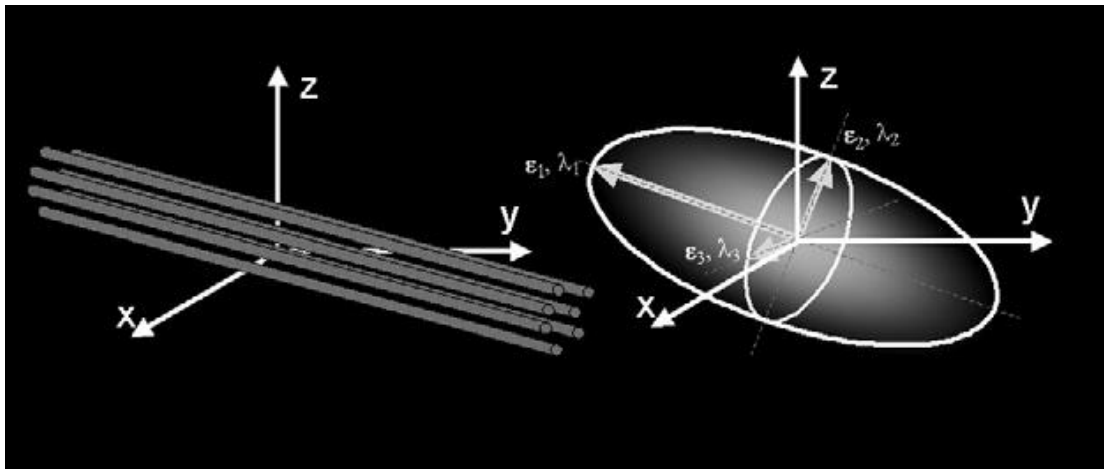
$$P(\Delta\vec{r}, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\Delta t)^3 |D|}} \exp\left(\frac{-\Delta\vec{r}^T D \Delta\vec{r}}{4\Delta t D}\right) \quad (3)$$

Όπου, ο τανυστής διάχυσης,  $D$ , προκύπτει από έναν 3x3 πίνακα συνδιακύμανσης:

$$\begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (4)$$

Όπου περιγράφεται η συνδιακύμανση της εκτόπισης σε 3 διαστάσεις, κανονικοποιημένη από το χρόνο διάχυσης. Τα διαγώνια στοιχεία,  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  και  $D_{zz}$ , αντιπροσωπεύουν τη διακύμανση της διάχυσης στους άξονες  $x$ ,  $y$  και  $z$ , αντίστοιχα. Τα μη διαγώνια στοιχεία αντιπροσωπεύουν τη συνδιακύμανση και είναι συμμετρικά ως προς τα διαγώνια (δηλαδή, πχ  $D_{xy} = D_{yx}$ ). Από τη διαγωνοποίηση του τανυστή της διάχυσης προκύπτουν οι ιδιοτιμές ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ), καθώς και τα, αντίστοιχα, ιδιοδιανύσματα ( $\varepsilon_1$ ,  $\varepsilon_2$ ,  $\varepsilon_3$ ), που περιγράφουν τις κατευθύνσεις και τις φαινόμενες διαχυτικότητες κατά μήκος των βασικών αξόνων διάχυσης.<sup>306</sup>

Ο τανυστής της διάχυσης μπορεί να απεικονιστεί ως ένα ελλειψοειδές, όπου τα ιδιοδιανύσματα καθορίζουν τους βασικούς άξονες διάχυσης και οι αντίστοιχες ιδιοτιμές τις ακτίνες του ελλειψοειδούς, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 13.



**Εικόνα 13.** Σχηματική αναπαράσταση του τανυστή της διάχυσης.<sup>305</sup>

Έτσι, όταν οι ιδιοτιμές είναι περίπου ίσες, η διάχυση θεωρείται ισότροπη. Όταν αυτές διαφέρουν σημαντικά, θεωρείται ανισότροπη. Η μικροαρχιτεκτονική των ιστών επηρεάζει τις ιδιοτιμές και, με τη σειρά της, επηρεάζεται τόσο από φυσιολογικές διεργασίες, όπως η

γήρανση, όσο και από παθολογικές, όπως η ιστική βλάβη, οι μεταβολικές διαταραχές κ.α. Επομένως, ο τανυστής της διάχυσης είναι ευαίσθητος στην απεικόνιση τόσο φυσιολογικών όσο και παθολογικών δομών.<sup>305</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στο ΚΝΣ η λευκή ουσία χαρακτηρίζεται από ανισότροπη διάχυση. Αντίθετα, στη φαιά ουσία και το ΕΝΥ, η διάχυση είναι περισσότερο ισότροπη. Το μείζον ιδιοδιάνυσμα του τανυστή της διάχυσης ( $\epsilon_1$ ), θεωρείται ότι έχει την κατεύθυνση των νευρικών ινών της λευκής ουσίας, τουλάχιστον στα σημεία που αυτή είναι ομοιογενής. Σε αυτήν την ομοιογενή κατεύθυνση στηρίζονται και οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται στην τεχνική της δεματογραφίας, όπως θα αναλυθεί παρακάτω.<sup>305</sup>

### Η τεχνική Single-Echo Echo-Planar Imaging

Η συνηθέστερη τεχνική DWI είναι η Single-Echo Echo-Planar Imaging (SE-EPI). Στην απλούστερη μορφή της, αυτή χρησιμοποιεί δύο παλμούς μεγάλης βαθμίδωσης, τοποθετημένους αντιδιαμετρικά ο ένας με τον άλλο, στις δύο πλευρές. Ο πρώτος παλμός θέτει τη μαγνήτιση εκτός φάσης και ο δεύτερος την επαναφέρει σε φάση. Για στατικά μόρια (δηλαδή, μόρια που δε διαχέονται), οι φάσεις που παράγονται από τους δύο παλμούς θα αλληλοακυρωθούν, η μαγνήτιση θα συνεχίσει να είναι ομοιογενής και δε θα υπάρχει μείωση του σήματος από τη διάχυση. Αν υπάρξει κάποια συνεκτική ροή προς την κατεύθυνση της βαθμίδωσης του παραγόμενου παλμού, αυτή θα προκαλέσει αλλαγή φάσης του σήματος, σε διαφορετικό βαθμό για κάθε παλμό. Δηλαδή, θα υπάρξει μια διαφορά φάσης, ανάλογη προς την εκτόπιση, την περιοχή των παλμών βαθμίδωσης της διάχυσης, όπως αυτή καθορίζεται από το ύψος ( $G$ ) και τη διάρκεια ( $\delta$ ), καθώς και το διάστημα μεταξύ των παλμών ( $\Delta$ ). Οι βαθμίδώσεις στη διάχυση οδηγούν στην εμφάνιση διαφορετικών φάσεων στα μόρια του νερού. Το υπό καταγραφή σήμα από κάθε ογκοστοιχείο είναι το άθροισμα της μαγνήτισης των μορίων του νερού από το συγκεκριμένο voxel. Ως αποτέλεσμα, η διασπορά της φάσης (phase dispersion) λόγω της διάχυσης, θα οδηγήσει σε μείωση του υπό καταγραφή σήματος. Για την ισότροπη διάχυση κατά Gauss, η μείωση του σήματος προκύπτει από τον τύπο:

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (5)$$

Όπου  $S$  είναι το σήμα που καταγράφεται,  $S_0$  το σήμα που θα καταγραφόταν, αν δεν υπήρχαν καθόλου βαθμίδώσεις διάχυσης,  $D$  ο φαινόμενος συντελεστής διάχυσης (apparent diffusion coefficient – ADC), και ο παράγοντας  $b$ , που καθορίζεται από τις ιδιότητες του ζεύγους των παλμών βαθμίδωσης:

$$b(\gamma G \delta)^2 [\Delta - (\delta/3)] \quad (6)$$

Όπου  $\gamma$  ο γυρομαγνητικός λόγος.<sup>305</sup> Ωστόσο, οι βαθμιδώσεις στη διάχυση καθιστούν τις ακολουθίες διάχυσης ιδιαίτερα ευαίσθητες στις κινήσεις του ασθενούς, με αποτέλεσμα, ακόμα και η παραμικρή κίνηση να προκαλεί συχνά τέχνηρα (artifacts) στις ανασυνθέσεις.<sup>308</sup> Για αυτό το λόγο, η SE-EPI είναι από τις πιο διαδεδομένες και αξιόπιστες τεχνικές διάχυσης, χάρη στην ταχύτητά της. Πράγματι, το σήμα από κάθε τομή καταγράφεται σε <100 msec. Ως αποτέλεσμα, είναι, πρακτικά αδύνατο οποιαδήποτε κίνηση της κεφαλής να υπεισέλθει στην καταγραφή. Έτσι, μεγιστοποιείται ο SNR και, επομένως, η ακρίβεια της εξέτασης.<sup>309</sup>

Από την άλλη, η SE-EPI έχει και ορισμένα μειονεκτήματα. Τόσο οι ανομοιογένειες που προκαλούνται στο πεδίο όσο και τα παραγόμενα δινορεύματα (eddy currents) μπορούν να παραμορφώσουν σημαντικά τις εικόνες. Αν και αυτά τα φαινόμενα μπορούν να διορθωθούν ως ένα βαθμό, μπορεί να υπάρχει μια παραμόρφωση της ανατομίας του εγκεφάλου, ιδίως προς την κατεύθυνση στην οποία γίνεται η κωδικοποίηση της φάσης. Τα φαινόμενα αυτά μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονα σε περιοχές πλησίον οστικών δομών ή αέρα, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο κατώτερος κροταφικός λοβός και οι δομές στη βάση του κρανίου. Επίσης, εξαρτώνται από μια ποικιλία παραμέτρων, όπως οι κατά τόπους διαφορές των πεδίων, τα διαστήματα μεταξύ των παλμών, αλλά και η ισχύς του πεδίου. Για παράδειγμα, σε μαγνητικά πεδία ισχύος 3T, οι παραμορφώσεις μπορεί να είναι αρκετά έντονες.<sup>305,310</sup>

Μια διορθωτική μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα είναι η διόρθωση μέσω της κατάρτισης ενός χάρτη του μαγνητικού πεδίου και της εκ των υστέρων διόρθωσης των εικόνων. Η κατάρτιση του χάρτη μπορεί να επιτευχθεί έμμεσα, υπολογίζοντας τη διαφορά φάσης που προκύπτει από τα δεδομένα δύο εικόνων που ανακτήθηκαν από βαθμιδωτούς παλμούς διαφορετικών χρόνων. Μάλιστα, ένας τέτοιος ολοκληρωμένος χάρτης του εγκεφάλου μπορεί να δημιουργηθεί σε 2-3 λεπτά. Αυτή η διαδικασία αποκτά ιδιαίτερη αξία για τεχνικές, όπου απαιτείται υψηλή ακρίβεια, όπως πχ η δεματογραφία. Επίσης, οι παραμορφώσεις μπορούν να μειωθούν μέσω χρήσης μιας παράλληλης απεικονιστικής μεθόδου, όπως της SENSE. Σε κάθε περίπτωση, οι παραμορφώσεις μειώνονται σε κάποιο βαθμό, αλλά δεν εκμηδενίζονται.<sup>305,311,312</sup>

Άλλο ένα ζήτημα που προκύπτει για τους παλμούς EPI δύο διαστάσεων είναι η ανάλυση των εικόνων που ανασυντίθενται. Για παράδειγμα, σε μαγνητικούς τομογράφους ισχύος 1,5T, τα ισότροπα ογκοστοιχεία που μπορεί να αναλύσει κανείς για όλο τον εγκέφαλο σε μια ακολουθία διάρκειας 15 περίπου λεπτών είναι της τάξης των 2,5mm. Αν επιθυμεί κανείς ανάλυση σε μικρότερη τάξη μεγέθους, είναι αναγκαία είτε η χρήση ισχυρότερων μαγνητικών πεδίων είτε πιο ευαίσθητων πηνίων ραδιοσυχνότητας.<sup>313</sup>

### Κωδικοποίηση και πρωτόκολλο των ακολουθιών DTI

Για τη σωστή μέτρηση του τανυστή της διάχυσης απαιτείται η καταγραφή και κωδικοποίηση τουλάχιστον 6 μη συγγραμμικών κατευθύνσεων διάχυσης. Η σωστή επιλογή των κατευθύνσεων της κωδικοποίησης είναι εξαιρετικής σημασίας για την ακριβή και χωρίς σφάλματα καταγραφή του τανυστή. Πολλές στρατηγικές έχουν προταθεί για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο. Φαίνεται ότι τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα δίνει η στρατηγική της ομοιόμορφης γωνίας καταγραφής, ενώ όσο πιο πολλές είναι η κατευθύνσεις που κωδικοποιούνται τόσο πιο ανεξάρτητα είναι τα μετρούμενα λάθη από τον προσανατολισμό του τανυστή.<sup>314-316</sup>

Όσον αφορά την εκάστοτε κατάλληλη επιλογή πρωτοκόλλου, οι παράγοντες που υπεισέρχονται είναι πολλοί. Κατ' αρχάς, ένα ζήτημα είναι η επιλογή της ακολουθίας των παλμών. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η συχνότερη τεχνική είναι η SE-EPI. Για τον εγκέφαλο, ο προσανατολισμός ή η παράμετρος  $b$  στους τύπους (5) και (6), κυμαίνεται μεταξύ 700-1300s/mm<sup>2</sup>, με συνηθέστερη τιμή την 1000 s/mm<sup>2</sup>. Η επιλογή του αριθμού των κατευθύνσεων εξαρτάται, εκτός από τις δυνατότητες του λογισμικού, από τον επιθυμητό χρόνο ολοκλήρωσης της εξέτασης, αλλά και από το μέγιστο αριθμό των εικόνων που μπορούν να φορτωθούν σε μια σειρά.<sup>305</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι τεχνικές DTI παρουσιάζουν ευαισθησία στο θόρυβο. Η προσθήκη κωδικοποιούμενων κατευθύνσεων μπορεί να μειώσει σημαντικά το θόρυβο, με κόστος, όμως, τον αυξημένο χρόνο διενέργειας της εξέτασης. Ένας άλλος τρόπος μείωσης του θορύβου είναι η αύξηση της διαμέτρου των ογκοστοιχείων, αν και κάτι τέτοιο όχι μόνο καθιστά πτωχότερη την ανάλυση, αλλά και αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης φαινομένων μερικού όγκου (partial volume effect). Σε κάθε περίπτωση, το πρωτόκολλο που θα επιλεγεί εξαρτάται από τη φύση της εξέτασης. Έτσι, πχ για τη διερεύνηση ενός πιθανού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ένα αδρό, σύντομο πρωτόκολλο είναι, πιθανότατα, επαρκές. Ωστόσο, η σύγκριση των παραμέτρων της DTI μεταξύ διαφορετικών νευρολογικών νοσημάτων (όπως των ND), η ποσοτικοποίηση των παραμέτρων της DTI σε πολύ μικρές οδούς της λευκής ουσίας ή η διερεύνηση της πορείας των ιών της λευκής ουσίας κατά τη διάρκεια μιας δεματογραφίας είναι περιπτώσεις που απαιτούν υψηλή χωρική ανάλυση και χρήση πολλαπλών κατευθύνσεων κωδικοποίησης. Ενδεικτικά, εικόνες υψηλής ποιότητας από ακολουθίες DTI μπορούν να ληφθούν σε περίπου 15 min από ένα μαγνητικό τομογράφο ισχύος 1,5T, με ογκοστοιχεία διαμέτρου 2,5mm, καταγράφοντας 64 κατευθύνσεις διάχυσης. Ο αντίστοιχος χρόνος είναι διπλάσιος για έναν τομογράφο ισχύος 3T.<sup>305</sup>

Για τον υπολογισμό των παραμέτρων της διάχυσης, πρέπει, αρχικά, να υπολογιστούν οι χάρτες φαινόμενης διαχυτικότητας ( $D_{i,app}$ ) για κάθε κατεύθυνση κωδικοποίησης. Έτσι, για την ανισότροπη διάχυση, η εξίσωση (5) τροποποιείται ως εξής:

$$S_i = S_0 \exp^{-b g_i^T D \widehat{g}_i} = S_0 e^{-b_i D_{i,app}} \quad (7)$$

Όπου,  $i$  η εκάστοτε κατεύθυνση κωδικοποίησης,  $S_i$  το σήμα που λαμβάνεται,  $g_i$  το διάνυσμα για τη συγκεκριμένη κατεύθυνση και η παράμετρος διάχυσης  $b$ , όπως προκύπτει από την εξίσωση (6). Αν έχουμε μονήρη  $b$  και  $S_0$  είναι το σήμα της εικόνας χωρίς διάχυση, οι χάρτες φαινόμενης διαχυτικότητας μπορούν να υπολογιστούν από την εξίσωση:

$$D_{i,app} = \frac{\ln S_i - \ln S_0}{b_i} \quad (8)$$

Επομένως, τα 6 ανεξάρτητα στοιχεία του τανυστή (δηλαδή τα  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ,  $D_{xy}=D_{yx}$ ,  $D_{xz}=D_{zx}$  και  $D_{yz}=D_{zy}$ ) μπορούν να υπολογιστούν από τις φαινόμενες διαχυτικότητες είτε με τη χρήση πολλαπλών μεθόδων ελαχίστων τετραγώνων είτε μέσω μη γραμμικών μοντέλων. <sup>305</sup>

### Παράμετροι της απεικόνισης του τανυστή της διάχυσης

Η ανασύνθεση τρισδιάστατων εικόνων που βασίζονται στην DTI και, ιδίως, η ανάλυσή τους, προϋποθέτουν την απλοποίηση των δεδομένων. Ο τρόπος με τον οποίο αυτό επιτυγχάνεται είναι η στοιχειοποίηση των εικόνων σε, απλούστερους, βαθμιδωτούς, πίνακες. Τα πιο διαδεδομένα μέτρα που χρησιμοποιούνται είναι το ίχνος και η ανισοτροπία του τανυστή. Το ίχνος του τανυστή ( $Tr$ ) είναι το άθροισμα των διαγώνιων στοιχείων του  $D$ , όπως αυτά διαφαίνονται στον πίνακα (4), αποτελεί ένα μέτρο του βαθμού της διάχυσης και είναι μέγεθος στροφικά αναλλοίωτο (rotationally invariant). Η μέση διαχυτικότητα (mean diffusivity – MD) είναι άλλο ένα μέγεθος εκτίμησης της διάχυσης και ταυτίζεται με τον προαναφερθέντα ADC. Η MD προκύπτει από το μέσο όρο των τριών ιδιοδιανυσμάτων των διαγώνιων στοιχείων ή, αλλιώς, ως το 1/3 του  $Tr$ , δηλαδή  $MD = Tr/3 = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ . <sup>305</sup>

Όσον αφορά την ανισοτροπία, έχουν προταθεί αρκετά μέτρα ποσοτικοποίησής της, με τα περισσότερα να είναι στροφικά αναλλοίωτα. Το πιο ευρέως διαδεδομένο εξ αυτών είναι η κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy – FA) η οποία προκύπτει από τον τύπο:

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (9)$$

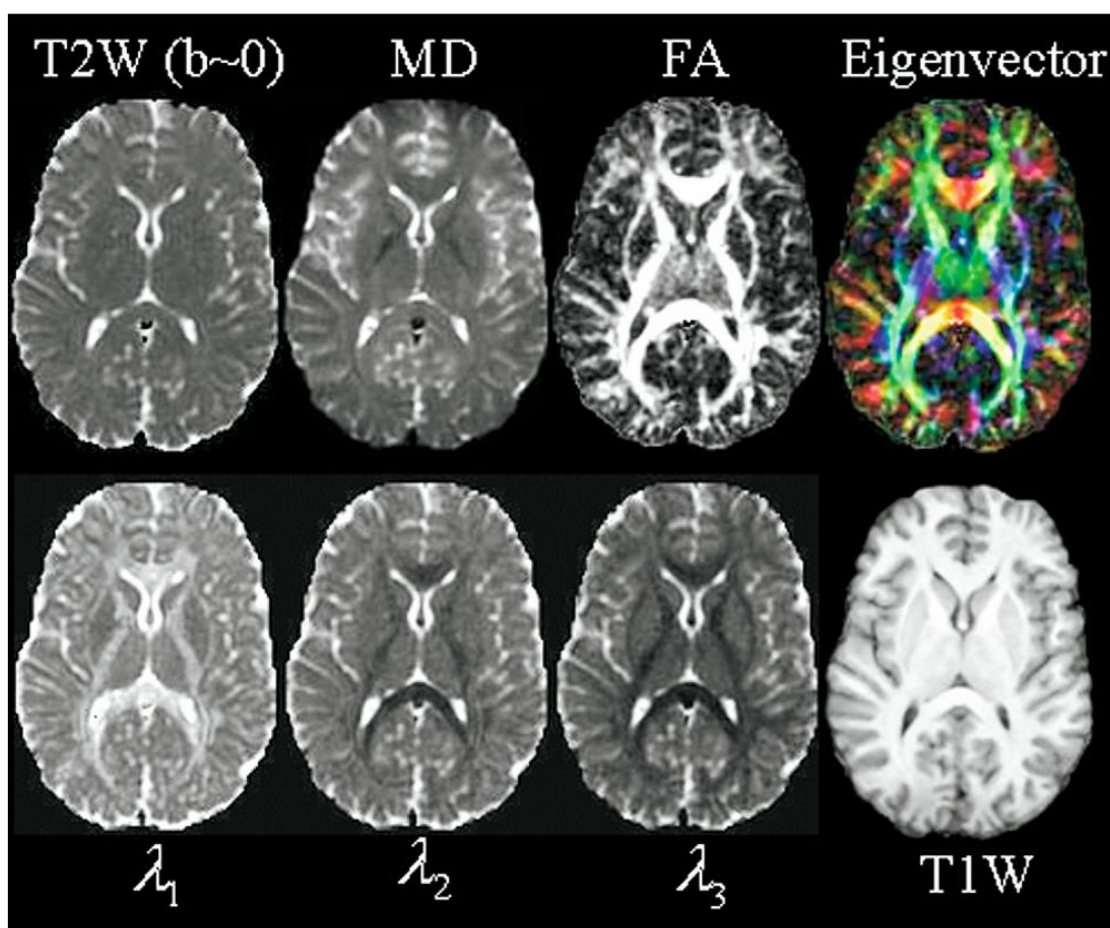
Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η FA δεν περιγράφει πλήρως την κατανομή του τανυστή, επειδή από τους συνδυασμούς των ιδιοτιμών μπορούν να προκύψουν οι ίδιες τιμές FA. <sup>305</sup> Αυτό δε σημαίνει ότι η FA δεν είναι πολύτιμη σε πολλές εφαρμογές και στην αξιολόγηση πολλαπλών



παθολογικών καταστάσεων. Επίσης, το σχήμα και η κατανομή του τανυστή μπορούν να περιγραφούν πλήρως με ένα συνδυασμό γραμμικών, επιφανειακών και σφαιρικών μέτρων. <sup>305</sup>

Ένα ακόμα μέτρο είναι η ακτινική διαχυτικότητα (radial diffusivity – RD). Η RD προκύπτει από το μέσο της μέσης ( $\lambda_2$ ) και ελάσσονος ( $\lambda_3$ ) ιδιοτιμής, δηλαδή ισχύει  $RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$  και φαίνεται ότι έχει μια ιδιαίτερη συσχέτιση με βλάβες της μυελίνης της λευκής ουσίας. Από την άλλη, η αξονική διαχυτικότητα (axial diffusivity – AxD) είναι ίση με τη μείζονα ιδιοτιμή ( $AxD = \lambda_1$ ) και σχετίζεται πιο ειδικά με την αξονική εκφύλιση. <sup>317</sup>

Άλλο ένα σημαντικό μέτρο είναι ο προσανατολισμός του τανυστή, όπως αυτός προσδιορίζεται από την κατεύθυνση του μείζονος ιδιοδιανύσματος. Όταν η ανισοτροπία είναι υψηλή θεωρείται ότι αυτό είναι τοποθετημένο παράλληλα προς την κατεύθυνση των ινών της λευκής ουσίας. Η απεικονιστική ανασύνθεση γίνεται σε ένα χάρτη RGB (Red-Green-Blue color map), όπου κάθε χρώμα αντιπροσωπεύει την κατεύθυνση ενός ιδιοδιανύσματος. <sup>298</sup>

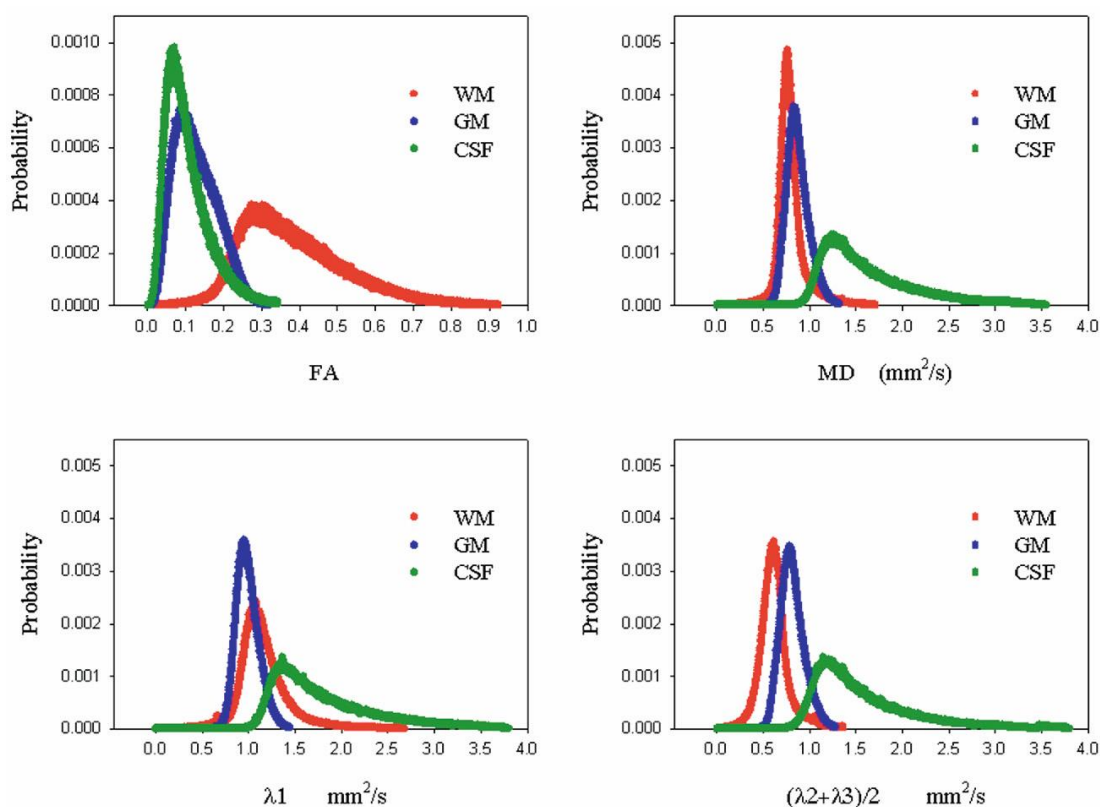


**Εικόνα 14.** Ποσοτικοί χάρτες ακολουθίας DTI. <sup>305</sup>

Οι κατά τόπους κατευθύνσεις των ιδιοδιανυσμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ταυτοποιήσουν συγκεκριμένες οδούς της λευκής ουσίας. Αυτός είναι και ο λόγος που η DTI είναι εξαιρετική μέθοδος για εφαρμογές που απαιτούν λεπτομερή ανατομική εντόπιση. Μέσω στατιστικών μεθόδων, είναι εφικτή η ποσοτικοποίηση του προσανατολισμού του τανυστή σε

συγκεκριμένες κάθε φορά περιοχές του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα είναι η κατάρτιση ποσοτικών χαρτών για τα μεγέθη που αναφέρθηκαν. <sup>318</sup>

Ένα παράδειγμα παρατίθεται στην Εικόνα 14. Απεικονίζεται η ίδια ανατομική περιοχή, σε εγκάρσια τομή. Οι ακολουθίες, με σειρά από αριστερά προς τα δεξιά και από πάνω προς τα κάτω, έχουν ως εξής: η πρώτη είναι μια T2W εικόνα αναφοράς. Η δεύτερη είναι μια εικόνα MD (παρόμοια αντίθεση με την εικόνα T2 ως προς την αυξημένη ένταση σήματος του ENY). Η τρίτη είναι μια εικόνα FA, με αυξημένο σήμα στη λευκή ουσία. Στην επόμενη εικόνα, η κύρια κατεύθυνση του κάθε ιδιοδιανύσματος σημαίνεται με συγκεκριμένο χρώμα: δεξιά-αριστερά για το κόκκινο, πρόσθια-οπίσθια για το πράσινο, άνω-κάτω για το μπλε. Η στάθμιση έγινε με βάση την προηγούμενη εικόνα της FA. Στην κάτω σειρά, απεικονίζονται το μείζον ( $\lambda_1$ ), το μέσο ( $\lambda_2$ ) και το έλασσον ( $\lambda_3$ ) ιδιοδιάνυσμα. Τελευταία παρατίθεται μια T1W ακολουθία. <sup>305</sup>



**Εικόνα 15.** Ιστογράμματα κατανομής των FA, MD, AxD και RD. <sup>305</sup>

Ένας, ακόμα, τρόπος ποσοτικοποίησης των παραμέτρων της DTI είναι η κατάρτιση ιστογραμμάτων ξεχωριστά για τις MD, FA, AxD ( $\lambda_1$ ) και RD  $[(\lambda_2 + \lambda_3)/2]$ , όπως αυτών που παρατίθενται στην Εικόνα 15. Εδώ, κάθε κόκκινη καμπύλη αντιπροσωπεύει τη λευκή ουσία, κάθε μπλε τη φαιά και κάθε πράσινη το ENY. Είναι εμφανές ότι για όλες τις παραμέτρους υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των διαγραμμάτων μεταξύ των τριών τύπων ιστών. Επίσης, ειδικά για τη λευκή ουσία, το αντίστοιχο διάγραμμα στην FA χαρακτηρίζεται από

εξαιρετικά ευρεία κατανομή, με μεγάλη στρέβλωση και κύρτωση. Στις υπόλοιπες παραμέτρους, η κατανομή φαίνεται πιο κανονική, με την πιο διακριτή διαφορά να εντοπίζεται στην RD, δηλαδή το ιστόγραμμα  $(\lambda_2+\lambda_3)/2$ .<sup>305</sup>

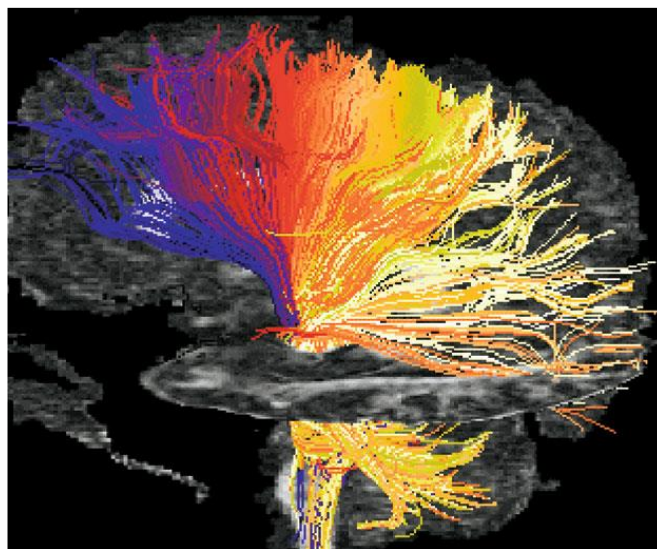
Τέλος, θα πρέπει να γίνει αναφορά και στους περιορισμούς της DTI. Το γεγονός ότι η DTI στηρίζεται στη χρήση πολλών εικόνων με ευαισθησία στο θόρυβο, καθιστά και την ίδια τη μέθοδο ευαίσθητη. Ο τυχαίος κατά Gauss θόρυβος για το ίχνος του τανυστή και την ανισοτροπία μελετήθηκε χρησιμοποιώντας στατιστικές μελέτες προσομοίωσης Monte Carlo. Βάσει αυτών, ο θόρυβος και η διαδικασία επεξεργασίας των ιδιοτιμών τείνουν να υπερεκτιμούν τη μείζονα ιδιοτιμή και να υποεκτιμούν την ελάσσονα. Ως αποτέλεσμα, η αβεβαιότητα για τις ιδιοτιμές αυξάνεται.<sup>305</sup> Επιπρόσθετα, και οι κατευθύνσεις των ιδιοδιανυσμάτων είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στο θόρυβο.<sup>319</sup> Επομένως, εάν η μελέτη απαιτεί αυξημένη ποσοτική ακρίβεια, είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί ένα ικανοποιητικό SNR.<sup>305</sup>

### **Δεματογραφία λευκής ουσίας**

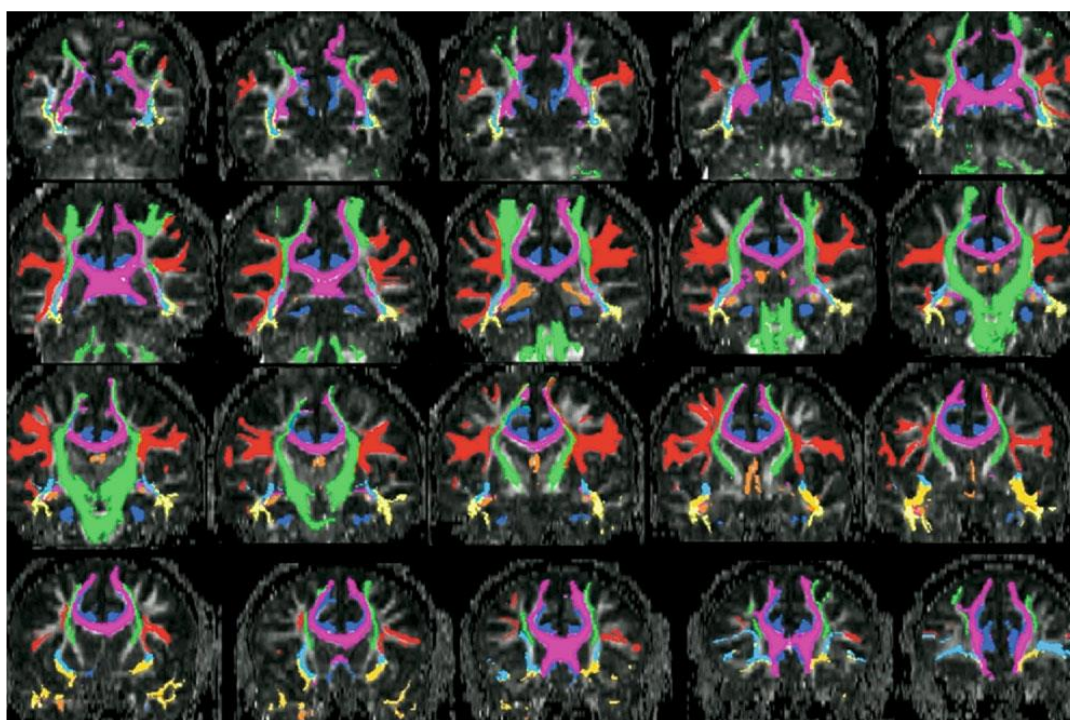
Οι προηγούμενες τεχνικές DTI είναι χρήσιμες στην ανάδειξη των οδών της λευκής ουσίας σε ένα δισδιάστατο επίπεδο. Ένας τρόπος να αναδειχθούν οι οδοί της λευκής ουσίας σε τρισδιάστατο επίπεδο είναι η δεματογραφία της λευκής ουσίας, η οποία παρακολουθεί τα συνεκτικά χωρικά μοτίβα των ιδιοδιανυσμάτων στο πεδίο του τανυστή της διάχυσης.<sup>320</sup> Η ανάδειξη αυτών των μοτίβων επιτυγχάνεται ξεκινώντας από ένα συγκεκριμένο σημείο (γνωστό ως seed-point), εκτιμάται η από αυτό το σημείο κατεύθυνση της εξάπλωσης (πρακτικά, αυτή ταυτίζεται με την κατεύθυνση του μείζονος ιδιοδιανύσματος) και ακολουθεί η μετακίνηση σε μικρή απόσταση κατά μήκος αυτής της κατεύθυνσης, κάτι που ονομάζεται απαρτίωση της οδού. Από αυτό το σημείο, η κατεύθυνση της οδού επανεκτιμάται και η όλη διαδικασία επαναλαμβάνεται, μέχρι να γίνει η καταγραφή όλης της οδού. Οι οδοί μπορούν να περιοριστούν με τη χρήση μίας ή περισσότερων ROI. Οι περισσότεροι αλγόριθμοι κάνουν χρήση του μείζονος ιδιοδιανύσματος για να υπολογίσουν την εφαπτομένη της προβολής κάθε δεματίου ινών της λευκής ουσίας, αν και υπάρχουν μέθοδοι που βασίζονται στο συνολικό πεδίο του τανυστή της διάχυσης.<sup>305,321,322</sup>

Κατ' αυτόν τον τρόπο, η δεματογραφία (tractography) είναι ικανή να ανασυνθέσει σε τρισδιάστατο επίπεδο και με ανατομική ορθότητα τις σημαντικότερες οδούς της λευκής ουσίας. Τέτοια παραδείγματα είναι οι μείζονες προβλητικές οδοί, οι συνδεσμικές και οι συνδετικές οδοί. Οι βασικές εφαρμογές της δεματογραφίας είναι αφενός η οπτικοποίηση των ινών της λευκής ουσίας σε 3 διαστάσεις, τόσο σε φυσιολογικούς όσο και σε παθολογικούς εγκεφάλους, και αφετέρου η κατάτμηση και ο διαχωρισμός συγκεκριμένων περιοχών του

εγκεφάλου. <sup>323,324</sup> Δύο τέτοια παραδείγματα παρατίθενται στις επόμενες εικόνες. Στην Εικόνα 16 απεικονίζεται η δεματογραφία του ακτινωτού στεφάνου (corona radiata – CR) σε έναν υγιή εγκέφαλο. Ο χρωματισμός βαίνει σταδιακά από το μπλε στο κίτρινο, όσο η απεικόνιση μεταβαίνει από πρόσθιες σε οπίσθιες ίνες. Στην Εικόνα 17 απεικονίζονται διακριτές οι μείζονες οδοί της λευκής ουσίας. Κάθε μία σημαίνεται με διαφορετικό χρώμα: κόκκινο για την άνω επιμήκη δεσμίδα, μωβ για το μεσολόβιο, γαλάζιο για την κάτω ινιακή δεσμίδα, κίτρινο για την κάτω επιμήκη δεσμίδα, πορτοκαλί για την αγκριστροειδή δεσμίδα, σκούρο πορτοκαλί για την ψαλίδα και την τελική ταινία και πράσινο για τον CR.



**Εικόνα 16.** Δεματογραφία ακτινωτού στεφάνου σε υγιή ενήλικα. <sup>305</sup>



**Εικόνα 17.** Δεματογραφία των μείζονων οδών της λευκής ουσίας. <sup>305</sup>

Ωστόσο, παρά τα εντυπωσιακά οπτικά αποτελέσματα και τις δυνατότητες της τεχνικής, οι περιορισμοί της δεματογραφίας είναι σημαντικοί. Έτσι, όπως και γενικότερα οι τεχνικές DTI, είναι ευαίσθητη στο θερμικό θόρυβο, στις κινήσεις του σώματος και τα artifacts. Ακόμα, οι αλγόριθμοι που βασίζονται στα μείζονα ιδιοδιανύσματα δε μπορούν να αναλύσουν τις περιοχές που οι μείζονες οδοί της λευκής ουσίας χιάζονται μεταξύ τους.

Πολλαπλές τεχνικές, όπως οι QBI (q ball imaging), HARDI (high angular diffusion imaging), CHARMED (combined hindered and restricted diffusion) και DSI (diffusion spectrum imaging) έχουν καλύτερα αποτελέσματα στην ανάλυση αυτών των περιοχών χιασμού. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι απαιτούν πολύ υψηλότερη βαρύτητα διάχυσης (3000-15000s/mm<sup>2</sup>) και είναι ιδιαίτερα χρονοβόρες.<sup>305</sup>

### **Η ερμηνεία των παραμέτρων της DTI**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η DTI είναι εξαιρετικά ευαίσθητη σε αλλαγές της μικροαρχιτεκτονικής των ιστών. Πράγματι, κάθε αύξηση του χώρου μεταξύ των μεμβρανών αυξάνει τη φαινόμενη διαχυτικότητα και κάθε μείωση τη μειώνει. Επομένως, κάθε τέτοια μεταβολή σε μικροσκοπικό επίπεδο είναι, θεωρητικά, ανιχνεύσιμη από τις ακολουθίες DTI.<sup>305</sup>

Ωστόσο, η ορθή ερμηνεία των ακολουθιών DTI είναι κάθε άλλο παρά απλή. Πράγματι, συχνά η ερμηνεία στηρίζεται κυρίως στην FA. Όμως, αυτή μπορεί να μην αρκεί από μόνη της για την ερμηνεία των ιστικών αλλαγών. Για παράδειγμα, η προσβολή της λευκής ουσίας συχνά μπορεί να οδηγεί σε μείωση της FA, ως αποτέλεσμα της αύξησης της RD, της μείωσης της AxD ή και των δύο.<sup>317</sup> Επομένως, μελέτη των RD, AxD αλλά και της MD μπορεί να συνδράμει στην πιο ολοκληρωμένη και ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.<sup>305,317</sup>

Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, η ευαισθησία της μεθόδου είναι αυξημένη στο θερμικό και φυσιολογικό θόρυβο, στις κινήσεις της κεφαλής, στα artifacts από δινορεύματα ή τις κινήσεις της κεφαλής, στα φαινόμενα μερικού όγκου από μεγάλα ογκοστοιχεία, όπου αλληλεπικαλύπτονται η φαιά, η λευκή ουσία και το ENY και, ασφαλώς, τα σημεία όπου χιάζονται οι μεγάλες οδοί της λευκής ουσίας. Ειδικά όσον αφορά το τελευταίο, περιοχές όπου ο χιασμός είναι εκτεταμένος (πχ ημιωοειδές κέντρο, πρόσθια γέφυρα), οι αλλαγές στη γωνία και τα σχετικά κλάσματα όγκων εντός ενός ογκοστοιχείου μπορούν να αναδείξουν ψευδώς σημαντικές μεταβολές στην ανισοτροπία, ενώ αυτή είναι στην πραγματικότητα, εντελώς φυσιολογική.<sup>305,325</sup> Ένας τρόπος για να μειωθεί η διακύμανση της FA είναι να επιλεγούν περιοχές όπου δεν αναμένεται να υπάρχει σημαντικό ποσοστό χιασμένων ινών της λευκής ουσίας. Τέτοιες περιοχές είναι η φλοιονωτιαία οδός (corticospinal tract – CST) και το μεσολόβιο, πριν οι ίνες του χιαστούν με εκείνες του ημιωοειδούς κέντρου.<sup>305</sup>

Συμπερασματικά, αν και η FA είναι αρκετά ευαίσθητη για μεταβολές της λευκής ουσίας, είναι μάλλον πτωχή σε ειδικότητα, γεγονός που καθιστά την ερμηνεία σε τυχόν διαγνωστικές ή θεραπευτικές εφαρμογές πραγματική πρόκληση. Ακόμα, η άποψη ότι αποτελεί ένα βιοδείκτη ακεραιότητας της λευκής ουσίας έχει δεχθεί ισχυρή κριτική. Παρόλα αυτά, η μείωση της FA παραμένει ένας αναμφισβήτητα ευαίσθητος δείκτης για μια πληθώρα νευρολογικών νοσημάτων. Επίσης, αν υπάρχει καλή τεκμηρίωση της νευροπαθολογικής βάσης του υπό μελέτη νοσήματος, τα αποτελέσματα μπορούν να ερμηνευθούν με μεγαλύτερη ευαισθησία. Επί παραδείγματι, η απομυελίνωση σχετίζεται με σημαντική αύξηση της RD, ενώ η αύξηση της AxD είναι, συνήθως, ελάχιστη έως μηδενική. Το ιστικό οίδημα αυξάνει την MD, ενώ, αντίθετα, η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των νεοπλασιών τη μειώνει. Από την άλλη, σε νοσήματα με πιο σύνθετη παθολογία, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, είναι πιθανό στην ίδια περιοχή να συνυπάρχουν πολλαπλά ευρήματα, όπως απομυελίνωση, αξονική εκφύλιση, γλοΐωση και φλεγμονή, με αποτέλεσμα το καθένα εξ αυτών να συνεισφέρει σε ποικίλο βαθμό στις μεταβολές του τανυστή της διάχυσης. Τέλος, ο συνδυασμός των ακολουθιών της DTI με άλλες ακολουθίες (πχ T1, T2, αιμάτωσης, μαγνητική φασματοσκοπία) μπορεί να αυξήσει σημαντικά της διαγνωστικής τους ειδικότητα.

