



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΣΤΕΦΑΝΗΣ**

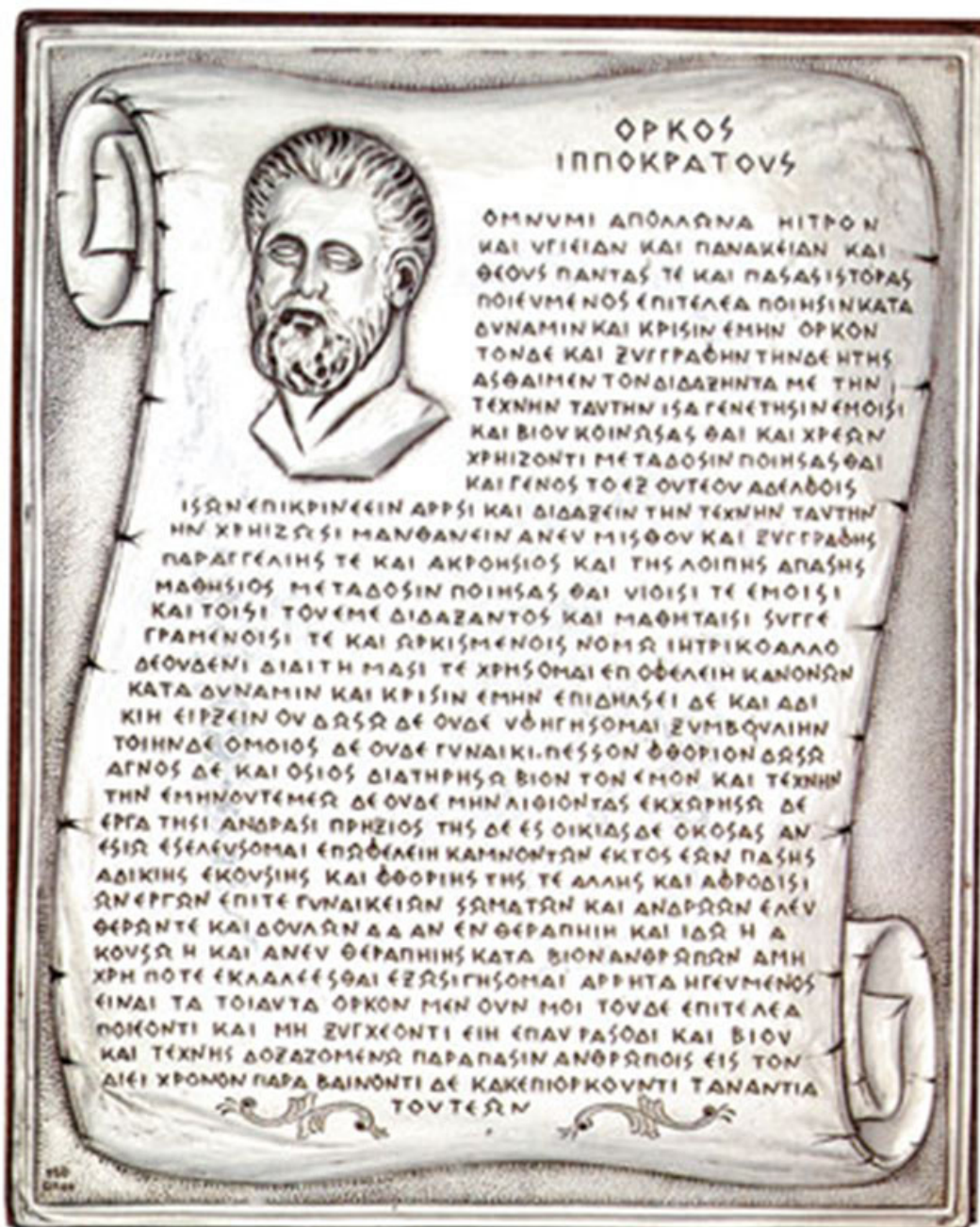
**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ *A- ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΗΣ* ΣΤΟ  
ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ  
PARKINSON, ΑΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PARKINSON ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ ΜΕ  
ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Μ. ΜΠΟΥΓΕΑ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019**



Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής, από το Τμήμα Ιατρικής, της Σχολής Θετικών Επιστημών (ΣΘΕ), του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα. (Ν. 5343/1932 άρθρο 202)

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ: 10/04/2013**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 06/06/2013**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 31/07/2013**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 23/10/2019**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 22/11/2019**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                        |  |
|------------------------|--|
| Καπάκη Ελισσάβητ       | Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)          |
| Βεκρέλλης Κωνσταντίνος | Ερευνητής Α, Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Αθηνών |
| Στεφανής Λεωνίδα       | Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ                         |

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Καπάκη Ελισσάβητ        | Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)          |
| Βεκρέλλης Κωνσταντίνος  | Ερευνητής Α, Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Αθηνών |
| Στεφανής Λεωνίδα        | Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ                         |
| Εμμανουηλίδου Ευαγγελία | Επικ. Καθηγήτρια Χημείας ΕΚΠΑ                      |
| Καραρίζου Ευαγγελία     | Αναπλ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ                 |
| Παρασκευάς Γεώργιος     | Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ                  |
| Πόταγας Κωνσταντίνος    | Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ                  |

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ** Σφηκιάκης Πέτρος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Γνωστικών και Κινητικών Διαταραχών και τη Μονάδα Νευροχημείας της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή με επιβλέπουσα την καθηγήτρια Καπακη Ελισάβετ, τον καθηγητή κ. Στεφανή Λεωνίδα και τον κ. Βεκρέλλη Κωνσταντίνο για την επιστημονική καθοδήγηση και ηθική υποστηρικτική τους καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής αυτής. Θερμες ευχαριστίες στην κ. Εμμανουηλίδου Ευαγγελία της οποίας η συμβολή υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση της διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την τεχνολόγο του εργαστηρίου κ. Όλγα Πετροπούλου για την βοήθειά της στην μέτρηση των δειγμάτων της διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς επιτροπής κ. Γεώργιο Παρασκευά, κ. Ευαγγελία Καραρίζου, κ. Κωνσταντίνο Πόταγα και κ. Ευαγγελία Εμμανουηλίδου για τα επικριτικά σχολία τους.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στους καθηγητές μου Θόδωρο και Μαίρη Παπαπετροπούλου και τον ιατροπαθολόγο κ. Αναστάσιο Σπαντιδέα για τις πολύτιμες συμβουλές τους στις εύκολες και δύσκολες αυτής της πορείας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δασκαλό μου κ. Κωνσταντίνο Καλαφάτη που με έμαθε να γράφω και ανέλαβε την φιλολογική επιμέλεια της διατριβής.

Πάνω απ' όλα, είμαι ευγνώμων στους γονείς μου, για την για την πνευματική, ηθική και υλική συμπαράστασή τους στον δύσκολο αγώνα μου. Αφιερώνω αυτή την διατριβή, στην μητέρα, στον αείμνηστο πατέρα, στους συμμετέχοντες του δείγματος και τους δασκάλους μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |    |
|---|----|
| <b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b>   | 7  |
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>   | 10 |
| <b>SUMMARY</b>  | 13 |
| <b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>  | 15 |
| <b>1.ΝΟΣΟΣ PARKINSON</b>  | 16 |
| 1.1Ιστορική αναδρομή  | 16 |
| 1.2Επιδημιολογικά στοιχεία  | 17 |
| 1.3Παθολογοανατομία   | 19 |
| 1.4Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά                             | 23 |
| 1.5Μη κινητικά συμπτώματα   | 25 |
| 1.6Εργαστηριακή διερεύνηση  | 30 |
| <b>2.ΑΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PARKINSON</b>                                    | 32 |
| 2.1Επιδημιολογικά στοιχεία  | 32 |
| 2.2 Παθολογική ανατομία   | 32 |
| 2.3Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά                             | 33 |
| 2.4Εργαστηριακή διερεύνηση  | 34 |
| <b>3.ΑΝΟΙΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY</b>  | 36 |
| 3.1Επιδημιολογικά στοιχεία  | 37 |
| 3.2 Παθολογική ανατομία   | 37 |
| 3.3Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά                             | 38 |
| 3.4 Εργαστηριακή διερεύνηση   | 39 |
| <b>4. ΑΛΦΑ- ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΗ (<math>\alpha</math>- Syn)</b>                | 41 |
| 4.1Δομή και λειτουργία  | 41 |
| 4.2Ρόλος της $\alpha$ -Syn στην παθοφυσιολογία των συνουκλεινοπαθειών | 43 |
| 4.3Η $\alpha$ -Syn ως βιοδείκτης                                      | 45 |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.4 Αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών της α-Syn στο ENY και το αίμα των ασθενών | 47        |
| 4.5 Ο ρόλος του Αβ <sub>42</sub> αμυλοειδούς                                     | 48        |
| 4.6 Ο ρόλος της ολικής T και T <sub>p-181</sub> πρωτεΐνης                        | 49        |
| 4.7 Περιορισμοί των μελετών των βιοδεικτών στο ENY και το αίμα των ασθενών       | 50        |
| <b>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>  | 54        |
| <b>1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>   | 55        |
| <b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>  | 56        |
| 2.1 Ασθενείς   | 56        |
| 2.2 Ομάδα ελέγχου  | 56        |
| 2.3 Εργαλεία αξιολόγησης των ασθενών   | 57        |
| 2.4 Στατιστική ανάλυση   | 65        |
| <b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>   | 66        |
| <b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>  | 110 - 115 |
| <b>6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>   | 116       |
| <b>III. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>  | 140       |
| <b>IV. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>   | 171       |

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

**Aβ<sub>42</sub>:** (β-amyloid 42) β- αμυλοειδές 42 Aβ<sub>42</sub>

**AD:** (Alzheimer disease) νόσος Alzheimer

**A-Syn:** (alpha-synuclein) α-συνουκλεΐνη

**ANS:** (Autonomic nervous system) Αυτόνομο νευρικό σύστημα

**CDR:** (Clinical Dementia Rating) Κλίμακα σταδιοποίησης της άνοιας

**CMA:** (Chaperone-mediated autophagy) Αυτοφαγία Διαμεσολαβούμενη από Σαπερόνες

**CO:** (coeruleus–subcoeruleus complex)

**CSF:** (Cerebrospinalfluid) Εγκεφαλονωτιαίου γρόENY

**CSPa:** (Cystein-stringprotein) πρωτεΐνη κυστεΐνη-σεσχήμα κορδόνι

**DaTSCAN:** (dopamine transporter (DAT) single photon emission computerized tomography (SPECT) imaging technique with <sup>123</sup>I-ioflupane) SPECT σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων με <sup>123</sup>I-ioflupane

**DLB:** (Dementia with Lewy bodies) Άνοια με Σωματίδια Lewy

**DM:** (dorsalmotornucleus) ραχιαίος κινητικός πυρήνας

**ELISA:** (Enzyme-linked-immunoabsorbant-assay) ενζυμικός ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός

**FAB:** (Frontal Assessment Battery) συστοιχία εκτίμησης των μετωπιαίων λειτουργιών

**FC:** (first order sensory association areas, premotor areas, as well as primary sensory and motor fields) προκινητικές περιοχές, πρωτογενή αισθητικά και κινητικά πεδία

**GBA:** glucocerebrosidase

**GDS:** (Geriatric Depression Scale) Γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης

**GWAS:** (Genome Wide Association Studies) Μελέτες Συσχέτισης Ολικού Γονιδιώματος

**HC:** (high order sensory association areas and prefrontal fields) αισθητικές περιοχές και προμετωπιαία πεδία

**HMG:** Ηλεκτρομυογράφημα

**HLA:** (human leukocyte antigen) αντιγόνοανθρωπίνων λευκοκυττάρων

**IADL:** (Instrumental Activities of Daily Living) Σύνθετες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής

**LBs:** (Lewy bodies) Σωματία Lewy

**LBD:** (Lewy Body disorders) Διαταραχές με Σωματία Lewy

**LRRK2:** (leucine-rich repeat kinase-2) Κινάση με επαναλήψεις λευκίνης τύπου 2

**MAP:** (Microtubule-associated protein) Πρωτεΐνη Συνδεδεμένη με Μικροσωληνίσκους

**MC:** (mesocortex) μεσοφλοιός

**MMSE:** (Mini Mental State Examination) Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης

**MPTP:** (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 1-μεθυλο-4-φαινυλο-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνη

**NPI:** (Neuropsychiatric Inventory) Νευροψυχιατρικό ερωτηματολόγιο

**O- $\alpha$ -Syn:** (oligomeric) ολιγομερής μορφή της  $\alpha$ -Syn

**OR:** (Odds Ratio) σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο υπό μια συνθήκη A

**PCR:** (polymerase chain reaction) αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

**PD:** (Parkinson disease) Νόσος Parkinson

**PDD:** (Parkinson disease dementia) Άνοια της νόσου Parkinson

**PHF:** (Paired helical filaments) κατάζεύγηλικοειδήνημάτια

**PPMI:** (Parkinson's Progression Markers Initiative)



**QUIP-RS:** (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating Scale) ερωτηματολόγιο για τις διαταραχές παρόρμησης στην νόσο Parkinson

**RBD:** (REM Sleep Behaviour Disorder) Διαταραχή της Συμπεριφοράς στο Σταδιο REM του Ύπνου

**ROS:** (Reactive oxygen species) Ενεργές Μορφές Οξυγόνου

**SBR:** (Specific Binding Ratio) αναλογίαειδικήςπρόσληψης

**SN:** (substantia nigra) μέλαιναουσία

**SNpc:** (substantia nigra pars compacta) συμπαγής μοίρα μέλαινας ουσίας

**T- $\alpha$ -Syn:** (total) ολική  $\alpha$ -Syn

**Tt:** (totaltau) ολική Τπρωτεΐνη

**T<sub>p-181</sub>:** (phospho- 181tau) φωσφοριλιωμένηΤ πρωτεΐνη στη θρεονίνη 181

**UPDRS:** (Unified Parkinson's disease Rating Scale) Ενοποιημένη Κλίμακα Διαβάθμισης της νόσου Parkinson

**UPS:** (Ubiquitin-proteasomesystem) Σύστημα Ουμπικουιτίνης-Πρωτεασώματος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Θεωρητικό υπόβαθρο:** Η νόσος του Πάρκινσον (PD), η άνοια στη νόσο του Πάρκινσον (PDD) και η άνοια με τα σώματα Lewy (DLB) αποτελούν κλινικά σύνδρομα γνωστά ως διαταραχές των σωμάτων Lewy(LBD) επειδή έχουν τα σώματα Lewy ως κοινό παθολο-ανατομικό χαρακτηριστικό. Δεδομένου ότι η διάγνωση τους παραμένει κυρίως κλινική, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση ενός ή περισσοτέρων βιοδεικτών για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτών των διαφορετικών μορφών παρκινσονισμού. Η α-συνουκλεΐνη (α-Syn) έχει κερδίσει την προσοχή ως εν δυνάμει βιοδείκτης για τις συνουκλεϊνοπάθειες. Ωστόσο, ο προσδιορισμός της ολικής α-Syn στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) με τη μέθοδο ELISA και άλλες παρόμοιες τεχνικές απέδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αντίστοιχες μελέτες της α-Syn στο πλάσμα/ορό έχουν επίσης δώσει αβέβαια αποτελέσματα. Τέτοιες αποκλίσεις έχουν συχνά αποδοθεί σε προ-αναλυτικούς και αναλυτικούς συγχυτικούς παράγοντες (ημερήσια διακύμανση, κεφαλοουραία διαβάθμιση της συγκλεντρωσης εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, το φύλο, την ηλικία και, κυρίως, η επιμόλυνση του ENY από αίμα), στις διαφορετικές μεθόδους ELISA και στη μέτρηση διαφορετικών τύπων της α-Syn στο ENY και το πλάσμα.

**Σκοπός:** Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τις αδυναμίες των προηγούμενων ερευνών, η παρούσα διατριβή στοχεύει να ελέγξει για πιθανή διαφορά των επιπέδων της α-Syn στο ENY, τον ορό και το πλάσμα ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο PD, PDD, DLB και υγιείς μάρτυρες και τη διαγνωστική της αξία χρησιμοποιώντας βέλτιστες δυνατές μεθόδους και αυστηρή τήρηση των προαναλυτικών και αναλυτικών κατευθυντήριων οδηγιών.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 77 ασθενείς (30 με PD, 18 με PDD και 29 με DLB) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Α΄ Νευρολογική κλινική του Αιγινήτειου Νοσοκομείου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η διάγνωση ετέθη βάσει των πλέον πρόσφατων διαγνωστικών κλινικών κριτηρίων. Σε όλους τους ασθενείς ελήφθη πλήρες ιστορικό και διενεργήθηκε ενδελεχής αντικειμενική νευρολογική εξέταση. Επίσης υποβλήθησαν σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένου τομοσπινθηρογραφήματος βασικών γαγγλίων με <sup>123</sup>I-ioflupane(SPECT). Επίσης διενεργήθηκε νευροψυχολογικός έλεγχος με τις κάτωθι δοκιμασίες: Mini Mental State Examination (MMSE), CLOX 1-2, Frontal

Assessment Battery (FAB), Clinical Dementia Rating (CDR), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP) και Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Η κινητική αναπηρία των παρκινσονικών ασθενών αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS I-IV), η σταδιοποίησή τους με τις κλίμακες των Hoehn και Yahr και των Schwab και England.

Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από 30 υγιή άτομα χωρίς ιστορικό νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου και φυσιολογική βαθμολογία στις ανωτέρω δοκιμασίες και κλίμακες. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε οσφυϊκή παρακέντηση μεταξύ 9-12 π.μ. μετά από ολονύκτια νηστεία. Δείγματα ENY και πλάσματος/ ορού ελήφθησαν σε σωληνάρια από πολυπροπυλένιο, φυγοκεντρήθηκαν σε 2000xg για 10 λεπτά και αποθηκεύτηκαν στους -80 ° C μέχρι την ανάλυση. Δείγματα ENY με περισσότερα από 50 ερυθρά αιμοσφαίρια απορρίφθηκαν.

**Αποτελέσματα:** Η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με DLB και οι βαθμολογίες MMSE ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με PD. Μεγαλύτερες μέσες τιμές UPDRS-III καταγράφηκαν στους PDD και χαμηλότερες σε ασθενείς με PD. Μετά τη διόρθωση του Bonferroni διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές του Aβ<sub>42</sub> σε ασθενείς με DLB σε σύγκριση με μάρτυρες (p = 0,002), ασθενείς με PD (p <0,001) και ασθενείς με PDD (p = 0,021). Επιπλέον, η T<sub>P-181</sub> είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με PD σε σύγκριση με ασθενείς με DLB (p = 0,028). Μεγαλύτερες τιμές α-Syn στο ENY βρέθηκαν σε ασθενείς με DLB σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p <0,001), ασθενείς με PD (p <0,001) και με PDD (p <0,001). Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές α-Syn ορού σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD (p <0,001), με PDD (p <0,001) και με DLB (p <0,001). Επιπλέον, οι ασθενείς με PDD είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές του πλάσματος α-Syn σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p = 0,023). Ανεξαρτήτως ομάδας ασθενών, τα επίπεδα της α-Syn στο ENY συσχετιζόνταν σημαντικά με την Aβ<sub>42</sub>, ενώ τα επίπεδα της α-Syn στο πλάσμα συσχετιζόνταν με την T<sub>P-181</sub>. Αφαιρώντας τους 7 ασθενείς με DLB με προφίλ ENY παθολογίας τύπου Alzheimer (T<sub>t</sub> ≥ 376, Aβ<sub>42</sub> ≤ 580 and T<sub>P-181</sub> ≥ 62.5 pg/ml) ανεύρεθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές για την α-Syn ορού και πλάσματος αλλά οριακά για την πρωτεΐνη T<sub>P-181</sub> στην ομάδα των LBDs συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση ROC έδειξε ότι οι α-Syn και Aβ<sub>42</sub> στο ENY είχαν την καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ PD και DLB. Επιπλέον, η διακριτική ικανότητα μεταξύ PDD και DLB ήταν

παρόμοια για τις  $\alpha$ -Syn και  $A\beta_{42}$  στο ENY. Η  $\alpha$ -Syn στον ορό έδειξε την καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ των PD και μαρτύρων ή μεταξύ PDD και μαρτύρων. Ωστόσο ο συνδυασμός των  $\alpha$ -Syn και της  $A\beta_{42}$  στο ENY και τον ορο δεν υπερτερεί ξεχωρίζει την ομάδα της DLB από τις υπόλοιπες ομάδες. Προέκυψαν τέλος οριακές συσχετίσεις μεταξύ βιοδεικτών της  $\alpha$ -Syn και της T<sub>p-181</sub> και συγκεκριμένων νευροψυχολογικών/συμπεριφορικών κλιμάκων.

**Συμπεράσματα:** Η  $\alpha$ -Syn και η  $A\beta_{42}$  στο ENY και τον ορο θα μπορούσαν να θεωρηθούν εν δυνάμει βιοδείκτες για την διαφοροδιαγνώση των ασθενών στο φάσμα της LBD αφού έδειξαν την καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ των ομάδων PD-PDD και DLB. Εφ' όσον επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα, η  $\alpha$ -Syn του ορού, και, σε μικρότερο βαθμό, του πλάσματος, θα μπορούσαν να θεωρηθούν βιοδείκτες διάγνωσης των LBDs, καθώς εμφανίζουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με άτομα ελέγχου.

## SUMMARY

**Background:** Parkinson's disease (PD), dementia in Parkinson's disease (PDD) and dementia with Lewy bodies (DLB) are distinct clinical syndromes known as Lewy-body disorders because they share a common neuropathological feature, namely Lewy bodies. Given that their diagnosis remains mainly clinical, there is great interest in use of biomarker(s) for early diagnosis and distinction between these different forms of parkinsonism. Alpha-synuclein ( $\alpha$ -Syn) has gain attention as such a surrogate biomarker for synucleinopathies. However, the determination of total  $\alpha$ -Syn in CSF by ELISA and other similar techniques has yielded conflicting results in CSF levels of PD patients compared to those of controls. Similarly, a few studies of  $\alpha$ -Syn in the blood plasma have also reported inconclusive results. Such discrepancies have often been attributed to pre-analytical and analytical confounders (diurnal variation, rostrocaudal gradient within the CSF, gender- or age-dependence, and importantly, blood contamination of CSF), different ELISA methods, and measurement of different types of  $\alpha$ -Syn both in CSF and plasma.

**Aim:** In light of the weaknesses of previous research, the aim of this thesis was to determine the diagnostic value of  $\alpha$ -Syn CSF, serum and plasma among patients with PD, PDD, DLB and healthy controls after strict implementation of the current proposed recommendations. For this purpose, we aim to use a highly sensitive in-house ELISA method for the accurate quantification of full length  $\alpha$ -Syn.

**Methods:** Seventy seven patients (30 with PD, 18 with PDD and 29 with DLB) were recruited from the Neurological Clinic of the University Hospital of Eginition in Athens. The control group consisted of 30 healthy subjects with no history of neurological or psychiatric disease. All participants were submitted to a complete clinical/laboratory and imaging evaluation including single photon emission computerized tomography imaging technique with  $^{123}\text{I}$ -ioflupane (SPECT). All patients underwent the following tests: Mini Mental State Examination (MMSE), CLOX 1-2, Frontal Assessment Battery (FAB), Neuropsychiatric Inventory (NPI), and Instrumental Activities of Daily Living (IADL). The physical disability of PD patients will be assessed with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS I-IV) and Hoehn and Yahr, Schwab and England scale. All participants underwent lumbar puncture between 9–12 am after overnight fasting. CSF and plasma/serum samples were

obtained in polypropylene tubes, centrifuged at 2000xg for 10 min and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. CSF samples with more than 50 RBCs were rejected.

**Results:** Age at disease onset was greater in DLB patients and MMSE scores were higher in PD patients. Higher median values of UPDRS-III were recorded in PDD and lower in PD patients. After Bonferroni correction it was found significantly lower  $\text{A}\beta_{42}$  values in DLB patients as compared to controls ( $p=0.002$ ), PD ( $p<0.001$ ) and PDD patients ( $p=0.021$ ). Furthermore,  $\text{T}_{\text{P-181}}$  had significantly lower values in PD patients compared to DLB patients ( $p=0.028$ ). Greater values of CSF  $\alpha$ -Syn were found in DLB patients compared to controls ( $p<0.001$ ), PD patients ( $p<0.001$ ) and PDD patients ( $p<0.001$ ). Controls had significantly lower values of serum  $\alpha$ -Syn in comparison with PD ( $p<0.001$ ), PDD ( $p<0.001$ ) and DLB patients ( $p<0.001$ ). Additionally, PDD patients had significantly higher values of plasma  $\alpha$ -Syn in comparison with controls ( $p=0.023$ ). By removing the 7 DLB patients with Alzheimer-type pneumoniae ( $\text{Tt}\geq 376$ ,  $\text{A}\beta_{42}\leq 580$  and  $\text{T}_{\text{P-181}}\geq 62.5\text{pg/ml}$ ) significantly higher values were found for serum and plasma  $\alpha$ -Syn but marginally for  $\text{T}_{\text{P-181}}$  protein in the LBDs group compared to the control group. ROC analysis showed that  $\alpha$ -Syn and  $\text{A}\beta_{42}$  in CSF had the best discriminative ability between PD and DLB. Additionally, the discriminative ability between PDD and DLB was similar for  $\alpha$ -Syn and  $\text{A}\beta_{42}$  in CSF. Serum  $\alpha$ -Syn had the the best discriminative ability between PD and control or between PDD and control. DAT SBR was correlated with  $\text{A}\beta_{42}$  and Tt levels in PDD patients. Marginally significant were found between  $\alpha$ -Syn and  $\text{T}_{\text{P-181}}$  and specific neuropsychological / behavioral scales.

**Conclusions:** Both  $\alpha$ -Syn and  $\text{A}\beta_{42}$  in CSF and serum could be considered as biomarkers for differential diagnosis of patients in the LBD spectrum since they showed the best resolution between the PD-PDD and DLB groups. If these results can be validated in future studies, serum  $\alpha$ -Syn, and, to a lesser extent, plasma, could be considered as diagnostic markers for diagnosing LBDs as they show higher values than controls.

# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΝΟΣΟΣ PARKINSON

### 1.1 Ιστορική αναδρομή

Το 1817 ο άγγλος ιατρός James Parkinson δημοσιεύει το εγχειρίδιο με τίτλο «*Πραγματεία περί τρομώδους παράλυσης*». Αν και παρουσίασε μόνο έξι περιστατικά, διαθέτοντας μεγάλη οξυδέρκεια περιέγραψε τα χαρακτηριστικά της νόσου, ως «ακούσια, τρομώδης κίνηση, με μειωμένη μυϊκή ισχύ, σε μέλη που είναι αδρανή ακόμη και όταν υποστηρίζονται, με τάση κάμψης του κορμού προς τα εμπρός και μετάβασης από βάδην σε τροχάδην, ενώ οι αισθήσεις και η διάνοια παραμένουν άθικτες» [J. Parkinson 1817]. Ωστόσο, εξέλαβε την βραδυκινησία ως μυϊκή αδυναμία λόγω βλάβης στην ανώτερη μοίρα της αυχενικής περιοχής της σπονδυλικής στήλης. Τις επόμενες δεκαετίες, οι J.Cooke (1820), J.Good (1824), T.Gowry&R.Todd (1833),J.Watson (1836), R.Graves (1843), G.E.Paget (1855) δημοσίευσαν άρθρα που συνδέουν την τρομώδη παράλυση με την επιληπτική κρίση, την ημιπληγία και τις ρευματικές παθήσεις. Όμως το 1876, ο JeanMartinCharcotπεριέγραψε έναν ασθενή με δυσκαμψία χωρίς τρόμο, και πρότεινε τον όρο «νόσος Parkinson», τιμώντας τον άγγλο ιατρό, αντί του όρου «τρομώδης παράλυση» που ίσχυε μέχρι τότε.

Πέρασαν πάνω από 100 χρόνια πριν αναγνωρισθεί ο ρόλος των βασικών γαγγλίων και μόλις τις τελευταίες δύο δεκαετίες διασαφηνίστηκαν οι υποκείμενες βιοχημικές ανωμαλίες.Το 1893 ο Brissaud υπέθεσε ότι η μέλαινα ουσία μπορεί να αποτελεί την υπεύθυνη ανατομική περιοχή της νόσου Parkinson (PD). Το 1912, ο Frederick Lewy περιέγραψε για πρώτη φορά τα κυτταροπλασματικά έγκλειστα, γνωστά ως σωματίδια Lewy (LBs), στην μέλαινα ουσία ασθενών με PD [Lewy., 1912]. Το 1997 βρέθηκε ότι τα σωματίδια Lewy αποτελούνται από παθολογικό ινιδικό υλικό, κύριο συστατικό των οποίων είναι η πρωτεΐνη άλφα-συνουκλείνη ( $\alpha$ -Syn) [Polymeropoulosetal., 1997], η οποία έκτοτε απέκτησε μείζονα σημασία στην παθογένεια κλινικών συνδρόμων (των επονομαζόμενων συνουκλεινοπαθειών), όπως η νόσος Parkinson (PD), η άνοια της νόσου Parkinson (PDD) και η άνοια με σωματίδια Lewy (DLB).





**Εικόνα 1.** Οι James Parkinson (1755-1824), Jean-Martin Charcot (1825-1893) και Friedrich Heinrich Lewy(1885-1950), θεωρούμενοι ως οι θεμελιωτές της έρευνας για τη νόσο της Parkinson

## 1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η νόσος Parkinson αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσο που προσβάλλει το 1% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών, μετά τη νόσο Alzheimer (AD) [Dorsey et al., 2007]. Έχει υπολογιστεί ότι το 2005 υπήρχαν 4,6 εκατομμύρια πάσχοντες ηλικίας άνω των 50 ετών με PD στις δέκα πολυπληθέστερες χώρες (Κίνα, Ρωσία, Ινδία, Ηνωμένες Πολιτείες, Βραζιλία, Πακιστάν, Ινδονησία, Μπαγκλαντές, Νιγηρία) αριθμός που αναμένεται να διπλασιαστεί (9,3 εκατομμύρια) έως το 2030 [Dorsey et al., 2007]. Στις Ευρωπαϊκές χώρες ο επιπολασμός για το σύνολο του πληθυσμού κυμαίνεται μεταξύ 64,6 και 320 ασθενών ανά 100000 άτομα [Rosati et al., 1980; DeLauL et al., 2006] και η ετήσια επίπτωση μεταξύ 4,9 και 26 ασθενείς ανά 100000 άτομα [Munozetal., 1995; Cockerelletal., 1996]. Στην μοναδική ελληνική επιδημιολογική μελέτη, η επίπτωση της PD στην Ελλάδα υπολογίστηκε σε 16,9 ανά 100000 άτομα [Kyrozisetal., 2013]. Ωστόσο, οι παρατηρούμενες αποκλίσεις θα μπορούσαν να εξηγηθούν λαμβάνοντας υπόψη την διαφορετική μεθοδολογία, τα διαγνωστικά κριτήρια, και ιδιαίτερα την κατανομή των ηλικιών. Η νεανική μορφή της PD αφορά σε άτομα κάτω των 40 ετών στο 5-10% του συνόλου των ασθενών με PD (επιπολασμός από 0,6- 42,7/100.000) [Van Den Eadenetal., 2003; Alvesetal., 2008].

Η νόσος είναι πιο συχνή στους άνδρες με σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου 1,5 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τις γυναίκες. Σε μια μετανάλυση 17 μελετών βρέθηκε ότι η επίπτωση της νόσου σε σχέση με το φύλο ήταν 1,46 (άνδρες:γυναίκες) [Taylor et

al., 2007]. Η υπεροχή αυτή των ανδρών θα μπορούσε να οφείλεται στην νευροπροστατευτική επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων [Pagonese et al., 2004] και σε μεγαλύτερη πιθανή περιβαλλοντική έκθεση [Alvesetal., 2007]. Συγχρόνως, στις μελέτες που δείχνουν υπεροχή της λευκής φυλής έναντι των έγχρωμων ή των ασιατικής καταγωγής, σε σχέση και με το φύλο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διαφορετική μεθοδολογία στη συλλογή των δεδομένων από τις διαφορές εθνότητες [Schoenberg et al., 1988; Mayeux et al., 1995].

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχει δειχθεί ότι αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σχετίζεται με την έκθεση σε εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα (παρακουάτ) και βαρέα μέταλλα (σίδηρος, υδράργυρος, μαγνήσιο, μαγγάνιο), τη διαμονή σε αγροτικές περιοχές, τη κατανάλωση ύδατος από πηγάδια και τη συστηματική βρώση ξηρών καρπών [Tanner et al., 2011]. Στην μεγαλύτερη πρόσφατη μελέτη 2,583 ασθενών, βρέθηκε ότι η συχνότητα της PD είναι μειωμένη σε καπνιστές με μέτρια χρήση καπνού ή αλκοόλ (OR= 0.60, 95% confidence interval: 0.58, 0.84) [Kenborg et al., 2015].

Το 90% των περιπτώσεων PD είναι σποραδικές, ενώ μόνο το 10% των ασθενών ανήκουν στην οικογενή ή κληρονομούμενη μορφή της νόσου [Vekrellisetal., 2004; Klein & Westenberger., 2012]. Έχουν συσχετισθεί μέχρι στιγμής τουλάχιστον 18 χρωμοσωμικές περιοχές με τη PD οι οποίες ονομάζονται PARK1, PARK2, PARK3 κλπ. σύμφωνα με τη χρονολογική ανακάλυψη τους [Klein & Westenberger., 2012]. Όσον αφορά τις κληρονομικές μονογονιδιακές μορφές της PD, οι μεταλλάξεις στα γονίδια της SNCA (PARK1,4) και LRRK2 (PARK8) είναι υπεύθυνες για αυτοσωμικό επικρατή μοτίβο κληρονομικότητας ενώ οι μεταλλάξεις στα γονίδια Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 ακολουθούν τον υπολειπόμενο μοτίβο κληρονομικότητας. Η ανακάλυψη της σημειακής μετάλλαξης (G209A) στο εξόνιο 4 του γονιδίου της α-Syn στο γονιδίωμα της Ιταλοαμερικανικής οικογένειας Contursi και των 20 μέχρι σήμερα ελληνικών οικογενειών (Ala53Thr) επιβεβαίωσε την γενετική ταυτότητα της PD [Polymeropoulos et al., 1997; Markopoulou et al., 1999; Papadimitriou et al., 1999]. Διπλασιασμός ή τριπλασιασμός του γονιδίου της α-Syn συσχετίζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα στους ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη, γεγονός που αναδεικνύει την ιδιαίτερη σχέση της ποσοτικής έκφρασης του γονιδίου όχι μόνο με την εκδήλωση, αλλά και με την πορεία της ασθένειας [Singletonetal., 2003].

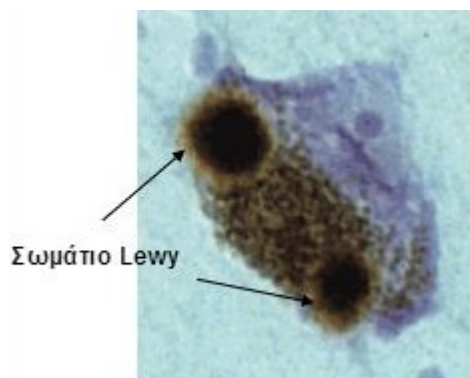
Σύγχρονες μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome Wide Association Studies, GWAS) έχουν αποκαλύψει διάφορους παράγοντες γενετικής προδιάθεσης για την εκδήλωση της νόσου, μεταξύ των οποίων το αντιγόνο των ανθρωπίνων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigen, HLA), NAT2, INOS2A, GAK, MCCC1/LAMP3, SYT11, CCDC62/HIP1R, APOE, MAPT και GBA [Nalls et al., 2014]. Το γονίδιο GBA κωδικοποιεί το λυσοσωμικό ένζυμο β-γλυκοσερεβροσιδάση που ελέγχει τον μεταβολισμό των γλυκολιπιδίων. Ομόζυγες και ετερόζυγες μορφές μεταλλάξεων αυτού του γονιδίου είναι συχνές (γύρω στο 10%, έναντι 3% σε πληθυσμό ελέγχου) και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PD [Sidransky et al., 2009; Anheim et al., 2012; O'Regan et al., 2017]. Επιπλέον, οι ασθενείς με PD με μετάλλαξη στο γονίδιο GBA έχουν πρωιμότερη ηλικία έναρξης με ηπιότερα κινητικά συμπτώματα σε σύγκριση με εκείνους που δεν φέρουν την μετάλλαξη αυτή [O'Regan et al., 2017]. Ωστόσο, η ύπαρξη του γενετικού υπόβαθρου σε όλες τις κληρονομούμενες μορφές της PD δεν συνεπάγεται απαραίτητα την εκδήλωση της νόσου, αλλά τονίζει τον αλληλεπικαλυπτόμενο ρόλο των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία της σποραδικής PD.

### 1.3 Παθολογοανατομία

Η PD χαρακτηρίζεται από την απώλεια του 50–80% νευρικών κυττάρων, τα οποία εδράζονται στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας του εγκεφάλου (substantia nigra pars compacta, SNpc), ενώ οι νευρικές απολήξεις τους καταλήγουν στο ραβδωτό σώμα (striatum) [Jellinger., 2014]. Καθώς οι εν λόγω νευρώνες παράγουν το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, η εκφύλιση τους διαταράσσει τη νευροδιαβίβαση κατά μήκος της μελαιοραβδωτής οδού και του κυκλώματος των βασικών κινητικών γαγγλίων, οδηγώντας στον κλασικό κινητικό φαινότυπο της νόσου.

Πέρα από την απώλεια νευρώνων της μέλαινας ουσίας, χαρακτηριστική είναι η παρουσία ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών εγκλείστων, στους εναπομείναντες ντοπαμινεργικούς νευρώνες της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας, τα LBs, τα οποία αποτελούν το κυρίαρχο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της νόσου [Spillantini et al., 1997; Shults., 2006; Jellinger., 2014]. Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, τα ηωσινόφιλα σώματα αυτά «χρωματίζονται» με αντισώματα έναντι της παθολογικά αναδιπλωμένης πρωτεΐνης α-Syn, [Spillantini et al., 1997].

Στην τυπική καλά σχηματισμένη μορφή τους, αποτελούνται από έναν κεντρικό, πυκνά χρωματιζόμενο πυρήνα και μια περιφερική χρωματιζόμενη άλω (Εικόνα 2). Τα LBs του εγκεφαλικού στελέχους βρίσκονται στον πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους και τον διεγκέφαλο με τυπική μορφή, ενώ τα φλοιικά LBs βρίσκονται συνηθέστερα στις μεταιχμιακές περιοχές (CA2 και CA3 του ιπποκάμπου, αμυγδαλοειδής πυρήνας) και την αμυγδαλή με πτωχή οργανωτική δομή (χωρίς δηλαδή πυρήνα ούτε άλω). Εκτενής περιγραφή για την  $\alpha$ -Syn γίνεται στο κεφάλαιο 4 της παρούσας διατριβής.

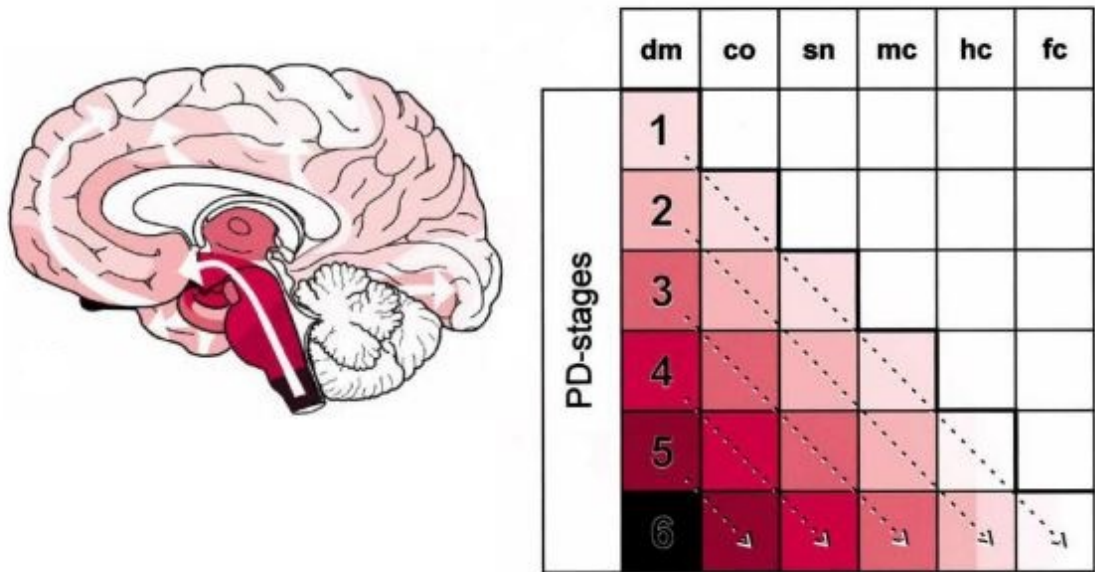


**Εικόνα 2.** Ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι της  $\alpha$ -Syn της μέλαινας ουσίας εγκεφάλου ασθενούς με PD

Πλην της  $\alpha$ -Syn, έχουν περιγραφεί πάνω από 76 συστατικά των LBs που ανήκουν σε δέκα κατηγορίες πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων δομικών στοιχείων, πρωτεϊνών που δεσμεύονται στην  $\alpha$ -Syn, πρωτεϊνών που δεσμεύονται στην συμφιλίνη-1, στοιχείων του συστήματος ουμπικιτίνης-πρωτεασώματος, πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε κυτταρικές αποκρίσεις, πρωτεΐνες που σχετίζονται με την φωσφορυλίωση και την μεταγωγή του σήματος, πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου, και πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος [Wakabayasi et al., 2007].

Λόγω του προοδευτικού χαρακτήρα της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας, η PD έχει ένα πρώιμο προσυμπτωματικό στάδιο αρκετών ετών και στη συνέχεια προστίθενται τα κινητικά και μη-κινητικά συμπτώματα. Σημαντικό είναι ότι στο ασυμπτωματικό στάδιο, η μέλαινα ουσία δεν προσβάλλεται και στα επόμενα στάδια η νευροεκφύλιση ακολουθεί συγκεκριμένο χωροταξικό διάγραμμα. Ο Braak και οι συνεργάτες του σταδιοποίησαν τη νόσο από στάδιο 1 έως το 6. Τα στάδια 1 και 2 είναι

προσυμπτωματικά και οι χαρακτηριστικές βλάβες της νόσου (LBs) εκτείνονται από τον οσφρητικό βολβό και το πνευμονογαστρικό νεύρο, σε χαμηλότερες περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους (προμήκης μυελός, καλύπτρα γέφυρας). Στα επακόλουθα συμπτωματικά στάδια οι βλάβες επεκτείνονται στο μεσεγκέφαλο και περιλαμβάνουν τη μέλαινα ουσία (στάδιο 3), στη συνέχεια στο διεγκέφαλο (στάδιο 4) και τελικά στο νεοφλοιό (στάδια 5,6) [Braak et al., 2003]. Κατά τα όψιμα στάδια της νόσου η ιστοπαθολογία εντοπίζεται και σε περιοχές του νεοφλοιού, που ευθύνονται για τα μη-κινητικά συμπτώματα. Η δυσκοιλιότητα, ένα από τα κύρια μη κινητικά συμπτώματα της νόσου, πιθανόν σχετίζεται με την απώλεια νευρώνων και την παρουσία LBs στο ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού, ο οποίος παρέχει την παρασυμπαθητική νεύρωση του στομάχου και του εντέρου. Βάσει της παθολογοανατομικής κλίμακας Braak, η ιστοπαθολογία σωματίων Lewy σε μια περιοχή είναι συνθήκη απαραίτητη και ικανή ώστε να εξαπλωθεί στην επόμενη, ωστόσο αυτό δεν εξηγεί και κλινικά όλες τις περιπτώσεις [Burke et al., 2008]. Πολύ πρόσφατα προτάθηκε ότι πλέον η υπόθεση του Braak συμβαδίζει κλινικά με τις περιπτώσεις ασθενών με PD πρώιμης έναρξης και με μακρά διάρκεια νόσου [Rietdijk et al., 2017]. Επιπλέον, το νέο ενοποιημένο σύστημα σταδιοποίησης επιτρέπει την ταξινόμηση όλων των περιπτώσεων των διαταραχών με LBs, δηλ. PD, PDD, DLB, incidental LBD, και DLB-AD. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι η ιστοπαθολογία Lewy μπορεί να μεταδοθεί ορθόδρομα ή ανάδρομα μέσω των νευρώνων [Freundt et al., 2012] παρέχοντας μια πιθανή οδό για την εξάπλωση των LBs μεταξύ των συνδεδεμένων περιοχών νευρικού συστήματος σε ασθενείς με PD. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η μετάδοση από νευρώνα σε νευρώνα μεσολαβείται με την ενεργοποίηση των διαμεμβρανικών πρωτεϊνικών λεμφοκυττάρων (LAG3), ενώ η απουσία τους σχετίζεται με την ανάπτυξη των κινητικών συμπτωμάτων της PD σε knockout (LAG3<sup>-</sup>) μύς [Mao et al., 2016].



**Εικόνα 3.** Σχηματική εξάπλωση της ιστοπαθολογίας της PD σύμφωνα με την κλασική υπόθεση του Braak 2003 (A) Ανοδική πορεία εξάπλωσης της ιστοπαθολογίας Lewy σε συγκεκριμένες ζυποφλοιώδεις και φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, ανάλογα με το στάδιο της νόσου.(B) Το στάδιο 1 αντιπροσωπεύει πρώιμα στάδια της νόσου απουσία κινητικών κλινικών συμπτωμάτων, ενώ κατά τα στάδια 3-4 γίνεται εφικτή η διάγνωση της νόσου. **co**, coeruleus–subcoeruleus complex; **dm**,dorsal motor nucleus of the glossopharyngeal and vagal nerve; **fc**, first order sensory association areas, premotor areas, as well as primary sensory and motor fields; **hc**, high order sensory association areas and prefrontal fields ;**mc**, anteromedial temporal mesocortex; **sn**, substantia nigra.Εικόνα από Braaketal., 2003

#### 1.4 Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά

Η διάγνωση της PD βασίζεται στην κλινική εικόνα και τίθεται σχετικά εύκολα στα ενδιάμεσα και προχωρημένα στάδια της νόσου. Σύμφωνα με τα έγκυρα διαγνωστικά κριτήρια του UK Brain Bank, η βραδυκινησία αποτελεί το πυρηνικό στοιχείο της νόσου και πρέπει να συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα από τα ακόλουθα:

- α) τρόμος ηρεμίας με συχνότητα 4-6 Hertz
- β) δυσκαμψία και
- γ) διαταραχή των αντανακλαστικών στάσεων

Υποστηρικτικά στοιχεία της διάγνωσης αποτελούν η ασύμμετρη έναρξη, η καλή ανταπόκριση στην ντοπαμινεργική θεραπεία [Hughes et al., 1992] (Πίνακας 1, βλέπε Παράρτημα).

Τα αρχικά κινητικά συμπτώματα μπορεί να είναι τρόμος, βραδυκινησία και δυσχρησία του άκρου. Ο τυπικός παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, συχνότητας 4-6 Hz, προσβάλλει ασύμμετρα το ένα άκρο, επιδεινώνεται με το στρες και εξαφανίζεται στον ύπνο. Γίνεται συχνά εμφανής κατά τη βάδιση, ενώ μπορεί να γίνει εντονότερος εφόσον ζητηθεί από τον ασθενή να εκτελέσει ταχείες κινήσεις με το αντίθετο άκρο (π.χ. ταχεία σύσφιξη καιιδιάνοιξη της γροθιάς). Με την εξέλιξη της νόσου, εντός των επομένων ετών, επεκτείνεται και στο αντίπλευρο ημιμόριο του σώματος είτε στο άνω είτε στο κάτω άκρο.

Η βραδυκινησία εκδηλώνεται με μειωμένη ταχύτητα και πτωχεία των κινήσεων. Αρχικά προσβάλλονται οι αυτόματες κινήσεις και συγκεκριμένα η μειωμένη αιώρηση των άνω άκρων κατά τη βάδιση ή/και οι βλεφαρισμοί (από 12-20/min σε υγιείς μειώνονται σε 5-10/min σε παρκινσονικούς). Η υπομιμία (ανέκφραστο προσωπίο) είναι αποτέλεσμα της μειωμένης σύσπασης των μιμικών μυών, ενώ και η μικρογραφία αποτελεί εκδήλωση της βραδυκινησίας. Η σιελόρροια πιθανό να μην οφείλεται στην υπερβολική παραγωγή σάλιου, αλλά σε ένα συνδυασμό της μειωμένης συχνότητας κατάποσης και μια τάση για το στόμα για να μείνει εν μέρει ανοικτό. Η ομιλία καθίσταται μονότονη και υποφωνική, ενώ οι χειρονομίες που τη συνοδεύουν ελαττώνονται αισθητά [Skoda., 2011]. Δυσχεραίνεται επίσης η εκτέλεση λεπτών επιδέξιων κινήσεων απαραίτητων για την καθημερινότητα του ασθενούς (ένδυση, σίτιση). Η βάδιση γίνεται αργή, με μικρά συρόμενα βήματα, με συνοδό καμπτοκορμία και συχνά δυσκολία στην έναρξή της [Erro & Stamelou., 2017]. Η απώλεια των

αντανεκλαστικών στάσεως είναι παρούσα στο 1/3 των περιπτώσεων και είναι υπεύθυνη για τις πτώσεις των ασθενών. Σε προχωρημένα στάδια η παροδική αδυναμία εκκίνησης των κάτω άκρων (freezing) έχει συσχετισθεί με την μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, την μακροχρόνια θεραπεία με λεβοντόπα και την γνωστική έκπτωση. Αφορά το 2/3 των ασθενών με PD, με υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών και συσχετίζεται με τον ακινητικό-βραδυκινητικό τυπο της νόσου. Μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής αφού συσχετίζονται με σημαντικό κίνδυνο πτωσεων και καταγμάτων. [Nutt et al., 2011; Chaudhuri et al., 2009, 2018b].

Η δυσκαμψία είναι το πιο συχνό σύμπτωμα, αλλά εμφανίζεται σε πιο προχωρημένη νόσο και όχι τόσο στα αρχικά στάδια (συχνότητα 10%). Η υπερτονία αφορά στους καμπτήρες και στους εκτεινόντες μυς και κατά την παθητική κίνηση μιας άρθρωσης η κίνηση δίνει την εντύπωση ότι διαδοχικά παρεμποδίζεται λόγω της τονικότητας των επιμηκνόμενων μυών (σημείο του οδοντωτού τροχού) είτε καθόλο το εύρος και τη διάρκεια της κίνησης της άρθρωσης (σημείο του μολυβδοσωλήνα). Λόγω κεντρικής απορρύθμισης, η μόνιμη και ταυτόχρονη σύσπαση των αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών συνεπάγεται αίσθημα τάσης και άλγος της άρθρωσης.

Το 30% των ασθενών με PD εμφανίζει κινητικές διακυμάνσεις και ιδιόμορφες που συσχετίζονται με την ντοπαμινεργική θεραπεία, εντός των δύο πρώτων ετών της νόσου [Aquino et al., 2015; Chaudhuri et al., 2018b]. Σε σχέση με την ώρα λήψης της L-dopa, οι διακυμάνσεις μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες [Chaudhuri et al., 2018b]:

α) Διακυμάνσεις wearing off (η διάρκεια της ευεργετικής επίδρασης της κάθε δόσης L-dopa γίνεται σταδιακά μικρότερη)

β) Διακυμάνσεις delayed ON/noON (το μεσοδιάστημα μεταξύ της λήψης L-dopa και το κλινικό αποτέλεσμα καθυστερεί ή είναι εντελώς απόν) και

γ) Διακυμάνσεις ON-OFF τυχαίες.

Ανάλογα με το χρονοδιάγραμμα της εμφάνισής τους σε σχέση με τον ON /OFF κύκλο των ασθενών, οι διακυμάνσεις περιλαμβάνουν διαφορετικά είδη υπερκινησιών ή δυστονίας. Οι υπερκινησίες περιλαμβάνουν κινήσεις όπως χορειακές, αθετωσικές, βαλλιστικές και μυοκλονικές. Ως Δυστονία ορίζεται η κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακούσιες συνεχείς ή διαλείπουσες μυϊκές συσπάσεις των



ανταγωνιστών μυών προκαλώντας στροφικές κινήσεις, μη φυσιολογικές στάσεις ή και τα δύο. Οι δυστονικοί σπασμοί αποτελούν τα πιο επίπονα συμπτώματα της PD και τείνουν να εμφανίζονται στην OFF κατάσταση ή την άμεση περίοδο που προηγείται μιας OFF κατάστασης και χωρίς βελτίωση παρά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Απώλεια ντοπαμινεργικών μελανοραβδωτών απολήξεων με την πρόοδο της ασθένειας οδηγούν σε μείωση προσυναπτική ικανότητα αποθήκευσης της ντοπαμίνης, έτσι ώστε οι διακυμάνσεις των επιπέδων L-dopa στο πλάσμα μεταφράζονται σε ταλαντώσεις της συναπτικής ντοπαμίνης και σε παλμική ενεργοποίηση των μετασυναπτικών υποδοχέων. Σεροτονινεργική μη προσαρμοστική πλαστικότητα των ραβδωτών σεροτονικών απολήξεων με με έκτοπη απελευθέρωση ντοπαμίνης καθώς και υπερβολική γλουταμινεργική δραστηριότητα στις φλοιοραβδωτές και στις υποθαλαμικές προβολές συμβάλλουν στην διαταραχή στα θαλαμοφλοιώδη δίκτυα των βασικών γαγγλίων [Chaudhuri et al., 2018b]. Ωστόσο, δεν έχουν διευκυνθεί πλήρως οι παθογενετικοί μηχανισμοί των συσχετιζόμενων διακυμάνσεων με την L-dopa.