### 1.3 Σκοπός της μελέτης

Από τις προηγούμενες ενότητες, καθίσταται σαφές ότι τα ND αποτελούν μια κατηγορία νοσημάτων, των οποίων η φύση μας είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Συν τοις άλλοις, η επικάλυψη τόσο των κλινικών όσο και των παθολογοανατομικών τους ευρημάτων δυσχεραίνει τόσο την ακριβή τους διάγνωση όσο και τυχόν μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

Ιδίως όσον αφορά την AD, τις LBD και το CBS, φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη αλληλεπικάλυψη, ιδίως στο κομμάτι των εκτελεστικών, γλωσσικών και οπτικοχωρικών λειτουργιών. Κάθε μία από τις οντότητες αυτές έχει κάποια συχνά και ιδιαίτερα γνωρίσματα, όπως το αμνησιακό πρότυπο για την AD, οι οπτικές ψευδαισθήσεις για τις LBD, το σύνδρομο ξένου άκρου για το CBS, κλπ. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που τα γνωρίσματα αυτά απουσιάζουν ή, ακόμα, παρατηρούνται ως άτυπο χαρακτηριστικό ενός άλλου ND. Ακόμα, είναι, πλέον γνωστό ότι οι περιπτώσεις συνύπαρξης δύο παθολογιών (πχ AD και DLB) δεν είναι τόσο ασυνήθεις. Έτσι, οι άτυπες περιπτώσεις αποτελούν αληθινή πρόκληση για τον κλινικό, τόσο ως προς τη διάγνωση όσο και ως προς τη διαχείρισή τους.

Όπως αναλύθηκε, τις τελευταίες δύο δεκαετίες γίνονται προσπάθειες σε όλο τον κόσμο για την ανεύρεση βιοδεικτών που να συνδράμουν στη διάκριση μεταξύ των ND, ιδίως στα αρχικά τους στάδια, όπου η νευροεκφύλιση θεωρητικά δεν είναι ακόμα εκτεταμένη και είναι πιθανό το ενδεχόμενο ένταξής του ασθενούς σε κάποιο θεραπευτικό πρωτόκολλο, ερευνητικό ή μη.

Δεν είναι λίγοι οι βιοδείκτες που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην ακριβή διάκριση μεταξύ των ND: το PET (τόσο το FDG-PET, όσο και άλλες, πιο εξειδικευμένες μορφές), οι παθολογικές πρωτεΐνες του ENY και του ορού, το DAT, το HEG, η πολυπνογραφία κ.α. έχουν δείξει ότι μπορούν να διακρίνουν τουλάχιστον κάποια ND από κάποια άλλα. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, το HEG και η πολυπνογραφία χρησιμεύουν μόνο στη διάγνωση των LBD και το DAT αποτυγχάνει στη διάκριση των APS μεταξύ τους. Το PET φαίνεται ότι μπορεί να διακρίνει με αρκετή ακρίβεια την AD, τις LBD και, λιγότερο, το CBS. Ωστόσο, η περιορισμένη διαθεσιμότητά του και το ακριβό του κόστος δεν το καθιστούν μια μέθοδο που μπορεί, επί του παρόντος, να χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη. Αντίστοιχα, οι πρωτεΐνες του ENY και του ορού παρέχουν πολύ ικανοποιητική διακριτική ικανότητα, αλλά, εκτός του μη καλυπτόμενου από τα ασφαλιστικά ταμεία υψηλού τους κόστους, αντιμετωπίζουν ακόμα ανεπίλυτα ζητήματα ως προς την τυποποίηση της μεθόδου.

Από την άλλη, η δομική απεικόνιση του εγκεφάλου, έστω άπαξ, προς αποκλεισμό άλλης, μη νευροεκφυλιστικής παθολογίας, είναι, όπως αναφέρθηκε, εκ των ων ουκ άνευ στην αρχική

διερεύνηση της γνωσιακής έκπτωσης. Παρότι αυτή μπορεί να είναι είτε CT είτε MRI, λόγω της υψηλής της ευκρίνειας, αλλά και καθότι είναι πλέον πολύ πιο ευπρόσιτη σε σχέση με το παρελθόν, η MRI εγκεφάλου είναι μια εξέταση που, ούτως ή άλλως, διενεργείται, ιδίως στις δυσκολότερες στη διαφορική διάγνωση περιπτώσεις. Επομένως, η χρήση της δεν πρόκειται να επιβαρύνει επιπρόσθετα ούτε τον ασθενή ούτε το σύστημα υγείας. Παρότι φαίνεται ότι ορισμένα στοιχεία των συνήθων ακολουθιών της MRI παρέχουν κάποια διακριτική ικανότητα μεταξύ των ND, εντούτοις τα ευρήματα που αναφέρθηκαν δεν είναι ούτε ευαίσθητα ούτε ειδικά. Οι νεότερες τεχνικές, όμως, μπορούν να προσφέρουν πολύ περισσότερες δυνατότητες, αφού μπορούν να δώσουν πληροφορίες όχι μόνο για τη δομή, αλλά και τη λειτουργία και τη σύνδεση των περιοχών του εγκεφάλου που πάσχουν στα υπό μελέτη νοσήματα. Έτσι, ξεφεύγουν από το στενό πλαίσιο της παθολογίας και παρέχουν μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση, που αφορά όχι μόνο τη διαγνωστική προσέγγιση, αλλά και τη λειτουργικότητα, τη μικροαρχιτεκτονική και το μοτίβο εξέλιξης της νόσου.

Σκοπός της παρούσας, αναδρομικής μελέτης παρατήρησης είναι η εφαρμογή της δομικής ανάλυσης σε ασθενείς με AD, LBD και CBS, με στόχο τη σύγκριση μεταξύ τους. Για τη μελέτη της φαιάς ουσίας του φλοιού έγινε voxel-wise ανάλυση, ενώ για τη λευκή ουσία μελετήθηκαν οι παράμετροι της DTI. Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή αποτελεί την πρώτη συγκριτική μελέτη με αυτές τις τεχνικές, μεταξύ των τριών οντοτήτων. Τα ευρήματα ενδέχεται να αναδείξουν νέες μεταξύ τους διαφορές, που δε μπορούν να αναδειχθούν από τη μελέτη καθενός ξεχωριστά, αλλά και να συνδράμουν στη διαφορική τους διάγνωση.



## 2. Ειδικό Μέρος: Υλικά και Μέθοδοι

### 2.1 Συμμετέχοντες

Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς παρακολουθούνται στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Η λήψη ιστορικού, η διενέργεια κλινικής εξέτασης και ο νευρογνωσιακός έλεγχος των ασθενών διενεργήθηκαν είτε στο χώρο της Κλινικής, είτε στο χώρο των Εξωτερικών Ιατρείων αυτής. Η εξέταση των ασθενών και των μαρτύρων διενεργήθηκε από δύο Νευρολόγους της Κλινικής, εμένα και τον αξιότιμο Καθηγητή και Διευθυντή αυτής, κ. Σπυρίδωνα Κονιτσιώτη, τυφλά. Όλοι οι ασθενείς και υγιείς μάρτυρες (healthy controls – HC) που συμμετείχαν στη μελέτη εθελοντικά και αφού υπόγραψαν σχετικό έγγραφο συγκατάθεσης. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΓΝΙ.

Τα κάτωθι κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για την ένταξη των ασθενών και των μαρτύρων στη μελέτη:

- Έγγραφο συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη
- Ηλικία μεταξύ 50 και 80 ετών
- Δυνατότητα υποβολής σε MRI εγκεφάλου
- Διενέργεια MRI εγκεφάλου εντός ενός μηνός από τη νευρολογική και νευρογνωσιακή εκτίμηση των ασθενών
- Τουλάχιστον 6 έτη εκπαίδευσης
- Έως 3 παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Διάρκεια νόσου τουλάχιστον 12 μήνες
- Πρόσφατος (τουλάχιστον προ μηνός) εργαστηριακός έλεγχος με φυσιολογικές τιμές γενικής εξέτασης αίματος, γλυκόζης, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ουρίας, κρεατινίνης, νατρίου, καλίου, ασβεστίου, μαγνησίου, οξαλοξικής αμινοτρανσφεράσης, πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης, γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης, ταχύτητας καθίζησης ερυθρών, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, φυλλικού οξέος, βιταμίνης B12, θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και ελεύθερης θυροξίνης ορού.

Τα κάτωθι κριτήρια αποκλεισμού χρησιμοποιήθηκαν για τους ασθενείς και τους μάρτυρες της μελέτης:

- Ιστορικό ή παρουσία μείζονος ψυχιατρικού νοσήματος (πχ σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, καταθλιπτική διαταραχή, οργανικό ψυχοσύνδρομο)

- Ιστορικό νευροαναπτυξιακού ή μονογονιδιακού νοσήματος
- Αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος (άνω της μίας μονάδας ημερησίως για τις γυναίκες και άνω των δύο μονάδων για τους άνδρες)
- Ιστορικό αλκοολισμού ή χρήσης ουσιών
- Παρουσία σοβαρού συστηματικού νοσήματος
- Ιστορικό ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Ιστορικό σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ή πολυετούς συμμετοχής σε άθλημα όπου συμβαίνει συχνά πλήξη κεφαλής
- Ιστορικό ενδοκράνιας χειρουργικής παρέμβασης
- Παρουσία ενδοκράνιας νεοπλασίας, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας, ή άλλης ενδοεγκεφαλικής δομικής βλάβης
- Παρουσία ευρημάτων ενδεικτικών για NPH στην MRI εγκεφάλου
- Παρουσία υπερεντάσεων λευκής ουσίας (white matter hyperintensities – WMH), που αντιστοιχούν σε στάδιο 2 ή 3 κατά Fazekas.<sup>326</sup>
- Παρουσία τεχνουργημάτων (artefacts) στην MRI εγκεφάλου.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με το νόσημα από το οποίο έπασχαν. Έτσι, στην πρώτη ομάδα συγκαταλέχθηκαν ασθενείς με AD, βάσει των κριτηρίων της NIA-AA για την άνοια κάθε αιτιολογίας (all-cause dementia) και την πιθανή άνοια στην AD. Τα κριτήρια αυτά παρατίθενται στους Πίνακες 2 και 3, αντίστοιχα.

<b>Πίνακας 2.</b> Πυρηνικά κλινικά κριτήρια για την άνοια οποιασδήποτε αιτιολογίας. <sup>92</sup>
Γνωσιακά ή συμπεριφορικά (νευροψυχιατρικά) συμπτώματα, τα οποία:
1. Παρεμβαίνουν στην ικανότητα λειτουργίας στην εργασία ή στις συνήθειες δραστηριότητες και
2. Αντιπροσωπεύουν μια έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητα και εκτελεστικότητας και
3. Δεν εξηγούνται από παραλήρημα ή άλλη μείζονα ψυχιατρικά διαταραχή.
4. Η γνωσιακή έκπτωση εντοπίζεται και διαγιγνώσκεται μέσω ενός συνδυασμού (1) λήψης ιστορικού από τον ασθενή και ένα γνώστη πληροφορητή (knowledgeable informant) και (2) μιας αντικειμενικής γνωσιακής εκτίμησης, είτε μέσω μιας παρά

την κλίνη εκτίμησης της νοητικής κατάστασης είτε μέσω νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται, όταν το ιστορικό και η παρά την κλίνη νοητική εκτίμηση αδυνατούν να θέσουν με βεβαιότητα τη διάγνωση.

5. Η γνωσιακή ή συμπεριφορική έκπτωση πρέπει να αφορά τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τομείς:

α. Μειωμένη ικανότητα καταγραφής και ενθύμησης νέων πληροφοριών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις ή συζητήσεις, λανθασμένη τοποθέτηση προσωπικών αντικειμένων, απώλεια μνήμης γεγονότων, παράλειψη ραντεβού, απώλεια προσανατολισμού σε μια οικεία διαδρομή.

β. Μειωμένη ικανότητα λογικής σκέψης και χειρισμού σύνθετων εργασιών, πτωχή κρίση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: πτωχή κατανόηση κινδύνων σχετικά με την ασφάλεια, αδυναμία διαχείρισης οικονομικών, κακή ικανότητα λήψης αποφάσεων, ανικανότητα σχεδιασμού σύνθετων ή διαδοχικών δραστηριοτήτων.

γ. Μειωμένες οπτικοχωρικές ικανότητες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: αδυναμία αναγνώρισης προσώπων ή κοινών αντικειμένων ή να εύρεσης αντικειμένων σε κοινή θέα παρά την καλή οπτική οξύτητα, αδυναμία χειρισμού απλών εργαλείων ή τοποθέτησης των ρούχα σε σχέση με το σώμα.

δ. Διαταραχές των γλωσσικών λειτουργιών (ομιλία, ανάγνωση, γραφή). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: δυσκολία στην εύρεση κοινών λέξεων κατά την ομιλία, δισταγμοί και λάθη κατά την ομιλία, την άρθρωση και τη γραφή.

ε. Αλλαγές στην προσωπικότητα ή τη συμπεριφορά. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: ασυνήθεις διακυμάνσεις της διάθεσης, όπως διέγερση, μειωμένα κίνητρα και πρωτοβουλίες, απάθεια, απώλεια ορμής, κοινωνική απόσυρση, μειωμένο ενδιαφέρον για προηγούμενες δραστηριότητες, απώλεια ενσυναίσθησης, ψυχαναγκαστικές ή εμμονικές συμπεριφορές, κοινωνικά μη αποδεκτές συμπεριφορές.

Η διαφοροποίηση της άνοιας από την MCI βασίζεται στον προσδιορισμό της ύπαρξης ή μη σημαντικής παρεμβολής στην ικανότητα λειτουργίας στην εργασία ή στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Αυτή αποτελεί μια εγγενώς κλινική κρίση, η οποία γίνεται από έναν εξειδικευμένο κλινικό ιατρό, κρίνοντας στη βάση των ατομικών περιστάσεων του ασθενούς και στην περιγραφή των καθημερινών υποθέσεων του ασθενούς, όπως

περιγράφονται από τον ίδιο και από ένα γνώστη πληροφορητή.

Τα κριτήρια για την πιθανή (probable) άνοια στην AD παρατίθενται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Πυρηνικά κλινικά κριτήρια για την πιθανή άνοια στη νόσο του Alzheimer.<sup>92</sup>

Ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για οποιασδήποτε αρχής άνοια που περιεγράφηκαν προηγουμένως στον Πίνακα 2 και, επιπλέον, έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

A. Ύπουλη (insidious) έναρξη. Τα συμπτώματα έχουν μια σταδιακή έναρξη και εξέλιξη, μέσα σε μήνες έως χρόνια, όχι αιφνίδια, σε ώρες ή ημέρες.

B. Σαφές ιστορικό επιδείνωσης της νόησης, είτε μέσω αναφορών είτε μέσω παρατήρησης και

Γ. Τα αρχικά και σημαντικότερα γνωσιακά ελλείμματα αφορούν, βάσει του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης μία από τις παρακάτω κατηγορίες.

1. Αμνησιακή μορφή: είναι η πιο συνηθισμένη μορφή ανοϊκής συνδρομής στην AD. Τα ελλείμματα οφείλουν να περιλαμβάνουν διαταραχές στη μάθηση και στην ανάκληση πρόσφατα καταχωρημένων πληροφοριών. Ακόμα, οφείλει να υπάρχει τεκμηριωμένη γνωσιακή έκπτωση σε τουλάχιστον έναν ακόμα τομέα της νόησης, όπως αυτοί αναλύθηκαν στον Πίνακα 2.

2. Μη αμνησιακές μορφές:

α. Γλωσσική μορφή: τα σημαντικότερα ελλείμματα αφορούν την εύρεση λέξεων, αλλά ελλείμματα οφείλουν να υπάρχουν και σε άλλους γνωσιακούς τομείς.

β. Οπτικοχωρική μορφή: τα σημαντικότερα ελλείμματα αφορούν τη χωρική νόηση (spatial cognition), συμπεριλαμβανομένης της αγνωσίας αντικειμένων, διαταραχή στην αναγνώριση προσώπων, ταυτοχρονοαγνωσία και αλεξία. Ελλείμματα σε άλλους γνωσιακούς τομείς οφείλουν να υπάρχουν.

γ. Εκτελεστική δυσλειτουργία: τα πιο σημαντικά ελλείμματα αφορούν στη μειωμένη ικανότητα λογικής σκέψης, κρίσης και επίλυσης προβλημάτων. Ελλείμματα σε άλλους γνωσιακούς τομείς οφείλουν να υπάρχουν.

Δ. Η διάγνωση πιθανής άνοιας στην AD δεν πρέπει να τεθεί, όταν υπάρχουν ενδείξεις:

(α) ουσιωδώς συνυπάρχουσας αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, που ορίζεται ως το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται χρονικά με την εμφάνιση ή την επιδείνωση της γνωσιακής έκπτωσης ή την παρουσία πολλαπλών ή εκτεταμένων εμφράκτων ή σοβαρού φορτίου WMH ή

(β) πυρηνικά χαρακτηριστικά της DLB, εκτός της ίδιας της άνοιας ή

(γ) προεξάρχοντα χαρακτηριστικά της bvFTD ή

(δ) προεξάρχοντα χαρακτηριστικά της svPPA ή της nfPPA ή

(ε) στοιχεία ενδεικτικά μιας άλλης συνυπάρχουσας, ενεργού νευρολογικής νόσου, ή μη νευρολογικής ιατρικής συννοσηρότητας ή χρήσης φαρμάκων που θα μπορούσαν να έχουν ουσιώδη επίδραση στη νόσηση.

Στο 2<sup>ο</sup> γκρουπ κατατάχθηκαν οι ασθενείς που ανήκουν στο φάσμα των LBD, δηλαδή ασθενείς με πιθανή (probable) PDD ή DLB. Στον Πίνακα 4 παρατίθενται τα διαγνωστικά κριτήρια της πιθανής PDD, κατά τους Emre και συν.,<sup>150</sup> βάσει των οποίων επιλέχθηκαν οι ασθενείς.

**Πίνακας 4.** Διαγνωστικά κριτήρια για την πιθανή άνοια στη νόσο του Parkinson.<sup>150</sup>

Πυρηνικά (προαπαιτούμενα) χαρακτηριστικά/κριτήρια:

- Διάγνωση PD, σύμφωνα με τα κριτήρια της Queen Square Brain Bank.<sup>327</sup>
- Άνοια που εκδηλώνεται στο πλαίσιο της εγκατεστημένης PD, με έκπτωση σε περισσότερους από έναν γνωσιακούς τομείς.

Πιθανή PDD:

- τυπικό γνωσιακό προφίλ, με προσβολή σε τουλάχιστον δύο από τους κάτωθι τέσσερις γνωσιακούς τομείς: προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες, οπτικοακουστικές ικανότητες και μνήμη, η οποία, συνήθως, βελτιώνεται με την υπόδειξη.
- παρουσία τουλάχιστον ενός υποστηρικτικού συμπεριφορικού χαρακτηριστικού.
- χαρακτηριστικά ενδεικτικά εναλλακτικής παθολογίας, πχ πιθανή αγγειακή άνοια

<p>(vascular dementia – VD), παραλήρημα οφειλόμενο σε νόσο ή τοξίκωση από φάρμακα, μείζων καταθλιπτική διαταραχή.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• απουσία χαρακτηριστικών που καθιστούν τη διάγνωση λιγότερο βέβαιη (άγνωστη έναρξη κινητικών και γνωσιακών συμπτωμάτων, διαταραχή που θα μπορούσε να επηρεάσει τη νόσηση, ακόμη και αν δεν είναι ύποπτη ως η αιτία της άνοιας, πχ αγγειακές αλλαγές στην απεικόνιση).</li> </ul>
<p>Γνωσιακά χαρακτηριστικά:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μειωμένη προσοχή, με ή χωρίς διακυμάνσεις</li> <li>• επηρεασμένες εκτελεστικές λειτουργίες, βραδυφρένεια</li> <li>• μειωμένες οπτικοακουστικές ικανότητες</li> <li>• μνήμη: μειωμένη ελεύθερη ανάκληση των πρόσφατων γεγονότων και εκμάθηση νέων πληροφοριών, που συνήθως βελτιώνονται μέσω υπόδειξης. Η αναγνώριση συνήθως είναι καλύτερη από την ελεύθερη ανάκληση.</li> <li>• γλώσσα: σε μεγάλο βαθμό διατηρημένη, αλλά μπορεί να υπάρχουν δυσκολίες στην εύρεση λέξεων και στην κατανόηση περίπλοκη προτάσεων.</li> </ul>
<p>Συμπεριφορικά χαρακτηριστικά:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• απάθεια</li> <li>• κατάθλιψη, άγχος</li> <li>• ψευδαισθήσεις (συνήθως, οπτικές και αποτελούμενες από σύνθετες, σχηματισμένες μορφές ανθρώπων, ζώων ή αντικειμένων)</li> <li>• παραλήρημα (συνήθως, παρανοειδές)</li> <li>• υπερβολική ημερήσια υπνηλία</li> </ul>

Σημειωτέο, η διάγνωση της PDD προϋποθέτει τη διάγνωση της PD. Στα ανωτέρω κριτήρια, η διάγνωση της PD τίθεται βάσει των τότε ισχυόντων κριτηρίων της PD.<sup>327</sup> Κρίθηκε εκ μέρους μας σκόπιμο η διάγνωση της κλινικά εγκατεστημένης PD να τεθεί με βάση τα τρέχοντα κριτήρια, της Movement Disorders Society (MDS),<sup>42</sup> τα οποία παρατίθενται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5.** Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της νόσου του Parkinson. <sup>42</sup>

Το πρώτο πυρηνικό κριτήριο είναι ο παρκινσονισμός, ο οποίος ορίζεται ως βραδυκινησία, σε συνδυασμό με δυσκαμψία ή/και τρόμο ηρεμίας. Η κλινική εξέταση όλων των βασικών εκδηλώσεων της νόσου θα πρέπει να πραγματοποιείται, όπως περιγράφεται στην κλίμακα

MDS-UPDRS.<sup>194</sup> Μόλις διαγνωσθεί ο παρκινσονισμός:

Η διάγνωση του κλινικά εγκατεστημένου PD απαιτεί:

1. απουσία απόλυτων κριτηρίων αποκλεισμού
2. τουλάχιστον δύο υποστηρικτικά κριτήρια και
3. απουσία κόκκινων σημαιών

Υποστηρικτικά κριτήρια:

1. Σαφής και δραματική ευεργετική απόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας, ο ασθενής επέστρεψε σε φυσιολογικό ή σχεδόν κανονικό λειτουργικό επίπεδο. Επί απουσίας σαφούς καταγραφής της αρχικής απόκρισης, μια δραματική απάντηση μπορεί να ταξινομηθεί ως:

α) αξιοσημείωτη βελτίωση με αύξηση της δόσης ή αξιοσημείωτη επιδείνωση με μείωση της δόσης. Οι ήπιες αλλαγές δεν πληρούν τις προϋποθέσεις. Η τεκμηρίωση των ανωτέρω γίνεται είτε αντικειμενικά (> 30% μεταβολή στη UPDRS III με αλλαγή στη θεραπεία) ή υποκειμενικά (σαφώς τεκμηριωμένο ιστορικό αξιοσημείωτων αλλαγών από αξιόπιστο ασθενή ή φροντιστή).

β) αδιαμφισβήτητες και αξιοσημείωτες διακυμάνσεις τύπου ON-OFF, οι οποίες οφείλουν κάποια στιγμή να περιλαμβάνουν προβλέψιμο φαινόμενο του τέλους της δόσης (end-of-dose wearing off).

2. παρουσία δυσκινησιών επαγόμενων από levodopa (levodopa-induced dyskinesias – LID)

3. τρόμος ηρεμίας ενός άκρου, τεκμηριωμένος σε κλινική εξέταση (κατά το παρελθόν ή στην παρούσα εξέταση)

4. παρουσία είτε απώλειας όσφρησης είτε καρδιακής συμπαθητικής απονεύρωσης στο σπινθηρογράφημα MIBG

Απόλυτα κριτήρια αποκλεισμού (η παρουσία οποιουδήποτε από τα κάτωθι χαρακτηριστικά αποκλείει την PD):

1. αδιαμφισβήτητες παρεγκεφαλιδικές διαταραχές, όπως το παρεγκεφαλιδικό βάδισμα, η

αταξία των άκρων ή οι παρεγκεφαλιδικές οφθαλμοκινητικές διαταραχές (πχ νυσταγμός επαγόμενος από παρατεταμένη ενατένιση, υπερμετρικές σακάδες, macro square wave jerks).

2. κάθετη, προς τα κάτω υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος ή εκλεκτική επιβράδυνση των κάθετων, προς τα κάτω σακάδων.

3. διάγνωση πιθανής bvFTD ή PPA, σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια,<sup>328</sup> εντός των πρώτων 5 ετών από την έναρξη της νόσου.

4. παρκινσονισμός που περιορίζεται στα κάτω άκρα για περισσότερα από 3 έτη.

5. θεραπεία με αναστολέα υποδοχέων ντοπαμίνης ή παράγοντα καταβολισμού της ντοπαμίνης, σε δόση και χρονική πορεία που συνάδει με το φαρμακευτικό παρκινσονισμό.

6. απουσία διακριτής απόκρισης στη levodopa, μετά από χορήγηση υψηλής δόσης και παρά την, τουλάχιστον, μέτρια βαρύτητα της νόσου.

7. αδιαμφισβήτητη φλοιϊκή απώλεια αισθητικότητας (δηλαδή, γραφαισθησίας ή στερεογνωσίας, με ανέπαφες τις πρωτοταγείς αισθητικές οδούς), σαφής ιδεοκινητική απραξία άκρου ή προϊούσα αφασία.

8. φυσιολογική λειτουργική νευροαπεικόνιση του προσυναπτικού ντοπαμινεργικού συστήματος.

9. τεκμηριωμένη εναλλακτική κατάσταση, που είναι γνωστό ότι προκαλεί παρκινσονισμό και πιστευτά συνδέεται με τα συμπτώματα του ασθενούς ή ο εξειδικευμένος ιατρός που αξιολογεί τον ασθενή, με βάση την πλήρη διαγνωστική αξιολόγησή του, θεωρεί ότι ένα εναλλακτικό σύνδρομο είναι πιο πιθανό από την PD

Κόκκινες σημαίες:

1. ταχεία εξέλιξη της διαταραχής βάδισης, που απαιτεί τακτική χρήση αναπηρικού αμαξιδίου, εντός 5 ετών από την έναρξη της νόσου.

2. πλήρης απουσία εξέλιξης των κινητικών συμπτωμάτων ή σημείων άνω των 5ετών, εκτός εάν η σταθερότητα αυτή σχετίζεται με τη θεραπεία.

3. πρώιμη φαρυγγική δυσλειτουργία: σοβαρή δυσφωνία ή δυσαρθρία (ομιλία μη κατανοητή, τις περισσότερες φορές) ή σοβαρή δυσφαγία (που απαιτεί μαλακές τροφές,



ρινογαστρικό σωλήνα σίτισης ή σίτιση μέσω γαστροστομίας) εντός των πρώτων 5 ετών από την έναρξη της νόσου.

4. αναπνευστική δυσλειτουργία: ημερήσιος ή νυχτερινή εισπνευστικός συριγμός (stridor) ή συχνοί εισπνευστικοί γογγυσμοί

5. σοβαρή δυσλειτουργία αυτονόμου κατά τα πρώτα 5 έτη της νόσου. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει:

α) ορθοστατική υπόταση – μείωση της αρτηριακής πίεσης εντός 3 λεπτών από τη ορθοστάτηση, κατά τουλάχιστον 30 mmHg για τη συστολική ή 15 mmHg για τη διαστολική, επί απουσίας αφυδάτωσης, φαρμακευτικής αγωγής ή άλλων νόσων που θα μπορούσαν να εξηγήσουν εύλογα τη δυσλειτουργία του αυτονόμου ή

β) σοβαρή κατακράτηση ούρων ή ακράτεια ούρων κατά τα πρώτα 5 έτη της νόσου (εξαιρουμένης των μακροχρόνιας ή της μικρού βαθμού ακράτειας λόγω άγχους στις γυναίκες), η οποία δεν είναι απλώς λειτουργική ακράτεια. Στους άνδρες, η κατακράτηση των ούρων δεν πρέπει να αποδίδεται σε πάθηση του προστάτη και πρέπει να σχετίζεται με στυτική δυσλειτουργία.

6. επαναλαμβανόμενες (> 1/έτος) πτώσεις, λόγω διαταραχής ισορροπίας εντός 3 ετών από την έναρξη της νόσου.

7. δυσανάλογο (δυστονικό) προσθιόκρανο (anterocollis) ή συγκάμψεις των άνω ή κάτω άκρων εντός των πρώτων 10 ετών από την έναρξη της νόσου.

8. απουσία οποιουδήποτε από τα κοινά NMS της νόσου, παρά τη διάρκεια της νόσου των 5 ετών. Αυτά περιλαμβάνουν δυσλειτουργία ύπνου (αϋπνία σχετιζόμενη με τη διατήρηση του ύπνου, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, RBD), δυσλειτουργία αυτονόμου (δυσκοιλιότητα, έπειξη προς ούρηση κατά τη διάρκεια της ημέρας, συμπτωματική ορθοστατική υπόταση), υποσμία ή ψυχιατρική διαταραχή (κατάθλιψη, άγχος ή ψευδαισθήσεις).

9. ανεξήγητη σημειολογία συμβατή με βλάβη πυραμιδικής οδού, που ορίζονται ως πυραμιδική αδυναμία ή σαφώς, παθολογικά αυξημένες αντανάκλασεις (εξαιρουμένης της ήπιας ασυμμετρίας των τενόντιων αντανάκλασεων και του μεμονωμένου εκτατικού πελματιαίου)

10. αμφοτερόπλευρος συμμετρικός παρκινσονισμός. Ο ασθενής ή ο φροντιστής αναφέρει αμφοτερόπλευρη εμφάνιση συμπτωμάτων χωρίς επικράτηση κάποιας πλευράς, ενώ δε

διαπιστώνεται επικράτηση κάποιας πλευράς ούτε στην αντικειμενική εξέταση.

Στην ίδια ομάδα εντάχθηκαν και όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για πιθανή (probable) DLB, κατά τους McKeith και συν. <sup>151</sup>

**Πίνακας 6.** Κριτήρια για την κλινική διάγνωση της πιθανής άνοιας με σωματία Lewy. <sup>151</sup>

Προαπαιτούμενο κριτήριο: άνοια, συχνά με πρώιμα και προεξέχοντα ελλείμματα στην προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την οπτικοχωρική αντίληψη. Προεξάρχουσα και εμμένουσα διαταραχή της μνήμης τείνει να συμβαίνει με την εξέλιξη της νόσου.

Πιθανή DLB:

- παρουσία δύο ή περισσότερων πυρηνικών κλινικών χαρακτηριστικών (με ή χωρίς ενδεικτικό βιοδείκτη) ή
- ένα βασικό κλινικό χαρακτηριστικό και τουλάχιστον ένας ενδεικτικός βιοδείκτης

Πυρηνικά κλινικά χαρακτηριστικά:

- γνωσιακή διακύμανση, εντονότερη ως προς την προσοχή και την εγρήγορση
- επαναλαμβανόμενες οπτικές ψευδαισθήσεις
- RBD
- παρκινσονισμός (ορίζεται ως ένα ή περισσότερα αυτόματα χαρακτηριστικά: βραδυκίνησια, δυσκαμψία, τρόμος ηρεμίας)

Υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά:

- σοβαρή ευαισθησία στα αντιψυχωτικά
- αστάθεια κατά τη στάση
- επαναλαμβανόμενες πτώσεις
- συγκοπή ή άλλα παροδικά επεισόδια μη απόκρισης
- σοβαρή δυσλειτουργία αυτονόμου (πχ δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση, ακράτεια ούρων)
- υπερθερμία/υπερβολική ημερήσια υπνηλία
- υποσμία
- μη οπτικές ψευδαισθήσεις
- συστηματικό παραλήρημα

<ul style="list-style-type: none"> <li>• απάθεια, άγχος και κατάθλιψη</li> </ul>
<p>Ενδεικτικοί βιοδείκτες:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μειωμένη πρόσληψη του μεταφορέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια (SPECT ή PET)</li> <li>• μη φυσιολογικό (χαμηλή πρόσληψη) σπινθηρογράφημα MIBG</li> <li>• επιβεβαίωση ύπνου REM χωρίς ατονία στην πολυπνογραφία</li> </ul>
<p>Υποστηρικτικοί βιοδείκτες:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• σχετική διατήρηση των δομών του έσω κροταφικού λοβού σε CT/MRI</li> <li>• γενικευμένη χαμηλή πρόσληψη σε SPECT/PET αιμάτωσης/μεταβολισμού με μειωμένη δραστηριότητα ινιακά ή/και σημείο της νήσου του προσαγωγίου (cingulate island sign) σε απεικόνιση FDG-PET</li> <li>• προεξάρχουσα δραστηριότητα βραδέων κυμάτων στις οπίσθιες απαγωγές του ΗΕΓ, με περιοδικές διακυμάνσεις στο φάσμα του προ-άλφα/ θ ρυθμού</li> </ul>

Στην 3<sup>η</sup> ομάδα εντάχθηκαν ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για πιθανό (probable) CBS, κατά τους Armstrong και συν.<sup>14</sup> Τα κλινικά κριτήρια παρατίθενται στον Πίνακα 7.

<p><b>Πίνακας 7.</b> Διαγνωστικά ερευνητικά κριτήρια για την πιθανή, σποραδική φλοιοβασικογαγγλιακή εκφύλιση. <sup>14</sup></p>	
Εκδήλωση	Ύπουλη έναρξη και σταδιακή επιδείνωση
Ελάχιστη διάρκεια συμπτωμάτων	1 έτος
Ηλικία κατά την έναρξη της νόσου	50 και άνω
Οικογενειακό ιστορικό (2 και πλέον συγγενείς)	Αποκλεισμός
Γενετική μετάλλαξη που αφορά την Ταυ πρωτεΐνη (πχ ΜΑΡΤ)	Αποκλεισμός

Επιτρεπτοί φαινότυποι	1) Πιθανό CBS ή 2) Μετωπιαίο, συμπεριφορικό-χωρικό σύνδρομο (frontal behavioral-spatial syndrome – FBS) ή nFPPA συν τουλάχιστον ένα εκ των κλινικών χαρακτηριστικών του CBS (α-στ)
-----------------------	---

Οι δε επιτρεπτοί φαινότυποι του Πίνακα 7 αναλύονται περαιτέρω στον Πίνακα 8.

<b>Πίνακας 8.</b> Προτεινόμενοι κλινικοί φαινότυποι (σύνδρομα) που σχετίζονται με παθολογία φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης. <sup>14</sup>	
<b>Σύνδρομο</b>	<b>Φαινότυπος</b>
Πιθανό CBS	Ασύμμετρη εκδήλωση 2 εκ των: α) δυσκαμψία άκρου ή ακινησία, β) δυστονία άκρου, γ) μυόκλονος άκρου συν 2 εκ των: δ) στοματοφαρυγγική απραξία ή απραξία άκρου, ε) φλοιϊκό αισθητικό έλλειμμα, στ) φαινόμενο ξένου άκρου (όχι απλή αιώρηση)
Ενδεχόμενο CBS	1 εκ των (μπορεί η εμφάνιση να είναι και συμμετρική): α) δυσκαμψία άκρου ή ακινησία, β) δυστονία άκρου, γ) μυόκλονος άκρου συν 2 εκ των: δ) στοματοφαρυγγική απραξία ή απραξία άκρου, ε) φλοιϊκό αισθητικό έλλειμμα, στ) φαινόμενο ξένου άκρου (όχι απλή αιώρηση)
FBS	2 εκ των: α) εκτελεστική δυσλειτουργία, β) αλλαγές στην προσωπικότητα ή τη συμπεριφορά, γ) οπτικοχωρικά ελλείμματα
NfPPA	Κοπιώδης, γραμματικός λόγος συν τουλάχιστον ένα εκ των: α) διαταραγμένη κατανόηση γραμματικής/προτάσεων, με σχετικά διατηρημένη την κατανόηση μεμονωμένων λέξεων, β) ψηλαφητική, (groping), παραμορφωμένη παραγωγή λόγου (απραξία λόγου)
Σύνδρομο PSP	3 εκ των: α) κορμική ή συμμετρική δυσκαμψία άκρου ή ακινησία, β) αστάθεια στάσης ή πτώσεις, γ) ακράτεια ούρων, δ) αλλαγές στη συμπεριφορά, ε) υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος ή μειωμένη ταχύτητα των κάθετων σακάδων

Τέλος, στην 4<sup>η</sup> ομάδα συγκαταλέχθηκαν οι μάρτυρες. Οι μάρτυρες ήταν άτομα που είχαν υποβληθεί σε MRI εγκεφάλου στο μαγνητικό τομογράφο του ακτινολογικού εργαστηρίου του ΠΓΝΙ, με ένδειξη μη σχετική με τα συμπτώματα οποιουδήποτε από τα μελέτη νοσήματα (πχ κεφαλαλγία). Πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού που παρατέθηκαν προηγουμένως. Επιπλέον, κανείς τους δεν πληρούσε τα κριτήρια οποιουδήποτε από τα υπό μελέτη νοσήματα.

Όλες οι καταγραφές έγιναν σε εμπιστευτικό φάκελο, ανώνυμα, με μοναδικό κωδικό που αντιστοιχούσε σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή και μάρτυρα. Οι δημογραφικές μεταβλητές που καταγράφηκαν ήταν η ηλικία (σε έτη), το φύλο (σε ποσοστό θηλέων), τα έτη εκπαίδευσης, το επάγγελμα (διάκριση σε χειρωνακτικά και μη επαγγέλματα), η περιοχή διαβίωσης (αστική ή μη), η οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος ή μη – άγαμος ή χήρος) και η ύπαρξη ή μη φροντιστή.

Όσον αφορά το γενικό ιατρικό τους ιστορικό, καταγράφηκαν ο αριθμός καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, το ποσοστό ασθενών που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή, ο αριθμός των καπνιστών (ενεργών ή παλαιών), ο αριθμός των πακετοετών (pack-years – py), οι ημερήσιες μονάδες κατανάλωσης οινοπνεύματος, η ύπαρξη μη σχετικής νόσου στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς, η τυχόν λήψη φαρμακευτικής αγωγής που δε χορηγείται στο πλαίσιο αντιμετώπισης της υπό μελέτη νόσου και η επικρατής πλευρά (δεξιόχειρες ή αριστερόχειρες).

Ακόμα, συγκεκριμένα για τις ομάδες ασθενών, καταγράφηκαν η διάρκεια νόσου (σε μήνες), η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για ND, το αρχικό σύμπτωμα (διαταραχές μνήμης, εκτελεστική δυσλειτουργία, διαταραχές ομιλίας, δυσχέρεια βάδισης, τρόμος ή βραδυκινησία), το κύριο σύμπτωμα που απασχολεί τον ασθενή κατά τη στιγμή της εξέτασης (ίδια κατηγοριοποίηση με το αρχικό σύμπτωμα), η ύπαρξη RBD ή άλλης, προκινητικής συμπτωματολογίας, η χρονική διάρκεια χορήγησης levodopa (σε μήνες), η συνολική ισοδύναμη δόση levodopa (levodopa equivalent dose – LED), υπολογισμένη από τη μετατροπή όλων των αντιπαρκινσονικών σκευασμάτων στην αντίστοιχη δόση levodopa (υπολογισμένης βάσει της αντιστοιχίας που προτείνουν οι Tomlison και συν.)<sup>329</sup>, το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ONΠ ή DAT στο πλαίσιο του διαγνωστικού ελέγχου, καθώς και αν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα σχετιζόμενα με την πάθηση. Επίσης, καταγράφηκε το συνολικό σκορ της UPDRS III, αλλά και η επί μέρους διαφορά των σκορ μεταξύ των ημιμορίων του σώματος, το επί μέρους σκορ των ερωτημάτων που αφορούν τη βραδυκινησία και τη βάδιση, καθώς και το σκορ στη δοκιμασία Luria για την επικρατή

πλευρά. Τέλος, σημειώνεται ότι καταγράφηκαν και τα αποτελέσματα του νευρογνωστικού ελέγχου, ο οποίος θα περιγραφεί αναλυτικά στην επόμενη ενότητα. Το 3<sup>ο</sup> μέρος της MDS-UPDRS παρατίθεται στο Συμπληρωματικό Παράρτημα, μετά το τέλος της Βιβλιογραφίας.

## 2.2 Νευρογνωσιακός έλεγχος

Η νευροψυχολογική εκτίμηση διενεργήθηκε τυφλά για τους ασθενείς και τους μάρτυρες, από εξειδικευμένο λογοθεραπευτή. Οι κλίμακες που επιλέχθηκαν ήταν η ελληνική έκδοση του ACE-R,<sup>330</sup> η Δοκιμασία Λεκτικής Ροής (Verbal Fluency Test – VFT),<sup>331</sup> τα TMT A και B,<sup>332</sup> καθώς και η Συστοιχία Μετωπιαίας Εκτίμησης (Frontal Assessment Battery – FAB).<sup>333</sup> Σημειώνεται ότι το ACE-R περιλαμβάνει τις ερωτήσεις του MMSE. Επιπλέον, για την ανίχνευση κατάθλιψης και νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι GDS (σύντομη εκδοχή) και NPI, αντίστοιχα.<sup>334,335</sup> Σημειώνεται ότι το VFT χωρίστηκε σε 2 δοκιμασίες: της φωνημικής ροής (phonemic fluency) και της σημασιολογικής ροής (semantic fluency). Στην πρώτη ζητείται από τον ασθενή να αναφέρει όσες περισσότερες ελληνικές λέξεις μπορεί που να ξεκινούν από τα γράμματα χ, ξ και ζ, δίνοντάς του από 1 min για το κάθε γράμμα. Οι λέξεις δε μπορούν να είναι κύρια ονόματα ή τοπωνύμια. Στη δεύτερη ζητείται από τον ασθενή να αναφέρει όσο το δυνατόν περισσότερα ζώα, φρούτα και αντικείμενα, δίνοντας από 1 min για την κάθε κατηγορία. Στο Συμπληρωματικό Παράρτημα, μετά το τέλος της Βιβλιογραφίας, παρατίθενται σε μορφή εικόνων οι συστοιχίες που χρησιμοποιήθηκαν.