### 1.5 Μη κινητικά συμπτώματα

Παρόλο που τα κινητικά συμπτώματα θεωρούνται *sinequanon* για τη διάγνωση, η πλειοψηφία των ασθενών με PD εμφανίζει κατά τη διάρκεια της νόσου και μη-κινητικά συμπτώματα [Chaudhuri et al., 2009a; Velseboer et al., 2011; Poewe et al., 2017]. Σε μελέτη 131 ασθενών το σύνολο του δείγματος ανέφερε τουλάχιστον ένα μη-κινητικό σύμπτωμα μετά από 7 χρόνια διάρκειας της νόσου [Kim et al., 2013]. Περιλαμβάνουν νευροψυχιατρικές διαταραχές (π.χ. κατάθλιψη, άνοια και επαναληπτική ή ψυχαναγκαστική συμπεριφορά, όπως τα τυχερά παιχνίδια), διαταραχές ύπνου (π.χ. αϋπνία, διαταραχή του ύπνου τύπου REM), συμπτώματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (π.χ. υπεριδρωσία, σμηγματόρροια, ορθοστατική υπόταση, ακράτεια, και στυτική δυσλειτουργία), γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, δυσκοιλιότητα, ακράτεια κοπράνων) και αισθητηριακά συμπτώματα (π.χ. άλγος, παραισθησίες και οσφρητική δυσλειτουργία), καθώς και κόπωση, πρόσληψη ή απώλεια του σωματικού βάρους.

Μελέτες διατομής έχουν δείξει ότι η υποσμία είναι παρούσα στο 90% των ασθενών κατά τη διάγνωση της PD [Haehner et al., 2009]. Έχει προταθεί ως πρώτος κλινικός δείκτης της νόσου [Mahlknecht et al., 2016] ενώ μπορεί να διαχωρίσει τη PD από άτυπο

παρκινσονικό σύνδρομο, τον ιδιοπαθή τρόμο και τον αγγειακό παρκινсонισμό [Chaudhuri et al., 2009a]. Πρόσφατη προοπτική μελέτη δεκαετούς παρακολούθησης ασθενών με PD έδειξε ότι η υποσμία αυξάνει τρεις φορές τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης στους ασθενείς αυτούς [Domellof et al., 2017].

Το 40-70% ασθενών με PD παρουσιάζει διαταραχή της λειτουργίας του ANΣ [Pfeiffer, 2016]. Η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος είναι από τις κύριες εκδηλώσεις της δυσαυτονομίας στη PD. Η σιελόρροια θεωρείται το πιο πρώιμο και συχνό σύμπτωμα (70-80% των ασθενών). Άλλα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα είναι η δυσφαγία, η γαστροπάρεση, η μειωμένη εντερική δραστηριότητα και η δυσκοιλιότητα [Chaudhuri et al., 2009; Pfeiffer., 2016]. Η μειωμένη γαστρική κένωση μπορεί να είναι σημαντική αιτία όχι μόνο δυσφορίας αλλά και της φαρμακευτικής αποτυχίας. Πολύ πρόσφατα συσχετίστηκε η υπερανάπτυξη της χλωρίδας του λεπτού εντέρου με κινητικές διακυμάνσεις στους ασθενείς με PD, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών [Fasano et al., 2015].

Παρόλο που η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία είναι λιγότερο συχνή, οι διαταραχές της αρτηριακής πίεσης αποτελούν την πιο συνηθισμένη εκδήλωση της. Μεταξύ αυτών, η ορθοστατική υπόταση είναι η συχνότερη (20-50%) αλλά μόνο στην μειοψηφία των περιστατικών είναι συμπτωματική [Velseboer et al., 2011]. Η διάγνωση της συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης στην PD μπορεί να είναι δύσκολη, αφού οι ασθενείς δεν βιώνουν το κλασικό σύμπτωμα της ζάλης κατά την ορθοστάτηση, αλλά, αντίθετα, μπορεί να περιγράψουν συμπτώματα όπως θολή όραση, κεφαλαλγία ή υπνηλία. Σε άλλες περιπτώσεις δεν διαπιστώνεται η χαρακτηριστική πτώση της συστολικής πίεσης κατά 20mmHg ή 10mmHg της διαστολικής πίεσης εντός 3 λεπτών κατά την ορθοστάτηση είτε κατά την 24 ώρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης [Kaufmann., 1997]. Μειωμένες απαντήσεις πρόσληψης της ραδιοσημασμένης μεταιωδοβενζύλογουανιδίνης (MIBG) από το μυοκάρδιο, ως δείκτης της συμπαθητικής νευρώσεως, βρέθηκαν σε μελέτη ασθενών με πρώιμη PD [Sato et al., 1999]. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε επιπλέον μείωση πρόσληψης MIBG με την αύξηση της βαρύτητας της νόσου, οι διαταραχές του ANΣ επιδεινώνονται. Συνεπώς, η ορθοστατική υπόταση είναι αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου και όχι της θεραπείας, αν και τα φάρμακα μπορούν άμεσα ή έμμεσα να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή και να επιτείνουν την ορθοστατική ανοχή [Goldstein., 2003]. Η χρόνια λήψη L-dopa μειώνει

την ενδογενή απελευθέρωση νοραδρεναλίνης καθώς και την ευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων. Παλαιότερες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με PD επιδεικνύουν ανώμαλη θερμορρυθμισμό, όπως δυσανεξία στη ζέστη, υποθερμία, υπεριδρώση και αυξημένη σμηγματόρροια [Schestatsky et al., 2006]. Οι διαταραχές που περιγράφηκαν πιο πάνω συνηγορούν υπέρ μιας ακατάλληλης ενεργοποίησης του ΣΝΣ στους ασθενείς με PD. Οι διαταραχές της κύστεως, όπως η επιτακτική ούρηση, κυμαίνονται από 36 έως 90% κατά την πορεία είτε στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η σεξουαλική δυσλειτουργία επίσης εμφανίζεται στο 44% είτε με μειωμένη λίμπιντο ή με διαταραχές στύσεως σε συχνότητα 65% [Pfeiffer., 2016]. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται εν μέρει στην εκφύλιση κεντρικών συμπαθητικών νευρώνων και μεταγαγγλιακών νευρικών ινών καθώς και του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα και της πρόσθιας έσω κάψας [Chaudhuri & Shapira., 2009].

Ο πόνος είναι ένα από τα πιο κοινά μη κινητικά συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστεί σε όλα της τα στάδια της PD [Hanagasi et al., 2011]. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης του άλγους στην PD περιλαμβάνει πέντε διαφορετικές κατηγορίες: μυοσκελετικό, ριζιτικό/νευροπαθητικό άλγος που σχετίζεται με δυστονία, κεντρικό ή πρωτογενές άλγος και πόνο που σχετίζεται με την ακαθυσία [Ford., 1998]. Ωστόσο μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών [Hanagasi et al., 2011], αφού συχνά μπορεί να αγνοηθεί, με αποτέλεσμα την πλημμελή διαχείρισή του. Άλλωστε οι φαρμακευτικές και μη παρεμβάσεις είναι ελάχιστες χωρίς αποτελεσματικότητα, αφορώντας κυρίως από του στόματος οπιοειδή, ενέσεις αλλαντικής τοξίνης, και τη φυσικοθεραπεία.

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη νευροψυχιατρική διαταραχή στη PD, και σε ορισμένες περιπτώσεις προηγείται της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου επί έτη [Rihmer et al., 2014]. Το 5–20% των ασθενών με PD πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη, ενώ 10-30% παρουσιάζουν δυσθυμία [Hurwitz et al., 2001; Rihmer et al., 2014]. Στα πλαίσια ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, η καταθλιπτική διάθεση, συνοδεύεται από διαταραχές ύπνου και όρεξης, ευερεθιστότητα, απαισιοδοξία, ανηδονία, και άγχος [Chaudhuri et al., 2009; Pfeiffer., 2016]. Ο κίνδυνος για απόπειρα αυτοκτονίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου. Σπανίως επίσης εμφανίζονται ψυχωτικά συμπτώματα κατά τη πορεία του καταθλιπτικού επεισοδίου. Απουσιάζουν συνήθως οι ιδέες ενοχής ή αυτομομφής, ενώ χαρακτηριστικοί είναι οι ιδεομηρυκασμοί σχετικά με τη σωματική υγεία, το αίσθημα

του αβοήθητου, η απαισιοδοξία, και η απουσία κινήτρου [Hurwitz et al., 2001]. Η κατάθλιψη στους ασθενείς με PD σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων, μεγαλύτερη έκπτωση των νοητικών δεξιοτήτων και αναπηρία. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης αποτελούν η ηλικία, το γυναικείο φύλο, ο βαθμός έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών, η πρόωμη έναρξη PD, η συνύπαρξη με ψύχωση, και οι διαταραχές του ύπνου. Η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών, νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών συστημάτων, η δυσλειτουργία των υποφλοιωδών πυρήνων, του προμετωπιαίου φλοιού και των ραβδωτό-θαλαμικών-προμετωπιαίων κυκλωμάτων έχουν ενοχοποιηθεί στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης.

Οι αγχώδεις διαταραχές είναι συχνές στο 40% των ασθενών μετά τη διάγνωση της PD, αλλά μπορεί να προηγούνται μέχρι και 20 χρόνια από την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων [Shibaetal., 2000; Broen et al., 2016]. Εκδηλώνονται κυρίως με τις εξής μορφές: α) της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής με την παρουσία, συχνά ανεξέλεγκτων ανήσυχων σκέψεων, που συνήθως περιστρέφονται γύρω από τη κατάσταση της σωματικής υγείας και εκδηλώνεται με αίσθημα προκάρδιων παλμών, εφίδρωση, δύσπνοια και συσφιγκτικό αίσθημα στο επιγάστριο, β) της διαταραχής πανικού και γ) της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής. Οι αγχώδεις εκδηλώσεις μπορεί να σχετίζονται με την έναρξη των «περιόδων off» και συχνά συνυπάρχουν με νευροπαθητικά άλγη και μυϊκές κράμπες [Erdal., 2001]. Διαταραχές του χολινεργικού, νοραδρενεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος, μεταβολές των νοραδρενεργικών ώσεων από τον υπομέλανα τόπο ως αποτέλεσμα της απώλειας της ντοπαμινεργικής αναστολής επί του υπομέλανος τόπου, και απώλεια αναστολής των θαλαμοφλοιωδών προβολών σχετίζονται με την εμφάνιση αγχώδους διαταραχής.

Το 20-40% των ασθενών με PD παρουσιάζει ψύχωση κατά τη διάρκεια της νόσου. Η αιτιοπαθογένεια της ψύχωσης στη PD είναι πολυπαραγοντική. Έχει προταθεί ότι η χρόνια λήψη θεραπείας υποκατάστασης της ντοπαμίνης οδηγεί σε υπέρμετρο ερεθισμό ή υπερευαισθησία των μεσοφλοιωδομεταιχμιακών υποδοχέων D2/D3. Τα χολινεργικά ελλείμματα και η διαταραγμένη σεροτονινεργική/ντοπαμινεργική ισορροπία κυρίως στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και στις πρόσθιες/ραχιαίες συνειρμικές οδούς θεωρούνται ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί [Samudra et al., 2016]. Η εκφύλιση της μεταιχμιακής, νεοφλοιώδους φαιάς ουσίας, συμπεριλαμβανομένου του προμετωπιαίου φλοιού, σχετίζεται με την ψύχωση στη PD. Παράγοντες κινδύνου

αποτελούν η ηλικία, η συνύπαρξη γνωστικής έκπτωσης, η λήψη ντοπαμινεργικών σκευασμάτων, η διάρκεια και η βαρύτητα της PD, η πολυφαρμακία, η κατάθλιψη, οι παρατεταμένες διαταραχές ύπνου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ψύχωση αποτελεί επιπλοκή του εν τω βάθει ερεθισμού του υποθαλαμικού πυρήνα. Το 2007, η ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου των Νευρολογικών Διαταραχών και Ψυχικής Υγείας (NINDS-NIMH) πρότεινε τα διαγνωστικά κριτήρια για την ψύχωση του PD: παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα συμπτώματα (αυταπάτες, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες) που εμφανίζονται μετά την εκδήλωση της PD, επαναλαμβανόμενα ή συνεχή συμπτώματα για 1 μήνα, και συμπτώματα που δεν οφείλονται σε άλλη αιτία (π.χ. DLB, σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, παραληρητική διαταραχή, διαταραχή διάθεσης με ψυχωσικά χαρακτηριστικά, ή στο πλαίσιο μιας γενικής ιατρικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένου του παραληρήματος) [Ravina et al., 2007].

Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνότερες μη κινητικές διαταραχές της PD, αφού το 90% των ασθενών αναφέρει αϋπνία, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, κατακερματισμό του ύπνου, παραϋπνίες, σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων, περιοδικές κινήσεις των άκρων και υπνική άπνοια. Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία είναι πρωτογενής λόγω της άμεσης προσβολής των υποθαλαμικών κέντρων ρύθμισης του ύπνου από την εναπόθεση της  $\alpha$ -Syn, είτε να οφείλεται στη μεγάλη καταπόνηση εξαιτίας της κινητικής δυσχέρειας κατά την εγρήγορση. Είναι πιο συχνή σε άρρενες ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα (στάδιο HY 3-4), που παρουσιάζουν τον ακινητικό φαινότυπο της PD με κορμική αστάθεια και δυσχέρεια βάδισης, με μεγαλύτερη συχνότητα δυσавтоνομικών συμπτωμάτων, ψευδαισθήσεων και νοητικής έκπτωσης [Zhu et al., 2016]. Συγκριτικά με την ιδιοπαθή μορφή του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων, στους ασθενείς με PD το σύνδρομο εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (ακόμα και προ της ενάρξεως ντοπαμινεργικής αγωγής), δεν εμφανίζουν υπεροχή οι γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και οι ασθενείς έχουν σπανιότερα οικογενειακό ιστορικό RLS [Zhu et al., 2015]. Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, στους ασθενείς με PD και RLS, η βαρύτητα του RLS σχετίζεται με τη βαρύτητα της PD, παρατηρείται μεγαλύτερη κινητική ανησυχία στην παρκινσονική πλευρά, έχουν συχνότερα ορθοστατικά επεισόδια και περισσότερο άγχος από τους ασθενείς με PD χωρίς RLS. Η διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM (RBD= REM sleep Behaviour Disorder) είναι η πιο ενδιαφέρουσα και μελετημένη διαταραχή

του ύπνου (25-60%) καθώς προηγείται κατά μέσο όρο 3-10 έτη της έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων [Postuma et al 2015]. Στις άλλες συνουκλειϊνοπάθειες (MSA, DLB) έχει δειχθεί να προηγείται 25 έτη της εμφάνισης των νοητικών διαταραχών, με συνέπεια την αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της RBD με την εναπόθεση της  $\alpha$ -Syn [Claassen et al., 2010]. Ορίζεται ως η απώλεια της μυϊκής ατονίας κατά τη διάρκεια του σταδίου REM με κινήσεις εκδραμάτισης του ονειρικού περιεχομένου (καταδίωξη από άγρια ζώα) που οδηγεί στην πτώση του ασθενούς από την κλίνη ή τον τραυματισμό του συντρόφου του [Postuma et al., 2015]. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία μπορεί να σχετίζεται με τον παθολογικό έλεγχο εκ του στελέχους των προμηκικών ανασταλτικών περιοχών. Ένα ταυτόσημο σύνδρομο αναφέρθηκε από τον Jouvet και τους συνεργάτες του σε γάτες, στις οποίες πειραματικά είχε προκληθεί αμφοτερόπλευρη βλάβη σε περιοχές της γέφυρας παρακείμενες στον υπομέλανα τόπο, προκαλώντας απουσία της σχετιζόμενης με τον ύπνο REM ατονίας και παθολογικές κινητικές συμπεριφορές κατά τη διάρκεια του ύπνου REM [Jouvet et al., 1959]. Σε αυτό το πειραματικό μοντέλο, η γάτα μπορούσε να κοιμηθεί μέχρι να εμφανιστεί η πρώτη περίοδος ύπνου REM, οπότε και πηδούσε με τα μάτια της ακόμη κλειστά, και έτρεχε επιθετικά μέσα στο κλουβί της. Η κατάσταση χαρακτηρίστηκε τελικά το 1986 ως νέα μορφή παραϋπνίας από την ερευνητική ομάδα του Schenck, η οποία ανέφερε πέντε ασθενείς, δύο εξ αυτών με ελαιο- γεφυρο- παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (γνωστής ως συνουκλειϊνοπάθειας του τύπου MSA), με επιθετική νυχτερινή συμπεριφορά του ύπνου REM [Schenck et al., 1986]. Η RBD απαντάται στους ασθενείς με την ακινητική μορφή της PD, ενώ σε προχωρημένα στάδια (στάδια 3-4 κατά H&Y) συσχετίζεται με άλλα μη κινητικά συμπτώματα όπως οπτικές ψευδαισθήσεις και γνωστική έκπτωση [Kang et al., 2016].

## 1.6 Εργαστηριακή διερεύνηση

Αν και τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, η διάγνωση της PD είναι δύσκολη, ενίοτε, δε εφικτή μόνο όταν 60-80% των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας έχει ήδη καταστραφεί, χωρίς να υπάρχει σαφής προσυμπτωματική διάγνωση της νόσου.

Το τομοσπινθηρογράφημα των ραβδωτών σωμάτων με  $^{123}\text{I}$  Joflupane (DaTSCAN) είναι ενέσιμο διάλυμα που περιέχει τη δραστική ουσία ιοφλουπάνιο η οποία έχει

επισημανθεί με ιώδιο 123 ( $^{123}\text{I}$ ), τη ραδιενεργή μορφή του χημικού στοιχείου ιωδίου. Το ιοφλουπάνιο, που είναι ανάλογο του μορίου της κοκαΐνης, προσκολλάται εκλεκτικά με τον μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT), που βρίσκεται στις προσυναπτικές απολήξεις των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Το  $^{123}\text{I}$  έχει φυσικό χρόνο υποδιπλασιασμού 13,2 ώρες και αποικοδομείται εκπέμποντας  $\gamma$ -ακτινοβολία με κύρια ενέργεια τα 159 KeV. Όταν το DaTSCAN χορηγείται με έγχυση σε ασθενή, το  $^{123}\text{I}$  - ιοφλουπάνιο διαχέεται στο σώμα μέσω της ροής του αίματος και συσσωρεύεται στο ραβδωτό σώμα, όπου προσκολλάται στις δομές που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά της ντοπαμίνης. Η προσκόλληση μπορεί να παρατηρηθεί με τη χρήση ειδικής τεχνικής απεικόνισης, αποκαλούμενης τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT) η οποία ανιχνεύει το  $^{123}\text{I}$ . Εάν υπάρχει απώλεια νευρικών κυττάρων που περιέχουν ντοπαμίνη, όπως στη PD η προσκόλληση του ραδιοφαρμάκου μειώνεται σε σημαντικό βαθμό στα βασικά γαγγλία, που θα αποτυπωθεί στη σάρωση ετερόπλευρα σε σχέση με το προσβεβλημένο ημιμόριο του σώματος. Μια προοπτική σειρά 40 ασυμπτωματικών ατόμων με υποσμία και με  $\alpha'$  βαθμού συγγενείς με PD υποβλήθηκε σε baseline DaTSCAN και το 12,5% εμφάνισε PD κατά την επόμενη 5ετία: όλοι είχαν παθολογικό DaTSCAN, πριν ακόμα αναπτύξουν κλινική συμπτωματολογία [Ponsen et al., 2010]. Οι μελέτες του DaTSCAN έδειξαν υψηλή ευαισθησία (87-98%) και ειδικότητα (80-100%) στη διαφορική διάγνωση της PD από τις μη εκφυλιστικές μορφές παρκινσονισμού, όπως τον ιδιοπαθή τρόμο, τον αγγειακό και φαρμακευτικό παρκινсонισμό. Ωστόσο, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου συχνά μειώνεται στις MSA και PSP και δεν μπορεί να διαφοροποιήσει την PD από τις άτυπες αυτές μορφές παρκινσονισμού με μεγάλη ακρίβεια [Pagano et al., 2016b].

## **2. ANOIA ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PARKINSON**

### **2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία**

Πέραν όμως της κινητικής δυσλειτουργίας, το 24 % ασθενών με PD παρουσιάζει γνωστική δυσλειτουργία (που δεν πληροί τα κριτήρια για τη διάγνωση της άνοιας) νωρίς κατά την αρχική διάγνωση της νόσου [Muslimovic et al., 2005]. Μετά από διάρκεια νόσου 20 ετών, περίπου το 80% των ασθενών με PD θα εμφανίσουν άνοια [Aarsland et al., 2003; Halliday et al., 2008]. Εκτιμάται ότι το ποσοστό επίπτωσης της άνοιας σε ασθενείς με PD είναι τουλάχιστον τέσσερις φορές υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [Levy et al., 2002a; Aarsland et al., 2003a; Williams-Gray et al., 2009]. Στους ασθενείς με PDD σημειώνεται η δραματική επίπτωση στο προσδόκιμο επιβίωσης, στην ποιότητα ζωής και στο κόστος της περίθαλψής τους [Rosenthal et al., 2010].

### **2.2 Παθολογική ανατομική**

Σήμα κατατεθέν αποτελεί η διάχυτη υποφλοιώδης παρουσία των LBs με την πρόοδο της κατανομής τους να συσχετίζεται με το βαθμό της γνωσιακής έκπτωσης [Hurting et al., 2000; Braak et al., 2006; Irwin et al., 2012]. Η πρόωμη εμφάνιση της PDD μοιράζεται περισσότερο παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά με την DLB, με αυξημένο φορτίο LBs και πλακών αμυλοειδούς στον φλοιό του εγκεφάλου, συγκριτικά με ασθενείς που εμφανίζουν άνοια σε προχωρημένα στάδια της PD, οι οποίοι παρουσιάζουν υποφλοιώδεις κυρίως παθολογοανατομικές βλάβες. Συχνά επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν και άλλα παθολογοανατομικά ευρήματα, συνήθως τύπου Alzheimer (κυρίως αμυλοειδικές πλάκες και σπανιότατα νευροϊνιδιακές βλάβες) και μερικές φορές αγγειακές βλάβες. Ωστόσο, καθώς η παρουσία  $\alpha$ -Syn φέρεται να ενεργοποιεί τη συσσώρευση T πρωτεΐνης και  $\beta$ -αμυλοειδούς στα νευρικά κύτταρα, όμως οι εναποθέσεις αυτές έχουν πιθανώς μια δευτερεύουσα σημασία στην εξέλιξη της διαταραχής, δρώντας συνεργιστικά με τα LBs [Waxman et al., 2011].

Πέραν όμως συνυπάρχουσας παθολογίας Alzheimer, το νευροχημικό υπόβαθρο της ανάπτυξης των γνωσιακών ελλειμμάτων της PDD φαίνεται ότι αφορά σε πολλαπλές δυσλειτουργίες σε επίπεδο νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (ντοπαμινεργικό, χολινεργικό, νοραδρενεργικό και το σεροτονινεργικό). Ενδεικτικά, οι διαταραχές των



εκτελεστικών διαταραχών είναι εκείνες που συνδέονται περισσότερο με τη δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, υπό την έννοια ότι η εξάντληση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα διαταράσσει τη νευροδιαβίβαση στο μετωπο-ραβδωτό κύκλωμα [Kehagia et al., 2013]. Εκφυλιστικές βλάβες στο μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικό δίκτυο και ειδικότερα στο φλοιό της νήσου και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση του δυσεκτελεστικού συνδρόμου στη PD [Hall et al., 2014].

Ωστόσο, η μερική μόνο βελτίωση των ελλειμμάτων της εκτελεστικής λειτουργίας με τη χορήγηση L-dopa, όπως αποδεικνύεται και σε μελέτες λειτουργικής MRI, συνηγορεί υπέρ της δυσλειτουργίας και άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων εκτός του ντοπαμινεργικού [Jubault et al., 2009]. Πράγματι, η δυσλειτουργία του νοραδρενεργικού συστήματος έχει επίσης συσχετισθεί με την εξέλιξη της PDD [Del Tredici & Braak., 2013]. Επιπλέον, η απώλεια έως και του 70% των νευρικών κυττάρων στον πυρήνα του Meynert όπως αυτή έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με PDD και το επακόλουθο χολινεργικό έλλειμμα ευθύνονται για την διαταραχή της εγρήγορης, της προσοχής, ενώ διαταράσσουν σημαντικά και το στάδιο της κωδικοποίησης της λειτουργίας της μνήμης, καθώς και την οπτική αντίληψη [Whitehouse et al., 1983].

### **2.3 Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά**

Για τη διάγνωση της άνοιας της PD χρησιμοποιούνται τα κριτήρια της Movement Disorders Society (TaskForce) που στηρίζονται στην ύπαρξη του κεντρικού χαρακτηριστικού την άνοια που ακολουθεί μετωπιαίο-υποφλοιώδες πρότυπο, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια [Emre et al., 2007] (Πίνακας 2, βλέπε Παράρτημα)

Παρατηρούνται ελλείμματα σε τουλάχιστον δύο από τις γνωστικές λειτουργίες: α) της επιτελικής μετωπιαίας λειτουργίας, β) της οπτικοχωρικής- οπτικοκατασκευαστικής ικανότητας και γ) της λεκτικής μνήμης (κυρίως της καθυστερημένης ανάκλησης). Παράλληλα μπορεί να εμφανιστούν απάθεια, κατάθλιψη, διαταραχές της συμπεριφοράς (διέγερση, επιθετικότητα), ψυχιατρικά συμπτώματα (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις) και ημερήσια υπνηλία. Επιπλέον, οι ασθενείς με PDD συχνά παρουσιάζουν διαταραχή του ελέγχου παρόρμησης που χαρακτηρίζεται από εθισμό στα τυχερά παιχνίδια, το φαγητό, τον αποθησαυρισμό και την άρση των σεξουαλικών

ενορμήσεων. Οι παραπάνω νευροψυχιατρικές διαταραχές οφείλονται στην διέγερση των υπερευαίσθητων συνδέσεων του κοιλιακού ραβδωτού σώματος και του μετωπιαίου λοβού από τη ντοπαμινεργική θεραπεία και λιγότερο ως άμεση συνέπεια της νευροεκφυλιστική διαδικασίας per se [Weintraub et al., 2013].

Η ηλικία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κίνδυνο εμφάνισης της PDD [Levy et al., 2002b; Kempster et al., 2010; Pagano et al., 2016a]. Ο αυξημένος κίνδυνος της άνοιας με την ηλικία δεν συσχετίζεται με την ηλικία έναρξης της PD, με άλλα λόγια, οι ασθενείς με PDD έχουν παρόμοια ηλικία εμφάνισης της άνοιας, ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων [Aarsland et al., 2007b]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την PDD περιλαμβάνουν το ανδρικό φύλο [Levy et al., 2000a], το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης [Levy., 2000], τις οπτικές ψευδαισθήσεις, [Aarsland et al., 2007b; Kempster et al., 2010], την απουσία του τρόμου ηρεμίας (ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο), τη βαρύτητα της κινητικής αναπηρίας [Levy et al., 2000a], την πρόωμη εμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων μετά από λήψη της L-dopa, την πρόωμη δυσλειτουργία του ANΣ [Pfeiffer., 2016], τα χαμηλά επίπεδα του ουρικού οξέως στον ορό και τη μέτρια ανταπόκριση στην ντοπαμινεργική αγωγή [Aarsland et al., 2003a; Aarsland et al., 2007b; Kempster et al., 2010]. Η παρουσία ήπιας γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς με PD, σύμφωνα με τις επιδόσεις τους στις ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων της σημασιολογικής ευχέρειας, κατασκευαστικής/επιτελικής λειτουργίας, και της λεκτικής μνήμης, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PDD [Litvan et al., 2012; Hoogland et al., 2017].

### **2.3 Εργαστηριακή διερεύνηση**

Εξαιτίας της σχετικά πρόσφατης περιγραφής των ειδικών νευροψυχολογικών εργαλείων και των κριτηρίων για την PDD τα ευρήματα των μελετών νευροαπεικόνισης είναι σχετικά περιορισμένα και αρκετά ετερογενή, ώστε είναι δυσχερές η περιγραφή συγκεκριμένων παθολογικών προτύπων.

Στις ελάχιστες DaTSCAN μελέτες για την PDD, η πρόσληψη ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα είναι σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με PDD σε σύγκριση με τους ασθενείς με DLB, που συμφωνεί με την απώλεια ντοπαμινεργικών κυττάρων στη

μέλαινα ουσία και τη σοβαρότητα του παρκινσονισμού [Colloby et al., 2012; Mak et al., 2014]. Η διάσπαση των ντοπαμινεργικών οδών επηρεάζει τη διαμόρφωση των ενδογενών δικτύων του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την πτωχή κινητική και γνωστική επίδοση των ασθενών με PDD [Christopher et al., 2015].

Μια μετα-ανάλυση μελετών με την τεχνική voxel-based morphometry ανέδειξε μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας σε δομές του μέσου κροταφικού λοβού και τα βασικά γάγγλια σε ασθενείς με PDD σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [Mazler et al., 2012; Pan et al., 2013]. Σε προοπτική μελέτη 51 ασθενών με ήπια γνωστική έκπτωση της PD, παρατηρήθηκε ατροφία σε προμετωπιαίες περιοχές, στο νησαίο φλοιό και στους κερκοφόρους πυρήνες των ασθενών που μετέπεσαν σε άνοια σε σύγκριση με εκείνων που δεν μετέπεσαν σε άνοια [Lee et al., 2014]. Η Τεχνική του Τανυστή Διάχυσης (DTI) ανίχνευσε πρώιμες βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία ασθενών με PD που προηγούνται της ατροφίας [Duncan et al., 2016]. Η δομική μαγνητική τομογραφία, ειδικά με τον ανιχνευτή διάχυσης, προτείνεται ως νέο πεδίο έρευνας ως μη επεμβατικός δείκτης που θα προβλέπει την εξέλιξη σε PDD.

### 3. ANOΙΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY

#### 3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η DLB είναι ο τρίτος πιο κοινός τύπος νευροεκφυλιστικής άνοιας μετά τη AD και την αγγειακή άνοια, αποτελεί δηλαδή το 10-20% του συνόλου των ανοϊκών συνδρόμων. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 65 έτη με ελαφρά υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών.

Υπάρχουν λιγοστά στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό και την επίπτωση της DLB. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, το ποσοστό των ασθενών με DLB κυμαίνεται από 0,3 έως 24,4% μεταξύ των διαφόρων τύπων άνοιας [Hogan et al., 2016]. Ο επιπολασμός της πιθανής DLB υπολογίζεται από 4 - 2% σε μελέτες της κοινότητας και 7,5% σε κλινικές μελέτες [Vannand O' Brien., 2014]. Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά υποεκτιμούν την κατάσταση, διότι όταν οι τρεις αυτές μελέτες περιλάμβαναν στην διάγνωση τη νευρολογική εξέταση τα ποσοστά αυτά αυξάνονταν σημαντικά σε 16-24%. Σε μία μελέτη πληθυσμού το 7 % των περιπτώσεων άνοιας διαγνώστηκε ως DLB.

Σε μια επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ, η επίπτωση της πιθανής διάγνωσης της DLB ήταν 3,5 ανά 100.000 άτομα ανά έτος συνολικά, και 31,6 ανά 100.000 άτομα-έτη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών [Savica et al., 2013]. Αντίθετα, στη γαλλική μελέτη, η επίπτωση της νόσου εκτιμάται σε 112 ανά 100.000 άτομα ανά έτος σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών [Perez et al., 2010]. Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι στην αμερικάνικη μελέτη περιλαμβάνονται μόνο οι ασθενείς με σοβαρό παρκινσονισμό, ενώ εκείνοι με ήπιο ή καθόλου παρκινσονισμό είχαν αποκλειστεί. Στη γαλλική μελέτη, όλοι οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν με συμπτώματα του παρκινσονισμού και της γνωστικής έκπτωσης. Και στις δύο μελέτες, αναζητήθηκαν αναδρομικά τα πυρηνικά χαρακτηριστικά της DLB, ενώ η RBD δεν αξιολογήθηκε συστηματικά, οδηγώντας πιθανώς σε υποδιάγνωση της DLB.

### **3.2 Παθολοανατομία**

Το κύριο ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό της DLB είναι η παρουσία των χαρακτηριστικών σφαιρικών, ενδονευρωνικών εγκλείστων -των LBs- (Εικόνα 2), που ανευρίσκονται κυρίως σε διάφορες μεταιχμιακές περιοχές (CA2 και CA3 του ιπποκάμπου, αμυγδαλοειδής πυρήνας) και σε πυρήνες του στελέχους και του βασικού διεγκεφάλου.

Το 80% των ασθενών με DLB έχουν – εκτός από LBs- παθολοανατομικές αλλοιώσεις τύπου Alzheimer, κυρίως πλάκες αμυλοειδούς διάχυτης μορφής [Brown et al., 1998]. Η παρουσία φωσφορυλιωμένης Τ πρωτεΐνης υπό τη μορφή νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων είναι λιγότερο συχνές στην DLB σε σύγκριση με την AD [Strong et al., 1995]. Η DLB συνδέεται με μεγαλύτερη εναπόθεση αμυλοειδικών πλακών στο ραβδωτό σώμα, την μεγαλύτερη εναπόθεση α-Syn στην περιοχή CA2/3 του ιπποκάμπου και την σημαντικά μεγαλύτερη πυκνότητα του υποδοχέα 5-HT1A στον μετωπιαίο φλοιό, σε σχέση με την PD. Υψηλή συγκέντρωση των LBs και όχι των αμυλοειδικών πλακών έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της DLB [Haroutunian et al., 2000].

### **3.3 Κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά**

Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα διαγνωστικά κλινικά κριτήρια [McKeith et al., 2005, 2017], η άνοια θα πρέπει να συνοδεύεται από ένα, δύο ή και τρία συμπτώματα δηλαδή παρκινσονισμός, οπτικές ψευδαισθήσεις και διακύμανση στις γνωστικές λειτουργίες με ευρείες μεταβολές στην προσοχή, στην εγρήγορση είτε και στην συμπεριφορά. Τα παραπάνω συμπτώματα δεν είναι υποχρεωτικά, αλλά αν υπάρχουν είναι υποστηρικτικά της διάγνωσης. Σε αντιδιαστολή με την PDD, η έναρξη άνοιας τοποθετείται χρονικά εντός 12 μηνών από την έναρξη κινητικών συμπτωμάτων του παρκινσονισμού. Στην τυπική κλινική μορφή της, η άνοια χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην επιτελική/εκτελεστική λειτουργία, στην οπτικοχωρική αντίληψη και στις οπτικοκατασκευαστικές δεξιότητες νωρίς στην πορεία της νόσου. Σε αντίθεση με τη AD, η μνήμη και ο λόγος συνήθως δεν προσβάλλονται, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια (πίνακας 3 παράρτημα).

Το 70-90% των ασθενών με DLB αναπτύσσει συμμετρικό παρκινσονικό σύνδρομο βραδυκινητικού τύπου με κορμική δυσκαμψία και αστάθεια βάδισης με πτώσεις. Ο τρόμος συνήθως απουσιάζει, αλλά όταν ανευρίσκεται, είναι περισσότερο τρόμος θέσεως και ενεργείας παρά ηρεμίας. Αντίθετα, τα τυπικά χαρακτηριστικά του παρκινσονισμού της PD περιλαμβάνουν την ασύμμετρη έναρξη, τον τρόπο ηρεμίας και την διαταραχή των αντανακλαστικών στάσης. Η ανταπόκριση στην L-dopa είναι μικρότερη σε σχέση με την PD, πιθανώς λόγω της εγγενούς εκφύλισης του ραβδωτού σώματος και του γεγονότος ότι ένα σημαντικό ποσοστό των παρκινσονικών συμπτωμάτων αποδίδεται σε μη ντοπαμινεργική αιτιολογία στους ασθενείς με DLB [McKeith et al., 2005].

Αν και τα παραπάνω υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά στερούνται ειδικότητας θεωρούνται ενδεικτικά της διάγνωσης της DLB σε ασθενείς με άνοια. Σ' αυτά προστέθηκαν η υπερβολική ημερήσια υπνηλία και η υποσμία (που εμφανίζεται νωρίτερα στην DLB σε σχέση με την AD) [McKeith et al., 2017]. Αντίθετα, η υπερευαισθησία στα νευροληπτικά αποτελεί πλέον υποστηρικτικό χαρακτηριστικό της κλινικής διάγνωσης, σε σχέση με τα προηγούμενα διαγνωστικά κριτήρια.

Αντίθετα, η διαταραχή του ύπνου τύπου RBD αποτελεί πυρηνικό και όχι υποστηρικτικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό αφού έχει ανευρεθεί σε επιβεβαιωμένες DLB περιπτώσεις αυτοψίας σε σύγκριση με τις μη DLB περιπτώσεις (76% έναντι 4%) [McKeith et al., 2017]. Χαρακτηρίζεται από παθολογική ανύψωση ενός άκρου ή του πώγωνα κατά τη διάρκεια της φάσης REM του ύπνου και από πολύπλοκες και εργώδεις κινητικές δραστηριότητες που συσχετίζονται με το ονειρικό περιεχόμενο. Οι ασθενείς εμφανίζουν ένα φάσμα παθολογικών ονειρικών βιωμάτων, κυμαινόμενων από απλές φωνήσεις φθόγγων, τραγούδι, κραυγές, έντονες φωνές και ουρλιαχτά έως πιο πολύπλοκα κινητικά φαινόμενα όπως βάδιση, τρέξιμο, γροθιές, λακτίσματα, άλματα που σχετίζονται με το αναφερόμενο περιεχόμενο του ονείρου. Αν και η παθοφυσιολογία του RBD παραμένει ασαφής, η εκφύλιση της υπομέλαινας περιοχής ή του δικτυωτού σχηματισμού (ή και των δύο) έχουν ενοχοποιηθεί. Οι ανατομικές αυτές περιοχές, σύμφωνα για την υπόθεση Braak, εμπλέκονται νωρίτερα από ό, τι η μέλαινα ουσία, το μεταχιακό σύστημα, και ο νεοφλοιός στην DLB. Αυτό το μοτίβο της παθολογοανατομίας θα μπορούσε να εξηγήσει, γιατί οι διαταραχές του ύπνου τύπου RBD συχνά προηγούνται χρονικά σε σχέση με τις γνωστικές και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με DLB [Boeve et al., 2010b]. Η καταγραφή του ύπνου

REM χωρίς ατονία σε ασθενή με άνοια και διαταραχή του ύπνου του τύπου RBD έχει >90% πιθανότητα για την διάγνωση της πιθανούς DLB ακόμα και εν απουσία οποιοδήποτε άλλου πυρηνικού χαρακτηριστικού είτε βιοδείκτη [McKeith et al., 2017].

Το 50-70% των ασθενών εμφανίζει οπτικές ψευδαισθήσεις υποτροπιάζουσες, καλά σχηματισμένες «ζωντανές» και αληθοφανείς [McKeith et al., 2005,2017]. Συνήθως εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της νόσου με υψηλή ειδικότητα ως πυρηνικό χαρακτηριστικό για τη διάγνωση της DLB [Toledo et al., 2013]. Τα διαφορετικά μοντέλα ενεργοποίησης του οπτικού κέντρου, παράλληλα με τον αυξημένο αριθμό LBs στον έσω και μέσο κροταφικό λοβό σχετίζονται με την εμφάνιση των οπτικών ψευδαισθήσεων στους ασθενείς με DLB [Harding et al., 2002 Roselli et al., 2009]. Οι παραισθήσεις περιλαμβάνουν, συχνά, ανθρώπους και ζώα που καταδιώκουν τον ασθενή. Είναι σπάνιες άλλου τύπου ψευδαισθήσεις (π.χ. ακουστικές), αλλά συστηματοποιημένες παραληρητικές ιδέες (σύνδρομο Capgras) έχουν αναφερθεί.

Μολονότι τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια έχουν καλή ειδικότητα 93.8% (83.8–97.6%), στερούνται ευαισθησίας 60.2% (95% CI 30.9–83.7%) [Rizzo et al., 2017] και ακρίβειας 79.7% (62.6–90.7%) [Arcuti et al., 2016] λόγω της σημαντικής κλινικής αλληλεπικάλυψης, κυρίως με την AD και με άλλες μορφές άνοιας ή παρκινσονικών συνδρόμων, ώστε το 20% των διαγνώσεων της DLB είναι λανθασμένες, γεγονός που οδήγησε στην προσθήκη ενδεικτικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων στα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια, όπως περιγράφονται παρακάτω.

### **3.4 Εργαστηριακή διερεύνηση**

Λόγω της σημαντικής ευαισθησίας και ειδικότητας η υποαιμάτωση των ινακών λοβών με DaTSCAN περιλαμβάνεται στα πρόσφατα αναθεωρημένα ως «ενδεικτικά» διαγνωστικά κριτήρια της DLB [Walker et al., 2015b; McKeith et al., 2017]. Σε μελέτη με DaTSCAN ασθενών με DLB έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των επιπέδων των μεταφορέων της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και ιδιαίτερα στους φακοειδείς πυρήνες όπως και στη PD· ωστόσο, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με PDD και DLB [Marquie et al., 2014; Gomperts et al., 2016]. Επιπλέον, αυτή η μείωση δεν παρατηρείται στους ασθενείς με AD [O'Brien et al., 2004]. Μια συστηματική ανάλυση για τη διαγνωστική ακρίβεια της προ-συναπτικής

ντοπαμινεργικής απεικόνισης με DaTSCAN ανέδειξε 86,5% ευαισθησία και 93,6% ειδικότητα στην διαφορική διάγνωση της DLB από άλλες μορφές άνοιας [Parathanasiou et al., 2012]. Από την άλλη πλευρά, αν και η απεικόνιση DAT δεν είναι χρήσιμη για τη διάκριση της DLB από PD και PDD, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των μεταφορέων της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με DLB σε σύγκριση με αυτούς με PD [Chang et al., 2008]. Αν και η απεικόνιση DAT έχει την αδυναμία να διακρίνει μεταξύ των παρκινσονικών συνδρόμων, μια πρόσφατη μελέτη των Takaya et al. αποκάλυψε ότι ο συνδυασμός ειδικών- για τη νόσο- τύπων αιμάτωσης και δραστηριότητας ραβδωτού DAT διαφοροποιεί με ακρίβεια μεταξύ άτυπων παρκινσονικών συνδρόμων και της DLB [Takaya et al., 2017]. Ωστόσο, στις σπάνιες περιπτώσεις της DLB όπου η εκφύλιση της μέλαινας ουσίας είναι ελάχιστη ενώ η φλοιώδης παθολογία είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό, μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη συγχυτικούς παράγοντες όπως συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, περιφερική νευροπάθεια και λήψη συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων όπως λαβεταλόλη και ρεσερπίνη.

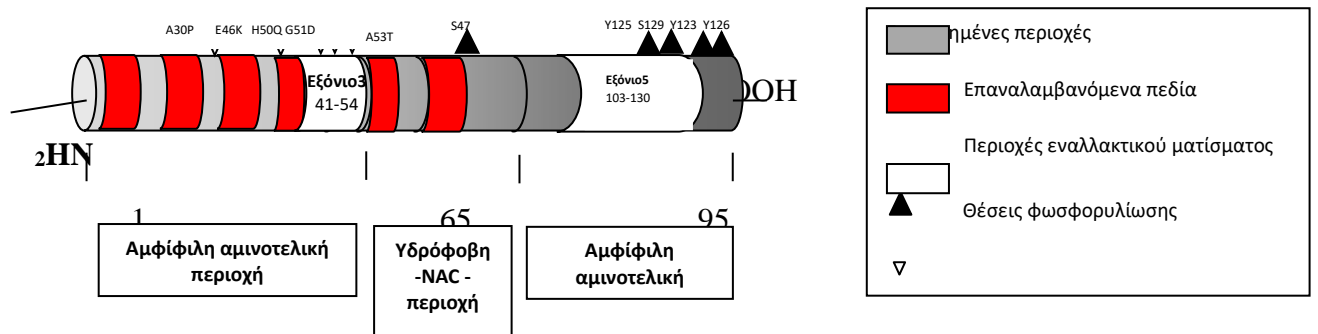


## 4. ΑΛΦΑ- ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΗ ( $\alpha$ -Syn)

### 4.1 Δομή και φυσιολογική λειτουργία

Η Συνουκλεΐνη ανακαλύφθηκε το 1988 στα χολινεργικά κυστίδια του σαλαχιού *TorpedoCalifornica* (MaroteuxCampanelli 1988). Το 1993 απομονώθηκε από εγκεφάλους ασθενών με AD [Uéda et al., 1993]. Πρόκειται για μια οικογένεια πρωτεϊνών με μοριακό βάρος 15- έως 25- kDa, από τις οποίες τρεις είναι γνωστές: η άλφα-συνουκλεΐνη ( $\alpha$ -Syn), η β-συνουκλεΐνη και η γ-συνουκλεΐνη. Η  $\alpha$ -Syn και η  $\beta$ -Syn ανευρίσκονται στον εγκέφαλο ανθρώπων και μυών, ενώ η  $\gamma$ -Syn στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Αν και ομόλογες πρωτεΐνες, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς την πεπτιδική σύνθεση όσο και την λειτουργία τους. Για τους σκοπούς αυτής της διατριβής θα αναλυθεί η δομή και η λειτουργία της  $\alpha$ -Syn.

Η  $\alpha$ -Syn κωδικοποιείται από το γονίδιο PARK1 που εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4 (4q21-4q23). Το 1997 απομονώθηκε από τα αιμοποιητικά κύτταρα και το 2000 από το ENY [Borghi et al., 200] και τον ορό [Kim TD et al., 2000]. Πρόκειται για μια μικρή υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη (140 αμινοξέα) που εντοπίζεται κυρίως στις προσυναπτικές απολήξεις υπό φυσιολογικές συνθήκες [Vekrellis & Stefanis., 2012]. Το αμινοτελικό άκρο του μορίου της (αμινοξέα 1-60) παρουσιάζει 4 επαναλήψεις 11 αμινοξέων και μια καλά διατηρημένη αλληλουχία KTKEGV μέσω των οποίων η  $\alpha$ -Syn προσδέεται αναστρέψιμα με τα αρνητικά φορτισμένα λιπίδια, ώστε να επηρεάζει σημαντικά τη δευτεροταγή δομή της, μεταβάλλοντας από 3% σε 80% το ποσοστό των  $\alpha$ -ελίκων που αυτή σχηματίζει. Ακολουθεί η υδρόφοβη περιοχή- ως το μη αμυλοειδικό συστατικό των νευριτικών πλακών NAC- (αμινοξέα 61-95) που παίζει ρόλο υπό συγκεκριμένες συνθήκες στον πολυμερισμό της και τον σχηματισμό ινιδίων που ομοιάζουν με εκείνα του  $\beta$  αμυλοειδούς. Το καρβοξυτελικό άκρο (αμινοξέα 96-140) περιέχει όξινα αμινοξέα με έντονα αρνητικό φορτίο [Vekrellis & Stefanis., 2012]. Περιέχει θέσεις φωσφορυλίωσης για πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης και σερίνης/θρεονίνης και παίζει καθοριστικό ρόλο στην δράση της  $\alpha$ -Syn ως συνοδού πρωτεΐνης.



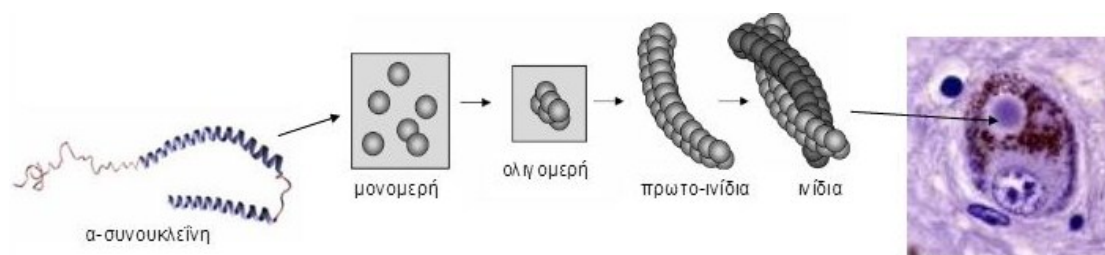
**Εικόνα 4:** Σχηματική απεικόνιση της πρωτοταγούς δομής της  $\alpha$ -Syn. Το αμινοτελικό άκρο περιλαμβάνει μια συντηρημένη αλληλουχία. Το κεντρικό, υδρόφοβο τμήμα περιλαμβάνει την περιοχή NAC και το όξινο καρβοξυτελικό άκρο διαθέτει ρόλο πρωτεΐνης συνοδού. Σημειώνονται οι θέσεις των 5 σημειακών μεταλλάξεων A30P, E46K, H50Q, G51D και A53T. Αναπροσαρμογή από (Greggio et al., 2011; Recchia et al., 2004) και Vekrellis, Minakaki and Emmanouilidou, 2010 (Book Chapter, *Effects of Alpha-Synuclein on Cellular Homeostasis*).

Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι τόσο η  $\alpha$ - όσο και η  $\beta$ -Syn δρουν ως ισχυροί αναστολείς της φωσφολιπάσης D2, η οποία εντοπίζεται στην πλασματική μεμβράνη, καθώς και σε υπομεμβρανικά κυστίδια και παράγει φωσφατιδικό οξύ μετά από υδρόλυση της φωσφατιδυλοχολίνης. Μέσω της αλληλεπίδρασής της με τη φωσφολιπάση D2, έχει προταθεί ότι η  $\alpha$ -Syn θα μπορούσε να συμμετέχει στη βιογένεση και τον έλεγχο του κύκλου των συναπτικών κυστιδίων, καθώς ο μεταβολισμός του φωσφατιδικού οξέος εμπλέκεται ειδικά σε αυτήν τη διαδικασία. Μύες που δεν εκφράζουν την  $\alpha$ -Syn, παρουσιάζουν αυξημένη απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, γεγονός που υποδεικνύει τον πιθανό ρόλο της πρωτεΐνης ως αρνητικού ρυθμιστή της νευροδιαβίβασης. Υπάρχουν επίσης πρόσφατα δεδομένα που καθιστούν την  $\alpha$ -Syn κρίσιμης σημασίας στην διατήρηση της συναπτικής ομοιόστασης [Lautenschläger et al., 2017]. Έχει δειχθεί ότι η  $\alpha$ -Syn δρα ως μια μη κλασική πρωτεΐνη-συνοδός, συμπληρώνοντας τη δράση της πρωτεΐνης κυστεΐνης σε σχήμα κορδόνι (Cystein-string protein  $\alpha$ -CSPa) [Lautenschläger et al., 2017]. Η CSPa διευκολύνει τη σωστή συγκρότηση του συμπλόκου SNARE, το οποίο με τη σειρά του συμμετέχει στην

απελευθέρωση των συναπτικών κυστιδίων. Επίσης, ταυτόχρονη αποσιώπηση των γονιδίων της  $\alpha$ -,  $\beta$ - και  $\gamma$ - Syn προκαλεί ηλικιοεξαρτώμενο νευρωνικό θάνατο και μειωμένη επιβίωση σε μύς [Greten-Harrison et al., 2010]. Εν κατακλείδι, σύμφωνα με τα ευρήματα ανεξάρτητων μελετών, η συναπτική βλάβη αποτελεί πρώιμο γεγονός της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας, που θα μπορούσε να μελετηθεί ως εν δυνάμει μοριακός δείκτης της έναρξης της νόσου.

#### 4.2 Ρόλος της $\alpha$ -Syn στην παθοφυσιολογία των συνουκλειόπαθειών

Αν και φυσιολογικά η  $\alpha$ -Syn δρα εντός του κυτταρικού περιβάλλοντος ως μονομερές και χωρίς συγκεκριμένη δευτεροταγή ή τριτοταγή στερεοδιαμόρφωση (natively unfolded protein), εμφανίζει τάση για πολυμερισμό των μορίων της με νευροτοξική δράση υπό ορισμένες συνθήκες [Vekrellis et al., 2004]. Η όλη διεργασία, διαμεσολαβούμενη από την περιοχή NAC της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, εξελίσσεται σε στάδια, με πρώτο αυτό του σχηματισμού ολιγομερών, γνωστών και ως πρωτοϊνιδίων [El-Agnaf & Irvine., 2002a]. Η προοδευτική συσσώρευση των ολιγομερών αυτών οδηγεί στη δημιουργία συμπλόκων ινιδίων με  $\beta$  – πτυχωτή δομή και τελικά στην κατακρήμνιση αδιάλυτων, μεγαλομοριακών πλέον, πρωτεϊνικών εγκλείστων (Εικόνα 5).

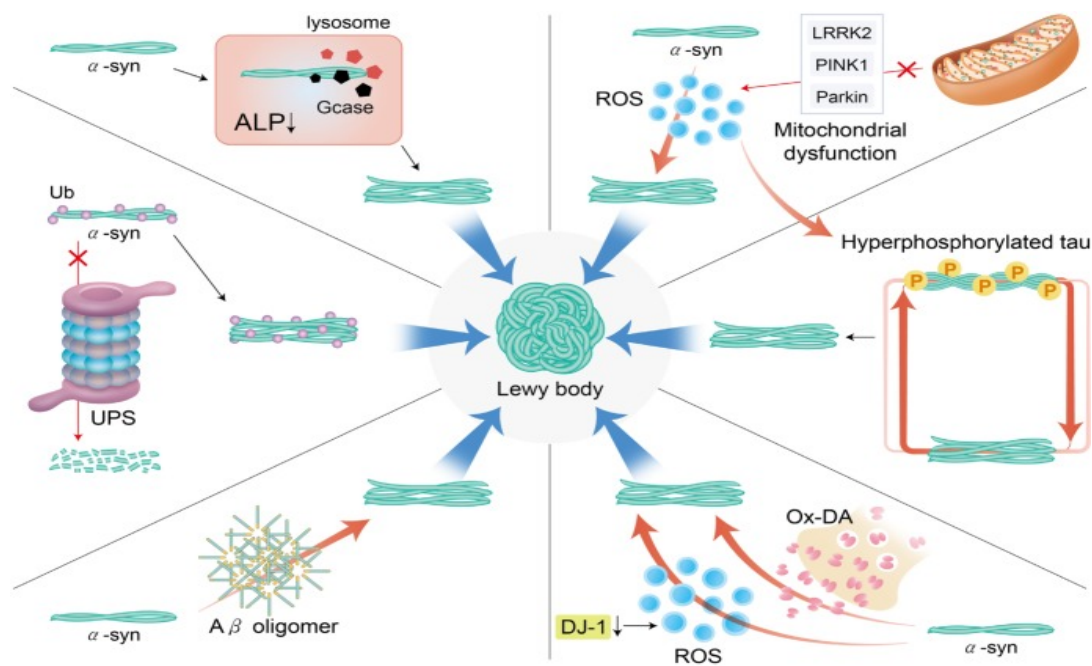


**Εικόνα 5.** Στάδια πολυμερισμού του μορίου της  $\alpha$ -Syn

Μεταξύ των μηχανισμών που μπορούν να περιγράψουν το ρόλο της ενδοκυττάριας  $\alpha$ -Syn στην παθογένεια της PD είναι οι εξής:

- 1) αναστολή του συστήματος πρωτεασώματος-ουβικουιτίνης (ubiquitin-proteasome system, UPS) [Emmanouilidou et al., 2010b].
- 2) διαταραχές της αυτοφαγίας που διαμεσολαβείται από πρωτεΐνες-συνοδούς (Chaperone-mediated autophagy, CMA) [Xilouri et al., 2016].

- 3) αλλαγές στην απελευθέρωση των συναπτικών κυστιδίων.
- 4) διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων [Xilouri et al., 2016],
- 5) δημιουργία του αμυλοειδούς πόρου [DiScala et al., 2016], και
- 6) παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive oxygen species- ROS)[Junn & Mouradian, 2002] (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6.** Προτεινόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί του σχηματισμού των LBs στην PD. Η αποτυχία της κάθαρσης της α-Syn ή / και επιτάχυνση της συσσώρευσης της σχετίζεται με την αποτυχία των συστημάτων, όπως το σύστημα πρωτεασώματος-ουβικουιτίνης (UPS) ή λυσοσωμική αποικοδόμηση (π.χ., autophagy-λυσοσωμική οδό ALP). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που προκαλείται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, η αυτοοξειδωση της ντοπαμίνης (Ox-DA) ή η μειωμένη παραγωγή των αντιοξειδωτικών μορίων (π.χ., DJ-1) οδηγούν στην παραγωγή των ROS. Υπερπαραγωγή ROS επιταχύνει τη συσσώματωση της α-Syn, η οποία επιταχύνεται και από την αλληλεπίδραση με τα ολιγομερή Aβ και ταυ και το αντίστροφο. Αναπροσαρμογή από Kim Detal Exp Neurobiol. 2014;23(4):352-64.

Κατά την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, επιβεβαιώθηκε η παρουσία της α-Syn στον εξωκυττάριο χώρο [El-Agnaf et al., 2002a, 2006b]. Το γεγονός αυτό, κατέρριψε την αρχική θεωρία της αυστηρά ενδοκυττάριας δράσης της α-Syn και αναδεικνύει την παρακρινή δράση, ως έναν επιπλέον πιθανό μηχανισμό εξάπλωσης της παθογένειας της

PD. Ένας από τους επικρατέστερους μηχανισμούς τοξικής δράσης των εκκρινόμενων μορφών της  $\alpha$ -Syn είναι η διακυτταρική μετάδοση της παθογένειας της PD [Emmanouilidou et al., 2010a; Valdinocci et al., 2017]. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται επιπλέον από την έκκριση της  $\alpha$ -Syn μέσω εξωσωμάτων [Vekrellis et al., 2011b]. Μια πιθανή λειτουργία των εξωσωμάτων είναι η απομάκρυνση του βλαβερού πρωτεϊνικού φορτίου [Valdinocci et al., 2017]. Από τη στιγμή που το τοξικό «φορτίο» βρεθεί στον εξωκυττάριο χώρο και στα πλαίσια της διακυτταρικής επικοινωνίας, είναι δυνατόν να προσληφθεί από παρακείμενα κύτταρα, επιδρώντας στη φυσιολογία τους [Ghidoni et al., 2008]. Η παραπάνω «Υπόθεση του Δούρειου Ίππου» περιγράφει την είσοδο των αμυλοειδών του κυτοσολίου στα εξωσώματα κατά τη διαδικασία βιογένεσής τους που απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο [Ghidoni et al., 2008]. Η ανίχνευση της  $\alpha$ -Syn στα εξωκυττάρια υγρά όπως το ENY και το αίμα θα μπορούσε να αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πιθανός βιολογικός δείκτης για τη PD, όπως θα δούμε παρακάτω.

### 4.3 Η $\alpha$ -Syn ως βιοδείκτης

Ως βιολογικός δείκτης ορίζεται ένα οποιοδήποτε χαρακτηριστικό, που μετράται αντικειμενικά και αντικατοπτρίζει φυσιολογικές βιολογικές διαδικασίες, παθογόνους μηχανισμούς ή φαρμακολογικές αποκρίσεις σε θεραπευτικές παρεμβάσεις [Biomarker Definitions Working Group 2001]. Δεδομένου ότι (α) η λήψη εγκεφαλικού ιστού εν ζωή είναι λίαν επεμβατική μέθοδος και (β) πολλά από τα φαινόμενα που διαδραματίζονται στον εγκέφαλο αντικατοπτρίζονται στο ENY, θα μπορούσε το τελευταίο να αποτελεί ιδανική πηγή προσδιορισμού βιοδεικτών για την ανίχνευση και παρακολούθηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών διεργασιών. Στην AD, για παράδειγμα, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι βιολογικοί δείκτες στο ENY όπως το πεπτίδιο  $A\beta_{42}$ , η Tt και η  $T_{p-181}$  αντικατοπτρίζουν τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου, και είναι πλέον ενσωματωμένοι στα αναθεωρημένα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της AD [Dubois et al., 2010]. Ανάλογο ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει και για την PD, δεδομένου ότι η κλινική διάγνωση της, σε αντιδιαστολή με τα επαυξημένα παρκινσονικά σύνδρομα, δεν είναι πάντα εύκολη, στο 15% ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες θεραπείας της πρώιμης PD, η

διάγνωση δεν επιβεβαιώνεται, καθώς δεν εμφανίζουν ντοπαμινεργικό έλλειμμα στις λειτουργικές δοκιμασίες του ντοπαμινεργικού συστήματος ή την προϊούσα πορεία που χαρακτηρίζει την νόσο [Eckert et al., 2007]. Επιπλέον, υπάρχει έλλειμμα στη δυνατότητα παρακολούθησης της βιολογικής πορείας της νόσου, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό για την ανάπτυξη νευροπροστατευτικών θεραπειών. Ομοίως κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της PD στο 20% των περιπτώσεων [Hughes et al., 1992]. Τα παραπάνω ευρήματα καθιστούν ολοένα την ανάγκη ενός ή περισσοτέρων έγκυρων δεικτών στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ένας σημαντικός αριθμός υποψηφίων βιομορίων έχουν αξιολογηθεί ως προς την καταλληλότητά τους ως βιοδείκτες για την PD (π.χ., νευροινίδια, νευροδιαβιβαστές, ουρικό οξύ, DJ-1).

Μέχρι σήμερα η  $\alpha$ -Syn είναι ένας από τους πιο μελετημένους βιοδείκτες, αφού συνδέεται άμεσα με την παθογένεια της νόσου, όπως ήδη έχει περιγραφεί. Η  $\alpha$ -Syn έχει απομονωθεί σε μια ποικιλία βιολογικών υγρών και ιστών από ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων του αίματος, των ούρων, του σάλιου, του γαστρεντερικού σωλήνα, του πνευμονογαστρικού νεύρου, των συμπαθητικών γάγγλιων, των αυτόνομων νεύρων του δέρματος και του υπογνάθιου αδένου [Wang et al., 2013; Stockholm et al., 2016; Wood., 2016]. Ωστόσο, οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως βιολογικός δείκτης σε εξωκυττάρια υγρα (όπως περιφερικό αίμα, ούρα, σάλιο) δεν έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αντίθετα, υπάρχει σημαντική σύγκλιση όσον αφορά την μέτρηση επιπέδων της  $\alpha$ -Syn στο ENY.

Ένα σημαντικό μειονέκτημα, όμως, είναι ότι το ENY δεν είναι τόσο εύκολα προσβάσιμο όσο άλλα σωματικά υγρά όπως το αίμα και τα ούρα, των οποίων η συλλογή θεωρείται σχεδόν μη επεμβατική. Για το λόγο αυτό, ένα ευρύ φάσμα υποψηφίων βιοδεικτών έχει επιπλέον μελετηθεί, όπως η οσφρητική δοκιμασία, ανάλυση ιστών/ αίματος, λειτουργική νευροαπεικόνιση και έλεγχος της γενετικής προδιάθεσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν τεχνικά και μεθοδολογικά ζητήματα που σχετίζονται με τη συλλογή και την αποθήκευση των βιολογικών υλικών για τη μέτρηση βιοδεικτών. Στο μέλλον η έγκαιρη και αξιόπιστη διάγνωση της PD στοχεύει να περιλαμβάνει πολλαπλούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών, εργαστηριακών, απεικονιστικών και μοριακών δεικτών [Titova et al., 2017].

Για να θεωρηθεί η  $\alpha$ -Syn ως ο ιδανικός βιοδείκτης για την PD θα πρέπει να πληροί τουλάχιστον μερικά από τα εξής κριτήρια [Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease, 1998]: ανίχνευση ενός θεμελιώδους παθολογοανατομικού χαρακτηριστικού, πρώιμη διάγνωση ακόμα και σε προσυμπτωματικά ή ολιγοσυμπτωματικά στάδια, αξιολόγηση ήδη εφαρμοζόμενων θεραπευτικών σχημάτων ή νέων νευροπροστατευτικών θεραπειών, συμβολή στην σταδιοποίηση. Εν κατακλείδι, ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να είναι αξιόπιστος, όσο λιγότερο επεμβατικός, εύκολος στη χρήση και χωρίς μεγάλη οικονομική επιβάρυνση.

#### **4.4 Αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών της $\alpha$ -Syn στο ENY και το αίμα των ασθενών**

Η ανίχνευση των βιολογικών δεικτών στο ENY ενδέχεται να αντανάκλα τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο, ώστε η  $\alpha$ -Syn βρίσκεται στο επίκεντρο της πρωτεομικής έρευνας, για την έγκαιρη διάγνωση στο πρόδρομο στάδιο της νόσου και την διάκριση μεταξύ των διαφόρων μορφών του παρκινσονισμού (πίνακας 4, παράρτημα).

Εντούτοις, η προσδιορισμός της ολικής  $\alpha$ -Syn (t- $\alpha$ -Syn) στο ENY με τη μέθοδο της ELISA και άλλες παρόμοιες τεχνικές έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μελέτες δείχνουν σημαντικά μειωμένα [Mollenhauer et al., 2008b; Markesbery et al., 2009; Kasuga et al., 2010; Parnetti et al., 2011; Mollenhauer et al., 2011c; Tateno et al., 2012; Mollenhauer et al., 2013d] είτε φυσιολογικά επίπεδα [Reesink et al., 2010; Parnetti et al., 2014] της  $\alpha$ -Syn στο ENY των ασθενών με PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, οι ολιγομερείς μορφές της  $\alpha$ -Syn ανιχνεύθηκαν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο ENY ασθενών με PD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με ευαισθησία 75% και ειδικότητα 85% για την PD, ενώ συσχετιζόνταν και με την επιδείνωση της κινητικής συμπτωματολογίας [Tokuda et al., 2010; Majbour et al., 2016]. Αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών επίσης δείχνουν μειωμένα [Hallett et al., 2012; Wennström et al., 2013], είτε φυσιολογικά [Reesink et al., 2010] είτε αυξημένα [Karakaki et al., 2013] επίπεδα  $\alpha$ -Syn στο ENY ασθενών με DLB σε σχέση με ασθενείς με AD και υγιείς μάρτυρες. Παρόλο που για την PDD υπάρχουν λιγότερες μελέτες αυτές δείχνουν ότι τα επίπεδα της  $\alpha$ -Syn στο ENY των ασθενών με PDD δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με τη PD [Hall et al., 2012]. Νεότερες μετα-αναλύσεις δεν

κατάφεραν να δείξουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές της  $\alpha$ -Syn ανάμεσα στην PD, την DLB ή την AD [Gaoetal., 2015]. Ο συνδυασμός της  $\alpha$ -Syn με άλλους βιοδείκτες, όπως η Tt πρωτεΐνη, μπορεί να αυξήσει τη διαφοροδιαγνωστική αξία μεταξύ των συνουκλεινοπάθειων (DLB, PD, PDD) [Liorensetal., 2016].

Αντίθετα με το ENY, ελάχιστες μελέτες έχουν εκπονηθεί στο πεδίο έρευνας της  $\alpha$ -Syn ως βιοδείκτη στο πλάσμα και τον ορό των ασθενών με PD (πίνακας 5, παράρτημα). Σημαντική στατιστικώς αύξηση είτε των ολιγομερών μορφών είτε της ολικής  $\alpha$ -Syn έχει αναφερθεί στο πλάσμα ασθενών με PD σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ELISA [EL-Agnafetal., 2006; Leeetal., 2006; Duranetal., 2010; Foulds et al., 2011; Dingetal., 2016; Linetal.,2017]. Σε πρόσφατη μελέτη ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα της ολικής  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα ασθενών με PDD σε σύγκριση με τις ομάδες με φυσιολογική και ήπια γνωστική έκπτωση της PD [Linetal.,2017]. Αντίθετα, μειωμένα επίπεδα ανευρέθησαν στο πλάσμα ασθενών με PD με τη μέθοδο Westernblot [Lietal., 2007]. Σε δύο μελέτες, τα επίπεδα των ολικών και ολιγομερών μορφών της φυσιολογικής και της φωσφορυλιωμένης  $\alpha$ -Syn (στη Ser 129) σε ασθενείς με PD και υγιείς μάρτυρες, δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [Mata et al., 2010; Park et al., 2011; Sci et al., 2015]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε πρόσφατη μελέτη της  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα ασθενών με PD και μαρτύρων [Simonsen et al., 2016]. Ωστόσο, στις δύο μέχρι σήμερα δημοσιευμένες εργασίες, σημαντικά μειωμένα επίπεδα της ολικής  $\alpha$ -Syn ανευρέθησαν στον ορό ασθενών με PD και DLB σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [Laske et al., 2011; Besong-Agbo et al., 2013].

#### **4.50 ρόλος του $A\beta_{42}$ αμυλοειδούς**

Το αμυλοειδές  $A\beta_{42}$  είναι μια πρωτεΐνη 42 αμινοξέων που προέρχεται από την πρωτεολυτική επεξεργασία της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς, ως το κύριο συστατικό των αμυλοειδικών πλακών [Pettegrew et al., 2001]. Στις περισσότερες μελέτες, μειωμένα επίπεδα  $A\beta_{42}$  στο ENY των ασθενών με PD αποτελούν εν δυνάμει προγνωστικό βιοδείκτη για την ανάπτυξη άνοιας [Alves et al., 2010b; Alves et al., 2013c; Kang et al., 2013a; Compta et al., 2013; Parnetti et al., 2014; Alves et al., 2014d; Stav et al., 2015; Terrelongue et al., 2016, πίνακας παράρτημα]. Σε άλλες έρευνες δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές [Ohrfelt et al., 2009; Siderowf et al., 2010; Montine et



al., 2010; Leverenz et al., 2011; Kang et al., 2016]. Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα Αβ<sub>42</sub> και Αβ<sub>42</sub>/Τt στο ENY συσχετίζονταν με πτωχότερη επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες (π.χ. Digit Symbol Test) σε ασθενείς με PD χωρίς άνοια και σε ασθενείς με τη μη τρομώδη μορφή της PD σε σύγκριση με την κλασική τρομώδη μορφή [Kang et al., 2013a, 2016b]. Οι ασθενείς με DLB είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα Αβ<sub>42</sub> στο ENY σε σχέση με όλες τις ομάδες που εξετάστηκαν [Andersson et al., 2011; Bech et al., 2012; Schoonenboom et al., 2012; Compta et al., 2013]. Ειδικότερα, τα χαμηλά επίπεδα Αβ<sub>42</sub> στο ENY των ασθενών με DLB συσχετίστηκαν με ταχύτερη γνωστική έκπτωση σε διετές follow-up και όχι με άλλους βιοδείκτες όπως η Τt και η Τ<sub>p-181</sub> [Schoonenboom et al., 2012; Abdelnour et al., 2016]. Υπάρχουν λοιπόν στοιχεία ότι το αμυλοειδές Αβ<sub>42</sub>, ως δείκτης της AD, μπορεί να προβλέπει την εξέλιξη της νοητικής επιβάρυνσης στην PD όσο και της DLB.

#### **4.60 ρόλος της ολικής T και Τ<sub>p-181</sub> πρωτεΐνης**

Η T πρωτεΐνη συνδέεται με τους μικροσωληνίσκους (microtubule-associated protein–MAP), συμβάλλοντας στη σταθερότητά τους και στην ομαλή αξονοπλασματική ροή του νευρικού κυττάρου. Στην AD η T πρωτεΐνη και άλλες MAP πρωτεΐνες, όπως οι MAP1 και MAP2, υφίστανται υπερφωσφορυλίωση, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της δομής των μικροσωληναρίων και κατά συνέπεια της αξονοπλασματικής ροής. Το μόριο της υπερφωσφορυλιωμένης ταυ πρωτεΐνης σχηματίζει κατά ζεύγη ελικοειδώς εσπειραμένα ινίδια (paired helical filaments – PHF), και εν συνέχεια τα νευροϊνιδιακά τούλπια. Η αποσταθεροποίηση των μικροσωληναρίων και η διαταραχή της αξονοπλασματικής ροής οδηγούν σε νευρωνική δυσλειτουργία και τον κυτταρικό θάνατο του νευρώνα.

Η πλειοψηφία των μελετών της Τt στο ENY ασθενών με παρκινσονικό σύνδρομο δείχνει αντικρουόμενα αποτελέσματα (πίνακας 5, παράρτημα). Στην PD οι περισσότερες μελέτες έδειξαν φυσιολογικά επίπεδα της Τt στο ENY [Ohrfelt et al., 2009; Sussmuth et al., 2010; Parnetti et al., 2011; Hall et al., 2012; ] αλλά και μειωμένα επίπεδα έχουν επίσης αναφερθεί [Shi et al., 2011; Kang et al., 2013a]. Υψηλά επίπεδα Τt έχουν βρεθεί στην DLB και χαμηλός λόγος Τ<sub>p-181</sub>/Τt στην MSA και την PSP σε σχέση με την PD [Andersson et al., 2011]. Άλλες μελέτες ωστόσο δεν επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω αποτελέσματα [Ohrfelt et al., 2009; Shi et al., 2011; Hall et al., 2012].

Οι λόγοι Tt/t- $\alpha$ -Syn και T<sub>p-181</sub>/t- $\alpha$ -Syn έδειξαν ευαισθησία 89%, ειδικότητα 61% ως πιθανοί βιοδείκτες για την PD. Ο Shi και συν έδειξαν ότι ο συνδυασμός ολικής  $\alpha$ -Syn και p-tau/t-tau έκανε εφικτό τον διαχωρισμό της PD από την MSA. Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση της t- $\alpha$ -Syn με την διάρκεια ή την βαρύτητα της νόσου [Shi et al., 2011]. Αντίθετα στην μελέτη των Kang και συνεργατών τα χαμηλά επίπεδα της Tt συσχετιζόταν με βαρύτερη κινητική εικόνα. Σύμφωνα με την Mollenhauer και τους συνεργάτες της, μόνο η t- $\alpha$ -Syn και όχι η τούτε το A $\beta$ <sub>42</sub> αμυλοειδές διαχώρισαν τους ασθενείς με PD από τους υγιείς μάρτυρες είτε τους ασθενείς με AD, η δε προγνωστική αξία ήταν 91%. Αντίθετα, η Parnetti και οι συνεργάτες της κατέληξαν οτι ο συνδυασμός της t- $\alpha$ -Syn με την Tt και T<sub>p-181</sub> πρωτεΐνη βελτίωσε τη διάκριση της PD από την AD, την DLB, την FTD (ευαισθησία 89%; ειδικότητα 61%), σε σχέση με την χαμηλή ειδικότητα αποκλειστικά και μόνον της t- $\alpha$ -Syn στο ENY ως δείκτη συνουκλεινοπάθειας (ευαισθησία 94%, ειδικότητα 25%) [Parnetti et al., 2011]. Ο συνδυασμός της Tt και A $\beta$ <sub>42</sub> διαχώριζε την DLB από την AD με υψηλή ευαισθησία 93% και ειδικότητα 95% [Aerts et al., 2011a]. Η σύγκριση των ατελών/συντετμημένων μορφών (truncated) της πρωτεΐνης ταυ με την ολοκληρωμένη μορφή έδειξε ελάττωση του λόγου αυτού στην PSP σε σχέση με την PD και την ομάδα ελέγχου [Borroni et al., 2008].

#### **4.7 Περιορισμοί των μελετών των βιοδεικτών στο ENY και το αίμα των ασθενών**

Είναι σαφές ότι οι βιοδείκτες του ENY είτε του αίματος δεν λαμβάνονται υπόψη μόνοι τους, αλλά πρέπει να συνεκτιμώνται ως τμήμα μιας ευρύτερης (διαφορο)διαγνωστικής προσέγγισης, που περιλαμβάνει πάντα την κλινική εικόνα, τα απεικονιστικά ευρήματα και τα ευρήματα του λοιπού βιοχημικού και παρακλινικού ελέγχου.

Το πεδίο έρευνας και πρακτικής εφαρμογής των βιοδεικτών στο ENY υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διεθνώς εναρμονισμένες φυσιολογικές τιμές στους κλασικούς δείκτες της AD (ακόμα και από εργαστήρια που χρησιμοποιούν την ίδια μεθοδολογία) και επομένως το κάθε εργαστήριο πρέπει να διαθέτει τις δικές του τιμές αναφοράς από ικανό πληθυσμιακό δείγμα. Η έλλειψη εναρμόνισης αποδίδεται σε συνδυασμό προαναλυτικών, αναλυτικών και

μετααναλυτικών παραγόντων και προς την κατεύθυνση αυτή εκτελέστηκαν ή βρίσκονται σε εξέλιξη διάφορες μελέτες με κυριώτερη την μελέτη BIOMARKAPD, με σκοπό την διεθνή εναρμόνιση των διαδικασιών προσδιορισμού των δεικτών και ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Οι περιαναλυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν όλα τα στάδια πριν, κατά και μετά την ανάλυση, ενώ οι προαναλυτικοί είναι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που συμβάλουν στην μεταβλητότητα πριν από την εργαστηριακή ανάλυση του βιοδείκτη. Οι περιαναλυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν *in vivo* βιολογικούς παράγοντες κατά τη στιγμή της συλλογής του δείγματος (όπως η νηστεία ή ημερήσια διακύμανση), χωρίς, μέχρι στιγμής, να γίνει συσχέτισή τους με τα επίπεδα της  $\alpha$ -Syn στο ENY [Mollenhauer et al., 2016e]. Λιγότερες επίσης είναι οι μελέτες για το πώς οι βιολογικοί παράγοντες (γενετικοί ή νευροπαθολογικοί) μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της  $\alpha$ -Syn στα βιολογικά υγρά [Mollenhauer et al., 2016e].

Το 40-60% των παρατηρούμενων εργαστηριακών σφαλμάτων οφείλονται σε τέτοιες προαναλυτικές διαδικασίες [Mollenhauer et al., 2017f]. Δεδομένου ότι η  $\alpha$ -Syn είναι εξαιρετικά άφθονη στο περιφερικό αίμα, θα πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία επιμόλυνση του αίματος [Karaki et al., 2013; Mollenhauer et al., 2017f]. Στην πολυκεντρική μελέτη Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) συγκρίθηκαν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο ENY ασθενών με PD που υποβλήθηκαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση χρησιμοποιώντας ατραυματικές βελόνες ( $n = 535$ ) έναντι αιχμηρών βελόνων ( $n = 128$ ). Η χρήση ατραυματικών βελόνων έδειξε σημαντικά μικρότερη επιμόλυνση από αιμοσφαιρίνη ( $p=0,014$ ) [Mollenhauer et al., 2017g]. Ειδικότερα για την  $\alpha$ -Syn, η επιμόλυνση του ENY με έμμορφα στοιχεία του αίματος οδηγεί σε ψευδώς αυξημένες τιμές  $\alpha$ -Syn [Kasuga et al., 2010; Mollenhauer et al., 2011b; Hall et al., 2012]. Στις μελέτες της  $\alpha$ -Syn δεν υπάρχει ομοιοτυπία καθώς κάποιες από αυτές απορρίπτουν αιματηρά δείγματα με  $>500$  ερυθροκύτταρα, ενώ ελάχιστες έχουν υιοθετήσει το αυστηρό όριο των 50 ερυθροκυττάρων, που φαίνεται όμως να είναι πιο σωστό [Duran et al., 2010; Laske et al., 2011; Tateno et al., 2012; Karaki et al., 2013].

Ο όγκος του ENY που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της οσφυονωτιαίας παρακέντησης μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση της  $\alpha$ -Syn. Οι Hong και συνεργάτες ανέλυσαν τα δείγματα ENY σε τρία διαφορετικά κλάσματα ( $<10$ , 10-15 και 15-20 mL) 45 υγιών μαρτύρων. Αυτή η μελέτη έδειξε μια τάση προς μείωση της  $\alpha$ -Syn στα όψιμα κλάσματα σε όλες τις περιπτώσεις, μετά την απομάκρυνση των

δειγμάτων με αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης [Hong et al., 2010]. Σε μια δεύτερη μελέτη, τα επίπεδα της α-Syn είχαν μια ελαφρά μείωση από την κεφαλική έως την ουραία κατεύθυνση (υποδηλώνοντας έτσι τη νευρωνική της προέλευση) σε δείγματα τεσσάρων ασθενών με υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης [Mollenhauer et al., 2012d]. Αν και σε αυτές τις τρεις ανεξάρτητες μελέτες δεν υπήρχε σημαντική επίδραση της κλίσης στην α-Syn, συνίσταται η λήψη 10-15ml ENY [Mollenhauer et al., 2017g].

Ο τρόπος με τον οποίο η ντοπαμινεργική φαρμακευτική αγωγή επηρεάζει τα επίπεδα της α-Syn στο ENY των ασθενών με PD δεν είναι ακόμη σαφής, καθώς δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες σε ανθρώπους. Μία πειραματική μελέτη σε εγκεφάλους μύων αναφέρει ότι η έκφραση των υποδοχέων ντοπαμίνης στο χοριοειδές πλέγμα, όπου παράγεται το ENY, μεταβάλλει την ομοιοστάση των συστατικών του ENY, συμπεριλαμβανομένης και της α-Syn [Mignini et al., 2000].

Μια πρόσθετη πηγή περιορισμών προκύπτει από το γεγονός ότι οι συνυπάρχουσες (μικτές) παθολογίες δεν είναι σπάνιες στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Το γεγονός αυτό δεν λαμβάνεται συνήθως υπόψη στις μελέτες των βιοδεικτών και οι ασθενείς ταξινομούνται με κριτήρια αποκλειστικά μιας νόσου βάσει των κλινικών ή και των νευροπαθολογικών ευρημάτων. Μελέτη των Tateno και συν. δείχνει, ότι στο ένα τρίτο των ασθενών με κλινική διάγνωση ανοϊκού συνδρόμου νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας (AD, μετωποκροταφική εκφύλιση-MKE,DLB) υπάρχει επικάλυψη-συνύπαρξη διαφόρων παθολογιών (π.χ. AD-DLB, AD-MKE) [Tateno et al., 2012]. Η επικάλυψη αυτή οδηγεί σε υποεκτίμηση της ευαισθησίας και ειδικότητας των βιοδεικτών. Η ηλικία μπορεί επίσης να επηρεάσει σε κάποιο βαθμό μερικούς από τους βιοδείκτες στο ENY και η διαγνωστική τους αξία μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με PD μικρότερης ηλικίας σε σχέση με τους ηλικιωμένους [Pagano et al., 2016].

Όσον αφορά την α-Syn στο πλάσμα και τον ορό, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί των ήδη λιγοστών δημοσιευμένων μελετών που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους [Bougea et al., 2019] (πίνακας 5, παράρτημα). Πρώτον, υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των μελετών στην μεθοδολογία (ELISA vs Luminex), στις διαφορετικές μορφές της α-Syn (ολική vs ολιγομερής vs φωσφορυλιωμένη) Δεύτερον, ο σχεδιασμός της πλειοψηφίας των μελετών ως συγχρονικές παρατήρησης δεν επιτρέπει σαφή συμπεράσματα ως προς την αιτιολογική συσχέτιση. Το σφάλμα της επιλογής των ασθενών δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω

του άτυπου πληθυσμού ασθενών με κάποια διαγνωστική αβεβαιότητα όσον αφορά το στάδιο της νόσου. Οι περισσότερες από τις μεταβλητές που αναλύθηκαν δεν εξετάστηκαν ξεχωριστά σε μεγαλύτερα δείγματα για τα επίπεδα της ολικής α-Syn. Οι διαφορές των αποτελεσμάτων στις παραπάνω μελέτες μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) αποτελούν σημαντική πηγή της α-Syn (> 99% των επιπέδων του αίματος), με το υπόλειμμα στο πλάσμα [Barbour et al., 2008]. Με άλλα λόγια, υπόλειμμα RBC ή αιμόλυση κατά τη συλλογή ή την επεξεργασία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα α-Syn στο πλάσμα. Επιπλέον, η ανίχνευση των αιμοπεταλίων στο πλάσμα, οι διαφορετικές μεθόδους ανίχνευσης και η ευαισθησία ή η εξειδίκευση των αντισωμάτων μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα της α-Syn στον ορό και το πλάσμα [Shi et al., 2010]. Ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες όπως αιμόλυση και επιμόλυνση αιμοπεταλίων δεν πραγματοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες [Bougea et al., 2019]. Άλλοι συγγχητικοί παράγοντες στις διαθέσιμες μελέτες, π.χ. ομάδες ασθενών με διαφορετική ηλικία, διαφορετικό στάδιο της νόσου, οι διαφορετικοί τύποι θεραπείας, μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να παρέχουν post-mortem ιστοπαθολογική επιβεβαίωση, ανάλυση ευαισθησίας / ειδικότητας, και τιμές cut-offs.

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο PD, PDD, DLB και υγιείς μάρτυρες στο ENY, πλάσμα και ορό και η διερεύνηση της πιθανής διαγνωστικής της αξίας:

- A) Λαμβάνοντας υπόψιν και εφαρμόζοντας αυστηρά τις πλέον πρόσφατες συστάσεις τόσο για τους προαναλυτικούς όσο και για τους αναλυτικούς συγχυτικούς παράγοντες [DeICampo et al., 2012].
- B) Χρησιμοποιώντας μια πολύ ευαίσθητη μέθοδο ELISA η οποία αναπτύχθηκε στο Κέντρο Νευροεπιστημών στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών [Emmanouilidou et al., 2011].

Δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα αποτελούν:

- Διερεύνηση πιθανής συσχέτισης των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn στο ENY το πλάσμα και τον ορό και τους κλασσικούς βιοχημικούς δείκτες το  $A\beta_{42}$ , την Tt και T<sub>p</sub>-181.
- Διερεύνηση πιθανής συσχέτισης των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn στο ENY και τον ορό και πλάσμα με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών, το γνωστικό/νευροψυχολογικό προφίλ, και τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα του DaTSCAN.
- Διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ γενετικών μορφών της PD έναντι των σποραδικών.

## **7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **3.1 Ασθενείς**

Εξετάσθηκαν συνολικά 77 ασθενείς PD (30), PDD (18) και DLB (29), οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στο Τμήμα Νοητικών και Κινητικών Διαταραχών της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών προς διερεύνηση και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για τη PD κατά UKPDS Brain Bank [Hughes et al., 1992], την PDD [Emre et al., 2007] και της DLB [McKeith et al., 2017].

Από όλους τους ασθενείς ελήφθη πλήρες ιστορικό και διενεργήθη ενδεδειγμένη αντικειμενική νευρολογική εξέταση. Επίσης υπεβλήθησαν σε πλήρη βιοχημικό και απεικονιστικό έλεγχο που περιλάμβανε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και σε 32 από αυτούς DaTSCAN προς αποκλεισμό δευτεροπαθών παρκινσονικών συνδρόμων. Επίσης διενεργήθηκε νευροψυχολογικός έλεγχος με τις κάτωθι δοκιμασίες: Mini Mental State Examination (MMSE), CLOX 1-2, Frontal Assessment Battery (FAB), Clinical Dementia Rating (CDR), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Η κινητική αναπηρία των παρκινσονικών ασθενών αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) και η σταδιοποίησή τους με την κλίμακα των Hoehn και Yahr.

### **3.2 Ομάδα ελέγχου**

Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από 30 υγιή άτομα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επισκληρίδιο αναισθησία για διενέργεια μικρής χειρουργικής επέμβασης (π.χ. αποκατάσταση κήλης, αρθροσκοπική αποκατάσταση συνδεσμικών κακώσεων γόνατος) στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΝΙΜΙΤΣ». Ελήφθησε από αυτούς ENY και ορός/πλάσμα. Δεν έπασχαν από νευρολογικό, ψυχιατρικό ή άλλο μείζον νόσημα και η γνωστική τους λειτουργία ήταν φυσιολογική σύμφωνα με τη βαθμολογία στην κλίμακα MMSE. Επίσης, δεν ανέφεραν συγγενή α' βαθμού με ιστορικό άνοιας ή παρκινσονισμού.



### 3.3 Εργαλεία αξιολόγησης των ασθενών

Στο σύνολο των 77 ασθενών καταγράφηκαν αναλυτικά τα κάτωθι κλινικά δεδομένα:

#### I. Δημογραφικά στοιχεία

1. Ονοματεπώνυμο, ημερομηνία γέννησης, ηλικία, τόπος γέννησης, στοιχεία επικοινωνίας
2. Έτη εκπαίδευσης
3. Επικρατούν χέρι
4. Ηλικία έναρξης νόσου, διάρκεια νόσου
5. Οικογενειακό ιστορικό PD
6. Έκθεση σε Ζιζανιοκτόνα-Φυτοφάρμακα
7. 1<sup>ο</sup> σύμπτωμα
8. Ημερομηνία 1<sup>ης</sup> επίσκεψης σε ιατρό/ νευρολόγο
9. Παλαιότερες διαγνώσεις
10. Ηλικία έναρξης ντοπαμινεργικής αγωγής
11. Λήψη νευροληπτικών (και τυχόν ευαισθησία σ αυτά)

#### II α) Κινητικά χαρακτηριστικά της νόσου(παρουσία ή μη, ημερομηνία εμφάνισης και πορεία των κάτωθι συμπτωμάτων)

12. Τρόμος (πλευρά έναρξης)
13. Βραδυκινησία
14. Δυσκαμψία/ υπερτονία
15. Διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης
16. Πτώσεις στο έδαφος
17. Διαταραχή γραφής

#### β) Μη - κινητικά χαρακτηριστικά της νόσου

18. Υποσμία
19. Διαταραχή ύπνου της φάσης REM (RBD)
20. Κατάθλιψη

21. Άνοια
22. Επαναληπτική ή ψυχαναγκαστική συμπεριφορά,
23. Άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα (οπτικές ψευδαισθήσεις, παραληρηματικές ιδέες)
24. Διαταραχές ΑΝΣ
  - i. Ακράτεια ούρων
  - ii. Δυσκοιλιότητα
  - iii. Στυτική δυσλειτουργία
  - iv. Προλιποθυμικά/λιποθυμικά επεισόδια
  - v. Σμηγματόρροια
  - vi. Σιελόρροια
25. Αισθητηριακά συμπτώματα (υποσμία, πόνος, παραισθησίες)

### **III. Καταγραφή κινητικών επιπλοκών**

26. Διακυμάνσεις (on – off )
27. Δυσκινησίες
28. Ηλικία έναρξης κινητικών επιπλοκών
29. Έτη (μετά από έναρξη θεραπείας) έναρξης κινητικών επιπλοκών

### **IV. Αντικειμενική νευρολογική εξέταση**

30. Εγκεφαλικές συζυγίες
  - i. Σακκαδοποίηση ομαλής παρακολούθησης
  - ii. Απραξία διάνοιξης βλεφάρων
  - iii. Αισθητικότητα προσώπου
  - iv. Κινητικότητα προσώπου
  - v. Φαρυγγικά αντανακλαστικά
  - vi. Δυσαρθρία
31. Συνέργεια
  - vii. Δοκιμασία ρις-μύτη
  - viii. Δοκιμασία πτέρνα-γόνυ
  - ix. Δυσδιαδοχοκινησία,
  - x. Δοκιμασία Holmes,

- xi. Βάδιση επί νοητής γραμμής
32. Κινητικότητα
- xii. Μυική ισχύς κατά μυικές ομάδες κατά MRC
  - xiii. Τενόντια αντανακλαστικά
  - xiv. Πελματιαία αντίδραση
  - xv. Σημεία Hoffman, Tromner, Chaddock
  - xvi. Μασητήριο αντανακλαστικό
  - xvii. Εκτίμηση μυικού τόνου (για παρατονία, σπαστικότητα, δυσκαμψία)
33. Αργέγονα αντανακλαστικά
- xviii. Σύλληψης
  - xix. Απομύζησης
  - xx. Παλαμοπογωνιαίο
34. Αισθητικότητα
- xxi. Επιπολής
  - xxii. Εν τω βάθει
  - xxiii. Γραφαισθησία
  - xxiv. Στερεογνωσία
  - xxv. Αισθητική παραμέληση
35. Έλεγχος αυτονόμου νευρικού συστήματος
- xxvi. Δοκιμασία ορθοστάτησης
  - xxvii. Δοκιμασία R-R
36. Βάδιση
- xxviii. Ελεύθερη βάδιση
  - xxix. Βάδιση σε πτέρνες
  - xxx. Βάδιση σε δάκτυλα
  - xxxι. Βάδιση επί νοητής γραμμής
  - xxxii. Δοκιμασία Romberg
  - xxxiii. Δοκιμασία αντανακλαστικών στάσης
37. Λοιπά σημεία
- xxxiv. Μυόκλονος
  - xxxv. Χορειακές κινήσεις

## V. Συστοιχίες των νευροψυχολογικών και νευροψυχιατρικών κλιμάκων

38. Mini mental state examination (MMSE)
39. Frontal assessment battery (FAB)
40. Clox 1&2
41. Δοκιμασία 5 λέξεων-άμεση και καθυστερημένη ανάκληση
42. Neuropsychiatric Inventory (NPI)
43. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)
44. Geriatric Depression Scale (GDS)

## VI. Αξιολόγηση της κινητικής αναπηρίας (συνολική βαθμολογία)

45. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Η ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της PD (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS) περιλαμβάνει 4 υποομάδες (Παράρτημα). Τα δεδομένα για τις υποομάδες I, II και IV λαμβάνονται από τους ίδιους τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους, ενώ για την υποομάδα III διενεργείται νευρολογική εξέταση. Κάθε υποκατηγορία βαθμολογείται από το 0 έως το 4 αναλόγως της βαρύτητας του εκάστοτε σημείου/συμπτώματος [Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003]. Η συνολική αθροιστική αξιολόγηση κυμαίνεται από 0 έως 199 «βαθμούς» με το 0 να εκφράζει απουσία νόσου και το 199 πλήρη αναπηρία.

xxxvi. I, II, III\* (σημειώνεται εάν είναι on ή off ή εάν δεν έχει διακυμάνσεις)

xxxvii. A. (Δυσκινησίες) μέγιστο 13

B. (Διακυμάνσεις) μέγιστο 7

46. H&Y, modified

Η κλίμακα Hoehn & Yahr αποτελεί τον πιο απλό και διαδομένο τρόπο σταδιοποίησης της PD και μας δείχνει αδρά πόσο προχωρημένη είναι η νόσος, βασισμένη στις κινητικές εκδηλώσεις και εν μέρει το βαθμό λειτουργικότητας του ασθενούς [Goetz et

al., 2004]. Περιλαμβάνει τα στάδια 0 έως 5, ενώ μετά την τροποποίηση της προστέθηκαν τα ενδιάμεσα στάδια 1,5 και 2,5 [Goetz et al., 2004 Παράρτημα].

#### 47. Schwab&England

Η κλίμακα SchwabandEngland των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής εκτιμά το βαθμό λειτουργικότητας του ασθενούς και κυμαίνεται από 0% έως 100%, βασιζόμενη στις απαντήσεις του ίδιου του ασθενούς ή του φροντιστή [Schwab & England., 1969]. Με τη μείωση του ποσοστού της κλίμακας μειώνεται και ο βαθμός ανεξαρτησίας του ασθενούς (Παράρτημα).

### VII. Συλλογή των δεδομένων του DaTSCAN

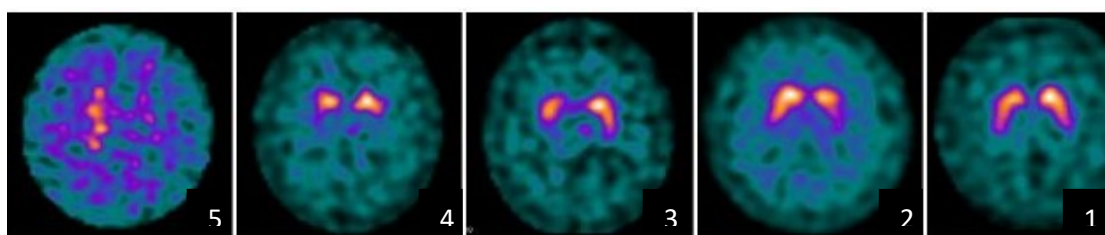
Απο τους εβδομήντα επτά ασθενείς, οι 39 (19PD, 5PDD, 15DLB) υπεβλήθησαν σε DaTSCAN, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η εικόνα που αποδίδεται μπορεί να θεωρηθεί ως άθροισμα δύο συνιστωσών, αφενός μεν, της “ειδικής” πρόσληψης (“specific” binding) του ιχνηθέτη στο ραβδωτό σώμα, αφετέρου δε, της “μη-ειδικής” πρόσληψης (“non-specific” binding). Η μη-ειδική πρόσληψη (ή περιοχή αναφοράς) αφορά στον μη-ειδικά προσκολλημένο και στον ελεύθερο ιχνηθέτη σε όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένων και των ραβδωτών σωμάτων. Ως αναλογία ειδικής πρόσληψης (Specific Binding Ratio - SBR) ορίζεται ο λόγος της ειδικής προς τη μη-ειδική πρόσληψη στο ραβδωτό σώμα. Ο βαθμός ασυμμετρίας των ραβδωτών σωμάτων υπολογίζεται ως εξής [Contrafatto et al., 2012]:  
(ΔΕΞΙΟ SBR- ΑΡΙΣΤΕΡΟ SBR)/ (ΔΕΞΙΟ SBR+ ΑΡΙΣΤΕΡΟ SBR) x 2x100(%)

Επίσης πραγματοποιήθηκε και ποιοτική εκτίμηση του DaTSCAN. Το πρότυπο πρόσληψης του συνδέτη ακολουθεί το σύστημα ταξινόμησης των Kahraman και συνεργατών(εικόνα 7):

1. Φυσιολογική απεικόνιση: συμμετρική πρόσληψη του ιοφλουπανίου απο το κέλυφος και τον κερκοφόρο πυρήνα αμφοτερόπλευρα.
2. Ήπια διαταραχή («Πτερύγιο αετού»): οριακά κανονική, συμμετρική πρόσληψη του ιοφλουπανίου, με μόνο διακριτή μείωση σε ένα ή και στα δύο κέλυφη, δημιουργώντας το σχήμα μιας πτέρυγας.

3. Μικτός τύπος: ασύμμετρη πρόσληψη του ιοφλουπανίου, μειωμένη πρόσληψη απο το κέλυφος από τη μία πλευρά.
4. Βαριά διαταραχή («Σχήμα αυγού»): Μείωση της αμφοτερόπλευρης πρόσληψης και στα δύο κέλυφη, αλλά φυσιολογική ή οριακά φυσιολογική πρόσληψη από τον κερκοφόρο πυρήνα, δημιουργώντας ένα ωοειδές σχήμα.
5. Διασπορά ραδιοφαρμάκου: σοβαρή αμφοτερόπλευρη μείωση, με σχεδόν μη πρόσληψη απο το κέλυφος και τον κερκοφόρο πυρήνα



**Εικόνα 7.** Σύστημα ταξινόμησης DaTSCAN. Η οπτική εκτίμηση του DaTSCAN βασίστηκε σε αυτά τα πέντε πρότυπα πρόσληψης ραβδωτού σώματος σύμφωνα με τους Kahraman και συνεργατες 2012

### VIII. Προσδιορισμός Βιοχημικών Δεικτών

Σε όλους τους συμμετέχοντες ακολουθήθηκε αυστηρά καθορισμένο πρωτόκολλο ελέγχου των προαναλυτικών παραγόντων [Del Campo et al., 2012]. Διενεργήθη οσφουονωτιαία παρακέντηση κατά τα Ο4 έως Ι1 διαστήματα, από τις 9.00 έως τις 12.00 πμ. Είχε προηγηθεί νηστεία κατά τις προηγούμενες 16 ώρες. Τα δείγματα συλλέχθηκαν σε τρία φιαλίδια πολυπροπυλενίου (2, 5 και 5 ml ENY). Τα αρχικά 2 ml χρησιμοποιήθηκαν για διαγνωστικούς ελέγχους ρουτίνας. Τα υπόλοιπα δύο δείγματα φυγοκεντρήθηκαν άμεσα, εντός 30 λεπτών, σε 500 στρ/λεπτό, για την απομάκρυνση των κυττάρων. Εν συνεχεία τοποθετήθηκαν σε aliquots των (0.75 ml) σε φιαλίδια πολυπροπυλενίου του 1 ml και αποθηκεύτηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$  έως την ανάλυση. Κάθε δείγμα αποψύχθηκε άπαξ, πριν να υποβληθεί σε μέτρηση. Σε όλους τους ασθενείς για τον προσδιορισμό των βιοδεικτών χρησιμοποιήθηκε το 2ο δείγμα για αποφυγή πιθανού σφάλματος, λόγω της κεφαλουριαίας διακύμανσης της συγκέντρωσης ουσιών στο ENY.

Το  $\text{A}\beta_{42}$ , η Tt και η  $\text{T}_{\text{p-181}}$  μετρήθηκαν με τη χρήση των κάτωθι εμπορικών κιτ, με πιστή εφαρμογή των οδηγιών του κατασκευαστή και χρήση εσωτερικών προτύπων ποιότητας ελέγχου [Bourbouli et al., 2018]:

- A $\beta$ <sub>42</sub>: “ $\beta$ -amyloid1-42”
- Tt: “Innotest® hTau antigen”,
- T<sub>p-181</sub>: “phospho-tau<sub>181</sub>”, Innogenetics, Fujirebio Europe, Gent, Belgium

Ο προσδιορισμός της  $\alpha$ -Syn σε ENY και πλάσμα διενεργήθη σε συνεργασία με το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, με χρήση in-house ELISA. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο εμπορικά διαθέσιμα αντισώματα ειδικά για την  $\alpha$ -Syn: το μονοκλωνικό αντίσωμα Syn-1 (BD Transductions) ως δεσμευτικό αντίσωμα και το πολυκλωνικό C-20 (Santa Cruz) ως αντίσωμα αναγνώρισης, το οποίο χρησιμοποιήθηκε μετά από ομοιοπολική σύζευξη με το HRP (“Horseradish Peroxidase”). Εν συντομία, κάθε τρυβλίο ELISA (Corning Costar) επικαλύφθηκε για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου με 0.5  $\mu$ g/ml αντισώματος Syn-1 (50  $\mu$ l ανά τρυβλίο) σε 100 mM NaHCO<sub>3</sub> με pH 9.3. Τα τρυβλία εκπλύθηκαν τρεις φορές σε ρυθμιστικό διάλυμα “washbuffer” (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl και 0.04% Tween-20) και ανασυνδυασμένη ανθρώπινο  $\alpha$ -Syn (Chemicon) (ως πρότυπο) διωλήθηκαν σε TBST/BSA (10 mM Tris-Cl, pH 7.6, 100 mM NaCl, 0.1% Tween-20 και 1% BSA) ή 45  $\mu$ l δείγματος ENY με προσθήκη 5  $\mu$ l 10x TBST. Για να γίνει εφικτή η πρόσδεση του αντιγόνου, τα τρυβλία επώασθησαν στους 37°C για 2.5 ώρες. Μετά από έκπλυση με ρυθμιστικό διάλυμα “washbuffer”, 50  $\mu$ l του συζευγμένου με HRP αντισώματος C-20 (αραιωμένο x4000 σε TBST/BSA) προσετέθη σε κάθε τρυβλίο και επώαστηκε περαιτέρω για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Τα τρυβλία εκπλύθηκαν και 50  $\mu$ l υποστρώματος χημειοφωταύγειας HRP “chemiluminogenic HRP substrate” (UptiLight HSE LISA HRP substrate, Interchim) προσετέθησαν σε κάθε τρυβλίο. Μετά από επώαση για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, πραγματοποιήθηκε χημειοφωταύγεια για 1s. Τα πρότυπα διαλύματα και τα δείγματα ENY μετρήθηκαν εις τριπλούν. Ειδικά για τον προσδιορισμό της  $\alpha$ -Syn μετρήθηκαν μόνο δείγματα με <50 ερυθρά κ.ο.π., για αποφυγή μέτρησης της ευρισκομένης στα ερυθροκύτταρα [Barbour et al., 2008].

Αναλύσαμε 23 ασθενείς με PD για την ύπαρξη της μετάλλαξης A53T χρησιμοποιώντας την μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction -PCR) και την μετέπειτα επώαση του τμήματος DNA μεγέθους 500 bp με το ένζυμο Tsp 45 I, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (New England Biolabs, Beverly, MA, USA). Για την ανάλυση των μεταλλάξεων το τμήμα του DNA πολλαπλασιάστηκε με τους εκκινητές P3 [5-GCTAATCAGCAATTTAAGGCTAG-

3] και P13 [5- GATATGTTCTTAGATGCTCAG-3] υπό σταθερές συνθήκες της PCR. Τα προϊόντα της PCR διαχωρίστηκαν με ηλεκτροφόρηση επί 3% πηκτής αγαρόζης και οπτικοποιήθηκαν μέσω χρώσης με βρωμιούχο αιθίδιο. Τα αλληλόμορφα με την μετάλλαξη της G209A πιστοποιήθηκαν μέσω της παρουσίας των προϊόντων πέψης 128 και 88 bp. Η ανάλυση έγινε στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

Επίσης οι ασθενείς αυτοί ελέγχθηκαν για την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο GBA, οι οποίες καλύπτουν το 87% των μεταλλάξεων που ανιχνεύονται σε Έλληνες ασθενείς με νόσο Gaucher. Η μοριακή ανάλυση έγινε στο Τμήμα Ενζυμολογίας και Κυτταρικής λειτουργίας του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού στην Αθήνα. Η απομόνωση του DNA έγινε από περιφερικά λευκοκύτταρα με την τροποποιημένη μέθοδο αλάτων (modified salting out procedure). Κατόπιν, όλα τα δείγματα ελέγχθηκαν με την τεχνική της PCR και με ανάλυση με περιοριστικές ενδονουκλεάσες (restriction enzyme analysis).



## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (Mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD), οι διάμεσοι (Median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (Interquartile Range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA) ή το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/k$  ( $k$ = αριθμός των συγκρίσεων). Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson ή του Spearman ( $r$ ). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης ( $r$ ) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Για να ελεγχθεί εάν οι υπό μελέτη βιοχημικοί δείκτες στην παρούσα έρευνα έχουν διακριτική ικανότητα μεταξύ των διαφορετικών κλινικών ομάδων χρησιμοποιήθηκε η ROC ανάλυση και οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη (AUC=area under the curve). Μέσω της ROC ανάλυσης υπολογίστηκαν επίσης τα βέλτιστα οριακά σημεία, η ευαισθησία και η ειδικότητα. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05.

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

#### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 107 άτομα, τα 30 (28,0%) έπασχαν από PD, τα 18 (16,8%) από PDD, τα 29 (27,1%) από DLB και τα υπόλοιπα 30 (28,0%) αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Στον πίνακα 1 δίνονται τα δημογραφικά των συμμετεχόντων ανά ομάδα.

Η ηλικία διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με PD είχαν σημαντικά μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τους ασθενείς με PDD ( $p=0,010$ ), τους ασθενείς με DLB ( $p<0,001$ ) και την ομάδα ελέγχου ( $p=0,002$ ).

Ακόμα, ο τόπος διαμονής και το επάγγελμα διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με PD έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε ημιαστική περιοχή σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς με PDD ( $p<0,001$ ) όσο και με τους ασθενείς με DLB ( $p=0,009$ ).