### 2.3 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η στατιστική εφαρμογή SPSS, (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0, IBM Corp, Armonk, NY). Το τεστ Shapiro-Wilk χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί αν οι συνεχείς μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή. Στη συνέχεια, για να ελεγχθούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης διασποράς κατά ένα παράγοντα (one-way analysis of variance – one-way ANOVA). Ακολούθησαν post hoc συγκρίσεις για να ελεγχθούν τυχόν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Για όσες μεταβλητές ήταν σκόπιμο να μην εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, αλλά παρόλα αυτά εμφάνισαν, υπολογίστηκαν οι εκατοστιαίες τιμές (percentiles) και το διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range – IQR). Αντίστοιχα, για τις κατηγορικές μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$ -τεστ του Pearson (Pearson's Chi-square test) για να ελεγχθούν οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. Σημειώνεται ότι η ηλικία, το φύλο, τα έτη εκπαίδευσης και η διάρκεια νόσου χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές (covariates) στη σύγκριση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης των εικόνων MRI μεταξύ των ομάδων. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις, το όριο της στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε  $p\text{-value} = 0,05$ .



## 2.4 Διενέργεια μαγνητικών τομογραφιών εγκεφάλου και ανάλυση εικόνων

Όλες οι εξετάσεις MRI διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας την ίδια μονάδα 3T MRI (Ingenia CX, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), του ακτινολογικού εργαστηρίου του ΠΓΝΙ. Το πρωτόκολλο απεικόνισης, τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες, περιλάμβανε τις εξής ακολουθίες: (i) T2W Turbo Spin Echo (TR/TE: 2.945/80, Matrix: 576 × 576, Field View (FOV): 230 x 230 mm, πάχος τομής: 4mm, κενό: 1 mm). (ii) ακολουθία FLAIR (TR/TE: 4800/261, Χρόνος αποκατάστασης αναστροφής: 1650 ms, FOV: 251 x 251 mm, matrix: 248 x 248, πάχος τομής: 1 mm, κενό: -0,6 mm). (iii) T1W υψηλής ανάλυσης (1x1x1 mm<sup>3</sup>), τρισδιάστατη, με βαθμιδωτή ηχώ (three-dimensional spoiled gradient-echo sequence – TR/TE: 7.9/3.5, matrix: 560 x 560, FOV: 240 x 240 mm), που χρησιμοποιήθηκε για τη δομική απεικόνιση και (iv) μια ακολουθία single shot spin-echo echo-planar (TR/TE: 2812/80 ms, FOV: 204/204 mm, matrix: 128 × 128, πάχος τμήματος: 2,5 mm, μέγιστη b-value: 1000 S/mm<sup>2</sup>, 16 μη συγγραμμικές (noncollinear) κατευθύνσεις διάχυσης, κενό διασταύρωσης: 0 mm), που χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση DTI.

Η κατάτμηση της φαιάς ουσίας (gray matter segmentation) και η ανακατασκευή του φλοιού από τις δομικές εικόνες υψηλής ανάλυσης T1W διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας την εφαρμογή ανάλυσης εικόνων Freesurfer (έκδοση 7.4.0, Martinos Center for Biomedical Imaging, MA, USA). Το διάγραμμα ροής της επεξεργασίας των εικόνων περιλάμβανε διόρθωση κινήσεων, αποκλεισμό του μη εγκεφάλου ιστού, ομαλοποίηση της έντασης, ψηφιοδοθέτηση (tessellation) του ορίου της φλοιώδους φαιάς και της λευκής ουσίας, αυτοματοποιημένη διόρθωση τοπολογίας, παραμόρφωσης επιφάνειας για τον ακριβή προσδιορισμό των ορίων του φλοιού, καταγραφή σε σφαιρικό άτλαντα και, τελικά, δημιουργία του πάχους της φαιάς ουσίας του φλοιού, καθώς και του όγκου και των χαρτών περιοχής επιφάνειας (surface area maps), σε κάθε σημείο της επιφάνειας του φλοιού. Οι χάρτες εξομαλύνθηκαν μέσω ενός φίλτρου (10 mm full-width half maximum filter) και χρησιμοποιήθηκαν σε ένα γενικό, γραμμικό μοντέλο για να αξιολογηθούν οι διαφορές πάχους, όγκου και επιφάνειας μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων μελέτης, σε σχέση με συγκεκριμένες δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές της κάθε μίας (ηλικία, φύλο, έτη εκπαίδευσης, διάρκεια νόσου). Εφαρμόστηκε μια τυπική διόρθωση ποσοστού ψευδούς ανακάλυψης (false discovery rate – FDR), της τάξης του 5% ( $q = 0,05$ ).

Ακολούθησε η μέθοδος TBSS, μέρος της FMRIB Software Library (FSL) για τη διερεύνηση των μικροδομικών διαφορών μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Τα δεδομένα από τις ακολουθίες DWI υποβλήθηκαν σε προεπεξεργασία με τη χρήση FSL, η οποία περιλάμβανε διόρθωση δινορρεύματος (eddy current), εξαγωγή του εγκεφάλου και προσαρμογή των τανυστών διάχυσης. Στη συνέχεια, χάρτες FA, AxD, MD και RD δημιουργήθηκαν και

ευθυγραμμίστηκαν σε ένα κοινό χώρο, χρησιμοποιώντας το μη γραμμικό εργαλείο καταγραφής της FSL. Ακολούθως, δημιουργήθηκε ένας μέσος σκελετός FA, που αντιπροσωπεύει το κέντρο των μεγάλων οδών της λευκής ουσίας, με  $FA > 0,2$ . Στη συνέχεια, οι χάρτες FA, AxD, MD και RD κάθε ασθενούς και μάρτυρα προβλήθηκαν σε αυτόν τον σκελετό, για περαιτέρω στατιστική ανάλυση. Μια μη παραμετρική προσέγγιση βασισμένη στις μεταθέσεις (non-parametric permutation-based), η οποία χρησιμοποιεί 10.000 μεταθέσεις και εφάρμοσε το εργαλείο τυχαιοποίησης της FSL, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών των ομάδων, κατά τον έλεγχο των δημογραφικών και κλινικών παραγόντων (ηλικία, φύλο, έτη εκπαίδευσης, διάρκεια νόσου). Η ενίσχυση συμπλέγματος χωρίς κατώτατο όριο (threshold-free cluster enhancement), εφαρμόστηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων (cluster-free inference) μεταξύ των διάφορων παραμέτρων διάχυσης, με το όριο στατιστικής σημαντικότητας να τίθεται σε  $p = 0,05$ .

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία

Στην παρούσα ενότητα θα αναλυθούν τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Στη μελέτη εντάχθηκαν 12 ασθενείς με AD, 15 ασθενείς με LBD, 10 ασθενείς με CBS και 11 μάρτυρες. Στην πρώτη ενότητα, θα παρατεθούν τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές στην ανάλυση των εικόνων. Ακολούθως, θα παρατεθούν τα λοιπά δημογραφικά δεδομένα. Στη συνέχεια, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που αφορούν κλινικά στοιχεία άμεσα σχετιζόμενα με τα υπό μελέτη νοσήματα και, τέλος, τα αποτελέσματα του νευρογνωσιακού ελέγχου.

##### 3.1.1 Αποτελέσματα συμμεταβλητών

Στον Πίνακα 9 παρατίθενται τα αποτελέσματα για τις συμμεταβλητές. Κάθε συνεχής συμμεταβλητή (ηλικία, έτη εκπαίδευσης, διάρκεια νόσου) παρατίθεται ως μέσος όρος (mean) και, εντός παρενθέσεως 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval – CI) κάθε τιμής για την εκάστοτε ομάδα, ενώ το φύλο (κατηγορική μεταβλητή) παρατίθεται ως ποσοστό θηλέων επί του συνόλου κάθε ομάδας.

<b>Πίνακας 9.</b> Δεδομένα συμμεταβλητών				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	61,83 (56,21 - 67,46)	69,33 (65,80 - 72,87)	68,60 (64,68 - 72,52)	62,91 (58,36 - 67,36)
<b>Εκπαίδευση (έτη)</b>	12,42 (9,57 - 15,26)	9,47 (7,05 - 11,88)	8,80 (5,77 - 11,83)	13,09 (9,78 - 16,40)
<b>Διάρκεια νόσου (μήνες)</b>	20,42 (10,50 - 30,33)	21,67 (14,89 - 28,45)	25,80 (17,45 - 34,15)	0
<b>Φύλο (% θηλέων)</b>	66,67	33,33	50,00	54,55

Σημειώνεται ότι, βάσει της δοκιμασίας Shapiro-Wilk, όλες οι συμμεταβλητές για όλες τις ομάδες ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ( $p > 0,05$ ). Η ANOVA ανάδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές ( $p = 0,018$ ) για την ηλικία μεταξύ των ομάδων. Μη στατιστικώς

σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν για την εκπαίδευση ( $p = 0,067$ ) και τη διάρκεια νόσου ( $p = 0,621$ ), όπου στην τελευταία η σύγκριση έγινε μεταξύ των ομάδων ασθενών, χωρίς την ομάδα HC. Τέλος, το Chi-square δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο ( $p = 0,405$ ).

Καθότι είναι σκόπιμο οι συμμεταβλητές αν μην εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, ακολούθησε η μέθοδος percentiles για τον υπολογισμό του IQR για κάθε ομάδα ως προς την ηλικία, ώστε να προσδιοριστεί ποια ομάδα διαφέρει σημαντικά από τις άλλες. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 10:

<b>Πίνακας 10.</b> Ενδοτεταρτημοριακό εύρος ομάδων ως προς την ηλικία							
<b>Εκατοστημόριο</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>	<b>90</b>	<b>95</b>
<b>AD</b>	50,00	51,50	57,00	59,50	64,25	79,40	-
<b>LBD</b>	57,00	58,80	66,00	69,00	74,00	78,40	-
<b>CBS</b>	61,00	61,20	64,50	67,00	74,00	76,70	-
<b>HC</b>	52,00	52,20	55,00	65,00	67,00	71,80	-

Επομένως, προκύπτει ότι υπεύθυνη για στη στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ηλικία είναι η ομάδα AD, αφού το IQR του δεν αλληλεπικαλύπτεται με τα αντίστοιχα των ομάδων LBD και CBS (57,00 – 64,25 για την AD, 66,00 – 74,00 για την LBD, 64,50 – 74,00 για τη CBS). Ακόμα, σημειώνεται ότι, σε απόλυτους αριθμούς, η ομάδα AD έχει χαμηλότερο ηλικιακό μέσο όρο ακόμα και από την ομάδα ελέγχου.

### 3.1.2 Αποτελέσματα δημογραφικών και βασικών ιατρικών δεδομένων

Στην παρούσα υποενότητα παρατίθενται τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα των λοιπών δημογραφικών μεταβλητών. Σημειώνεται ότι για καμία δημογραφική μεταβλητή δεν αναδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ( $p < 0,05$ ) μεταξύ των ομάδων. Τα αποτελέσματα για τις συνεχείς μεταβλητές παρατίθενται ως means και CIs στον Πίνακα 11.

<b>Πίνακας 11.</b> Αποτελέσματα συνεχών δημογραφικών και βασικών ιατρικών μεταβλητών				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>Αριθμός καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (n)</b>	1,17 (0,64 – 1,70)	1,4 (0,85 – 1,95)	1,5 (0,89 – 2,11)	1 (0,40 – 1,60)
<b>Κάπνισμα (py)</b>	4,42 (-0,71 – 9,54)	8,20 (1,85 – 14,55)	7,20 (-3,02 – 17,42)	6,82 (-1,98 – 15,61)
<b>Αλκοόλ (ημερήσιες μονάδες)</b>	0,92 (0,00 – 1,83)	0,97 (0,24 – 1,70)	0,40 (-0,10 – 0,90)	0,73 (0,12 – 1,33)

Στον Πίνακα 12 παρατίθενται οι τιμές των κατηγορικών μεταβλητών για κάθε ομάδα ως ποσοστά %. Από τα στοιχεία του προκύπτει ότι, με εξαίρεση την ηλικία, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε ένα ευρύ φάσμα από στοιχεία που αφορούν την καθημερινότητά τους, τον τρόπο ζωής τους, τις έξεις τους, την κοινωνική τους κατάσταση, αλλά και τα βασικά στοιχεία του ιατρικού τους ιστορικού, εκτός των υπό μελέτη νοσημάτων.

<b>Πίνακας 12. Αποτελέσματα κατηγορικών δημογραφικών και βασικών ιατρικών μεταβλητών</b>				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>Επάγγελμα (% χειρωνακτικών επαγγελματιών)</b>	16,67	46,67	70,00	45,46
<b>Περιοχή διαβίωσης (% αστική περιοχή)</b>	50,00	40,00	30,00	72,73
<b>Μεσογειακή διατροφή (%)</b>	33,33	20,00	10,00	36,37
<b>Κάπνισμα (% ενεργών και παλαιών καπνιστών)</b>	33,33	46,67	40,00	18,19
<b>Ατομικό αναμνηστικό (% ελεύθερο)</b>	16,67	13,33	0,00	0,00
<b>Οικογενειακή κατάσταση (% έγγαμων)</b>	75,00	100,00	80,00	81,82
<b>Φροντιστής (% ασθενών με φροντιστή γυναίκα)</b>	41,66	60,00	80,00	72,73
<b>Αγωγή μη σχετική με το νόσημα (% ληπτών)</b>	83,33	86,67	100,00	81,82
<b>Επικρατής χείρα (% δεξιόχειρων)</b>	100,00	100,00	100,00	100,00

### 3.1.3 Αποτελέσματα κλινικών δεδομένων των νοσημάτων

Στον Πίνακα 13 παρατίθενται τα αποτελέσματα των συνεχών μεταβλητών που αφορούν κλινικά στοιχεία ειδικά σχετιζόμενα με τα υπό μελέτη νοσήματα. Οι τιμές αναγράφονται ως means και CIs. Όπου υπάρχει μέγιστη δυνατή τιμή, αναγράφεται εντός παρενθέσεως, δίπλα από το όνομα της μεταβλητής. Όσες εκ των μεταβλητών παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στην ANOVA ( $p < 0,05$ ) επισημαίνονται με έντονη γραφή.

<b>Πίνακας 13. Συνεχείς κλινικές μεταβλητές.</b>				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>Διάρκεια χορήγησης Levodopa (μήνες)</b>	0	20,27 (-8,05 – 48,59)	11,20 (-0,26 – 22,66)	0
<b>LED (mg)</b>	0	152,07 (7,08 – 297,05)	291,00 (29,32 – 552,68)	0
<b>MDS-UPDRS III (132)</b>	<b>3,50</b> (-0,44 – 7,44)	<b>36,73</b> (29,19 – 44,27)	<b>34,40</b> (24,51 – 44,29)	<b>1,09</b> (-0,54 – 2,72)
<b>MDS-UPDRS III, διαφορά ημμορίων (44)</b>	<b>0,17</b> (-0,08 – 0,41)	<b>5,20</b> (2,17 – 8,23)	<b>8,40</b> (5,31 – 11,49)	<b>0</b>
<b>MDS-UPDRS III, βάδιση (24)</b>	<b>1,25</b> (-0,21 – 2,71)	<b>8,40</b> (5,54 – 11,26)	<b>8,10</b> (4,54 – 11,66)	<b>0</b>
<b>MDS-UPDRS III, βραδυκίνησια (40)</b>	<b>1,50</b> (-0,02 – 3,02)	<b>15,87</b> (12,74 – 18,99)	<b>14,80</b> (11,68 – 17,92)	<b>0</b>
<b>MDS-UPDRS III, βραδυκίνησια, διαφορά ημμορίων (20)</b>	<b>0,17</b> (-0,08 – 0,41)	<b>2,60</b> (1,28 – 3,92)	<b>5,20</b> (2,89 – 7,51)	<b>0</b>
<b>Luria, επικρατής χείρα (3)</b>	<b>2,00</b> (1,34 – 2,66)	<b>1,60</b> (1,14 – 2,06)	<b>1,10</b> (0,24 – 1,96)	<b>3,00</b> (3,00 – 3,00)
<b>Luria, μη επικρατής χείρα (3)</b>	<b>1,83</b> (1,24 – 2,43)	<b>1,53</b> (1,07 – 2,00)	<b>1,30</b> (0,40 – 2,20)	<b>3,00</b> (3,00 – 3,00)

Από τα ανωτέρω δεδομένα προκύπτει ότι οι διαφορές στη δόση ή τη διάρκεια χορήγησης levodopa δεν είναι στατιστικώς σημαντικές μεταξύ των ομάδων, παρότι κανείς ασθενής της ομάδας AD ή των μαρτύρων δεν έχει λάβει levodopa. Ακόμα, οι δόσεις τόσο στην ομάδα LBD όσο και στη CBS είναι μικρότερες από όσες, συνήθως, χορηγούνται στα παρκινσονικά σύνδρομα.<sup>13</sup> Αντίθετα, τα σκορ στο MDS-UPDRS Part III εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές, όπως ήταν αναμενόμενο για τις ομάδες LBD και CBS. Επίσης, στα επί μέρους σκορ, όπου αφαιρείται το σκορ του ενός ημιμορίου από το άλλο, φαίνεται ότι η ομάδα του CBS λαμβάνει υψηλότερες τιμές σε σχέση με την ομάδα LBD, αν και τα CI αλληλεπικαλύπτονται. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στη δοκιμασία Luria κάποιου βαθμού περιορισμός παρατηρείται ακόμα και στην ομάδα AD, υποδηλώνοντας ότι και οι ασθενείς με AD εμφανίζουν στοιχεία απραξίας ή/και εκτελεστικής δυσλειτουργίας.

Στον Πίνακα 14 παρατίθενται τα αποτελέσματα των κατηγορικών μεταβλητών που σχετίζονται ειδικά με τα υπό μελέτη νοσήματα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστά %. Σε όσες μεταβλητές αναδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, βάσει του Chi-square test ( $p < 0,05$ ), τα αποτελέσματα έχουν σημειωθεί με έντονη γραφή.

<b>Πίνακας 14. Κατηγορικές κλινικές μεταβλητές</b>				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>Διαταραχές μνήμης ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	<b>50,00</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Δυσχέρεια βάδισης ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	<b>0</b>	<b>46,67</b>	<b>40,00</b>	<b>0</b>
<b>Βραδυκινήσια ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	0	0	0	0
<b>Διαταραχές ομιλίας ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	33,33	0	10,00	0
<b>Τρόμος ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	<b>0</b>	<b>33,33</b>	<b>10,00</b>	<b>0</b>
<b>Δυσεκτελεστικά ως αρχικό σύμπτωμα (%)</b>	16,67	6,67	20,00	0



Διαταραχές μνήμης ως κύριο σύμπτωμα (%)	66,67	6,67	0	0
Δυσχέρεια βάδισης ως κύριο σύμπτωμα (%)	0	40,00	40,00	0
Βραδυκινησία ως κύριο σύμπτωμα (%)	0	46,67	40,00	0
Διαταραχές ομιλίας ως κύριο σύμπτωμα (%)	18,19	0	0	0
Τρόμος ως κύριο σύμπτωμα (%)	0	0	0	0
Δυσεκτελεστικά ως κύριο σύμπτωμα (%)	16,67	0	20,00	0
RBD (%)	0	86,67	0	0
Άλλη προκινητική συμπτωματολογία (%)	0	93,30	30,00	0
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (%)	25,00	20,00	10,00	0
ONΠ (%)	50,00	26,67	10,00	0
Παθολογικά ευρήματα ONΠ (%)	33,33	0	0	0
DAT (%)	0	53,33	40,00	0
Παθολογικά ευρήματα DAT (%)	0	53,33	30,00	0

Από την ανάλυση των κατηγορικών κλινικών μεταβλητών, προκύπτει ότι οι διαταραχές μνήμης αποτέλεσαν τη συχνότερη αρχική εκδήλωση για την AD, ενώ κανείς ασθενής από την με LBD ή CBS δεν είχε ως αρχικό σύμπτωμα τις διαταραχές μνήμης. Αντίθετα, το συχνότερο σύμπτωμα σε αυτές τις κατηγορίες ήταν οι διαταραχές βάδισης, ακολουθούμενες από τον τρόμο. Η δεύτερη συχνότερη αρχική εκδήλωση στην AD ήταν οι διαταραχές ομιλίας, ενώ η εκτελεστική δυσλειτουργία ήταν συχνή σε όλες τις ομάδες, υποδηλώνοντας μια εμπλοκή των κυκλωμάτων εκτέλεσης σε όλα τα νοσήματα και όχι μόνο στο CBS ή το LBD, όπου θα ήταν

περισσότερο αναμενόμενες. Ακόμα, ενώ ο τρόμος ήταν αρκετά συχνός ως αρχικό σύμπτωμα, όσον αφορά την LBD, η βραδυκινησία δεν αποτέλεσε το αρχικό σύμπτωμα σε κανέναν από τους ασθενείς.

Όσον αφορά το κύριο κλινικό εύρημα κατά τη στιγμή της εκτίμησης, αυτό παράμειναν οι διαταραχές μνήμης στην AD, ακολουθούμενες από τις διαταραχές ομιλίας και εκτελεστικότητας. Αντίθετα, η βραδυκινησία αποτέλεσε, μαζί με τη δυσχέρεια βάδισης το κύριο εύρημα των ασθενών με LBD και CBS, με τις διαταραχές μνήμης και εκτελεστικότητας να ακολουθούν, ενώ ο τρόμος δε φαίνεται να απασχολεί ιδιαίτερα κανέναν ασθενή τη στιγμή της εκτίμησης. Ακόμα, όσον αφορά τον RBD, φαίνεται ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με LBD τον έχουν ήδη εμφανίσει κατά την εκτίμηση, ενώ σχεδόν όλοι εμφανίζουν κάποιο προκινητικό σύμπτωμα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι και το 30% των ασθενών με CBS εμφάνισαν κάποιο προκινητικό σύμπτωμα, εκτός του RBD.

Το 25% των ασθενών με AD είχαν κάποιο πρώτου βαθμού συγγενή είτε με διάγνωση κάποιου ND είτε με ιστορικό που παρέπεμπε σε τέτοια διάγνωση. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν σχετικά, αλλά όχι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με LBD και CBS (20,00% και 10,00%, αντίστοιχα). Ακόμα, περαιτέρω παρακλινικός έλεγχος με ONPI ζητήθηκε στους μισούς ασθενείς με AD, αλλά και σε μικρότερα ποσοστά σε ασθενείς με LBD και CBS (26,67% και 10,00%, αντίστοιχα). Μόνο στην ομάδα των ασθενών με AD αναδείχθηκαν αποτελέσματα ενδεικτικά υποκείμενης παθολογίας AD, ενισχύοντας την ορθότητα της κλινικής διάγνωσης. Τέλος, το 53,33% των ασθενών με LBD υποβλήθηκε σε DAT, με όλους του ασθενείς να εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα. Ωστόσο, παθολογικά ευρήματα ανευρέθηκαν και στους 3 από τους 4 ασθενείς με CBS που υποβλήθηκαν σε DAT, επιβεβαιώνοντας την αδυναμία της εξέτασης να διαχωρίσει με ακρίβεια τα APS μεταξύ τους.

Τα αποτελέσματα του νευρογνωσιακού ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Τα αποτελέσματα παρατίθενται σε μέσους και CI, ενώ, όσα αποτελέσματα εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ( $p < 0,05$ ), είναι καταχωρημένα με έντονη γραφή. Σημειώνεται ότι, ειδικά για το ACE-R, παρουσιάζεται τόσο η εξέταση στο σύνολό της, όσο και κάθε δοκιμασία της ξεχωριστά. Όπου υπάρχει άριστη δυνατή τιμή για μια δοκιμασία, αναγράφεται εντός παρενθέσεως, δίπλα από το όνομά της. Όσον αφορά τα όρια των φυσιολογικών τιμών για τις ως άνω συστοιχίες, υπενθυμίζεται ότι συνολικός σκορ  $< 88$  στο ACE-R παρέχει 94 % ευαισθησία και 89 % ειδικότητα για άνοια, ενώ σκορ  $< 82$  παρέχει 84 % ευαισθησία και 100 % ειδικότητα για άνοια.<sup>330</sup> Αντίστοιχα, το σκορ του FAB, από το οποίο και κάτω διακρίνεται καλύτερα η FTD από την AD είναι το 12.<sup>333</sup> Ακόμα, η ολοκλήρωση του TMT-A και TMT-B σε χρονικό διάστημα  $> 78$  sec και άνω  $> 273$  sec, αντίστοιχα, θεωρείται

ελλειμματική. <sup>332</sup> Τέλος, σκορ > 5 στη GDS θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό κατάθλιψης, ενώ σκορ > 9 είναι ενδεικτικό κατάθλιψης. <sup>334</sup>

<b>Πίνακας 15. Αποτελέσματα νευρογνωσιακού ελέγχου.</b>				
	<b>AD</b>	<b>LBD</b>	<b>CBS</b>	<b>HC</b>
<b>ACE-R, σύνολο (100)</b>	<b>70,33</b> (57,92 – 82,34)	<b>74,60</b> (68,30 – 80,90)	<b>69,30</b> (59,19 – 79,41)	<b>94,36</b> (92,48 – 96,25)
<b>ACE-R, προσανατολισμός (10)</b>	8,50 (7,13 – 9,87)	9,53 (8,95 – 10,12)	9,50 (8,73 – 10,27)	10,00 (10,00 – 10,00)
<b>ACE-R, κωδικοποίηση (3)</b>	3,00 (3,00 – 3,00)	3,00 (3,00 – 3,00)	3,00 (3,00 – 3,00)	3,00 (3,00 – 3,00)
<b>ACE-R, προσοχή και συγκέντρωση (5)</b>	3,83 (2,79 – 4,88)	4,27 (3,56 – 4,98)	4,10 (3,12 – 5,08)	5,00 (5,00 – 5,00)
<b>ACE-R, μνήμη – ανάκληση, (3)</b>	1,83 (1,18 – 2,49)	1,93 (1,54 – 2,32)	2,10 (1,57 – 2,63)	2,18 (1,59 – 2,77)
<b>ACE-R, εμπροσθόδρομη μνήμη (7)</b>	<b>5,00</b> (3,59 – 6,41)	<b>5,87</b> (5,09 – 6,65)	<b>6,30</b> (5,62 – 6,98)	<b>6,82</b> (6,05 – 7,09)
<b>ACE-R, οπισθόδρομη μνήμη (7)</b>	2,42 (1,63 – 3,20)	3,00 (2,37 – 3,63)	2,60 (1,52 – 3,68)	3,55 (3,08 – 4,01)
<b>ACE-R, λεκτική ροή, γράμματα</b>	<b>3,50</b>	<b>3,07</b>	<b>2,10</b>	<b>5,91</b>

(7)	(2,40 – 4,60)	(2,03 – 4,10)	(0,54 – 3,66)	(5,09 – 6,73)
ACE-R, λεκτική ροή, ζώα (7)	<b>3,58</b> (1,97 – 5,20)	<b>3,60</b> (2,37 – 4,83)	<b>3,40</b> (1,41 – 5,09)	<b>6,36</b> (5,67 – 7,05)
ACE-R, γλώσσα, κατανόηση (4)	<b>3,50</b> (3,07 – 3,93)	<b>3,80</b> (3,57 – 4,03)	<b>4,00</b> (4,00 – 4,00)	<b>4,00</b> (3,70 – 4,30)
ACE-R, γλώσσα, γραφή (4)	<b>0,83</b> (0,59 – 1,08)	<b>1,00</b> (1,00 – 1,00)	<b>0,40</b> (0,03 – 0,77)	<b>1,00</b> (1,00 – 1,00)
ACE-R, γλώσσα, επανάληψη (4)	3,08 (2,51 – 3,66)	2,93 (2,26 – 3,61)	2,70 (1,69 – 3,71)	3,64 (3,30 – 3,98)
ACE-R, γλώσσα, κατονομασία (12)	<b>9,83</b> (8,17 – 11,50)	<b>9,80</b> (8,44 – 11,16)	<b>8,60</b> (6,36 – 10,84)	<b>11,64</b> (11,18 – 12,09)
ACE-R, γλώσσα, κατανόηση (4)	3,42 (2,78 – 4,05)	3,33 (2,65 – 4,02)	3,30 (2,40 – 4,20)	4,00 (4,00 – 4,00)
ACE-R, γλώσσα, ανάγνωση (1)	<b>0,83</b> (0,59 – 1,08)	<b>0,93</b> (0,79 – 1,08)	<b>0,90</b> (0,67 – 1,13)	<b>1,00</b> (1,00 – 1,00)
ACE-R, οπτικοχωρικές ικανότητες, σχήματα (3)	<b>1,33</b> (0,60 – 2,07)	<b>1,13</b> (0,55 – 1,72)	<b>0,70</b> (0,11 – 1,29)	<b>2,64</b> (2,18 – 3,09)
ACE-R, οπτικοχωρικές ικανότητες,	<b>2,50</b> (1,21 – 3,79)	<b>1,93</b> (1,11 – 2,76)	<b>1,50</b> (0,23 – 2,77)	<b>4,55</b> (4,08 – 5,01)

<b>ρολόι (5)</b>				
<b>ACE-R, αντιληπτικές ικανότητες (8)</b>	7,17 (6,33 – 7,97)	7,47 (6,61 – 8,33)	6,50 (4,61 – 8,39)	8,00 (8,00 – 8,00)
<b>ACE-R, ανάκληση, αναγνώριση (12)</b>	6,67 (4,16 – 9,17)	8,20 (6,15 – 10,25)	6,90 (4,55 – 9,25)	10,64 (9,52 – 11,55)
<b>FAB (18)</b>	13,00 (10,28 – 15,72)	14,00 (12,53 – 15,47)	10,90 (7,88 – 13,92)	17,27 (16,67 – 17,88)
<b>VFT, φωνημική ροή</b>	28,83 (20,13 – 37,54)	18,53 (13,77 – 23,29)	17,30 (9,74 – 24,86)	44,09 (36,75 – 51,43)
<b>VFT, σημασιολογική ροή</b>	39,83 (28,57 – 51,09)	31,80 (26,57 – 37,03)	30,40 (16,91 – 43,89)	59,55 (53,68 – 65,41)
<b>TMT-A (sec)</b>	117,58 (53,76 – 181,41)	108,80 (73,49 – 144,11)	96,40 (69,83 – 122,97)	60,36 (53,78 – 66,95)
<b>TMT-B (sec)</b>	168,00 (97,76 – 238,24)	169,00 (131,30 – 206,70)	167 (-101,97 – 435,97)	111,45 (99,11 – 123,80)
<b>GDS (15)</b>	4,33 (2,49 – 6,18)	3,93 (1,86 – 6,01)	3,50 (1,09 – 5,91)	1,36 (-0,12 – 2,84)
<b>NPI, βαρύτητα (36)</b>	3,58	2,13	1,90	1,27

	(1,43 – 5,74)	(0,61 – 3,66)	(0,38 – 3,42)	(-0,14 – 2,68)
<b>NPI, δυσφορία (60)</b>	<b>5,08</b> <b>(2,27 – 7,89)</b>	<b>2,40</b> <b>(0,42 – 4,38)</b>	<b>2,00</b> <b>(0,53 – 3,47)</b>	<b>1,36</b> <b>(-0,05 – 2,78)</b>

Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι οι ασθενείς και των τριών ομάδων έχουν συνολικό ACE-R < 82, επομένως εμφανίζουν ανοϊκή συνδρομή. Κατ' αρχάς, παρουσιάζει ενδιαφέρον το ότι, ενώ το σκορ των ασθενών με CBS και LBD είναι χαμηλότερο κατά μέσο όρο από αυτό των ασθενών με AD, οι διαταραχές μνήμης, η γλωσσική και η εκτελεστική λειτουργία δε φαίνεται να είναι τα συμπτώματα που τους απασχολούν περισσότερο, αφού, όπως φαίνεται από τον Πίνακα 15, τα κινητικά συμπτώματα είναι το κύριο ενόχλημά τους, στη μεγάλη τους πλειοψηφία. Όσον αφορά τα επί μέρους σκορ, φαίνεται ότι η μνήμη είναι επηρεασμένη και στις 3 ομάδες, περισσότερο, όμως, στους ασθενείς με AD. Ωστόσο, ο προσανατολισμός, η άμεση ανάκληση και η οπισθόδρομη μνήμη ακόμα δε φαίνεται να έχουν επηρεαστεί σημαντικά.

Αντίθετα, οι γλωσσικές ικανότητες φαίνονται αρκετά επηρεασμένες, σχεδόν στο σύνολο των σχετικών δοκιμασιών του ACE-R, πρωτίστως για τους ασθενείς με CBS και δευτερευόντως για εκείνους με AD. Μάλιστα, για τους πρώτους φαίνεται περισσότερο επηρεασμένη η φωνημική ροή, όπως επιβεβαιώνεται και από το VFT, εύρημα συμβατό με το σύνδρομο, που, όπως αναλύθηκε και στην εισαγωγή, εμφανίζει συχνά στοιχεία που ανήκουν στο φάσμα της PNFA.<sup>14</sup> Από την άλλη, οι οπτικοχωρικές και εκτελεστικές λειτουργίες φαίνονται περισσότερο επηρεασμένες στους ασθενείς με LBD και CBS, όπως ήταν αναμενόμενο για τις δύο οντότητες.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο το NPI όσο και η GDS, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα σκορ σε σχέση με τους μάρτυρες. Έτσι, παρότι κανείς από τους ασθενείς δεν πάσχει από κάποια επίσημη ψυχιατρική διαταραχή, όπως κατάθλιψη ή παραλήρημα, όλες οι ομάδες ασθενών εμφανίζουν κάποιας μορφής συμπτωματολογία από την ψυχική σφαίρα, με τους ασθενείς με AD να εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά.

### 3.2 Δομική ανάλυση εικόνων

Στην παρούσα ενότητα, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της SIA για τους ασθενείς της μελέτης. Η πρώτη υποενότητα αφορά τη δομική ανάλυση των στοιχείων του εγκεφαλικού φλοιού, δηλαδή της περιοχής της επιφάνειας του φλοιού (cortical surface area – CSA), του όγκου του φλοιού (cortical volume – CV) και τους πάχους του φλοιού (cortical thickness – CTh). Ακολούθως, θα παρουσιαστούν τα στοιχεία της ανάλυσης TBSS. Για κάθε μέγεθος, διενεργήθηκαν και οι 12 δυνατές συγκρίσεις μεταξύ των μεταξύ των ομάδων ( $A > B$  ή  $A < B$ ), αλλά παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικώς σημαντικές ( $p < 0,05$ ). Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι, αν εφαρμοστεί η διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις, τα αποτελέσματα που επιβιώνουν της διόρθωσης είναι για όσα ισχύει  $p < 0,05/12 = 0,00416$ .

Ως X, Y και Z ορίζονται οι συντεταγμένες του σημαντικότερου ογκοστοιχείου κάθε περιοχής, σύμφωνα με τον άτλαντα του Montreal Neurological Institute (MNI).<sup>336</sup> Τα αποτελέσματα παρατίθενται εν είδει συστάδων (clusters). Κάθε cluster παρατίθεται μαζί με τις συντεταγμένες του δικού του κέντρου βαρύτητας (center of gravity – COG), δηλαδή του πιο σημαντικού ογκοστοιχείου του, όσον αφορά τις οδούς της λευκής ουσίας. Ενώ η έκταση της προσβολής των οδών της λευκής ουσίας ποσοτικοποιείται βάσει του αριθμού των ογκοστοιχείων που αυτή αφορά σε κάθε περίπτωση. Ως R συμβολίζονται οι δομές του δεξιού και ως L οι δομές του αριστερού ημισφαιρίου. Στην ανάλυση της φαιάς ουσίας, οι παρουσιαζόμενες περιοχές ονοματίζονται βάσει του φλοιϊκού άτλαντα των Desikan και συν.<sup>337</sup> Αντίστοιχα, για την ανάλυση TBSS, Οι οδοί της λευκής ουσίας ονοματίζονται, όπου είναι σκόπιμο, με βάση τον άτλαντα JHU White-Matter Tractography Atlas.<sup>338</sup>

Για τη βέλτιστη κατανόηση των εικόνων, παρέχονται οι κάτωθι διευκρινίσεις. Για την ανάλυση της φαιάς ουσίας, οι εικόνες που παρατίθενται πρότυπα της φλοιϊκής επιφάνειας του εγκεφάλου. Οι περιοχές κίτρινου χρώματος είναι εκείνες που διαφέρουν στη σύγκριση των υπό μελέτη ομάδων, για το υπό μελέτη μέγεθος (CSA, CV ή CTh). Αντίστοιχα, για την TBSS, σημειώνεται ότι το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της είναι ότι δρα συγκεκριμένα πάνω στο σκελετό της λευκής ουσίας, ο οποίος αντιστοιχεί στις μείζονες οδούς της (χρώματος πράσινου στις εικόνες που ακολουθούν). Οι διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων για τον εκάστοτε μέσο της υπό μελέτη παραμέτρου διάχυσης (FA, AxialD ή RD) απεικονίζονται ως περιοχές κιτρινοκόκκινου χρώματος, μαζί με τις μείζονες οδούς της λευκής ουσίας, σε ένα πρότυπο T1W ακολουθίας στην κλίμακα του γκρι (grayscale).

### 3.2.1 Αποτελέσματα ανάλυσης εγκεφαλικού φλοιού

Στην παρούσα ενότητα, παρουσιάζονται τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα της ανάλυσης ογκοστοιχείων της φαιάς ουσίας του εγκεφαλικού φλοιού. Οι συγκρίσεις που ξεπέρασαν τον ουδό της στατιστικής σημαντικότητας ήταν αυτές της ομάδας μαρτύρων με την AD, της ομάδας μαρτύρων με την LBD, καθώς και της ομάδας μαρτύρων με τη CBS. Πρακτικά, όλες οι ομάδες είχαν έστω μία περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού με στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κάποια δομική παράμετρο σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, στη μεταξύ των ομάδων σύγκριση, μόνο η σύγκριση της AD με την LBD ανάδειξε μία στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά τη σύγκριση των μαρτύρων με την ομάδα AD, τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ( $p < 0,05$ ) παρατίθενται στον Πίνακα 16 για το δεξιό ημισφαίριο και στον Πίνακα 17 για το αριστερό για τη CSA.

<b>Πίνακας 16.</b> Περιοχές του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στην cortical surface area μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με AD (HC > AD).						
Αριθμός Cluster	Εμβαδόν (mm <sup>2</sup> )	X	Y	Z	p-value	Ονομασία περιοχής
1	450,97	11	55,2	9,5	0,0002	superiorfrontal
2	183,02	34,1	29	38	0,01097	rostralmiddlefrontal
3	165,65	7	58	-9,7	0,01633	medialorbitofrontal

Όπου, superiorfrontal, μια περιοχή που αντιστοιχεί στον άνω μετωπιαίο φλοιό (superior frontal cortex – SFC), rostralmiddlefrontal, μια περιοχή που αντιστοιχεί στην πρόσθια μοίρα του μέσου μετωπιαίου φλοιού (middle frontal cortex – MFC) και medialorbitofrontal, μια περιοχή που αντιστοιχεί στην έσω επιφάνεια του κογχομετωπιαίου φλοιού (orbitofrontal cortex – OFC).

<b>Πίνακας 17.</b> Περιοχές του φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στην cortical surface area μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με AD (HC > AD).						
Αριθμός Cluster	Μέγεθος (mm <sup>2</sup> )	X	Y	Z	p-value	Ονομασία περιοχής
1	427,92	-11,6	63,2	4,1	0,0002	superiorfrontal

Τα cluster αυτά αντιστοιχούν στις περιοχές κίτρινου χρώματος των Εικόνων 18 και 19.





**Εικόνα 18.** Περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικά μικρότερη CSA για τους ασθενείς με AD σε σχέση με τους μάρτυρες. 1: SFC, 2: πρόσθιος MFC, 3: έσω OFC.



**Εικόνα 19.** Περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου (SFC) με σημαντικά μικρότερη CSA για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με τους μάρτυρες.

Επίσης, βρέθηκαν περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικά μειωμένος CV για τους ασθενείς με AD, σχέση με τους μάρτυρες. Οι λεπτομέρειες των περιοχών αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 18 και η χαρτογράφησή τους στην Εικόνα 20.

<b>Πίνακας 18.</b> Περιοχές του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στον cortical volume μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με AD (HC > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Μέγεθος (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	218,46	8,4	58,7	24,9	0,0002	superiorfrontal
2	102,93	40,1	19,8	40,1	0,01455	caudalmiddlefrontal
3	245,14	8,4	61,6	-5,6	0,0002	medialorbitofrontal

Όπου, caudalmiddlefrontal, η οπίσθια μοίρα του MFC.



**Εικόνα 20.** Περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικά μικρότερο CV για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με τους μάρτυρες. 1: SFC, 2: οπίσθιος MFC, 3: έσω OFC.

Υπενθυμίζεται ότι σε καμία άλλη περιοχή του φλοιού των ημισφαιρίων δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μαρτύρων και της AD. Επομένως, όλες οι περιοχές με σημαντικά μειωμένη CSA ή/και CV αφορούν το μετωπιαίο φλοιό. Μάλιστα, τα ευρήματα φαίνεται να εντοπίζονται σε 3 περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου, τον SFC, τον MFC και τον OFC, όπου συνυπάρχει σημαντική ( $p < 0,05$ ) μείωση, τόσο της CSA όσο και του CV, στην ομάδα AD σε σχέση τους μάρτυρες. Ακόμα, και ο SFC του αριστερού ημισφαιρίου φαίνεται να έχει σημαντικά μειωμένη CSA στους ασθενείς με AD ( $p < 0,05$ ). Τέλος, σημειώνεται ότι, ειδικά για τη CSA του SFC αμφοτερόπλευρα και τον CV των SFC και OFC στο δεξί ημισφαίριο, ισχύει  $p = 0,0002$ , τιμή που παραμένει στατιστικά σημαντική, ακόμα και

μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Bonferroni, ενδεικτική σημαντικής φλοιϊκής ατροφίας στην εν λόγω περιοχή.

Από τη σύγκριση της ομάδας LBD με τους μάρτυρες (HC > LBD), προέκυψε μόνο μία περιοχή του αριστερού ημισφαιρίου, με σημαντικά μειωμένη CSA ( $p < 0,05$ ). Τα στοιχεία της παρατίθενται στον Πίνακα 19 και η χαρτογράφησης της στην Εικόνα 21.