Επίσης, το ποσοστό των συνταξιούχων ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με DLB σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD ( $p<0,001$ ) και τους ασθενείς με PDD ( $p<0,001$ ).

|  |                         | Διάγνωση      |                |              |               |              |               |                |      | P                    |
|--|-------------------------|---------------|----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------|------|----------------------|
|  |                         | PD (N=30)     |                | PDD (N=18)   |               | DLB (N=29)   |               | CONTROL (N=30) |      |                      |
|  |                         | N             | %              | N            | %             | N            | %             | N              | %    |                      |
| <b>Φύλο</b>  | Άνδρας                  | 15            | 50,0           | 7            | 38,9          | 18           | 62,1          | 15             | 50,0 | 0,476 <sup>+</sup>   |
|  | Γυναίκα                 | 15            | 50,0           | 11           | 61,1          | 11           | 37,9          | 15             | 50,0 |                      |
| <b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>                        |                         | 60,4 (10,2)   |                | 68,9 (10,7)  |               | 73,3 (6,3)   |               | 68,9 (8,3)     |      | <0,001 <sup>‡</sup>  |
| <b>Ευχέρια</b>                                       | ΔΕ                      | 28            | 93,3           | 18           | 100,0         | 29           | 100,0         | -              | -    | 0,340 <sup>++</sup>  |
|  | ΑΡ                      | 2             | 6,7            | 0            | 0,0           | 0            | 0,0           | -              | -    |                      |
| <b>Τόπος Διαμονής</b>                                | Αγροτική                | 11            | 36,7           | 0            | 0,0           | 8            | 27,6          | -              | -    | <0,001 <sup>++</sup> |
|  | Αστική                  | 9             | 30,0           | 17           | 94,4          | 19           | 65,5          | -              | -    |                      |
|  | Ημιαστική               | 10            | 33,3           | 1            | 5,6           | 2            | 6,9           | -              | -    |                      |
| <b>Μόρφωση, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b> |                         | 10,3<br>(3,7) | 12<br>(6 – 12) | 8,9<br>(4,8) | 6<br>(6 – 12) | 8,3<br>(4,2) | 6<br>(6 – 12) | -              | -    | 0,139 <sup>‡‡</sup>  |
| <b>Επάγγελμα</b>                                     | Δημ/ιδ                  | 14            | 46,7           | 7            | 38,9          | 1            | 3,4           | -              | -    | <0,001 <sup>++</sup> |
|  | υπάλληλος               |               |                |              |               |              |               |                |      |                      |
|  | Ελευθερος επαγγελματίας | 4             | 13,3           | 0            | 0,0           | 2            | 6,9           | -              | -    |                      |

|                 |               |    |      |    |      |    |      |   |   |                     |
|-----------------|---------------|----|------|----|------|----|------|---|---|---------------------|
|                 | Οικιακά       | 6  | 20,0 | 9  | 50,0 | 7  | 24,1 | - | - |                     |
|                 | Αγρότης       | 1  | 3,3  | 0  | 0,0  | 0  | 0,0  | - | - |                     |
|                 | Εργάτης/τρια  | 3  | 10,0 | 1  | 5,6  | 1  | 3,4  | - | - |                     |
|                 | Συνταξιούχος  | 2  | 6,7  | 1  | 5,6  | 18 | 62,1 | - | - |                     |
| <b>Καταγωγή</b> | Αττική        | 7  | 23,3 | 4  | 22,2 | 9  | 31,0 | - | - | 0,701 <sup>++</sup> |
|                 | Εκτός Αττικής | 21 | 70,0 | 13 | 72,4 | 20 | 69,0 | - | - |                     |
|                 | Εκτός Ελλάδας | 2  | 6,6  | 1  | 5,6  | 0  | 0,0  | - | - |                     |

+Pearson's x2 test ++Fisher's exact test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Στον πίνακα 2 που ακολουθεί δίνονται οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών, χωριστά για κάθε ομάδα.

|                                      |     | Διάγνωση |      |     |       |     |      | P                        |
|--------------------------------------|-----|----------|------|-----|-------|-----|------|--------------------------|
|                                      |     | PD       |      | PDD |       | DLB |      |                          |
|                                      |     | N        | %    | N   | %     | N   | %    |                          |
| <b>Κάπνισμα</b>                      | Ναι | 6        | 20,0 | 1   | 5,6   | 2   | 6,9  | 0,280 <sup>++</sup>      |
|                                      | Όχι | 24       | 80,0 | 17  | 94,4  | 27  | 93,1 |                          |
| <b>Καφές</b>                         | Ναί | 10       | 33,3 | 3   | 16,7  | 4   | 13,8 | 0,159 <sup>+</sup>       |
|                                      | Όχι | 20       | 66,7 | 15  | 83,3  | 25  | 86,2 |                          |
| <b>Αλκοόλ</b>                        | Ναί | 2        | 6,7  | 1   | 5,6   | 1   | 3,4  | 1,000 <sup>++</sup>      |
|                                      | όχι | 28       | 93,3 | 17  | 94,4  | 28  | 96,6 |                          |
| <b>Ζιζανιοκτόνα/<br/>Φυτοφάρμακα</b> | Ναί | 4        | 13,3 | 0   | 0,0   | 1   | 3,4  | 0,276 <sup>++</sup>      |
|                                      | Όχι | 26       | 86,7 | 18  | 100,0 | 28  | 96,6 |                          |
| <b>Οικογενειακό<br/>Ιστορικό</b>     | Ναι | 9        | 30,0 | 7   | 38,9  | 1   | 3,4  | <b>0,007<sup>+</sup></b> |
|                                      | Όχι | 21       | 70,0 | 11  | 61,1  | 28  | 96,6 |                          |

<sup>+</sup>Pearson's  $\chi^2$  test <sup>++</sup>Fisher's exact test

Τα ποσοστά ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με PDD είχαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό οικογενειακό ιστορικό σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD ( $p=0,012$ ) και τους ασθενείς με DLB ( $p=0,002$ ).

Κλινικά στοιχεία για τη νόσο των ασθενών δίνονται στον παρακάτω πίνακα 3, χωριστά για κάθε ομάδα.

|   |                                    | Διάγνωση    |      |             |      |            |      | P                  |
|---|------------------------------------|-------------|------|-------------|------|------------|------|--------------------|
|   |                                    | PD          |      | PDD         |      | DLB        |      |                    |
|   |                                    | N           | %    | N           | %    | N          | %    |                    |
| <b>Διάρκεια νόσου, μέση τιμή (SD)</b>           |                                    | 5,2 (3,7)   |      | 9,5 (6)     |      | 4,1 (4,2)  |      | <b>0,001‡</b>      |
| <b>Ηλικία έναρξης νόσου, μέση τιμή (SD)</b>     |                                    | 54,8 (10,1) |      | 59,4 (12)   |      | 69,2 (8,6) |      | <b>&lt;0,001‡</b>  |
| <b>Ηλικία έναρξης θεραπείας, μέση τιμή (SD)</b> |                                    | 55,9 (10,5) |      | 60,6 (11,6) |      | 71,5 (6,5) |      | <b>&lt;0,001‡</b>  |
| <b>Αρχικό Σύμπτωμα</b>                          | Τρόμος                             | 13          | 43,3 | 9           | 50,0 | 6          | 20,7 | <b>&lt;0,001++</b> |
|   | Βραδυκινησία                       | 4           | 13,3 | 1           | 5,6  | 5          | 17,2 |                    |
|   | Διαταραχή Βάδισης                  | 8           | 26,7 | 5           | 27,8 | 1          | 3,4  |                    |
|   | Υπέρταση/ Δυσκαμψία                | 1           | 3,3  | 1           | 5,6  | 0          | 0,0  |                    |
|   | Υποσμία                            | 2           | 6,7  | 0           | 0,0  | 0          | 0,0  |                    |
|   | Δυσκοιλιότητα                      | 1           | 3,3  | 0           | 0,0  | 0          | 0,0  |                    |
|   | Διαταραχές ύπνου                   | 1           | 3,3  | 1           | 5,6  | 1          | 3,4  |                    |
|   | Διαταραχές μνήμης/λόγου            | 0           | 0,0  | 1           | 5,6  | 5          | 17,2 |                    |
|   | Διαταραχές συμπεριφοράς            | 0           | 0,0  | 0           | 0,0  | 11         | 37,9 |                    |
| <b>Πλευρά Έναρξης</b>                           | ΔΕ                                 | 18          | 60,0 | 6           | 33,3 | 6          | 20,7 | <b>&lt;0,001+</b>  |
|   | ΑΡ                                 | 8           | 26,7 | 9           | 50,0 | 2          | 6,9  |                    |
|   | Αμφοτερόπλευρα                     | 4           | 13,3 | 3           | 16,7 | 21         | 72,4 |                    |
| <b>Κινητικά Συμπτώματα</b>                      | Τρόμος                             | 17          | 56,7 | 8           | 44,4 | 3          | 10,3 | <b>&lt;0,001++</b> |
|   | Δυστονία                           | 1           | 3,3  | 0           | 0,0  | 0          | 0,0  |                    |
|   | Δυσκολία γραφής                    | 2           | 6,7  | 0           | 0,0  | 0          | 0,0  |                    |
|   | Διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης | 2           | 6,7  | 0           | 0,0  | 1          | 3,4  |                    |
|   | Διαταραχές βάδισης                 | 6           | 20,0 | 6           | 33,3 | 23         | 79,3 |                    |

|  |                           |                |      |               |      |              |      |                    |
|--|---------------------------|----------------|------|---------------|------|--------------|------|--------------------|
|  | Πτώσεις                   | 1              | 3,3  | 2             | 11,1 | 1            | 3,4  |                    |
|  | Καμπτοκορμία              | 1              | 3,3  | 2             | 11,1 | 1            | 3,4  |                    |
| <b>Μη Κινητικά Συμπτώματα</b>                                  | Ακρατεία ούρων            | 1              | 3,3  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | <b>&lt;0,001++</b> |
|  | Ορθοστατική ζάλη          | 1              | 3,3  | 1             | 5,6  | 0            | 0,0  |                    |
|  | Επιτακτικές ουρήσεις      | 0              | 0,0  | 2             | 11,1 | 0            | 0,0  |                    |
|  | Δυσκοιλιότητα             | 4              | 13,3 | 0             | 0,0  | 1            | 3,4  |                    |
|  | Άνοια                     | 0              | 0,0  | 2             | 11,1 | 0            | 0,0  |                    |
|  | Κατάθλιψη/Άγχος           | 8              | 26,7 | 4             | 22,2 | 0            | 0,0  |                    |
|  | Άλλα Ψ Συμπτώματα         | 2              | 6,7  | 5             | 27,8 | 21           | 72,4 |                    |
|  | RBD/διαταχ ύπνου          | 3              | 10,0 | 4             | 22,2 | 7            | 24,1 |                    |
|  | Στυτική δυσλειτουργία     | 1              | 3,3  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  |                    |
|  | Αισθητικά συμπτώματα      | 5              | 16,6 | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  |                    |
|  | Κανένα                    | 5              | 16,6 | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  |                    |
| <b>Κινητικές Επιπλοκές</b>                                     | Ναι                       | 7              | 23,3 | 2             | 11,1 | 9            | 31,0 | 0,292+             |
|  | Όχι                       | 23             | 76,7 | 16            | 88,9 | 20           | 69,0 |                    |
| <b>Διακυμάνσεις</b>  | Ναι                       | 5              | 16,7 | 2             | 11,1 | 7            | 24,1 | 0,511+             |
|  | Όχι                       | 25             | 83,3 | 16            | 88,9 | 22           | 75,9 |                    |
| <b>Ηλικία κινητικών επιπλοκών, μέση τιμή (SD)</b>              |                           | 58,3 (8,4)     |      | 77 (8,5)      |      | 69,6 (9,2)   |      | <b>0,034‡</b>      |
| <b>Έτη μετά TX έναρξης κινητικών επιπλοκών, μέση τιμή (SD)</b> |                           | 7,3 (3,6)      |      | 7 (2,8)       |      | 1 (-)        |      | 0,308‡             |
| <b>Θεραπεία</b>  |                           | 26             | 86,7 | 17            | 94,4 | 19           | 65,5 | <b>&lt;0,001++</b> |
|  | Αγωνιστές                 | 1              | 3,3  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  |                    |
|  | Αναστολείς Χολινεστεράσης | 0              | 0,0  | 0             | 0,0  | 10           | 34,5 |                    |
|  | Απομορφίνη                | 1              | 3,3  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  |                    |
|  | DBS                       | 0              | 0,0  | 1             | 5,6  | 0            | 0,0  |                    |
|  | L-DOPA                    | 22             | 73,3 | 14            | 77,7 | 25           | 86,2 |                    |
| <b>LED mg/day, μέση τιμή(SD)</b>                               |                           | 1056.5(499.53) |      | 740.8(295.60) |      | 680.3(235.4) |      | <b>0,009+++</b>    |

|                                    |   |                  |       |       |       |       |      |          |      |         |
|------------------------------------|---|------------------|-------|-------|-------|-------|------|----------|------|---------|
| <b>Ανταπόκριση L-DOPA</b>          | Άριστη  | 26               | 86,7  | 5     | 27,8  | 0     | 0,0  | <0,001++ |      |         |
|                                    | Μερική  | 4                | 13,3  | 13    | 72,2  | 27    | 93,1 |          |      |         |
|                                    | Όχι   | 0                | 0,0   | 0     | 0,0   | 2     | 6,9  |          |      |         |
| <b>Νευροληπτικά</b>                | Ναι   | 2                | 6,7   | 0     | 0,0   | 17    | 58,6 | <0,001+  |      |         |
|                                    | Όχι   | 28               | 93,3  | 18    | 100,0 | 12    | 41,4 |          |      |         |
| <b>Ευαισθησία στα Νευροληπτικά</b> | Ναι   | 0                | 0,0   | 0     | 0,0   | 4     | 13,8 | 0,037++  |      |         |
|                                    | Όχι   | 30               | 100,0 | 18    | 100,0 | 25    | 86,2 |          |      |         |
| <b>Βραδυκινητικού Τύπου</b>        | Βλεφαρισμοί   | 3                | 10,0  | 3     | 16,7  | 0     | 0,0  | 0,008++  |      |         |
|                                    | Καταποτικές κινήσεις                                | 1                | 3,3   | 0     | 0,0   | 0     | 0,0  |          |      |         |
|                                    | Μειωμένη αιώρηση άνω άκρων                          | 19               | 63,3  | 7     | 38,9  | 26    | 89,7 |          |      |         |
|                                    | Υπομιμία  | 4                | 13,3  | 5     | 27,8  | 3     | 10,3 |          |      |         |
|                                    | Υποφωνία  | 2                | 6,7   | 3     | 16,7  | 0     | 0,0  |          |      |         |
|                                    | Μειωμένο εύρος εναλλασόμενων κινήσεων/κτυπημα άκρων | 1                | 3,3   | 0     | 0,0   | 0     | 0,0  |          |      |         |
|                                    | <b>Ακινητικού Δυσκαμπτικού Τύπου</b>                | Οδοντωτός τροχός | 24    | 100,0 | 18    | 100,0 | 28   |          | 96,6 | 1,000++ |
|                                    |   | Μολυβδοσωλήνας   | 0     | 0,0   | 0     | 0,0   | 1    |          | 3,4  |         |
| <b>Τρομώδους Τύπου</b>             | Τρόμος ηρεμίας                                      | 23               | 92,0  | 12    | 92,3  | 0     | 0,0  | <0,001++ |      |         |
|                                    | Τρόμος θέσης  | 0                | 0,0   | 1     | 7,7   | 2     | 25,0 |          |      |         |
|                                    | και τα δύο  | 2                | 8,0   | 0     | 0,0   | 6     | 75,0 |          |      |         |
| <b>Άλλα Σημεία</b>                 | Χορειακές κινήσεις                                  | 2                | 22,2  | 1     | 16,7  | 0     | 0,0  | 1,000++  |      |         |
|                                    | Υπερκινήσιες  | 6                | 66,7  | 4     | 66,7  | 0     | 0,0  |          |      |         |
|                                    | Freezing  | 1                | 11,1  | 1     | 16,7  | 0     | 0,0  |          |      |         |

<sup>+</sup>Pearson's  $\chi^2$  test <sup>++</sup>Fisher's exact test <sup>‡</sup>Student's t-test <sup>+++</sup>Anova



Η διάρκεια νόσου, η ηλικία έναρξης νόσου και η ηλικία έναρξης της θεραπείας βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με PDD είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια νόσου σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς με PD ( $p=0,007$ ) όσο και με τους ασθενείς με DLB ( $p<0,001$ ). Επίσης, οι ασθενείς με DLB είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία έναρξης νόσου σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς με PDD ( $p=0,006$ ) όσο και με τους ασθενείς με PD ( $p<0,001$ ). Όμοια, οι ασθενείς με DLB είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της θεραπείας σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς με PDD ( $p=0,001$ ) όσο και με τους ασθενείς με PD ( $p<0,001$ ). Η ηλικία κατά την έναρξη των κινητικών επιλοκών δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni.

Τα αρχικά κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Πιο αναλυτικά, διαταραχή βάδισης εμφάνισαν σε υψηλότερο ποσοστό οι ασθενείς με PD και PDD ως αρχικό σύμπτωμα. Επίσης, οι ασθενείς με DLB είχαν σε υψηλότερο ποσοστό διαταραχές βάδισης ως κινητικό σύμπτωμα και άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα (οπτικές ψευδαισθήσεις) ως μη κινητικό σύμπτωμα σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD και PDD. Διαταραχή του ANΣ ανερέθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ασθενείς με PD σε σύγκριση με τους ασθενείς με DLB και PDD. Οι ασθενείς με DLB εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχή του ύπνου τύπου RBD σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD και PDD. Οι ασθενείς με DLB είχαν σε υψηλότερο ποσοστό έναρξη της νόσου αμφοτερόπλευρα σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD και PDD.

Επίσης, οι ασθενείς με DLB ελάμβαναν αναστολείς χολινεστεράσης σε υψηλότερο ποσοστό και ντοπαμινεργικούς αγωνιστές σε χαμηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς με PD είχαν σε υψηλότερο ποσοστό άριστη ανταπόκριση στην L-DOPA. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με DLB ελάμβαναν νευροληπτικά σε υψηλότερο ποσοστό και με την μεγαλύτερη ευαισθησία σ αυτά σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών. Μειωμένη αιώρηση των ανώ άκρων και τρόμο ηρεμίας και θέσης είχαν σε υψηλότερο ποσοστό οι ασθενείς με DLB.

Στον ακόλουθο πίνακα 4 δίνονται οι μετρήσεις που αφορούν το νευροψυχολογικό και απεικονιστικό έλεγχο, χωριστά για κάθε ομάδα των συμμετεχόντων.

|                           | Διάγνωση       |                       |                |                       |                |                       |                |                       | P Kruskal-Wallis test |
|---------------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
|                           | PD             |                       | PDD            |                       | DLB            |                       | CONTROL        |                       |                       |
|                           | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) |                       |
| <b>MMSE</b>               | 28,1 (1,6)     | 28,5 (27 – 29)        | 18,4 (4,4)     | 18 (15 – 22)          | 16,1 (6,4)     | 19 (13 – 21)          | 28,9 (0,8)     | 29 (28 – 29)          | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>FAB</b>                | 14 (2,9)       | 15 (12 – 16)          | 7,9 (2,8)      | 8 (7 – 10)            | 6,4 (3,7)      | 6 (4 – 8)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>CLOX1</b>              | 9,8 (2,5)      | 10,5 (9 – 11)         | 3,9 (2,6)      | 3,5 (2 – 6)           | 3,8 (3,3)      | 3 (2 – 6)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>CLOX2</b>              | 11,9 (1,9)     | 12 (11 – 13)          | 6,9 (2,6)      | 7 (6 – 9)             | 3,9 (3,9)      | 2 (0 – 8)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>FIVEWim</b>            | 4,9 (0,3)      | 5 (5 – 5)             | 2,6 (1)        | 3 (2 – 3)             | 1,9 (1,6)      | 2 (0 – 3)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>FIVEWdel</b>           | 4,8 (0,6)      | 5 (5 – 5)             | 2,8 (2)        | 3 (1 – 3)             | 1,7 (1,5)      | 2 (0 – 3)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>GDS</b>                | 5,3 (2,8)      | 4,5 (4 – 7)           | 5,7 (2)        | 6 (5 – 7)             | 4,2 (2,7)      | 4 (2 – 6)             | -              | -                     | 0,097                 |
| <b>QUIP</b>               | 1,3 (1,9)      | 0,5 (0 – 2,5)         | -              | -                     | -              | -                     | -              | -                     | -                     |
| <b>NPI</b>                | 10,9 (11,8)    | 6 (4 – 14)            | 25,4 (22,4)    | 15 (12 – 27)          | 26,1 (15)      | 20 (15 – 32)          | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>IADL</b>               | 9,8 (4,6)      | 8 (8 – 9)             | 17,6 (8,4)     | 20 (8 – 24)           | 16,1 (5,7)     | 15 (12 – 21)          | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>UPDRSI</b>             | 2,2 (2,7)      | 1 (0 – 4)             | 4,5 (2,4)      | 4 (3 – 6)             | 5,9 (1,9)      | 6 (4 – 7)             | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>UPDRSII</b>            | 4,4 (3,7)      | 4 (2 – 6)             | 11,5 (5,8)     | 10 (8 – 13)           | 8,1 (3,7)      | 8 (6 – 10)            | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>UPDRSIII</b>           | 33 (15,2)      | 34(29 – 35)           | 27,5 (8,7)     | 27 (24 – 33)          | 20,7 (9,9)     | 20 (18 – 22)          | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>UPDRSIV</b>            | 1,6 (3,4)      | 0 (0 – 0)             | 1,8 (3,1)      | 0 (0 – 2)             | 0,5 (1,7)      | 0 (0 – 0)             | -              | -                     | 0,289                 |
| <b>Schwab&amp;England</b> | 83,7 (5,6)     | 80 (80 – 90)          | 66,7 (8,4)     | 70 (60 – 70)          | 65,5 (13)      | 70 (60 – 70)          | -              | -                     | <b>&lt;0,001</b>      |
| <b>CSFRBC</b>             | 8,1 (15,2)     | 0 (0 – 13)            | 3,7 (9,1)      | 0 (0 – 0)             | 7,2 (12,2)     | 0 (0 – 9)             | 7,7 (12,6)     | 0 (0 – 10)            | 0,488                 |
| <b>DAT(AE)SBR</b>         | 1,6 (0,3)      | 1,8 (1,2 – 1,9)       | 1,5 (0,2)      | 1,6 (1,4 – 1,7)       | 1,7 (0,3)      | 1,6 (1,4 – 2)         | -              | -                     | 0,665                 |
| <b>DAT(AP)SBR</b>         | 1,5 (0,2)      | 1,5 (1,2 – 1,7)       | 1,6 (0,3)      | 1,8 (1,3 – 1,8)       | 1,8 (0,3)      | 1,7 (1,6 – 2)         | -              | -                     | 0,056                 |

Οι τιμές του MMSE διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με PD είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή σε σύγκριση τόσο με τους PDD όσο και με τους DLB ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Επίσης, η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά υψηλότερη τιμή MMSE σε σύγκριση τόσο με τους PDD όσο και με τους DLB ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Οι ασθενείς με PD είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή σε σύγκριση τόσο με τους PDD όσο και με τους DLB στα παρακάτω τεστ: FAB ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις), CLOX1 ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις), CLOX2 ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις), 5 λέξεις (άμεση ανάκληση) ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις), 5 λέξεις (καθυστερημένη ανάκληση) ( $p = 0,006$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα) και Schwaband & England ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις).

Οι ασθενείς με PDD είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία σε σύγκριση με τους DLB στις δοκιμασίες του CLOX2 ( $p = 0,004$ ) και των 5 λέξεων (καθυστερημένη ανάκληση) ( $p = 0,039$ ). Αντιθέτως, οι ασθενείς με PD είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή σε σύγκριση τόσο με τους PDD όσο και με τους DLB στις υποκλίμακες της UPDRSI ( $p = 0,001$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα), της UPDRSII ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις) και της UPDRSIII ( $p < 0,001$  και  $p = 0,001$  αντίστοιχα).

Οι ασθενείς με DLB είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην UPDRSI και χαμηλότερες στις UPDRSII και UPDRSIII σε σύγκριση με τους ασθενείς με PDD ( $p = 0,031$ ,  $p = 0,008$  και  $p = 0,001$  αντίστοιχα).

Στον πίνακα 5 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία για τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες των ασθενών, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

|            |            | Διάγνωση |      |        |      |     |      | P                  |
|------------|------------|----------|------|--------|------|-----|------|--------------------|
|            |            | PD       |      | PDD    |      | DLB |      |                    |
|            |            | N        | %    | N      | %    | N   | %    |                    |
| <b>NPI</b> | <21        | 27       | 90,0 | 1<br>1 | 61,1 | 15  | 51,7 | <b>0,005+</b>      |
|            | >21        | 3        | 10,0 | 7      | 38,9 | 14  | 48,3 |                    |
| <b>HY</b>  | Στάδιο 0   | 0        | 0,0  | 0      | 0,0  | 0   | 0,0  | <b>&lt;0,001++</b> |
|            | Στάδιο 1   | 1        | 3,3  | 0      | 0,0  | 0   | 0,0  |                    |
|            | Στάδιο 1,5 | 4        | 13,3 | 0      | 0,0  | 1   | 3,4  |                    |
|            | Στάδιο 2   | 10       | 33,3 | 3      | 16,7 | 2   | 6,9  |                    |
|            | Στάδιο 2,5 | 14       | 46,7 | 3      | 16,7 | 13  | 44,8 |                    |
|            | Στάδιο 3   | 1        | 3,3  | 1<br>1 | 61,1 | 12  | 41,4 |                    |
|            | Στάδια 4-5 | 0        | 0,0  | 1      | 5,6  | 1   | 3,4  |                    |

|                                  |                             |      |      |        |       |     |      |                |
|----------------------------------|-----------------------------|------|------|--------|-------|-----|------|----------------|
| <b>HY</b>                        | Μέχρι στάδιο 2              | 15   | 50,0 | 3      | 16,7  | 3   | 10,3 | <b>0,001+</b>  |
| <b>DATSCAN</b>                   | Πάνω από στάδιο 2           | 15   | 50,0 | 1<br>5 | 83,3  | 26  | 89,7 | 0,058+         |
|                                  | Διαθέσιμο                   | 19   | 63,3 | 5      | 27,8  | 15  | 51,7 |                |
|                                  | μη διαθέσιμο                | 11   | 36,7 | 1<br>3 | 72,2  | 14  | 48,3 |                |
| <b>DAT(ΔΕ) Ποιοτική Εκτίμηση</b> | Φυσιολογική απεικόνιση      | 2    | 16,7 | 0      | 0,0   | 0   | 0,0  | <b>0,001++</b> |
|                                  | Ήπια διαταραχή              | 5    | 41,7 | 0      | 0,0   | 5   | 33,3 | 0,070++        |
|                                  | Μέτρια διαταραχή            | 0    | 0,0  | 3      | 60,0  | 9   | 60,0 |                |
| Βαριά διαταραχή                  | 5                           | 41,7 | 2    | 40,0   | 1     | 6,7 |      |                |
| <b>DAT(ΔΕ) Ποιοτική Εκτίμηση</b> | Φυσιολογική/ήπια απεικόνιση | 7    | 58,3 | 0      | 0,0   | 5   | 33,3 | 0,081++        |
|                                  | Μέτρια/βαριά διαταραχή      | 5    | 41,7 | 5      | 100,0 | 10  | 66,7 |                |
| <b>DAT(ΑΡ) Ποιοτική Εκτίμηση</b> | Φυσιολογική απεικόνιση      | 0    | 0,0  | 0      | 0,0   | 0   | 0,0  | 0,389++        |
|                                  | Ήπια διαταραχή              | 3    | 25,0 | 3      | 60,0  | 7   | 46,7 |                |
|                                  | Μέτρια διαταραχή            | 4    | 33,3 | 0      | 0,0   | 7   | 46,7 |                |
|                                  | Βαριά διαταραχή             | 5    | 41,7 | 2      | 40,0  | 1   | 6,7  |                |
| <b>DAT(ΑΡ) Ποιοτική Εκτίμηση</b> | Φυσιολογική/ήπια απεικόνιση | 3    | 25,0 | 3      | 60,0  | 7   | 46,7 | 0,389++        |
|                                  | Μέτρια/βαριά διαταραχή      | 9    | 75,0 | 2      | 40,0  | 8   | 53,3 |                |

|                          |           |    |      |        |       |    |       |                    |
|--------------------------|-----------|----|------|--------|-------|----|-------|--------------------|
| <b>Μοριακός Έλεγχος</b>  | Θετικός   | 7  | 23,3 | 3      | 16,7  | 0  | 0,0   | <b>&lt;0,001++</b> |
|                          | Αρνητικός | 16 | 53,3 | 0      | 0,0   | 0  | 0,0   |                    |
|                          | Δεν Εγινε | 7  | 23,3 | 1<br>5 | 83,3  | 28 | 100,0 |                    |
| <b>Θετικός γενετικός</b> | A53T      | 5  | 71,4 | 3      | 100,0 | 0  | 0,0   | <b>0,585+</b>      |
|                          | GBA       | 1  | 14,3 | 0      | 0,0   | 0  | 0,0   |                    |
|                          | PINK1     | 1  | 14,3 | 0      | 0,0   | 0  | 0,0   |                    |

<sup>+</sup>Pearson's  $\chi^2$  test <sup>++</sup>Fisher's exact test

Σε μεγαλύτερο ποσοστό οι ασθενείς με PD είχαν σκορ > 21 στην κλίμακα NPI σε σύγκριση με τους ασθενείς με DLB (p=0,001). Επίσης οι ασθενείς με PD είχαν σε χαμηλότερο ποσοστό μέτρια διαταραχή στα δεξιά βασικά γάγγλια βάσει της ποιοτικής εκτίμησης του DATSCAN σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών. Ακόμα, το ποσοστό του θετικού γενετικού ελέγχου ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με PDD σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD.

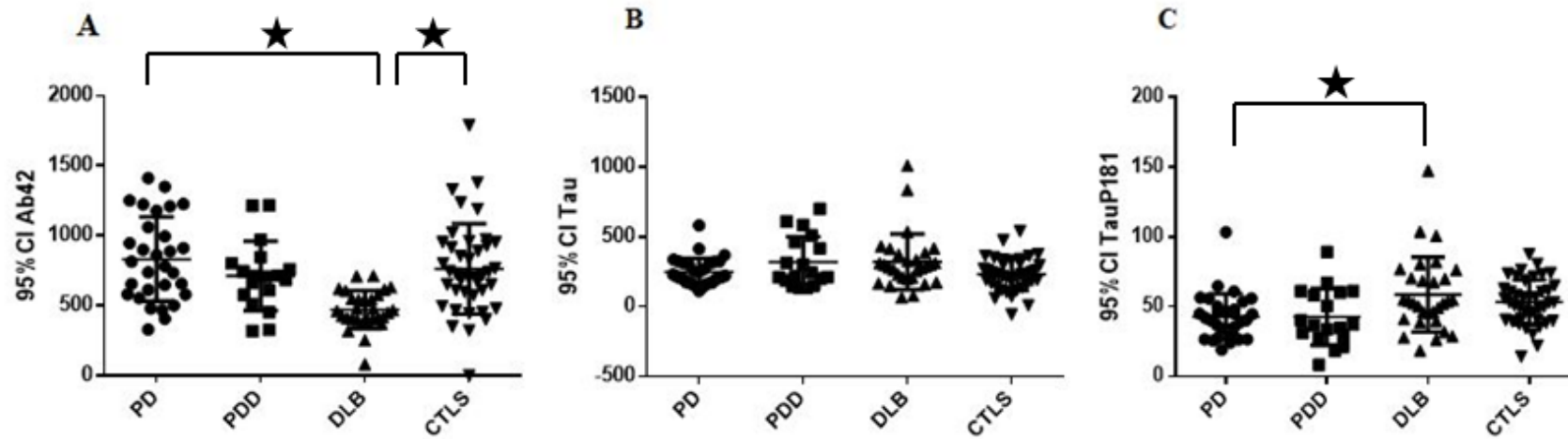
**Προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών Αβ<sub>42</sub>, Τt, και ΤP-181 στο ΕΝΥ των συμμετοχόντων της μελέτης**

Στον πίνακα 6 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των συμμετεχόντων όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες Τt, Αβ<sub>42</sub> και ΤP-181 στο ΕΝΥ, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

|                                  | Διάγνωση          |                   |                   |                   | P                |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|                                  | PD                | PDD               | DLB               | CONTROL           |                  |
|                                  | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) |                  |
| <b>Tt(pg/ml)</b>                 | 248,5 (98,7)      | 319 (182,3)       | 320,7 (199,9)     | 224,1 (84,1)      | <b>0,031</b>     |
| <b>Aβ<sub>42</sub>(pg/ml)</b>    | 832,8 (300,9)     | 714,2 (247,9)     | 471,8 (134,9)     | 734,6 (339,9)     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>T<sub>P-181</sub> (pg/ml)</b> | 42,7 (16,6)       | 42,5 (20,3)       | 57,9 (27,1)       | 52,4 (14,7)       | <b>0,013</b>     |

Μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές της Τt μεταξύ των ομάδων. Οι τιμές της πρωτεΐνης Αβ<sub>42</sub> ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με DLB, σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD (p<0,001), τους ασθενείς με PDD (p=0,021) και την ομάδα ελέγχου (p=0,002). Οι τιμές της πρωτεΐνης ΤP-181 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με DLB σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD (p=0,028).

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της πρωτεΐνης Aβ<sub>42</sub>, Tt, και T<sub>P-181</sub> στο ΕΝΥ των ασθενών με PD, PDD, DLB και των υγιών μαρτύρων

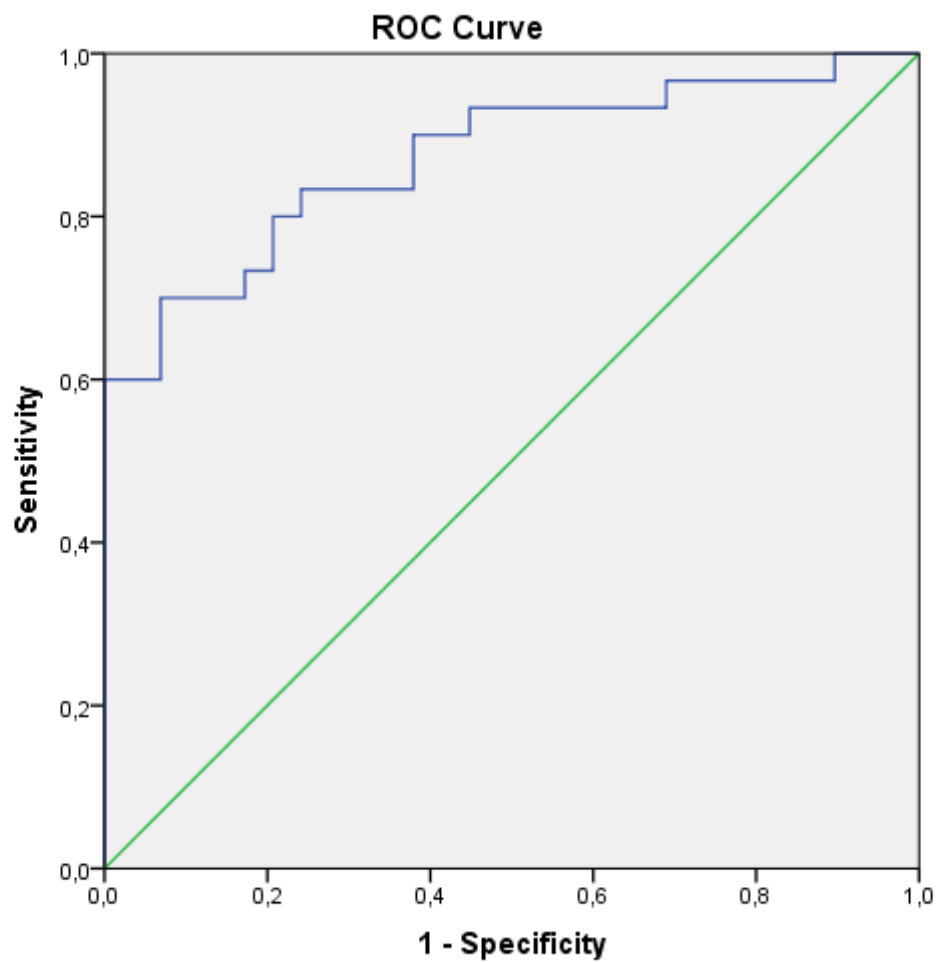


**Εικόνα 8.** Σύγκριση των επιπέδων της πρωτεΐνης Aβ<sub>42</sub>(A), Tt(B), και (C) T<sub>P-181</sub>στο ΕΝΥ των ασθενών με PD, PDD, DLB και των υγιών μαρτύρων



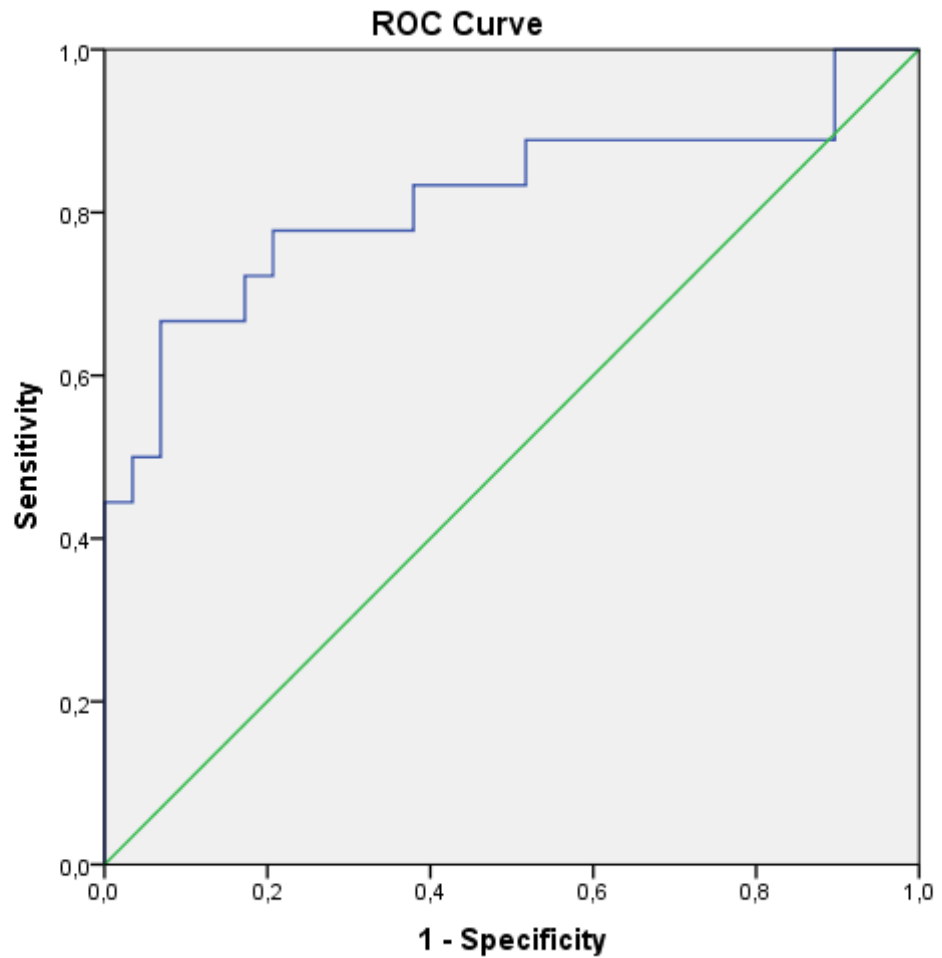
Η διακριτική ικανότητα της  $A\beta_{42}$  μεταξύ των ομάδων DLB και PD ήταν σημαντική ( $AUC=0,87$ ,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και PD ήταν η τιμή 579, με 83% ευαισθησία και 76% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και PD από το δείκτη  $A\beta_{42}$ .



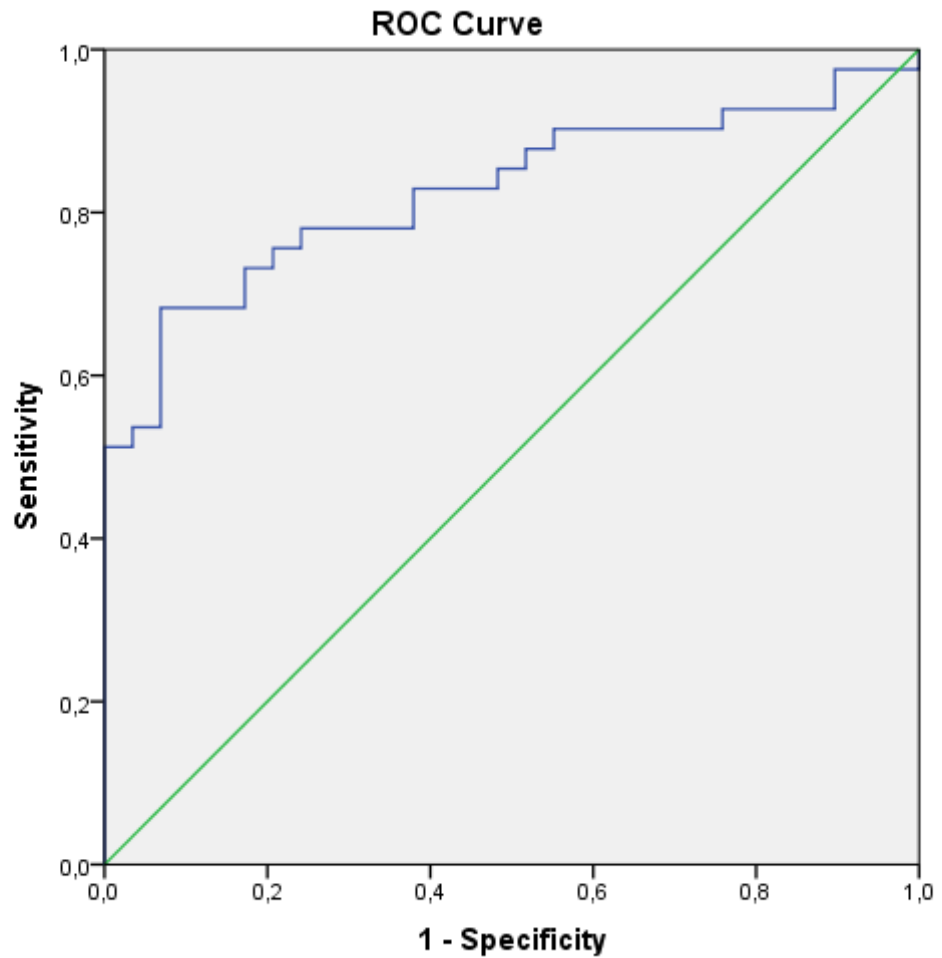
Η διακριτική ικανότητα της  $A\beta_{42}$  μεταξύ των ομάδων DLB και PDD ήταν σημαντική ( $AUC=0,82$ ,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και PDD ήταν η τιμή 579, με 78% ευαισθησία και 79% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και PDD από το δείκτη  $A\beta_{42}$ .



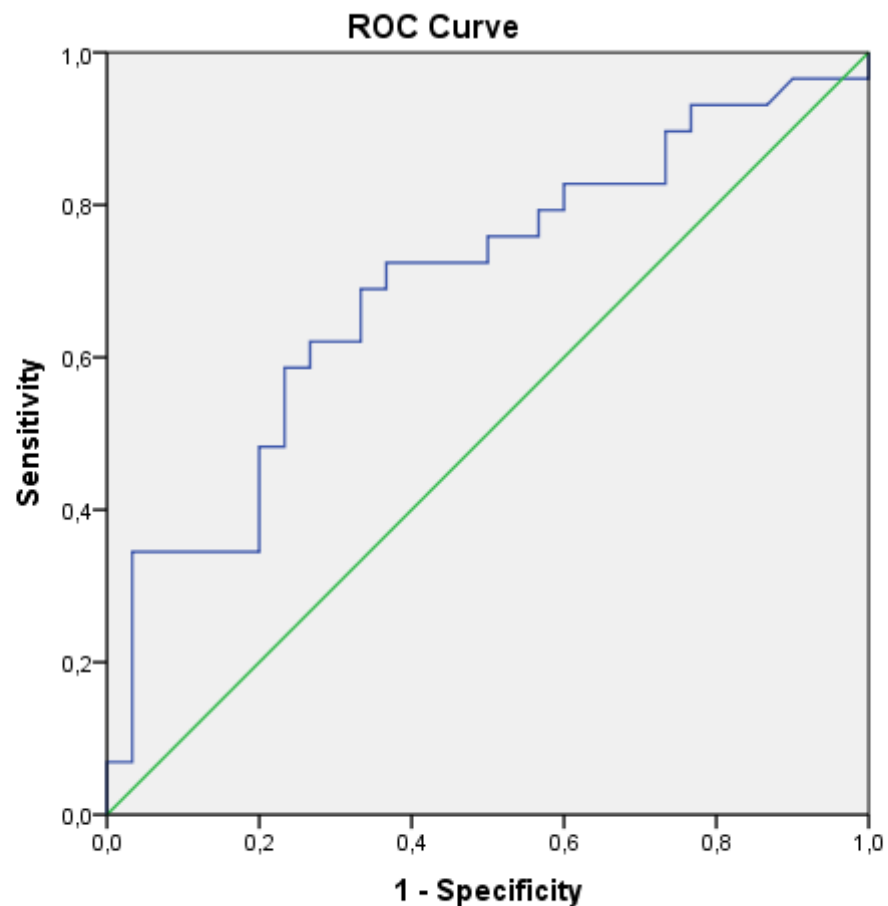
Η διακριτική ικανότητα της Αβ<sub>42</sub> μεταξύ των ομάδων DLB και control ήταν σημαντική (AUC=0,83, p<0,001). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και control ήταν η τιμή 563, με 78% ευαισθησία και 76% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και control από το δείκτη Αβ<sub>42</sub>.



Η διακριτική ικανότητα της  $T_{P-181}$  μεταξύ των ομάδων DLB και PD ήταν σημαντική ( $AUC=0,70$ ,  $p=0,010$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και PD ήταν η τιμή 45, με 72% ευαισθησία και 63% ειδικότητα.

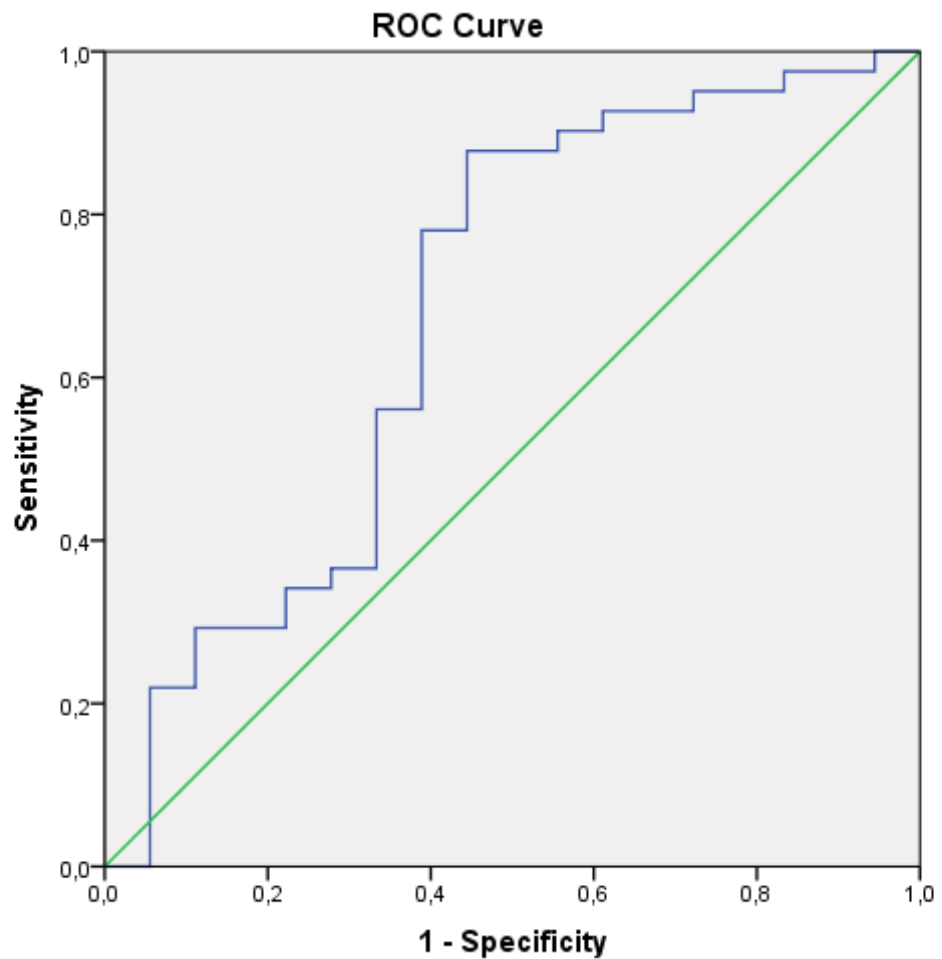
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και PD από το δείκτη  $T_{P-181}$ .



Diagonal segments are produced by ties.

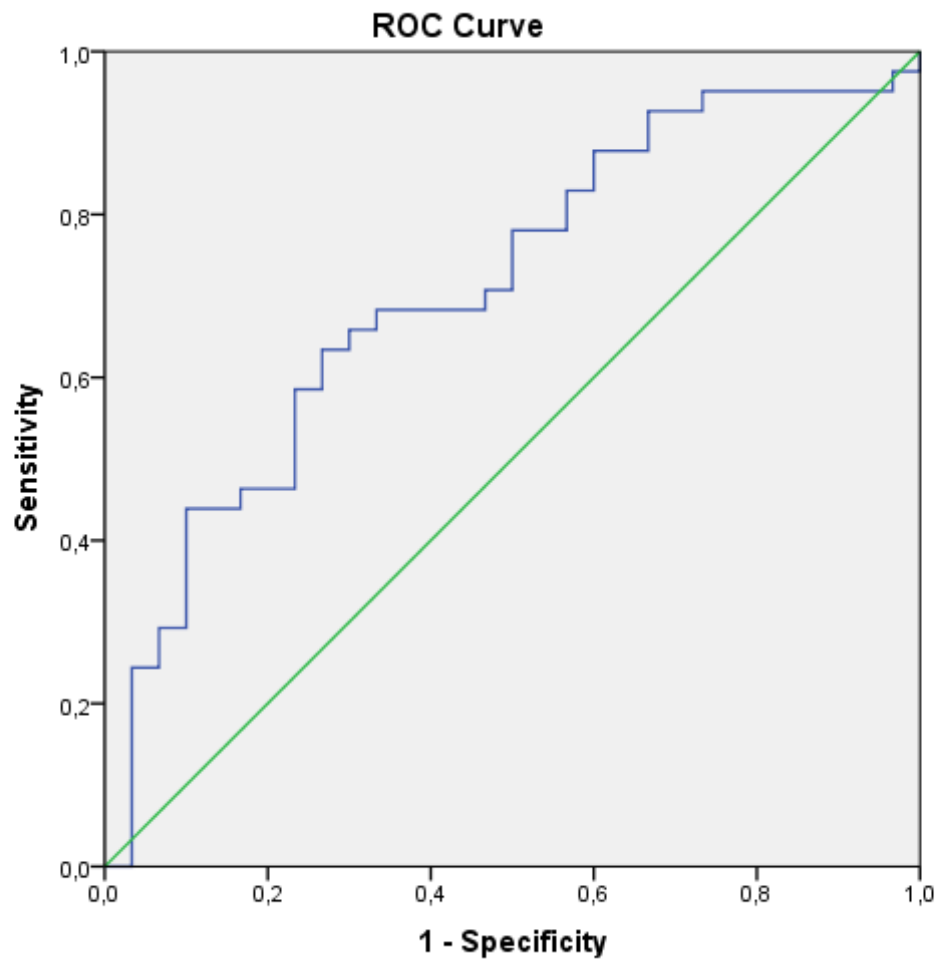
Η διακριτική ικανότητα της πρωτεΐνης TP-181 μεταξύ των ομάδων control και PDD ήταν σημαντική (AUC=0,68,  $p=0,030$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων control και PDD ήταν η τιμή 37,3, με 88% ευαισθησία και 56% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων control και PDD από το βιοδείκτη TP-181.



Η διακριτική ικανότητα της  $T_{P-181}$  μεταξύ των ομάδων control και PD ήταν σημαντική ( $AUC=0,71$ ,  $p=0,003$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων control και PD ήταν η τιμή 48,2, με 63% ευαισθησία και 73% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων control και PD από τον βιοδείκτη  $T_{P-181}$ .



Σύμφωνα με τους συντελεστές συσχέτισης του Spearman των βιοδεικτών Αβ<sub>42</sub>, Tt, και T<sub>P-181</sub> των ασθενών (ανεξαρτήτως νόσου) με τις νευροψυχιατρικές, κλινικές και απεικονιστικές κλίμακες: υψηλότερες τιμές Tt σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές της QUIP. Επίσης, υψηλότερες τιμές της Αβ<sub>42</sub> σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στις γνωστικές κλίμακες MMSE, FAB, CLOX1, CLOX2, FIVEW και της καθημερινής λειτουργικότητας Schwaband England. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές Αβ<sub>42</sub> σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές της NPI, IADL και UPDRSI. Επιπροσθέτως, υψηλότερες τιμές T<sub>P-181</sub> σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές της QUIP και UPDRSI. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές T<sub>P-181</sub> σχετίζονταν με χαμηλότερες βαθμολογίες των MMSE, FAB και FIVEW (καθυστερημένη ανάκληση). Στους ασθενείς με PD, υψηλότερες τιμές Tt και T<sub>P-181</sub> σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές QUIP. Στους ασθενείς με PDD, υψηλότερες τιμές T<sub>T</sub> σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές DAT(AP)SBR. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές Αβ<sub>42</sub> σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές των RBC στο ENY. Επιπροσθέτως, υψηλότερες τιμές T<sub>P-181</sub> σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές MMSE και FAB. Στους ασθενείς με DLB, υψηλότερες τιμές Αβ<sub>42</sub> σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές GDS. Μόνο στους ασθενείς με PD βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά οι τιμές Tt ανάλογα με το NPI σκορ. Επίσης το 24,1% των ασθενών με DLB είχαν προφίλ AD στο ENY (μειωμένη AD, αυξημένες Tt και T<sub>P-181</sub>) με μεγαλύτερη ηλικία έναρξης νόσου, χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο και MMSE σκορ σε σχέση με τους PDD και PD. Συγκεκριμένα, σημαντικά υψηλότερες τιμές είχαν οι ασθενείς με NPI σκορ άνω του 21 (πίνακες 7-13 παράρτημα).