<b>Πίνακας 19.</b> Περιοχές του φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στην cortical surface area μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με LBD (HC > LBD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Μέγεθος (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	122,31	-63,8	-41,1	10,8	0,03685	superiortemporal

Όπου, superiortemporal, μια περιοχή που αντιστοιχεί στην οπίσθια μοίρα του άνω κροταφικού φλοιού (superior temporal cortex – STC).



**Εικόνα 21.** Περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου (οπίσθιος STC) με σημαντικά μικρότερη CSA για τους ασθενείς με LBD, σε σχέση με τους μάρτυρες.

Αντίστοιχα, από τη σύγκριση της ομάδας CBS με τους μάρτυρες (HC > CBS), προέκυψε μία περιοχή στο αριστερό ημισφαίριο, με σημαντικά μικρότερη CSA ( $p < 0,05$ ). Τα στοιχεία της περιοχής παρατίθενται στον Πίνακα 20.

<b>Πίνακας 20.</b> Περιοχές του φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στην cortical surface area μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με CBS (HC > CBS).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Μέγεθος (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	192,01	-62	-40	7,5	0,01336	bankssts

Όπου, bankssts, μια περιοχή που, επίσης, αντιστοιχεί στον STC, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 22.



**Εικόνα 22.** Περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου (οπίσθιος STC) με σημαντικά μικρότερη CSA για τους ασθενείς με CBS, σε σχέση με τους μάρτυρες.

Επομένως, για τους ασθενείς με LBD και CBS, προκύπτουν δύο γειτονικές περιοχές του STC του αριστερού ημισφαιρίου, με σημαντικά μικρότερη CSA, σε σχέση με τους μάρτυρες.

Τέλος, από τις συγκρίσεις των ομάδων ασθενών μεταξύ τους, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που προέκυψε αφορά σε μια περιοχή του δεξιού ημισφαιρίου, για την ομάδες LBD και AD (LBD > AD). Τα στοιχεία της περιοχής παρατίθενται στον Πίνακα 21 και η χαρτογράφησης της στην Εικόνα 23.

<b>Πίνακας 21.</b> Περιοχές του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου με σημαντικές διαφορές στο cortical thickness μεταξύ ασθενών με LBD και AD (LBD > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Μέγεθος (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	99,46	36,5	-45,6	35,2	0,01594	inferiorparietal

Όπου, inferiorparietal, μία περιοχή του κάτω βρεγματικού φλοιού (inferior parietal cortex – IPC). Δηλαδή στην περιοχή αυτή, το πάχος του φλοιού είναι σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς της ομάδας AD, συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας LBD. Μάλιστα, η περιοχή αυτή φαίνεται να είναι σε σχετική γειτνίαση με τις περιοχές του STC του αριστερού ημισφαιρίου, στις οποίες βρέθηκε σημαντικά μικρότερη CSA για τις ομάδες LBD και CBS, σε σχέση με τους μάρτυρες. Η εν λόγω περιοχή του IPC φαίνεται με κίτρινο χρώμα στην Εικόνα 23.



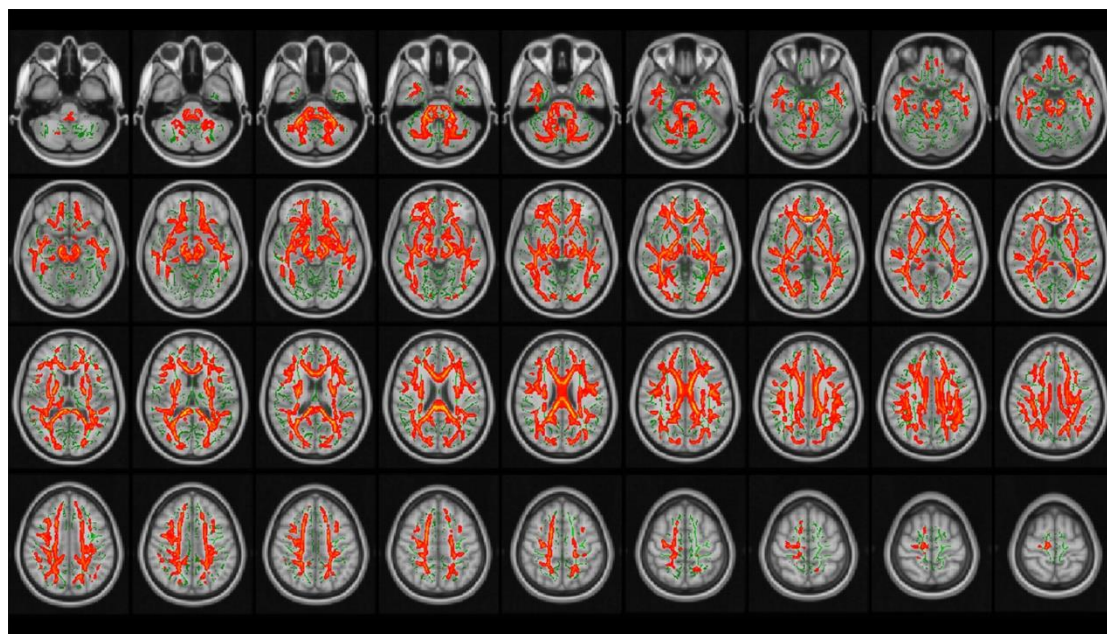
**Εικόνα 23.** Περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου (IPC) με σημαντικά μικρότερο CTh για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με αυτούς με LBD.

### 3.2.2 Αποτελέσματα ανάλυσης λευκής ουσίας

Υπενθυμίζεται ότι παρατίθενται μόνο τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ( $p < 0,05$ ) που προέκυψαν από τις συγκρίσεις των ομάδων ασθενών, είτε με τους μάρτυρες είτε μεταξύ τους. Όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ της ομάδας AD και των μαρτύρων, προέκυψαν σημαντικές διαφορές, που αφορούσαν όλες τις υπό μελέτη παραμέτρους διαχυτικότητας. Πιο συγκεκριμένα, τα στοιχεία των οδών της λευκής ουσίας με διαφορές στην FA παρατίθενται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22. Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην κλασματική ανισοτροπία μεταξύ ασθενών με AD και μαρτύρων (HC > AD).						
Αριθμός Cluster	Αριθμός ογκοστοιχείων	X	Y	Z	p-value	Ονομασία περιοχής
1	60619	21	43	3	0,009	ATR, CST, Cg, FM, Fm, IFOF, ILF, SLF, UNC

Η σχηματική αναπαράσταση των οδών γίνεται στην Εικόνα 24.



**Εικόνα 24.** Αποτελέσματα TBSS για την FA σε ασθενείς με AD, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.

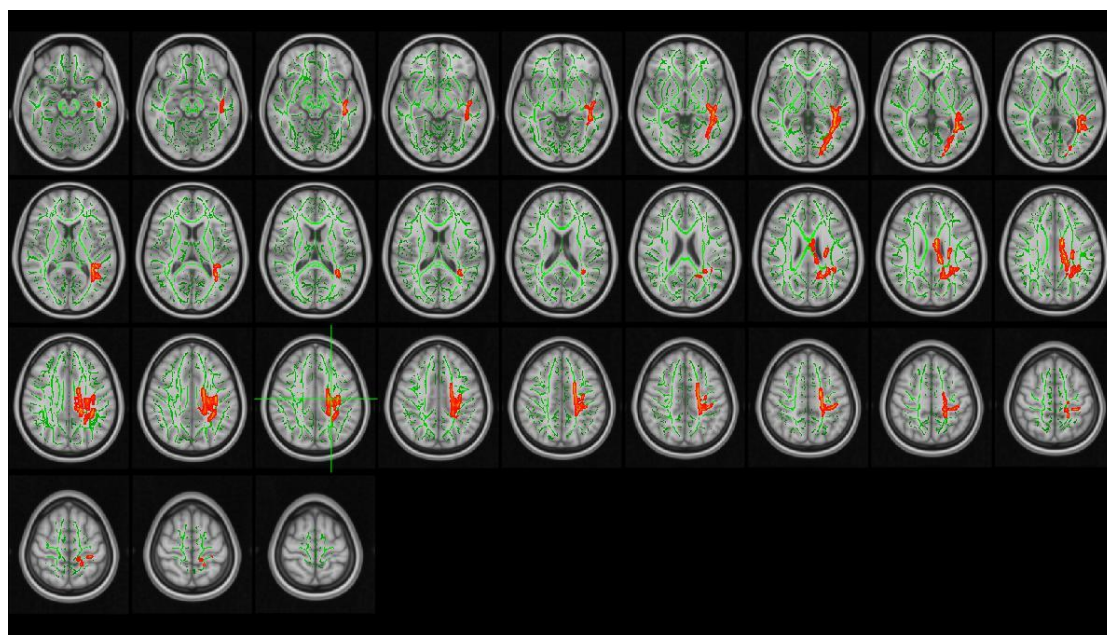
Όπου, ATR η πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (anterior thalamic radiation), Cg η έλικα του προσαγωγίου (cingulate gyrus) κοντά στην περιοχή του ιπποκάμπου, αλλά και στο μεσολόβιο, FM τα σκέλη της μείζονος ψαλίδας (forceps major), Fm τα σκέλη της ελάσσονος

ψαλίδας (forceps minor), IFOF η κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (inferior fronto-occipital fasciculus), ILF η κάτω επιμήκης δεσμίδα (inferior longitudinal fasciculus), SLF η άνω επιμήκης δεσμίδα (superior longitudinal fasciculus) και UNC η αγκιστροειδής δεσμίδα (uncinate fasciculus). Σημειώνεται ότι οι οδοί αυτές είναι επηρεασμένες και στα δύο ημισφαίρια. Επομένως, η FA είναι σημαντικά μειωμένη στην ομάδα AD σε σχέση με τους μάρτυρες στη μεγάλη πλειοψηφία των μείζονων οδών της λευκής ουσίας, υποδηλώνοντας σημαντικές μεταβολές στη διαχυτικότητα του νερού και, επομένως, τη δομική ακεραιότητα των ινών της λευκής ουσίας στους ασθενείς της ομάδας AD, σε σχέση με τους μάρτυρες.

Τα σημαντικά ευρήματα της σύγκρισης μεταξύ των ασθενών με AD και μαρτύρων ως προς την AxialD παρατίθενται στον Πίνακα 23.

<b>Πίνακας 23.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην αξονική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με AD και μαρτύρων (HC > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	3874	-23	-29	41	0,015	ATR L, CST L, Cg L, FM, IFOF L, ILF L, SLF L, UNC L
2	25	-34	2	-31	0,049	ILF L

Οι σχετιζόμενες οδοί αποδίδονται σχηματικά στην Εικόνα 25.



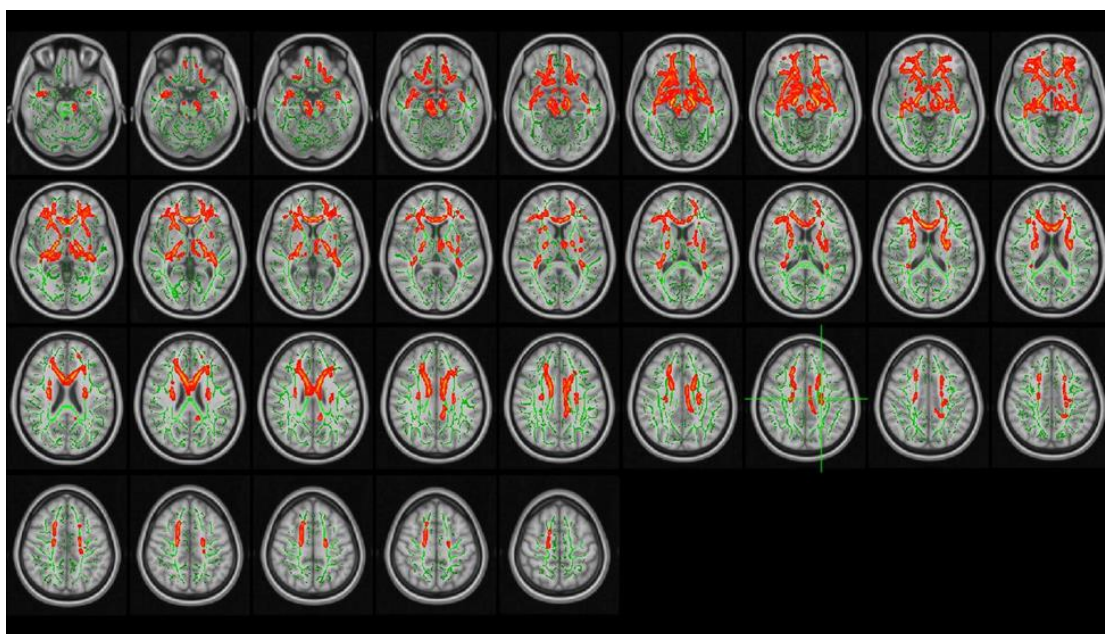
**Εικόνα 25.** Αποτελέσματα TBSS για την AxialD σε ασθενείς με AD, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.

Επομένως, φαίνεται ότι η μειωμένη AxialD στην ομάδα AD σε σχέση με τους μάρτυρες αφορά τις περισσότερες από τους οδούς, όπου είχε διαπιστωθεί και μειωμένη FA. Ωστόσο, οι σημαντικές διαφορές για την AxialD φαίνεται να αφορούν μικρότερη έκταση (λιγότερα ογκοστοιχεία) και να περιορίζονται στο αριστερό (L) ημισφαίριο.

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα από τη σύγκριση της RD στην ομάδα AD και μαρτύρων. Τα στοιχεία των οδών με μικρότερη RD στους μάρτυρες, σε σχέση την ομάδα AD παρατίθενται στον Πίνακα 24.

<b>Πίνακας 24.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην ακτινική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με AD και μαρτύρων (AD > HC).						
Αριθμός Cluster	Αριθμός ογκοστοιχείων	X	Y	Z	p-value	Ονομασία περιοχής
1	54162	-16	36	-11	0,012	ATR, CST, Cg, FM, Fm, IFOF, ILF, SLF, UNC

Η χαρτογράφηση των οδών αναπαρίσταται στην Εικόνα 26.



**Εικόνα 26.** Αποτελέσματα TBSS για την RD σε υγιείς μάρτυρες, σε σχέση με ασθενείς με AD.

Επομένως, φαίνεται ότι η ομάδα AD εμφανίζει αυξημένη RD (ένας, ακόμα, δείκτης διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας). Μάλιστα, οι οδοί αυτές ταυτίζονται με τις οδούς που βρέθηκε μειωμένη FA, αφορούν και τα δύο ημισφαίρια (R & L), αλλά και παρόμοιο αριθμό ογκοστοιχείων, δηλαδή αφορούν τις ίνες αυτές σε παρόμοιο βαθμό.

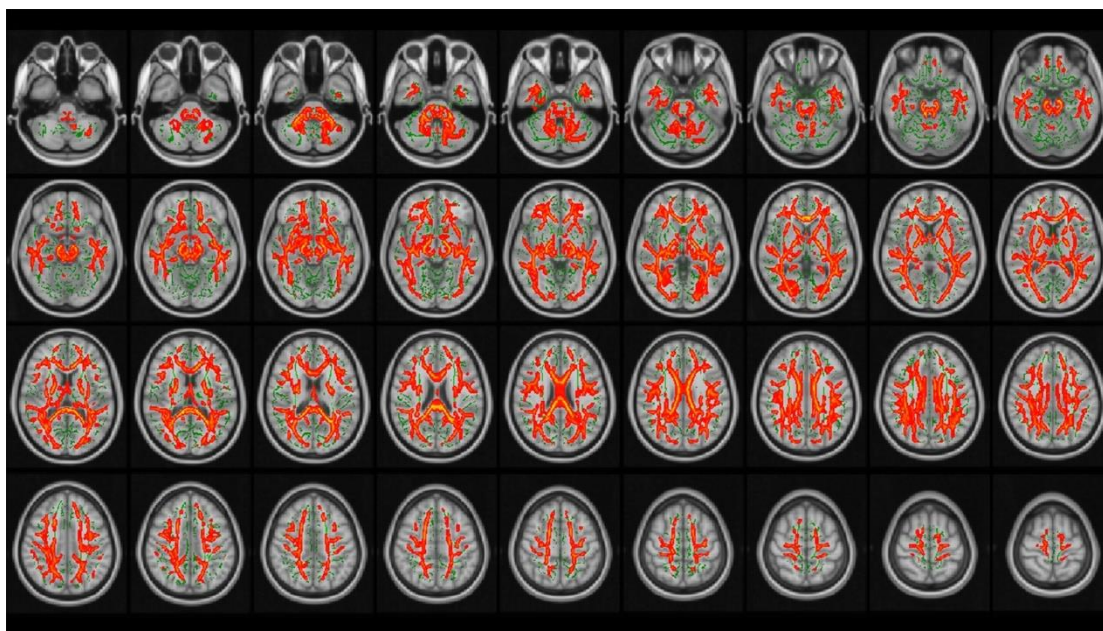


Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι καμία από τις άλλες δύο ομάδες ασθενών δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε κάποια από τις παραμέτρους διαχυτικότητας, για τις οδούς της λευκής ουσίας, σε σχέση με τους μάρτυρες. Ωστόσο, υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές από τη σύγκριση των ομάδων ασθενών μεταξύ τους.

Έτσι, από τη σύγκριση των ομάδων LBD και AD προκύπτουν τα αποτελέσματα για την FA, που παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

<b>Πίνακας 25.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην κλασματική ανισοτροπία μεταξύ ασθενών με AD και LBD (LBD > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	71639	-42	-28	-14	0,007	ATR, CST, Cg, FM, Fm, IFOF, ILF, SLF, UNC

Η χαρτογράφηση των ιών του Πίνακα 26 παρατίθεται στην Εικόνα 27.



**Εικόνα 27.** Αποτελέσματα TBSS για την FA σε ασθενείς με LBD, σε σχέση με ασθενείς με AD.

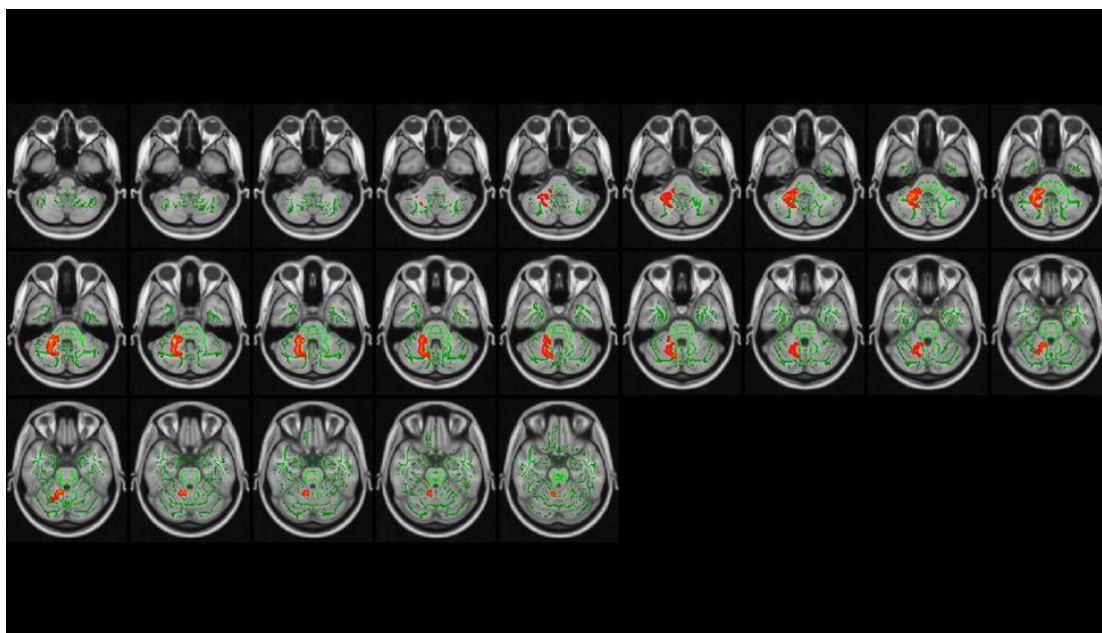
Επομένως, φαίνεται ότι η FA είναι μειωμένη στους ασθενείς με AD, σε σχέση με εκείνους με LBD, στις ίδιες οδούς της λευκής ουσίας που ήταν μειωμένη και σε σχέση με τους μάρτυρες. Μάλιστα, αφορά ξανά και τα δύο ημισφαίρια (R & L), αλλά και παρόμοιο αριθμό ογκοστοιχείων. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η διαχυτικότητα των μορίων του νερού, η μικροαρχιτεκτονική και η δομική ακεραιότητα των μειζόνων οδών της λευκής ουσίας είναι

σημαντικά επηρεασμένη στους ασθενείς με AD, τόσο σε σχέση με τους μάρτυρες, όσο και σε σχέση με τους ασθενείς με LBD. Άλλωστε, υπενθυμίζεται ότι από τη σύγκριση της ομάδας LBD με τους μάρτυρες δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται και κατά τη σύγκριση μεταξύ LBD και AD, όσον αφορά την AxialD. Τα σημαντικά αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 26.

<b>Πίνακας 26.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην αξονική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με AD και LBD (LBD > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	647	29	-49	-30	0,034	ATR R, CST R

Οι εμπλεκόμενες οδοί της λευκής ουσίας εμφανίζονται στην Εικόνα 28.



**Εικόνα 28.** Αποτελέσματα TBSS για την AxialD σε ασθενείς με LBD, σε σχέση με ασθενείς με AD.

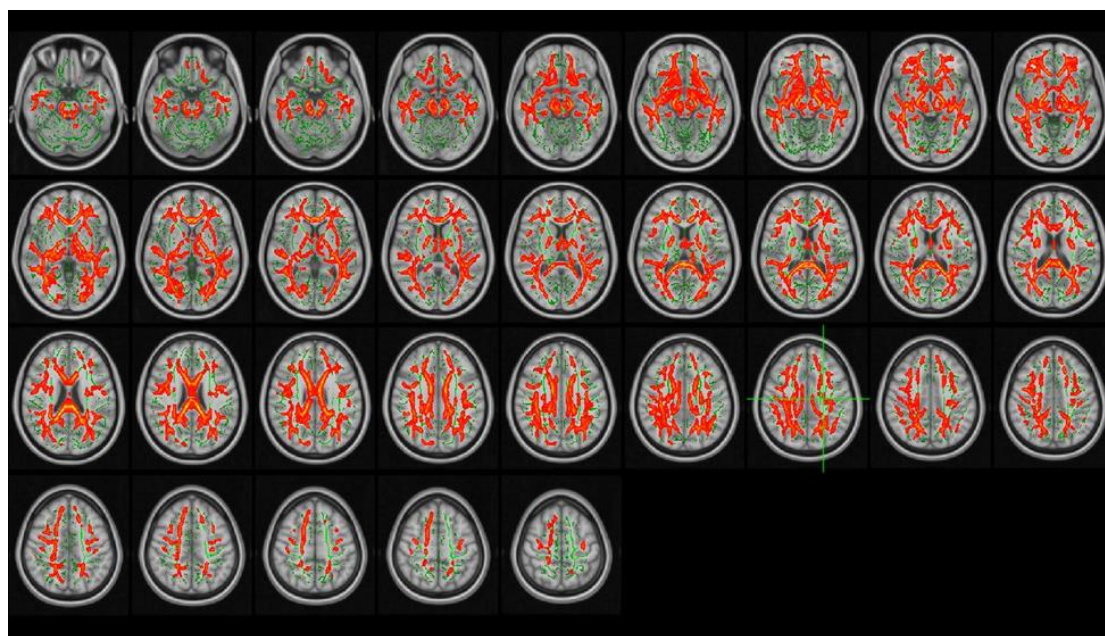
Επομένως, παρατηρείται σημαντικά μειωμένη AxialD στους ασθενείς με AD μόνο σε δύο οδούς της λευκής ουσίας, την ATR και τη CST και μόνο στο δεξί ημισφαίριο. Επίσης, ο αριθμός των εμπλεκόμενων ογκοστοιχείων είναι μικρότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο της FA που προκύπτει από τη σύγκριση των δύο ομάδων. Υπενθυμίζεται ότι και στη σύγκριση της AxialD μεταξύ AD και μαρτύρων τα εμπλεκόμενα ογκοστοιχεία ήταν λιγότερα και η προσβολή, επίσης, ετερόπλευρη, αν και αφορούσε το αριστερό ημισφαίριο. Ωστόσο, ενώ οι οδοί με σημαντικές διαφορές στην AxialD μεταξύ AD και μαρτύρων ήταν περισσότερες

(ATR L, CST L, Cg L, FM, IFOF L, ILF L, SLF L και UNC L), σχεδόν ταυτιζόμενες με τις περιοχές που βρέθηκαν σημαντικές διαφορές και για την FA, μεταξύ AD και μαρτύρων (ATR, CST, Cg FM, Fm, IFOF, ILF, SLF και UNC).

Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της RD, μεταξύ των ομάδων LBD και AD παρατίθενται στον Πίνακα 27.

<b>Πίνακας 27.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην ακτινική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με AD και LBD (AD > LBD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	5416	-16	36	-11	0,012	ATR, CST, Cg, FM, Fm, IFOF, ILF, SLF, UNC

Οι εμπλεκόμενες οδοί της λευκής ουσίας χαρτογραφούνται στην Εικόνα 29.



**Εικόνα 29.** Αποτελέσματα TBSS για την RD σε ασθενείς με AD, σε σχέση με ασθενείς με LBD.

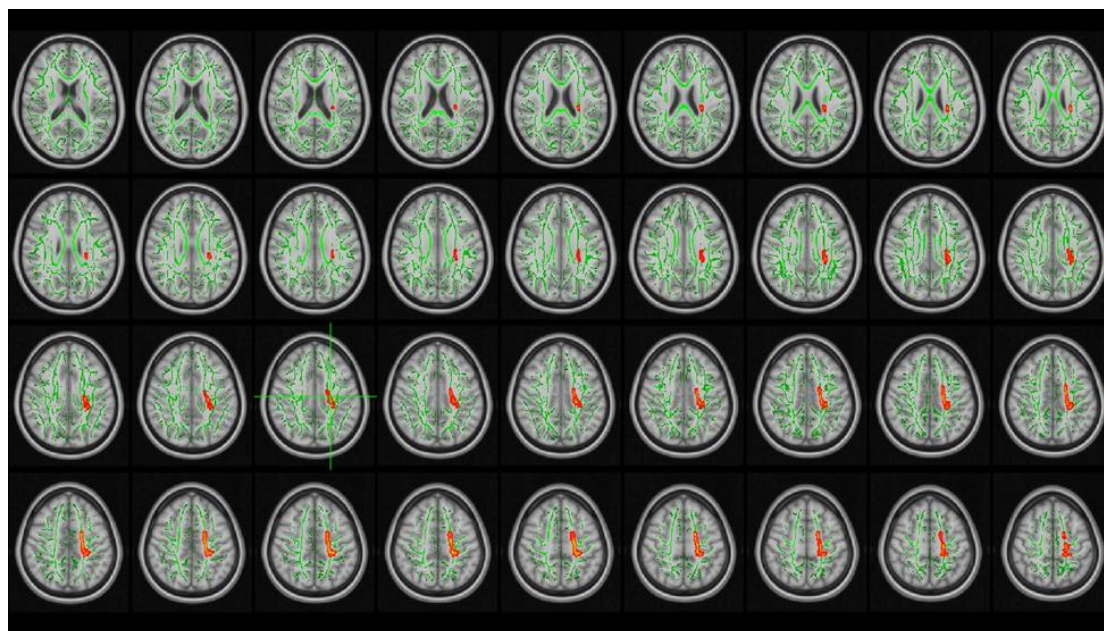
Επομένως, παρατηρείται αυξημένη RD στους ασθενείς με AD, στις ίδιες οδούς, όπου παρατηρήθηκε και μειωμένη FA. Μάλιστα, οι διαφορές αφορούν και τα δύο ημισφαίρια (R & L), αν και τα εμπλεκόμενα ογκοστοιχεία είναι μικρότερα. Άρα, συνολικά, φαίνεται ότι και οι τρεις παράμετροι διαχυτικότητας αναδεικνύουν σημαντικές διαφορές στη δομική ακεραιότητα των ινών της λευκής ουσίας για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με τις

μεταβολές στους ασθενείς με LBD, εύρημα που παρατηρήθηκε και στη σύγκριση της ομάδας AD με τους μάρτυρες.

Αντίθετα, τα αποτελέσματα από τις συγκρίσεις των παραμέτρων διαχυτικότητας του CBS ήταν, σαφώς, λιγότερο εντυπωσιακά. Έτσι, δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ( $p < 0,05$ ) από τη σύγκριση με τους μάρτυρες (όπως και για την LBD). Ωστόσο, η σύγκριση με την AD ανάδειξε σημαντικές διαφορές μόνο ως προς την AxialD. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 28.

<b>Πίνακας 28.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην αξονική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με AD και CBS (CBS > AD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	762	-19	-14	41	0,029	ATR L, CST L, Cg L, SLF L

Οι εμπλεκόμενες περιοχές αναπαρίστανται στην Εικόνα 30.



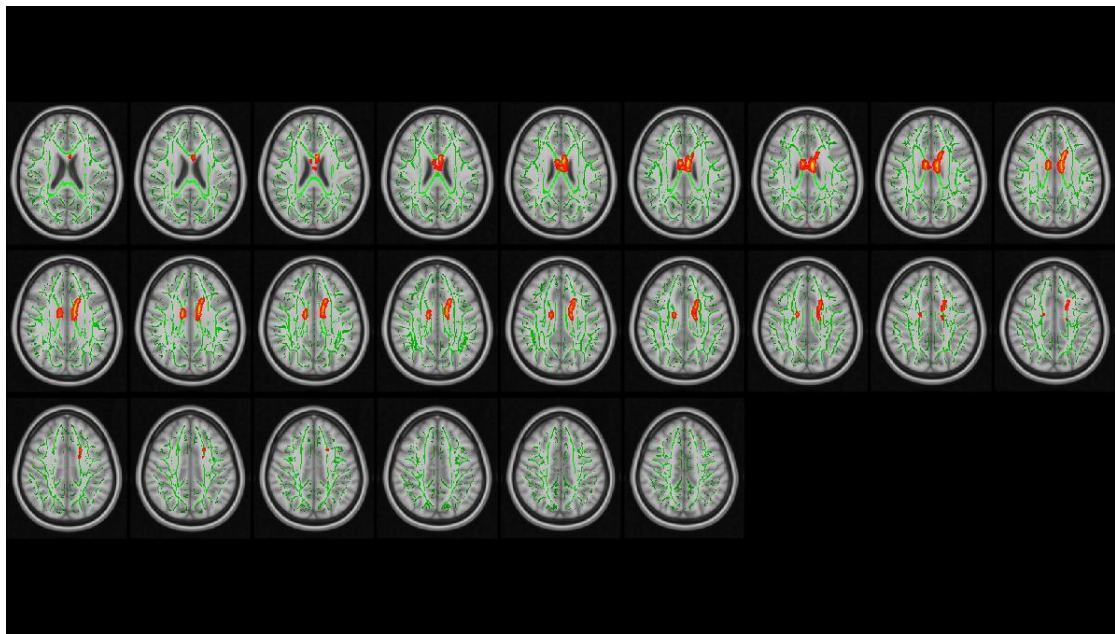
**Εικόνα 30.** Αποτελέσματα TBSS για την AxialD σε ασθενείς με CBS, σε σχέση με ασθενείς με AD.

Από τη σύγκριση της AxialD μεταξύ των ομάδων CBS και AD, προκύπτει ότι η AxialD είναι μειωμένη για την ομάδα AD, σε σχέση με την ομάδα CBS, σε αρκετές από τις οδούς που είχε παρατηρηθεί μείωση για την AD στη σύγκριση με τους μάρτυρες (ATR L, CST L, Cg L, FM, IFOF L, ILF L, SLF L και UNC L). Επίσης, οι διαφορές εντοπίζονται πάλι στο αριστερό ημισφαίριο. Ωστόσο, τα εμπλεκόμενα ογκοστοιχεία είναι λιγότερα σε αριθμό.

Τέλος, από τη σύγκριση της ομάδας CBS με την ομάδα LBD προέκυψαν σημαντικές διαφορές μόνο στην RD, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 29.

<b>Πίνακας 29.</b> Οδοί της λευκής ουσίας με σημαντικές διαφορές στην ακτινική διαχυτικότητα μεταξύ ασθενών με LBD και CBS (CBS > LBD).						
<b>Αριθμός Cluster</b>	<b>Αριθμός ογκοστοιχείων</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>p-value</b>	<b>Ονομασία περιοχής</b>
1	762	-19	-14	41	0,029	ATR L, CST L, Cg L, SLF L
2	146	7	-3	26	0,049	ATR L, CST L, SLF L

Οι εμπλεκόμενες οδοί της λευκής ουσίας αποδίδονται σχηματικά στην Εικόνα 31.



**Εικόνα 31.** Αποτελέσματα TBSS για την RD σε ασθενείς με LBD, σε σχέση με ασθενείς με CBS.

Επομένως, φαίνεται να υπάρχει μια σημαντική αύξηση της RD για τους ασθενείς με CBS, σε σχέση με τους ασθενείς με LBD. Η αύξηση αυτή αφορά τις ίδιες οδούς της λευκής ουσίας, όπου η AxialD ήταν μειωμένη στην ομάδα AD, σε σχέση με τη CBS. Επίσης, οι εμπλεκόμενες οδοί αφορούν και πάλι το αριστερό ημισφαίριο. Ωστόσο, και οι διαφορές αφορούν σχετικά μικρό αριθμό ογκοστοιχείων.

#### 4. Συζήτηση

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη παρατήρησης έγινε σύγκριση των CSA, CV και CTh του φλοιού, σε συνδυασμό με μέτρηση των παραμέτρων διαχυτικότητας της λευκής ουσίας (FA, AxialD και RD), για να ελεγχθούν τυχόν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη δομή του φλοιού και της λευκής ουσίας. Ήταν η πρώτη φορά που η συγκεκριμένη δομική ανάλυση εικόνων, τόσο για το φλοιό όσο και για τη λευκή ουσία συνέκρινε ασθενείς με AD, LBD και CBS.

Σαφώς, η μελέτη είχε ορισμένους περιορισμούς. Κατ' αρχάς, το μικρό μέγεθος δείγματος. Ωστόσο, λόγω της σπανιότητας του CBS,<sup>13</sup> η στρατολόγηση περισσότερων των 10-15 ασθενών από ένα κέντρο αναφοράς είναι εξαιρετικά δύσκολη. Άλλωστε, ορισμένες από τις τιμές των αποτελεσμάτων εξακολουθούσαν να υπερβαίνουν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, ακόμα και μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Bonferroni. Δεύτερον, η απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης της διάγνωσης στους ασθενείς των τριών ομάδων. Ωστόσο, τονίζεται ότι τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να τεθεί η πιθανή διάγνωση σε κάθε νόσημα χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα.<sup>339</sup> με εξαίρεση τα κριτήρια του CBS.<sup>340</sup> Τρίτον, η ομάδα AD είχε σημαντικά χαμηλότερο ( $p < 0,05$ ) ηλικιακό μέσο όρο. Ωστόσο, όπως φάνηκε στην προηγούμενη ενότητα και όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, η πλειοψηφία των σημαντικών αποτελεσμάτων αφορούσε την ομάδα AD. Καθώς οι δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο αυξάνονται με την ηλικία,<sup>341</sup> θα ήταν αναμενόμενο οι αλλαγές να παρατηρούνταν στα γηραιότερα γκρουπ, του LDB και του CBS. Έτσι, το γεγονός ότι παρατηρούνται στην ηλικιακά μικρότερη ομάδα και όχι στις μεγαλύτερες, τα καθιστά ακόμη πιο ενδιαφέροντα.

Τέταρτον, συνδυάσαμε τους ασθενείς με PDD και DLB σε μία ομάδα. Όπως αναλύθηκε εκτενώς και στην Εισαγωγή (όρα υποενότητα 1.1.3), ενώ αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν μια κοινή νευροπαθολογική βάση, άλλοι θεωρούν ότι οι δύο οντότητες έχουν κάποια διακριτά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.<sup>183</sup> Από κλινικής πλευράς, και οι δύο χαρακτηρίζονται από ένα συνδυασμό άνοιας και παρκινσονισμού, αν και η ο τελευταίος μπορεί να είναι απών στα πρώτα στάδια της DLB.<sup>9</sup> Αντίθετα, ο παρκινσονισμός είναι ένα εκ των ων ουκ άνευ στοιχείο για τη διάγνωση της PDD.<sup>150</sup> Από την άλλη ο κανόνας του ενός έτους, που, όπως αναλύθηκε στην Εισαγωγή, χρησιμοποιείται για την κλινική τους διάκριση, δεν έχει γίνει σε κάποια κλινικοπαθολογική βάση.<sup>150</sup> Επομένως, είναι, εν πολλοίς, αυθαίρετος. Στην πραγματικότητα, το αν η PDD και η DLB είναι δύο ξεχωριστές οντότητες ή, απλά, οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Για αυτούς τους λόγους και

αναλογιζόμενοι τα πολλαπλά κοινά παθολογικά τους χαρακτηριστικά, <sup>342</sup> επιλέξαμε να παρουσιάσουμε τις δύο οντότητες ως ένα κλινικό φάσμα, αυτό της LBD.

Ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, με εξαίρεση την ηλικία, στο σύνολο των δημογραφικών δεδομένων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες. Όπως αναλύθηκε και στα Αποτελέσματα, οι ασθενείς και οι μάρτυρες ελέγχθηκαν για πληθώρα στοιχείων, όπως το επίπεδο εκπαίδευσης, το επάγγελμα, η περιοχή διαβίωσης, η οικογενειακή κατάσταση, η παρουσία φροντιστή, οι συνήθειες, η διαίτα, οι παράγοντες κινδύνου και η εκτός του υπό μελέτη νοσήματος φαρμακευτική τους αγωγή. Όλοι αυτοί οι δείκτες δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων, υποδηλώνοντας ότι, με εξαίρεση το υπό μελέτη νόσημα, πρόκειται για ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά και υπόβαθρο. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη διάρκεια νόσου. Πράγματι, αυτή κυμάνθηκε περίπου στα 2 έτη και για 3 ομάδες ασθενών, άρα η σύγκριση των παραμέτρων της MRI γίνεται στο ίδιο, σχετικά πρώιμο στάδιο και για τα 3 νοσήματα. Τέλος, όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν δεξιόχειρες. Άρα, όσες διαφορές παρατηρήθηκαν στις αναλύσεις των MRI, εύλογα αποδίδονται στα υπό μελέτη νοσήματα.

Όσον αφορά τα κλινικά στοιχεία που σχετίζονται με τα υπό μελέτη νοσήματα, φαίνεται ότι η LED είναι αυξημένη σημαντικά στις ομάδες LBD και CBS, αφού όπως είναι αναμενόμενο, σε αυτές τους ασθενείς έχει χορηγηθεί αντιπαρκινσονική αγωγή. Αντίστοιχα, οι δύο ομάδες εμφανίζουν, παρά την αντιπαρκινσονική αγωγή και τη σχετικά μικρή διάρκεια νόσου, κινητικά συμπτώματα ήπιας προς μέτριας βαρύτητας, όπως προκύπτει από τα σκορ στην MDS-UPDRS III, <sup>194</sup> εύρημα εν πολλοίς αναμενόμενο, λόγω της πτωχής απόκρισης των APS στη levodopa. <sup>13</sup> Ακόμα, παρατηρείται μια ασυμμετρία ως προς τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων στην ομάδα CBS, τυπική για το σύνδρομο. <sup>9</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το σκορ στη δοκιμασία Luigia: αν και οι ομάδες LBD και CBS έχουν σαφώς χαμηλότερα σκορ, η ομάδα AD φαίνεται και αυτή να έχει ένα σχετικά χαμηλό σκορ, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες μελέτες που έχουν αναδείξει τις διαταραχές στην εκτελεστική λειτουργία ως συχνό εύρημα στη νόσο και, επομένως, όχι ιδιαίτερα χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση της από μετωπιαία σύνδρομο, όπως το CBS. <sup>343,344</sup>

Το αρχικό σύμπτωμα της νόσου ήταν, όπως ήταν αναμενόμενο για την AD, ήταν οι διαταραχές μνήμης, ακολουθούμενες από τις διαταραχές ομιλίας και εκτελεστικότητας. <sup>6,7</sup> Αντίστοιχα, το συχνότερο αρχικό σύμπτωμα για την ομάδα LBD ήταν κάποιο κινητικό σύμπτωμα (δυσχέρεια βάδισης ή τρόμος) ακολουθούμενο από τα δυσεκτελεστικά. <sup>9</sup> Η δυσχέρεια βάδισης αποτελούσε το συχνότερο αρχικό σύμπτωμα και για την ομάδα CBS, ακολουθούμενες από τις διαταραχές ομιλίας και τα δυσεκτελεστικά, συμπτώματα τυπικά

στην κλασική εικόνα του συνδρόμου.<sup>14</sup> Επίσης, τη στιγμή της εξέτασης, το κύριο σύμπτωμα που ενοχλεί τον ασθενή ήταν ακόμα πιο συχνά οι διαταραχές μνήμης για την ομάδα AD και τα κινητικά συμπτώματα για τις ομάδες LBD και CBS. Ωστόσο, όλες οι ομάδες ασθενών έχουν σαφώς χαμηλότερο σκορ από αυτό που παρέχει 100% ειδικότητα για άνοια στο ACE-R (82/100).<sup>330,345</sup> Μάλιστα, οι μέσες τιμές των ομάδων LBD και CBS είναι χαμηλότερες, σε σχέση με την AD, κάτι που υποδηλώνει ότι παρά το ότι οι ασθενείς αυτοί είναι νοητικά πιο επιβαρυνμένοι από τους ασθενείς με AD, το κύριο ενόχλημά τους παραμένει ο περιορισμός στην κινητικότητα, κάτι που αξίζει να ληφθεί υπόψη στην προτεραιοποίηση των δυνατών θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτούς τους ασθενείς. Κάτι που, επίσης, αξίζει να ληφθεί υπόψη είναι ότι, ακόμη κι αν οι ασθενείς δεν είχαν επίσημη διάγνωση ή ένδειξη κατάθλιψης ή άλλης ψυχιατρικής διαταραχής, τα συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα ήταν αρκετά συχνά και στις 3 ομάδες, όπως υποδηλώνουν τα σκορ στις κλίμακες GDS και NPI, γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη στη συνολική διαχείριση των ασθενών αυτών.