## Προσδιορισμός της α-Syn στο ENY, τον ορό και το πλάσμα των συμμετεχόντων της μελέτης

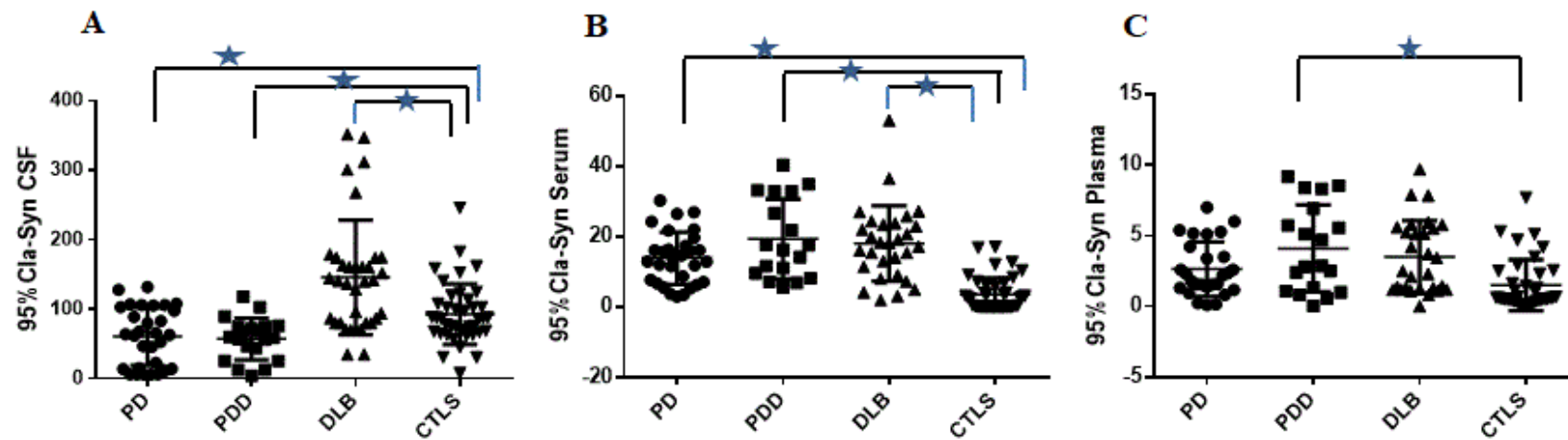
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της α-Syn των συμμετεχόντων, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

|                 | Διάγνωση          |                   |                   |                   | P<br>ANOVA       |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|                 | PD                | PDD               | DLB               | CONTROL           |                  |
|                 | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) | Μέση τιμή<br>(SD) |                  |
| α-Syn ENY       | 60,9 (41,7)       | 61,7 (28,6)       | 161,7 (82)        | 98,2 (45)         | <b>&lt;0,001</b> |
| α-Syn ορού      | 13,9 (7,5)        | 19,4 (11,3)       | 18,1 (10,7)       | 4,9 (4,9)         | <b>&lt;0,001</b> |
| α-Syn πλάσματος | 2,6 (1,9)         | 4 (3,2)           | 3,5 (2,6)         | 1,9 (2,0)         | <b>0,017</b>     |

Οι τιμές της α-Syn των συμμετεχόντων διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με DLB είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD, τους ασθενείς με PDD και την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$  για όλες τις συγκρίσεις). Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD, με PDD και DLB ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Τέλος, η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές της α-Syn στο πλάσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς με PDD ( $p = 0,026$ ).



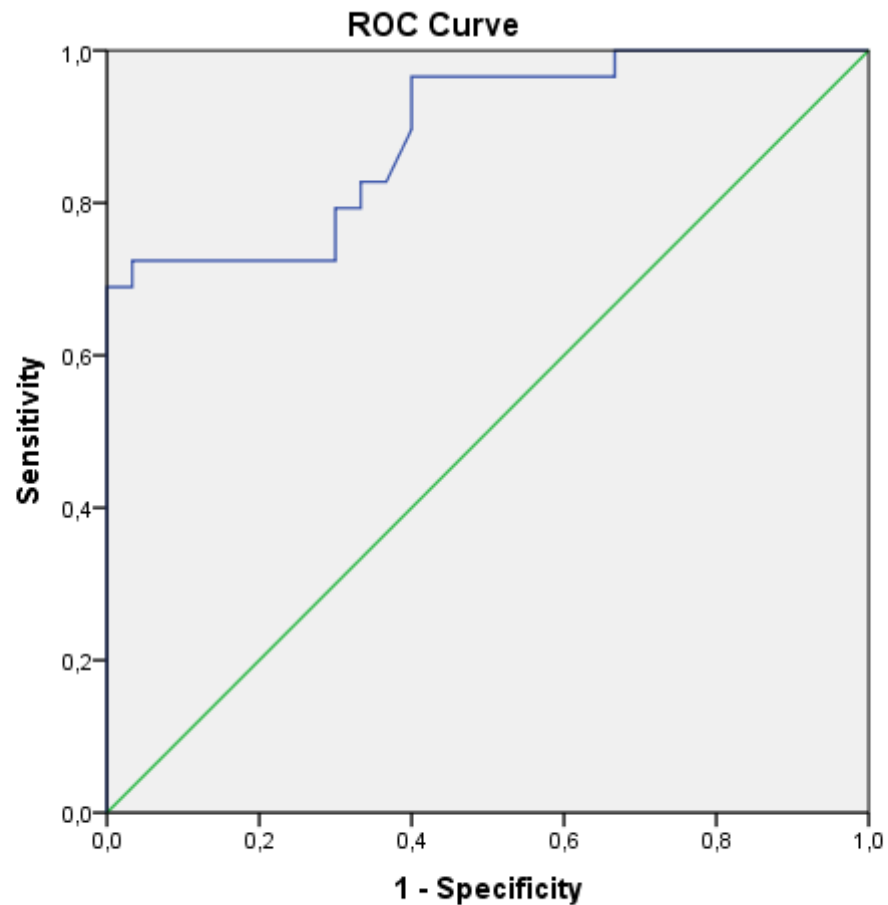
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της  $\alpha$ -Syn στο ENY (A), τον ορό (B) και το πλάσμα (C) των συμμετεχόντων της μελέτης



**Εικόνα 9.** Σύγκριση των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn στο ENY (A), ορό (B) και πλάσμα (C) των ασθενών με PD, PDD, DLB και των υγιών μαρτύρων

Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στο ENY μεταξύ των ομάδων DLB και PD ήταν σημαντική (AUC=0,89,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και PD ήταν η τιμή 128,5, με 72% ευαισθησία και 97% ειδικότητα.

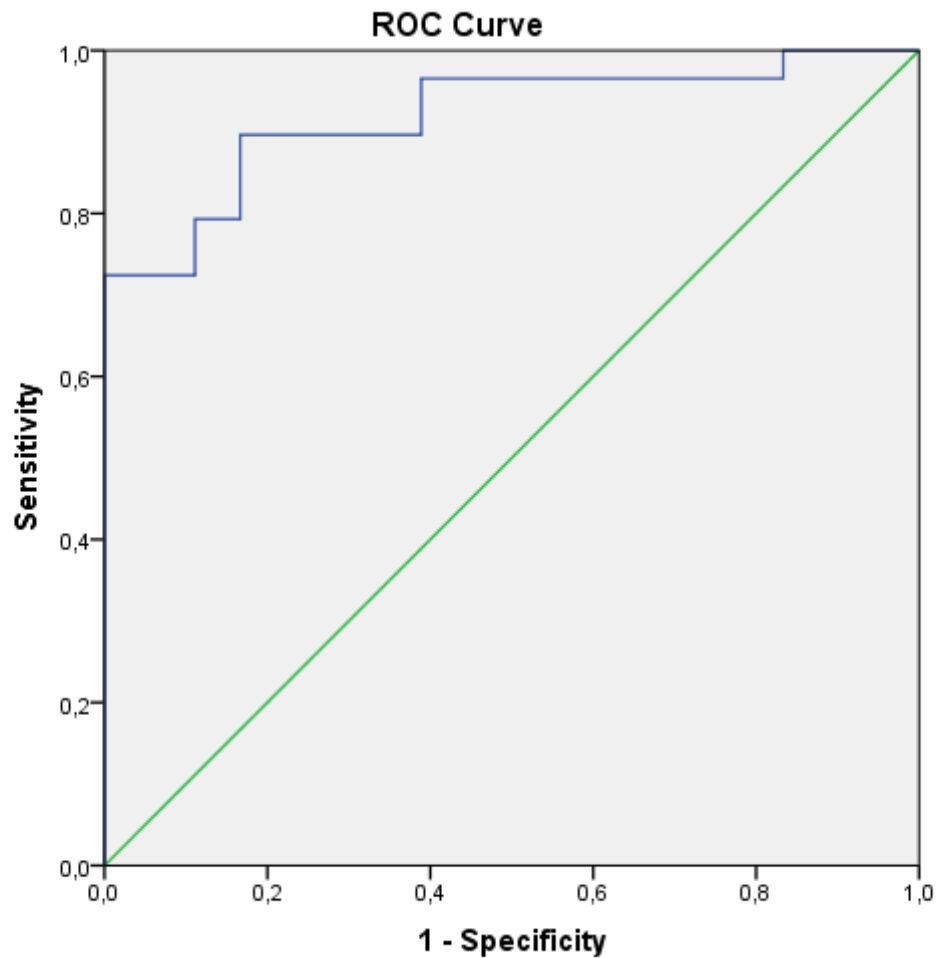
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και PD από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στο ENY .



Diagonal segments are produced by ties.

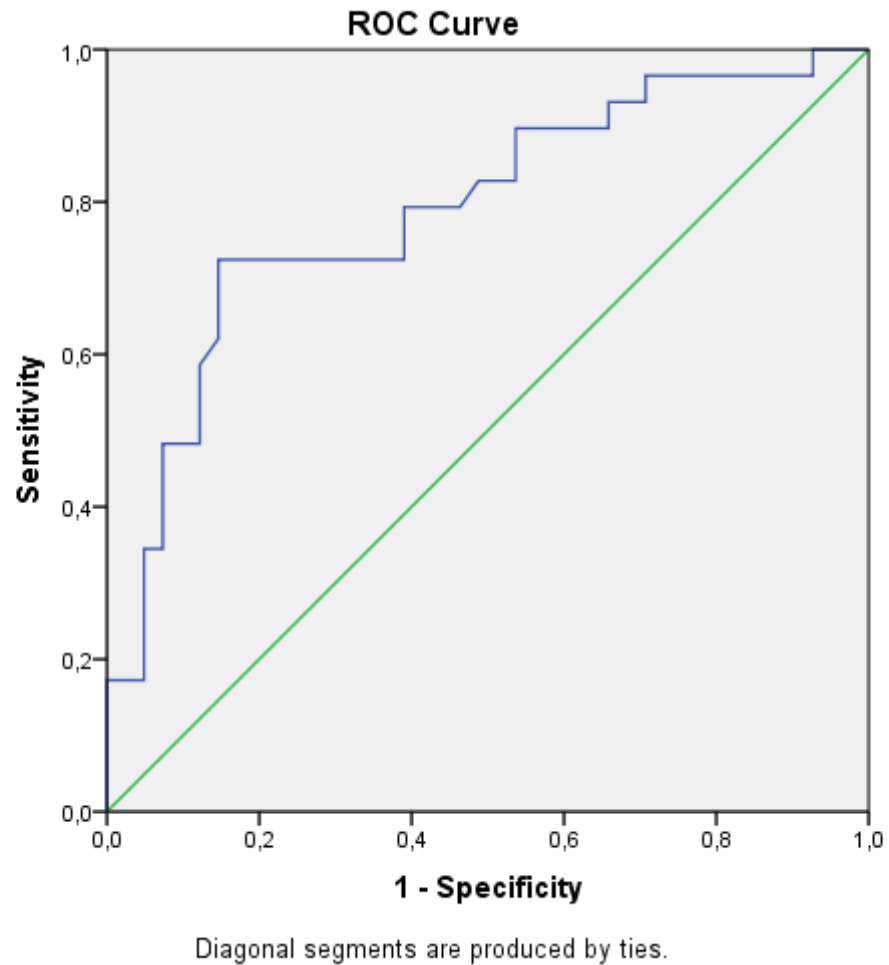
Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στο ENY μεταξύ των ομάδων DLB και PDD ήταν σημαντική (AUC=0,92,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και PDD ήταν η τιμή 78, με 90% ευαισθησία και 83% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και PDD από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στο ENY .



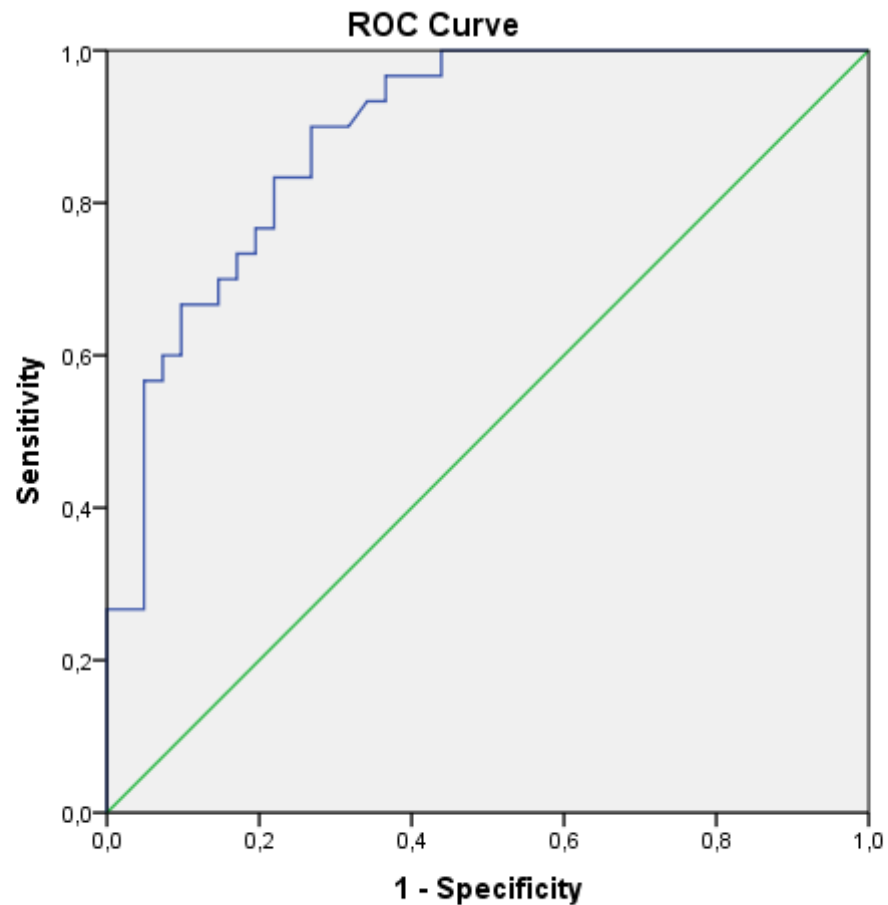
Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στο ENY μεταξύ των ομάδων DLB και control ήταν σημαντική (AUC=0,79,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και control ήταν η τιμή 127, με 72% ευαισθησία και 85% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και control από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στο ENY .



Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στον ορό μεταξύ των ομάδων PD και control ήταν σημαντική (AUC=0,89,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων control και PD ήταν η τιμή 6,2, με 83% ευαισθησία και 78% ειδικότητα.

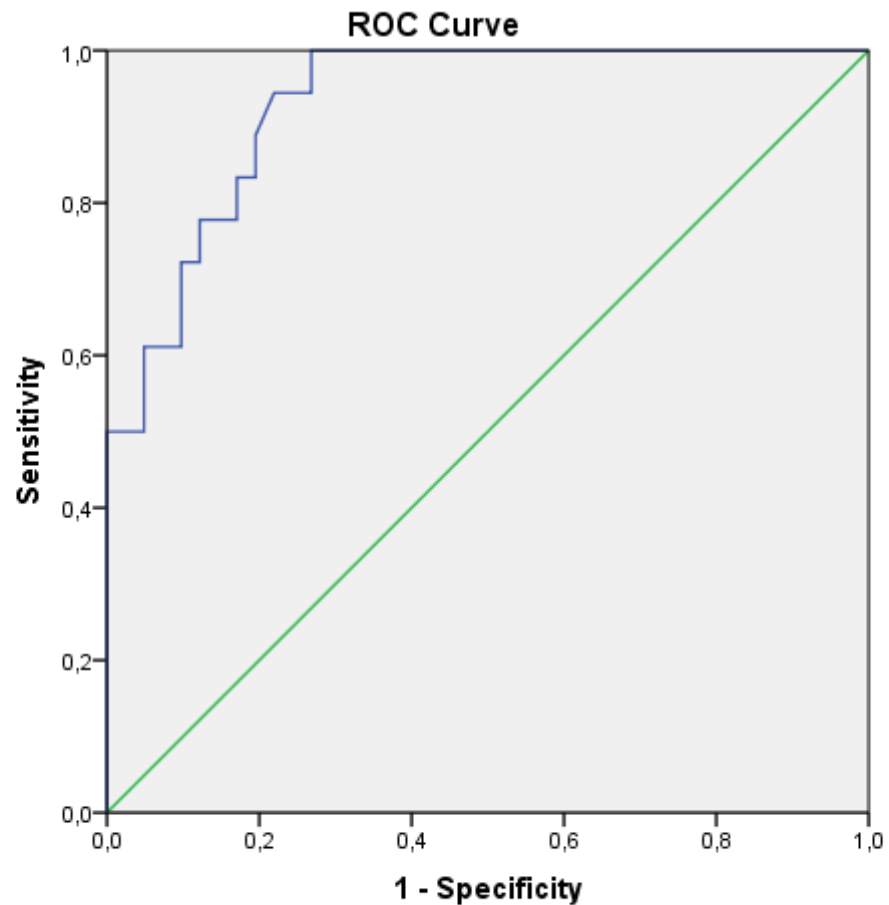
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων control και PD από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στον ορό.



Diagonal segments are produced by ties.

Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στον ορό μεταξύ των ομάδων control και PDD ήταν σημαντική (AUC=0,93,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων control και PDD ήταν η τιμή 6,5, με 94% ευαισθησία και 78% ειδικότητα.

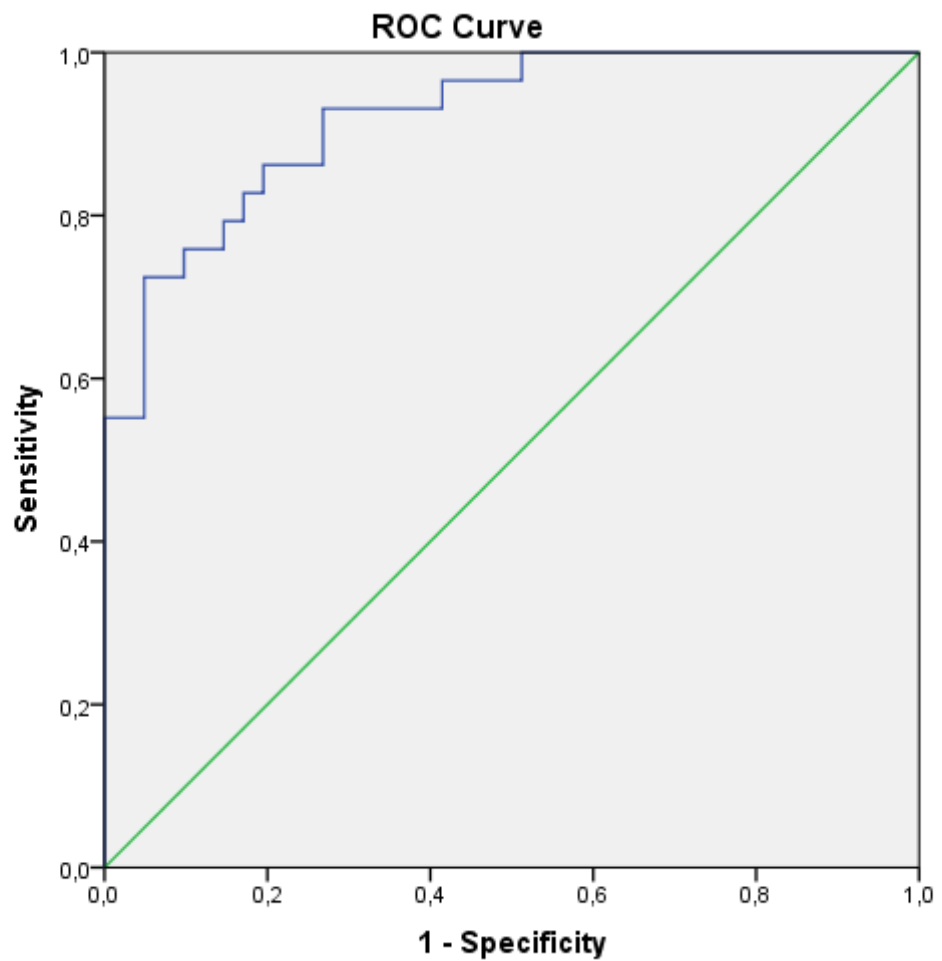
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων control και PDD από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στον ορό .



Diagonal segments are produced by ties.

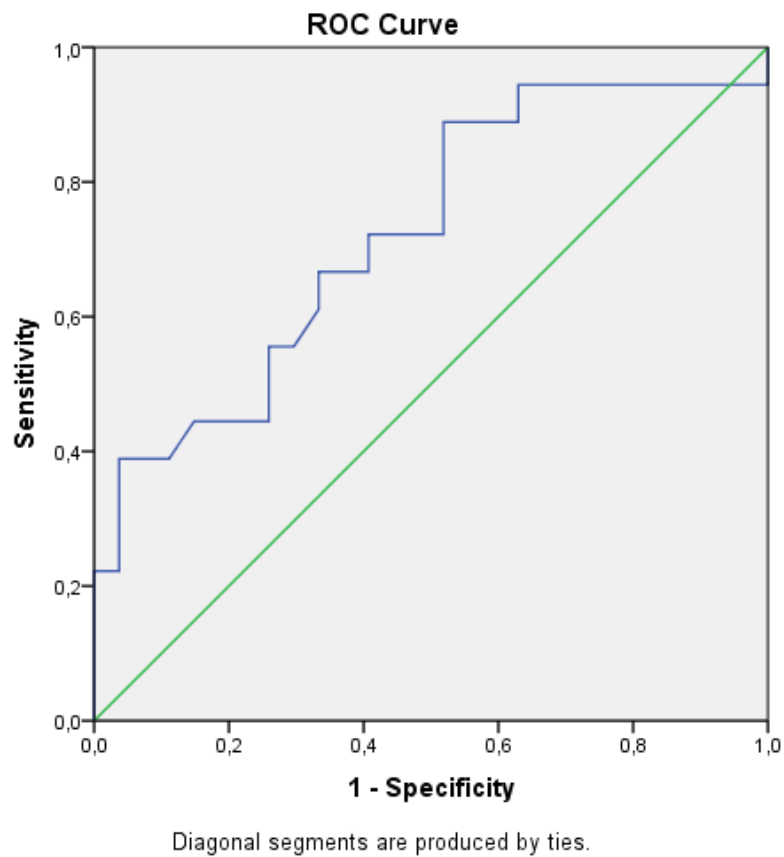
Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στον ορό μεταξύ των ομάδων DLB και control ήταν σημαντική (AUC=0,92,  $p<0,001$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων DLB και control ήταν η τιμή 7,1, με 86% ευαισθησία και 81% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων DLB και control από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στον ορό.



Η διακριτική ικανότητα της  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα μεταξύ των ομάδων control και PDD ήταν σημαντική ( $AUC=0,72$ ,  $p=0,012$ ). Το βέλτιστο σημείο για την διάκριση των ομάδων control και PDD ήταν η τιμή 2,36, με 66,7% ευαισθησία και 66,7% ειδικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ROC καμπύλη για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων control και PDD από το δείκτη  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα .





Όπως δείξαμε ότι οι  $\alpha$ -Syn στον ορό και το ENY και το  $A\beta_{42}$  ξεχωριστά είχαν την καλύτερη διακριτική ικανότητα. Ωστόσο, ο συνδυασμός των τριών αυτών βιοδεικτών δεν υπερτερεί στο να ξεχωρίσει την ομάδα της DLB από τις άλλες ομάδες. Συγκεκριμένα:

Ο συνδυασμός και των τριών δίνει για σύγκριση μεταξύ PD και DLB  $AUC=0.96$  (95% CI: 0.93-1.00). Ο συνδυασμός είναι σημαντικά καλύτερος μόνο όταν συγκριθεί με την  $\alpha$ -Syn του ορού μόνη της ( $p<0.001$ ).

Ο συνδυασμός και των τριών δίνει για σύγκριση μεταξύ PDD και DLB  $AUC=0.96$  (95% CI: 0.90-1.00). Ο συνδυασμός είναι σημαντικά καλύτερος μόνο όταν συγκριθεί με την  $\alpha$ -Syn του ορού μόνη της ( $p<0.001$ ) ή το  $A\beta_{42}$  μόνο του ( $p=0,042$ ).

Ο συνδυασμός και των τριών δίνει για σύγκριση μεταξύ control και DLB  $AUC=0.95$  (95% CI: 0.90-0.99). Ο συνδυασμός είναι σημαντικά καλύτερος μόνο όταν συγκριθεί με την  $\alpha$ -Syn του ENY μόνο της ( $p=0.002$ ) ή το  $A\beta_{42}$  μόνο του ( $p=0,005$ ).

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman της α-Syn των ασθενών (ανεξαρτήτως νόσου) με τις υπόλοιπες μετρήσεις τους.

|                 |   | α-Syn ENY        | α-Syn ορού | α-Syn πλάσματος |
|-----------------|---|------------------|------------|-----------------|
| MMSE            | r | -0,34            | -0,02      | -0,20           |
|                 | P | <b>0,003</b>     | 0,831      | 0,091           |
| FAB             | r | -0,32            | -0,02      | -0,17           |
|                 | P | <b>0,005</b>     | 0,882      | 0,141           |
| CLOX1           | r | -0,32            | -0,06      | -0,06           |
|                 | P | <b>0,004</b>     | 0,600      | 0,639           |
| CLOX2           | r | -0,42            | -0,11      | -0,14           |
|                 | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,346      | 0,239           |
| FIVEWim         | r | -0,39            | -0,15      | -0,15           |
|                 | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,188      | 0,189           |
| FIVEWdel        | r | -0,41            | -0,16      | -0,19           |
|                 | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,170      | 0,099           |
| GDS             | r | -0,27            | -0,16      | -0,06           |
|                 | P | <b>0,019</b>     | 0,162      | 0,588           |
| QUIP            | r | 0,95             | 0,63       | 0,63            |
|                 | P | <b>0,051</b>     | 0,368      | 0,368           |
| NPI             | r | 0,25             | 0,02       | 0,16            |
|                 | P | <b>0,026</b>     | 0,890      | 0,176           |
| IADL            | r | 0,24             | 0,08       | 0,24            |
|                 | P | <b>0,034</b>     | 0,510      | <b>0,038</b>    |
| UPDRSI          | r | 0,33             | 0,16       | 0,28            |
|                 | P | <b>0,004</b>     | 0,162      | <b>0,014</b>    |
| UPDRSII         | r | 0,09             | 0,15       | 0,13            |
|                 | P | 0,413            | 0,200      | 0,276           |
| UPDRSIII        | r | -0,12            | 0,18       | 0,23            |
|                 | P | 0,303            | 0,128      | <b>0,046</b>    |
| UPDRSIV         | r | 0,04             | 0,08       | 0,08            |
|                 | P | 0,748            | 0,497      | 0,507           |
| Schwab& England | r | -0,23            | -0,22      | -0,24           |
|                 | P | <b>0,042</b>     | 0,055      | <b>0,042</b>    |
| CSFRBC          | r | 0,12             | -0,20      | -0,02           |
|                 | P | 0,322            | 0,082      | 0,840           |
| DAT(ΔE)BSI      | r | 0,09             | 0,09       | 0,09            |
|                 | P | 0,617            | 0,627      | 0,651           |
| DAT(AP)BSI      | r | 0,15             | 0,24       | 0,05            |
|                 | P | 0,418            | 0,194      | 0,786           |

Υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στις κλίμακες της QUIP, της NPI, της IADL και της UPDRSI. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές στις γνωστικές δοκιμασίες MMSE, FAB, CLOX1, CLOX2, 5 λέξεις (άμεση και καθυστερημένη ανάκληση), στο ερωτηματολόγιο της κατάθλιψης GDS και στην κλίμακα της Schwab&England. Επίσης, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο πλάσμα σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στις κλίμακες της IADL, της UPDRSI και της UPDRSIII. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές α-Syn στο πλάσμα σχετίζονταν με χαμηλότερο σκορ στην κλίμακα της Schwab&England, δηλαδή με μειωμένο βαθμό ανεξαρτησίας στις καθημερινές δραστηριότητες.

Στους ασθενείς με PD, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές της κλίμακας QUIP. Ακόμα, υψηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές στην δοκιμασία των 5 λέξεων (καθυστερημένη ανάκληση) και με υψηλότερες τιμές στην υποκλίμακα της UPDRS I. Αντίθετα, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο πλάσμα σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές στην δοκιμασία των 5 λέξεων (καθυστερημένη ανάκληση). (βλεπε Πίνακα 14 Παράρτημα)

Στους ασθενείς με PDD, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές της κλίμακας NPI και υψηλότερες τιμές της κλίμακας Schwab&England. Ακόμα, υψηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές του δείκτη ασυμμετρίας των αριστερών ραβδωτών σωμάτων (DATAPBSI). (βλεπε 15 Πίνακα Παράρτημα)

Στους ασθενείς με DLB, υψηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στις δοκιμασίες των MMSE και των 5 λέξεων (καθυστερημένη ανάκληση). Αντίθετα, υψηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σχετίζονταν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ENY. Επίσης, υψηλότερες τιμές της α-Syn στο πλάσμα σχετίζονταν με χαμηλότερα MMSE σκορ, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ENY βρέθηκαν να συσχετίζονται με χαμηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY (βλεπε Πίνακα 16 Παράρτημα).

Όσον αφορά τις συσχετίσεις των επιπέδων της α-Syn στο ENY ανάλογα με τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά, στατιστικώς σημαντικές διαφορές μόνο βρέθηκαν στις εξής ομάδες: Στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με PDD, σημαντικά υψηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY είχαν εκείνοι που ήταν σταδίου 3 ή περισσότερο.

Στους ασθενείς με PD, εκείνοι με μέτρια/βαριά διαταραχή βάσει της ποιοτικής εκτίμησης του DATSCAN είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με εκείνους που είχαν φυσιολογική/ ήπια απεικόνιση. Στην ομάδα των ασθενών με DLB δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές (βλεπε Πίνακα 17 Παράρτημα).

Όσον αφορά τις συσχετίσεις των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα και τον ορό ανάλογα με τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με PD, σημαντικά υψηλότερες τιμές της  $\alpha$ -Syn στο πλάσμα και τον ορό είχαν εκείνοι με θετικό γενετικό έλεγχο. Στις ομάδες των ασθενών με DLB και PDD δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές (βλεπε Πίνακα 18-20 Παράρτημα).

Στον πίνακα 8 που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson της α-Syn των ασθενών με τους δείκτες νευροεκφύλισης στο ENY, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και ανά διάγνωση.

|                       |   | α- Syn ENY       | α- Syn ορού  | α- Syn πλάσμα |
|-----------------------|---|------------------|--------------|---------------|
| <b>Σύνολο ασθενών</b> |   |                  |              |               |
| Tt                    | r | -0,01            | 0,21         | 0,24          |
|                       | P | 0,909            | 0,069        | <b>0,036</b>  |
| Aβ <sub>42</sub>      | r | -0,41            | -0,08        | -0,03         |
|                       | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,468        | 0,799         |
| TP-181                | r | 0,08             | 0,03         | 0,05          |
|                       | P | 0,475            | 0,770        | 0,660         |
| <b>PD</b>             |   |                  |              |               |
| Tt                    | r | 0,19             | -0,07        | -0,02         |
|                       | P | 0,327            | 0,696        | 0,934         |
| Aβ <sub>42</sub>      | r | 0,14             | -0,17        | -0,21         |
|                       | P | 0,456            | 0,381        | 0,304         |
| TP-181                | r | 0,09             | 0,02         | 0,10          |
|                       | P | 0,638            | 0,922        | 0,638         |
| <b>PDD</b>            |   |                  |              |               |
| Tt                    | r | -0,38            | 0,30         | 0,24          |
|                       | P | 0,123            | 0,232        | 0,329         |
| Aβ <sub>42</sub>      | r | -0,15            | 0,49         | 0,45          |
|                       | P | 0,566            | <b>0,037</b> | 0,058         |
| TP-181                | r | -0,27            | -0,03        | 0,02          |
|                       | P | 0,283            | 0,908        | 0,946         |
| <b>DLB</b>            |   |                  |              |               |
| Tt                    | r | -0,19            | 0,18         | 0,28          |
|                       | P | 0,337            | 0,349        | 0,141         |
| Aβ <sub>42</sub>      | r | -0,42            | -0,28        | -0,07         |
|                       | P | 0,022            | 0,138        | 0,701         |
| TP-181                | r | -0,26            | 0,01         | 0,02          |
|                       | P | 0,177            | 0,971        | 0,922         |

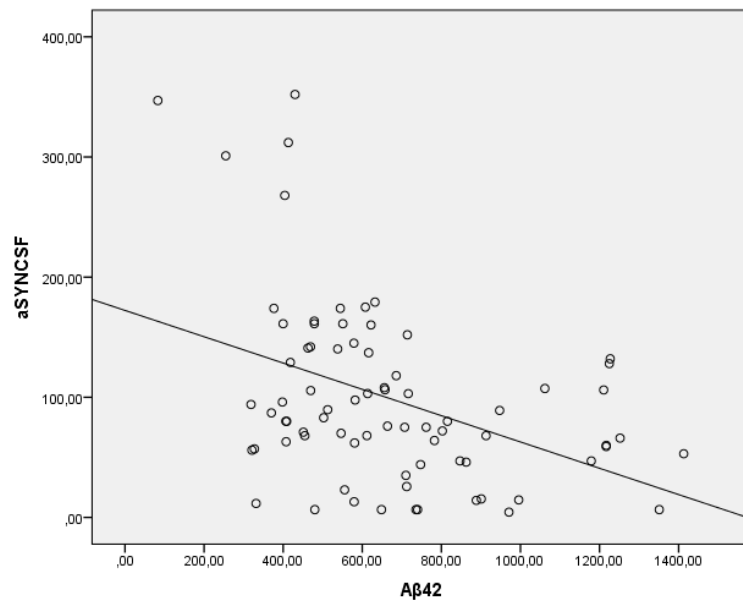
Στο σύνολο των ασθενών, υψηλότερες τιμές της πρωτεΐνης Aβ<sub>42</sub> βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με χαμηλότερες τιμές της α-Syn στο ENY και υψηλότερες τιμές Tt να σχετίζονται σημαντικά με υψηλότερες τιμές α-Syn στο πλάσμα. Στους ασθενείς με PDD, υψηλότερες τιμές Aβ<sub>42</sub> βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με υψηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό. Στους ασθενείς με PD ή DLB, δεν υπήρξαν σημαντικά ευρήματα.

Στον παρακάτω πίνακα 9, συγκρίναμε τους δείκτες νευροεκφύλισης στο ENY, ορό και πλάσμα μεταξύ της ομάδας ασθενών και ελέγχου, αφαιρώντας τους ασθενείς με DLB με προφίλ ENY παθολογίας τύπου Alzheimer ( $\tau_T \geq 376$ ,  $A\beta_{42} \leq 580$  and  $\tau_{P-181} \geq 62.5$  pg/ml)

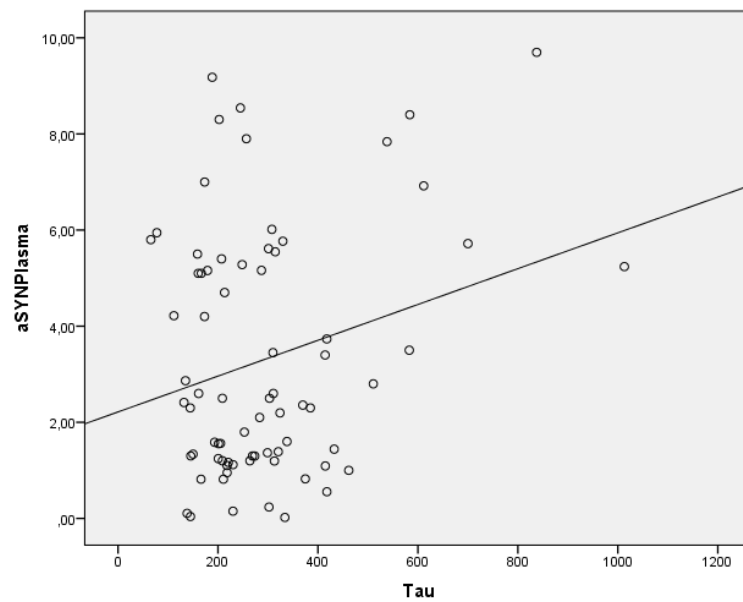
|  | ΣΥΝΟΛΟ<br>ΑΣΘΕΝΩΝ |        | CONTROLS |        |                  |
|--|-------------------|--------|----------|--------|------------------|
|  | Mean              | SD     | Mean     | SD     | P                |
| <b><math>\alpha</math>-Syn ENY</b>           | 98,05             | 78,23  | 93,1     | 43,8   | 0,71             |
| <b><math>\alpha</math>-Syn ορού</b>          | 16,09             | 9,1    | 3,67     | 4,71   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b><math>\alpha</math>-Syn<br/>πλάσματος</b> | 3,20              | 2,44   | 1,92     | 1,98   | <b>0,017</b>     |
| <b>Tt</b>                                    | 265,85            | 124,79 | 231,74   | 115,97 | 0,156            |
| <b><math>A\beta_{42}</math></b>              | 684,69            | 290,15 | 764,1    | 321,62 | 0,183            |
| <b><math>T_{P-181}</math></b>                | 45,05             | 18,66  | 53,22    | 16,07  | 0,021            |

Σημαντικά υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα των LBDs συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στο  $\alpha$ -Syn ορού και πλάσματος αλλά οριακά για την πρωτεΐνη  $T_{P-181}$ .

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της α-Syn στο ENY με την πρωτεΐνη Αβ42, στο σύνολο των ασθενών.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της α-Syn στο πλάσμα με την πρωτεΐνη T, στο σύνολο των ασθενών.



## Συσχέτιση της α-Syn των ασθενών με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους

Στον πίνακα 10 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της α-Syn όλων των ασθενών (ανεξαρτήτως διάγνωσης) ανάλογα με τα δημογραφικά τους στοιχεία.

Σημαντικά χαμηλότερη τιμή της α-Syn είχαν οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό. Οι τιμές των α-Syn στον ορό και το πλάσμα δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τα στοιχεία του παρακάτω πίνακα.

Οι παρακάτω αναλύσεις έγιναν και χωριστά για κάθε διάγνωση και βρέθηκαν τα εξής σημαντικά αποτελέσματα:

- Στους ασθενείς με PD, εκείνοι που είχαν οικογενειακό ιστορικό είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή της α-Syn στο ENY σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ( $p=0,014$ ).
- Στους ασθενείς με PDD, εκείνοι που είχαν οικογενειακό ιστορικό είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή της α-Syn στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ( $p=0,018$ ).



|                              |               | α-Syn ENY      |                    | α-Syn ορού     |                    | α-Syn πλάσμα   |                    |
|------------------------------|---------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                              |               | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| Φύλο                         | Ανδρας        | 109,9 (84,3)   | 0,191              | 17,3 (11,2)    | 0,607              | 3,2 (2,8)      | 0,749              |
|                              | Γυναίκα       | 87,3 (64,3)    |                    | 16,2 (8,3)     |                    | 3,4 (2,3)      |                    |
| Ευχέρεια                     | ΔΕ            | 100,3 (75,9)   | 0,378              | 17 (9,9)       | 0,338              | 3,3 (2,6)      | +++                |
|                              | ΑΡ            | 52,1 (64,5)    |                    | 10,1 (6,5)     |                    | 2,6 (-)        |                    |
| Τόπος Διαμονής               | Αγροτική      | 126,7 (82,1)   | 0,091+             | 16,6 (8,4)     | 0,843+             | 3,1 (2,7)      | 0,778+             |
|                              | Αστική        | 96,3 (65,6)    |                    | 17,2 (11,2)    |                    | 3,3 (2,7)      |                    |
|                              | Ημιαστική     | 68,1 (90,2)    |                    | 15,4 (6,7)     |                    | 3,8 (1,7)      |                    |
| Κάπνισμα                     | Ναι           | 99,9 (105)     | 0,972              | 12,9 (7,5)     | 0,211              | 2,4 (2,1)      | 0,303              |
|                              | Όχι           | 98,9 (72)      |                    | 17,3 (10,1)    |                    | 3,4 (2,6)      |                    |
| Καφες                        | Ναί           | 95,7 (48,3)    | 0,839              | 14,5 (7,8)     | 0,279              | 2,6 (2,2)      | 0,217              |
|                              | Όχι           | 100 (82,1)     |                    | 17,4 (10,3)    |                    | 3,5 (2,6)      |                    |
| Αλκοόλ                       | Ναί           | 101,1 (54,4)   | 0,957              | 9,9 (4,3)      | 0,151              | 3 (2,9)        | 0,818              |
|                              | όχι           | 98,9 (77)      |                    | 17,2 (10)      |                    | 3,3 (2,5)      |                    |
| Ζιζανιοκτόνα/<br>Φυτοφάρμακα | Ναί           | 75,8 (51,5)    | 0,481              | 11,1 (8,1)     | 0,184              | 3,8 (4)        | 0,719              |
|                              | Όχι           | 100,7 (77,1)   |                    | 17,2 (9,9)     |                    | 3,3 (2,5)      |                    |
| Οικογενειακό<br>Ιστορικό     | Ναι           | 50 (42,5)      | <b>0,002</b>       | 14,7 (9,5)     | 0,335              | 2,8 (2,7)      | 0,369              |
|                              | Όχι           | 112,9 (77,5)   |                    | 17,4 (10)      |                    | 3,5 (2,5)      |                    |
| Καταγωγή                     | Αττική        | 98,3 (72,7)    | 0,460+             | 14,5 (12,1)    | 0,172+             | 3 (2,7)        | 0,463+             |
|                              | Εκτός Αττικής | 102,3 (77,8)   |                    | 17,1 (8,8)     |                    | 3,4 (2,5)      |                    |
|                              | Εκτός Ελλάδας | 45,9 (52,6)    |                    | 25,6 (8,8)     |                    | 5,4 (4,3)      |                    |

+ANOVA++δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Στον πίνακα 11 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της α-Syn όλων των ασθενών (ανεξαρτήτως διάγνωσης) ανάλογα με τα στοιχεία που αφορούν στη νόσο τους.

|                     |  | α-Syn ENY      |                    | α-Syn ορού     |                    | α-Syn πλάσμα   |                    |
|---------------------|--|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                     |  | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| Αρχικό Σύμπτωμα     | Τρόμος                                   | 73,5 (68,6)    | <b>0,005+</b>      | 16,3 (8,4)     | 0,836+             | 3,2 (2,6)      | 0,984+             |
|                     | Βραδυκινησία                             | 141,2 (92,7)   |                    | 15,6 (9,2)     |                    | 2,9 (2,3)      |                    |
|                     | Διαταραχή βάδισης                        | 76,4 (42,5)    |                    | 15,9 (9,3)     |                    | 3,6 (2,9)      |                    |
|                     | Υπέρταση/<br>δυσκαμψία                   | 90,6 (22)      |                    | 15,2 (1,4)     |                    | 2,9 (0,7)      |                    |
|                     | Υποσμία                                  | 95,5 (17,7)    |                    | 23,1 (10,1)    |                    | 4,3 (3,8)      |                    |
|                     | Διαταραχές ύπνου                         | 74,9 (56,8)    |                    | 17,8 (16,1)    |                    | 3,7 (4,1)      |                    |
|                     | Διαταραχές<br>μνημης/λογου               | 94,1 (70,2)    |                    | 14,4 (13,8)    |                    | 4 (1,9)        |                    |
|                     | Διαταραχές<br>συμπεριφοράς               | 174 (77,9)     |                    | 21 (12,7)      |                    | 2,9 (2,6)      |                    |
| Πλευρά Έναρξης      | ΔΕ                                       | 66 (45,5)      | <b>&lt;0,001+</b>  | 17,3 (11,5)    | 0,635+             | 3,1 (2,2)      | 0,765+             |
|                     | ΑΡ                                       | 75,8 (42,6)    |                    | 14,9 (9,8)     |                    | 3,3 (2,7)      |                    |
|                     | Αμφοτερόπλευρα                           | 150,2 (91,6)   |                    | 17,5 (8,1)     |                    | 3,6 (2,8)      |                    |
| Κινητικά Συμπτώματα | Τρόμος                                   | 59,3 (47,8)    | <b>0,003+</b>      | 16,4 (9,9)     | 0,216+             | 3,7 (2,9)      | 0,116+             |
|                     | Δυσκολία γραφής                          | 105,9 (0,4)    |                    | 20,2 (5,8)     |                    | 2,9 (0,8)      |                    |
|                     | Διαταραχή<br>αντανεκλαστικών<br>στήριξης | 67,5 (69,3)    |                    | 18,4 (8,5)     |                    | 7,5 (3,0)      |                    |
|                     | Διαταραχές βάδισης                       | 136,4 (86,8)   |                    | 18,9 (10,3)    |                    | 3,3 (2,3)      |                    |
|                     | Πτώσεις                                  | 90,3 (47,8)    |                    | 10,3 (3,2)     |                    | 2,1 (2,5)      |                    |
|                     | Καμπτοκορμία                             | 88,5 (29,1)    |                    | 7,8 (5)        |                    | 1,3 (0,9)      |                    |
|                     | Ορθοστατική ζάλη                         | 43,3 (44,8)    | <b>&lt;0,001+</b>  | 9,2 (0,6)      | 0,232+             | 0,04 (-)       | 0,341+             |

|                             |                            |               |                  |             |        |           |        |
|-----------------------------|----------------------------|---------------|------------------|-------------|--------|-----------|--------|
| Μη Κινητικά Συμπτώματα      | Επιτακτικές ουρησεις       | 8,7 (6,1)     |                  | 29 (16,1)   |        | 4,3 (2)   |        |
|                             | Δυσκοιλιότητα              | 89,2 (58,6)   |                  | 13,6 (10,8) |        | 3,6 (2,4) |        |
|                             | Άνοια                      | 82,5 (50,2)   |                  | 6,4 (1,1)   |        | 0,7 (0,2) |        |
|                             | Καταθλιψη/αγχος            | 61,3 (28,3)   |                  | 18,1 (7,8)  |        | 4,3 (2,5) |        |
|                             | Άλλα ψ συμπτώματα          | 149,2 (91,8)  |                  | 17,9 (9,3)  |        | 3,4 (2,5) |        |
|                             | RBD                        | 99,4 (43,8)   |                  | 18,8 (13)   |        | 3,9 (3,2) |        |
|                             | Κανένα                     | 48,9 (42,6)   |                  | 13,3 (7,1)  |        | 1,9 (1,4) |        |
| Κινητικές Επιπλοκές         | Ναι                        | 159,7 (103,9) | <b>&lt;0,001</b> | 18,4 (7,6)  | 0,431  | 3,2 (2,6) | 0,835  |
|                             | Όχι                        | 80,5 (53,4)   |                  | 16,3 (10,5) |        | 3,3 (2,6) |        |
| Διακυμάνσεις                | Ναι                        | 166,5 (103,3) | <b>&lt;0,001</b> | 18,3 (5,5)  | 0,521  | 3,2 (2,5) | 0,915  |
|                             | οχι                        | 84 (59,4)     |                  | 16,4 (10,6) |        | 3,3 (2,6) |        |
| Θεραπεία                    | Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές  | 89,6 (71,3)   | <b>0,006+</b>    | 16,6 (9,9)  | 0,272+ | 3,5 (2,5) | 0,122+ |
|                             | Αναστολείς Χολινεστεράσης  | 170,9 (80,3)  |                  | 18,8 (9,1)  |        | 2,6 (2,4) |        |
|                             | L-DOPA                     | 100 (45,3)    |                  | 6,6 (0,4)   |        | 0,9 (0,9) |        |
| Ανταπόκριση L-DOPA          | Άριστη                     | 60,1 (40)     | <b>0,001+</b>    | 14,1 (7,2)  | 0,133+ | 2,7 (2,1) | 0,263+ |
|                             | Μερική                     | 125,7 (84,1)  |                  | 18,7 (11,2) |        | 3,7 (2,7) |        |
|                             | Όχι                        | 115,1 (63,8)  |                  | 14,5 (7,6)  |        | 3 (3,1)   |        |
| Νευροληπτικά                | Ναί                        | 185,1 (88,3)  | <b>&lt;0,001</b> | 17,4 (8)    | 0,750  | 3 (2,3)   | 0,474  |
|                             | Όχι                        | 70,9 (43,6)   |                  | 16,6 (10,4) |        | 3,4 (2,6) |        |
| Ενυαιθησία στα Νευροληπτικά | Ναί                        | 195,3 (111)   | <b>0,008</b>     | 15,6 (11,7) | 0,803  | 3,5 (2,2) | 0,854  |
|                             | Όχι                        | 93,8 (70,6)   |                  | 16,8 (9,8)  |        | 3,3 (2,6) |        |
| Βραδυκινητικού Τύπου        | Βλεφαρισμοι                | 62,2 (44,1)   | 0,321+           | 22,6 (13,5) | 0,320+ | 4,4 (2,5) | 0,483+ |
|                             | Καταποτικές κινήσεις       | 128 ( )       |                  | 11,6 ( )    |        | 2,4 ( - ) |        |
|                             | Μειωμένη αιώρηση άνω άκρων | 111,5 (83,3)  |                  | 17,6 (9,1)  |        | 3,5 (2,5) |        |
|                             | Υπομμια                    | 82,1 (55,7)   |                  | 12,8 (9,6)  |        | 2,3 (2,5) |        |
|                             | Υποφωνία                   | 65,6 (31,2)   |                  | 13,6 (12,4) |        | 2,9 (3,2) |        |

|                 |   |              |         |             |        |           |        |
|-----------------|---|--------------|---------|-------------|--------|-----------|--------|
|                 | Μειωμένο εύρος εναλλασομένων κινήσεων/κτυπημα ακρών | 11,6 ( )     |         | 8,7 ( )     |        | -         |        |
| Τρομώδους Τύπου | Τρόμος Ηρεμίας                                      | 58,4 (36)    | <0,001+ | 15,7 (8,3)  | 0,087+ | 3,2 (2,5) | 0,751+ |
|                 | Τρόμος Θέσης  | 126,3 (87,2) |         | 25,7 (8,4)  |        | 3,6 (4,2) |        |
|                 | Και Τα 2  | 132,6 (37,9) |         | 13,8 (6)    |        | 2,5 (2)   |        |
| Άλλα Σημεία     | Χορειακές κινήσεις                                  | 78,8 (24)    | 0,071+  | 15,9 (12,1) | 0,543+ | 3,1 (1,8) | 0,037+ |
|                 | Υπερκινήσεις  | 40 (30,4)    |         | 11,7 (8)    |        | 1,9 (2,1) |        |
|                 | Freezing  | 16,1 (13,6)  |         | 20,2 (20,7) |        | 8,4 (-)   |        |

+ANOVA

Οι τιμές της α-Syn στο ENY των ασθενών διέφερε σημαντικά ανάλογα με το αρχικό σύμπτωμα, την πλευρά έναρξης, τα κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα, τις κινητικές επιπλοκές, τις διακυμάνσεις, τη θεραπεία, την ανταπόκριση στην L-dopa, τη χρήση νευροληπτικών και την ευαισθησία σ' αυτά και τον τρόπο. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με διαταραχές συμπεριφοράς σαν αρχικό σύμπτωμα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με τρόπο ( $p=0,003$ ) και διαταραχή βάδισης ( $p=0,021$ ) σαν αρχικό σύμπτωμα. Ακόμα, οι ασθενείς που ξεκίνησε η νόσος και στις δύο πλευρές είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που ξεκίνησε η νόσος μόνο δεξιά ή αριστερά ( $p<0,001$  και  $p=0,001$  αντίστοιχα). Οι ασθενείς με άριστη ανταπόκριση στην L-dopa είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με μέτρια ανταπόκριση ( $p<0,001$ ). Επίσης, οι ασθενείς με τρόπο ηρεμίας είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με τρόπο θέσης ( $p=0,022$ ) ή και με τα δύο είδη τρόμου ( $p<0,001$ ). Οι ασθενείς με κατάθλιψη σαν μη κινητικό σύμπτωμα ή με κανένα μη κινητικό σύμπτωμα είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα ( $p=0,008$  και  $p=0,003$  αντίστοιχα). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που ελάμβαναν ντοπαμινεργικούς αγωνιστές είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή σε σύγκριση με τους ασθενείς με αναστολείς χολινεστεράσης ( $p=0,005$ ). Οι

ασθενείς με τρόμο σαν κινητικό πρόβλημα είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή σε σύγκριση με τους ασθενείς με διαταραχές βάδισης ( $p=0,001$ ). Υψηλότερες τιμές είχαν οι ασθενείς με κινητικές επιπλοκές, με διακυμάνσεις, εκείνοι που έπαιρναν νευροληπτικά και με ευαισθησία σ αυτά.

Υψηλότερες τιμές της  $\alpha$ -Syn του πλάσματος ανευρέθησαν στους ασθενείς με χορείαακες κινήσεις σε σύγκριση με αυτούς με τρόμο θέσης.

Οι τιμές της  $\alpha$ -Syn του ορού δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τα στοιχεία του παραπάνω πίνακα.

Οι παραπάνω αναλύσεις έγιναν και χωριστά για κάθε διάγνωση και βρέθηκαν τα εξής σημαντικά αποτελέσματα:

- Στους ασθενείς με PD, σημαντικά υψηλότερη  $\alpha$ -Syn στο ENY είχαν εκείνοι που είχαν κινητικές επιπλοκές ( $p=0,008$ ) και διακυμάνσεις ( $p=0,008$ ).
- Στους ασθενείς με DLB, σημαντικά υψηλότερη  $\alpha$ -Syn στο ENY είχαν εκείνοι που είχαν κινητικές επιπλοκές ( $p=0,001$ ), εκείνοι που είχαν διακυμάνσεις ( $p=0,002$ ), εκείνοι που έπαιρναν νευροληπτικά ( $p=0,006$ ).

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελετήσαμε τα επίπεδα της ολικής α-Syn σε διαφορετικά βιολογικά υγρά (ENY, ορό/πλάσμα) σε σύγκριση με τους κλασικούς βιοδείκτες νευροεκφύλισης του ENY (Aβ<sub>42</sub>, Tt και T<sub>p-181</sub>) και της νευροαπεικόνισης με DaTSCAN σε δείγμα ασθενών στο φάσμα των LBD και υγιών μαρτύρων. Οι συγκεντρώσεις της α-Syn στο ENY ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με DLB σε σύγκριση με όλες τις ομάδες. Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές της α-Syn στον ορό σε σύγκριση με τους ασθενείς με PD, με PDD και DLB. Τέλος, η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές της α-Syn στο πλάσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς με PDD. Αφαιρώντας τους 7 ασθενείς με DLB με προφίλ ENY παθολογίας τύπου Alzheimer (Tt ≥ 376, Aβ<sub>42</sub> ≤ 580 and T<sub>p-181</sub> ≥ 62.5 pg/ml) ανεύρεθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές για την α-Syn ορού και πλάσματος αλλά οριακά για την πρωτεΐνη T<sub>p-181</sub> στην ομάδα των LBDs συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση ROC έδειξε ότι οι α-Syn και Aβ<sub>42</sub> στο ENY είχαν την καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ PD και DLB. Επιπλέον, η διακριτική ικανότητα μεταξύ PDD και DLB ήταν παρόμοια για τις α-Syn και Aβ<sub>42</sub> στο ENY. Η α-Syn στον ορό έδειξε την καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ των PD και μαρτύρων ή μεταξύ PDD και μαρτύρων. Ωστόσο, ο συνδυασμός των α-Syn και της Aβ<sub>42</sub> στο ENY και τον ορο δεν υπερτερεί να ξεχωρίσει την ομάδα της DLB από τις υπόλοιπες ομάδες. Προέκυψαν, τέλος, οριακές συσχετίσεις μεταξύ βιοδεικτών της α-Syn και της T<sub>p-181</sub> και συγκεκριμένων νευροψυχολογικών/συμπεριφορικών κλιμάκων. Στους ασθενείς με PD, εκείνοι με μέτρια/βαριά διαταραχή βάσει της ποιοτικής εκτίμησης του DaTSCAN είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με εκείνους που είχαν φυσιολογική/ήπια απεικόνιση. Μεγαλύτερος βαθμός διαταραχής της πρόσληψης του DAT ραδιοφαρμάκου του ΔΕ ραβδωτού σώματος συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα της Aβ<sub>42</sub> και της Tt στους ασθενείς με PDD.

Στη διεθνή βιβλιογραφία παραμένει αναπάντητο το ερώτημα αν είναι δυνατόν να διακριθούν οι LBDs ή αποτελούν ένα ενιαίο φάσμα [Weil et al., 2017; Foguem et al., 2018]. Η μελέτη μας παρέχει μια ακριβή απάντηση με τη χρήση περιφερικών βιοδεικτών. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, δείξαμε χαμηλότερα επίπεδα α-Syn στο ENY σε PD και PDD σε σύγκριση με το DLB [Mollenhauer et al., 2011c; Wennstrom et al., 2013]. Αντίθετα, άλλες μελέτες έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα α-Syn στο ENY σε ασθενείς με DLB σε σύγκριση με PD ή PDD [Parnetti et al., 2011; Hall et

al., 2012; vanSteenoven et al., 2018]. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες τα επίπεδα της ολικής α-Syn στο ENY δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με PD, PDD, DLB και της ομάδας ελέγχου [Ohrfelt et al. 2009; Noguchi- Shinohara et al. 2009; Spies et al. 2009; Aerts et al. 2012]. Αυτά τα αποτελέσματα ενέχουν ενδεχομένως τον κίνδυνο της λανθασμένης διάγνωσης, αφού σε μελέτες με δείγματα ENY που προέρχονταν από ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση κατόπιν αυτοψίας έδειξαν σημαντικά μειωμένη ή συγκρίσιμη α-Syn στους ασθενείς με LBD [Mollenhauer et al. 2011c; Foulds et al., 2012]. Αυτά τα μικτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα μεθοδολογικών παραγόντων όπως η χρήση διαφορετικών αντισώματων, μεταβλητότητα κατά την προαναλυτική επεξεργασία και η επιμόλυνση με αίμα του ENY κατά την οσφυνωτιαία παρακέντηση [Mollenhauer et al., 2017g]. Άλλοι παράγοντες όπως η χρόνια διακίμανση και η ντοπαμινεργική θεραπεία μπορεί να επιδρούν στα επίπεδα της α-Syn στο ENY. Για πρώτη φορά μετά από αυστηρό έλεγχο των παραπάνω παραγόντων και με τη χρήση εξαιρετικά ειδικής και ευαίσθητης ELISA σε μια καλά χαρακτηρισμένη ομάδα ασθενών με LBD, δείξαμε ότι τα αυξημένα επίπεδα του α-Syn στο CSF διαχωρίστηκαν DLB από PDD, με υψηλή ευαισθησία 90% και ειδικότητα 83%, και επομένως σημαντικής διαγνωστικής χρησιμότητας, υποδεικνύοντας μια πιθανή διαφορετική παθοφυσιολογική βάση για αυτές τις νοσολογικές οντότητες. Παρόλο που τα επίπεδα της Αβ<sub>42</sub> στο ENY κυμαίνονται διαχρονικά [Bateman et al., 2007], τα επίπεδα της α-Syn στο ENY παραμένουν σταθερά [Spies et al., 2011; Mollenhauer et al., 2017h].

Επιπλέον, τα ευρήματά μας παρέχουν νέες σημαντικές πληροφορίες για την διαγνωστική αξία της α-Syn σε διαφορετικά βιολογικά υγρά πέραν του ΚΝΣ σε ασθενείς με PD, PDD και DLB. Η παρουσία LBs στην περιφέρεια αποτελεί ιδιαίτερο αντικείμενο της σύγχρονης πρωτεομικής έρευνας ως πιθανού διαγνωστικού δείκτη για τα νοσήματα αυτά. Σε αντίθεση με μια πρόσφατη μελέτη [Shi et al., 2014] που ανέδειξε μια ασθενή συσχέτιση της α-Syn στο ENY και το πλάσμα ασθενών με PD, δεν βρήκαμε μια σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της α-Syn στο περιφερικό αίμα (πλάσμα και ορό) με την α-Syn στο ENY στους ασθενείς με LBD. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να αφορά την διαφορετική μεθοδολογία ή τα διαφορετικά χαρακτηριστικά στις ομάδες των ασθενών. Σημαντικό επίσης εύρημα αποτελεί ότι αφαιρώντας από τους ασθενείς με DLB αυτούς με AD προφίλ στο ENY, τα επίπεδα της α-Syn στο πλάσμα και τον ορό ήταν αυξημένα στην ομάδα των LBDs σε σύγκριση

με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, για πρώτη φορά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα α-Syn του πλάσματος και του ορού διαχωρίζουν τους ασθενείς με PD και PDD, από τους υγιείς μάρτυρες με πολύ καλή ευαισθησία και ειδικότητα, σε αντίθεση με προηγούμενη μελέτη [Maetzler et al. 2014]. Αυτό το εύρημα έχει μεγάλη κλινική αξία καθώς αν επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα θα μπορούσε να εισάγει την α-Syn στο αίμα ως αξιόπιστου βιοδείκτη στην κλινική πρακτική δεδομένης και της λιγότερο επεμβατικής φύσης του σε σχέση με το ENY.

Σε συμφωνία με πρόσφατη μελέτη ασθενών με PD [Goldman et al., 2018], βρήκαμε σημαντική συσχέτιση της α-Syn και της Αβ<sub>42</sub> στο σύνολο των ασθενών με LBD. Επιπλέον σημαντική συσχέτιση ανευρέθηκε ανάμεσα στην ολική T και την α-Syn του πλάσματος στο σύνολο των ασθενών. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι βιοδείκτες α-Syn και Αβ<sub>42</sub> μπορεί να αλληλεπιδρούν σε κυτταρικό και παθοφυσιολογικό επίπεδο. Αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών της α-Syn και T έχουν περιγραφεί σε ζωικά μοντέλα και σε βιοψίες εγκεφάλου ασθενών [Giasson et al., 2003; Wills et al., 2010], αλλά και συνεργική σχέση ανάμεσα σε α-Syn και Αβ<sub>42</sub> [Mandal et al., 2006; McMillan et al., 2016]. Αυτά τα νέα ευρήματα συμβάλλουν για τη καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών επικάλυψης των πρωτεϊνοπαθειών και την υποκείμενη παθολογία τους και την ανάπτυξη διαφορετικών βιολογικών δεικτών για την διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική παρακολούθηση των νοσημάτων αυτών.

Ένα ισχυρό σημείο της παρούσας μελέτης ήταν ότι μελετήσαμε την παρουσία των κλασικών AD βιοδεικτών του ENY στους LBD ασθενείς. Σε συμφωνία με τις δυο σχετικές μελέτες, ένα υποσύνολο ασθενών με DLB είχε βιοχημικό προφίλ στο ENY συμβατό με AD [van Steenoven et al., 2016], αλλά αυτό δεν ισχύει για τους ασθενείς με PD και PDD [Lemstra et al., 2017]. Ωστόσο, για πρώτη φορά η μελέτη αυτή έδειξε ότι η Αβ<sub>42</sub> είχε την καλύτερη διακριτική ικανότητα με την α-Syn στο ENY για τις ομάδες τις PDD και DLB. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με DLB διέφεραν από τους PDD αφού είχαν βιοχημικό προφίλ στο ENY συμβατό με παθολογία AD, γυναικείο φύλο, μεγαλύτερη ηλικία έναρξης και σοβαρότερη γνωστική έκπτωση, σε συμφωνία με τα ευρήματα των δυο μελετών [van Steenoven et al., 2016; Lemstra et al., 2017]. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν και εν ζωή ότι η συνεισάρχουσα παθολογία AD είναι συχνή σε ασθενείς με DLB με την ηλικία και οδηγεί σε σοβαρότερη κλινική εικόνα [Lemstra et al., 2017].



Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα α-Syn στο ENY δεν συσχετίζονταν με τα κινητικά συμπτώματα, σύμφωνα με την υποκλίμακα III της UPDRS, ενώ ανευρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα της α-Syn του πλάσματος και τις υποκλίμακες της UPDRS I και II στις ομάδες των ασθενών. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα της α-Syn στο πλάσμα συσχετιζόνταν, οριακά, με αυξημένο σκορ UPDRS III στο σύνολο των ασθενών. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα της α-Syn στο ENY συσχετίστηκαν με τα μη κινητικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν την διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων στην ομάδα της PD, τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα και την επηρεασμένη καθημερινή λειτουργικότητα (προχωρημένο στάδιο κατά SE) στην ομάδα της PDD, όπως δείξαμε σε πρόσφατη μελέτη μας [Bougea et al., 2018a]. Από την άλλη πλευρά, αυξημένα επίπεδα της α-Syn του πλάσματος και του ορού συσχετιζόνταν με μειωμένη επίδοση στην δοκιμασία των 5 λέξεων στους ασθενείς με PD, ενδεικτική πρώιμης μνημονικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον αυξημένα επίπεδα της α-Syn του πλάσματος και του ορού συσχετιζόνταν με μειωμένο MMSE σκορ στους ασθενείς με DLB. Η έλλειψη σχέσης μεταξύ RBD και τα επίπεδα της α-Syn στο ENY της ομάδας μας διαφέρει από μια μελέτη στην οποία τα ολιγομερή επίπεδα της α-Syn ήταν αυξημένα στο ENY και στον ορό σε ασθενείς με PD και RBD σε σύγκριση με ασθενείς με PD χωρίς RBD και την ομάδα των υγιειών μαρτύρων [Hu et al., 2015]. Στους ασθενείς με DLB, σημαντικά υψηλότερη α-Syn στο ENY είχαν εκείνοι που είχαν κινητικές επιπλοκές, εκείνοι που είχαν διακυμάνσεις και εκείνοι που έπαιρναν νευροληπτικά. Οι διαφορετικές μεθοδολογίες και οι διαφορετικοί πληθυσμοί ασθενών σε πιο προχωρημένο στάδιο μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικά αποτελέσματα. Τα επίπεδα της α-Syn στο ENY μπορεί να είναι χρήσιμα για τη διάκριση των LBD αλλά μπορεί να μην είναι ισχυροί βιοδείκτες με την εξέλιξη της νόσου όταν η διάγνωση έχει τεθεί σε μεγαλύτερη ηλικία και στάδιο, σε αντίθεση με την α-Syn στο πλάσμα και τον ορό. Ωστόσο, τα θετικά ευρήματά μας για την α-Syn στο πλάσμα και τον ορό θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες με διαχρονικό σχεδιασμό.

Η απεικόνιση του μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT) χρησιμοποιείται ευρέως ως ευαίσθητος μη επεμβατικός βιοδείκτης για την ανίχνευση της προσυναπτικής ντοπαμινεργικής διαταραχής που περιλαμβάνεται στα πρόσφατα αναθεωρημένα ως «ενδεικτικά» διαγνωστικά κριτήρια της DLB [Walker et al., 2015b; McKeith et al., 2017]. Στην παρούσα μελέτη, στους ασθενείς με PD υψηλότερες τιμές της α-Syn

ανευρέθηκαν σ' αυτούς με μετρια/βαρια διαταραχή των βασικών σε συγκριση με αυτούς που είχαν ηπια/φυσιολογική διαταραχή κατα την ποιοτική εκτίμηση του DaTscan, ενώ δεν προέκυψαν σημαντικές οι διαφορές αυτές στην προσφατη μελέτη της Mollenhaueretal. 2017. Μια μελέτη, έδειξε την πιθανότητα ότι ο δείκτης ασυμμετρίας του ραβδωτού σώματος με το DaTscan θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για τη διαφοροποίηση της PD από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα [Contrafatto et al., 2012]. Στους ασθενείς με PDD, υψηλότερες τιμές της  $T_T$  σχετιζόνταν με υψηλότερες τιμές του δείκτη ασυμμετρίας του ΔΕ ραβδωτού σώματος, ενδεικτικές μικρότερου βαθμού νευροεκφύλισης. Ακόμα, υψηλότερες τιμές της  $T_{\text{και}}$  της  $\alpha$ -Syn στον ορό των ασθενών με PDD σχετιζόνταν με υψηλότερες τιμές του δείκτη ασυμμετρίας του αριστερού ραβδωτού σώματος. Εάν επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μελέτες, αυτά τα νέα τα ευρήματα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν για να ανοίξουν το δρόμο για μια πιο ακριβή διάγνωση των LBD βάσει του συνδυασμού πολλαπλών βιοδεικτών των βιολογικών υγρών και της νευροαπεικόνισης.

Η παρούσα μελέτη έχει σημαντικά πλεονεκτήματα. Αυτά επικεντρώνονται στον αυστηρό έλεγχο των συγχυτικών προ και αναλυτικών παραγόντων σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις για την αξιολόγηση των βιολογικών δεικτών [Del Campo et al., 2012]. Η ημερήσια διακύμανση αποφεύχθηκε με την εκτέλεση οσφυϊκής παρακέντησης κατά τις πρωινές ώρες. Η πρόσληψη τροφής ελέγχθηκε, καθώς τα δείγματα συλλέχθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία. Επίσης χρησιμοποιήσαμε το 2ο δείγμα για αποφυγή πιθανού σφάλματος, λόγω της κεφαλουριαίας διακύμανσης της συγκέντρωσης ουσιών στο ENY. Περιελάβαμε μόνο δείγματα με  $<50$  RBCs /  $\mu\text{l}$  για να αποφευχθεί η επιμόλυνση του αίματος στο ENY. Επιπλέον, η βελτιστοποιημένη μας μέθοδος ELISA χρησιμοποιεί αντισώματα με καλά χαρακτηρισμένους επιτόπους, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην αναγνώριση της ολικής  $\alpha$ -Syn [Karakietal., 2013].

Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό και δεύτερον δεν είχαμε τη δυνατότητα για διαχρονική ανάλυση των βιοχημικών δεδομένων. Εντούτοις, σε προσφατη διαχρονική μελέτη, τα επίπεδα της  $\alpha$ -Syn στο ENY παρέμειναν σταθερα [Mollenhaueretal., 2017g]. Τρίτον, ήταν αδύνατη η νευροπαθολογική επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης. Ωστόσο, εφαρμόσαμε τα πιο πρόσφατα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό των ομάδων ασθενών.

Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με PD, PDD, και το μεγαλύτερο μέρος με DLB παρακολούθηθηκαν για 3 έτη χωρίς αποδεικτικά στοιχεία αλλαγής στη διάγνωση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είχε ως πρωταρχικό στόχο την διερεύνηση της διαγνωστικής αξίας της  $\alpha$ -Syn και των κλασσικών βιοδεικτών ( $A\beta_{42}$ , Tt,  $T_{p-181}$ ) ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο PD, PDD, DLB στο ENY, πλάσμα και ορο, στην πρόιμη και αξιόπιστη διάγνωση ασθενών του φάσματος των LBD, εφαρμόζοντας αυστηρά τις πλέον πρόσφατες συστάσεις τόσο για τους προαναλυτικούς όσο και για τους αναλυτικούς συγχυτικούς παράγοντες. Εκτός από την επικέντρωση στα βιοχημικά δεδομένα, η συστηματική προοπτική μελέτη των ασθενών επέτρεψε την αναλυτική καταγραφή κλινικών, νευροψυχολογικών και απεικονιστικών δεδομένων για την αποτελεσματική προσέγγιση του ασθενούς του φάσματος των LBD.

Σε κλινικό επίπεδο επισημάναμε τη σημαντική αλληλεπικάλυψη των ασθενών με PD και ειδικότερα αυτών με PDD και DLB. Με τη βοήθεια όμως των κινητικών, νευροψυχολογικών και νευροψυχιατρικών δοκιμασιών, αναδείξαμε τις βασικές διαφορές μεταξύ των τριών νοσημάτων οι οποίες όμως πέραν της ύπαρξης ή όχι στατιστικής σημαντικότητας, δεν βοηθούν ουσιαστικά στη διαφορική διαγνωστική. Νέο σημαντικό εύρημα όμως, κατά τη γνώμη μας, αποτελεί η διάκριση των ομάδων της PD και DLB και της PDD και DLB μέσω της  $\alpha$ -Syn και της  $A\beta_{42}$  στο ENY με πολύ κάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Υποστηρίζουμε ότι η χρήση των βιοδεικτών έχει ιδιαίτερη σημασία στην διερεύνηση ασθενών στο φάσμα των LBDs, για την ελαχιστοποίηση όσο το δυνατόν λανθασμένων διαγνώσεων.

Σε επίπεδο απεικόνισης, χρησιμοποιήσαμε το δείκτη ασυμμετρίας των ραβδωτών σωμάτων για τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών αυτών συνδρόμων. Αν και βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της  $\alpha$ -Syn του ορού και της ασυμμετρίας του DaTscan, σε ασθενείς με PDD, δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική η διακριτική ικανότητα του δείκτη αυτού για τις υπο μελετη ομάδες των ασθενών. Η ως άνω επιλογή είχε στόχο την εξεύρεση απεικονιστικών δεικτών οι οποίοι να έχουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη σε δεδομένα απεικόνισης τα οποία να είναι ευχερώς διαθέσιμα.

Η PD, η PDD και ηDLBαποτελούν τρεις διαφορετικές κλινικές οντότητες που ανήκουν στο φάσμα των LBDs, λόγω του κοινού ιστοπαθολογικού χαρακτηριστικού τους, ώστε η διαφορική διάγνωσή τους πολλές φορές να είναι λανθασμένη. Ελπίζουμε η παρούσα μελέτη να βοηθήσει έως ένα βαθμό στην καλύτερη διαφορόποίησή τους με απώτερο στόχο την αποτελεσματικότερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

## 6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003a; 60:387–92.
- Aarsland D, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 2007b; 254:38–45.
- Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, et al; European DLB Consortium. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia. *Mov Disord* 2016;31(8):1203-8.
- Aerts MB, Esselink RA, Claassen JA, et al. CSF tau, A $\beta$ 42, and MHPG differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011a;27(2):377-84.
- Aerts MB, Esselink RA, Abdo WF, et al. CSF  $\alpha$ -synuclein does not differentiate between parkinsonian disorders. *NBA* 2012b; 33:430.e1–e3.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008a; 255 (Suppl 5): 18-32.
- Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Blennow K, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010b;81(10):1080-6.
- Alves G, Pedersen KF, Bloem BR, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013c; 84(5):537-43.
- Alves G, Lange J, Blennow K, et al. CSF A $\beta$ 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2014d;82:1784–1790.

- Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, et al. The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:100–5.
- Anheim M, Elbaz A, Lesage S, et al. Penetrance of Parkinson's disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology* 2012;78: 417-420.
- Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015; 30:80-89.
- Barbour R, Kling K, Anderson JP, et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. *Neurodegener Dis* 2008;5(2):55-59.
- Bateman RJ, Wen G, Morris JC et al. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 2007;68(9):666-9.
- Bech S., Hjermland L. E., Salvesen L. et al. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord* 2012; 18: 69–72.
- Besong-Agbo D, Wolf E, Jessen F et al. Naturally occurring alpha-synuclein autoantibody levels are lower in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(2): 169–175.
- Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006;129(Pt 5):1177-87.
- Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69: 89–95.
- Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:15–54.
- Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12:469–82.
- Borghi R, Marchese R, Negro A, et al. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett* 2000; 287(1):65-7.
- Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008;71:1796–803.

- Bougea A, Stefanis L, Paraskevas GP, et al. Neuropsychiatric symptoms and  $\alpha$ -Synuclein profile of patients with Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol* 2018a;265(10):2295-2301.
- Bougea A, Stefanis L, Paraskevas GP, et al. Plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. 2019
- Bourboui M, Kapaki E, Petropoulou O, et al. Improved Performance of CSF Dementia Biomarker Measurements Over Time: The Effect of Quality Control and Harmonization Programs. *Biomark Applic BMAP-126*. DOI: 10.29011/BMAP-126. 100026
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol aging* 2003; 24:197-211.
- Braak H, Rub U, Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J. Neurol Sci* 2006;248(1-2):255-8.
- Broen MPG, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW. Prevalence of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov. Disord* 2016;31(8):1125-33.
- Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008; 64: 485–491.
- Cerri S, Ghezzi C, Sampieri M, Siani F, Avenali M, Dornini G, Zangaglia R, Minafra B, Blandini F. The Exosomal/Total  $\alpha$ -Synuclein Ratio in Plasma Is Associated With Glucocerebrosidase Activity and Correlates With Measures of Disease Severity in PD Patients. *Front Cell Neurosci* 2018;18:12:125.
- Chang CC, Liu JS, Chang YY, et al. (99 m)Tc-ethyl cysteinate dimer brain SPECT findings in early stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease patients: a correlation with neuropsychological tests. *Eur J Neurol*. 2008; 15(1):61–65.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009a, 8:464–474.

- Chaudhuri KR, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord.* 2018b;33(6):909-919.
- Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010;75(6):494-9.
- Cockerell O, Goodridge D, Brodie D, Sander J, Shorvon S. Neurological disease in a defined population: the results of a pilot study in two general practices. *Neuroepidemiology* 1996;15(2):73–82.
- Goldman JG, Andrews H, Amara A, et al. Cerebrospinal fluid, plasma, and saliva in the BioFIND study: Relationships among biomarkers and Parkinson's disease Features. *Mov Disord.* 2018;33(2):282-288.
- Colloby SJ, McParland S, O'Brien JT, et al. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain.* 2012 ; 135(Pt 9):2798-808.
- Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009a;24(15):2203-10.
- Compta Y, Pereira JB, Ríos J, et al. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013b;19:717–724.
- Contrafatto D, Mostile G, Nicoletti A, et al. Single photon emission computed tomography striatal asymmetry index may predict dopaminergic responsiveness in Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2011; 34: 71–73.
- Christopher L, Duff-Canning S, Koshimori Y, et al. Salience network and parahippocampal dopamine dysfunction in memory-impaired Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2015; 77(2):269-80.
- de Lau L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-535.

- Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med* 2012;6(4):419-30.
- Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(7):774-783.
- Di Scala C, Yahi N, Boutemour S, Flores A, Rodriguez L, Chahinian H, Fantini J. Common molecular mechanism of amyloid pore formation by Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptide and  $\alpha$ -synuclein. *Sci Re* 2016 Jun 29;6:28781.
- Ding J, Zhang J, Wang X, et al. Relationship between the plasma levels of neurodegenerative proteins and motor subtypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;124(3):353-360.
- Domellof ME, Lundin KF, Edstrom M, Forsgren L. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord.* 2017;38:41-47.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007; 30;68(5):384-6
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118–1127.
- Duncan GW, Firbank MJ, Yarnall AJ, et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov Disord* 2016;31(1):103-10.
- Duran R, Barrero FJ, Morales B et al. Plasma  $\alpha$ -synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment. *Mov Dis.* 2010; 15: 25(4):489-93C.
- Eckert T, Feigin A, Lewis DE, et al. Regional metabolic changes in parkinsonian patients with normal dopaminergic imaging. *Mov Disord* 2007;22(2): 167–73.
- El-Agnaf OM, and Irvine GB. Aggregation and neurotoxicity of alphasynuclein and related peptides. *Biochemical Society transactions.* 2002a; 30:559-565.



- EL-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 2006b;20:419–25.
- Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010a; 30:6838-6851
- Emmanouilidou E, Elenis D, Papasilekas T, et al. Assessment of  $\alpha$ -synuclein secretion in mouse and human brain parenchyma. *PLoS One*. 2011b;6(7):e22225.
- Emre M, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22:1689–707. quiz 1837. The Movement Disorder Society Task Force criteria for PDD.
- Erdal KJ. Depression and Anxiety in Persons with Parkinson's Disease With and Without “On–Off” Phenomena. *J Clin Psychol Med Settings*. 2001; 8(4):293–299.
- Erro R, Stamellou M. The Motor Syndrome of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017 ;132:25-32.
- Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):625-39
- Foguem C, Manckoundia P. Lewy Body Disease: Clinical and Pathological "Overlap Syndrome" Between Synucleinopathies (Parkinson Disease) and Tauopathies (Alzheimer Disease). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5):24.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72.
- Foulds PG, Mitchell JD, Parker A et al. Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 2011;25:4127–37.
- Foulds PG, Yokota O, Thurston A et al. Post mortem cerebrospinal fluid alpha-synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other alpha-synucleinopathies, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 2012; 45(1): 188–195.
- Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD et al. A longitudinal study on  $\alpha$ -synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2013; 3: 2540.

- Freundt EC, Maynard N, Clancy EK, Roy S, Bousset L, Sourigues Y, et al. Neuron-to-neuron transmission of  $\alpha$ -synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol*.2012; 72:517–24.
- Gao L, Tang H, Nie K, Wang L,et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson’s disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015; 125(9):645–654.
- Ghidoni R, Benussi L, Binetti G. Exosomes: the Trojan horses of neurodegeneration. *Medical hypotheses*. 2008; 70:1226-1227.
- Gorostidi A, Bergareche A, Ruiz-Martinez J et al. Alphasynuclein levels in blood plasma from LRRK2 mutation carriers. *PLoS ONE* 2012;7(12):e52312.
- Greten-Harrison B, Polydoro M, Morimoto-Tomita M, et al.  $\alpha\beta\gamma$ -Synuclein triple knockout mice reveal age-dependent neuronal dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107:19573–19578
- Grosch J, Winkler J, Kohl Z. Early Degeneration of Both Dopaminergic and Serotonergic Axons – A Common Mechanism in Parkinson’s Disease *Front Cell Neurosci*. 2016;10:293.
- Gupta V, Garg RK, Khattri S. Serological Analysis of Alpha-synuclein and NF- $\kappa$ B in Parkinson's Disease Patients. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5):BC01-4.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease: a multicenter study, *Park. Relat. Disord*. 2009; 15:490-494.
- Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson’s disease. *Brain* 2014; 137(Pt 9):2493-2508.
- Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a Panel of 5 Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Differential Diagnosis of Patients With Dementia and/or Parkinsonian. Disorders - *Arch Neurol* 2012;69: 1445-1452.
- Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008; 115:409–15.

- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):11-3.
- Haroutunian V, Serby M, Purohit DP, et al. Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. *Arch Neurol*. 2000; 57(8):1145-50.
- Hashimoto M, Yoshimoto M, Sisk A, et al. NACP, a synaptic protein involved in Alzheimer's disease, is differentially regulated during megakaryocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 237(3):611-6.
- Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, Steeves T, Smith EE, Pearson D, Jette N. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43 Suppl 1:S83-95.
- Hong Z, Chung KA, Quinn JF, et al. DJ-1 and  $\alpha$ -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:713–26
- Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Geskus RB, Schmand BA, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, Goldman JG, Tröster AI, Burn DJ, Litvan I, Geurtsen GJ; MDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease". Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2017 12. doi: 10.1002/mds.27002.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1992;55:181-184
- Hurtig, Trojanowski JQ, Calvin et al. Alpha- synuclein cortical lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54 (10): 1916-1921
- Irwin DJ, White MT, Toledo JB et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012 ;72(4):587-98. doi: 10.1002/ana.23659.
- Ishii R, Tokuda T, Tatebe H, et al. Decrease in plasma levels of  $\alpha$ -synuclein is evident in patients with Parkinson's disease after elimination of heterophilic antibody interference. *PLoS One*.2015;10(4):e0123162.
- Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, et al. Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science* 2003; 300(5619):636-640.

- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Dis.* 2004; 19: 1020-1028.
- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003; 2:669-76.
- Gomperts SN, Marquie M, Locascio JJ, et al. PET radioligands reveal the basis of dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis.* 2016;16:118–24.
- Jellinger KA. Neuropathology of Parkinson's disease. In: Thomas M, editor. *Inflammation in Parkinson's Disease: Scientific and Clinical Aspects.* Springer; NY, USA: 2014; 25-47.
- Jankovic J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40:1529–34.
- Jouvet M, Michel F, and Courjon J. [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep.]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 1959;153: 1024-1028.
- Jubault T, Monetta I, Strafella AP, Lafontaine AI, Monchi O. L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor corticostriatal loop but does not modify the cognitive network. *PloS One* 2009; 4(7):e6154.
- Junn E, Mouradian MM. Human alpha-synuclein over-expression increases intracellular reactive oxygen species levels and susceptibility to dopamine. *Neurosc Lett.* 2002; 320(3):146-50.
- Kaerst L, Kuhlmann A, Wedekind D, et al. Using cerebrospinal fluid marker profiles in clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(1):63-73.
- Kahraman D, Eggers C, Schicha H, Timmermann L, Schmidt M. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012; 259:251–260.
- Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, et al. Association of cerebrospinal fluid  $\beta$ -Amyloid 1–42, T-tau, P-tau 181, and  $\alpha$ -synuclein levels with clinical features

- of drug-naive patients with early Parkinson's disease. *JAMA Neurol* 2013a;10:1277–87.
- Kang JH, Mollenhauer B, Goffey CS et al. CSF biomarkers associated with disease heterogeneity in early Parkinson's disease: the Parkinson's Progression Markers Initiative study. *Acta Neuropathol* 2016b; 131(6):935-49.
- Kang SH, Lee HM, Seo WK, et al. The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2016;368:374-8.
- Kapaki E, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Vekrellis K. The diagnostic value of CSF  $\alpha$ -Synuclein in the Differential Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies vs. Normal Subjects and Patients with Alzheimer's Disease *PLoS*. 2013;8(11):e81654.
- Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, et al. Differential levels of a-synuclein, b-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 608-610.
- Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 1996;6(2):125–126.
- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010; 133:1755–62.
- Kim D, Paik JH, Shin DW, et al. What is the Clinical Significance of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's disease? Is the Significance Diagnostic or Prognostic? *Exp Neurobiol*. 2014; 23(4):352-64.
- Kim HS, Cheon SM, Seo JW, et al. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *J. Neurol Sci* 2013;324(1-2):70-3.
- Kim TD, Ryu HJ, Cho HI, et al. Thermal behavior of proteins: heat-resistant proteins and their heat-induced secondary structural changes. *Biochemistry* 2000;39(48):14839-46.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis* 2013; 11(2):79-92.

- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, et al. Lifestyle, Family History, and Risk of Idiopathic Parkinson Disease: A Large Danish Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2015;181(10):808-16.
- Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 ;2(1):a008888.
- Kyrozis A, Ghika A, Stathopoulos P, et al. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur J Epidemiol* 2013;28(1):67-77.
- Lautenschläger J, Kaminski CF, Kaminski, et al.  $\alpha$ -Synuclein Regulator of Exocytosis, Endocytosis, or Both? *Trends Cell Biol*. 2017;S0962-8924(17):30026-0.
- Laske AJ, Fallgatter E, Stransky K et al. Decreased alpha-synuclein serum levels in patients with Lewy body dementia compared to Alzheimer's disease patients and control subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011; 31(6):413–416.
- Lee JE, Cho KH, Song SK, et al. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(1):7-16.
- Lee PH, Lee G, Park HJ, et al. The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2006;113:1435–9.
- Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:113–118.
- Leverenz JB, Watson GS, Shofer J, Zabetian CP, Zhang J, Montine TJ. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):61-4.
- Levy G, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2000a; 55:539–44.
- Levy G, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002b; 51:722–9. [PubMed: 12112078]

- Lewy FH. paralysis agitans. Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie III. Berlin: Springer 1912: 920-933.
- Li QX, Mok SS, Laughton KM et al. Plasma alpha-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007;204:583–8.
- Lin CH, Yang SYY, Horng HE et al. Plasma  $\alpha$ -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 pii: jnnp-2016-314857.
- Liorens F, Schmitz M, Vargas D et al. Cerebrospinal a-synuclein in a-synuclein aggregation disorders: tau/a-synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2016 [Epub ahead of print]
- Litvan I, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012; 27:349–56. The Movement Disorder Society Task Force criteria for PD-MCI.
- Maetzler W, Pilotto A, Apel A, et al. In vivo markers of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: current value of the 5G4  $\alpha$ -synuclein antibody. *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):893-5.
- Mahlknecht P, Pechlaner R, Boesveldt S, et al. Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31: 1408-1413.
- Majbour NK, Vaikath NN, van Dijk KD, et al. Oligomeric and phosphorylated alpha-synuclein as potential CSF biomarkers for Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2016; 11: 7.
- Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6(2):18.
- Malec-Litwinowicz M, Plewka A, et al. The relation between plasma  $\alpha$ -synuclein level and clinical symptoms or signs of Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(2):243-251
- Mandal PK, Pettegrew JW, Masliah E, et al. Interaction between A $\beta$  peptide and alpha synuclein: molecular mechanisms in overlapping pathology of Alzheimer's and Parkinson's in dementia with Lewy body disease. *Neurochem Res* 2006; 31(9):1153-1162.

- Mata IF, Shi M, Agarwal P et al. SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level. *Arch Neurol* 2010;67:1350–6.
- Mayeux R, Marder K, Cote L, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency of idiopathic Parkinson disease. *Am J Epidemiol*. 1995;142(8):820-7.
- Marek K, Chowdhury S, Siderowf A, et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) - establishing a PD biomarker cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(12):1460-1477.
- Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science*. 2016;353(6307).
- Markesbery WR, Jicha GA, Liu H, et al. Lewy body pathology in normal elderly subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68 (7): 816–822.
- Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Chase BA. Reduced expression of the G209A alpha-synuclein allele in familial Parkinsonism. *Ann Neurol* 1999; 46: 374-81.
- Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 1988; 8(8):2804-15.
- Marquie M, Locascio JJ, Rentz DM, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter levels relate to cognition in Lewy body diseases: an (11)C altropane positron emission tomography study. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:52.
- Mazler TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2):188- 194.
- 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(12):1863-72.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
- McMillan CT, Wolk DA. Presence of cerebral amyloid modulates phenotype and pattern of neurodegeneration in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1112-1122.



- Mignini F, Bronzetti E, Felici L, et al. Dopamine receptor immunohistochemistry in the rat choroid plexus. *J Auton Pharmacol* 2000;20(5-6):325-332.
- Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahsen N, et al. Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006a;22(3):200-8
- Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2008b; 213: 315–325.
- Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, et al.  $\alpha$ -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2011c; 10: 230-240.
- Mollenhauer B, Trautmann E, Otte B, et al. alpha-Synuclein in human cerebrospinal fluid is principally derived from neurons of the central nervous system. *J Neural Transm* 2012d;119(7):739-746.
- Mollenhauer B, Trautmann E, Taylor P, et al. Total CSF a-Synuclein is lower in de novo Parkinson patients than in healthy Subjects. *Neurosci Lett*. 2013e; 532: 44-48.
- Mollenhauer B, Parnetti L, Rektorova I, et al. Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid proteins in Parkinson's disease and related disorders. *J Neurochem*. 2016f;139(Suppl 1):290-317
- Mollenhauer B, Batrla R, El-Agnaf O, et al. A user's guide for  $\alpha$ -synuclein biomarker studies in biological fluids: Perianalytical considerations. *Mov Disord*. 2017g;32(8):1117-1130.
- Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, et al. Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls. *Neurology*. 2017h;89(19):1959-1969.
- Montine TJ, Shi M, Quinn JF, et al. CSF A $\beta$ (42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment. *Mov Dis*. 2010;25:2682–5
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Dis*. 2003;18(7):738-50.

- Munoz M, Boutros-Toni F, Preux P, Chartier J, Ndzanga E, Boa F, Cruz M, Vallat J, Dumas M. Prevalence of neurological disorders in Haute-Vienne department (Limousin region–France). *Neuroepidemiology* 1995;14(4): 193–98.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newlydiagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239–45.
- Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46(9):989-93.
- Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, et al. CSF alpha-synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res* 2009; 1251:1–6
- Nutu M, Zetterberg H, Londos E, et al. Evaluation of the cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$ 1-42/amyloid- $\beta$ 1-40 ratio measured by alpha-LISA to distinguish Alzheimer's disease from other dementia disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(1-2):99-110.
- O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPET in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919–925.
- Ohrfelt A, Grognet P, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders-a marker of synapse loss? *Neurosci Lett* 2009;450:332–5.
- O'Regan G, deSouza RM, Balestrino R, et al. Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(3):411-422.
- Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology* 2016; 86(15): 1400–1407.
- Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond).* 2016b ;16(4):371-5.

- Pan PL, Shi HC, Zhong JG, et al. Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci* 2013; 34(5):613-619.
- Papadimitriou A, Veletza V, Hadjigeorgiou GM, et al. Mutated alpha-synuclein gene in two Greek kindreds with familial PD: incomplete penetrance? *Neurology* 1999; 52: 651-4.
- Papathanasiou ND, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:225–229
- Park MJ, Cheon S-M, Bae H-R, et al. Elevated levels of  $\alpha$ -synuclein oligomer in the cerebrospinal fluid of drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2011;7:215
- Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London. 1817.
- Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry* 2008;64:850–5.
- Parnetti L, Chiasserini D, Bellomo G, et al. Cerebrospinal fluid Tau/ $\alpha$ -synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias. *Mov Disord*. 2011a; 26: 1428-1435.
- Parnetti L, Farroti L, Eusebi P et al. Differential role of CSF alpha-synuclein species, tau, and A $\beta$ 42 in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2014b; 31:6:53.
- Pettegrew J W, Panchalingam K, Hamilton RL, et al. Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res*. 2001; 26:771–782.
- Perez F, Helmer C, Dartigues JF, Auriacombe S, Tison F. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 742–46.
- Pfeiffer RF. Non- motor symptoms in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 ;22 Suppl 1:S119-22.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.

- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha- synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7.
- Ponsen MM, Stoffers D, Wolters E, et al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):396-9.
- Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2015 ; 84(11): 1104–1113.
- Příkrylová Vranová H, Mareš J, Nevrlý M, et al. CSF markers of neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010;117(10):1177-81.
- Ragonese P, D' Amelio M, Salemo G, et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology*. 2004; 62(11):2010-4.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH WorkGroup. *Mov Dis* 2007; 22(8): 1061-1068.
- Reesink FE, Lemstra AW, van Dijk KD, et al. CSF  $\alpha$ -synuclein does not discriminate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22: 87-95.
- Rietdijk CD, Perez- Pardo P, Garssen J, van Wezel RJ, Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease *Front Neurol*. 2017; 13(8):37.
- Rihmer Z, Gonda X, Döme P. Depression in Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz*. 2014;67(7-8):229-36.
- Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(4):358-366
- Rosati G, Granieri E, Pinna L, et al. The risk of Parkinson disease in Mediterranean people. *Neurology* 1980;30(3): 250–55.
- Rosenthal E, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord* 2010; 25:1170–6.

- Roselli F, Pisciotta NM, Perneczky R, et al. Severity of neuropsychiatric symptoms and dopamine transporter levels in dementia with Lewy bodies: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2009; 24: 2097-2103. 10.1002/mds.22702.
- Samudra N, Patel N, Womack KB, et al. Psychosis in Parkinson: A Review of Etiology, Phenomenology and Management. *Drugs Aging* 2016;33(12):855-863.
- Satoh A, Serita T, Seto M, et al. Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med*. 1999;40(3):371-5.
- Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol* 2013; **70**: 1396–402.
- Schwab RS, England Jr AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1969:152–7
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9 (2):293-308.
- Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA, et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:1744-8.
- Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, et al. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology*. 1988; 38(4):645-6.
- Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78: 47–54.
- Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75: 1055–1061.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361: 1651–1661.

- Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OM et al. The utility of  $\alpha$ -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med.* 2016;10 (1):19-34.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.
- Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, Ginchina C, Hong Z, Yearout D, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *2010a*;480(1):78-82.
- Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 2011b; 69:570–80.
- Shi M, Liu C, Cook TJ, et al. Plasma exosomal  $\alpha$ -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2014;128 (5):639-650.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000, 15:669–677.
- Shults CW. Lewy bodies. *PNAS* 2006; 103: 1661-1668.
- Skodda S. Aspects of speech rate and regularity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):231-6.
- Spies PE, Melis RJ, Sjögren MJ, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein does not discriminate between dementia disorders. *J Alzheimers Dis* 2009;16:363–9.
- Spillantini MG, ML. Schmidt, V.M. Lee, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997; 388:839-840.
- Stav AL, Aarsland D, Johansen KK, et al. Amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 ;21(7):758-64.
- Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton- Dutoit SJ, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016;79(6):940-9.
- Strong C, Anderton BH, Perry RH, et al. Abnormally phosphorylated tau protein in senile dementia of Lewy body type and Alzheimer disease: evidence that the disorders are distinct. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995;9(4):218-22.

- Sussmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2010; 25:1284–8.
- Tanner CM, Kame F, Ross GW et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(6):866–872, 2011.
- Takaya S, Sawamoto N, Okada T, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using dopamine transporter and perfusion SPECT. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017
- Tateno F, Sakakibara R, Kawai T, et al. Alpha-synuclein in the Cerebrospinal Fluid Differentiates Synucleinopathies (Parkinson Disease, Dementia With Lewy Bodies, Multiple System Atrophy) From Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012; 26: 213-216.
- Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(8): 905–906
- Terrelonge M, Jr, Marder KS, Weintraub D, Alcalay RN. CSF  $\beta$ -amyloid 1-42 predicts progression to cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson disease. *J Mol Neurosci*. 2016;58:88–92
- Tinsley RB, Kotschet K, Modesto D et al. Sensitive and specific detection of alpha-synuclein in human plasma. *J. Neurosci. Res*.2010; 88(12) :2693–2700.
- Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:183-196.
- Toledo JB, Cairns NJ, Da X, et al, and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta Neuropathol Commun*2013; **1**: 65.
- Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006a;349:162–6
- Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of  $\alpha$ -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010b; 75: 1766–1772.
- Treglia G, Cason E, Stefanelli A, et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2012;22(1):43-55.
- Valdinocci D, Radford Rowan AW, et al. Potential Modes of Intercellular  $\alpha$ -Synuclein Transmission *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(2), 469;

- Van Den Eaden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *AmJ Epidemiol.*2003;157(11):1015-22.
- van Dijk KB, Weiss M, Raijmakers A, et al. Reduced a-synuclein levels in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease are unrelated to clinical and imaging measures of disease severity. *Eur J Neurol* 2013;3:388–94.
- van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, et al. Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers Across the Spectrum of Lewy Body Diseases: Results from a Large Multicenter Cohort.*J Alzheimers Dis.* 2016;54(1):287-95.
- 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; 44:673–83.
- Vekrellis K, Rideout HJ, Stefanis L. Neurobiology of alpha-synuclein.*Mol Neurobiol.* 2004;30(1):1-21.
- Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L.Pathological roles of  $\alpha$ -synuclein in neurological disorders.*Lancet Neurol.* 2011;10(11):1015-25.
- Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(10):724–729
- Vranova HP, Henykova E, Kaiserova M,et al. Tau protein, beta-amyloid 1-42 and clusterin CSF levels in the differential diagnosis of Parkinsonian syndrome with dementia. *J NeurolSci.* 2014;343:120–4.
- Uéda K, Fukushima H, Masliah E, et al. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(23):11282-6
- Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of a-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27: 494–506.
- Walker Z, Moreno E, Thomas A et al. Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomised study. *BJPsych* 2015b; 206:145–152.



- Wang Y, Shi M, Chung KA, et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2012;4:121ra20.
- Wang XY, Kang WY, Yang Q, Zhang LY, Chen SD, Liu J. Using Gastrocnemius sEMG and Plasma  $\alpha$ -Synuclein for the Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Patients. *PLoS One* 2014 27;9(2):e89353.
- Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*. 2013;81:1604–10.
- Waxman EA, Giasson BI. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by  $\alpha$ -synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *J Neurosci* 2011; 31(21):7604-7618.
- Weil RS, Lashley TL, Bras J, et al. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. *F1000Res*. 2017;6:1604
- Weintraub D, Papay K, Siderowf A. for the Parkinson's Progression Markers, Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2013; 80:176–180.
- Wennström M, Surova Y, Hall S, et al. Low CSF Levels of Both  $\alpha$ -Synuclein and the  $\alpha$ -Synuclein Cleaving Enzyme Neurosin in Patients with Synucleinopathy. *PLOS ONE* 2013;8(1): e53250.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CI 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983; 13(3):243-248.
- Williams-Gray CH, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132:2958–69.
- Wood H. Parkinson disease: Peripheral  $\alpha$ -synuclein deposits - prodromal markers for Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):249.
- Wills J, Jones J, Haggerty T, et al. Elevated tauopathy and alpha-synuclein pathology in postmortem Parkinson's disease brains with and without dementia. *Exp Neurol* 2010; 225(1):210-218.
- Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies. *Mov Dis*. 2016;31(2):178-92.
- Yang SY, Chiu MJ, Lin CH, et al. Development of an ultra-high sensitive immunoassay with plasma biomarker for differentiating Parkinson disease dementia from

- Parkinson disease using antibody functionalized magnetic nanoparticles. *J Nanobiotechnology*. 2016;14(1):41.
- Zhang J, Sokal I, Peskind ER, et al. CSF Multianalyte Profile Distinguishes Alzheimer and Parkinson Diseases. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(4):526-9.
- Zhu K, JJ van Hilten, J Marinus. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:34–40.
- Zhu XY, Y Liu, XJ Zhang, et al. Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J. Neurol. Sci*. 2015;357:109–114.
- [No authors listed]. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol. Aging* 1998;19(2):109-16.

## **III. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Parkinson κατά UKPDS Brain Bank

**Βήμα 1: Διάγνωση παρκινσονισμού**

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

**Και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:**

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

**Βήμα 2: Χαρακτηριστικά που τείνουν να αποκλείουν τη PD ως αιτία του παρκινσονισμού.**

- **Ιστορικό επανειλημμένων εγκεφαλικών επεισοδίων με ανά βήματα εξέλιξη παρκινσονικών χαρακτήρων.**
- **Ιστορικό επανειλημμένων κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων.**
- **Ιστορικό βέβαιας εγκεφαλίτιδας.**
- **Νευροληπτική αγωγή κατά την έναρξη των συμπτωμάτων.**
- **> 1 τουλάχιστον προσβεβλημένος συγγενής.**
- **Παρατεινόμενη ύφεση.**
- **Αυστηρά μονόπλευροι χαρακτήρες μετά από 3 έτη.**
- **Υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος.**
- **Παρεγκεφαλιδικά σημεία.**
- **Πρώιμη μεγάλου βαθμού διαταραχή του αυτόνομου συστήματος.**
- **Πρώιμη μεγάλου βαθμού άνοια με διαταραχές της μνήμης, της γλώσσας και της πράξης.**
- **Σημείο Babinski.**
- **Παρουσία εγκεφαλικού όγκου ή επικοινωνούντος υδροκεφάλου σε υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου.**
- **Μη ανταπόκριση σε μεγάλες δόσεις levodopa (αφού αποκλεισθεί η δυσαπορρόφηση).**
- **Έκθεση σε MPTP.**

**Βήμα 3: Υποστηρικτικά κριτήρια για τη διάγνωση της PD (τρία ή περισσότερα απαιτούνται για τη διάγνωση βεβαίας PD).**

- **Μονόπλευρη έναρξη.**
- **Τρόμος ηρεμίας**
- **Προοδευτική πορεία.**

- Εμμένουσα ασυμμετρία με μεγαλύτερη προσβολή της πλευράς έναρξης.
- Αριστη (70-100 %) ανταπόκριση στη levodopa.
- Έντονη χορεία επαγόμενη από τη levodopa.
- Ανταπόκριση στη levodopa για > ή = 5 έτη.
- Κλινική πορεία μεγαλύτερη ή ίση με 10 έτη.