Όσον αφορά τις επί μέρους δοκιμασίες του ACE-R, αν και οι μέσοι όροι της ομάδας AD στις δοκιμασίες μνήμης είναι συγκριτικά χαμηλότερες, όλες οι ομάδες ασθενών έχουν σκορ χαμηλότερα του φυσιολογικού. Επομένως, οι διαταραχές μνήμης δε συνεπάγονται κατ' ανάγκην άνοια στην AD, αλλά ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να βρίσκεται σε αυξημένη επαγρύπνηση και για άλλα ND, που, ενδεχομένως, επιφέρουν διαφορετική πρόγνωση ή και θεραπεία για τον ασθενή. Σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες παρατηρήθηκαν και στις γλωσσικές λειτουργίες. Τα χαμηλότερα σκορ παρατηρήθηκαν στην ομάδα CBS, ιδίως στις δοκιμασίες που αξιολογούν τη φωνημική ροή, όπως ήταν αναμενόμενο, αφού το σύνδρομο συχνά σχετίζεται με nfPPA.<sup>14</sup> Ακόμα, όλες οι ομάδες είχαν σημαντικά επηρεασμένες οπτικοχωρικές ικανότητες, εύρημα, συμβατό με τη γνωστή τους συσχέτιση με δυσλειτουργία των οπίσθιων τμημάτων του φλοιού.<sup>110</sup> Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα σκορ στη δοκιμασία FAB για τις ομάδες AD και CBS είναι 13 (10,28 – 15,73 95% CI) και 10,90 (7,88 – 13,92 95%CI), αντίστοιχα. Επομένως, και οι δύο περιλαμβάνουν στο εύρος διακύμανσής τους την τιμή 12, που χρησιμοποιείται ως σημείο διάκρισης μεταξύ AD και FTD. Τα στοιχεία αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες υποδηλώνουν μειωμένη ικανότητα του FAB να διακρίνει αξιόπιστα την AD από μορφές FTD, αλλά και διάφορες μορφές FTD μεταξύ τους.<sup>333,343</sup>

Όσον αφορά την ανάλυση εικόνων, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη CSA αμφοτερόπλευρα στον SFC ( $p = 0,0002$ ), καθώς και σε περιοχές των MFC και OFC του δεξιού ημισφαιρίου ( $p < 0,05$ ) στην ομάδα AD, σε σχέση με τους μάρτυρες. Κατ' αντιστοιχία, ο CV του δεξιού SFC ήταν, επίσης, σημαντικά μειωμένος ( $p = 0,0002$ ) στην ίδια ομάδα, ενώ μείωση παρατηρήθηκε και στους OFC ( $p = 0,0002$ ) και MFC ( $p < 0,05$ ). Υπενθυμίζεται ότι η



τιμή  $p = 0,0002$  παραμένει στατιστικώς σημαντική, ακόμα και μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Bonferroni ( $0,05/12 = 0,00416$ ). Οι λοιπές συγκρίσεις αναδεικνύουν σχετικά πιο αμβληγρά αποτελέσματα. προκύπτει μια σημαντική μείωση της CSA ( $p < 0,05$ ) σε σχέση με τους μάρτυρες, για την ομάδα LBD και την ομάδα CBS, σε δύο γειτονικές περιοχές του STC, μία για κάθε ομάδα. Ακόμα, από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών, προέκυψε σημαντική μείωση του CTh ( $p < 0,05$ ) σε μια περιοχή του IPC για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με τους ασθενείς με LBD.

Αντίστοιχα, η ανάλυση TBSS για τη λευκή ουσία αναδεικνύει μια προσβολή που αφορά την πλειοψηφία των μεγάλων οδών της λευκής ουσίας για τους ασθενείς με AD, σε σχέση με τους μάρτυρες. Η προσβολή αποτυπώνεται και στις 3 παραμέτρους διάχυσης. Όπως αναλύθηκε και στην υποενότητα 1.2.4, η μειωμένη FA είναι ένας αρκετά ευαίσθητος δείκτης της προσβολής ακεραιότητας της λευκής ουσίας, αποτελώντας μια συνάρτηση της AxialD και της RD κι εκφράζοντας το βαθμό ανισοτροπίας της διάχυσης κατά μήκος των νευρικών ινών.<sup>305,346</sup> Εξ αυτών, η AxialD σχετίζεται περισσότερο με την αξονική εκφύλιση, αποτυπώνοντας τη διαχυτικότητα των μορίων του νερού στον επιμήκη άξονα της ίνας.<sup>347</sup> Αντίθετα, η RD με την σχετίζεται περισσότερο με την προσβολή του ελύτρου της μυελίνης, αποτυπώνοντας τη διαχυτικότητα των μορίων του νερού στον κάθετο άξονα της ίνας.<sup>305</sup> Στην προκειμένη περίπτωση, η μειωμένη FA ( $p < 0,05$ ) συνδυάζεται με μειωμένη AxialD ( $p < 0,05$ ) και αυξημένη RD (0,05), υποδηλώνοντας μια προσβολή που αφορά τόσο τους νευράξονες όσο και τη μυελίνη των ινών της λευκής ουσίας. Παρόμοια στοιχεία φαίνονται και από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων AD και LBD, υποδηλώνοντας ότι η διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας στην ομάδα AD είναι σημαντικότερη ακόμα και από τη σύγκριση με την ομάδα ασθενών LBD και, μάλιστα, σε παρόμοιο, πρώιμο στάδιο νόσου, αφού η διάρκεια νόσου για τις δύο ομάδες δε διαφέρει σημαντικά. Αντίθετα, οι συγκρίσεις με την ομάδα CBS ανέδειξαν διαφορές μόνο ως προς την AxialD (μικρότερη στους AD ασθενείς) και την RD (μεγαλύτερη στους LBD ασθενείς), σε μικρότερη έκταση της λευκής ουσίας, η οποία αφορούσε κατά βάση το αριστερό ημισφαίριο, πιθανότατα στο πλαίσιο της ασύμμετρης προσβολής του συνδρόμου.

Προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει δομικές αλλαγές του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς με AD. Οι αλλαγές αυτές αφορούσαν είτε τη CSA είτε τη CTh. Ωστόσο, τα ευρήματα συνοδεύονταν πάντα από αντίστοιχες δομικές αλλαγές στο σύνολο του φλοιού (βρεγματικός, κροταφικός, ινιακός, φλοιός της νήσου), υποδηλώνοντας μια πιο γενικευμένη προσβολή, πιθανότατα στο πλαίσιο πιο προχωρημένης νόσου.<sup>348-351</sup> Ιδίως για τον SFC, του οποίου τα αποτελέσματα ήταν και τα πλέον αξιόλογα, ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι η επιφάνειά του είναι μειωμένη, ακόμα και σε φυσιολογικούς νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες, που είναι

ομοζυγώτες για το ε4 αλληλίο του APOE4. Ωστόσο, και σε αυτή την περίπτωση παρατηρούνται αλλαγές και στο βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό λοβό.<sup>352</sup> Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει διαφορές στον προμετωπιαίο και τον έσω κροταφικό φλοιό, με τον τελευταίο να παρουσιάζει μεγαλύτερη λέπτυνση στο γυναικείο φύλο.<sup>350,353</sup>

Ίσως το πιο εντυπωσιακό στοιχείο της voxel-wise ανάλυσης στην παρούσα εργασία είναι ότι, ενώ αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές για τον SFC, δε συνέβη το ίδιο για περιοχές που κλασσικά σχετίζονται με την AD, όπως οι δομές του έσω κροταφικού, πχ ο ιππόκαμπος και ο ενδορρινικός φλοιός, αλλά και οι δομές της βάσης του εγκεφάλου.<sup>88,91,184</sup> Πράγματι, σημαντικές αλλαγές παρατηρούνται στη CSA και τη CTh του ιπποκάμπου, σε παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις AD.<sup>354</sup> Ακόμα, οι αλλαγές στη δομή του ιπποκάμπου, ιδίως του αριστερού, έχουν συσχετισθεί με τα αλληλία του APOE.<sup>355-358</sup> Επιπρόσθετα, παρόμοιες αλλαγές σε voxel-wise αναλύσεις έχουν παρατηρηθεί για τον έσω κροταφικό λοβό, σε σχέση με το φορτίο αμυλοειδούς και Ταυ πρωτεΐνης.<sup>359-363</sup> Από την άλλη πρέπει να τονισθεί ότι οι προσπάθειες να χρησιμοποιηθούν οι μορφομετρικές αλλαγές του ιπποκάμπου, του ενδορρινικού φλοιού και της παραϊπποκάμπειας έλικας ως προγνωστικοί βιοδείκτες για τη μετάβαση από την MCI στην AD έχουν αποφέρει έως τώρα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.<sup>364-370</sup> Τέλος, άλλες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντικές δομικές αλλαγές για την υπερχειλία έλικα (supramarginal gyrus), το προσφηνοειδές λόβιο (precuneus), αλλά και τους STC και IFC, που, όπως είδαμε στη δική μας μελέτη, μπορεί να αφορούν και άλλα νοσήματα, όπως οι LBD και το CBS.<sup>363,367,371</sup>

Σχετικά με την ομάδα LBD, διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένη ( $p < 0,05$ ) CSA στην περιοχή του STC. Οι μελέτες SBM για την DLB και την PDD είναι λίγες. Παρόλα αυτά, η PDD έχει συσχετισθεί και στο παρελθόν με λέπτυνση του φλοιού στην αριστερή STC, αλλά και την αριστερή και δεξιά ατρακτοειδή έλικα (fusiform gyrus), καθώς το φλοιό της νήσου του δεξιού ημισφαιρίου. Μάλιστα, σε ορισμένες από αυτές τις περιοχές φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της λέπτυνσης του φλοιού και του σκορ στο MMSE.<sup>372</sup> Ακόμα, φαίνεται ότι η RBD, που, όπως αναλύθηκε στην υποενότητα 1.1.3, είναι προπομπός για την PD και τη DLB, έχει συσχετισθεί με αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική των SFC, OFC, της πρόσθιας μοίρας της Cg, καθώς και του πλάγιου κοιλιακού πρωτοπαθούς κινητικού φλοιού (dorsolateral primary motor cortex).<sup>373</sup> Ακόμα, η PD έχει συσχετισθεί με αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική περιοχών του μετωπιαίου, βρεγματικού και ινιακού λοβού, αλλά και περιοχών του ραβδωτού σώματος.<sup>374</sup> Οι μελέτες που συγκρίνουν κάποια από τις συνουκλειϊνοπάθειες με την AD είναι, επίσης, λίγες. Πάντως, φαίνεται ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς είτε με AD είτε με DLB παρατηρείται μείωση του πάχους του φλοιού σε προμετωπιαίες και κροταφικές περιοχές.<sup>375</sup> Ακόμα, μια μελέτη που συνέκρινε ασθενείς με

AD και PD βρήκε ότι στους πρώτους παρατηρείται σοβαρότερη λέπτυνση του φλοιού στον έσω, πρόσθιο κροταφικό φλοιό, σε περιοχές του ινιακού φλοιού, αλλά και του υπογονάτιου (subgenual) φλοιού του Cg. Αντίθετα, στους ασθενείς με PD, λέπτυνση του φλοιού είναι σοβαρότερη στη ραχιαία Cg, στον οπίσθιο κροταφικό φλοιό, καθώς στην έξω μοίρα του OFC (που στη δική μας μελέτη παρουσίασε σημαντικές αλλαγές μόνο για την ομάδα AD).<sup>376</sup> Αντίθετα, η μοναδική μελέτη που συνέκρινε ασθενείς με PDD και DLB με ασθενείς με AD ως τώρα μέσω ανάλυσης VBM, ανάδειξε σημαντική ατροφία του μετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού λοβού για τους ασθενείς με PDD και DLB, σε σχέση με τους ασθενείς με AD.<sup>377</sup> Υπενθυμίζεται ότι στη δική μας μελέτη, η μοναδική περιοχή που ανάδειξε σημαντικές διαφορές κατά τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων AD και LBD αντιστοιχούσε στον αριστερό IPC, όπου παρατηρήθηκε σημαντική ( $p < 0,055$ ) μείωση της CTh για την ομάδα AD.

Τέλος, όσον αφορά την ομάδα CBS, η μικρή περιοχή του STC του αριστερού ημισφαιρίου, όπου παρατηρήθηκε μείωση στη CSA βρίσκεται σε συμφωνία με τη χαρακτηριστική ασυμμετρία του συνδρόμου.<sup>13</sup> Ομοίως, μείωση της CSA έχει παρατηρηθεί κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό, την προκεντρική έλικα, το συμπληρωματικό κινητικό φλοιό, τον κροταφικό πόλο και τη νήσο.<sup>378</sup> Στη μοναδική μελέτη που συνέκρινε το CBS με τη DLB, παρατηρήθηκε αμφοτερόπλευρη μείωση της CTh σε περιοχές του μετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού λοβού, αν και όχι μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με DLB.<sup>379</sup>

Ενδιαφέροντα ήταν και τα αποτελέσματα της ανάλυσης TBSS. Σημειώνεται ότι η DTI έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στα ND τα τελευταία χρόνια. Έτσι, παρόμοια μοτίβα, με μειωμένη FA, μειωμένη AxialD ή/και αυξημένη RD έχουν αναδειχθεί τόσο σε πρώιμο όσο και σε πιο προχωρημένο στάδιο για ασθενείς με AD,<sup>380</sup> ενώ αφορούν πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, μεταξύ αυτών και τους μετωπιαίους λοβούς.<sup>381-384</sup> Από την άλλη, η μείωση της FA έχει παρατηρηθεί περισσότερο στη λευκή ουσία του βρεγματικού και του ινιακού λοβού σε ασθενείς με DLB, σε αντίθεση με την κροταφική ή πιο διάχυτη προσβολή που παρατηρείται στους ασθενείς με AD.<sup>385-387</sup> Ακόμα, μεγαλύτερη μείωση της FA στην περιοχή της αμυγδαλής, αλλά και στην ILF έχει βρεθεί σε ασθενείς με DLB.<sup>388</sup> Μια μελέτη για την PDD διαπίστωσε σοβαρές αλλαγές στη διαχυτικότητα της SN, αλλά και ένα πιο διάχυτο μοτίβο προσβολής της λευκής ουσίας.<sup>389</sup> Τέλος, το CBS έχει συσχετισθεί στο παρελθόν με αλλαγές των παραμέτρων διάχυσης στον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό, τον προκινητικό φλοιό, τον προμετωπιαίο φλοιό, την πρόσθια και οπίσθια κεντρική έλικα, τη Cg, τους κινητικούς πυρήνες του θαλάμου και τη CST. Η δε προσβολή είναι, συνήθως, ετερόπλευρη.

Κατά συνέπεια, η περιοχή που στην SBM ανάδειξε τα σημαντικότερα αποτελέσματα ( $p = 0,0002$ ), αμφοτερόπλευρα, τόσο ως προς της CSA όσο και ως προς τον CV ήταν ο SFC. Παρότι ο μετωπιαίος λοβός εμπλέκεται συχνότερα σε άλλες μορφές ND, όπως αναλύθηκε και στην Εισαγωγή,<sup>115</sup> υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική σε περιοχές του μετωπιαίου λοβού και, ιδίως, του SFC, σε ασθενείς με AD. Έτσι, έχει παρατηρηθεί μείωση της FA και αύξηση της RD στη λευκή ουσία του άνω μετωπιαίου λοβού, ενδεικτική αλλαγών που αφορούν τη μετωπιαία περικοιλιακή (periventricular) λευκή ουσία.<sup>391</sup> Επιπρόσθετα, η μείωση της CTh στους μετωπιαίους λοβούς έχει συσχετισθεί με αλλαγές στις παραμέτρους διάχυσης της μετωπιαίας λευκής ουσίας σε ασθενείς με AD.<sup>392</sup> Αυτό το μοτίβο μειωμένης FA στην υποκείμενη λευκή ουσία του SFC έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς αμνησιακό τύπο MCI, υποδηλώνοντας ότι οι αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική της συγκεκριμένης περιοχής μπορεί να συμβαίνουν ακόμα και στα πρωιμότερα στάδια της νόσου.<sup>393</sup> Ακόμα και σε ηλικιωμένους με κίνδυνο εμφάνισης AD, η άνω μετωπιαία λευκή ουσία εμφανίζει σημαντική μείωση της FA.<sup>394</sup> Τέλος, αναλύσεις συνδεσιμότητας (connectivity) έχουν καταδείξει τη συμμετοχή του SFC σε πολλαπλά στάδια της AD, ιδίως όσον αφορά τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μνήμη εργασίας.<sup>395</sup>

Η συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με την πορεία και την παθογένεια της AD παραμένει, εν πολλοίς, απροσδιόριστη. Μία πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η λεγόμενη υπόθεση αποσύνδεσης (disconnection hypothesis). Σύμφωνα με την τελευταία, η συμπτωματολογία στην AD δεν είναι το απότοκο απλώς της τοπογραφικής κατανομής των πλακών αμυλοειδούς ή των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων, αλλά η αποδιοργάνωση της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφορετικών νευρωνικών δικτύων (neuronal networks), που οδηγεί σε διαταραχή της συνδεσιμότητας, άρα και δυσλειτουργία, των περιοχών του εγκεφάλου.<sup>396</sup> Πράγματι, η πρόιμη δυσλειτουργία της συνδεσιμότητας του ιπποκάμπου έχει συσχετισθεί με την έκπτωση της μνήμης,<sup>397</sup> ενώ η μείωση της FA της λευκής ουσίας, σε συνδυασμό με τη μειωμένη αιμάτωση του βρεγματικού λοβού έχουν συνδεθεί με την ατροφία του έσω κροταφικού λοβού στα πρόδρομα στάδια της AD.<sup>398</sup> Επιπρόσθετα, οι WMH του SLF, το οποίο συνδέεται, μεταξύ άλλων και με τον SFC,<sup>399</sup> έχουν συσχετισθεί με ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία, ακόμα και σε υγιείς ενήλικες.<sup>400</sup> Ακόμα, άτομα με αμνησιακή MCI φαίνεται να κάνουν χρήση διαφορετικών νευρωνικών δικτύων από υγιείς μάρτυρες, κάτι που αποτυπώνεται και ως αυξημένη  $\beta$  και  $\delta$  δραστηριότητα στην περιοχή της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής που αντιστοιχεί στον SFC.<sup>401</sup> Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι οι πλάκες αμυλοειδούς και τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα αποτελούν δύο ανεξάρτητες παθολογικές διεργασίες, με διαφορετικά τοπογραφικά εφελθία. Έτσι, προτείνεται ότι για το μεν αμυλοειδές η αρχική εντόπιση είναι στις δομές του έσω κροταφικού λοβού, ενώ για την Ταυ πρωτεΐνη στον νεοφλοιό.<sup>402</sup> Επομένως, είναι πιθανό η

μείωση της CSA και του CV στον SFC της ομάδας AD να είναι το αποτέλεσμα μιας διαταραχής των δικτύων συνδεσιμότητας των ασθενών μας.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης TBSS ευθυγραμμίζονται με αυτήν την κατεύθυνση, τα οποία καταδεικνύουν μια εκτεταμένη διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των κυριότερων οδών της λευκής ουσίας, άρα και της συνδεσιμότητας των περιοχών του φλοιού, στην ομάδα AD. Υπενθυμίζεται ότι, όπως αναλύθηκε και στην υποενότητα 1.2.4, η AxialD είναι ένας δείκτης της ακεραιότητας του νευράξονα, η RD της μεμβράνης του νευράξονα και του ελύτρου της μυελίνης, ενώ η FA αποτελεί μια συνάρτηση και των δύο παραμέτρων εκφράζοντας το βαθμό ανισότροπης κατεύθυνσης των μορίων του νερού σε ένα συγκεκριμένο τμήμα των ινών της λευκής ουσίας.<sup>305,403</sup> Σημειώνεται ότι η FA μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τόσο μιας πρωτοπαθούς, άμεσης προσβολής της λευκής ουσίας από τον παθογόνο παράγοντα, όσο και μιας δευτεροπαθούς βαλεριανής (Wallerian) εκφύλισης.<sup>404</sup> Μια ερμηνεία, λοιπόν, των αποτελεσμάτων της διάχυτης προσβολής της λευκής ουσίας θα μπορούσε να είναι η παθολογική Ταυ πρωτεΐνη. Όπως αναλύθηκε και στην υποενότητα 1.1.2, η Ταυ πρωτεΐνη είναι ένα αναπόσπαστο στοιχείο για τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, οι οποίοι αποτελούν και το σκελετό του νευράξονα, αλλά και τις ράγες, πάνω στις οποίες επιτελείται η αξονική μεταφορά.<sup>405</sup> Η διαδικασία της πρόσδεσης των μορίων για την αξονική μεταφορά στους μικροσωληνίσκους ρυθμίζεται μέσω της φωσφορίωσης και αποφωσφορίωσης της Ταυ.<sup>406</sup> Η υπερφωσφορίωση της Ταυ που συμβαίνει στην AD έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία πρόσδεσης των μορίων για μεταφορά στους μικροσωληνίσκους, με επακόλουθο την αποσταθεροποίηση του άξονα και, τελικά, την αξονική εκφύλιση.<sup>407</sup> Η τελευταία μπορεί να αποτυπωθεί ως μείωση της FA ή/και της AxialD.<sup>404</sup> Εναλλακτικά, οι δομικές μεταβολές της λευκής ουσίας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα βαλεριανής εκφύλισης. Δηλαδή, η συγκέντρωση πλακών αμυλοειδούς στη φαιά ουσία οδηγεί στον νευρωνικό κυτταρικό θάνατο και, δευτεροπαθώς, στην αξονική εκφύλιση.<sup>404</sup> Ωστόσο, η βαλεριανή εκφύλιση δε θα μπορούσε να εξηγήσει την απουσία ατροφίας στις δομές του έσω κροταφικού λοβού για την ομάδα AD, σε συνδυασμό με την ατροφία του SFC. Επομένως, είναι πιο εύλογη η υπόθεση πως η δομική αποδιάρθρωση της λευκής ουσίας στην ομάδα AD είναι το αποτέλεσμα μιας πρωτοπαθούς, παθολογικής διεργασίας, όπως της συσσώρευσης Ταυ πρωτεΐνης. Άλλωστε, ο θάνατος των ολιγοδενδροκυττάρων και η αντιδραστική αστρογλοΐωση, που αποτελούν, επίσης, στοιχείο της AD παθολογίας, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της FA και μείωση της RD.<sup>408,409</sup> Επιπλέον, αυτή η θεώρηση βρίσκεται σε συμφωνία με το μοντέλο της ανάστροφης γένεσης (retrogenesis model), βάσει του οποίου οι μεγάλες, εμμύελες, προβληματικές ίνες είναι η πιο ευάλωτες, άρα και οι πρώτες που προσβάλλονται από την AD παθολογία.<sup>410</sup> Αντίθετα, η SNCA, που αποτελεί το παθολογοανατομικό ορόσημο των LBD, διασπείρεται μέσω των νευραξόνων, αλλά, ακολούθως, παραμένει συνήθως πλησίον της

προσυναπτικής μεμβράνης. Επομένως, είναι πιθανό οι αλλαγές που προκαλεί να μην είναι τόσο εμφανείς στους νευράξονες, άρα και στη λευκή ουσία, <sup>411,412</sup> κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η ομάδα LBD, παρά το παρόμοιο στάδιο νόσου και τη βαρύτητα γνωσιακών ελλειμμάτων με την ομάδα AD, είχε σημαντικά μικρότερες μεταβολές σε όλες τις παραμέτρους DTI, σε σχέση με την τελευταία. Τέλος, οι αστροκυτταρικές πλάκες του CBD προσβάλλουν όχι μόνο τη φαιά, αλλά και τη λευκή ουσία. <sup>257,379</sup> Επίσης, η ασυμμετρία του συνδρόμου έχει ήδη αναφερθεί. <sup>13</sup> Ωστόσο, φαίνεται ότι, ακόμα και σε σύγκριση με αυτό η AxialD ήταν μικρότερη για την ομάδα AD, υποδηλώνοντας μια πιο εκτεταμένη και σοβαρή προσβολή της λευκής ουσίας για την AD, σε σχέση με όλα τα υπό μελέτη νοσήματα.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι σε ασθενείς με παρόμοια διάρκεια νόσου και συνολική γνωσιακή έκπτωση, παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική και τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ασθενείς με AD σε περιοχές του φλοιού που δε σχετίζονται, βάσει των κλασσικών μοντέλων παθολογοανατομικής σταδιοποίησης, με παθολογία AD. <sup>88,91</sup> Ακόμα, φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές αλλαγές και στη λευκή ουσία, η οποία, βάσει των κλασσικών μοντέλων, προσβάλλεται στην AD μετά την αρχική προσβολή των δομών του έσω κροταφικού λοβού. <sup>88,91</sup> Αντίθετα, οι εν λόγω περιοχές δεν παρουσιάζουν, ακόμα, εμφανείς αλλαγές. Κι όμως, οι ασθενείς, παρά τη μικρή διάρκεια νόσου, είχαν σαφή έκπτωση στη λειτουργικότητά τους, που αποτυπώνεται στη λειτουργικότητα των συνδέσεων στο σύνολο του εγκεφάλου και όχι κατά τόπους δομών. Επομένως, ένα ερώτημα προκύπτει εύλογα: *είναι η παθολογία αρκετή για τη διάγνωση;*

Ο μόνος τρόπος για να τεθεί οριστικά η διάγνωση μιας νευροεκφυλιστικής διάγνωσης της νόσου είναι παθολογικά. Αυτό αντανακλάται σε σχεδόν όλα τα τρέχοντα κριτήρια, όπως εξηγήθηκε και στην υποενότητα 1.1.1. Όπως καταδείχθηκε, το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας για τους βιοδείκτες βασίζεται στη μεταθανάτια παθολογοανατομική διάγνωση και η παθολογία είναι, μέχρι στιγμής, ο μόνος τρόπος για τους νευροεπιστήμονες να βασίζονται τις μελέτες τους σε στέρεο έδαφος. <sup>413,414</sup> Ωστόσο, αυτή μπορεί να μην είναι η πραγματικότητα. Άλλωστε, η αλληλεπικαλυπτόμενη παθολογία είναι ένα μάλλον κοινό φαινόμενο μεταξύ των ND, που φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση της κύριας παθολογικής οντότητας. <sup>415</sup> Ίσως, έφτασε η ώρα να προσεγγιστούν τα ND από διαφορετική οπτική γωνία.

Έτσι, ειδικά όσον αφορά τον κλινικό ιατρό, ακόμα και τον νευρολόγο, ίσως δεν υπάρχει νόημα να προσπαθεί άωφελα να επαληθεύσει μια συγκεκριμένη διάγνωση ενός υποτύπου μιας νευροεκφυλιστικής νόσου. Στην πραγματικότητα, είναι μάλλον μάταιο για έναν μη ειδικό να προσπαθήσει να αντιμετωπίσει τους 12 διαφορετικούς υποτύπους του PSP <sup>47</sup> ή τους 5 υποτύπους της CBD, ιδίως όταν μία από τις πιο συνηθισμένες αιτίες της CBS φαίνεται να είναι η νόσος του Alzheimer. <sup>14</sup> Ακόμη και για την PD, τα κριτήριά της περιλαμβάνουν μια

πληθώρα κλινικών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με ορισμένα υποστηρικτικά κριτήρια.<sup>42</sup> Επίσης, περιλαμβάνουν ένα μακρύ κατάλογο απόλυτων αρνητικών κριτηρίων και κόκκινων σημαιών, καθιστώντας τη διάγνωση αρκετά περίπλοκη. Συν τοις άλλοις, ορισμένα από τα παραπάνω κριτήρια δεν μπορούν να εφαρμοστούν νωρίς στη νόσο, αλλά μόνο μετά από πολλά χρόνια. Επομένως, η βέβαιη κλινική διάγνωση είναι, πρακτικά, ανέφικτη στην αρχή της νόσου, όπου έχουν νόημα και οι ερευνητικές προσπάθειες για την εύρεση νέων θεραπειών. Άλλωστε, το τελευταίο από τα κριτήρια αποκλεισμού χαρακτηριστικά επιτρέπει στον εξειδικευμένο νευρολόγο να αποκλείσει την PD, αν πιστεύει ότι μια άλλη διάγνωση είναι πιο πιθανή, αφήνοντας να εννοηθεί εμμέσως πλην σαφώς ότι, παρά τα κριτήρια, τους βιοδείκτες και τις επί συζητήσεων συζητήσεις, η διάγνωση παραμένει εν πολλοίς θέμα εμπειρίας του κλινικού ιατρού.

Ακόμα, φαίνεται ότι, καθώς ο εγκέφαλος εκφυλίζεται, το μοτίβο απώλειας διαφορετικών πληθυσμών νευρώνων, σε διαφορετικές περιοχές του νευρικού συστήματος, μαζί με τον ρυθμό εκφύλισης και το πρότυπο εξάπλωσης της παθολογίας, παράγουν έναν ανεξάντλητο αριθμό κλινικών εικόνων, η κάθε μία τους ξεχωριστή για τον κάθε ασθενή. Μερικοί από αυτούς μπορούν να δώσουν την εντύπωση ότι εμπίπτουν στην επικεφαλίδα ενός από τα κλασσικά ND. Ωστόσο, πολλοί εξ αυτών δεν μπορούν να ταξινομηθούν με βεβαιότητα και, το σημαντικότερο, η εικόνα τους αλλάζει, καθώς η νόσος εξελίσσεται.

Οι Braak και συν. πρότειναν μια επαναστατική για την εποχή της υπόθεση, σχετικά με τη σταδιοποιημένη εξάπλωση της παθολογίας της SNCA σε όλο το νευρικό σύστημα στην PD.<sup>184,187,188</sup> Ωστόσο, όπως έδειξαν οι Adler και συν., η σταδιοποίηση γίνεται κατά πολύ ακριβέστερη, χρησιμοποιώντας ένα ενοποιημένο σύστημα σταδιοποίησης των συνουκλειϊνοπαθειών.<sup>416</sup> Ακόμη πιο ενδιαφέρον σε αυτή τη μελέτη είναι ο μεγάλος αριθμός ασθενών όλων των φαινοτύπων, που αναπτύσσουν γνωσιακή έκπτωση. Ακόμη και Η MSA-C είναι, πλέον, γνωστό ότι συνδέεται με τη γνωσιακή εξασθένηση,<sup>417</sup> έτσι ώστε η διάκριση μεταξύ αυτής και άλλων συνουκλειϊνοπαθειών, όπως οι PD και DLB να είναι ακόμα πιο θολή. Ακόμα και ο ενθουσιασμός για το γονιδίωμα, που φάνηκε αρχικά να μας παρέχει ένα πιο στέρεο έδαφος για τη διάγνωση ορισμένων περιπτώσεων PD, έχει μετριαστεί. Πράγματι, η PD μπορεί να σχετίζεται με διάφορα γονίδια, ενώ πολλά γονίδια που σχετίζονται με το PD μπορεί να οδηγήσουν σε πολλούς, διαφορετικούς φαινότυπους.<sup>418</sup> Επομένως, φαίνεται ότι οι συνουκλειϊνοπάθειες δεν αποτελούν ξεχωριστές ασθένειες, αλλά μάλλον ένα σύμπλεγμα κλινικών συνδρόμων, που επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό μεταξύ τους.

Το ίδιο ισχύει και για τις ταυοπάθειες. Τα τρέχοντα κριτήρια PSP και CBD δεν είναι ούτε ευαίσθητα ούτε ειδικά για τη διαφοροποίηση των δύο ασθενειών και καταλήγουν να αυξάνουν την ενδιαφέρουσα πιθανότητα να μοιράζονται ένα κοινό παθολογικό υπόστρωμα.<sup>419</sup>

Η κατάσταση γίνεται ακόμα πιο περίπλοκη, όσον αφορά τις FTLD και AD, καθώς ο αριθμός των περιπτώσεων με AD που φαίνεται να αναπτύσσουν εκτελεστικά ελλείμματα είναι μεγάλος.<sup>420</sup> Επιπλέον, η αλληλεπικάλυψη είναι ακόμα πιο εκτεταμένη με άλλα ND. Στην πράξη, η IvPPA συνδέεται, συνήθως, με παθολογία AD.<sup>44</sup> Η AD μπορεί να εκδηλωθεί, επίσης, ως CBS.<sup>421</sup> Τέλος, μια από τις πιο δύσκολες διαγνώσεις είναι αυτή της PDD, στην οποία μπορεί να συνυπάρχουν τα μετωπιαία ή/και βρεγματικά συμπτώματα. Θα μπορούσε κανείς να βοηθηθεί από τα NMS, αλλά, όπως παρουσιάστηκε προηγουμένως, αυτή η σταδιοποίηση πιθανότατα πρέπει να επανεκτιμηθεί και να συμπεριλάβει όλους τους τύπους των συνουκλεινοπαθειών. Παρόλα αυτά, η συνυπάρχουσα παθολογία της AD και της DLB φαίνεται να είναι μία από τις πιο συνηθισμένες επικαλυπτόμενες παθολογίες.<sup>415</sup> Επιπλέον, η συνυπάρχουσα Ταυ πρωτεΐνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ετερογένεια της γνωσιακής έκπτωσης στη DLB.<sup>422</sup> Έτσι, όχι μόνο η Ταυ εντοπίζεται στη DLB, αλλά επηρεάζει και τους φαινοτύπους της. Κατ' αυτόν τον τρόπο, καθώς η AD και οι LBD είναι οι συνηθέστερες άνοιες νευροεκφυλιστικής αρχής,<sup>9</sup> φαίνεται ότι η προσπάθεια για μια αρχέτυπη διάκριση μεταξύ ταυοπαθειών και συνουκλεινοπαθειών μπορεί να οδηγήσει τον νευρολόγο σε αδιέξοδο.

Καταληκτικά, από την προοπτική του κλινικού νευρολόγου, ίσως πρέπει να εξετάσουμε την αλλαγή της προσέγγισης της ταξινόμησης και διαφορικής διάγνωσης και να αρχίσουμε να σκέφτομαι έξω από το κουτί της παθολογίας. Δεδομένου ότι η αλληλεπικαλυπτόμενη φαίνεται να είναι ο κανόνας,<sup>423</sup> είναι αδύνατο για τον κλινικό νευρολόγο να πει σε ποιο βαθμό κάθε πρωτεΐνη συμβάλλει στην κλινική εικόνα κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Κατά συνέπεια, δεδομένου ότι ο σημερινός ορισμός των διάφορων ND έγκειται, κυρίως, στην παθολογία τους, φαίνεται ότι ο σημερινός τρόπος που τις ταξινομούμε και τις διαφοροποιούμε θα πρέπει, ίσως, να επανεξεταστεί. Ένα από τα καλύτερα παραδείγματα είναι η PD: ενώ, αρχικά, αποδόθηκε στην εκφύλιση μιας πολύ συγκεκριμένης περιοχής (SN), πλέον είναι γνωστό ότι πρόκειται για μια ασθένεια που επηρεάζει προοδευτικά ολόκληρο τον εγκέφαλο.<sup>184</sup> Επιπλέον, όπως παρουσιάστηκε πρόσφατα, φαίνεται ότι η κατανομή της συνουκλειΐνης παρήγαγε διαφορετικούς τύπους κλινικών οντοτήτων σε ασθενείς με PD.<sup>424</sup> Τελικά, ίσως να μην είναι μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, σε ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων, σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, αλλά το πρότυπο της απώλειας νευρώνων και ο ρυθμός της χρονικής και χωρικής εξάπλωσης της παθολογίας στον εγκέφαλο, που οδηγεί σε έναν ανεξάντλητο συνδυασμό κλινικών εικόνων, όπου μερικές εξ αυτών καθίστανται αναγνωρίσιμες ως ξεχωριστές οντότητες, με συγκεκριμένο όνομα.



## 5. Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, σε αυτή την απλή, αναδρομική μελέτη παρατήρησης εντάχθηκαν ασθενείς με κλινική εικόνα τριών διαφορετικών μεταξύ τους ND, αλλά με πολλά αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά, τόσο ως προς την κλινική τους εικόνα όσο και ως προς την παθολογία τους. Τα γενικά, κοινωνικά, οικονομικά και ιατρικά χαρακτηριστικά των ατόμων ήταν παρόμοια, ενώ όλοι οι ασθενείς βρισκόταν σε ένα σχετικά πρώιμο στάδιο νόσου. Το μεγαλύτερο ζήτημα που απασχολούσε τους ασθενείς κατά τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη ήταν η κινητικότητα τους, με τις νοητικές ικανότητες να έπονται.

Από την ανάλυση των εικόνων της MRI, προέκυψε ότι η ασθενείς με AD, παρότι νεαρότεροι ηλικιακά από τους ασθενείς με LBD και CBS, είχαν σαφώς σημαντικότερες αλλαγές στη δομή του φλοιού, αλλά και της λευκής ουσίας. Ειδικά για το φλοιό, οι μεταβολές αφορούσαν κυρίως το μετωπιαίο λοβό και όχι περιοχές του εγκεφάλου που κλασικά εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, ήδη από τα αρχικά στάδια. Από την άλλη, ενώ η κλασική θεώρηση της AD την αντιμετωπίζει πρωτίστως ως μία πάθηση που αφορά το φλοιό, στους ασθενείς μας παρατηρήθηκε μια εκτεταμένη διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας.

Οι λόγοι αυτών των ευρημάτων δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Ωστόσο, πιθανόν να σχετίζονται με τη διαταραχή της συνδεσιμότητας μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα επιπτώσεις στη λειτουργία των νευρωνικών δικτύων. Ασφαλώς νέες μελέτες, επικεντρωμένες στη σύγκριση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ των ND είναι απαραίτητες για να ελεγχθεί αυτή η θεώρηση. Πάντως, το ενδεχόμενο αυτό, σε συνδυασμό με το μεγάλο βαθμό της αλληλεπικάλυψης που παρατηρείται στα παθολογοανατομικά ορόσημα μεταξύ των ND, μπορεί να ανοίξει νέους ορίζοντες στον τρόπο που προσεγγίζουμε τα νοσήματα αυτά, αλλά και να συνδράμει στην κατανόηση της παθογένεσής τους, άρα και στην εύρεση της πολυπόθητης θεραπείας τους. Ίσως έχει έρθει η ώρα για τη νευρολογική κοινότητα να προχωρήσει και να φτάσει σε μια συμφωνία για μια νέα ταξινόμηση, όπου θα καθίσταται σαφές ότι τα περισσότερα συμπτώματα δεν είναι μοναδικά για οποιαδήποτε ασθένεια και θα συνυπολογίζουν τη μεταβαλλόμενη, προοδευτική φύση αυτών των ασθενειών, οι οποίες μπορούν να αποδοθούν σε μια ποικιλία παθολογιών. Μια τέτοια θεώρηση μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της αυτοπεποίθησης του κλινικού νευρολόγου, στην αποφυγή παρανοήσεων και στην καλύτερη κατανόηση και επικοινωνία με τους ασθενείς και τους φροντιστές, σχετικά με αυτές τις δυσνόητες και καταστροφικές νόσους

## 6. Περίληψη

### Στόχοι και πεδίο εφαρμογής της μελέτης

Σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης είναι η αξιολόγηση των δομικών αλλαγών της φαιάς και λευκής ουσίας του εγκεφάλου μεταξύ των ασθενών με νόσο του Alzheimer (AD), άνοια στη νόσο του Parkinson (PDD), άνοια με σωματία του Lewy (DLB) και φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS), μέσω ανάλυσης εικόνων μαγνητικών τομογραφιών (MRI) εγκεφάλου. Αυτά τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα μοιράζονται πολλά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, παρουσιάζοντας προκλήσεις κατά την κλινική διάγνωση.

### Μέθοδοι

#### *Συμμετέχοντες*

Όλοι οι ασθενείς προήλθαν από το Τμήμα Νευρολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τα κριτήρια ένταξης ήταν η ηλικία μεταξύ 50 και 80 ετών. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ιστορικό μείζονος ψυχιατρικής ή νευροαναπτυξιακής διαταραχής, κατάχρησης ουσιών, ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μείζονος κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, ενδοκράνιου χειρουργείου, όγκου, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας ή άλλης ενδοκράνιας μάζας, ή αυξημένη παρουσία υπερεντάσεων λευκής ουσίας ή τεχνουργημάτων στις εικόνες MRI.

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν διεξοδικά από δύο νευρολόγους. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα τρέχοντα κλινικά κριτήρια για πιθανή διάγνωση κάθε υπό μελέτη νοσήματος. Οι ασθενείς με PDD και DLB μελετήθηκαν μαζί, ως μια ομάδα ανοιών με σωματία Lewy (LBD). Για όλους τους ασθενείς, τα σχετικά δημογραφικά δεδομένα, που περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης (έτη εκπαίδευσης) και κλινικούς δείκτες, όπως η διάρκεια νόσου, καταγράφηκαν για τη δομική αξιολόγηση του εγκεφάλου. Αυτοί οι δείκτες χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές στις συγκρίσεις που διεξήχθησαν μεταξύ των ομάδων.

#### *Νευροψυχολογική αξιολόγηση*

Όλοι οι ασθενείς και μάρτυρες υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη νευροψυχολογική αξιολόγηση από εξειδικευμένο λογοθεραπευτή. Χορηγήθηκαν οι ακόλουθες νευροψυχολογικές συστοιχίες: η Αναθεωρημένη Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke (ACE-R), η Συστοιχία Μετωπιαίας Εκτίμησης (FAB), η Δοκιμασία Λεκτικής Ροής (VFT), η Δοκιμασία Δημιουργίας

Μονοπατιών (TMT), Α και Β μέρος, το Νευροψυχιατρικό Ερωτηματολόγιο (NPI) και η Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης (GDS).

#### *Στατιστική ανάλυση*

Οι συνεχείς δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές αξιολογήθηκαν ως προς την κανονικότητα με τη τεστ Shapiro-Wilk και στη συνέχεια αναλύθηκαν με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA), ακολουθούμενη από post-hoc συγκρίσεις για την αξιολόγηση των διαφορών ομάδων μεταξύ των ομάδων μελέτης. Για τις διχότομες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκαν το  $\chi^2$  τεστ του Pearson και το ακριβές τεστ του Fisher.

#### *Ανάλυση απεικόνισης*

Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ακολουθίες T2W, FLAIR, T1W υψηλής ανάλυσης και DTI. Για τη δομική ανάλυση της επιφάνειας του φλοιού, χρησιμοποιήθηκαν εικόνες T1 υψηλής ανάλυσης. Ακολούθησε ανάλυση TBSS, με βάση τις εικόνες DTI. Στη συνέχεια, έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βασισμένες σε ογκοστοιχεία (voxel-wise) για την επιφάνεια του φλοιού, καθώς και στις παραμέτρους διάχυσης για τη λευκή ουσία.

### **Αποτελέσματα**

#### *Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα*

Στη μελέτη συγκρίθηκαν 12 ασθενείς με AD, 15 ασθενείς με LBD (είτε PDD είτε DLB), 11 ασθενείς με CBS και 11 HC. Δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς το φύλο, τη διάρκεια της νόσου, τα έτη εκπαίδευσης ή άλλους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Ωστόσο, η ομάδα AD ήταν σημαντικά νεότερη ( $p < 0,05$ ), σε σύγκριση με τις ομάδες LBD και CBS. Οι διαταραχές μνήμης ήταν το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της ομάδας AD, ενώ η δυσχέρεια βάδισης ή άλλα κινητικά συμπτώματα ήταν τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά για τις ομάδες LBD και CBS. Όλες οι ομάδες είχαν χαμηλές μέσες βαθμολογίες στην κλίμακα ACE-R ( $< 82/100$ ). Οι βαθμολογίες της ομάδας AD ήταν χαμηλότερες στις δοκιμασίες μνήμης και γλώσσας. Οι ομάδα CBS είχαν τις χαμηλότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες γλώσσας, ιδιαίτερα στη φωνημική ροή. Τέλος, και οι τρεις ομάδες είχαν κακή επίδοση στις οπτικοχωρικές δοκιμασίες.