MPTP: methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας της PD σύμφωνα με τη Movement Disorders Society (Task Force)

| <b>I. ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΟΙΑΣ ΤΗΣ PD</b>  |   |
|---|---|
| <b>1. Διάγνωση της PD σύμφωνα με τα κριτήρια κατά UKPDSbrainbank</b>                  |   |
| <b>2. Εμφάνιση της άνοιας χρονικά μετά την διάγνωση της PD, που ορίζεται ως εξής:</b> | <b>A</b> Ελλείμματα σε περισσότερα από ένα γνωστικά πεδία                                       |
|   | <b>B</b> Εκπτώση από προγενέστερο   |
|   | <b>Γ</b> Επίπτωση στην εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής                         |
| <b>II. ΣΥΝΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>  |   |
| <b>1.Γνωστικά πεδία</b>   | <b>A1</b> Προσοχή   |
|   | <b>A2</b> Εκτελεστικές λειτουργίες  |
|   | <b>A3</b> Οπτικοχωρικές λειτουργίες   |
|   | <b>A4</b> Μνήμη   |
|   | <b>A5</b> Λόγος   |
| <b>2.Συμπεριφορά</b>  | <b>B1</b> Απάθεια   |
|   | <b>B2</b> Μεταβολή στην προσωπικότητα και τη διάθεση, συμπεριλαμβανομένων κατάθλιψης και άγχους |
|   | <b>B3</b> Ψευδαισθήσεις κυρίως οπτικές (πρόσωπα, ζώα)   |
|   | <b>B4</b> Παραισθήσεις συνήθως παρανοειδείς ιδέες   |
|   | <b>B5</b> Υπερβολική ημερήσια υπνηλία   |
| <b>III.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΚΑΘΙΣΤΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΒΕΒΑΙΗ</b>                                 |   |
| <b>Γ1</b>   | Σχετική διατήρηση των δομών του μέσου κροταφικού λοβού στη CT/MRI.                              |
| <b>Γ2</b>   | Άγνωστη χρονική διάρκεια μεταξύ της εμφάνισης των κινητικών και γνωστικών συμπτωμάτων           |
| <b>IV. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΚΑΘΙΣΤΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΔΥΝΑΤΗ</b>                                 |   |
| <b>Δ1</b>   | Οξεία συγγυτική κατάσταση οφειλόμενη σε συστηματικό νόσημα ή φαρμακευτική δηλητηρίαση           |
| <b>Δ2</b>   | Μείζων Καταθλιπτική διαταραχή (κατά DSMIV)  |
| <b>Δ3</b>   | Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά συμβατά με πιθανή αγγειακή άνοια (κατά NNDS-AJREN)     |

**Πίνακας 3.** Πρόσφατα Αναθεωρημένα κριτήρια για την κλινική διάγνωση της DLB (McKeithetal., 2017)

| I. ΚΥΡΙΑ(ΠΥΡΗΝΙΚΑ) ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΟΙΑΣ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY  |   |
|---|---|
| <b>Τα τρία πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως νωρίς και μπορεί να παραμείνουν καθ'όλη τη πορεία της νόσου.</b> | <b>A</b> Διακυμάνσεις των νοητικών λειτουργιών, κυρίως της προσοχής και της εγρήγορσης  |
|   | <b>B</b> Υποτροπιάζουσες οπτικές ψευδαισθήσεις, καλοσχηματισμένες και λεπτομερείς   |
|   | <b>Γ</b> Διαταραχή της συμπεριφοράς του ύπνουREM, η οποία μπορεί να προηγείται της νοητικής έκπτωσης.   |
|   | <b>Δ</b> Ένα ή περισσότερα κύρια χαρακτηριστικά παρκινσονισμού (βραδυκινησία, τρόμος ηρεμίας ή δυσκαμψία)   |
| II. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΟΙΑΣ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY   |   |
| <b>Κλινικά χαρακτηριστικά</b>   | <b>A1</b> Επαναλαμβανόμενες πτώσεις   |
|   | <b>A2</b> Συγκοπή   |
|   | <b>A3</b> Διαταραχή του αυτόνομου(πχ. ορθοστατική υπόταση,ακράτεια ούρων, δυσκοιλιότητα)  |
|   | <b>A4</b> Παροδική απώλεια συνείδησης   |
|   | <b>A5</b> Ευαισθησία στα νευροληπτικά   |
|   | <b>A6</b> Συστηματοποιημένες παραληρητικέςιδέες   |
|   | <b>A7</b> Ψευδαισθήσεις άλλουτύπου  |
|   | <b>A8</b> Απάθεια, άγχος,κατάθλιψη  |
| <b>Ενδεικτικοί βιοδείκτες</b>   | <b>B1</b> Μειωμένη πρόσληψη του μεταφορέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια που καταδεικνύεται από SPECT/PET  |
|   | <b>B2</b> Μη φυσιολογικό(χαμηλή πρόσληψη) <sup>123</sup> Iodine-MIBG σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου   |
|   | <b>B3</b> Καταγραφή ύπνου REM χωρίς ατονία  |
| <b>Υποστηρικτικοί βιοδείκτες</b>  | <b>Γ1</b> Σχετική διατήρηση των δομών του μέσου κροταφικού λοβού στη CT/MRI.  |
|   | <b>Γ2</b> Γενικευμένη ελάττωση αιμάτωσης/μεταβολισμού σε SPECT/PET με μειωμένη ινιακή δραστηριότητα +/- σήμα νηματοειδούς νήσουστην απεικόνιση FDG-PET. |
|   | <b>Γ3</b> Έντονη οπίσθια δραστηριότητα βραδέων κύματα στο EEG με περιοδικές διακυμάνσεις στην προ-αλφα/Theta κύματα                                     |

| <b>III. ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΠΙΘΑΝΗ (Probable)DLB</b> |  |
|---|--|
| <b>A</b>  | Υπάρχουν δύο ή περισσότερα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της άνοιας με σωματία LEWY με ή χωρίς την παρουσία των ενδεικτικών βιοδεικτών |
| <b>B</b>  | Υπάρχει μόνο ένα βασικό κλινικό χαρακτηριστικό, αλλά με έναν ή περισσότερους ενδεικτικούς βιοδείκτες.                                  |
| <b>Γ</b>  | Η πιθανή άνοια με σωματία δεν πρέπει να διαγνωστεί με βάση μόνο τους βιοδείκτες.   |

| <b>IV. ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ (Possible)DLB</b> |  |
|--|--|
| <b>A</b>   | Υπάρχει μόνο ένα βασικό κλινικό χαρακτηριστικό του DLB, χωρίς ενδεικτικά στοιχεία βιοδεικτών             |
| <b>B</b>   | Ένας ή περισσότεροι ενδεικτικοί βιοδείκτες υπάρχουν, αλλά δεν υπάρχουν τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά. |

| <b>V. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ</b> |  |
|--------------------------------|--|
| <b>A</b>                       | Αγγειακή εγκεφαλοπάθεια με εστιακή νευρολογική σημειολογία ή απεικονιστικά ευρήματα            |
| <b>B</b>                       | Παρουσία άλλης σωματικής ή εγκεφαλικής νόσου ικανής να προκαλέσει την παραπάνω κλινική εικόνα. |
| <b>Γ</b>                       | Παρκινσονισμός για χρονικό διάστημα > 12 μηνών πριν την εγκατάσταση της άνοιας                 |

**Πίνακας 4.** Σύνοψη των μελετών της  $\alpha$ -Syn στο ENY ασθενών με παρκινσονισμό

| Μελέτη                                | Δείγμα   | Μέθοδος   | Βιοδείκτες  | Κύρια   |
|---------------------------------------|--|---|---|---|
| <b>Tokuda et al. 2006</b>             | 38 PD, 38 C  | ELISA   | t- $\alpha$ -Syn  | ↓PD vs C  |
| <b>Mollenhauer et al. 2008b</b>       | PD8, DLB38, AD13, CJD8,13 C  | ELISA   | t- $\alpha$ -Syn  | ↓DLB +PD vs AD, CJD,C   |
| <b>Noguchi- Shinohara et al. 2009</b> | 16DLB, 21 AD   | ELISA   | t- $\alpha$ -Syn  | ↔   |
| <b>Spies et al. 2009</b>              | 40DLB, 131AD, 28VaD,39 FTD   | ELISA   | t- $\alpha$ -Syn  | ↔   |
| <b>Ohrfelt et al. 2009</b>            | 15PD, 15DLB, 66AD, 55C   | ELISA<br>(AbSyn1b, Syn3b, Syn 5d/<br>LO-MG1-13,<br>LO-MG-2) | t- $\alpha$ -Syn  | ↓ AD<br>↔ στις υπόλοιπες ομάδες                               |
| <b>Tokuda et al. 2010</b>             | 1o cohort (all analytes):<br>32PD, 28 C<br>2o cohort (o- $\alpha$ -syn):<br>25PD, 35AD, 18PSP, 43C | ELISA<br>(Ab211/FL-140)                                     | t- $\alpha$ -Syn<br>o- $\alpha$ -Syn<br>o- $\alpha$ -Syn:<br>t- $\alpha$ -Syn ratio | ↓t- $\alpha$ -Syn: trend PD<br>↑ o- $\alpha$ -Syn+ratio in PD |
| <b>Hong et al. 2010</b>               | 117PD, 50AD, 132 HC  | western   | t- $\alpha$ -Syn  | ↓PD, vs AD+C  |



|                                 |  | blotting, gel filtration<br>and mass spectrometry  |   |  |
|---------------------------------|--|--|---|--|
| <b>Mollenhauer et al. 2011c</b> | 51PD, 55DLB, 29MSA, 62 AD, 76NC  | ELISA  | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↓AD>DLB>MSA>PD vs NC   |
| <b>Park et al. 2011</b>         | 23PD drug-naïve, 29 NC   | ELISA (Ab?)  | t- $\alpha$ -Syn<br>o- $\alpha$ -Syn                | t- $\alpha$ -Syn ↔<br>o- $\alpha$ -Syn↑ PD                   |
| <b>Parnetti et al. 2011</b>     | 38PD, 32DLB, 48AD, 31FTD,<br>32 C  | ELISA  | t- $\alpha$ -Syn<br>t- $\alpha$ -Syn/t-tau<br>ratio | ↓t- $\alpha$ -Syn σε όλες τις ομάδες<br>↓ratioPD vs<br>ratio |
| <b>Shi et al. 2011</b>          | Discovery cohort: 126PD, 32MSA, 50AD,<br>137C<br>Validation cohort : 83 PD | Luminex  | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↓PD, vs AD+C   |
| <b>Hall et al. 2012</b>         | PD90, PDD33, DLB70, PSP45,CBD12,<br>MSA48, AD48, NC107                     | Luminex  | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↓ AD > DLB+PDD > PD<br>+MSA vs C, AD and PSP                 |
| <b>Aerts et al. 2012</b>        | PD58, MSA47, DLB3, VaD22, PSP 10, CBD2                                     | ELISA(Ab 211/FL-140)                               | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↔  |
| <b>Foulds et al. 2012</b>       | 38PD, 16DLB, 8MSA, 20HC  | ELISA  | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↔  |
| <b>Tateno et al. 2012</b>       | 11PD, 6DLB, 11MSA, 9AD, 11C  | ELISA(antihuman SNCA<br>antibody by<br>Invitrogen) | t- $\alpha$ -Syn                                    | ↓PD, DLB, MSA vs AD+C  |

|                                 |   |                              |  |  |
|---------------------------------|---|------------------------------|--|--|
| <b>Wang et al. 2012</b>         | Discovery cohort:<br>83PD, 14MSA, 30PSD, 25AD, 51HC<br>Validation cohort:<br>109PD, 20MSA, 22PSP, 50AD, 71 HC | Luminex                      | t- $\alpha$ -Syn<br>p- $\alpha$ -Syn<br>p- $\alpha$ -Syn: t- $\alpha$ -Syn ratio | ↓ t- $\alpha$ -Syn σε PD+MSA vs C<br>↑ $\alpha$ -Syn ratio σε PD vs C, PSP |
| <b>Van Dijk et al. 2013</b>     | 53PD, 50HC  | TR-FRET                      | t- $\alpha$ -Syn<br>t- $\alpha$ -Syn/ t-protein ratio                            | ↓ t- $\alpha$ -Syn+t- $\alpha$ -Syn/t-protein ratio                        |
| <b>Kang et al. 2013</b>         | 39PD, 63HC  | ELISA(antibody mSA1/Syn1-BB) | t- $\alpha$ -Syn   | ↓ PD vs HC   |
| <b>Wennström et al. 2013</b>    | 38PD, 22PDD, 33DLB, 46AD, 52HC  | ELISA(Invitrogen)            | t- $\alpha$ -Syn   | ↓ PDD > PD > DLB vs AD+HC  |
| <b>Mollenhauer et al. 2013d</b> | 78PD, 48HC  | ELISA(Ab mSA1/Syn1-BB)       | t- $\alpha$ -Syn   | ↓ PD vs HC   |
| <b>Kang et al. 2016</b>         | 412PD, 189HC, 59 SWEDD  | ELISA                        | t- $\alpha$ -Syn   | ↓ PD vs HC   |
| <b>Bougea et al. 2018</b>       | 16 PDD, 28 DLB, 19 AD   | In house ELISA               | t- $\alpha$ -Syn   | DLB>AD>PDD   |
| <b>Παρουσαμελέτη</b>            | 30 PD, 19 PDD, 29DLB, 30HC  | In house ELISA               | t- $\alpha$ -Syn   | DLB>HC>PDD>PD  |

AD: (Alzheimer's disease) Νόσος Alzheimer, CBD: (corticobasal degeneration) Φλοιοβασική εκφύλιση, CJD: (Creutzfeldt–Jakob disease), CSF: (cerebrospinal fluid) Εγκεφαλονωτιαίο υγρό, DLB: (dementia with Lewy bodies) Άνοια με σωμάτια Lewy, FTD: (frontotemporal dementia) Μετωποκροταφική άνοια, HC: healthy controls; MSA: (multiple system atrophy) NPH: (normal pressure hydrocephalus) Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, PD: (Parkinson's disease) Νόσος Parkinson, PDD: (Parkinson's disease dementia): Άνοια της νόσου Parkinson, PSP: (progressive supranuclear palsy) Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, VaD: (vascular dementia) Αγγειακή άνοια. ↔: χωρίς στατιστιστικές σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες

**Πίνακας 5.** Σύνοψη των μελετών της α-Syn στον ορό και το πλάσμα ασθενών με παρκινσονισμό

| Μελέτη                         | Δείγμα                          | Μέθοδος      | Βιοδείκτες                                       | Κύρια αποτελέσματα               |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------|--|----------------------------------|
| <b>Lee et al. 2006</b>         | Πλάσμα: 105 PD, 38 MSA, 51 C    | ELISA        | t-α-Syn  | ↑ PD, MSA vs C                   |
| <b>El-Agnaf et al. 2006</b>    | Πλάσμα: 38 PD, 38 C             | ELISA        | Oligo-α-Syn                                      | ↓ PD vs C                        |
| <b>Li et al. 2007</b>          | Πλάσμα: 27 PD, 11 C             | Western blot | t-α-Syn  | ↓ PD vs C                        |
| <b>Duran et al 2010</b>        | Πλάσμα: 53 ntPD, 42 tPD, 60 HC  | ELISA        | t-α-Syn  | ↑ PD, vs C                       |
| <b>Mata et al. 2010</b>        | Πλάσμα: 86 PD, 78 C             | Luminex      | t-α-Syn  | ↔                                |
| <b>Shi et al. 2010</b>         | Πλάσμα: 126 PD, 33 AD, 122 C    | Luminex      | DJ-1<br>t-α-Syn                                  | trend ↓ PD, AD vs C              |
| <b>Foulds et al. 2011</b>      | Πλάσμα: 32 PD, 78 C             | ELISA        | t-α-Syn<br>o-α-Syn<br>p-t-α-Syn<br>p-oligo α-Syn | p-t-α-Syn: ↔ PD vs C             |
| <b>Park et al. 2011</b>        | Πλάσμα: 23 PD drug-naïve, 29 NC | ELISA        | t-α-Syn<br>o-α-Syn                               | ↔                                |
| <b>Laske et al. 2011</b>       | Ορός: 40 DLB, 80 AD, 40 HC      | ELISA        | t-α-Syn  | ↓ DLB vs AD+C                    |
| <b>Gorostidi et al. 2012</b>   | Πλάσμα: 134 PD, 109 HC          | ELISA        | t-α-Syn<br>oligo α-Syn                           | ↓ PD vs C                        |
| <b>Besong-Agbo et al. 2013</b> | Ορός: 62 PD, 42 AD, 46 HC       | ELISA        | t-α-Syn  | ↓ PD vs AD+C                     |
| <b>Foulds et al. 2013</b>      | Πλάσμα: 189 PD, 91 HC           | ELISA        | t-α-Syn<br>p-t-α-Syn                             | ↑ p-t-α-Syn PD vs C<br>↔ t-α-Syn |

|                                      |   |                       |                         |  |
|--------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------|--|
| <b>Maetzler et al. 2014</b>          | Ορός: 99PD, 31 PDD, 36 DLB, 101 HC      | Luminex               | t-α-Syn                 | ↔  |
| <b>Wang et al. 2014</b>              | Πλάσμα: 8PD-FOG , 13PD+FOG, 15 HC       | Luminex               | t-α-Syn                 | ↓PD+FOG vs HC<br>↔PD+FOG vsPD-FOG                          |
| <b>Cupta et al. 2015</b>             | Ορός: 97PD, 97 HC                       | ELISA                 | t-α-Syn                 | ↔  |
| <b>Shi et al. 2014</b>               | Πλάσμα: 267PD, 215 C                    | Luminex               | t-α-Syn                 | ↔  |
| <b>Ishii et al. 2015</b>             | Πλάσμα: 30 PD, 58 C                     | ELISA                 | t-α-Syn                 | ↓ PD vs C  |
| <b>Ding et al. 2016</b>              | Πλάσμα: 73 TD-PD, 11PIGD-PD, 26C        | ELISA                 | t-α-Syn                 | ↑ PD, vs C   |
| <b>Yang et al. 2016</b>              | Πλάσμα: 9 PD, 14 PDD, 9 HC              | IMR                   | t-α-Syn                 | ↑ PDD vs PD  |
| <b>Lin et al. 2017</b>               | Πλάσμα: 30PD, 21MCI- PD, 29PDD, 34 HC   | ELISA                 | t-α-Syn                 | ↑ PDD vs PD, MCI- PD, C                                    |
| <b>Malec-Litwinowicz et al. 2018</b> | Πλάσμα: 54 PD, 38 HC                    | ELISA                 | t-α-Syn                 | ↔  |
| <b>Cerri et al 2018</b>              | Πλάσμα: 39 PD , 33 C                    | ELISA assay (Anaspec) | t-α-Syn<br>exosomeα-Syn | t-α-Syn: ↔<br>exosomal α-syn/total α-syn ratio: ↑ PD, vs C |
| <b>Παρούσα μελέτη</b>                | Πλάσμα+ ορος: 30 PD, 18PDD, 29DLB, 30HC | In house ELISA        | t-α-Syn                 | ↓HCvsPDD>DLB>PD  |

PD: (ParkinsonDisease)ΝόσοςParkinson, PDD: (ParkinsonDiseasesDementia) ΆνοιατηςνόσουParkinson, MCI-PD: (mildcognitiveimpairmentPD) Ήπιαγνωστικήέκπτωση της νόσου Parkinson, NtPD: (nontreatedPDgroup) ομάδαασθενώνμεPDχωρίςθεραπεία, tPD: (least 1 yearofspecifictreatmentPDgroup) ομάδαασθενώνμεPDυπόθεραπείαγιατουλάχιστον 1 έτος, PD-FOG: C: (Controls) μάρτυρες, HC : (HealthyControls) υγιείςμάρτυρες, t-α-Syn: ολική (total) α-Syn, o-α-Syn: ολιγομερής (oligomeric) μορφήτης α-Syn, ↔: χωρίςστατιστικώςσημαντικέςδιαφορέςανάμεσαστιςυπόμελέτηομάδες,IMR: ultra-sensitiveimmunoassayutilizingimmunomagneticreduction

**Πίνακας 6.** Σύνοψη των μελετών του Αβ<sub>42</sub>, Τηρωτεΐνης και της Τ<sub>p-181</sub> στο ENY ασθενών με παρκινσονισμό

| Μελέτη                          | Δείγμα                              | Μέθοδος                   | ENY Αβ <sub>42</sub>                             | ENY Tt                                     | ENY T <sub>p-181</sub>                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--|--|--|
| <b>Bibl et al. 2006</b>         | 23 AD, 21 DLB, 21PDD, 23 HC         | Abeta-SDS-PAGE/immunoblot | Ab42 /37 ↓ in AD vs HC Ab1-40* ↑ in DLB vs PDD   | NS   | NR   |
| <b>Mollenhauer et al. 2006b</b> | 23 PD, 73 PDD, 41 HC                | ELISA                     | ↓ in PDD vs PD                                   | ↑ in PDD vs PD                             | NR   |
| <b>Parnetti et al. 2008</b>     | 20 PD, 18 PDD, 19 DLB, 23AD, 20 HC  | ELISA                     | ↓ in DLB > PDD > PD > HC                         | DLB > PDD > PD<br>NS PD vs HC              | ↑ in AD<br>↔ αναμεσα στις υπολοιπες ομαδες |
| <b>Zhang et al. 2008</b>        | 40 PD, 48 AD, 12MCI, 7FTD, 95 HC    | Luminex                   | ↓ in PD vs AD<br>↔ αναμεσα στις υπολοιπες ομαδες | ↑ in AD<br>↔ αναμεσα στις υπολοιπες ομαδες | NR   |
| <b>Compta et al. 2009a</b>      | 20 PD, 20 PDD, 30 HC                | ELISA                     | ↓ in PDD > PD > HC                               | ↑ in PDD vs PD+HC                          | ↑ in PDD vs PD+HC                          |
| <b>Alves et al. 2010b</b>       | 109 de novo PD, 36 HC               | ELISA                     | ↓ in PD  | NS   |  |
| <b>Montine et al. 2010</b>      | 41 PD, PDD 11, AD 49, 150 HC        | Luminex                   | ↔  | ↔  | ↓ PD vs HC                                 |
| <b>Prikrylova et al. 2010</b>   | 32 PD, 30 HC                        | ELISA                     | PD= HC   | ↑ PD                                       | NR   |
| <b>Siderowf et al. 2010</b>     | 25 PD, 10PDD                        | Luminex                   | ↓ in PDD > PD                                    | ↔  | ↔  |
| <b>Leverenz et al. 2011</b>     | 22 PD                               | Luminex-based MAP         | ↔ Αβ <sub>42</sub> /t-tau                        | ↔  | ↔  |
| <b>Parnetti et al. 2011</b>     | 38 PD, 32 DLB, 48 AD, 31 FTD, 32 HC | ELISA                     | PD= HC   | PD= HC                                     | ↔  |

|                                 |   |         |                            |                       |              |
|---------------------------------|---|---------|----------------------------|-----------------------|--------------|
| <b>Andersson et al. 2011</b>    | 17 PDD, 47 DLB, 150AD                                     | ELISA   | ↓ in DLB vs PDD            | ↑ DLBvs PDD           | ↔            |
| <b>Bech et al. 2012</b>         | 10 MSA, 10 PSP, 11 DLB, 22 PD, 3 PDD,3CBD                 | ELISA   | ↓ inDLBvsυπολοιπες ομαδες  | NS                    | ↔            |
| <b>Hall et al. 2012</b>         | PD 90, PDD 33, DLB 70, PSP 45,CBD 12, MSA 48, AD48, NC107 | Luminex | ↔                          | ↑ADvsDLB+PDD          | ↑ADvsDLB+PDD |
| <b>Schoonenboom et al. 2012</b> | 512AD, 16CBD, 6CJD, 52DLB, 20PSP,144FTLD, 34VaD, 410 C    | ELISA   | ↓ in DLB vs other groups   | ↑ DLB                 | ↑ DLB        |
| <b>Nutu et al. 2013</b>         | 90 PD, 32 PDD, 68 DLB, 48 AD, 45 PSP, 46 MSA, 12 CBD      | Luminex | ↓ in DLB vs other groups   | ↔                     | NR           |
| <b>Compta et al. 2013b</b>      | 16PD, 11PDD   | ELISA   | ↓ in PDDvs PD              | ↔                     | ↔            |
| <b>Alves et al. 2013</b>        | 99 de novo PD (39 PIGD, 60 TD), 46 HC                     | Luminex | ↓ in PIGD-PD vs TD-PD + HC | ↔                     | ↔            |
| <b>Kang et al. 2013a</b>        | 63 de novo PD, 39 HC                                      | Luminex | ↓ PD                       | ↓ in PDvsHC           | ↓ in PDvsHC  |
| <b>Alves et al. 2014d</b>       | 104 PD με 5 ετη follow-up                                 | ELISA   | ↓PDD vs PD                 | ↔                     | ↔            |
| <b>Kaerstet al.2014</b>         | 34DLB, 37PD, 47AD   | ELISA   | ↓ DLB vs PD                | ↑ DLB vs PD           | ↑ DLB vs PD  |
| <b>Maetzler et al. 2014</b>     | 99PD, 31 PDD, 36 DLB, 101 HC                              | Luminex | ↓ PDD vs HC                | ↔                     | ↔            |
| <b>Vranova et al. 2014</b>      | 27 PD, 14 PDD, 14 DLB, 17 AD                              | ELISA   | ↓PD>PDD>DLB>AD             | ↑ PD < PDD < DLB < AD | NR           |

|                                 |                                   |                |   |  |  |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------|---|--|--|
| <b>Stav et al. 2015</b>         | 21 early PD, 28 MCI non-PD, 34 NC | ELISA          | ↓ PD vs NC                                      | ↓ in PD vs ↔                           | ↓ PD vs NC                             |
| <b>Terrelonge et al. 2016</b>   | 249 PD, 37PDD με 2 ετη follow-up  | Luminex        | ↓ PDD vs PD                                     | ↔                                      | ↔                                      |
| <b>Kang et al. 2016</b>         | 412PD, 189HC, 59 SWEDD            | ELISA          | ↔   | ↓ in PD vs HC                          | ↓ in PD vs HC                          |
| <b>Abdelnouretal. 2016</b>      | 100 DLB με 2 ετη follow-up        | ELISA          | ↓ DLB συσχετιζεται με ταχεια γνωστικη εκπτωση   | ↔ δεν συσχετιζεται με γνωστικη εκπτωση | ↔ δεν συσχετιζεται με γνωστικη εκπτωση |
| <b>Van Steenoven et al.2016</b> | 375DLB, 164PD, 55PDD              | ELISA          | ↓ inDLB συσχετιζεται με ταχεια γνωστικη εκπτωση | ↓DLB vs PDD<PD                         | ↓DLB vs PDD<PD                         |
| <b>Marek et al.2018</b>         | 423PD, 64SWEDD, 196HC             |                | ↔   | ↓PD vs SWEDD,HC                        | ↓ PD vs SWEDD,HC                       |
| <b>Παρούσα μελέτη</b>           | 30PD,18PDD,29DLB, 30HC            | In house ELISA | ↓ DLB vs PD,PDD,HC                              | ↔                                      | ↑ DLB vs PD                            |

AD: (Alzheimer's disease) Νόσος Alzheimer, CBD: (corticobasal degeneration) Φλοιοβασική εκφύλιση, CJD: (Creutzfeldt–Jakob disease), CSF: (cerebrospinal fluid) Εγκεφαλονωτιαίο υγρό, DLB: (dementia with Lewy bodies) Άνοια με σωματίδια Lewy, MCI: FTLD: (frontotemporal dementia) Μετωποκροταφική άνοια, HC: (healthy controls) Υγιείς μάρτυρες, NC: (normal controls) Μάρτυρες με νευρολογικό νόσημα, MSA: (multiple system atrophy), SWEDD: (Scan without evidence of dopamine deficit) Απεικόνιση χωρίς ένδειξη ντοπαμινεργικού ελλείμματος, PD: (Parkinson's disease) Νόσος Parkinson, PDD: (Parkinson's disease dementia): Άνοια της νόσου Parkinson, PIGD-PD: (postural instability gait disorder) αστάθεια ορθοστάτισης και διαταραχή βάδισης της PD, TD- PD: (tremor dominant) προεξάρχουσα τρομώδης μορφή της PD, PSP: (progressive supranuclear palsy) Προϊόσα υπερπυρηνική παράλυση, VaD: (vascular dementia) Αγγειακή άνοια. , ↔: χωρίς στατιστική σημασία διαφορές ανάμεσα στις υπό μελέτη ομάδες, NR: (Not reported) δεν αναφέρεται

**Πίνακας 7.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman των βιοδεικτών Αβ<sub>42</sub>, Tt και T<sub>p-181</sub> των ασθενών (ανεξαρτήτως νόσου) με τις υπόλοιπες μετρήσεις τους.

|                   |   | Aβ <sub>42</sub> | Tt           | T <sub>p-181</sub> |
|-------------------|---|------------------|--------------|--------------------|
| MMSE              | r | 0,45             | -0,21        | -0,30              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,068        | <b>0,007</b>       |
| FAB               | r | 0,39             | -0,24        | -0,33              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,035        | <b>0,003</b>       |
| CLOX1             | r | 0,44             | -0,17        | -0,18              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,139        | 0,111              |
| CLOX2             | r | 0,38             | -0,14        | -0,19              |
|                   | P | <b>0,001</b>     | 0,221        | 0,098              |
| FIVEWim           | r | 0,50             | -0,19        | -0,22              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,093        | 0,054              |
| FIVEWdel          | r | 0,43             | -0,18        | -0,25              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,124        | <b>0,032</b>       |
| GDS               | r | 0,09             | 0,09         | 0,02               |
|                   | P | 0,454            | 0,454        | 0,890              |
| QUIP              | r | 0,74             | 0,95         | 0,95               |
|                   | P | 0,262            | <b>0,050</b> | <b>0,050</b>       |
| NPI               | r | -0,35            | 0,16         | 0,20               |
|                   | P | <b>0,002</b>     | 0,172        | 0,081              |
| IADL              | r | -0,28            | 0,16         | 0,14               |
|                   | P | <b>0,015</b>     | 0,178        | 0,226              |
| UPDRSI            | r | -0,40            | 0,20         | 0,37               |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,077        | <b>0,001</b>       |
| UPDRSII           | r | -0,15            | 0,10         | 0,04               |
|                   | P | 0,181            | 0,398        | 0,755              |
| UPDRSIII          | r | -0,16            | 0,16         | 0,12               |
|                   | P | 0,152            | 0,166        | 0,308              |
| UPDRSIV           | r | -0,11            | 0,09         | 0,00               |
|                   | P | 0,338            | 0,417        | 0,995              |
| Schwaband England | r | 0,41             | -0,17        | -0,15              |
|                   | P | <b>&lt;0,001</b> | 0,134        | 0,188              |
| CSFRBC            | r | -0,10            | 0,02         | 0,12               |
|                   | P | 0,414            | 0,876        | 0,302              |
| DAT(ΔE)SBR        | r | -0,30            | 0,00         | -0,11              |
|                   | P | 0,090            | 0,980        | 0,539              |
| DAT(AP)SBR        | r | -0,29            | 0,16         | -0,05              |
|                   | P | 0,104            | 0,368        | 0,784              |



**Πίνακας 8.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman των βιοδεικτών Αβ<sub>42</sub>, Τt και Τ<sub>p-181</sub> των ασθενών με PD με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                   |   | Αβ <sub>42</sub> | Tt           | T <sub>p-181</sub> |
|-------------------|---|------------------|--------------|--------------------|
| MMSE              | r | -0,06            | -0,09        | -0,33              |
|                   | P | 0,753            | 0,627        | 0,077              |
| FAB               | r | -0,11            | -0,12        | -0,10              |
|                   | P | 0,551            | 0,521        | 0,616              |
| CLOX1             | r | 0,07             | 0,27         | 0,29               |
|                   | P | 0,719            | 0,147        | 0,118              |
| CLOX2             | r | -0,15            | -0,16        | 0,10               |
|                   | P | 0,438            | 0,384        | 0,585              |
| FIVEWim           | r | 0,21             | 0,06         | 0,02               |
|                   | P | 0,261            | 0,762        | 0,920              |
| FIVEWdel          | r | 0,24             | -0,12        | -0,15              |
|                   | P | 0,208            | 0,523        | 0,414              |
| GDS               | r | -0,21            | 0,09         | 0,01               |
|                   | P | 0,260            | 0,622        | 0,940              |
| QUIP              | r | 0,74             | 0,95         | 0,95               |
|                   | P | 0,262            | <b>0,050</b> | <b>0,050</b>       |
| NPI               | r | 0,03             | 0,20         | 0,02               |
|                   | P | 0,886            | 0,293        | 0,927              |
| IADL              | r | 0,12             | 0,19         | -0,18              |
|                   | P | 0,512            | 0,305        | 0,349              |
| UPDRSI            | r | -0,09            | 0,22         | 0,22               |
|                   | P | 0,624            | 0,238        | 0,242              |
| UPDRSII           | r | 0,05             | 0,20         | -0,13              |
|                   | P | 0,791            | 0,293        | 0,491              |
| UPDRSIII          | r | -0,03            | 0,25         | 0,12               |
|                   | P | 0,889            | 0,176        | 0,533              |
| UPDRSIV           | r | -0,17            | 0,08         | -0,10              |
|                   | P | 0,374            | 0,662        | 0,601              |
| Schwaband England | r | -0,20            | -0,33        | -0,15              |
|                   | P | 0,294            | 0,076        | 0,428              |
| CSFRBC            | r | -0,01            | -0,11        | -0,04              |
|                   | P | 0,979            | 0,571        | 0,822              |
| DAT(ΔE)SBR        | r | -0,38            | -0,09        | -0,43              |
|                   | P | 0,224            | 0,770        | 0,161              |
| DAT(AP)SBR        | r | -0,17            | 0,03         | -0,42              |
|                   | P | 0,601            | 0,931        | 0,178              |

**Πίνακας 9.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman των βιοδεικτών Αβ<sub>42</sub>, Tt και T<sub>p-181</sub> των ασθενών με PDD με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                      |   | Αβ <sub>42</sub> | Tt           | T <sub>p-181</sub> |
|----------------------|---|------------------|--------------|--------------------|
| MMSE                 | r | 0,31             | -0,38        | -0,54              |
|                      | P | 0,218            | 0,123        | <b>0,022</b>       |
| FAB                  | r | 0,00             | -0,46        | -0,49              |
|                      | P | 0,990            | 0,054        | <b>0,038</b>       |
| CLOX1                | r | 0,31             | -0,33        | -0,37              |
|                      | P | 0,218            | 0,185        | 0,127              |
| CLOX2                | r | -0,45            | 0,04         | -0,09              |
|                      | P | 0,062            | 0,870        | 0,714              |
| FIVEWim              | r | 0,19             | -0,21        | -0,23              |
|                      | P | 0,442            | 0,409        | 0,355              |
| FIVEWdel             | r | -0,28            | 0,01         | -0,07              |
|                      | P | 0,265            | 0,956        | 0,794              |
| GDS                  | r | -0,24            | 0,05         | 0,35               |
|                      | P | 0,343            | 0,859        | 0,155              |
| QUIP                 | r | -                | -            | -                  |
|                      | P | -                | -            | -                  |
| NPI                  | r | 0,14             | 0,39         | 0,45               |
|                      | P | 0,581            | 0,112        | 0,062              |
| IADL                 | r | -0,09            | 0,19         | 0,31               |
|                      | P | 0,718            | 0,460        | 0,205              |
| UPDRSI               | r | -0,31            | 0,12         | 0,26               |
|                      | P | 0,204            | 0,640        | 0,292              |
| UPDRSII              | r | -0,24            | -0,03        | -0,03              |
|                      | P | 0,346            | 0,892        | 0,902              |
| UPDRSIII             | r | -0,28            | 0,21         | 0,20               |
|                      | P | 0,254            | 0,403        | 0,434              |
| UPDRSIV              | r | -0,24            | 0,28         | 0,35               |
|                      | P | 0,342            | 0,254        | 0,161              |
| Schwaband<br>England | r | 0,21             | -0,09        | -0,02              |
|                      | P | 0,413            | 0,719        | 0,936              |
| CSFRBC               | r | -0,53            | 0,30         | 0,34               |
|                      | P | <b>0,024</b>     | 0,219        | 0,164              |
| DAT(ΔE)SBR           | r | -0,40            | 0,80         | -0,40              |
|                      | P | 0,505            | 0,104        | 0,505              |
| DAT(AP)SBR           | r | 0,00             | 0,90         | 0,00               |
|                      | P | 1,000            | <b>0,037</b> | 1,000              |

**Πίνακας 10.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman των βιοδεικτών  $A\beta_{42}$ , Tt και  $T_{p-181}$  των ασθενών με *DLB* με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                      |   | $A\beta_{42}$ | Tt    | $T_{p-181}$ |
|----------------------|---|---------------|-------|-------------|
| MMSE                 | r | -0,06         | 0,07  | 0,03        |
|                      | P | 0,745         | 0,713 | 0,892       |
| FAB                  | r | 0,04          | 0,06  | -0,11       |
|                      | P | 0,849         | 0,771 | 0,572       |
| CLOX1                | r | 0,13          | 0,00  | -0,02       |
|                      | P | 0,489         | 0,996 | 0,928       |
| CLOX2                | r | 0,07          | 0,10  | 0,13        |
|                      | P | 0,729         | 0,615 | 0,502       |
| FIVEWim              | r | 0,18          | 0,01  | 0,17        |
|                      | P | 0,341         | 0,945 | 0,388       |
| FIVEWdel             | r | 0,16          | -0,09 | -0,01       |
|                      | P | 0,407         | 0,631 | 0,953       |
| GDS                  | r | 0,45          | 0,24  | 0,15        |
|                      | P | <b>0,014</b>  | 0,217 | 0,423       |
| QUIP                 | r | -             | -     | -           |
|                      | P | -             | -     | -           |
| NPI                  | r | -0,12         | -0,29 | -0,28       |
|                      | P | 0,544         | 0,125 | 0,145       |
| IADL                 | r | 0,06          | -0,18 | -0,02       |
|                      | P | 0,776         | 0,363 | 0,918       |
| UPDRSI               | r | 0,21          | -0,16 | 0,07        |
|                      | P | 0,268         | 0,405 | 0,705       |
| UPDRSII              | r | 0,05          | -0,10 | -0,01       |
|                      | P | 0,782         | 0,591 | 0,948       |
| UPDRSIII             | r | 0,15          | 0,04  | 0,08        |
|                      | P | 0,453         | 0,823 | 0,685       |
| UPDRSIV              | r | -0,37         | 0,03  | 0,14        |
|                      | P | 0,049         | 0,859 | 0,464       |
| Schwaband<br>England | r | 0,28          | 0,05  | 0,12        |
|                      | P | 0,145         | 0,789 | 0,527       |
| CSFRBC               | r | 0,25          | -0,11 | 0,02        |
|                      | P | 0,191         | 0,583 | 0,932       |
| DAT( $\Delta$ E)SBR  | r | -0,35         | -0,16 | -0,25       |
|                      | P | 0,200         | 0,580 | 0,364       |
| DAT(AP)SBR           | r | 0,00          | -0,16 | -0,33       |
|                      | P | 0,990         | 0,557 | 0,233       |

**Πίνακας 11.** Συσχετίσεις των τιμών Tt ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                         |                             | Tt             |                   |                |                   |                |                   |                |                    |
|-------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
|                         |                             | Σύνολο ασθενών |                   | PD             |                   | PDD            |                   | DLB            |                    |
|                         |                             | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                     | <21                         | 276,4 (145,8)  | 0,214             | 234,1 (79)     | <b>0,014</b>      | 294,4 (192,3)  | 0,489             | 339,3 (181,7)  | 0,612              |
|                         | >21                         | 327 (199,2)    |                   | 377,7 (179,6)  |                   | 357,7 (172,2)  |                   | 300,7 (223)    |                    |
| HY                      | Μέχρι στάδιο 2              | 266,6 (149,8)  | 0,407             | 247,6 (121)    | 0,961             | 322,3 (327,1)  | 0,974             | 305,8 (72,6)   | 0,895              |
|                         | Πάνω από στάδιο 2           | 301,7 (170,1)  |                   | 249,4 (74,2)   |                   | 318,4 (158,3)  |                   | 322,4 (210,5)  |                    |
| DATSCAN                 | Διαθέσιμο                   | 271,6 (191)    | 0,270             | 215,2 (71,4)   | <b>0,012</b>      | 262,8 (246,1)  | 0,434             | 345,9 (254,7)  | 0,491              |
|                         | μη διαθέσιμο                | 313,3 (131,6)  |                   | 306 (115,4)    |                   | 340,6 (158,3)  |                   | 293,6 (121,3)  |                    |
| DATΔΕ Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικόνιση | 213,9 (93,2)   | 0,141             | 197,9 (70)     | 0,354             | -              | -                 | 236,2 (124,5)  | 0,252              |
|                         | Μετρια/βαριά διαταραχη      | 325,5 (244,1)  |                   | 237,8 (70)     |                   | 262,8 (246,1)  |                   | 400,8 (289,8)  |                    |
| DATAP Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικόνιση | 285,1 (158)    | 0,974             | 229,6 (91,3)   | 0,686             | 345,8 (308,6)  | 0,434             | 282,9 (109,8)  | 0,390              |
|                         | μετρια/βαριά διαταραχη      | 282,7 (238,3)  |                   | 209,5 (67,1)   |                   | 138,4 (9,1)    |                   | 401,1 (334,6)  |                    |
| Μοριακος Ελεγχος        | θετικός                     | 241,4 (182,9)  | 0,651             | 201 (69,6)     | 0,173             | 322,3 (327,1)  | -                 | -              | -                  |
|                         | αρνητικός                   | 267,8 (106,6)  |                   | 267,8 (106,6)  |                   | -              |                   | -              |                    |

**Πίνακας 12.** Συσχετίσεις των τιμών Αβ<sub>42</sub> ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                         |                             | Αβ <sub>42</sub> |                 |                |                 |                |                    |                |                    |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                         |                             | Σύνολο ασθενών   |                 | PD             |                 | PDD            |                    | DLB            |                    |
|                         |                             | Μέση τιμή (SD)   | PStudent's-test | Μέση τιμή (SD) | PStudent's-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                     | <21                         | 711 (283,3)      | 0,054           | 835,8 (296,6)  | 0,872           | 739,8 (196,6)  | 0,597              | 465,3 (108,9)  | 0,794              |
|                         | >21                         | 576,5 (269,9)    |                 | 805,6 (410,3)  |                 | 673,8 (326,4)  |                    | 478,8 (162,2)  |                    |
| HY                      | Μέχρι στάδιο 2              | 809,9 (305,9)    | <b>0,007</b>    | 876,4 (320)    | 0,437           | 770,6 (195,9)  | 0,679              | 516,5 (126,3)  | 0,554              |
|                         | Πάνω από στάδιο 2           | 616,3 (259,5)    |                 | 789,2 (284,7)  |                 | 702,9 (261,3)  |                    | 466,7 (137,2)  |                    |
| DATSCAN                 | Διαθέσιμο                   | 664,9 (290,3)    | 0,896           | 822,3 (302,6)  | 0,807           | 706,3 (178)    | 0,937              | 451,7 (138,1)  | 0,415              |
|                         | μη διαθέσιμο                | 673,5 (282,1)    |                 | 850,9 (311,8)  |                 | 717,2 (276,5)  |                    | 493,4 (132,9)  |                    |
| DATΔΕ Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 568,2 (192,1)    | 0,544           | 651,7 (203,5)  | 0,174           | -              | -                  | 451,2 (100,1)  | 0,994              |
|                         | μετρια/βαριά διαταραχη      | 626,2 (290,6)    |                 | 894,7 (372,2)  |                 | 706,3 (178)    |                    | 451,9 (158,7)  |                    |
| DATAP Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 613,1 (267,2)    | 0,878           | 826,5 (462)    | 0,644           | 687,7 (247,6)  | 0,818              | 489,7 (88,4)   | 0,337              |
|                         | μετρια/βαριά διαταραχη      | 598,5 (255,7)    |                 | 728,5 (256,5)  |                 | 734,3 (38,4)   |                    | 418,4 (169,5)  |                    |
| Μοριακος Ελεγχος        | θετικός                     | 748,5 (196,2)    | 0,129           | 737,4 (213,9)  | 0,182           | 770,6 (195,9)  | -                  | -              | -                  |
|                         | αρνητικός                   | 933,4 (318,6)    |                 | 933,4 (318,6)  |                 | -              |                    | -              |                    |

**Πίνακας 13.** Συσχετίσεις των τιμών της  $T_{P-181}$  ανάλογα με στοιχεία που αφορούν τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                         |                             | $T_{P-181}$    |                   |                |                   |                |                    |                |                    |
|-------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                         |                             | Σύνολο ασθενών |                   | PD             |                   | PDD            |                    | DLB            |                    |
|                         |                             | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                     | <21                         | 45,4 (20,2)    | 0,086             | 39,8 (12,2)    | <b>0,002</b>      | 38,5 (22,9)    | 0,306              | 60,5 (22,9)    | 0,608              |
|                         | >21                         | 55 (27,2)      |                   | 68,8 (30,4)    |                   | 48,8 (14,8)    |                    | 55,2 (31,7)    |                    |
| HY                      | Μέχρι στάδιο 2              | 47,6 (21,7)    | 0,848             | 45,7 (20,3)    | 0,338             | 35,2 (20,6)    | 0,508              | 69,5 (20,2)    | 0,444              |
|                         | Πάνω από στάδιο 2           | 48,7 (23,5)    |                   | 39,7 (11,8)    |                   | 44 (20,7)      |                    | 56,6 (27,8)    |                    |
| DATΔΕ Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 38 (17,9)      | 0,240             | 35,1 (17,7)    | 0,498             | -              | -                  | 42 (19,3)      | 0,194              |
|                         | μετρια/βαριά διαταραχη      | 49,8 (31,2)    |                   | 41,4 (11,1)    |                   | 27 (18,9)      |                    | 65,4 (35,2)    |                    |
| DATAP Ποιοτική Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 40,5 (19,7)    | 0,413             | 29,6 (14,2)    | 0,306             | 28,1 (26,4)    | 0,901              | 50,5 (14,9)    | 0,442              |
|                         | μετρια/βαριά διαταραχη      | 48,7 (31,5)    |                   | 40,4 (15,1)    |                   | 25,4 (5,8)     |                    | 63,9 (42,2)    |                    |
| Μοριακος Ελεγχος        | θετικός                     | 36,3 (14,1)    | 0,249             | 36,9 (12,1)    | 0,352             | 35,2 (20,6)    | -                  | -              | -                  |
|                         | αρνητικός                   | 45,4 (20,4)    |                   | 45,4 (20,4)    |                   | -              |                    | -              |                    |

**Πίνακας 15.** Συντελεστές συσχέτισης Spearman της  $\alpha$ -Syn των ασθενών με PD με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                     |   | $\alpha$ -Syn ENY | $\alpha$ -Syn ορού | $\alpha$ -Syn πλάσματος |
|---------------------|---|-------------------|--------------------|-------------------------|
| MMSE                | r | -0,09             | 0,11               | -0,13                   |
|                     | P | 0,626             | 0,545              | 0,521                   |
| FAB                 | r | -0,14             | 0,12               | -0,07                   |
|                     | P | 0,451             | 0,540              | 0,726                   |
| CLOX1               | r | -0,19             | -0,07              | 0,15                    |
|                     | P | 0,305             | 0,730              | 0,451                   |
| CLOX2               | r | -0,21             | -0,21              | -0,26                   |
|                     | P | 0,255             | 0,269              | 0,185                   |
| FIVEWim             | r | 0,05              | -0,24              | -0,35                   |
|                     | P | 0,813             | 0,206              | 0,078                   |
| FIVEWdel            | r | -0,12             | -0,39              | -0,47                   |
|                     | P | 0,523             | <b>0,033</b>       | <b>0,013</b>            |
| GDS                 | r | -0,08             | -0,09              | 0,18                    |
|                     | P | 0,665             | 0,624              | 0,372                   |
| QUIP                | r | 0,95              | 0,63               | 0,63                    |
|                     | P | <b>0,050</b>      | 0,368              | 0,368                   |
| NPI                 | r | 0,24              | -0,01              | 0,06                    |
|                     | P | 0,193             | 0,960              | 0,757                   |
| IADL                | r | 0,34              | 0,14               | 0,08                    |
|                     | P | 0,063             | 0,473              | 0,690                   |
| UPDRSI              | r | 0,18              | 0,37               | 0,21                    |
|                     | P | 0,337             | <b>0,045</b>       | 0,296                   |
| UPDRSII             | r | 0,04              | 0,21               | 0,10                    |
|                     | P | 0,829             | 0,261              | 0,608                   |
| UPDRSIII            | r | -0,30             | 0,31               | 0,33                    |
|                     | P | 0,110             | 0,098              | 0,098                   |
| UPDRSIV             | r | 0,32              | 0,03               | -0,02                   |
|                     | P | 0,082             | 0,891              | 0,930                   |
| Schwab & England    | r | -0,16             | 0,00               | 0,02                    |
|                     | P | 0,386             | 0,997              | 0,937                   |
| CSFRBC              | r | 0,30              | 0,10               | 0,26                    |
|                     | P | 0,117             | 0,617              | 0,196                   |
| DAT( $\Delta$ E)SBR | r | -0,24             | -0,41              | -0,50                   |
|                     | P | 0,445             | 0,185              | 0,141                   |
| DAT(AP)SBR          | r | -0,43             | -0,43              | -0,56                   |
|                     | P | 0,165             | 0,162              | 0,093                   |

**Πίνακας 16.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman της α-Syn των ασθενών με PDD με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                 |   | α-Syn ENY    | α-Synορού    | α-Synπλάσματος |
|-----------------|---|--------------|--------------|----------------|
| MMSE            | r | 0,11         | 0,38         | 0,09           |
|                 | P | 0,660        | 0,116        | 0,713          |
| FAB             | r | 0,05         | 0,11         | 0,01           |
|                 | P | 0,836        | 0,678        | 0,967          |
| CLOX1           | r | -0,04        | 0,33         | 0,33           |
|                 | P | 0,865        | 0,183        | 0,177          |
| CLOX2           | r | 0,16         | 0,29         | 0,06           |
|                 | P | 0,522        | 0,240        | 0,828          |
| FIVEWim         | r | -0,01        | -0,10        | -0,38          |
|                 | P | 0,966        | 0,687        | 0,117          |
| FIVEWdel        | r | -0,09        | 0,02         | -0,25          |
|                 | P | 0,710        | 0,936        | 0,308          |
| GDS             | r | 0,05         | -0,21        | -0,23          |
|                 | P | 0,857        | 0,403        | 0,361          |
| NPI             | r | -0,50        | -0,15        | 0,10           |
|                 | P | <b>0,037</b> | 0,556        | 0,694          |
| IADL            | r | -0,24        | -0,10        | 0,22           |
|                 | P | 0,344        | 0,694        | 0,375          |
| UPDRSI          | r | -0,32        | 0,18         | 0,18           |
|                 | P | 0,201        | 0,476        | 0,466          |
| UPDRSII         | r | -0,30        | -0,14        | -0,20          |
|                 | P | 0,220        | 0,591        | 0,428          |
| UPDRSIII        | r | -0,44        | -0,05        | -0,02          |
|                 | P | 0,068        | 0,832        | 0,941          |
| UPDRSIV         | r | 0,09         | 0,09         | 0,05           |
|                 | P | 0,724        | 0,715        | 0,854          |
| Schwab& England | r | 0,63         | -0,21        | -0,21          |
|                 | P | <b>0,005</b> | 0,403        | 0,398          |
| CSFRBC          | r | 0,11         | -0,29        | -0,30          |
|                 | P | 0,658        | 0,242        | 0,221          |
| DAT(ΔE)SBR      | r | 0,05         | 0,80         | 0,90           |
|                 | P | 0,935        | 0,104        | <b>0,037</b>   |
| DAT(AP)SBR      | r | -0,36        | 0,90         | 0,80           |
|                 | P | 0,553        | <b>0,037</b> | 0,104          |



**Πίνακας 17.** Συντελεστές συσχέτισης του Spearman της α-Syn των ασθενών με DLB με τους κλινικούς, νευροψυχολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες

|                  |   | α-Syn ENY    | α-Syn ορού   | α-Syn πλάσμα |
|------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| MMSE             | r | 0,21         | 0,38         | -0,37        |
|                  | P | 0,272        | <b>0,043</b> | <b>0,050</b> |
| FAB              | r | 0,21         | 0,28         | -0,28        |
|                  | P | 0,278        | 0,143        | 0,139        |
| CLOX1            | r | 0,00         | 0,27         | -0,04        |
|                  | P | 0,994        | 0,161        | 0,846        |
| CLOX2            | r | -0,09        | 0,21         | -0,02        |
|                  | P | 0,630        | 0,281        | 0,930        |
| FIVEWim          | r | -0,14        | 0,27         | 0,10         |
|                  | P | 0,479        | 0,164        | 0,621        |
| FIVEWdel         | r | 0,01         | 0,38         | 0,09         |
|                  | P | 0,972        | <b>0,040</b> | 0,647        |
| GDS              | r | -0,31        | -0,15        | -0,12        |
|                  | P | 0,102        | 0,441        | 0,532        |
| NPI              | r | -0,23        | -0,24        | 0,28         |
|                  | P | 0,239        | 0,204        | 0,139        |
| IADL             | r | -0,34        | -0,33        | 0,26         |
|                  | P | 0,075        | 0,077        | 0,175        |
| UPDRSI           | r | 0,00         | -0,27        | 0,37         |
|                  | P | 0,986        | 0,149        | <b>0,048</b> |
| UPDRSII          | r | -0,10        | -0,14        | 0,10         |
|                  | P | 0,602        | 0,460        | 0,606        |
| UPDRSIII         | r | -0,21        | -0,05        | 0,24         |
|                  | P | 0,266        | 0,791        | 0,218        |
| UPDRSIV          | r | 0,01         | 0,24         | 0,22         |
|                  | P | 0,959        | 0,213        | 0,261        |
| Schwab & England | r | -0,01        | -0,03        | -0,25        |
|                  | P | 0,959        | 0,871        | 0,191        |
| CSFRBC           | r | -0,43        | -0,43        | -0,04        |
|                  | P | <b>0,025</b> | <b>0,024</b> | 0,858        |
| DAT(ΔE)SBR       | r | 0,22         | 0,14         | 0,14         |
|                  | P | 0,439        | 0,611        | 0,615        |
| DAT(AP)SBR       | r | 0,17         | 0,26         | -0,15        |
|                  | P | 0,543        | 0,357        | 0,593        |

**Πίνακας 18.** Συσχετίσεις των τιμών της α-Syn στο ENY ανάλογα με στοιχεία που αφορούν τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                                 |                             | α-Syn ENY      |                    |                |                    |                |                    |                |                    |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                                 |                             | Σύνολο ασθενών |                    | PD             |                    | PDD            |                    | DLB            |                    |
|                                 |                             | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                             | <21                         | 93,5 (75,9)    | 0,341              | 58,1 (41,7)    | 0,273              | 64,4 (36,2)    | 0,639              | 178,6 (79,9)   | 0,258              |
|                                 | >21                         | 111,3 (75,3)   |                    | 86,3 (39,6)    |                    | 57,6 (10,1)    |                    | 143,6 (83,3)   |                    |
| HY                              | Μέχρι στάδιο 2              | 66,5 (58,4)    | <b>0,020</b>       | 53,9 (46,1)    | 0,370              | 30,8 (38,5)    | <b>0,036</b>       | 165,1 (7,7)    | 0,940              |
|                                 | Πάνω από στάδιο 2           | 111,2 (78,2)   |                    | 67,8 (37,1)    |                    | 67,9 (23,2)    |                    | 161,3 (86,8)   |                    |
| DATSCAN                         | Διαθέσιμο                   | 91,8 (76,2)    | 0,396              | 52,7 (45,3)    | 0,162              | 51,4 (39,6)    | 0,360              | 154,7 (76,1)   | 0,642              |
|                                 | μη διαθέσιμο                | 106,5 (75,4)   |                    | 75 (31,7)      |                    | 65,7 (24,1)    |                    | 169,2 (90,3)   |                    |
| DAT(ΔΕ)<br>Ποιοτική<br>Εκτίμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικόνιση | 94,6 (63,1)    | 0,638              | 56 (48,7)      | 0,732              | -              | -                  | 148,7 (33,5)   | 0,839              |
|                                 | Μέτρια/βαριά διαταραχή      | 108,4 (87,3)   |                    | 66,9 (57,8)    |                    | 51,4 (39,6)    |                    | 157,6 (92)     |                    |
| DAT(AP)<br>Ποιοτική<br>Εκτίμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικόνιση | 85,1 (73)      | 0,286              | 6,5 (0)        | <b>0,023</b>       | 35,7 (47)      | 0,343              | 139,9 (45,9)   | 0,504              |
|                                 | Μετρια/βαριά διαταραχή      | 115,6 (81,3)   |                    | 78,5 (45)      |                    | 75 (0)         |                    | 167,5 (96,7)   |                    |
| Γενετικός<br>Ελεγχος            | Θετικός                     | 37,8 (36,3)    | 0,207              | 41,3 (38,4)    | 0,368              | 30,8 (38,5)    | -                  | -              | -                  |
|                                 | Αρνητικός                   | 58,9 (40,3)    |                    | 58,9 (40,3)    |                    | -              |                    | -              |                    |

**Πίνακας 19.**Συσχετίσεις των τιμών της α-Syn τουορού ανάλογα με στοιχεία που αφορούν κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                                 |                             | α-Synορού      |                   |                |                   |                |                    |                |                    |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                                 |                             | Σύνολο ασθενών |                   | PD             |                   | PDD            |                    | DLB            |                    |
|                                 |                             | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | PStudent's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                             | <21                         | 17,7 (10,4)    | 0,245             | 14,1 (7,7)     | 0,647             | 21,6 (11,9)    | 0,311              | 21,1 (12)      | 0,120              |
|                                 | >21                         | 14,8 (8,3)     |                   | 12 (4,8)       |                   | 15,9 (10,3)    |                    | 14,9 (8,3)     |                    |
| HY                              | Μέχρι στάδιο 2              | 16 (9,6)       | 0,677             | 15,5 (8,6)     | 0,266             | 24,1 (14,2)    | 0,448              | 10,6 (7,2)     | 0,202              |
|                                 | Πάνω από στάδιο 2           | 17,1 (10)      |                   | 12,4 (6)       |                   | 18,5 (11)      |                    | 19 (10,8)      |                    |
| DaTSCAN                         | Διαθέσιμο                   | 16,9 (9,3)     | 0,912             | 14,2 (8,5)     | 0,778             | 23 (13,1)      | 0,418              | 18,2 (8,2)     | 0,939              |
|                                 | μη διαθέσιμο                | 16,6 (10,5)    |                   | 13,4 (5,5)     |                   | 18 (10,8)      |                    | 17,9 (13,1)    |                    |
| DAT(ΔΕ)<br>Ποιοτική<br>Εκτίμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 15,7 (8,5)     | 0,621             | 11,5 (8)       | 0,695             | -              | -                  | 21,5 (5,4)     | 0,295              |
|                                 | μετρια/βαριά διαταραχη      | 17,4 (10,2)    |                   | 13,5 (8,6)     |                   | 23 (13,1)      |                    | 16,6 (9,1)     |                    |
| DAT(AP)<br>Ποιοτικη<br>Εκτιμηση | Φυσιολογική/ηπια απεικονιση | 18,7 (11,5)    | 0,358             | 6,9 (4,4)      | 0,188             | 30,4 (11,6)    | 0,127              | 18,6 (8,6)     | 0,866              |
|                                 | Μετρια/βαριά διαταραχή      | 15,5 (7,9)     |                   | 14,1 (8,2)     |                   | 11,9 (3,3)     |                    | 17,9 (8,4)     |                    |
| Γενετικός<br>Ελεγχος            | Θετικός                     | 20 (8,7)       | <b>0,001</b>      | 18 (5,1)       | <b>0,003</b>      | 24,1 (14,2)    | -                  | -              | -                  |
|                                 | Αρνητικός                   | 9,4 (5,3)      |                   | 9,4 (5,3)      |                   | -              |                    | -              |                    |

**Πίνακας 20.** Συσχετίσεις των τιμών της α-Syn στο πλάσμα ανάλογα με τους κλινικούς, απεικονιστικούς και μοριακούς δείκτες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα χωριστά.

|                                 |                             | α-Syn πλάσματος |                    |                |                    |                |                    |                |                    |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                                 |                             | Σύνολο ασθενών  |                    | PD             |                    | PDD            |                    | DLB            |                    |
|                                 |                             | Μέση τιμή (SD)  | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test | Μέση τιμή (SD) | P Student's t-test |
| NPI                             | <21                         | 3,1 (2,7)       | 0,323              | 2,6 (1,9)      | 0,737              | 4,2 (3,3)      | 0,846              | 3,2 (3,1)      | 0,485              |
|                                 | >21                         | 3,7 (2,3)       |                    | 3 (2,6)        |                    | 3,9 (3,1)      |                    | 3,8 (1,9)      |                    |
| HY                              | Μέχρι στάδιο 2              | 2,8 (2,1)       | 0,274              | 3 (2,2)        | 0,386              | 3,7 (1,8)      | 0,829              | 1 (0,2)        | 0,082              |
|                                 | Πάνω από στάδιο 2           | 3,5 (2,7)       |                    | 2,3 (1,6)      |                    | 4,1 (3,4)      |                    | 3,8 (2,6)      |                    |
| DaTSCAN                         | Διαθέσιμο                   | 3,2 (2,5)       | 0,688              | 2,6 (2,1)      | 0,827              | 3,9 (3,2)      | 0,890              | 3,7 (2,6)      | 0,706              |
|                                 | Μη διαθέσιμο                | 3,4 (2,6)       |                    | 2,8 (1,6)      |                    | 4,1 (3,3)      |                    | 3,3 (2,6)      |                    |
| DAT(ΔΕ)<br>Ποιοτική<br>Εκτίμηση | Φυσιολογική/ήπια απεικόνιση | 2,6 (2,2)       | 0,519              | 1,4 (1,1)      | 0,505              | -              | -                  | 4,1 (2,3)      | 0,649              |
|                                 | μετρια/βαριά διαταραχή      | 3,3 (2,8)       |                    | 2,1 (2,1)      |                    | 3,9 (3,2)      |                    | 3,4 (2,9)      |                    |
| DAT(AP)<br>Ποιοτική<br>Εκτίμηση | Φυσιολογική/ήπια απεικόνιση | 2,9 (2,6)       | 0,766              | 0,5 (0,7)      | 0,126              | 5,6 (2,7)      | 0,140              | 2,7 (2,1)      | 0,185              |
|                                 | Μετρια/Βαριά διαταραχή      | 3,2 (2,6)       |                    | 2,1 (1,5)      |                    | 1,2 (1,7)      |                    | 4,5 (2,9)      |                    |
| Γενετικός Έλεγχος               | Θετικός                     | 3,6 (1,7)       | <b>0,024</b>       | 3,6 (1,8)      | <b>0,057</b>       | 3,7 (1,8)      | -                  | -              | -                  |
|                                 | Αρνητικός                   | 1,9 (1,7)       |                    | 1,9 (1,7)      |                    | -              |                    | -              |                    |

## Σταδιοποίηση της νόσου του Parkinson κατά Hoehn και Yahr, 1967

Λήψη φαρμάκων: Με ( ) Χωρίς ( )

Στάδιο 0 = κανένα σημείο νόσου

Στάδιο 1 = μονόπλευρη νόσος (1,5 αν υπάρχει και αξονική συμμετοχή)

α) σημεία και συμπτώματα μόνο σε μία πλευρά

β) ήπια συμπτώματα

γ) συμπτώματα ενοχλητικά αλλά δεν προκαλούν αναπηρία

δ) συνήθως παρουσιάζεται με τρόμο ενός άκρου

ε) οι φίλοι έχουν παρατηρήσει μεταβολές της στάσης, της κίνησης και της έκφρασης του προσώπου

Στάδιο 2 = αμφίπλευρη νόσος χωρίς διαταραχή της ισορροπίας

(2,5 αν είναι ήπια αμφίπλευρη με ανάκαμψη στη δοκιμασία αιφνίδιας έλξης προς τα πίσω)

α) συμπτώματα αμφίπλευρα

β) ελάχιστη αναπηρία

γ) η στάση και η βάδιση έχουν επηρεαστεί

Στάδιο 3 = ήπια έως μέτριας βαρύτητας αμφίπλευρη νόσος με διαταραχή της ισορροπίας του σώματος, σωματικά ανεξάρτητος

α) σημαντική επιβράδυνση των κινήσεων του σώματος

β) πρώιμη διαταραχή της ισορροπίας κατά τη βάδιση ή στάση

γ) γενικευμένη δυσλειτουργία μέτριας σοβαρότητας

Στάδιο 4 = σοβαρή αναπηρία, ακόμη ικανός να περπατά ή να στέκεται χωρίς βοήθεια

α) σοβαρά συμπτώματα

β) μπορεί ακόμα να περπατήσει σε ένα περιορισμένο βαθμό

γ) δυσκαμψία και βραδυκίνησια

δ) μη ικανός πλέον να ζει μόνος

ε) ο τρόμος μπορεί να είναι ηπιότερος σε σχέση με τα αρχικά στάδια

Στάδιο 5 = καθλωμένος σε αναπηρικό κάθισμα ή κλινήρης εκτός αν υποβοηθούμενος

α) στάδιο καχεξίας

β) πλήρης αναπηρία

γ) δεν μπορεί να σταθεί όρθιος ή να περπατήσει

δ) απαιτεί συνεχή νοσηλευτική φροντίδα

## Η κλίμακα των Schwab&England των καθημερινών δραστηριοτήτων

100% = ικανότητα σε όλα

90% = ικανότητα αλλά με κάποια επιβράδυνση και δυσκολία

80% = ικανότητα στις περισσότερες δραστηριότητες

70% = μερική ικανότητα, περισσότερη δυσκολία σε μικροεργασίες

60% = παραμένει κάποια ανεξαρτησία, οι περισσότερες μικροεργασίες γίνονται με μεγαλύτερη κόπωση και βραδύτητα

50% = σχετικά εξαρτημένος. Έχει ανάγκη βοήθειας στις μισές τουλάχιστον εργασίες της ημέρας.