#### *Επιφάνεια του φλοιού*

Όλες οι ομάδες ασθενών εμφάνισαν ατροφία σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η AD έδειξε μείωση της περιοχής επιφάνειας του φλοιού (CSA) στο μετωπιαίο λοβό, ιδίως στον αριστερό και δεξιό άνω μετωπιαίο φλοιό (SFC), ( $p = 0,0002$ ), μαζί με το δεξιό κογχομετωπιαίο (OFC) και το δεξιό μέσο μετωπιαίο φλοιό (MFC), ( $p < 0,05$ ). Μείωση του όγκου του φλοιού (CV) παρατηρήθηκε, επίσης, στο δεξιό SFC ( $p = 0,0002$ ), στο δεξιό OFC ( $p = 0,0002$ ) και στο δεξιό MFC ( $p < 0,05$ ).

Επιπλέον, η ομάδα LBD είχε μειωμένη CSA στον αριστερό άνω κροταφικό φλοιό (STC), ενώ η μειωμένη CSA σε μια άλλη περιοχή του STC αναδείχθηκε και για την ομάδα CBS ( $p < 0,05$ ). Δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών, εκτός από την ομάδα LBD, που είχε μεγαλύτερο πάχος φλοιού από την AD σε μια περιοχή του κάτω βρεγματικού φλοιού.

#### *Μετρήσεις διάχυσης*

Εκτεταμένες διαφορές στις μετρήσεις διάχυσης ανιχνεύθηκαν σε όλες τις μεγάλες οδούς της λευκής ουσίας για την ομάδα AD ως προς τους μάρτυρες και την ομάδα LBD. Και στις δύο περιπτώσεις, τα άτομα με AD παρουσίασαν χαμηλότερη κλασματική ανισοτροπία (FA) και αξονική διαχυτικότητα (AxialD), μαζί με υψηλότερη ακτινική διαχυτικότητα (RD). Τέλος, οι ασθενείς με CBS παρουσίασαν μεγαλύτερη RD από τους ασθενείς με LBD σε μια μικρή περιοχή της αριστερής έλικας του προσαγωγίου.

#### **Συμπεράσματα**

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν σημαντικές δομικές αλλαγές στη φαιά ουσία του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς με AD, μια περιοχή που δεν συνδέεται συνήθως με την παθολογία AD, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι αλλαγές αυτές υποδηλώνουν διαταραχές και στη δομική ακεραιότητα και συνδεσιμότητα της λευκής ουσίας. Άλλωστε, οι σημαντικές μεταβολές της λευκής ουσίας στην ομάδα AD υποδεικνύουν μειωμένη δομική ακεραιότητα και αυξημένη διάχυση των μορίων του νερού. Η συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με την πορεία της AD παραμένει απροσδιόριστη. Μία πιθανή εξήγηση είναι η λεγόμενη υπόθεση αποσύνδεσης. Δηλαδή, η συμπτωματολογία AD δεν είναι αποκλειστικά το αποτέλεσμα της τοπογραφικής κατανομής των πλακών αμυλοειδούς ή των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων, αλλά, μάλλον, μιας αποδιοργανωμένης αλληλεπίδρασης μεταξύ των νευρωνικών δικτύων, που οδηγεί σε διαταραχή της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Μελέτες επικεντρωμένες στην ανάλυση των δικτύων συνδεσιμότητας του εγκεφάλου απαιτούνται στο μέλλον, προκειμένου να ελεγχθεί αυτή η υπόθεση.

## 7. Abstract

**Title: Overlapping pathology of neurodegenerative diseases**

**PhD candidate: Alexandros Giannakis, Neurologist, MD, MSc**

### **Aims and scope**

This observational, retrospective study aims to assess structural changes in the gray matter (GM) and white matter (WM) among patients with Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease dementia (PDD), dementia with Lewy bodies (DLB) and corticobasal syndrome (CBS), via analysis of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. These neurodegenerative diseases share many common clinical features, presenting challenges for bedside diagnosis.

### **Methods**

#### *Participants*

All patients were recruited from the Neurology Department of the University Hospital of Ioannina. Their clinical evaluation was performed by two Neurologists (blinded). Inclusion criteria were age 50-80 years. Exclusion criteria included a history of major psychiatric or neurodevelopmental disorder, substance abuse, ischemic or hemorrhagic stroke, severe head trauma, intracranial surgery, tumor, arteriovenous malformation, or other intracranial mass, as well as a significant burden of white matter hyperintensities (Fazekas 2 or higher), or motion artefacts.

All patients were thoroughly evaluated by two Neurologists (blinded). Patients were diagnosed according to the current clinical criteria for a probable diagnosis. Patients with either PDD or DLB were studied together, as a Lewy body dementias (LBD) group. For all subjects, relevant demographic data including age, gender, education level (years of education) and clinical indices such as disease duration were recorded for structural brain evaluation. These indices were used as covariates in the group comparisons conducted.

#### *Neuropsychological assessment*

All patients and HC underwent an extensive neuropsychological assessment by a specialized speech therapist (blinded). The following neuropsychological batteries were administered: Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), Frontal Assessment Battery, Verbal Fluency Task, Trail Making Test A and B, Neuropsychiatric Inventory, and Geriatric Depression Scale.

#### *Statistical analysis*

Continuous demographic and clinical variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test and subsequently analyzed with one-way ANOVA, followed by post-hoc comparisons to assess group differences between study groups. For nominal variables, the Pearson Chi-Square test and Fisher's Exact test were employed to determine significance.

#### *Imaging analysis*

Imaging was performed using T2W, FLAIR, T1W high resolution and a diffusion tensor imaging sequence. Cortical surface analysis of the high-resolution T1-weighted structural images was followed by Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) analysis of the diffusion images. Voxel-wise comparisons of cortical surface and diffusion metrics were conducted to assess differences among the groups.

## **Results**

#### *Demographics and clinical data*

The study included 12 AD patients, 15 LBD patients (either dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease dementia), 11 CBS patients, and 11 healthy controls (HC). No differences were found between groups for sex, disease duration, years of education or other socioeconomic factors. However, the AD group was younger ( $p < 0.05$ ), compared to the LBD and CBS groups. Memory impairment was main clinical feature for the AD group, while gait impairment or other motor features were the main clinical features for the LBD and CBS groups. All groups had low mean ACE-R scores ( $< 82/100$ ). AD scores were poorer for memory and language subtests. CBS groups had the poorer performance in language tests, especially phonemic fluency. Lastly, all three groups performed poorly at visuospatial tests.

#### *Cortical Surface*

All patient groups exhibited atrophy compared to the healthy controls. AD showed cortical surface area (CSA) reduction in the frontal lobe ( $p=0.0002$ ), especially in both left and right superior frontal cortices (SFC), along with reduction in the right orbitofrontal cortex (OFC), and right middle frontal cortex ( $p < 0.05$ ). Cortical volume (CV) reduction was also observed in the right SFC ( $p = 0.0002$ ), right OFC ( $p = 0.0002$ ), and right MFC, ( $p < 0.05$ ).

Additionally, LBD showed reduced CSA of the left superior temporal cortex (STC), while reduced CSA in another area of the STC was also shown in the CBS group ( $p < 0.05$ ). No differences were detected between patient groups, except in the case where LBD demonstrated larger cortical thickness than AD in a region of the inferior parietal lobe.

### *Diffusion Metrics*

Widespread differences in diffusion metrics were detected in all major white matter tracts between individuals with AD and HC or those with LBD. In both cases, individuals with Alzheimer's disease exhibited lower fractional anisotropy (FA) and axial diffusivity (AxialD), along with higher radial diffusivity (RD). Finally, patients with CBS presented larger RD than patients with LBD in a small region of the left cingulate gyrus.

### **Conclusions**

The results indicate significant structural changes in the GM of the frontal lobe in AD patients, an area not commonly associated with AD pathology, at least in the early stages of the disease. These changes suggest reduced structural integrity and disconnection of the underlying WM tracts in AD patients. Moreover, the significant WM alterations of the AD group are also suggestive of reduced structural integrity and increased water diffusivity within the white matter microstructure. The association of these findings with the course of AD remains undefined. One possible explanation is the so-called disconnection hypothesis, suggesting that AD symptomatology is not solely the result of the topographical distribution of accumulated amyloid plaques and neurofibrillary tangles, but rather a disorganized interaction between neuronal networks, leading to disturbed connectivity within the brain. Future studies focusing on network analysis of human brain connectivity are needed to test this hypothesis.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* 2020; 12: 117957352090739.
2. Ferreira D, Mohanty R, Murray ME, et al. The hippocampal sparing subtype of Alzheimer's disease assessed in neuropathology and in vivo tau positron emission tomography: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10: 166.
3. Alfalahi H, Dias SB, Khandoker AH, et al. A scoping review of neurodegenerative manifestations in explainable digital phenotyping. *NPJ Parkinsons Dis* 2023; 9: 49.
4. Akintade O, Pierres F. Acute presentation of dementia with Lewy bodies. *Clinical Medicine* 2019; 19: 327–330.
5. Vogt A-CS, Jennings GT, Mohsen MO, et al. Alzheimer's Disease: A Brief History of Immunotherapies Targeting Amyloid  $\beta$ . *Int J Mol Sci* 2023; 24: 3895.
6. McDade EM. Alzheimer Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 648–675.
7. Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer Disease Variants. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 676–701.
8. Devi G. A how-to guide for a precision medicine approach to the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*; 15. Epub ahead of print 17 August 2023. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1213968.
9. Armstrong MJ. Lewy Body Dementias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25: 128–146.
10. Thomas AJ, Taylor JP, McKeith I, et al. Development of assessment toolkits for improving the diagnosis of the Lewy body dementias: feasibility study within the DIAMOND Lewy study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32: 1280–1304.
11. Yamada Y, Shinkawa K, Nemoto M, et al. Speech and language characteristics differentiate Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2022; 14: 101441.
12. Prasad S, Katta MR, Abhishek S, et al. Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-Month* 2023; 69: 101441.



13. Pantelyat A. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 1364–1378.
14. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80: 496–503.
15. Snellman A, Lantero-Rodriguez J, Emeršič A, et al. N-Terminal and mid-region tau fragments as fluid biomarkers in neurological diseases. *Brain* 2022; 145: 2834–2848.
16. Toledo JB, Korff A, Shaw LM, et al. CSF  $\alpha$ -synuclein improves diagnostic and prognostic performance of CSF tau and A $\beta$  in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 683–697.
17. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels with Cognition in Patients with Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol* 2019; 76: 318–325.
18. Kobayashi S, Tateno M, Park TW, et al. Apolipoprotein E4 Frequencies in a Japanese Population with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *PLoS One* 2011; 6: e18569.
19. Van Der Lee SJ, Van Steenoven I, Van De Beek M, et al. Genetics Contributes to Concomitant Pathology and Clinical Presentation in Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; 83: 269–279.
20. Sitburana O, Ondo WG. Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15: 165–174.
21. Murray AD. Imaging approaches for dementia. *American Journal of Neuroradiology* 2012; 33: 1836–1844.
22. Seki M, Seppi K, Mueller C, et al. Diagnostic Potential of Multimodal MRI Markers in Atypical Parkinsonian Disorders. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: 681–691.
23. Baldacci F, Mazzucchi S, Della Vecchia A, et al. The path to biomarker-based diagnostic criteria for the spectrum of neurodegenerative diseases. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2020; 20: 421–441.
24. Parnera JB, Coutinho AM, Aranha MR, et al. FDG-PET Patterns Predict Amyloid Deposition and Clinical Profile in Corticobasal Syndrome. *Movement Disorders* 2021; 36: 651–661.

25. Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58: 1888–1898.
26. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015. Epub ahead of print 28 January 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD010632.pub2.
27. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* 2018; 243: 213–221.
28. Besson JAO, Mutch WJ, Smith FW, et al. The Relationship between Parkinson's Disease and Dementia: A study using Proton NMR Imaging Parameters. *British Journal of Psychiatry* 1985; 147: 380–382.
29. Bondareff W. Quantitative Computed Tomography in Senile Dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1365.
30. Živanović M, Trenkić AA, Milošević V, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of dementia. *Biomolecules and Biomedicine* 2023; 23: 209–224.
31. Li K, Wang Z. lncRNA NEAT1: Key player in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev* 2023; 86: 101878.
32. Heemels M-T. Neurodegenerative diseases. *Nature* 2016; 539: 179–179.
33. Boccardi M, Handels R, Gold M, et al. Clinical research in dementia: A perspective on implementing innovation. *Alzheimer's and Dementia* 2022; 18: 2352–2367.
34. Eraña H. The Prion 2018 round tables (II): A $\beta$ , tau,  $\alpha$ -synuclein... are they prions, prion-like proteins, or what? *Prion* 2019; 13: 41–45.
35. Holmes WM, Klaips CL, Serio TR. Defining the limits: Protein aggregation and toxicity in vivo. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 2014; 49: 294–303.
36. Mudher A, Colin M, Dujardin S, et al. What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta neuropathologica communications* 2017; 5: 99.
37. Wareham LK, Liddelow SA, Temple S, et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener* 2022; 17: 23.

38. Onohuean H, Akiyode AO, Akiyode O, et al. Epidemiology of neurodegenerative diseases in the East African region: A meta-analysis. *Front Neurol*; 13. Epub ahead of print 17 November 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.1024004.
39. Gaugler J, James B, Johnson T, et al. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 2016; 12: 459–509.
40. Feigin VL, Vos T, Alahdab F, et al. Burden of Neurological Disorders across the US from 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol* 2021; 78: 165–176.
41. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 1182–1194.
42. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; 30: 1591–1601.
43. Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 702–725.
44. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
45. Logroschino G, Piccininni M, Graff C, et al. Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol* 2023; 80: 279–286.
46. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders* 2022; 37: 1131–1148.
47. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders* 2017; 32: 853–864.
48. Yu F, Barron DS, Tantiwongkosi B, et al. Patterns of gray matter atrophy in atypical parkinsonism syndromes: A VBM meta-analysis. *Brain Behav* 2015; 5: 1–10.
49. McAleese KE, Walker L, Erskine D, et al. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. *Brain Pathology* 2017; 27: 472–479.
50. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin* 2018; 18: 167–177.

51. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25: 919–935.
52. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; 30: 1591–1601.
53. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; 22: 1689–1707.
54. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions. *Journal of Neurochemistry* 2019; 150: 467–474.
55. Kim JR. Oligomerization by co-assembly of  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein. *Front Mol Biosci*; 10. Epub ahead of print 20 March 2023. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1153839.
56. Walker L, McAleese KE, Thomas AJ, et al. Neuropathologically mixed Alzheimer's and Lewy body disease: burden of pathological protein aggregates differs between clinical phenotypes. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 729–748.
57. Jacobson SA, Morshed T, Dugger BN, et al. Plaques and tangles as well as Lewy-type alpha synucleinopathy are associated with formed visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1009–1014.
58. Henderson MX, Sengupta M, Trojanowski JQ, et al. Alzheimer's disease tau is a prominent pathology in LRRK2 Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7: 183.
59. Cali CP, Patino M, Tai YK, et al. C9orf72 intermediate repeats are associated with corticobasal degeneration, increased C9orf72 expression and disruption of autophagy. *Acta Neuropathol* 2019; 138: 795–811.
60. Giannini LAA, Xie SX, McMillan CT, et al. Divergent patterns of TDP-43 and tau pathologies in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2019; 85: 630–643.
61. Grossman M, Irwin DJ. Primary Progressive Aphasia and Stroke Aphasia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2018; 24: 745–767.
62. Domínguez-Fernández C, Egiguren-Ortiz J, Razquin J, et al. Review of Technological Challenges in Personalised Medicine and Early Diagnosis of Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 3321.

63. Downer B, Garcia MA, Raji M, et al. Cohort Differences in Cognitive Impairment and Cognitive Decline Among Mexican-Americans Aged 75 Years or Older. *Am J Epidemiol* 2019; 188: 119–129.
64. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine* 2016; 374: 523–532.
65. Garrett SL, McDaniel D, Obideen M, et al. Racial Disparity in Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Biomarkers and Associated Cutoffs for Mild Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1917363.
66. Xiong C, Luo J, Coble D, et al. Complex interactions underlie racial disparity in the risk of developing Alzheimer’s disease dementia. *Alzheimer’s and Dementia* 2020; 16: 589–597.
67. Li Z, Shue F, Zhao N, et al. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer’s disease. *Mol Neurodegener* 2020; 15: 63.
68. Xiong M, Jiang H, Serrano JR, et al. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function. *Sci Transl Med*; 13. Epub ahead of print 17 February 2021. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd7522.
69. Jayadev S. Genetics of Alzheimer Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 852–871.
70. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med* 2017; 14: e1002258.
71. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine* 2016; 18: 421–430.
72. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2020; 91: 1201–1209.
73. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia. *Neurology* 2018; 90: e1298–e1305.

74. Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Sci Rep* 2016; 6: 37486.
75. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *Brain* 2017; 140: 2104–2111.
76. Ju YES, Zangrilli MA, Finn MB, et al. Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- $\beta$ . *Ann Neurol* 2019; 85: 291–295.
77. Kwok MK, Schooling CM. Herpes simplex virus and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *Neurobiol Aging* 2021; 99: 101.e11-101.e13.
78. Schneider JA. Neuropathology of Dementia Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 834–851.
79. Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Research Bulletin* 2017; 133: 71–79.
80. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2012; 8: 1–13.
81. Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, et al. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 2012; 72: 599–609.
82. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al. Association of Factors with Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurol* 2020; 77: 735–745.
83. Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, et al. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 2012; 27: 1008–1017.
84. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, et al. A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15: 73–88.
85. Tolkovsky AM, Spillantini MG. Tau aggregation and its relation to selected forms of neuronal cell death. *Essays in Biochemistry* 2021; 65: 847–857.
86. Chung DC, Roemer S, Petrucelli L, et al. Cellular and pathological heterogeneity of primary tauopathies. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 57.

87. Zafeiris D, Rutella S, Ball GR. An Artificial Neural Network Integrated Pipeline for Biomarker Discovery Using Alzheimer's Disease as a Case Study. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2018; 16: 77–87.
88. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239–259.
89. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 389–404.
90. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 785–796.
91. Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58: 1791–1800.
92. 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: 263–269.
93. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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: 270–279.
94. Kondo D, Ota K, Kasanuki K, et al. Characteristics of mild cognitive impairment tending to convert into Alzheimer's disease or dementia with Lewy bodies: A follow-up study in a memory clinic. *J Neurol Sci* 2016; 369: 102–108.
95. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: A systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *International Psychogeriatrics* 2012; 24: 1034–1045.
96. Leng K, Li E, Eser R, et al. Molecular characterization of selectively vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2021; 24: 276–287.
97. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; 138: 1327–1338.

98. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2020. Epub ahead of print 2 March 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
99. Burke DM, Mackay DG. Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352: 1845–1856.
100. Hiller AJ, Ishii M. Disorders of Body Weight, Sleep and Circadian Rhythm as Manifestations of Hypothalamic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*; 12. Epub ahead of print 5 December 2018. DOI: 10.3389/fncel.2018.00471.
101. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Delusions and Hallucinations Are Associated With Worse Outcome in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*; 62. Epub ahead of print 1 October 2005. DOI: 10.1001/archneur.62.10.1601.
102. Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, et al. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 975–982.
103. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*; 66. Epub ahead of print 1 August 2009. DOI: 10.1001/archneurol.2009.130.
104. Binetti G, Magni E, Padovani A, et al. Neuropsychological Heterogeneity in Mild Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1993; 4: 321–326.
105. Koss E, Edland S, Fillenbaum G, et al. Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 136–141.
106. Filley CM, Kelly J, Heaton RK. Neuropsychologic Features of Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 574–576.
107. Fujimori M, Imamura T, Yamashita H, et al. Age at Onset and Visuocognitive Disturbances in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 163–166.
108. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: A case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 868–877.
109. Cavedo E, Pievani M, Boccardi M, et al. Medial temporal atrophy in early and late-onset alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2004–2012.
110. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25: 52–75.



111. Schott JM, Lehmann M, Primativo S, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's and Dementia* 2017; 13: 870–884.
112. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex* 2007; 43: 835–845.
113. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018; 84: 729–740.
114. Ramanan S, Roquet D, Goldberg ZL, et al. Establishing two principal dimensions of cognitive variation in logopenic progressive aphasia. *Brain Commun*; 2. Epub ahead of print 2020. DOI: DOI: 10.1093/braincomms/fcaa125.
115. Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2017; 140: 3329–3345.
116. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun*; 2. Epub ahead of print 1 January 2020. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa068.
117. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015; 138: 2732–2749.
118. Di Stefano F, Kas A, Habert MO, et al. The phenotypical core of Alzheimer's disease-related and nonrelated variants of the corticobasal syndrome: A systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study. *Alzheimer's and Dementia* 2016; 12: 786–795.
119. Hassan A, Whitwell JL, Josephs KA. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011; 11: 1569–1578.
120. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Annals of Neurology* 2011; 70: 327–340.
121. Day GS. Reversible Dementias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25: 234–253.
122. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1143–1153.

123. Weintraub S. Neuropsychological Assessment in Dementia Diagnosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 781–799.
124. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: Diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011; 134: 2478–2492.
125. Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2019; 34: 233–242.
126. Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2021; 21: 485.
127. Scarpina F, Paschino C, Priano L, et al. Performance at the clock drawing test of individuals affected by Parkinson’s disease and healthy subjects: a retrospective study. *Neurological Sciences* 2020; 41: 843–849.
128. Qiang W, Yau W-M, Lu J-X, et al. Structural Variation in Amyloid- $\beta$  Fibrils from Alzheimer’s Disease Clinical Subtypes HHS Public Access. *Nature* 2017; 541: 217–221.
129. Dujardin S, Commins C, Lathuiliere A, et al. Tau molecular diversity contributes to clinical heterogeneity in Alzheimer’s disease. *Nat Med* 2020; 26: 1256–1263.
130. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia* 2018; 14: 535–562.
131. Sarazin M, Lagarde J, Bottlaender M. Distinct tau PET imaging patterns in typical and atypical Alzheimer’s disease. *Brain* 2016; 139: 1321–1324.
132. Dumas A, Destrebecq F, Esposito G, et al. Rethinking the detection and diagnosis of Alzheimer’s disease: Outcomes of a European Brain Council project. *Aging Brain* 2023; 4: 100093.
133. McMahon PM, Araki SS, Sandberg EA, et al. Cost-effectiveness of PET in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology* 2003; 228: 515–522.

134. Lee Y-S, Youn H, Jeong H-G, et al. Cost-effectiveness of using amyloid positron emission tomography in individuals with mild cognitive impairment. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2021; 19: 50.
135. Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol* 2022; 79: 478.
136. Schindler SE. Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 822–833.
137. Bousiges O, Blanc F. Biomarkers of Dementia with Lewy Bodies: Differential Diagnostic with Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 6371.
138. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol* 2021; 20: 739–752.
139. Michaud TL, Kane RL, McCarten JR, et al. Using Cerebrospinal Fluid Biomarker Testing to Target Treatment to Patients with Mild Cognitive Impairment: A Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoecon Open* 2018; 2: 309–323.
140. Contador J, Vargas-Martínez AM, Sánchez-Valle R, et al. Cost-effectiveness of Alzheimer’s disease CSF biomarkers and amyloid-PET in early-onset cognitive impairment diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 273: 243–252.
141. Lee SAW, Sposato LA, Hachinski V, et al. Cost-effectiveness of cerebrospinal biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 18.
142. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer’s and Dementia* 2017; 13: 274–284.
143. Park S, Kim YS. Bias-generating factors in biofluid amyloid- $\beta$  measurements for Alzheimer’s disease diagnosis. *Biomedical Engineering Letters* 2021; 11: 287–295.
144. Buccellato FR, D’Anca M, Tartaglia GM, et al. Treatment of Alzheimer’s Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 13900.
145. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s Dementia: Evidence From the CitAD Study. *American Journal of Psychiatry* 2016; 173: 473–480.

146. Cummings JL, Devanand DP, Stahl SM. Dementia-related psychosis and the potential role for pimavanserin. *CNS Spectr* 2022; 27: 7–15.
147. Huang L-K, Kuan Y-C, Lin H-W, et al. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update. *J Biomed Sci* 2023; 30: 83.
148. Burroughs AW, Krain LP. *What Might Aducanumab Teach Us About Clinicians' Judgment About Whether to Recommend Emerging Alzheimer's Interventions?* 2023.
149. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. *Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, and Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank.* 2002.
150. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; 22: 1689–1707.
151. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
152. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
153. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders* 2011; 26: 1814–1824.
154. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94: 743–755.
155. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau L-E. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Front Neurol*; 9. Epub ahead of print 19 June 2018. DOI: 10.3389/fneur.2018.00455.
156. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease—What Is It? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 17.
157. Van Den Berge N, Ulusoy A. Animal models of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2022; 163: 105599.
158. Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, et al. Arguing against the proposed definition changes of PD. *Movement Disorders* 2016; 31: 1619–1622.
159. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the 'common' neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68: 326–337.

160. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–535.
161. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 25–31.
162. Schrag A, Bohlken J, Dammertz L, et al. Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2023; 80: 161–171.
163. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25: 896–918.
164. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376.
165. Morato Torres CA, Wassouf Z, Zafar F, et al. The Role of Alpha-Synuclein and Other Parkinson's Genes in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5724.
166. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, et al. Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1219–1226.
167. Goldman JG, Holden SK. Cognitive Syndromes Associated With Movement Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 726–749.
168. Weintraub D, Irwin D. Diagnosis and Treatment of Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson Disease and Dementia With Lewy Bodies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 1314–1332.
169. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, et al. Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2013; 70: 580.
170. Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 217–231.
171. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non- <sup>L</sup>-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders* 2005; 20: 190–199.
172. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008; 23: 837–844.

173. Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, et al. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2018; 91: e2045–e2056.
174. Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology* 2015; 85: 1276–1282.
175. Xu Y, Yang J, Shang H. Meta-analysis of risk factors for Parkinson’s disease dementia. *Transl Neurodegener* 2016; 5: 11.
176. Kaminska M, Mery VP, Lafontaine A-L, et al. Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018; 14: 819–828.
177. Centi J, Freeman R, Gibbons CH, et al. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology* 2017; 88: 17–24.
178. Knox MG, Adler CH, Shill HA, et al. Neuropathological Findings in Parkinson’s Disease With Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders* 2020; 35: 845–850.
179. Neumann J, Bras J, Deas E, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson’s disease. *Brain* 2009; 132: 1783–1794.
180. Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, et al. Dementia Risk in Parkinson Disease. *Arch Neurol*; 68. Epub ahead of print 1 March 2011. DOI: 10.1001/archneurol.2011.17.
181. Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet* 2021; 53: 294–303.
182. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson’s disease-Clinical and pathologic features. *Movement Disorders* 2011; 26: 1015–1021.
183. Smith C, Malek N, Grosset K, et al. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson’s disease: A systematic review of autopsy studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2019; 90: 1234–1243.
184. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
185. Koeglsperger T, Rumpf S-L, Schließer P, et al. Neuropathology of incidental Lewy body & prodromal Parkinson’s disease. *Mol Neurodegener* 2023; 18: 32.

186. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1404–1410.
187. Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, et al. Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413–426.
188. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 2004; 318: 121–134.
189. Sakae N, Santos OA, Pedraza O, et al. Clinical and pathologic features of cognitive-predominant corticobasal degeneration. *Neurology* 2020; 95: 35–45.
190. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 1150–1157.
191. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2016; 38: 40–50.
192. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders* 2004; 19: 1043–1049.
193. Meles SK, Oertel WH, Leenders KL. Circuit imaging biomarkers in preclinical and prodromal Parkinson's disease. *Molecular Medicine* 2021; 27: 111.
194. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 2008; 23: 2129–2170.
195. Pourzinal D, Yang J, Lawson RA, et al. Systematic review of data-driven cognitive subtypes in Parkinson disease. *European Journal of Neurology* 2022; 29: 3395–3417.
196. Li L, Ji B, Zhao T, et al. The structural changes of gray matter in Parkinson disease patients with mild cognitive impairments. *PLoS One* 2022; 17: e0269787.
197. Huang M, Yu H, Cai X, et al. A comparative study of posterior cingulate metabolism in patients with mild cognitive impairment due to Parkinson's disease or Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2023; 13: 14241.
198. Pellecchia MT, Picillo M, Santangelo G, et al. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: A preliminary study. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 275–281.

199. Paolini Paoletti F, Gaetani L, Bellomo G, et al. CSF neurochemical profile and cognitive changes in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *NPJ Parkinsons Dis* 2023; 9: 68.
200. Li Q, Li Z, Han X, et al. A Panel of Plasma Biomarkers for Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. *Front Neurosci*; 16. Epub ahead of print 17 February 2022. DOI: 10.3389/fnins.2022.805953.
201. Weinshel S, Irwin DJ, Zhang P, et al. Appropriateness of Applying Cerebrospinal Fluid Biomarker Cutoffs from Alzheimer's Disease to Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022; 12: 1155–1167.
202. Mollinari C, De Dominicis C, Lupacchini L, et al. Detection of Pathological Markers of Neurodegenerative Diseases following Microfluidic Direct Conversion of Patient Fibroblasts into Neurons. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2147.
203. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, et al. Regional Overlap of Pathologies in Lewy Body Disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*. Epub ahead of print 3 March 2017. DOI: 10.1093/jnen/nlx002.
204. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509–2518.
205. Sawada H, Oeda T, Kohsaka M, et al. Early-start vs delayed-start donepezil against cognitive decline in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 363–371.
206. da Silva FC, Iop R da R, de Oliveira LC, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PLoS One* 2018; 13: e0193113.
207. Sanchez-Luengos I, Balboa-Bandeira Y, Lucas-Jiménez O, et al. Effectiveness of Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* 2021; 11: 429.
208. Rosqvist K, Odin P. Compliance with National and International Guidelines in the Treatment of Nonmotor Symptoms in Late-Stage Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2023; 2023: 1–11.
209. Sawada H, Oeda T, Kohsaka M, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1332–1340.



210. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Movement Disorders* 2019; 34: 180–198.
211. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, et al. Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 309–319.
212. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 2014; 44: 673–683.
213. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812–819.
214. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561–566.
215. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Incidence of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1396.
216. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: A case-control study. *Neurology* 2013; 81: 833–840.
217. Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet* 2021; 53: 294–303.
218. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875–882.
219. Galvin JE, Duda JE, Kaufer DI, et al. Lewy body dementia: The caregiver experience of clinical care. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 388–392.
220. Price A, Farooq R, Yuan J-M, et al. Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017504.
221. Beach TG, Adler CH, Lue LF, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 613–634.
222. Fujishiro H, Tsuboi Y, Lin WL, et al. Co-localization of tau and  $\alpha$ -synuclein in the olfactory bulb in Alzheimer's disease with amygdala Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 17–24.

223. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Movement Disorders* 2003; 18: 2–12.
224. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 46.
225. Ryman SG, Yutsis M, Tian L, et al. Cognition at Each Stage of Lewy Body Disease with Co-occurring Alzheimer's Disease Pathology<sup>1</sup>. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; 80: 1243–1256.
226. Coughlin DG, Hurtig HI, Irwin DJ. Pathological Influences on Clinical Heterogeneity in Lewy Body Diseases. *Movement Disorders* 2020; 35: 5–19.
227. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875–882.
228. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296–1300.
229. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94: 743–755.
230. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013; 81: 2032–2038.
231. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 2016; 139: 1211–1225.
232. Nedelska Z, Ferman TJ, Boeve BF, et al. Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 452–461.
233. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305–313.
234. Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic Accuracy of <sup>123</sup>I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One* 2015; 10: e0120540.
235. Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al. <sup>123</sup>I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with

- lewy bodies from other dementias: A comparative study. *Ann Neurol* 2016; 80: 368–378.
236. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, et al. Glucose Hypometabolism and Neuropathological Correlates in Brains of Dementia with Lewy Bodies. *Exp Neurol* 2000; 162: 247–256.
237. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643–649.
238. Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, et al. Dementia with Lewy bodies: Basis of cingulate island sign. *Neurology* 2014; 83: 801–809.
239. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, et al. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008; 131: 690–705.
240. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* 2013; 14: 754–762.
241. Miettinen T, Myllymaa K, Western-Punnonen S, et al. Success Rate and Technical Quality of Home Polysomnography With Self-Applicable Electrode Set in Subjects With Possible Sleep Bruxism. *IEEE J Biomed Health Inform* 2018; 22: 1124–1132.
242. García-Ayllón MS, Monge-Argilés JA, Monge-García V, et al. Measurement of CSF  $\alpha$ -synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2019; 150: 218–230.
243. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014; 44: 213–218.
244. Taylor J-P, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol* 2020; 19: 157–169.
245. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 707.
246. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1109–1118.
247. Inskip M, Mavros Y, Sachdev PS, et al. Exercise for Individuals with Lewy Body Dementia: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0156520.

248. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 689–703.
249. Garcia-Ptacek S, Kåreholt I, Cermakova P, et al. Causes of Death According to Death Certificates in Individuals with Dementia: A Cohort from the Swedish Dementia Registry. *J Am Geriatr Soc*; 64. Epub ahead of print November 2016. DOI: 10.1111/jgs.14421.
250. Bergeron C, Pollanen MS, Weyer L, et al. Unusual clinical presentations of cortical-basal ganglionic degeneration. *Ann Neurol* 1996; 40: 893–900.
251. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. “Atypical” atypical parkinsonism: New genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy—A diagnostic guide. *Movement Disorders* 2013; 28: 1184–1199.
252. Kouri N, Ross OA, Dombroski B, et al. Genome-wide association study of corticobasal degeneration identifies risk variants shared with progressive supranuclear palsy. *Nat Commun* 2015; 6: 7247.
253. Frey KA. Molecular Imaging of Extrapyrmidal Movement Disorders With Dementia: The 4R Tauopathies. *Seminars in Nuclear Medicine* 2021; 51: 275–285.
254. Medina M, Avila J. Editorial: Untangling the Role of Tau in Physiology and Pathology. *Front Aging Neurosci*; 12. Epub ahead of print 26 May 2020. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00146.
255. Zhang Y, Wu K-M, Yang L, et al. Tauopathies: new perspectives and challenges. *Mol Neurodegener* 2022; 17: 28.
256. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 935–946.
257. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, et al. Corticobasal degeneration: A pathologically distinct 4R tauopathy. *Nature Reviews Neurology* 2011; 7: 263–272.
258. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 925–929.
259. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 935–946.

260. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011; 70: 327–340.
261. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1274–1283.
262. Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999; 53: 1969–1969.
263. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, et al. Clinical Presentation and Pharmacological Therapy in Corticobasal Degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55: 957.
264. Ling H, O’Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133: 2045–2057.
265. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Movement Disorders* 2001; 16: 252–257.
266. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184–189.
267. CHEN R, ASHBY P, LANG AE. STIMULUS-SENSITIVE MYOCLONUS IN AKINETIC-RIGID SYNDROMES. *Brain* 1992; 115: 1875–1888.
268. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1274–1283.
269. Tsuchiya K, Murayama S, Mitani K, et al. Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 353–366.
270. Ross AH, Elston JS, Marion M-H, et al. Review and Update of Involuntary Facial Movement Disorders Presenting in the Ophthalmological Setting. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 54–67.
271. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54: S15–S19.
272. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011; 70: 327–340.

273. Josephs KA. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006; 129: 1385–1398.
274. Ash S, McMillan C, Gunawardena D, et al. Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain Lang* 2010; 113: 13–20.
275. VanVoorst WA, Greenaway MC, Boeve BF, et al. Neuropsychological findings in clinically atypical autopsy confirmed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 376–378.
276. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: A review. *Movement Disorders* 2014; 29: 684–693.
277. Burrell JR, Hornberger M, Vucic S, et al. Apraxia and Motor Dysfunction in Corticobasal Syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e92944.
278. Uchida W, Kamagata K, Andica C, et al. Fiber-specific micro- and macroscopic white matter alterations in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *NPJ Parkinsons Dis* 2023; 9: 122.
279. Day GS, Lim TS, Hassenstab J, et al. Differentiating cognitive impairment due to corticobasal degeneration and Alzheimer disease. *Neurology* 2017; 88: 1273–1281.
280. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2010; 75: 1879–1887.
281. De Oliveira LM, Barcellos I, Teive HAG, et al. Cognitive dysfunction in corticobasal degeneration. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2017; 75: 570–579.
282. Magdalinou NK, Golden HL, Nicholas JM, et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase* 2018; 24: 204–212.
283. Pantelyat A, Dreyfuss M, Moore P, et al. Acalculia in Autopsy-Proven Corticobasal Degeneration. *Neurology* 2011; 76: S61–S63.
284. Kaasinen V, Gardberg M, Røyttä M, et al. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol* 2013; 260: 1410–1411.
285. Meyer PT, Frings L, Rucker G, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58: 1888–1898.

286. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol* 2018; 25: 1201–1217.
287. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 1112–1134.
288. Grijalvo-Perez A, Litvan I. Corticobasal Degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34: 160–173.
289. Radue E-W, Weigel M, Wiest R, et al. Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologists. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2016; 22: 1379–1398.
290. Raji CA, Benzinger TLS. The Value of Neuroimaging in Dementia Diagnosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28: 800–821.
291. Shiohama T, Tsujimura K. Quantitative Structural Brain Magnetic Resonance Imaging Analyses: Methodological Overview and Application to Rett Syndrome. *Front Neurosci*; 16. Epub ahead of print 5 April 2022. DOI: 10.3389/fnins.2022.835964.
292. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62: 774–781.
293. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97: 11050–11055.
294. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–821.
295. Klein A, Tourville J. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Front Neurosci*; 6. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.3389/fnins.2012.00171.
296. Im K, Grant PE. Sulcal pits and patterns in developing human brains. *Neuroimage* 2019; 185: 881–890.
297. Berman J. Diffusion MR Tractography As a Tool for Surgical Planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17: 205–214.
298. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42: 526–540.

299. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487–1505.
300. Jung BA, Weigel M. Spin echo magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013; 37: 805–817.
301. Markl M, Leupold J. Gradient echo imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012; 35: 1274–1289.
302. De Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 1–11.
303. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999; 53: 795–795.
304. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48: 1297–1304.
305. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316–329.
306. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson B* 1994; 103: 247–254.
307. Bihan D Le. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995; 8: 375–386.
308. Norris DG. Implications of bulk motion for diffusion-weighted imaging experiments: Effects, mechanisms, and solutions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001; 13: 486–495.
309. Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990; 177: 407–414.
310. Jezzard P, Barnett AS, Pierpaoli C. Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1998; 39: 801–812.
311. Jaermann T, Crelier G, Pruessmann KP, et al. SENSE-DTI at 3 T. *Magn Reson Med* 2004; 51: 230–236.
312. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B 0 field variations. *Magn Reson Med* 1995; 34: 65–73.



313. Jones DK, Williams SCR, Gasston D, et al. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 216–230.
314. Papadakis NG, Xing D, Huang CLH, et al. A Comparative Study of Acquisition Schemes for Diffusion Tensor Imaging Using MRI. *Journal of Magnetic Resonance* 1999; 137: 67–82.
315. Hasan KM, Parker DL, Alexander AL. Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001; 13: 769–780.
316. Jones DK. The Effect of Gradient Sampling Schemes on Measures Derived from Diffusion Tensor MRI: A Monte Carlo Study. *Magn Reson Med* 2004; 51: 807–815.
317. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002; 17: 1429–1436.
318. Wu YC, Field AS, Chung MK, et al. Quantitative analysis of diffusion tensor orientation: Theoretical framework. *Magn Reson Med* 2004; 52: 1146–1155.
319. Basser PJ, Pajevic S. Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. *Magn Reson Med* 2000; 44: 41–50.
320. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96: 10422–10427.
321. Conturo TE, McKinstry RC, Akbudak E, et al. Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: A general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magn Reson Med* 1996; 35: 399–412.
322. Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, et al. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 306–321.
323. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med* 2002; 47: 215–223.
324. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al. Virtual in Vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002; 17: 77–94.
325. Frank LR. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 1083–1099.

326. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology* 1987; 149: 351–356.
327. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
328. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456–2477.
329. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; 25: 2649–2653.
330. Konstantinopoulou E, Kosmidis MH, Ioannidis P, et al. Adaptation of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for the Greek population. *Eur J Neurol* 2011; 18: 442–447.
331. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, et al. *The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies*. 2004.
332. Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI, et al. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *Clinical Neuropsychologist* 2007; 22: 842–850.
333. Stamelou M, Diehl-Schmid J, Hapfelmeier A, et al. The frontal assessment battery is not useful to discriminate progressive supranuclear palsy from frontotemporal dementias. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1264–1268.
334. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Iacovides A, et al. The validation of the short form of the Geriatric Depression Scale (GDS) in Greece. *Aging Clin Exp Res* 1999; 11: 367–372.
335. Politis AM, Mayer LS, Passa M, et al. Validity and reliability of the newly translated Hellenic Neuropsychiatric Inventory (H-NPI) applied to Greek outpatients with Alzheimer's disease: A study of disturbing behaviors among referrals to a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 203–208.
336. Mandal PK, Mahajan R, Dinov ID. Structural Brain Atlases: Design, Rationale, and Applications in Normal and Pathological Cohorts. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 31: S169–S188.
337. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31: 968–980.

338. Parker GJM, Alexander DC. Probabilistic Monte Carlo Based Mapping of Cerebral Connections Utilising Whole-Brain Crossing Fibre Information. 2003, pp. 684–695.
339. Harris JM, Thompson JC, Gall C, et al. Do NIA-AA criteria distinguish Alzheimer’s disease from frontotemporal dementia? *Alzheimer’s & Dementia* 2015; 11: 207–215.
340. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 925–929.
341. Zhao L, Matloff W, Ning K, et al. Age-Related Differences in Brain Morphology and the Modifiers in Middle-Aged and Older Adults. *Cerebral Cortex* 2019; 29: 4169–4193.
342. Jellinger KA. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks. *Journal of Neural Transmission* 2022; 129: 1397–1418.
343. Castiglioni S, Pelati O, Zuffi M, et al. The Frontal Assessment Battery Does Not Differentiate Frontotemporal Dementia from Alzheimer’s Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 125–131.
344. Reul S, Lohmann H, Wiendl H, et al. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer’s and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 61.
345. Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, et al. The Addenbrooke’s Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 544–551.
346. Nucifora PGP, Verma R, Lee S-K, et al. Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity. *Radiology* 2007; 245: 367–384.
347. Budde MD, Xie M, Cross AH, et al. Axial Diffusivity Is the Primary Correlate of Axonal Injury in the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Spinal Cord: A Quantitative Pixelwise Analysis. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29: 2805–2813.
348. Wu Z, Peng Y, Hong M, et al. Gray Matter Deterioration Pattern During Alzheimer’s Disease Progression: A Regions-of-Interest Based Surface Morphometry Study. *Front Aging Neurosci*; 13. Epub ahead of print 3 February 2021. DOI: 10.3389/fnagi.2021.593898.

349. Wu Y, Wu X, Wei Q, et al. Differences in Cerebral Structure Associated With Depressive Symptoms in the Elderly With Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*; 12. Epub ahead of print 12 May 2020. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00107.
350. Benejam B, Aranha MR, Videla L, et al. Neural correlates of episodic memory in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2022; 14: 123.
351. Nho K, Risacher SL, Crane PK, et al. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* 2012; 6: 551–567.
352. Goltermann J, Repple J, Redlich R, et al. Apolipoprotein E homozygous  $\epsilon 4$  allele status: Effects on cortical structure and white matter integrity in a young to mid-age sample. *European Neuropsychopharmacology* 2021; 46: 93–104.
353. Lee J, Cho H, Jeon S, et al. Sex-Related Reserve Hypothesis in Alzheimer's Disease: Changes in Cortical Thickness with a Five-Year Longitudinal Follow-Up. *J Alzheimers Dis* 2018; 65: 641–649.
354. Wu J, Zhang J, Shi J, et al. Hippocampus morphometry study on pathology-confirmed Alzheimer's disease patients with surface multivariate morphometry statistics. In: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE Computer Society, 2018, pp. 1555–1559.
355. Dong Q, Zhang W, Wu J, et al. Applying surface-based hippocampal morphometry to study APOE-E4 allele dose effects in cognitively unimpaired subjects. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101744.
356. Wang G, Zhou W, Kong D, et al. Studying APOE  $\epsilon 4$  Allele Dose Effects with a Univariate Morphometry Biomarker. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022; 85: 1233–1250.
357. An N, Fu Y, Shi J, et al. Synergistic effects of APOE and CLU may increase the risk of Alzheimer's Disease: Acceleration of atrophy in the volumes and shapes of the hippocampus and amygdala. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; 80: 1311–1327.
358. Shi J, Leporé N, Gutman BA, et al. Genetic influence of apolipoprotein E4 genotype on hippocampal morphometry: An  $N = 725$  surface-based Alzheimer's disease neuroimaging initiative study. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 3903–3918.

359. Wu J, Dong Q, Zhang J, et al. Federated Morphometry Feature Selection for Hippocampal Morphometry Associated Beta-Amyloid and Tau Pathology. *Front Neurosci*; 15. Epub ahead of print 25 November 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.762458.
360. Chang HI, Hsu SW, Kao ZK, et al. Impact of Amyloid Pathology in Mild Cognitive Impairment Subjects: The Longitudinal Cognition and Surface Morphometry Data. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14635.
361. Li K, Qu H, Ma M, et al. Correlation Between Brain Structure Atrophy and Plasma Amyloid- $\beta$  and Phosphorylated Tau in Patients With Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment Explored by Surface-Based Morphometry. *Front Aging Neurosci*; 14. Epub ahead of print 25 April 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2022.816043.
362. Wu J, Su Y, Zhu W, et al. Improved Prediction of Amyloid- $\beta$  and Tau Burden Using Hippocampal Surface Multivariate Morphometry Statistics and Sparse Coding. *Journal of Alzheimer's Disease* 2023; 91: 637–651.
363. Quenon L, Dricot L, Woodard JL, et al. Prediction of Free and Cued Selective Reminding Test Performance Using Volumetric and Amyloid-Based Biomarkers of Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2016; 22: 991–1004.
364. Núñez C, Callén A, Lombardini F, et al. Different Cortical Gyrification Patterns in Alzheimer's Disease and Impact on Memory Performance. *Ann Neurol* 2020; 88: 67–80.
365. Gómez-Sancho M, Tohka J, Gómez-Verdejo V. Comparison of feature representations in MRI-based MCI-to-AD conversion prediction. *Magn Reson Imaging* 2018; 50: 84–95.
366. Tsao S, Gajawelli N, Zhou J, et al. Evaluating the predictive power of multivariate tensor-based morphometry in Alzheimer's disease progression via convex fused sparse group Lasso. In: *Medical Imaging 2014: Image Processing*. SPIE, 2014, p. 90342L.
367. Lu H, Chan SSM, Fung AWT, et al. Beyond a Differential Diagnosis: Cognitive and Morphometric Decoding of Information Processing Speed in Senior Adults with DSM-5 Mild Neurocognitive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 58: 927–937.

368. Lee P, Ryoo H, Park J, et al. Morphological and microstructural changes of the hippocampus in early MCI: A study utilizing the alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2017; 13: 144–154.
369. Bachmann T, Schroeter ML, Chen K, et al. Longitudinal changes in surface based brain morphometry measures in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Neuroimage Clin* 2023; 38: 103371.
370. Chételat G, Fouquet M, Kalpouzos G, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1721–1731.
371. Coleman MM, Keith CM, Wilhelmsen K, et al. Surface-based correlates of cognition along the Alzheimer's continuum in a memory clinic population. *Front Neurol*; 14. Epub ahead of print 5 September 2023. DOI: 10.3389/fneur.2023.1214083.
372. Zhu Y, Yang B, Zhou C, et al. Cortical atrophy is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease: a combined analysis of cortical thickness and functional connectivity. *Brain Imaging Behav* 2022; 16: 2586–2600.
373. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cerebral Cortex* 2018; 28: 658–671.
374. Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. Gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 3704–3722.
375. Lebedev A V., Beyer MK, Fritze F, et al. Cortical Changes Associated with Depression and Antidepressant Use in Alzheimer and Lewy Body Dementia: An MRI Surface-based Morphometric Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2014; 22: 4-13.e1.
376. Lebedev A V., Westman E, Beyer MK, et al. Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J Neurol* 2013; 260: 1104–1115.
377. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007; 69: 747–754.

378. Upadhyay N, Suppa A, Piattella MC, et al. Gray and white matter structural changes in corticobasal syndrome. *Neurobiol Aging* 2016; 37: 82–90.
379. Misch MR, Mitchell S, Francis PL, et al. Differentiating between visual hallucination-free dementia with Lewy bodies and corticobasal syndrome on the basis of neuropsychology and perfusion single-photon emission computed tomography. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 71.
380. Li K-C, Luo X, Zeng Q-Z, et al. Distinct Patterns of Interhemispheric Connectivity in Patients With Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*; 10. Epub ahead of print 6 September 2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00261.
381. Qin L, Guo Z, McClure MA, et al. White matter changes from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Belg* 2021; 121: 1435–1447.
382. Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2006; 146: 243–249.
383. Wang S, Rao J, Yue Y, et al. Altered Frequency-Dependent Brain Activation and White Matter Integrity Associated With Cognition in Characterizing Preclinical Alzheimer's Disease Stages. *Front Hum Neurosci*; 15. Epub ahead of print 16 February 2021. DOI: 10.3389/fnhum.2021.625232.
384. Cho H, Dong WY, Young MS, et al. Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: A diffusion tensor imaging study. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 477–483.
385. Firbank MJ, Blamire AM, Teodorczuk A, et al. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2011; 194: 176–183.
386. Firbank MJ, Blamire AM, Krishnan MS, et al. Diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2007; 155: 135–145.
387. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 74: 1814–1821.
388. Watson R, Blamire AM, Colloby SJ, et al. Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging. *Neurology* 2012; 79: 906–914.

389. Rebecca C Rada RDP. A Comparative White Matter Study with Parkinson's disease, Parkinson's Disease with Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*; 03. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.4172/2161-0460.1000123.
390. Erbetta A, Mandelli ML, Savoirdo M, et al. Diffusion tensor imaging shows different topographic involvement of the thalamus in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *American Journal of Neuroradiology* 2009; 30: 1482–1487.
391. Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, et al. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: A preliminary study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 12–19.
392. Jacobs HIL, Van Boxtel MPJ, Gronenschild EHB, et al. Decreased gray matter diffusivity: A potential early Alzheimer's disease biomarker? *Alzheimer's and Dementia* 2013; 9: 93–97.
393. Thillainadesan S, Wen W, Zhuang L, et al. Changes in mild cognitive impairment and its subtypes as seen on diffusion tensor imaging. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 1483–1489.
394. Foley JM, Salat DH, Stricker NH, et al. Interactive effects of apolipoprotein E4 and diabetes risk on later myelinating white matter regions in neurologically healthy older aged adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29: 222–235.
395. Ye C, Mori S, Chan P, et al. Connectome-wide network analysis of white matter connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101690.
396. Delbeuck X, Van Der Linden M, Collette F. *Alzheimer's Disease as a Disconnection Syndrome?* 2003.
397. Baxter LC, Limback-Stokin M, Patten KJ, et al. Hippocampal connectivity and memory decline in cognitively intact APOE  $\epsilon$ 4 carriers. *Alzheimer's & Dementia* 2023; 19: 3806–3814.
398. Lacalle-Aurioles M, Navas-Sánchez FJ, Alemán-Gómez Y, et al. The Disconnection Hypothesis in Alzheimer's Disease Studied Through Multimodal Magnetic Resonance Imaging: Structural, Perfusion, and Diffusion Tensor Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 50: 1051–1064.
399. Kamali A, Flanders AE, Brody J, et al. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Struct Funct* 2014; 219: 269–281.



400. Taghvaei M, Mechanic-Hamilton DJ, Sadaghiani S, et al. Impact of white matter hyperintensities on structural connectivity and cognition in cognitively intact ADNI participants. *Neurobiol Aging* 2024; 135: 79–90.
401. Caravaglios G, Muscoso EG, Blandino V, et al. EEG Resting-State Functional Networks in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Clin EEG Neurosci* 2023; 54: 36–50.
402. Aksman LM, Oxtoby NP, Scelsi MA, et al. A data-driven study of Alzheimer’s disease related amyloid and tau pathology progression. *Brain* 2023; 146: 4935–4948.
403. Zikou AK, Kitsos G, Astrakas LG, et al. Pseudoexfoliation syndrome without glaucoma: White matter abnormalities detected by conventional MRI and diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol* 2018; 99: 82–87.
404. Amlien IK, Fjell AM. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience* 2014; 276: 206–215.
405. Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000; 33: 95–130.
406. Lee G, Neve RL, Kosik KS. The microtubule binding domain of tau protein. *Neuron* 1989; 2: 1615–1624.
407. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 38–55.
408. Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA, et al. Increased A $\beta$  Peptides and Reduced Cholesterol and Myelin Proteins Characterize White Matter Degeneration in Alzheimer’s Disease. *Biochemistry* 2002; 41: 11080–11090.
409. ENGLUND E, BRUN A. White matter changes in dementia of Alzheimer’s type: the difference in vulnerability between cell compartments. *Histopathology* 1990; 16: 433–439.
410. Bartzokis G. Alzheimer’s disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1341–1371.
411. Donaghy PC, Firbank M, Petrides G, et al. Diffusion imaging in dementia with Lewy bodies: Associations with amyloid burden, atrophy, vascular factors and clinical features. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 78: 109–115.

412. Sarasso E, Agosta F, Piramide N, et al. Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature. *Journal of Neurology* 2021; 268: 3144–3179.
413. Dąbrowska M, Schinwelski M, Sitek EJ, et al. The role of neuroimaging in the diagnosis of the atypical parkinsonian syndromes in clinical practice. *Neurol Neurochir Pol* 2015; 49: 421–431.
414. Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1557–1566.
415. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain* 2018; 141: 2181–2193.
416. Adler CH, Beach TG, Zhang N, et al. Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 78: 891–899.
417. Koga S, Parks A, Uitti RJ, et al. Profile of cognitive impairment and underlying pathology in multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2017; 32: 405–413.
418. Robak LA, Jansen IE, van Rooij J, et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain* 2017; 140: 3191–3203.
419. Respondek G, Grimm M, Piot I, et al. Validation of the Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of 4-Repeat Tauopathies. *Movement Disorders* 2020; 35: 171–176.
420. Reul S, Lohmann H, Wiendl H, et al. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 61.
421. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2016; 22: 464–489.
422. Coughlin D, Xie SX, Liang M, et al. Cognitive and Pathological Influences of Tau Pathology in Lewy Body Disorders. *Ann Neurol* 2019; 85: 259–271.
423. Coulthard EJ, Love S. A broader view of dementia: multiple co-pathologies are the norm. *Brain* 2018; 141: 1894–1897.

424. El-Nazer R, Adler CH, Beach TG, et al. Regional neuropathology distribution and verbal fluency impairments in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 65: 73–78.

## Συμπληρωματικό Παράρτημα

### Movement Disorders Society - Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) – Μέρος III (ελληνική έκδοση)

#### Τμήμα III: Εξέταση Κινητικότητας

Σύνοψη: Το τμήμα αυτό της κλίμακας αξιολογεί τα κινητικά σημεία της νόσου του Parkinson (PD). Όταν χορηγεί το τμήμα III της MDS-UPDRS ο εξεταστής θα πρέπει να συμμορφωθεί με τις παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες:

Στην κορυφή του εντύπου, σημειώστε κατά πόσον ο ασθενής είναι σε φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson και, εάν είναι σε λεβοντόπα, τον χρόνο από την τελευταία δόση.

Επίσης, εάν ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson, σημειώστε την κλινική κατάσταση του ασθενούς χρησιμοποιώντας τους παρακάτω ορισμούς:

**ON** είναι η τυπική λειτουργική κατάσταση, όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και έχουν καλή απάντηση.

**OFF** είναι η τυπική λειτουργική κατάσταση, όταν οι ασθενείς έχουν πτωχή απάντηση παρά την λήψη φαρμάκων.

Ο ερευνητής θα πρέπει «να βαθμολογήσει ότι βλέπει». Ομολογουμένως, συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παράλυση, αρθρίτιδα, ρικνώσεις και ορθοπεδικά προβλήματα όπως αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος και σκολίωση, μπορεί να παρεμβαίνουν σε μεμονωμένα λήμματα της κινητικής εξέτασης. Σε καταστάσεις που είναι τελείως αδύνατη η αξιολόγηση (π.χ. ακρωτηριασμοί, πληγία, μέλος σε γύψο) χρησιμοποιήστε την σημείωση «**AB**» για Αδυναμία Βαθμολόγησης. Αλλιώς, βαθμολογήστε την επίδοση σε κάθε δοκιμασία καθώς ο ασθενής την εκτελεί λαμβάνοντας υπόψη τις συνυπάρχουσες παθήσεις.

Όλα τα λήμματα πρέπει να έχουν ακέραιη βαθμολογία (όχι μισούς βαθμούς, όχι έλλειψη βαθμολόγησης).

Ειδικές οδηγίες παρέχονται για την εξέταση κάθε λήμματος. Αυτές πρέπει να ακολουθούνται σε όλες τις περιπτώσεις. Ο ερευνητής επιδεικνύει καθώς περιγράφει τις δοκιμασίες που πρέπει να εκτελέσει ο ασθενής και βαθμολογεί την λειτουργία αμέσως μετά. Τα λήμματα της Σφαιρικής Αυθόρμητης Κίνησης και του Τρόμου Ηρεμίας (3.14 και 3.17) έχουν σκόπιμα τοποθετηθεί στο τέλος της κλίμακας γιατί η κλινική πληροφορία που σχετίζεται με την βαθμολογία θα προκύψει αφού όλη η εξέταση έχει ολοκληρωθεί.

Στο τέλος της βαθμολόγησης σημειώστε εάν κατά τη διάρκεια της εξέτασης υπήρχε δυσκίνησια (χορεία ή δυστονία), και εάν ναι, κατά πόσον αυτές οι κινήσεις παρενέβαιναν στην κινητική εξέταση.

---

3α. Είναι ο ασθενής σε φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson;

Όχι  Ναι

---

3b. Εάν ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson, σημειώστε την κλινική κατάσταση του ασθενούς χρησιμοποιώντας τους παρακάτω ορισμούς:

ON: On είναι η τυπική λειτουργική κατάσταση, όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και έχουν καλή απάντηση.

OFF: Off είναι η τυπική λειτουργική κατάσταση, όταν οι ασθενείς έχουν πτωχή απάντηση παρά την λήψη των φαρμάκων.

---

3c. Είναι ο ασθενής είναι σε θεραπεία με λεβοντόπα;  Όχι  Ναι

3.C1 Εάν ναι, λεπτά μετά από την τελευταία δόση: \_\_\_\_\_

---

3.1 ΟΜΙΛΙΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Ακούστε την ελεύθερη ροή του λόγου του ασθενή και συζητήστε μαζί του εάν είναι απαραίτητο. Προτεινόμενα θέματα: ρωτήστε τον ασθενή για την εργασία του, τα χόμπι, την άσκηση ή πως έφθασε στο γραφείο του γιατρού. Αξιολογήστε την ένταση, την προσωδία και την ευκρίνεια της ομιλίας, συμπεριλαμβάνοντας την δυσαρθρία, την παλιλαλία (επανάληψη συλλαβών) και την ταχυφημία (γρήγορη ομιλία, σαν να τρέχουν οι συλλαβές ταυτόχρονα).</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα ομιλίας.</p> <p>1: Ελάχιστο: Απώλεια προσωδίας, ορθοφωνίας ή έντασης αλλά ακόμη όλες οι λέξεις γίνονται εύκολα κατανοητές.</p> <p>2: Ελαφρό: Απώλεια προσωδίας, ορθοφωνίας ή έντασης με λίγες λέξεις ασαφείς, αλλά συνολικά είναι εύκολο να παρακολουθήσεις τις προτάσεις.</p> <p>3: Μέτριο: Η ομιλία είναι δύσκολα κατανοητή σε σημείο που μερικές μόνο, αλλά όχι οι περισσότερες προτάσεις, γίνονται ελάχιστα κατανοητές.</p> <p>4: Σοβαρό: Η ομιλία στο μεγαλύτερο μέρος της είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτή ή είναι ακατανόητη.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1166 674 1233 741" type="checkbox"/> </div>
<p><b>3.2 ΕΚΦΡΑΣΗ ΠΡΟΣΩΠΟΥ</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Παρατηρήστε τον ασθενή καθισμένο σε ηρεμία για 10 δευτερόλεπτα χωρίς να μιλά και επίσης στην διάρκεια ομιλίας. Παρατηρήστε την συχνότητα σκαρδαμυγμού των ματιών, το ανέκφραστο προσωπίο ή την απώλεια έκφρασης του προσώπου, το αυθόρμητο χαμόγελο και τον διαχωρισμό των χειλιών.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Φυσιολογική έκφραση προσώπου.</p> <p>1: Ελάχιστο: Ελάχιστα ανέκφραστο προσωπίο που εκδηλώνεται μόνο με την μείωση της συχνότητας του σκαρδαμυγμού.</p> <p>2: Ελαφρό: Επιπρόσθετα της μειωμένης συχνότητας του σκαρδαμυγμού, υπάρχει επίσης ανέκφραστο προσωπίο στο κατώτερο μέρος του προσώπου, δηλαδή λιγότερες κινήσεις γύρω από το στόμα, όπως λιγότερο αυθόρμητο χαμόγελο, αλλά χωρίς διαχωρισμό των χειλιών.</p> <p>3: Μέτριο: Ανέκφραστο προσωπίο με διαχωρισμό των χειλιών για κάποιο διάστημα, όταν το στόμα είναι σε ηρεμία.</p> <p>4: Σοβαρό: Ανέκφραστο προσωπίο με διαχωρισμό των χειλιών το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, όταν το στόμα είναι σε ηρεμία.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1166 1290 1233 1357" type="checkbox"/> </div>

3.3 ΔΥΣΚΑΜΨΙΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><b>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</b> Η δυσκαμψία εκτιμάται στις βραδείες παθητικές κινήσεις των μεγάλων αρθρώσεων με τον ασθενή σε χαλαρή θέση και τον εξεταστή να ελέγχει τα άκρα και τον αυχένα. Πρώτα, εξετάστε χωρίς χειρισμό ενεργοποίησης. Εξετάστε και βαθμολογήστε τον αυχένα και κάθε άκρο ξεχωριστά. Για τα άνω άκρα, εξετάστε τις αρθρώσεις του καρπού και του αγκώνα ταυτόχρονα. Για τα κάτω άκρα, εξετάστε τις αρθρώσεις του ισχίου και του γόνατος ταυτόχρονα. Εάν δεν ανιχνεύετε δυσκαμψία, χρησιμοποιήστε χειρισμό ενεργοποίησης όπως πλήξη δακτύλων, άνοιγμα/κλείσιμο γροθιάς ή πλήξη πτέρνας σε ένα άκρο που δεν εξετάζεται. Εξηγήστε στον ασθενή να είναι όσο πιο χαλαρός γίνεται καθώς εξετάζεται για δυσκαμψία.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Καθόλου δυσκαμψία.</p> <p>1:Ελάχιστο: Δυσκαμψία ανιχνεύεται μόνο με χειρισμό ενεργοποίησης.</p> <p>2: Ελαφρό: Δυσκαμψία ανιχνεύεται χωρίς χειρισμό ενεργοποίησης αλλά το πλήρες εύρος της κίνησης επιτυγχάνεται εύκολα.</p> <p>3: Μέτριο: Δυσκαμψία ανιχνεύεται χωρίς χειρισμό ενεργοποίησης, το πλήρες εύρος της κίνησης επιτυγχάνεται με προσπάθεια.</p> <p>4: Σοβαρό: Δυσκαμψία ανιχνεύεται χωρίς χειρισμό ενεργοποίησης και το πλήρες εύρος της κίνησης δεν επιτυγχάνεται.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/>  <b>Αυχένας</b>  <input type="checkbox"/>  <b>ΔΑΑ</b>  <input type="checkbox"/>  <b>ΑΑΑ</b>  <input type="checkbox"/>  <b>ΔΚΑ</b>  <input type="checkbox"/>  <b>ΑΚΑ</b> </div>
<p><b>3.4 ΠΛΗΞΗ ΔΑΚΤΥΛΩΝ</b></p> <p><b>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</b> Κάθε χέρι ελέγχεται ξεχωριστά. Επιδείξτε την δοκιμασία, αλλά μην συνεχίζετε να την εκτελείτε ενόσω εξετάζεται ο ασθενής. Δώστε εντολή στον ασθενή να πλήττει τον δείκτη στον αντίχειρα 10 φορές όσο γρηγορότερα ΚΑΙ όσο ευρύτερα γίνεται. Βαθμολογήστε κάθε πλευρά ξεχωριστά, αξιολογώντας την ταχύτητα, το εύρος, τους δισταγμούς, τις παύσεις και το μειούμενο εύρος.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) ο κανονικός ρυθμός διασπάται από μία ή δύο διακοπές ή δισταγμούς της κίνησης πλήξης, β) ελάχιστη βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται κοντά στο τέλος των 10 πλήξεων.</p> <p>2: Ελαφρό: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) 3 με 5 διακοπές κατά την διάρκεια των πλήξεων β) ήπια βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται στο μέσο της ακολουθίας των 10 πλήξεων.</p> <p>3: Μέτριο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) περισσότερες από 5 διακοπές κατά την διάρκεια των πλήξεων ή τουλάχιστον μία μεγαλύτερη παύση (πάγωμα) στην συνεχιζόμενη κίνηση β) μέτρια βραδύτητα, γ) οι μειώσεις του εύρους αρχίζουν μετά την 1η πλήξη.</p> <p>4. Σοβαρό: Δεν μπορεί ή μόλις και μετά βίας εκτελεί την δοκιμασία λόγω βραδύτητας, διακοπών ή μειώσεων του εύρους.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/>  <b>ΔΕ</b>  <input type="checkbox"/>  <b>ΑΡ</b> </div>

3.5 ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΧΕΡΙΩΝ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Εξετάστε κάθε χέρι ξεχωριστά. Επιδείξτε την δοκιμασία, αλλά μην συνεχίζετε να την εκτελείτε ενόσω εξετάζεται ο ασθενής. Δώστε εντολή στον ασθενή να κάνει μια σφικτή γροθιά με το άνω άκρο λυγισμένο στον αγκώνα έτσι ώστε η παλάμη να βλέπει τον εξεταστή. Ζητήστε στον ασθενή να ανοίξει το χέρι 10 φορές όσο ευρύτερα ΚΑΙ όσο γρηγορότερα γίνεται. Εάν ο ασθενής αποτυγχάνει να κάνει μια σφικτή γροθιά ή να ανοίξει το χέρι πλήρως, υπενθυμίστε του/της να το κάνει. Βαθμολογήστε κάθε πλευρά ξεχωριστά, αξιολογώντας την ταχύτητα, το εύρος, τους δισταγμούς, τις παύσεις και την μείωση του εύρους.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) ο κανονικός ρυθμός διασπάται από μία ή δύο διακοπές ή δισταγμούς της κίνησης, β) ελάχιστη βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται κοντά στο τέλος της δοκιμασίας.</p> <p>2: Ελαφρό: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) 3 με 5 διακοπές κατά την διάρκεια των κινήσεων β) ήπια βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται στο μέσο της δοκιμασίας.</p> <p>3: Μέτριο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) περισσότερες από 5 διακοπές κατά την διάρκεια της κίνησης ή τουλάχιστον μία μεγαλύτερη παύση (πάγωμα) στην συνεχιζόμενη κίνηση β) μέτρια βραδύτητα, γ) οι μειώσεις του εύρους αρχίζουν μετά το 1ο άνοιγμα- και- κλείσιμο της αλληλουχίας των κινήσεων.</p> <p>4: Σοβαρό: Δεν μπορεί ή μόλις και μετά βίας εκτελεί την δοκιμασία λόγω βραδύτητας, διακοπών ή μειώσεων του εύρους.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1161 734 1230 801" type="checkbox"/>  <b>ΔΕ</b> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <input data-bbox="1161 898 1230 965" type="checkbox"/>  <b>ΑΡ</b> </div>
<p><b>3.6 ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΠΡΗΝΙΣΜΟΥ – ΥΠΤΙΑΣΜΟΥ ΧΕΡΙΩΝ</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Εξετάστε κάθε χέρι ξεχωριστά. Επιδείξτε την δοκιμασία, αλλά μην συνεχίζετε να εκτελείτε την δοκιμασία ενόσω εξετάζεται ο ασθενής. Δώστε εντολή στον ασθενή να τεντώσει το άνω άκρο μπροστά από το σώμα του/της με τις παλάμες προς τα κάτω, έπειτα να γυρίζει την παλάμη πάνω και κάτω ,εναλλάξ, 10 φορές, όσο το δυνατόν γρηγορότερα και πληρέστερα γίνεται. Βαθμολογήστε κάθε πλευρά ξεχωριστά, αξιολογώντας την ταχύτητα, το εύρος, τους δισταγμούς, τις παύσεις και την μείωση του εύρους.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) ο κανονικός ρυθμός διασπάται από μία ή δύο διακοπές ή δισταγμούς της κίνησης, β) ελάχιστη βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται κοντά στο τέλος της αλληλουχίας των κινήσεων.</p>	



<p>2: Ελαφρό: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) 3 με 5 διακοπές κατά την διάρκεια των κινήσεων, β) ήπια βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται στο μέσο της αλληλουχίας των κινήσεων</p> <p>3: Μέτριο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) περισσότερες από 5 διακοπές κατά την διάρκεια της κίνησης ή τουλάχιστον μία μεγαλύτερη παύση (πάγωμα) στην συνεχιζόμενη κίνηση β) μέτρια βραδύτητα, γ) οι μειώσεις του εύρους αρχίζουν μετά τον 1ο υππιασμό- πρηνισμό της αλληλουχίας των κινήσεων.</p> <p>4: Σοβαρό: Δεν μπορεί ή μόλις και μετά βίας εκτελεί την δοκιμασία λόγω βραδύτητας, διακοπών ή μειώσεων του εύρους.</p>	<p><b>ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>ΔΕ</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>ΑΡ</b></p>
<p><b>3.7 ΠΛΗΞΗ ΔΑΧΤΥΛΩΝ ΠΟΔΙΟΥ</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Έχετε τον ασθενή καθισμένο σε μια καρέκλα με όρθια πλάτη και βραχίονες, με τα δύο πόδια να πατούν στο πάτωμα. Εξετάστε κάθε πόδι ξεχωριστά. Επιδείξτε την δοκιμασία, αλλά μην συνεχίσετε να εκτελείτε την δοκιμασία ενόσω εξετάζεται ο ασθενής. Δώστε εντολή στον ασθενή να τοποθετήσει την πτέρνα στο δάπεδο σε άνετη θέση και μετά να πλήττει τα δάχτυλα του ποδιού 10 φορές όσο το δυνατόν ευρύτερα και γρηγορότερα γίνεται. Βαθμολογήστε κάθε πλευρά ξεχωριστά, αξιολογώντας την ταχύτητα, το εύρος, τους δισταγμούς, τις παύσεις και την μείωση του εύρους.</p> <p>0; Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα</p> <p>1: Ελάχιστο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) ο κανονικός ρυθμός διασπάται από μία ή δύο διακοπές ή δισταγμούς της κίνησης πλήξης β) ελάχιστη βραδύτητα γ) το εύρος μειώνεται κοντά στο τέλος των δέκα πλήξεων.</p> <p>2: Ελαφρό: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) 3 με 5 διακοπές κατά τη διάρκεια των κινήσεων πλήξης, β) ήπια βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται στο μέσο της δοκιμασίας.</p> <p>3: Μέτριο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω α) περισσότερες από 5 διακοπές κατά τη διάρκεια των κινήσεων πλήξης ή τουλάχιστον μία παύση (πάγωμα) στη συνεχιζόμενη κίνηση β) μέτρια βραδύτητα γ) οι μειώσεις του εύρους μετά από την πρώτη πλήξη.</p> <p>4: Σοβαρό: Δεν μπορεί ή μόλις και μετά βίας εκτελεί την δοκιμασία λόγω επιβράδυνσης, διακοπών ή μειώσεων του εύρους.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><b>ΔΕ</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>ΑΡ</b></p>

3.8 ΕΥΚΙΝΗΣΙΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Έχετε τον ασθενή καθισμένο σε καρέκλα με όρθια πλάτη και βραχίονες. Ο ασθενής θα πρέπει να έχει και τα δύο πόδια άνετα στο πάτωμα. Εξετάστε κάθε κάτω άκρο ξεχωριστά. Επιδείξτε την δοκιμασία αλλά μην συνεχίζετε να την εκτελείτε κατά την διάρκεια που εξετάζεται ο ασθενής. Δώστε εντολή στον ασθενή να τοποθετήσει το πέλμα στο δάπεδο σε άνετη θέση και στη συνέχεια να το σηκώνει και να το χτυπάει στο έδαφος 10 φορές, όσο ψηλότερα και γρηγορότερα γίνεται. Βαθμολογίστε κάθε πλευρά ξεχωριστά, αξιολογώντας την ταχύτητα, το εύρος, τους διαταγμούς, τις παύσεις και την μείωση του εύρους.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1:Ελάχιστο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) ο κανονικός ρυθμός διασπάται από μία ή δύο διακοπές ή διαταγμούς της κίνησης, β) ελάχιστη βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται κοντά στο τέλος της δοκιμασίας.</p> <p>2: Ελαφρό: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) 3 με 5 διακοπές κατά την διάρκεια των κινήσεων, β) ελαφρά βραδύτητα, γ) το εύρος μειώνεται στο μέσο της δοκιμασίας.</p> <p>3: Μέτριο: Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: α) περισσότερες από 5 διακοπές κατά την διάρκεια της κίνησης ή τουλάχιστον μία μεγαλύτερη παύση (πάγωμα) στη συνεχιζόμενη κίνηση, β) μέτρια επιβράδυνση της ταχύτητας, γ) μειώσεις του εύρους μετά από την πρώτη πλήξη.</p> <p>4: Σοβαρό: Δε μπορεί η μόλις και μετά βίας εκτελεί την δοκιμασία λόγω επιβράδυνσης, διακοπών ή μειώσεων του εύρους.</p>	<div data-bbox="1177 824 1241 896" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 909 1233 936" style="text-align: center;"><b>ΔΕ</b></div> <div data-bbox="1177 987 1241 1059" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 1066 1233 1093" style="text-align: center;"><b>ΑΡ</b></div>

3.9 ΕΓΕΡΣΗ ΑΠΟ ΚΑΡΕΚΛΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Έχετε τον ασθενή καθισμένο σε μια καρέκλα με όρθια πλάτη και βραχίονες, με τα δύο πόδια στο πάτωμα και να ακουμπά η πλάτη του στην καρέκλα (εάν ο ασθενής δεν είναι πολύ κοντός). Ζητήστε από τον ασθενή να σταυρώσει τα χέρια του/της μπροστά στο στήθος και μετά να σηκωθεί. Εάν ο ασθενής δεν το επιτύχει, επαναλάβετε την προσπάθεια το μέγιστο μέχρι άλλες δυο φορές. Εάν είναι ακόμη ανεπιτυχής (η προσπάθεια) επιτρέψτε στον ασθενή να κινηθεί μπροστά στην καρέκλα και να σηκωθεί με τα χέρια διπλωμένα μπροστά στο στήθος. Επιτρέψτε μόνο μια προσπάθεια σ' αυτή τη θέση. Εάν είναι ανεπιτυχής (η προσπάθεια) επιτρέψτε στον ασθενή να δώσει μια ώθηση σπρώχνοντας με τα χέρια του/της στους βραχίονες της καρέκλας. Επιτρέψτε το μέγιστο τρεις δοκιμές ώθησης. Εάν είναι ακόμη ανεπιτυχής (οι προσπάθειες) βοηθήστε τον ασθενή να σηκωθεί. Αφού σηκωθεί ο ασθενής, παρατηρήστε την στάση για το λήμμα 3.13.</p> <p>0; Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα. Είναι ικανός/ή να σηκώνεται γρήγορα χωρίς δισταγμό.</p> <p>1:Ελάχιστο: Η έγερση είναι βραδύτερη από το φυσιολογικό, ή μπορεί να χρειασθεί πάνω από μια προσπάθεια, ή μπορεί να χρειασθεί να κινηθεί μπροστά στην καρέκλα για να σηκωθεί. Δεν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιήσει τους βραχίονες της καρέκλας.</p> <p>2: Ελαφρύ: Ωθεί τον εαυτόν του από τους βραχίονες της καρέκλας χωρίς δυσκολία.</p> <p>3: Μέτριο: Έχει ανάγκη να δώσει ώθηση, αλλά έχει την τάση να πέφτει πίσω ή πρέπει να προσπαθήσει περισσότερο από μια φορά χρησιμοποιώντας τους βραχίονες της καρέκλας, αλλά μπορεί να σηκωθεί χωρίς βοήθεια.</p> <p>4: Σοβαρό: Ανίκανος να σηκωθεί χωρίς βοήθεια</p>	<div data-bbox="1182 1032 1251 1099" style="border: 1px solid black; width: 43px; height: 30px; margin: auto;"></div>

3.10 ΒΑΔΙΣΜΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Ο έλεγχος του βαδίσματος γίνεται καλύτερα ζητώντας από τον ασθενή να βαδίζει μακριά και προς τον εξεταστή έτσι ώστε αμφότερες η δεξιά και η αριστερά πλευρά του σώματος να μπορούν εύκολα να παρατηρούνται ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να περπατήσει τουλάχιστον 10 μέτρα (30 πόδια), μετά να στρίψει και να επιστρέψει στον εξεταστή. Αυτό το λήμμα μετρά πολλαπλές συμπεριφορές: εύρος διασκελισμού, ταχύτητα διασκελισμού, ύψος ανύψωσης ποδιών, χτύπημα φτέρνας κατά την βάδιση, στροφή και αιώρηση των χεριών, αλλά όχι το πάγωμα. Αξιολογείστε επίσης για «πάγωμα στην βάδιση» (επόμενο λήμμα 3.11) ενώ ο ασθενής περπατά. Παρατηρήστε την στάση για το λήμμα 3.13.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Ανεξάρτητο βάδισμα με ελάχιστη διαταραχή βάδισης.</p> <p>2: Ελαφρό: Ανεξάρτητο βάδισμα, αλλά με σημαντική διαταραχή βάδισης.</p> <p>3: Μέτριο: Χρειάζεται βοηθητική συσκευή για ασφαλή βάδιση (μπαστούνι, περπατούρα), αλλά όχι άλλο άτομο.</p> <p>4. Σοβαρό: Δεν μπορεί να περπατήσει καθόλου ή μόνο με τη βοήθεια άλλου ατόμου.</p>	<input type="checkbox"/>
<p><b>3.11 ΠΑΓΩΜΑ ΣΤΗΝ ΒΑΔΙΣΗ</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Ενώ εξετάζετε το βάδισμα, αξιολογείστε επίσης την παρουσία οποιουδήποτε επεισοδίου παγώματος. Παρατηρείστε για δισταγμό στην έναρξη και επιτόπιο βηματισμό, ιδιαίτερα όταν γυρίζει και όταν φτάνει στο τέλος της δοκιμασίας. Όσο το επιτρέπει η ασφάλεια, οι ασθενείς <b>ΝΑ ΜΗΝ</b> χρησιμοποιούν αισθητικά τεχνάσματα κατά τη διάρκεια της εξέτασης.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πάγωμα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Παγώνει στην έναρξη, στη στροφή ή όταν περνά από πόρτα με ένα μεμονωμένο σταμάτημα κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε από αυτά τα γεγονότα, αλλά μετά συνεχίζει ομαλά ,χωρίς πάγωμα στην ευθεία βάδιση.</p> <p>2: Ελαφρό: Παγώνει στην έναρξη, στη στροφή ή όταν περνά την πόρτα με περισσότερα του ενός σταματήματα κατά την διάρκεια αυτών των δραστηριοτήτων, αλλά συνεχίζει ομαλά χωρίς πάγωμα στην ευθεία βάδιση.</p> <p>3: Μέτριο: Παγώνει μια φορά στην ευθεία βάδιση.</p> <p>4: Σοβαρό: Παγώνει πολλές φορές στην ευθεία βάδιση.</p>	<input type="checkbox"/>

3.12 ΣΤΑΤΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Η δοκιμασία εξετάζει την απάντηση σε αιφνίδια μετατόπιση του σώματος που προκαλείται από γρήγορο, δυνατό τράβηγμα στους ώμους, ενώ ο ασθενής στέκεται όρθιος με τα μάτια ανοιχτά και τα πόδια άνετα ανοιχτά και παράλληλα μεταξύ τους. Εξετάστε την οπισθώθηση. Σταθείτε πίσω από τον ασθενή και πληροφορήστε τον ασθενή για το τι πρόκειται να συμβεί. Εξηγήστε ότι του/της επιτρέπεται να κάνει ένα βήμα πίσω για να αποφύγει την πτώση. Πρέπει να υπάρχει ένας στερεός τοίχος 1 – 2 μέτρα πίσω από τον εξεταστή ούτως ώστε να είναι δυνατή η παρατήρηση του αριθμού των βημάτων που κάνει ο ασθενής προς τα πίσω. Το πρώτο τράβηγμα είναι μία επεξηγηματική επίδειξη και είναι σκόπιμα ελαφρότερο και δεν βαθμολογείται. Την δεύτερη φορά οι ώμοι έλκονται γρήγορα και δυνατά προς τον εξεταστή με αρκετή δύναμη, ώστε να μετατοπισθεί το κέντρο βάρους, έτσι ώστε ο ασθενής να <b>ΑΝΑΓΚΑΣΤΕΙ</b> να κάνει ένα βήμα πίσω. Ο εξεταστής πρέπει να είναι έτοιμος να συγκρατήσει τον ασθενή, αλλά πρέπει να στέκεται αρκετά πίσω, ώστε να υπάρχει αρκετός χώρος για τον ασθενή, για να κάνει αρκετά βήματα, ώστε να ανακάμψει ανεξάρτητα. Μην επιτρέπετε τον ασθενή να κάμψει το σώμα ανώμαλα προς τα μπροστά εκ των προτέρων, πριν από το τράβηγμα. Παρατηρήστε τον αριθμό των βημάτων προς τα πίσω ή την πτώση. Μέχρι και δύο βήματα το πολύ για ανάκαμψη θεωρείται φυσιολογικό, οπότε η παθολογική βαθμολογία αρχίζει από τα τρία βήματα. Εάν ο ασθενής αποτύχει να κατανοήσει την δοκιμασία, ο εξεταστής μπορεί να επαναλάβει την δοκιμασία έτσι, ώστε η βαθμολογία να βασίζεται στην αξιολόγηση ,που αισθάνεται ο εξεταστής ότι, αντανακλά τους περιορισμούς του ασθενούς και όχι στην παρανόηση ή στην απουσία προετοιμασίας. Παρατηρήστε την όρθια στάση για το λήμμα 3.13</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα: Ανακάμπτει με ένα ή δύο βήματα.  1:Ελάχιστο: 3 – 5 βήματα, αλλά το άτομο ανακάμπτει χωρίς βοήθεια.  2: Ελαφρό: Πάνω από 5 βήματα, αλλά το άτομο ανακάμπτει χωρίς βοήθεια.  3: Μέτριο: Στέκεται με ασφάλεια, αλλά με απουσία αντανακλαστικών στάσης, πέφτει εάν δεν συγκρατηθεί από τον εξεταστή.  4: Σοβαρό: Πάρα πολύ ασταθής, έχει την τάση να χάνει την ισορροπία αυτόματα ή μόνο με ελαφρό τράβηγμα στους ώμους.</p>	<div data-bbox="1187 1146 1254 1214" style="border: 1px solid black; width: 42px; height: 30px; margin: auto;"></div>

<b>3.13 ΣΤΑΣΗ</b>	<b>ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ</b>
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Η στάση αξιολογείται με τον ασθενή να στέκεται όρθιος αφού σηκωθεί από την καρέκλα, κατά την βάρδια, και ενώ ελέγχεται για τα αντανακλαστικά στάσης. Εάν αντιληφθείτε κακή στάση, πείτε στον ασθενή να σταθεί ευθυτενής(στητός) και δείτε εάν βελτιώνεται η στάση (δείτε επιλογή 2 παρακάτω). Βαθμολογήστε την χειρότερη στάση που βλέπετε σε αυτά τα τρία σημεία παρατήρησης. Παρατηρήστε για κάμψη και για κλίση από το ένα πλάγιο στο άλλο.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1:Ελάχιστο: Όχι αρκετά στητός αλλά η στάση θα μπορούσε να είναι φυσιολογική για ηλικιωμένο άτομο.</p> <p>2: Ελαφρό: Σαφής κάμψη, σκολίωση ή κλίση στο ένα πλάγιο, αλλά ο ασθενής μπορεί να διορθώσει την στάση σε φυσιολογική στάση όταν του ζητηθεί.</p> <p>3: Μέτριο: Καμπυλική στάση, σκολίωση ή κλίση στο ένα πλάγιο που δε μπορεί να διορθωθεί εκούσια σε μια φυσιολογική στάση από τον ασθενή.</p> <p>4: Σοβαρό: Κάμψη, σκολίωση ή κλίση με υπερβολικά ανώμαλη στάση.</p>	<input data-bbox="1182 678 1249 745" type="checkbox"/>
<p><b>3.14 ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ (ΒΡΑΔΥΚΙΝΗΣΙΑ ΣΩΜΑΤΟΣ)</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Αυτή η σφαιρική αξιολόγηση συνδυάζει όλες τις παρατηρήσεις για βραδύτητα, δισταγμό και μικρό εύρος και πτώχεια κινήσεων γενικά, συμπεριλαμβανόμενων της μείωσης των χειρονομιών και του σταυρώματος των κάτω άκρων. Η αξιολόγηση αυτή βασίζεται στην σφαιρική εντύπωση του εξεταστή αφού έχει παρατηρήσει τις αυθόρμητες χειρονομίες ενώ κάθεται ο ασθενής και την φύση της έγερσης και της βάρδιας.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Κανένα πρόβλημα.</p> <p>1: Ελάχιστο: Ελάχιστη σφαιρική βραδύτητα και πτώχεια αυθόρμητων κινήσεων.</p> <p>2: Ελαφρό: Ήπια σφαιρική βραδύτητα και πτώχεια αυθόρμητων κινήσεων.</p> <p>3: Μέτριο: Μέτρια σφαιρική βραδύτητα και πτώχεια αυθόρμητων κινήσεων.</p> <p>4: Σοβαρό: Σοβαρή σφαιρική βραδύτητα και πτώχεια αυθόρμητων κινήσεων.</p>	<input data-bbox="1182 1193 1249 1261" type="checkbox"/>

3.15 ΤΡΟΜΟΣ ΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Όλα τα είδη τρόμου, συμπεριλαμβανόμενου και του επανεμφανιζόμενου τρόμου ηρεμίας, που είναι παρόντα σ' αυτή την στάση πρέπει να συμπεριληφθούν σε αυτή την βαθμολόγηση. Βαθμολογήστε κάθε χέρι ξεχωριστά. Βαθμολογήστε το μέγιστο εύρος που βλέπετε. Δώστε ντολή στον ασθενή να τεντώσει τα άνω άκρα μπροστά από το σώμα με τις παλάμες προς τα κάτω. Ο καρπός πρέπει να είναι ευθειασμένος και τα δάχτυλα αρκετά απομακρυσμένα μεταξύ τους, ώστε να μην ακουμπούν το ένα με το άλλο. Παρατηρείστε αυτή την στάση για 10 δευτερόλεπτα.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Απουσία τρόμου.  1:Ελάχιστο: Ο τρόμος είναι παρών αλλά με εύρος λιγότερο από 1 εκ.  2: Ελαφρό: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 1 αλλά λιγότερο από 3 εκ. σε εύρος.  3: Μέτριο: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 3 αλλά λιγότερο από 10 εκ. σε εύρος.  4: Σοβαρό: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 10 εκ. σε εύρος.</p>	<div data-bbox="1182 416 1251 483" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 501 1235 524" style="text-align: center;">ΔΕ</div> <div data-bbox="1182 562 1251 629" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 647 1235 669" style="text-align: center;">ΑΡ</div>
<p><b>3.16 ΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΤΡΟΜΟΣ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ</b></p> <p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Αυτός ελέγχεται με την δοκιμασία δείκτης – μύτη. Με το άνω άκρο να ξεκινά από την θέση της πρότασης ζητήστε τον ασθενή να εκτελέσει τουλάχιστον τρεις δοκιμασίες δείκτη-μύτης, με κάθε χέρι να φτάνει όσο το δυνατόν μακρύτερα για να ακουμπήσει το δάχτυλο του εξεταστή. Η δοκιμασία δείκτης – μύτη πρέπει να εκτελείται αρκετά αργά, ώστε να μην αποκρύψει κάποιον τρόπο , που θα μπορούσε να εμφανισθεί μαζί με τις πολύ γρήγορες κινήσεις του βραχίονα. Επαναλάβετε με το άλλο χέρι, βαθμολογώντας κάθε χέρι ξεχωριστά. Ο τρόμος μπορεί να είναι παρών σε όλη την διάρκεια της κίνησης ή καθώς προσεγγίζεται καθένας από τους στόχους (μύτη ή δάχτυλο). Βαθμολογήστε το μεγαλύτερο εύρος που βλέπετε.</p> <p>0: Φυσιολογικό: Απουσία τρόμου.  1:Ελάχιστο: Ο τρόμος είναι παρών αλλά με εύρος λιγότερο από 1 εκ.  2: Ελαφρό: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 1 αλλά λιγότερο από 3 εκ. σε εύρος.  3: Μέτριο: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 3 αλλά λιγότερο από 10 εκ. σε εύρος.  4: Σοβαρό: Ο τρόμος είναι τουλάχιστον 10 εκ. σε εύρος.</p>	<div data-bbox="1182 1055 1251 1122" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 1140 1235 1162" style="text-align: center;">ΔΕ</div> <div data-bbox="1182 1200 1251 1267" style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="1198 1285 1235 1308" style="text-align: center;">ΑΡ</div>

3.17 ΕΥΡΟΣ ΤΡΟΜΟΥ ΗΡΕΜΙΑΣ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
<p><u>Οδηγίες προς τον εξεταστή:</u> Αυτό και το επόμενο λήμμα τοποθετήθηκαν σκόπιμα στο τέλος της εξέτασης για να επιτρέψουν τον εξεταστή να συλλέξει παρατηρήσεις για τον τρόπο ηρεμίας που μπορεί να εμφανισθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάρκεια της εξέτασης, συμπεριλαμβανομένων, όταν κάθεται ήρεμα, κατά την βάδιση και κατά την διάρκεια δραστηριοτήτων, όταν κάποια μέρη του σώματος κινούνται και άλλα είναι σε ηρεμία. Βαθμολογήστε το μέγιστο εύρος, που παρατηρείται οποιαδήποτε στιγμή σαν την τελική βαθμολογία. Βαθμολογήστε μόνο το εύρος και όχι την συνεχή ή την διαλείπουσα εμφάνιση του τρόμου.</p>	
<p>Στο πλαίσιο αυτής της βαθμολόγησης, ο ασθενής θα πρέπει να κάθεται ήρεμα σε μια καρέκλα με τα χέρια τοποθετημένα στους βραχίονες της καρέκλας (όχι στους μηρούς) και τα πόδια να πατούν αναπαυτικά στο πάτωμα για 10 δευτερόλεπτα χωρίς καμία άλλη οδηγία. Ο τρόμος ηρεμίας αξιολογείται ξεχωριστά για όλα τα τέσσερα άκρα και επίσης για τα χείλη/γνάθο. Βαθμολογήστε μόνο το μέγιστο εύρος που παρατηρείται οποιαδήποτε στιγμή σαν την τελική βαθμολογία.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1177 660 1248 728" type="checkbox"/>  <b>ΔΑΑ</b> </div>
<p>Βαθμολογίες των άκρων 0: Φυσιολογικό: Απουσία τρόμου.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1177 806 1248 873" type="checkbox"/>  <b>ΑΑΑ</b> </div>
<p>1:Ελάχιστο: μέγιστο εύρος &lt; 1 εκ.</p>	
<p>2: Ελαφρό: μέγιστο εύρος ≥ 1 εκ. αλλά &lt; 3 εκ.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1177 940 1248 1008" type="checkbox"/>  <b>ΔΚΑ</b> </div>
<p>3: Μέτριο: μέγιστο εύρος ≥ 3 εκ. αλλά &lt; 10 εκ.</p>	
<p>4: Σοβαρό: μέγιστο εύρος ≥ 10 εκ.</p>	
<p>Βαθμολογίες Χειλιών/Γνάθου 0: Φυσιολογικό: Απουσία τρόμου.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1177 1097 1248 1164" type="checkbox"/>  <b>ΑΚΑ</b> </div>
<p>1:Ελάχιστο: μέγιστο εύρος &lt; 1 εκ.</p>	
<p>2: Ελαφρό: μέγιστο εύρος ≥ 1 εκ. αλλά &lt; 2 εκ.</p>	
<p>3: Μέτριο: μέγιστο εύρος ≥ 2 εκ. αλλά &lt; 3 εκ.</p>	
<p>4: Σοβαρό: μέγιστο εύρος ≥ 3 εκ.</p>	
	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1177 1276 1248 1344" type="checkbox"/>  <b>Χείλη / Γνάθος</b> </div>





Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke – Αναθεωρημένη έκδοση (ACE-R) και Σύντομη  
Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (MMSE) – ελληνική έκδοση

**Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke – ACE-R**  
**Τελική Αναθεωρημένη Έκδοση C (2005)**

<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:</b> <b>ΚΩΔΙΚΟΣ:</b>		<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:</b> ...../...../..... <b>ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ:</b> ..... <b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:</b> ..... <b>ΕΞΕΤΑΣΤΗΣ/ΤΡΙΑ:</b> ..... <b>ΠΡΟΤΙΜΗΣΗ ΧΕΡΙΟΥ:</b> .....					
<b>ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ</b>							
Ρωτήστε:	Την Ημέρα	Την Ημερομηνία	Τον Μήνα	Το Έτος	Την Εποχή	[Βαθμ/γία 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>ΠΡΟΣΟΧΗ &amp; ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ</b>
Ρωτήστε:	Το Κτίριο	Τον Όροφο	Την Πόλη	Το Νομό	Τη Χώρα	[Βαθμ/γία 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗ</b>							
<p>➤ Πείτε: «Θα σας πω τρεις λέξεις και θα ήθελα να τις επαναλάβετε μετά από εμένα: <b>λεμόνι, κλειδί, μπάλα</b>. Μετά την επανάληψη των λέξεων από τον εξεταζόμενο πείτε: «Προσπαθήστε να θυμάστε τις λέξεις αυτές, διότι πρόκειται να σας ξαναζητήσω να μου τις πείτε αργότερα». Βαθμολογήστε μόνο την πρώτη προσπάθεια (Επαναλάβετε τις λέξεις έως και τρεις φορές). Αριθμός προσπαθειών .....</p>					[Βαθμ/γία 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>ΠΡΟΣΟΧΗ &amp; ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ</b>	
<b>ΠΡΟΣΟΧΗ &amp; ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ</b>							
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η: «μπορείτε να μου αφαιρέσετε τον αριθμό 7 από το <b>100</b>». Στη συνέχεια ζητήστε του/της να αφαιρέσει ακόμα 7, επαναλαμβάνοντας την ίδια διαδικασία αφαίρεσης συνολικά πέντε φορές. Σε περίπτωση που ο/η εξεταζόμενος/η κάνει κάποιο λάθος, συνεχίστε ελέγχοντας την επόμενη απάντηση (π.χ. 93, 84, 77, 70, 63 – βαθμολογείστε 4). Σταματήστε μετά από πέντε διαδοχικές αφαιρέσεις (93, 86, 79, 72, 65).</p> <p>.....</p> <p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η: «μπορείτε να μου πείτε πώς γράφεται η λέξη <b>ΠΕΤΡΑ</b>». Στη συνέχεια ζητήστε του/της να σας πει τα γράμματα σε αντίστροφη σειρά:</p> <p>.....</p>					[Βαθμ/γία 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(Για το έργο υψηλότερης επίδοσης)</small>	<b>ΠΡΟΣΟΧΗ &amp; ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ</b>	
<b>ΜΝΗΜΗ - Ανάκληση</b>							
<p>➤ Ρωτήστε: «Ποιες ήταν οι τρεις λέξεις, που σας ζήτησα να μου επαναλάβετε και να θυμάστε;»</p> <p>.....</p>					[Βαθμ/γία 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Μ Ν Η Μ Η</b>	

ΜΝΗΜΗ – Εμπροσθόδρομη Μνήμη																					
<p>➤ Πείτε: «Θα σας δώσω ένα όνομα και μία διεύθυνση, τα οποία θα ήθελα να επαναλάβετε μετά από εμένα. Την διαδικασία αυτή θα την επαναλάβουμε τρεις φορές, ώστε να έχετε την ευκαιρία να τα μάθετε. Θα σας τα ξαναζητήσω αργότερα»</p>			[Βαθμ/για 0-7] <input type="text"/>																		
<p>Βαθμολογήστε μόνο την 3<sup>η</sup> προσπάθεια</p>																					
	1 <sup>η</sup> Προσπάθεια	2 <sup>η</sup> Προσπάθεια	3 <sup>η</sup> προσπάθεια																		
Ιωάννης Σαββίδης	.....	.....	.....																		
Αγίας Σοφίας 24	.....	.....	.....																		
Καλλιθέα Αλεξανδρούπολης	.....	.....	.....																		
<p><b>Μ</b> <b>Ν</b> <b>Η</b> <b>Μ</b> <b>Η</b></p>																					
ΜΝΗΜΗ – Οπισθόδρομη Μνήμη																					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το όνομα του πρωθυπουργού της Ελλάδας.....</li> <li>• Το όνομα της γυναίκας πολιτικού που τέλεσε υπουργός πολιτισμού και αγωνίστηκε για την επιστροφή των μαρμάρων του Παρθενώνα από το Βρετανικό Μουσείο .....</li> <li>• Το όνομα του Προέδρου της Δημοκρατίας.....</li> <li>• Το όνομα του Προέδρου της Αμερικής που δολοφονήθηκε τη δεκαετία του 1960.....</li> </ul>			[Βαθμ/για 0-4] <input type="text"/>																		
<p><b>Η</b> <b>Μ</b> <b>Η</b></p>																					
ΛΕΚΤΙΚΗ ΡΟΗ – Γράμμα Π και Ζώα																					
<p>➤ <b>Γράμματα</b></p> <p>Πείτε: «Θα σας πω ένα γράμμα και θα ήθελα να μου πείτε όσο το δυνατόν περισσότερες και διαφορετικές λέξεις που να αρχίζουν με αυτό το γράμμα, που να μην είναι ονόματα ανθρώπων, πόλεων, η τοποθεσιών. Είστε έτοιμος/η; Έχετε ένα λεπτό και το γράμμα είναι το Π».</p>			[Βαθμ/για 0-7] <input type="text"/>																		
			<table border="1"> <tr><td>&gt;17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td>&lt;2</td><td>0</td></tr> <tr><td>Σύνολο:</td><td>Σωστά</td></tr> </table>	>17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	<2	0	Σύνολο:	Σωστά
>17	7																				
14-17	6																				
11-13	5																				
8-10	4																				
6-7	3																				
4-5	2																				
2-3	1																				
<2	0																				
Σύνολο:	Σωστά																				
<p>➤ <b>Ζώα</b></p> <p>Πείτε: «Τώρα θα ήθελα να μου πείτε όσο το δυνατόν περισσότερα ζώα μπορείτε, που αρχίζουν με οποιοδήποτε γράμμα».</p>				[Βαθμ/για 0-7] <input type="text"/>																	
			<table border="1"> <tr><td>&gt;21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td>&lt;5</td><td>0</td></tr> <tr><td>Σύνολο:</td><td>Σωστά</td></tr> </table>	>21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	<5	0	Σύνολο:	Σωστά
>21	7																				
17-21	6																				
14-16	5																				
11-13	4																				
9-10	3																				
7-8	2																				
5-6	1																				
<5	0																				
Σύνολο:	Σωστά																				
<p><b>Ε</b> <b>Υ</b> <b>Χ</b> <b>Ε</b> <b>Ρ</b> <b>Ε</b> <b>Ι</b> <b>Α</b></p>																					

ΓΛΩΣΣΑ - Κατανόηση	
<p>➤ Δείξτε στον/στην εξεταζόμενο/η την παρακάτω γραπτή οδηγία:</p>	[Βαθμ/γία 0-1] <input type="text"/> <input type="checkbox"/>
<h2>ΚΛΕΙΣΤΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΑΣ</h2>	
<p>➤ Τριπλή εντολή. Δώστε προφορικά στον/στην εξεταζόμενο/η τις ακόλουθες οδηγίες: «Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι. Διπλώστε το χαρτί στη μέση. Τοποθετήστε το χαρτί στο πάτωμα».</p>	[Βαθμ/γία 0-3] <input type="text"/> <input type="checkbox"/>
ΓΛΩΣΣΑ - Γραφή	
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να σκεφτεί μια πρόταση και να την γράψει στο κενό που ακολουθεί.            Βαθμολογήστε με 1 αν η πρόταση περιέχει υποκείμενο και ρήμα (βλ. οδηγίες για παραδείγματα).</p>	[Βαθμ/γία 0-1] <input type="text"/> <input type="checkbox"/>
ΓΛΩΣΣΑ - Επανάληψη	
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να επαναλάβει τις λέξεις : «<b>αιποπόταμος</b>», «<b>εκκεντρικότητα</b>», «<b>αμφιβληστροειδής</b>», «<b>στατιστικολόγος</b>».</p> <p>Βαθμολογήστε με 2 αν επαναλάβει όλες τις λέξεις σωστά, με 1 αν επαναλάβει τις τρεις λέξεις και με 0 αν επαναλάβει 2 ή λιγότερες λέξεις σωστά.</p>	[Βαθμ/γία 0-2] <input type="text"/>
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να επαναλάβει: «<b>Ως εδώ και μην παρέκει</b>»</p>	[Βαθμ/γία 0-1] <input type="text"/>
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να επαναλάβει: «<b>Παιδί, κλειδί, κλαδί</b>»</p>	[Βαθμ/γία 0-1] <input type="text"/> <input type="checkbox"/>

J

V

U

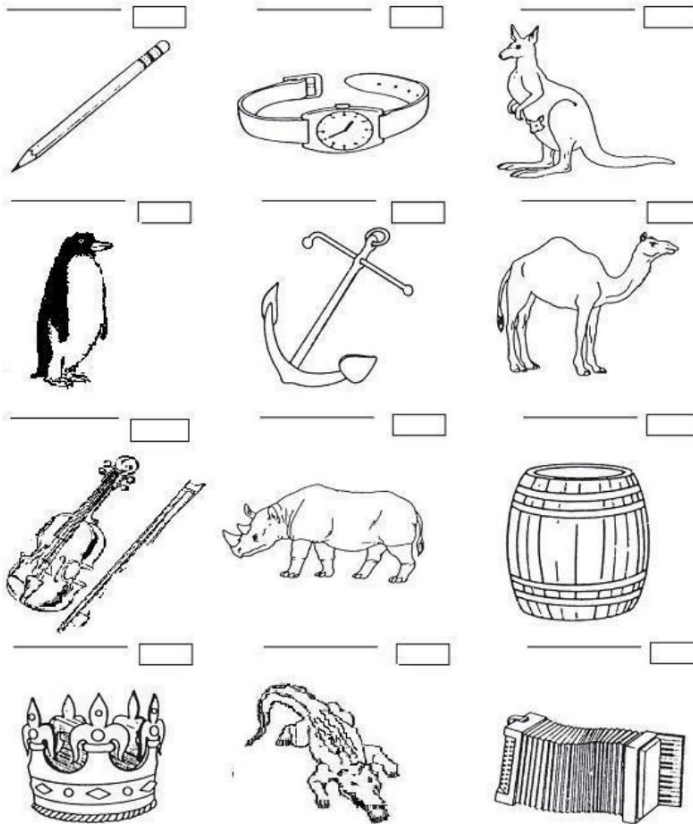
Σ

Σ

A

**ΓΛΩΣΣΑ - Κατονομασία**

Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να κατονομάσει τις ακόλουθες εικόνες:



[Βαθμ/γία 0-2]

μολύβι +ρολόι

Γ  
Λ  
Ω  
Σ  
Σ  
Α

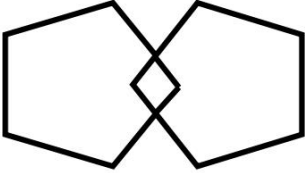
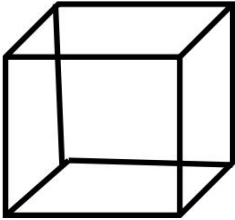
[Βαθμ/γία 0-10]

**ΓΛΩΣΣΑ - Κατανόηση**

➤ Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω εικόνες ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η:

- Να δείξει αυτό το οποίο σχετίζεται με την μοναρχία .....
- Να δείξει αυτό το οποίο είναι ερπετό .....
- Να δείξει αυτό το οποίο το βρίσκουμε στην Ανταρκτική .....
- Να δείξει αυτό το οποίο έχει σχέση με το ναυτικό .....

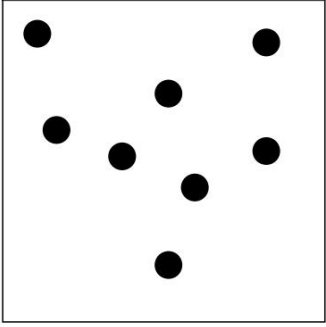
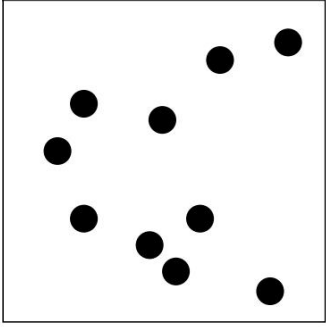
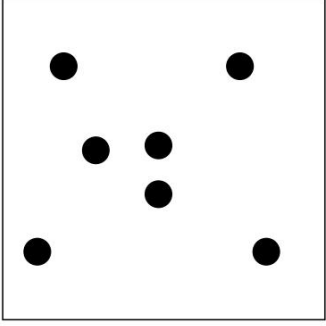
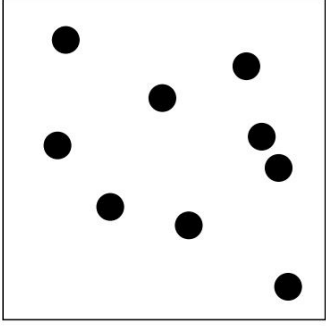
[Βαθμ/γία 0-4]

ΓΛΩΣΣΑ - Ανάγνωση			
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να διαβάσει τις παρακάτω λέξεις: (Βαθμολογήστε με 1 μόνο αν τις διαβάσει όλες σωστά)</p> <p style="text-align: center;"> <b>κόγχη</b>  <b>ευρύς</b>  <b>σπάγκος</b>  <b>θεριό</b>  <b>πλάσμα</b> </p>	[Βαθμ/γία 0-1]	<input type="text"/>	Γ Λ Ω Σ Σ Α
<b>ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ</b>			
<p>➤ Επικαλυπτόμενα πεντάγωνα: Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να αντιγράψει το ακόλουθο διάγραμμα:</p>	[Βαθμ/γία 0-1]	<input type="text"/>	Ο Π Τ Ι Κ Ο Χ Ω Ρ Ι Κ Α
			
<p>➤ Κύβος: Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να αντιγράψει το ακόλουθο σχέδιο (για βαθμολόγηση βλ. οδηγίες)</p>	[Βαθμ/γία 0-2]	<input type="text"/>	
			

**ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ**

- Ρολόι: Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να ζωγραφίσει την πρόσοψη ενός ρολογιού, με τους αριθμούς και τους δείκτες σε θέση τέτοια που να δείχνουν πέντε και δέκα. [Βαθμ/γία 0-5]
- (για βαθμολόγηση βλ. οδηγίες: κύκλος = 1, αριθμοί = 2, δείκτες = 2 αν είναι και οι δύο σωστοί)

Ο  
Π  
Τ  
Ι  
Κ  
Ο  
Χ  
Ω  
Ρ  
Ι  
Κ  
Α

ΑΝΤΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ		
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να μετρήσει τις τελείες, χωρίς να τις δείξει με το χέρι του/της.</p>	<p>[Βαθμ/για 0-4]</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<p>Ο</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 10px;"> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 150px; position: relative;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 150px; position: relative;">  </div> </div>		<p>Π</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 10px;"> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 150px; position: relative;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 150px; position: relative;">  </div> </div>		<p>Τ</p>
		<p>Ι</p>
		<p>Κ</p>
		<p>Ο</p>
		<p>Χ</p>
		<p>Ω</p>
		<p>Ρ</p>
		<p>Ι</p>
		<p>Κ</p>
		<p>Α</p>



ΑΝΤΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ		
<p>➤ Ζητήστε από τον/την εξεταζόμενο/η να αναγνωρίσει τα παρακάτω γράμματα:</p>		[Βαθμ/γία 0-4]
		Ο Π Τ Ι Κ Ο Χ Ω Ρ Ι Κ Α
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
ΑΝΑΚΛΗΣΗ		
<p>➤ Ρωτήστε: «Τώρα θα ήθελα να μου πείτε τι θυμάστε από το όνομα και από την διεύθυνση τα οποία επαναλάβαμε στην αρχή».</p>		
Ιωάννης Σαββίδης Αγίας Σοφίας 24 Καλλιθέα Αλεξανδρούπολης	..... ..... ..... .....	[Βαθμ/γία 0-7]
		<input type="text"/>
		Μ Ν Η Μ Η

**ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ**

- Η αναγνώριση δίνεται αν ο/η εξεταζόμενος αποτύχει στην ανάκληση ενός ή περισσότερων στοιχείων της διεύθυνσης. Σε περίπτωση που έχουν ανακληθεί όλα τα στοιχεία, προπεράστε τη δοκιμασία και βαθμολογήστε με 5. Αν έχει γίνει ανάκληση μέρους της διεύθυνσης, συμπληρώστε τα αντίστοιχα σκιασμένα τετραγωνίδια που βρίσκονται στα δεξιά. Ελέγξτε τα στοιχεία εκείνα που δεν ανακλήθηκαν λέγοντας «θα σας βοηθήσω εγώ λίγο: το όνομα ήταν Χ, Ψ ή Ω» κτλ. Κάθε στοιχείο που θα ανακληθεί παίρνει 1 μονάδα, η οποία προστίθεται στη βαθμολογία από την ανάκληση.

[Βαθμ/γία 0-5]

Μ  
Ν  
Η  
Μ  
Η

Ιωάννης Πέτρου	Ιωάννης Σαββίδης	Ιωσήφ Σαββίδης	Ανακλήθηκε	
42	28	24	Ανακλήθηκε	
Αγίας Σοφίας	Βασιλίσσης Σοφίας	Αγίας Φωτεινής	Ανακλήθηκε	
Καμίνια	Νεάπολη	Καλλιθέα	Ανακλήθηκε	
Ελευθερούπολης	Αλεξανδρούπολης	Χρυσούπολης	Ανακλήθηκε	
<b>Γενική Βαθμολογία</b>				
			MMSE	/30
			ACE-R	/100
<b>Επιμέρους Βαθμολογίες</b>				
			Προσοχή και Προσανατολισμός	/18
			Μνήμη	/26
			Ευφράδεια	/14
			Γλώσσα	/26
			Οπτικοχωρική Αντίληψη	/16

Β  
Α  
Θ  
Μ  
Ο  
Λ  
Ο  
Γ  
ΙΑ

Οι τιμές του κανονιστικού (Αγγλικού) δείγματος βασίστηκε σε 63 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου και 142 ασθενείς με άνοια ηλικίας 46-86 ετών.

Μια βαθμολογία διαχωρισμού <88 δίνει ευαισθησία 94% και ειδικότητα 89% για άνοια.

Μια βαθμολογία διαχωρισμού <82 δίνει 84% ευαισθησία και 100% ειδικότητα για άνοια.

**κόγχη**

**ευρύς**

**σπάγκος**

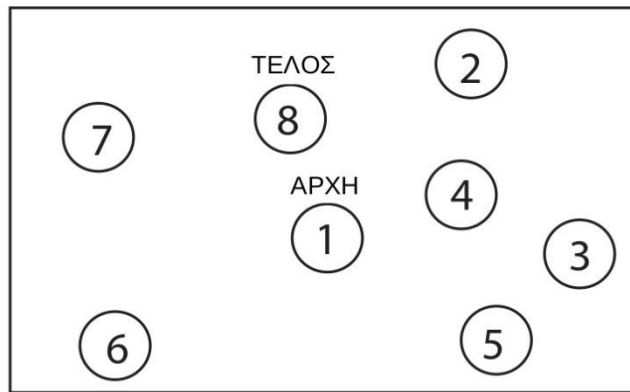
**θεριό**

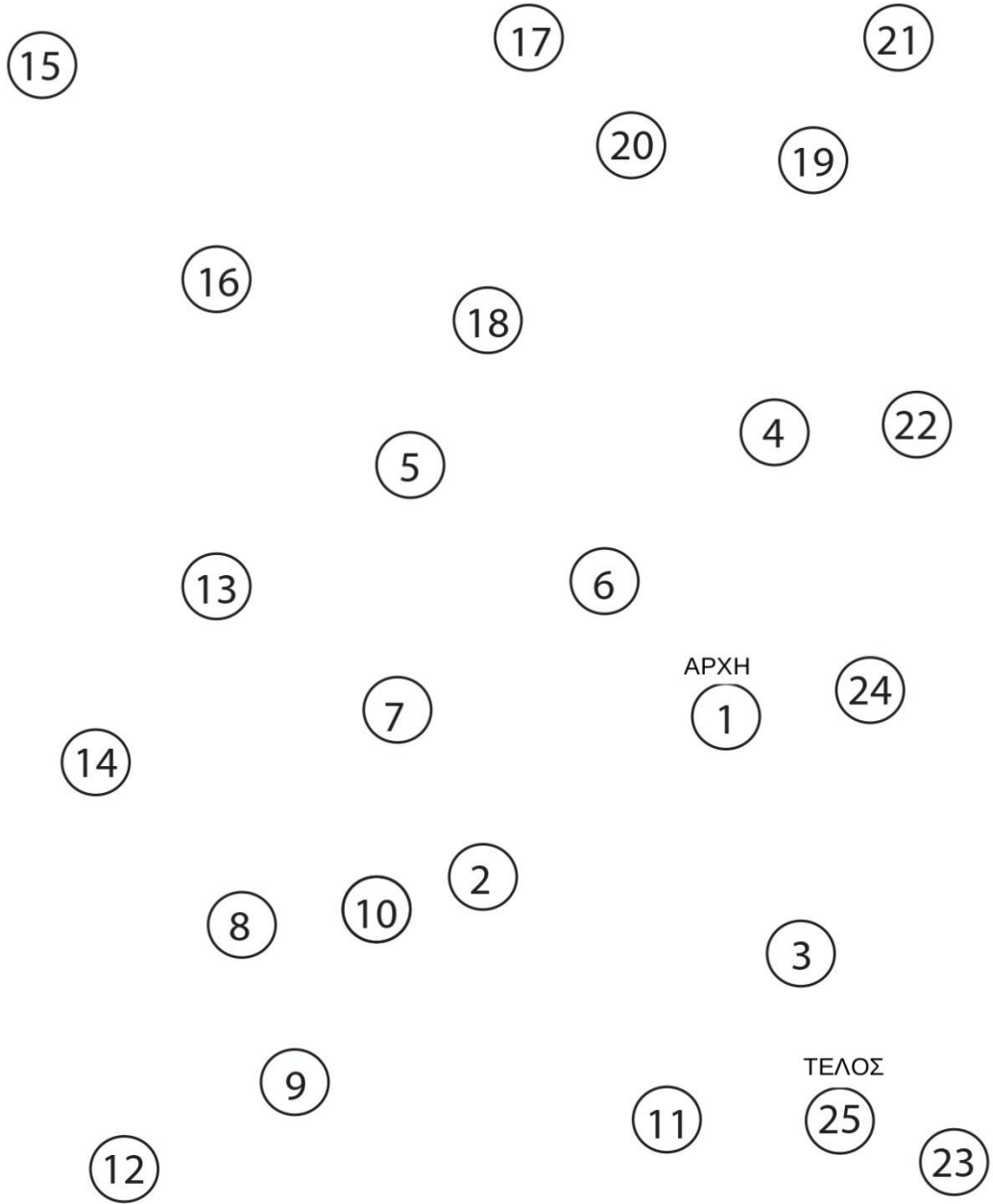
**πλάσμα**

### Trail Making Test

ΜΕΡΟΣ Α

#### ΔΕΙΓΜΑ

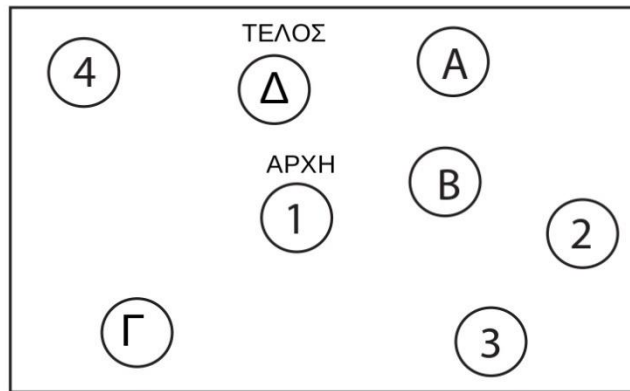




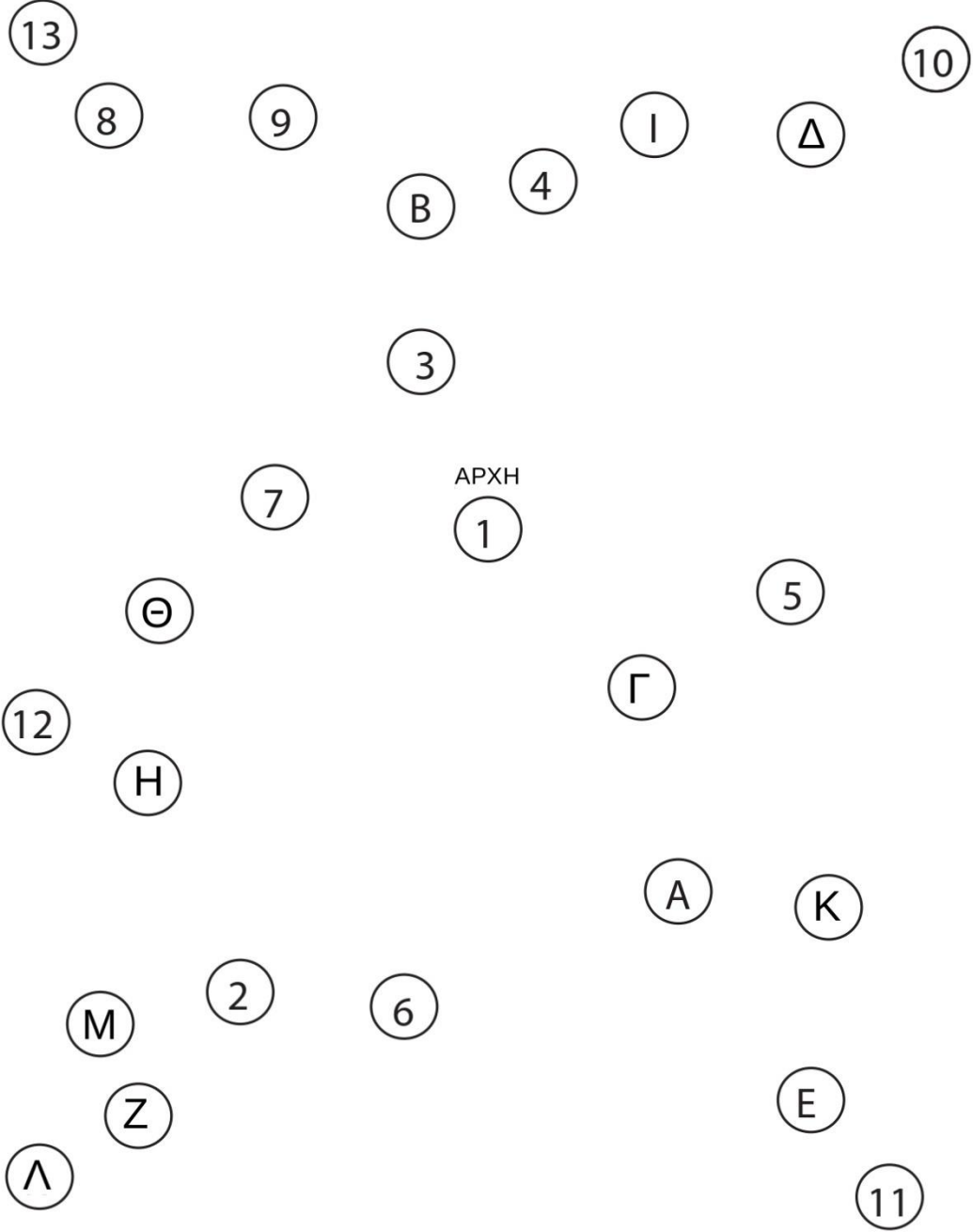
# Trail Making Test

ΜΕΡΟΣ Β

## ΔΕΙΓΜΑ



ΤΕΛΟΣ



## Συστοιχία Μετωπιαίας Εκτίμησης (FAB)

### **Frontal Assessment Battery**

#### **Purpose**

The FAB is a brief tool that can be used at the bedside or in a clinic setting to assist in discriminating between dementias with a frontal dysexecutive phenotype and Dementia of Alzheimer's Type (DAT). The FAB has validity in distinguishing Fronto-temporal type dementia from DAT in mildly demented patients (MMSE > 24). Total score is from a maximum of 18, higher scores indicating better performance.

#### **1. Similarities (conceptualization)**

"In what way are they alike?"

- A banana and an orange

(In the event of total failure: "they are not alike" or partial failure: "both have peel," help the patient by saying: "both a banana and an orange are fruit"; but credit 0 for the item; do not help the patient for the two following items)

- A table and a chair
- A tulip, a rose and a daisy

**Score** (only category responses [fruits, furniture, flowers] are considered correct)

Three correct: 3      Two correct: 2      One correct: 1      None correct: 0

#### **2. Lexical fluency (mental flexibility)**

"Say as many words as you can beginning with the letter 'S,' any words except surnames or proper nouns."

If the patient gives no response during the first 5 seconds, say: "for instance, snake." If the patient pauses 10 seconds, stimulate him by saying: "any word beginning with the letter 'S.'" The time allowed is 60 seconds.

**Score** (word repetitions or variations [shoe, shoemaker], surnames, or proper nouns are not counted as correct responses)

> 9 words: 3      6-9 words: 2      3-5 words: 1      < 3 words: 0

#### **3. Motor series "Luria" test (programming)**

"Look carefully at what I'm doing."

The examiner, seated in front of the patient, performs alone three times with his left hand the series of "fist-edge-palm."

"Now, with your right hand do the same series, first with me, then alone."

The examiner performs the series three times with the patient, then says to him/her:

"Now, do it on your own."

#### **Score**

Patient performs six correct consecutive series alone: 3

Patient performs at least three correct consecutive series alone: 2

Patient fails alone, but performs three correct consecutive series with the examiner: 1

Patient cannot perform three correct consecutive series even with the examiner: 0

#### **4. Conflicting instructions (sensitivity to interference)**

"Tap twice when I tap once."

To ensure that the patient has understood the instruction, a series of 3 trials is run: 1-1-1.



"Tap once when I tap twice."

To ensure that the patient has understood the instruction, a series of 3 trials is run: 2-2-2.

The examiner then performs the following series: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

**Score**                      No errors: 3                      1 -2 errors: 2                      > 2 errors: 1  
    Patient taps like the examiner at least four consecutive times: 0

#### **5. Go-No Go (inhibitory control)**

"Tap once when I tap once."

To ensure that the patient has understood the instruction, a series of 3 trials is run: 1-1-1.

"Do not tap when I tap twice."

To ensure that the patient has understood the instruction, a series of 3 trials is run: 2-2-2.

The examiner then performs the following series: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

**Score**                      No errors: 3                      1 -2 errors: 2                      > 2 errors: 1  
    Patient taps like the examiner at least four consecutive times: 0

#### **6. Prehension behaviour (environmental autonomy)**

"Do not take my hands."

The examiner is seated in front of the patient. Place the patient's hands palm up on his knees. Without saying anything or looking at the patient, the examiner brings his own hands close to the patient's hands and touches the palms of both the patient's hands, to see if he will spontaneously take them. If the patient takes the examiner's hands, try again after asking the patient: "Now, do not take my hands."

**Score**  
    Patient does not take the examiner's hands: 3  
    Patient hesitates and asks what he/she has to do: 2  
    Patient takes the hands without hesitation: 1  
    Patient takes the examiner's hand even after he/she has been told not to do so: 0

#### **Interpreting results**

A cut off score of 12 on the FAB has a sensitivity of 77% and specificity of 87% in differentiating between frontal dysexecutive type dementias and DAT

#### **References**

Dubois, B. ; Litvan, I.; The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 55(11): 1621-1626, 2000.

Slachevsky, A; Dubois, B. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 61(7): 1104-1107, 2004.

## Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης (GDS) – Σύντομη έκδοση

**Geriatric Depression Scale: Short Form**

Choose the best answer for how you have felt over the past week:

1. Are you basically satisfied with your life? YES / **NO**
2. Have you dropped many of your activities and interests? **YES** / NO
3. Do you feel that your life is empty? **YES** / NO
4. Do you often get bored? **YES** / NO
5. Are you in good spirits most of the time? YES / **NO**
6. Are you afraid that something bad is going to happen to you? **YES** / NO
7. Do you feel happy most of the time? YES / **NO**
8. Do you often feel helpless? **YES** / NO
9. Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things? **YES** / NO
10. Do you feel you have more problems with memory than most? **YES** / NO
11. Do you think it is wonderful to be alive now? YES / **NO**
12. Do you feel pretty worthless the way you are now? **YES** / NO
13. Do you feel full of energy? YES / **NO**
14. Do you feel that your situation is hopeless? **YES** / NO
15. Do you think that most people are better off than you are? **YES** / NO

Answers in **bold** indicate depression. Score 1 point for each bolded answer.

A score > 5 points is suggestive of depression.

A score ≥ 10 points is almost always indicative of depression.

A score > 5 points should warrant a follow-up comprehensive assessment.

## Νευροψυχολογικό ερωτηματολόγιο (NPI)

Please answer the following questions based on changes that have occurred since the patient first began to experience memory problems.

**Circle "Yes" only if the symptom(s) has been present in the last month. Otherwise, circle "No". For each item marked "Yes":**

**a) Rate the SEVERITY of the symptom (how it affects the patient):**

- 1 = **Mild** (noticeable, but not a significant change)
- 2 = **Moderate** (significant, but not a dramatic change)
- 3 = **Severe** (very marked or prominent, a dramatic change)

**b) Rate the DISTRESS you experience due to that symptom (how it affects you):**

- 0 = **Not distressing at all**
- 1 = **Minimal** (slightly distressing, not a problem to cope with)
- 2 = **Mild** (not very distressing, generally easy to cope with)
- 3 = **Moderate** (fairly distressing, not always easy to cope with)
- 4 = **Severe** (very distressing, difficult to cope with)
- 5 = **Extreme or Very Severe** (extremely distressing, unable to cope with)

Please answer each question carefully. Ask for assistance if you have any questions.

**Delusions** Does the patient have false beliefs, such as thinking that others are stealing from him/her or planning to harm him/her in some way?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Hallucinations** Does the patient have hallucinations such as false visions or voices? Does he or she seem to hear or see things that are not present?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Agitation/Aggression** Is the patient resistive to help from others at times, or hard to handle?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Depression/Dysphoria** Does the patient seem sad or say that he /she is depressed?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Anxiety** Does the patient become upset when separated from you?  
Does he/she have any other signs of nervousness such as shortness of breath, sighing, being unable to relax, or feeling excessively tense?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Elation/Euphoria** Does the patient appear to feel too good or act excessively happy?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Apathy/Indifference** Does the patient seem less interested in his/her usual activities or in the activities and plans of others?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Disinhibition** Does the patient seem to act impulsively, for example, talking to strangers as if he/she knows them, or saying things that may hurt people's feelings?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Irritability/Lability** Is the patient impatient and cranky? Does he/she have difficulty coping with delays or waiting for planned activities?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Motor Disturbance** Does the patient engage in repetitive activities such as pacing around the house, handling buttons, wrapping string, or doing other things repeatedly?

Yes No SEVERITY: 1 2 3 DISTRESS: 0 1 2 3 4 5

**Nighttime Behaviors** Does the patient awaken you during the night, rise too early  
in the morning, or take excessive naps during the day?

**Yes**   **No**            **SEVERITY:** 1 2 3            **DISTRESS:** 0 1 2 3 4 5

**Appetite/Eating** Has the patient lost or gained weight, or had a change in the  
type of food he/she likes?

**Yes**   **No**            **SEVERITY:** 1 2 3            **DISTRESS:** 0 1 2 3 4 5

**NPI-Q SUMMARY**

	<b>No</b>	<b>Severity</b>	<b>Caregiver Distress</b>
<b>Delusions</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Hallucinations</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Agitation/Aggression</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Dysphoria/Depression</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Anxiety</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Euphoria/Elation</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Apathy/Indifference</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Disinhibition</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Irritability/Lability</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Aberrant Motor</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Nighttime Behavior</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>Appetite/Eating</b>	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
<b>TOTAL</b>			