40%= πολύ εξαρτημένος, ανάγκη βοήθειας σε όλες σχεδόν τις μικροεργασίες

30%= κάνει ή ξεκινά μερικές μικροεργασίες με μεγάλη προσπάθεια, έχει ανάγκη βοήθειας

20%= σοβαρή αναπηρία, τίποτε δεν κάνει μόνος του

10%= πλήρης αναπηρία

0%= φυτική κατάσταση στις ζωτικές λειτουργίες

### Ενοποιημένη Κλίμακα βαθμολόγησης της PD

|  |                           |  |                                |
|--|---------------------------|--|--------------------------------|
| I. Νοση, Συμπεριφορά και διάθεση                               | <b>Βαθμοί<br/>(1-4)</b>   | <b>23. επίκρουση δακτύλων</b><br>ΔΕ AP     |                                |
| <b>1. Νόηση</b>  |                           | 24.Ανοιγοκλείσιμο παλάμης<br>ΔΕ AP         |                                |
| <b>2.Σκέψη</b>   |                           | 25.Πρηνισμός/ Υπτιασμός<br>χεριού<br>ΔΕ AP |                                |
| <b>3.Κατάθλιψη</b>   |                           | 26.Ευκινησία κάτω άκρου<br>ΔΕ AP           |                                |
| <b>4.Κίνητρα/προτοβουλίες</b>                                  |                           | 27.Έγερση από κάθισμα                      |                                |
| II.Δραστηριότητες της καθημερινής<br>ζωής (σε on και off)      | <b>Βαθμοί<br/>(5-17)</b>  | 28.Στάση σώματος                           |                                |
| <b>1. Λόγος</b>  |                           | 29.Βάδιση                                  |                                |
| <b>2. Σιελόρροια</b>   |                           | 30.Ισορροπία σώματος                       |                                |
| <b>3. Κατάποση</b>   |                           | 31.Βραδυκινησία σώματος                    |                                |
| <b>4. Γραφή</b>  |                           | <b>IV.Επιπλοκές θεραπείας</b>              | <b>Βαθμοί<br/>(32-<br/>42)</b> |
| <b>5. Τεμαχισμός τροφής</b>                                    |                           | A.Δυσκινησίες                              |                                |
| <b>6. ένδυση</b>   |                           | 32.Διάρκεια                                |                                |
| <b>7. Υγιεινή</b>  |                           | 33.Ανικανότητα                             |                                |
| <b>8. Αλλαγή πλευρά στη κλίνη</b>                              |                           | 34.Άλγος                                   |                                |
| <b>9. Πτώσεις</b>  |                           | 35. Πρωϊνή δυστονία                        |                                |
| <b>10. Πάγωμα</b>  |                           | 36.Offs (προβλέψιμα)                       |                                |
| <b>11. Βάδιση</b>  |                           | 37.Offs (μη προβλέψιμα)                    |                                |
| <b>12. Τρόμος</b>  |                           | 38.Offs (αιφνίδια)                         |                                |
| <b>13. Αισθητικά συμπτώματα</b>                                |                           | 39. Offs (διάρκεια)                        |                                |
| III.Εξέταση του κινητικού συστήματος                           | <b>Βαθμοί<br/>(18-31)</b> | <b>V. Άλλες επιπλοκές</b>                  |                                |
| <b>14. Λόγος</b>   |                           | 40.Ανορεξία, ναυτία,έμετος                 |                                |
| <b>15. Έκφραση του προσώπου</b>                                |                           | 41. Διαταραχές ύπνου                       |                                |
| <b>16. Τρόμος ηρεμίας</b><br>Άνω άκρα ΔΕ AP<br>Κάτω άκρα ΔΕ AP |                           | 42. Συμπτωματική<br>Ορθόσταση              |                                |
| <b>17. Τρόμος ενεργείας</b> ΔΕ<br>AP                           |                           | <b>Συνολική Βαθμολογία</b>                 | <b>1-42</b>                    |
| <b>18. Δυσκαμψία</b><br>Άνω άκρα ΔΕ AP<br>Κάτω άκρα ΔΕ AP      |                           | <b>Μέγιστη Βαθμολογία</b>                  | <b>199</b>                     |

## Ιατρικό απόρρητο και γραπτή συναίνεση

Το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης υπεβλήθη στην Επιτροπή Έρευνας, Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών από την οποία και έλαβε την έγκριση να πραγματοποιηθεί. Η μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με όλες τις οδηγίες της συνθήκης του Ελσίνκι, περί σεβασμού των ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Όλοι οι συμμετέχοντες στην έρευνα έλαβαν γραπτή λεπτομερή πληροφόρηση για τον τρόπο πραγματοποίησής της με δικαίωμα για επιπλέον ερωτήσεις και επεξηγήσεις, καθώς και την διαβεβαίωση ότι δεν διατρέχουν κανέναν απολύτως κίνδυνο, διότι οι εξετάσεις στις οποίες θα υποβληθούν είναι εξετάσεις ρουτίνας χωρίς την χρήση φαρμακευτικών ή ραδιενεργών ουσιών. Επιπλέον τους επισημάνθηκε με σαφήνεια από την ίδια την συγγραφέα ότι η συμμετοχή τους είναι εθελοντική και ως εκ τούτου μπορούν να αρνηθούν να συμμετάσχουν ή και να αποχωρήσουν σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης, χωρίς να δώσουν καμία απολύτως εξήγηση και χωρίς φυσικά να επηρεασθεί από την απόφασή τους αυτή το επίπεδο της φροντίδας και των υπηρεσιών που θα λάβουν στο μέλλον από τους ιατρούς της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Μετά την αναλυτική ενημέρωσή τους, όσοι συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην μελέτη έδωσαν υπογεγραμμένη, έγγραφη συγκατάθεση παρουσία ενός μάρτυρα από το περιβάλλον τους, πιστοποιώντας έτσι ότι έλαβαν γνώση του σκοπού, των διαδικασιών και της διάρκειας της μελέτης, και ότι αποδέχονται να λάβουν μέρος σ' αυτή (βλέπε Παράρτημα ).



## ΔΗΛΩΣΗ – ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ

Αθήνα,

Με την παρούσα δηλώνω ότι συμφωνώ και δίνω τη σχετική συγκατάθεση, έτσι ώστε οι θεράποντες ιατροί της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών:

- Να καταγράψουν και να αρχειοθετήσουν τα προσωπικά μου στοιχεία και το ιστορικό της νόσου μου
- Να καταγράψουν και να αρχειοθετήσουν τα αποτελέσματα του κλινικού και παρακλινικού ελέγχου
- Να αξιοποιήσουν επιστημονικά βιολογικό υλικό που θα προκύψει στα πλαίσια του διαγνωστικού ελέγχου (αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, DNA, υλικό βιοψίας κλπ).

Τα στοιχεία αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια των ερευνητικών προγραμμάτων της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και ενδεχομένως να παρουσιαστούν σε επιστημονικές συναντήσεις ή να δημοσιευθούν σε επιστημονικά περιοδικά με την προϋπόθεση της αυστηρής τήρησης της ανωνυμίας μου. Η για οποιοδήποτε λόγο πρόσβαση στα στοιχεία αυτά και επακόλουθη χρήση τους απαγορεύεται ρητά.

Ο/Η Ασθενής

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΣ ΜΠΟΥΓΕΑ**

Τόπος και ημερομηνία γεννήσεως : Αθήνα- Ελλάδα, 29 Φεβρουαρίου 1980

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6930481046, email: abougea@med.uoa.gr

Ξένες γλώσσες : Αγγλικά (Proficiency Mitcingan, πλήρης επάρκεια), Ιταλικά (πλήρης επάρκεια), Γαλλικά (πλήρης επάρκεια), Ισπανική (πλήρης επάρκεια)

Αριστη χειρίστρια της βάσης δεδομένων του στατιστικού πακέτου SPSS, και κάτοχος του διπλωματος ECDL πιστοποίησης (MS office, Internet), βιβλιογραφική βάση δεδομένων: EndNote FMRIB (FIRST functions for MRI volumetric brain MRI analysis) 2012 Good clinical practice and regulatory requirements for clinical trials (NHS Foundation trust) 13/5/2018-13/5/2021: Certificate of Completion in GOOD CLINICAL PRACTICE (NIDA CLINICAL TRIALS NETWORK)

### **I. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ**

1999-2005 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών (Βαθμός Λίαν Καλώς)

2005 Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος στην Ελλάδα

2006-2007 Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά Τζάννειο, Αθήνα, στα πλαίσια της εκπαίδευσης υπαίθρου στο περιφερικό ιατρείο της Ύδρας

2008 Τρίμηνη εκπαίδευση στην Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μολάων, Λακωνία

2009 Ειδικευόμενη στην Ψυχιατρική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο»

2009-2010 Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών: “ Έλεγχος του στρες και προαγωγή της υγείας”(Βαθμός Άριστα) Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Χρούσος Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ. Τίτλος διπλωματικής εργασίας: «Πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη της επίδρασης της τεχνικής της συναισθηματικής απελευθέρωσης στο

αντιλαμβανόμενο στρες, την ποιότητα ζωής και την κορτιζόλη σιέλου σε ασθενείς με Κεφαλαλγία τύπου Τάσεως.» Λήψη και επεξεργασία για μέτρηση κορτιζόλης δειγμάτων σιέλου στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο στο Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» σε ασθενείς με Κεφαλαλγία τύπου Τάσεως και υγιείς μάρτυρες.

2010 Ειδικευόμενη στην Ψυχιατρική, Κρατικό Θεραπευτήριο Λέρου- ΠΙΚΠΑ

2012–2015 Ειδικευόμενη στη Νευρολογία, Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Αιγινήτειο Νοσοκομείο

## II. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Από το 2006 Μέλος του Ιατρικού σύλλογου Αθηνών

Από το 2015 Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών

Από το 2012 Μέλος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Από το 2013 Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Απο το 2017 Μέλος του Κλάδου Άνοιας της Ελληνικής Νευρολογικής εταιρείας

Απο το 2017 Μέλος του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής εταιρείας

Από το 2019 Μέλος του πειθαρχικού συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρείας Άνοιας

Απο 2017 Member of the EAN - Residents and Research Fellows Section (RRFS)

Απο 2014 Member of International Headache Society

Από 2013 Member of Movement Disorders Society

Από 2012, Member of the “European Federation of Neurological Societies”.

## III. ΒΡΑΒΕΙΑ

- 1) Headache in Greek emergency department: first announcement . **Award 500 Euros for the best oral presentation.** 12<sup>th</sup> Seminar of Hellenic Society of Headache (5/7-7/07/2013)

- 2) Nonsystemic and systemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 72 cases. 21th Congress of Balkan Military Medical Committee. Bucharest, Romania 31th May-3<sup>rd</sup> June 2016. **AWARDED FOR THE BEST POSTER**
- 3) paper: Effect of the emotional freedom technique on perceived stress, quality of life, and cortisol salivary levels in tension-type headache sufferers: A randomized controlled trial, published in 2013, **awarded of the most highly cited papers during 2014 and 2015 by Elsevier.**

#### IV.ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

**Κατάλογος Ξενόγλωσσων και Ελληνικών Περιλήψεων Ανακοινώσεων σε Ελληνικά Συνέδρια (προφορικές και αναρτημένες):**

- 1) **Bougea Anastasia**, Paraskevas George, Kararizou Evangelia, Katsavos Serafim, Anagnostouli Mary, Staboulis Elefterios, Kapaki Elisabeth, PRESENTATION TWO CASES WITH HIV1 ENCEPHALOPATHY AND HIV2 Hydrocephalus AND REVIEW OF THE LITERATURE. 26<sup>th</sup> Conference of Hellenic Neurological Society (20-23 June 2013 Thessaloniki Greece ) Προφορική ανακοίνωση
- 2) **Bougea A** , **Anagnostou E**, Paraskevas G , Kapaki E, Constantinides V, Spandideas N, Stamboulis E, Giatas K, Kararizou E, Headache in greek emergency room: preliminary results. 12<sup>th</sup> Seminar of Hellenic Society of Headache (5/7-7/07/2013) Προφορική ανακοίνωση
- 3) **Bougea A** , **Anagnostou E**, Paraskevas G , Kapaki E, Constantinides V, Spantideas N, Stamboulis E, Giatas K, Kararizou E, Headache as first symptom in patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a case presentation 12<sup>th</sup> Seminar of Hellenic Society of Headache (5/7-7/07/2013) Προφορική ανακοίνωση
- 4) **A. Bougea**, M. Karavis, M. Vichelis, T. Avramidis, E. Kararizou, T Thomaidis. Stress management techniques in cluster headache. 27<sup>th</sup> National Conference of

Hellenic Neurological Society. 6-9 June 2015, Alexandroupoli, Greece.  
Προφορική ανακοίνωση

- 5) **A. Bougea**, N. Spantideas, E. Anagnostou, ZP Katsika, P. Voskou, I. Evdokimidis, E. Kararizou. Headaches and thyroid function. 27<sup>th</sup> National Conference of Hellenic Neurological Society. 6-9 June 2015, Alexandroupoli, Greece. Προφορική ανακοίνωση
- 6) E. Kararizou, **A. Bougea**, V.C. Constantinides, I. Evdokimidis. Rare coexistence of sexual cough and exertional headache: the first case series of 4 patients. 27<sup>th</sup> National Conference of Hellenic Neurological Society. 6-9 June 2015, Alexandroupoli, Greece. Προφορική ανακοίνωση
- 7) G. Paraskevas, **A. Bougea**, V.C. Constantinides, V. Haina, C. Brokalaki, E. Kapaki. Cerebellar ataxias : results from retrospective analysis of patients of a special center of movement disorders of terciary hospital. 27<sup>th</sup> National Conference of Hellenic Neurological Society. 6-9 June 2015, Alexandroupoli, Greece. Προφορική ανακοίνωση
- 8) V. Constantinides, G.P. Paraskevas, **A. Bougea**, I. Vamvakaris, I. Evdokimidis, E. Kapaki (Greece): A case of probable multiple system atrophy with prominent behavioral symptoms. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology & 5<sup>th</sup>International Congress on Psychiatry and the Neurosciences. October 6-8 2016. Divani, Caravel, Athens, Greece. Προφορική ανακοίνωση
- 9) Paraskevas G, Konstantinidis V, **Bougea A**, Emmanouilidou, Vekrelis K, Kapaki E. Determination of CFS , p- tau, Aβ42 and a- synouclein in patients with parkinsonism. 26<sup>th</sup> Conference of Hellenic Neurological Society (20-23 June 2013 Thessaloniki Greece ) Προφορική ανακοίνωση
- 10) Katsavos S, Giatas K, Anagnostouli M , **Bougea A**, Staboulis E, Kararizou. The Immunology in the daily practice : conclusions based on retrospective study. 26<sup>th</sup> Conference of Hellenic Neurological Society (20-23 June 2013 Thessaloniki Greece ) Προφορική ανακοίνωση

- 11) **Bougea A.** Belegri S, Kleisarxakis E, Gioka V, Paraskevas G, Kapaki E, Kararizou E. The challenge of burn out in Leros asylum: 25 years after the psychiatric reform in Greece. 22nd Greek Psychiatric Congress Ioannina, Greece, 10 - 13 April 2014 Αναρτημένη ανακοίνωση
- 12) George P. Paraskevas, Vasilios C. Constantinides, **Anastasia M Bougea,** Vassiliki Karagiorga, Mara Bourbouli , Evangelia Emmanouilidou, Kostas Vekrellis, Elisabeth N. Kapaki. Cerebrospinal fluid alpha-Synuclein levels in patients with Parkinson Disease, multiple system atrophy and healthy controls. 9th Panhellenic Conference on Alzheimer's Disease & 1st Mediterranean on Neurodegenerative Disease, on 14-17 May 2015, Προφορική ανακοίνωση
- 13) George P. Paraskevas, Vasilios C. Constantinides, **Anastasia Bougea,** Elisabeth N. Kapaki. CSF biomarkers in every day practice. 9th Panhellenic Conference on Alzheimer's Disease & 1st Mediterranean on Neurodegenerative Disease, on 14-17 May 2015, Προφορική ανακοίνωση
- 14) Elisabeth Kapaki, George Paraskevas, **Anastasia Bougea,** Vasilios Constantinides, Evangelia Emmanouilidou, Leonidas Stefanis, Kostas Vekrellis [Category: Biomarkers] CSF biomarker profile for the differential diagnosis between patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. 14th International Athens/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy March 9 — 12, 2016 Athens, Greece Προφορική ανακοίνωση
- 15) G.P. Paraskevas, **A. Bougea,** V. Constantinides, M. Bourbouli, I. Evdokimidis, E. Kapaki (Greece): Clinical, cognitive and neurochemical profile of patients with cerebral amyloid angiopathy: A case-series. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology & 5<sup>th</sup> International Congress on Psychiatry and the Neurosciences. October 6-8 2016. Divani, Caravel, Athens, Greece. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 16) G.P. Paraskevas, V. Constantinides, M. Rentzos, V. Zouvelou, **A. Bougea, M. Panagiotou,** V. Mantas, G. Skarakis, I. Evdokimidis, E.

Kapaki(Greece): Autoimmune and paraneoplastic encephalitis presenting with neuropsychiatric symptoms. A case-series report. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology & 5<sup>th</sup>International Congress on Psychiatry and the Neurosciences. October 6-8 2016. Divani, Caravel, Athens, Greece. Προφορική ανακοίνωση

17) **Anastasia M Bougea**, George Paraskevas, Elisabeth Kapaki. Biological markers of cerebrospinal fluid in the sporadic and genetic (A53T) form of Parkinson's disease. 28th National Conference of Hellenic Neurological Society. 8-11 June 2017, Kalamata, Greece. Προφορική ανακοίνωση

18) **Anastasia M Bougea**, George Paraskevas, Michail Renzos, Vasiliki Zouvelou, Mara Bourboulis, Vasilis Constantinides, Giorgia Karadima, George Koutsis, Chrysoula Kartanou, Marios Panas, Elisabeth Kapaki. Clinical characteristics of Amyotrophic lateral sclerosis patients and their correlation with classical biomarkers in cerebrospinal fluid. 28th National Conference of Hellenic Neurological Society. 8-11 June 2017, Kalamata, Greece. Προφορική ανακοίνωση

19) **Anastasia Bougea**, George Paraskevas, Vasilis Constantinides, Vasiliki Haina, Elisabeth Kapaki. Cerebellar syndromes: Diagnostic and Etiological Approach in a sample of patients in the Greek population. 28th National Conference of Hellenic Neurological Society. 8-11 June 2017, Kalamata, Greece. Προφορική ανακοίνωση

20) **Anastasia Bougea**, Cerebellar syndromes: Cases presentation. 28th National Conference of Hellenic Neurological Society. 8-11 June 2017, Kalamata, Greece. Προφορική ανακοίνωση.

21) **Anastasia M Bougea**, Annika Gkiata, Nikolaos Spantideas, Evangelia Kararizou. Low socio-economic status and its correlation with headache in children and adolescents in the context of the modern economic crisis: systematic review. Novel therapies in Migraine, 20-22 October 2017, Volos,

Greece. Προφορική ανακοίνωση.

- 22) **Anastasia M Bougea**, Nikolaos Spantideas, Evangelos Anagnostou, D.D Mitsikostas, Evangelia Kararizou. A Pilot randomized study of the effects of stress management and health promotion on teenagers with tension-type headache. Novel therapies in Migraine, 20-22 October 2017, Volos, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 23) Aristidou S, **Bougea A**, Constadinides V, Paraskevas G, Kapaki E. Bipolar disorder and frontotemporal dementia. Association or incidental coexistence? 29th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 31May- 3 June 2018, Corfu, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 24) **Bougea A**, Paraskevas G, Emmanouilidou E, Vekrelis K, Stefanis L, Kapaki E. Determination of  $\alpha$ -Synuclein levels in Parkinson disease, Parkinson disease's Dementia and Lewy Body Dementia. 29th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 31May- 3 June 2018, Corfu, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 25) Koros X, **Bougea A**, Emmanouilidou E, Paraskevas G, Simitzi MA, Papadimitriou D, Beratis I, Papageorgiou S, Stamelou M, Vekrelis K, Kapaki E, Stefanis L.  $\alpha$ -Synuclein of the cerebrospinal liquid in sporadic and genetic (A53T) type of Parkinson disease. 29th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 31May- 3 June 2018, Corfu, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 26) Mathioudakis L, Bourbouli M, Michailidou K, **Bougea A**, Paraskevas G, Stratidaki E, Kafetzopoulos D, Zaganas I, Kapaki E. Mutations of progranuline in greek patients with primary progressive aphasia. 29th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 31May- 3 June 2018, Corfu, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 27) Σ. Ραβανίδης, **A. Μπουγέα**, Μ. Μανιάτη, Χ. Κορός, Α. Σιμιτσή, Μ. Μωραΐτου, Ε. Μιχελακάκη, Λ. Στεφανής, Ε. Δοξάκης. MicroRNA του πλασματος ως βιοδεικτες για τις ασθeneies του νευρικού συστήματος. 2ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ «ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΙΚΩΝ &



ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΤΑ ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ» 30Νοεμ- 2Δεκ 2018, Αθίνα, Ελλάδα. Προφορική ανακοίνωση.

- 28) Μάμαλη Ι, **Μπουγέα Α**, Μηνιάδης Μ, Ξηρού Σ, Παπαδόπουλος Κ, Παπαδήμας Γ, Καραρίζου Ε. Διερευνηση της τοξοπλάσματικης μόλυνσης στους μυς των ασθενων με ιδιοπαθη φλεγμονωδη μυοπαθεια: ανοσοκυτταροχημικη μελετη 56 περιπτωσεων. 45ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 15-18 Μαΐου 2019 Αθίνα, Ελλάδα. Προφορική ανακοίνωση.
- 29) **Μπουγέα Α**, Παπαδήμας Γ, Παπαδόπουλος Κ, Ξηρού Σ, Μηνιάδης Μ, Καραρίζου Ε. Αμυλοειδικη νευροπαθεια: κλινικοπαθολογικη μελετη απο 700 βιοψιες νευρων. 45ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 15-18 Μαΐου 2019 Αθίνα, Ελλάδα. Προφορική ανακοίνωση.
- 30) Ευθυμιοπούλου Ε, **Μπουγέα Α**, Γαλάνης Π, Γκούμας Χ, Παπαϊωάννου-Σπυρούλια Α, Ζήκος Π. Μη κινητικα συμπτωματα στη νοσο Παρκινσον με διαφορετικους κινητικους υποτυπους και η συσχετιση τους με την ποιτητα ζωης. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16-19 May 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 31) Ευθυμιοπούλου Ε, **Μπουγέα Α**, Γκούμας Χ, Παπαδοπούλου Α, Δρίβα Ι, Ζήκος Π. Η επιδραση της διαταραχης του αυτονομου νευρικου συστηματος στην ποιτητα ζωης στη νοσο Παρκινσον με διαφορετικους κινητικους υποτυπους. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16-19 May 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 32) **Μπουγέα Α**, Στεφανής Α, Εμμανουλίδου Ε, Παρασκευάς Γ, Βεκρέλλης Κ, Καπάκη Ε. Multiple biomarkers in Lewy body disorders. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16-19 May 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 33) Σπανού Ι, Ριζωνάκη Κ, Λιακάκης Γ, **Μπουγέα Α**, Ξηρού Σ, Μητσικώστας ΔΔ, Καραρίζου Ε. Υπαρχει αυρα χωρις κεφαλαγια και τι πρεπει να γνωριζουμε: περιγραφη πεντε κλινικων περιστατικων. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.

- 34) Κορός Χ, Σιμιτσή Α.Μ, Σταμέλου Μ, Πρεντάκης Α, Παπαδημητρίου Δ, **Μπουγέα Α**, Παχή Ι, Παπαγιαννάκης Ν, Αντωνέλου Ρ, Αγγελοπούλου Ε, Μπεράτης Ι, Παπαγεωργίου Σ, Γερονικόλα-Τράπαλη Ξ, Στεφανής Λ. Απεικονιστικά δεδομένα σπινθηρογραφηματος 123I-FP-CIT SPECT (DATSCAN) σε ασθενείς με πρωιμής και μεσης-οψιμής εναρξης νοσου Parkinson: Προοπτικά στοιχεία απο τη μελετη PPMI. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 35) Σιμιτσή Α.Μ, Κορός Χ, Σταμέλου Μ., Παπαδημητρίου Δ., **Μπουγέα Α.**, Παχή Ι.Ι, Παπαγιαννά-κης Ν., Αντωνέλου Ρ. , Αγγελοπούλου Ε.Ι , Λουρέντζος Κ., Στεφανής Λ, Μπονάκης Α. Ευρηματα Πολυσωματογραφικης Μελετης Υπνου Σε Φορεις Της Μεταλλα-Ξης Ρ. A53Τ Στο Γονιδιο Της Α-Συνουκλειϊνης. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 36) Μπουρμπούλη Μ, Ρέντζος Μ, Καραδήμα Γ, **Μπουγέα Α**, Καρτάνου Χ, Ζούβελου Β, Κωνσταντινίδης Β, Κούτσης Γ, Ζαγανάς Ι, Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Η πρωτεΐνη TDP43 ως αναδυομενος βιοδεικτης στην σποραδικη και γενετικη (C9ORF72) μορφη της Πλαγιας Μυατροφικης Σκληρυνσης. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 37) Μπουρμπούλη Μ, Ρέντζος Μ, Καραδήμα Γ, **Μπουγέα Α**, Καρτάνου Χ, Ζούβελου Β, Κωνσταντινίδης Β, Κούτσης Γ, Ζαγανάς Ι, Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Κλασσικοι βιοδεικτες στην σποραδικη και γενετικη (C9ORF72) μορφη της Πλαγιας Μυατροφικης Σκληρυνσης. 30th National Conference of the Hellenic Neurological Society. 16 2019, Chalkidiki, Greece. Προφορική ανακοίνωση.
- 38) A.A. Despoti, V.A. Varela, **A. Bougea**, G. Despoti, K. Kampouris, E. Stanitsa, G. Dellatolas, M. Papadatou-Pastou. Involvement of executive functions in intelligence and creativity: a systematic review.

## Κατάλογος Ξενόγλωσσων Περιλήψεων Ανακοινώσεων σε Διεθνή συνέδρια

- 1) **A. Bougea**, G. Paraskevas, V.C. Constantinides, V. Karagiorga, M. Bourbouli, E. Emmanouilidou, C. Vekrelis, E Kapaki LEVELS OF CSF BIOMARKERS TAU,PHOSPHO-TAU,B42 AND A-SYNUCLEIN IN PATIENTS WITH PARKINSONISM. **Inaugural trainees symposium: 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders**, NMDPD 2014, Nice, France. December 4-7, 2014.
- 2) **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Gkiatas Konstantinos, Constantinides Vasilios , Serafeim Katsavos, Kararizou Evangelia. Epidemiological study of headaches in the Emergency Department of the Neurological Clinic of Eginition Hospital of Athens during 2010-2012. 18th Congress of Balkan Military Medical Committee, 22 – 26 May 2013, Istanbul, Turkey.
- 3) Katsavos S, Gkiatas C, Anagnostouli M, **Bougea A**, Stamboulis E, Kararizou E. Coexistence of neurological and autoimmune disorders: a retrospective epidemiological study. 18th Congress of Balkan Military Medical Committee, 22 – 26 May 2013, Istanbul, Turkey.
- 4) Constantinides Vasilios, Anagnostou Evangelos, Gkiatas Konstantinos, **Bougea Anastasia**, Paraskevas Giorgios, Stamboulis Eleftherios, Evangelia Kararizou, Clinical differences between patients with migraine and tension-type headache. Data from 63 patients of the Headache Clinic of Eginition Hospital. 18th Congress of Balkan Military Medical Committee, 22 – 26 May 2013, Istanbul, Turkey.
- 5) **Bougea Anastasia**, Paraskevas Georgios, Kapaki Elisabeth. A rare presentation of an alpha-synuclein Ala53Thr positive sibling of new Greek family with severe cortical atrophy and elevated total-tau protein. 23<sup>rd</sup> Alzheimer Europe Conference Living well in a dementia- friendly society. Malta 10-12 October 2013.Αναρτημένη ανακοίνωση

- 6) Christidi Foteini, Kararizou Evangelia, Gkiatas Konstantinos, **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Gkiata Annika, Zalonis Ioannis  
EXECUTIVE FUNCTIONS, PSYCHOMOTOR RATE AND GENERAL  
INTELLECTUAL ABILITY IN HEALTHY ADULTS. 19th Congress of Balkan  
Military Medical Committee Plovdiv, Bulgaria, 7 -10 May 2014 Αναρτημένη  
ανακοίνωση
- 7) **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Gika Lia, Christidi Foteini, Giatas  
Konstantinos, Thomaidis Thomas, Stamboulis Elefterios, Kararizou Evangelia.  
CLINICAL PROFILE OF A NEW HEADACHE FORM ATTRIBUTED TO  
AIRPLANE TRAVEL: A 8- CASE SERIES FROM GREECE. 19th Congress  
of Balkan Military Medical Committee Plovdiv, Bulgaria, 7 -10 May 2014  
Αναρτημένη ανακοίνωση
- 8) **Bougea A.** Constantinidis V, Anagnostou E, Gika L, Xirou S, Markou I, Giatas  
K, Kararizou E. A rare coexistence of sexual cough and exertional headache in  
military personnel. 20th Congress of Balkan Military Medical Committee 8-11  
June 2015. Porto Palace Hotel, Thessaloniki, Greece. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 9) DOES HIPPOCAMPAL VOLUMETRY IMPACT ON DIAGNOSTIC  
CONFIDENCE IN ALZHEIMER’S DISEASE? AN EADC STUDY Paolo  
Bosco, Alberto Redolfi, Martina Bocchetta, Clarissa Ferrari, Samantha  
Galluzzi, Mark Austin, Louis Collins, Andrea Chincarini, Alexis Roche,  
Francesco Sensi, Robin Wolz, Montserrat Alegret, Mircea Balasa, Christine  
Bastin, **Anastasia Bougea**, Derya Durusu Emek-Savaş, Sebastiaan  
Engelborghs, Timo Grimmer, Ntovas Konstantinos, Milica G. Kramberger,  
Brian Lawlor, Gorana Mandic Stojmenovic, Patrizia Mecocci, Jose Luis  
Molinuevo, Ricardo Morais, Ellis Niemantsverdriet, Flavio Nobili, Sarah  
O’Dwyer, George P. Paraskevas, Luca Pelini, Agnese Picco, Eric Salmon, Isabel  
Santana, Oscar Sotolongo-Grau, Elka Stefanova, Katarina Surlan Popovic,  
Magda Tsolaki, Görsev G. Yener, Giovanni B. Frisoni. 8th Clinical Trials on

Alzheimer's Disease (CTAD) 2015, November 5-7, Barcelona, Spain.  
Προφορική ανακοίνωση

- 10) **Bougea A**, Giatas K, Gerakoulis E, Papadimas G, Papadopoulos K, Anagnostou E, Kararizou E. Nonsystemic and systemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 72 cases. 21th Congress of Balkan Military Medical Committee. Bucharest, Romania 31th May-3<sup>rd</sup> June 2016. Αναρτημένη ανακοίνωση **AWARDED FOR THE BEST POSTER**
- 11) **Bougea A**, Giatas K, Spantideas N, Paraskevas GP, Kapaki E, Evdokimidis I, Kararizou E. Comorbidities of headache disorders and suicide ideation in immigrants: implications from greek large cohort study. 22th Congress of Balkan Military Medical Committee. 2017 Αναρτημένη ανακοίνωση
- 12) **Bougea A**, Giatas K, Voskou P, Katsika PZ, Spantideas N, Anagnostou E, Evdokimidis I, Kararizou E. Headache disorders may be a harbinger of hypothyroidism: a longitudinal study of 10988 patients. 22th Congress of Balkan Military Medical Committee. 2017 Αναρτημένη ανακοίνωση
- 13) **Anastasia Bougea**, Georgios Paraskevas, Christos Koros, Maria Stamelou, Athina Simitsi, Leonidas Stefanis, Elisabeth Kapaki. Cerebrospinal fluid markers of in the sporadic and genetic (A53T) form of Parkinson's disease. "20 years of alpha-synuclein in Parkinson's Disease and related synucleinopathies: from the bedside to the bench and back to the patient" September 7-10, Vravrona, Greece. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 14) **Bougea Anastasia**, Giatas Konstantinos, Spanou Ioanna, Anagnostou Evangelos, Kararizou Evangelia. Combination of nutraceuticals and relaxation in the migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. 23th Congress of Balkan Military Medical Committee. 11-14 May 2018, Antalya, Turkey. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 15) **Bougea Anastasia**, Spanou Ioanna, Anagnostou Evangelos, Kararizou Evangelia. An Age-Related Morphometric Profile of Skeletal Muscle in

Healthy Untrained women. 24th Congress of Balkan Military Medical Committee. 30 April - 3 May 2019, Tirana, Albania. Αναρτημένη ανακοίνωση

- 16) Spanou Ioanna, Liakakis Georgios, Rizonaki Konstantina, **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Kararizou Evangelia. A case report of migraine and recurrent autoimmune pancreatitis: a newly described comorbidity? 24th Congress of Balkan Military Medical Committee. 30 April - 3 May 2019, Tirana, Albania. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 17) Xirou Sophia, Kouparis Andreas, Anagnostou Evangelos, Spanou Ioanna, **Bougea Anastasia**, Kararizou Evangelia. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy (RPON): Not always ophthalmoplegic migraine. 24th Congress of BMMC , 30 April - 3 May 2019, Tirana , Albania. Αναρτημένη ανακοίνωση
- 18) **Bougea Anastasia**, Miniadis Minas, Spanou Ioanna, Kararizos Grigoris, Anagnostou Evangelos, Kararizou Evangelia. Morphometric study of human gliomas and its correlation with grades. 24th Congress of Balkan Military Medical Committee. 30 April - 3 May 2019, Tirana, Albania. Αναρτημένη ανακοίνωση

## V. ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Σύμβουλος συντακτικής επιτροπής επιστημονικών περιοδικών (Reviewer) σε 28 περιοδικά εντός MEDLINE

Συντάκτρια πολυσυγγραφικών βιβλίων

1. **Bougea A.** Neurobiology of Stress Reproduction: New Prospect for Infertility Treatment. LAP Lambert Academic Publishing (June 27 2014)
2. **Anastasia Bougea**, Nikolaos Spantideas, Evangelos Anagnostou, Efthalia Massou, George P Paraskevas, Elisabeth Kapaki, Leonidas Stefanis, Evangelia Kararizou. Changing of headaches profiles in the era of economic crisis: lessons from greek reality. LAP Lambert Academic Publishing.

## **VI. ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ**

Συμμετέχει ως κλινική ερευνήτρια στα ακόλουθα διεθνή πολυκεντρικά κλινικά πρωτόκολλα:

- 9/2014-10/2015: «Βιολογικοί δείκτες για τη νόσο του Alzheimer και τη νόσο του Parkinson (BIOMARKAPD)» και Κωδικό Αριθμό 70/3/12046
- 2014-2017: «Γενετικές αναλύσεις νέας γενιάς σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές και άλλες παθήσεις» (Κωδικός 4106) Συλλογή δειγματος αιματος για εξαγωγή DNA και αλληλούχηση όλου του εξώματος (Whole Exome Sequencing –WES).  
Επιστημονικός Υπεύθυνος του προγράμματος: Ζαγανάς Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης.
- 2016- 2018: «A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of Masitinib in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease.» Sponsor:AB SCIENCE
- 2016- 5/2019: «A multi-center, double-blind, parallel-group, randomised controlled study to investigate efficacy and safety of orally administered BI 425809 during a 12-week treatment period compared to placebo in patients with cognitive impairment due to Alzheimer’s disease.» Sponsor: Boehringer Ingelheim
- 2019- ongoing Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GZ/SAR402671 in Patients With Early-stage Parkinson's Disease Carrying a GBA Mutation or Other Pre-specified Variant. Sponsor: Sanofi

## **VII.ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

2011-2012 Διδασκαλία μαθημάτων Ανατομίας, και Ψυχολογίας σε σπουδαστές φυσικοθεραπείας στο ΙΕΚ ΚΟΡΕΛΚΟ

## VIII. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

- Οκτώβριος 2017-Ιούλιος 2019: θέση Ιατρού Ερευνητή Μερικής Απασχόλησης στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ), στο πλαίσιο του προγράμματος με τίτλο «Neuron-restricted miR profiles in the plasma of genetic and sporadic PD patients», που χρηματοδοτείται από το M. J. Fox Foundation με επιστημονικό υπεύθυνο τον ερευνητή κ. Επαμεινώνδα Δοξάκη
- Οκτώβριος 2017-: Άμισθος κλινικός συνεργάτης Ειδικών Ιατρείων Νοσου Παρκινσον Αιγινήτειου Νοσοκομείου ΕΚΠΑ
- 2019- ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ ΕΛΙΔΕΚ «Υποστήριξη ερευνητών με έμφαση στους νέους ερευνητές» διάρκειας 15 μηνών με τίτλο « Νέοι βιοδείκτες στη νόσο Παρκινσον»

## IX. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

### ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

#### A. ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΤΟΥ SCI

52 Ήδη Δημοσιευθείσες, Συνολικός Συντελεστής Απήχησης: 107, 544. h-index: GoogleScholar: 5 Scopus: 9

- 1) **Bougea A.**, Darviri C, Alexopoulos E. C. A Systematic Review of Randomized Controlled Interventions for Parents' Distress in Pediatric Leukemia, *ISRN Oncology* Volume 2011 (2011), Article ID 959247, 6 pages doi:10.5402/2011/95924
- 2) **Bougea AM,** Spantideas N, Alexopoulos EC, Thomaidis T, Chrousos GP, Darviri C. Effect of the emotional freedom technique on perceived stress, quality of life, and cortisol salivary levels in tension-type headache sufferers: a randomized controlled trial. *Explore (NY)*. 2013 ;9(2):91-9.



- 3) **Bougea A**, Anagnostou E, Stamboulis E, Kararizou E. Amyotrophic lateral sclerosis developing during adalimumab therapy for psoriatic arthritis. *Rev Neurol (Paris)*. 2014 ;170(3):228-9
- 4) **Bougea A**, Stathis Gerakoulis, Evangelos Anagnostou, George Paraskevas, Elisabeth Kapaki, Evangelia Kararizou. Donepezil-Induced Myoclonus in a Patient With Alzheimer Disease. *Ann Pharmacother*. 2014; 48 (12):1659-61.
- 5) Koutsis G, Panas M, Paraskevas GP, **Bougea AM**, Kladi A, Karadima G, Kapaki E. From Mild Ataxia to Huntington Disease Phenocopy: The Multiple Faces of Spinocerebellar Ataxia 17. *Case Reports in Neurological Medicine*. Volume 2014, Article ID 643289, 4 pages
- 6) Paraskevas GP, **Bougea A**, Synetou M, Vassilopoulou S, Anagnostou E, Voumvourakis K, Iliopoulos A, Spengos K. CADASIL and autoimmunity: coexistence in a family with the R169C mutation at exon 4 of the NOTCH3 gene. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):302-7. doi: 10.1159/000369000
- 7) **Bougea A**, Manolis K. Kleisarchakis, Venetsiana Gioka, Sophia. A. Belegri [Relationship of occupational stress parameters with burn-out and perceived stress]. *Psychiatriki*. 2015 Apr-Jun;26(2):106-15. Greek, Modern
- 8) **Bougea A**, Kapaki E, Paraskevas G, Kilidireas K, Andreadou E. Multiple sclerosis and Parkinson's disease: the two faces of neurodegeneration. Report of the first Greek case and review of the literature. *Neurol Sci*. 2015 Dec;36(12):2281-5. doi: 10.1007/s10072-015-2308-9. Epub 2015 Jul 2.
- 9) **BougeaA**, Anagnostou E, Spandideas N, Triantafyllou N, Kararizou E. An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Oct-Dec;13(4):627-35. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3308. Epub 2015 Aug 21. Review. English, Portuguese. pii: S1679-45082015005053308.

- 10) **Bougea A**, Anagnostou E, Giatas K, Paraskevas GP, Triantafyllou N, Kararizou E. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:910352. doi: 10.1155/2015/910352. Epub 2015 Nov 25. Review.
- 11) Spantideas N, Drosou E, **Bougea A**, Assimakopoulos D. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2015 Dec 21;15:7. doi: 10.1186/s12901-015-0020-2. eCollection 2015.
- 12) Ilias I, Karagiorga V, Paraskevas G, **Bougea A**, Bourbouli M, Pappa A, Nikopoulou S, Kapaki E. Thyroid Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of Subjects with and without Thyroid Disease: Implications for Hashimoto's Encephalopathy. *J Thyroid Res*. 2015;2015:819072. doi: 10.1155/2015/819072.
- 13) Constantinides V, Anagnostou E, **Bougea A**, Paraskevas G, Kapaki E, Evdokimidis I, Kararizou E. Migraine and tension-type headache triggers in a Greek population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Aug;73(8):665-9. doi: 10.1590/0004-282X20150093.
- 14) **Bougea A**, Voskou P, Kilidireas K, Andreadou E. Capecitabine- induced Multifocal leukoencephalopathy: Do we have always to switch off the chemotherapy ? *Case Rep Oncol Med*. 2016;2016:2408269. doi: 10.1155/2016/2408269. Epub 2016 Feb 7. PMID: 26966603
- 15) Artemiadis AK, Lambrinouadaki E, Voskou P, Tsigoulis G, Safouris, **Bougea A**, Giannopoulos S, Gatzonis S, Triantafyllou N. Preliminary evidence for gender effects of levetiracetam monotherapy duration on bone health of patients with epilepsy *Epilepsy Behav*. 2016 Feb;55:84-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.025. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26773675

- 16) **Bougea A**, Spantideas N, Lyras V, Avramidis T, Thomaidis T Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Funct Neurol*. 2016 Jan-Mar;31(1):33-7.PMID: 27027892
- 17) **Bougea A**, Spantideas N, Anagnostou E, Massou E, Xirou S, Thomaidis T, Evdokimidis I, Kararizou E. Understanding of headache patterns modification in an emergency department during the economic crisis of Greece. *Neurol Sci*. 2016 Aug; 37(8):1233-9. doi: 10.1007/s10072-016-2572-3.
- 18) **Bougea A**, Constantinides V, Anagnostou E, Kararizou E. An uncommon coexistence of primary sexual, cough and exercise headaches: the first three cases from Greece. *Hippokratia* 2015, 19(4):369-371
- 19) Spantideas N, Drosou E, **Bougea A**, Assimakopoulos D. Gastroesophageal reflux disease symptoms in the Greek general population: prevalence and risk factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jun 21;9:143-9. doi: 10.2147/CEG.S103485.
- 20) Spantideas N, Drosou E, **Bougea A**, Assimakopoulos D Inhaled Corticosteroids and Voice Problems. What's new? *J Voice*. 2017 May;31(3):384.e1-384.e7. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.09.002. Epub 2016 Oct 11. Review. PMID: 27742496
- 21) **Bougea A**, Kleisarchakis MC, Spantideas N, Voskou P, Job stress and burnout in the care staff of Leros PIKPA Asylum 25 years after the first Deinstitutionalisation and Rehabilitation Greek Project. *BJPsych Bulletin*, 1-6, doi: 10.1192/pb.bp.115.052258
- 22) INVITED **Bougea A**, Papadimas G, Papadopoulos C, Paraskevas GP, Kalfakis N, Manta P, Kararizou E. An Age-Related Morphometric Profile of Skeletal Muscle in Healthy Untrained Women. *J Clin Med*. 2016 Nov 7;5(11). pii: E97. PMID: 27827979

- 23) Paraskevas GP, Kaselimis D, Kourtidou E, Constantinides V, **Bougea A**, Potagas C, Evdokimidis I, Kapaki E. Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Diagnostic Tool of the Underlying Pathology of Primary Progressive Aphasia. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(4):1453-1461. doi: 10.3233/JAD-160494. PMID: 27858708
- 24) **Anastasia Bougea**, Christos Koros, Maria Stamelou, Athina-Maria Simitsi, Nikolaos Papagiannakis, Roubina Antonellou, Dimitra Papadimitriou, Marianthi Breza, Konstantinos Tasios, Stella Fragkiadaki, Xenia Gericola Trapali, Mara Bourbouli, Georgios Koutsis, Sokratis G. Papageorgiou, Elisabeth Kapaki, George P. Paraskevas, Leonidas Stefanis. Frontotemporal dementia as the presenting phenotype of p.A53T mutation carriers in the alpha-synuclein gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Feb;35:82-87. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.12.002. Epub 2016 Dec 6. PMID: 28012952
- 25) **Anastasia Bougea**, Vasiliki Zouvelou, George Velonakis, Michail Rentzos. Serial MRI images of an unusual presentation of anti- GAD encephalitis: a new pattern? *J Neuroradiol.* 2017 Mar;44(2):167-169. doi: 10.1016/j.neurad.2016.12.008. Epub 2017 Feb 3.
- 26) ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ Bosco P, Redolfi A, Bocchetta M, Ferrari C, Mega A, Galluzzi S, Austin M, Chincarini A, Collins DL, Duchesne S, Maréchal B, Roche A, Sensi F, Wolz R, Alegret M, Assal F, Balasa M, Bastin C, **Bougea A**, Emek-Savaş DD, Engelborghs S, Grimmer T, Grosu G, Kramberger MG, Lawlor B, Mandic Stojmenovic G, Marinescu M, Mecocci P, Molinuevo JL, Morais R, Niemantsverdriet E, Nobili F, Ntovas K, O'Dwyer S, Paraskevas GP, Pelini L, Picco A, Salmon E, Santana I, Sotolongo-Grau O, Spuru L, Stefanova E, Popovic KS, Tsolaki M, Yener GG, Zekry D, Frisoni GB. The impact of automated hippocampal volumetry on diagnostic confidence in patients with suspected Alzheimer's disease: An EADC study. *Alzheimers Dement.* 2017 Mar 2. pii: S1552-5260(17)30045-6. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.019.
- 27) Avramidis T, **Bougea A**, Hadjigeorgiou G, Thomaidis T, Papadimitriou A. Blink reflex habituation in migraine and chronic tension-type headache. *Neurol*

Sci. 2017 Jun;38(6):993-998. doi: 10.1007/s10072-017-2885-x. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275873

- 28) **Bougea A**, George Velonakis, Nikolaos Spantideas, Evangelos Anagnostou, George Paraskevas, Elisabeth Kapaki, Evangelia Kararizou. The first Greek case of heterozygous cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: An atypical clinico-radiological presentation. *Neuroradiol J.* 2017 Jan 1:1971400917700168. doi: 10.1177/1971400917700168. [Epub ahead of print] PMID: 28402226
- 29) INVITED **Bougea A**, Nikolaos Spantideas. Vasculitis in the Central Nervous System. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:173-185. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_9.
- 30) George P Paraskevas, Christos Yapijakis, **Anastasia Bougea**, Vasilios Constantinides, Mara Bourbouli, Eleftherios Stamboulis and Elisabeth Kapaki. Novel PANK2 mutation in the first Greek compound heterozygote patient with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration. *SAGE Open Medical case reports* 2017 Jul 16;5:2050313X17720101. doi: 10.1177/2050313X17720101. eCollection 2017.
- 31) **Anastasia Bougea**, Thomas Zambelis, Panagiota Voskou, Paraskevi Zacharoula Katsika, Chara Tzavara, Panagiotis Kokotis, and Nikolaos Karandreas. Reliability and Validation of the Greek Version of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *Hand (N Y).* 2017 Aug 1:1558944717725379. doi: 10.1177/1558944717725379.
- 32) Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Arampatzi X, **Bougea A**, Labropoulos I, Scarmeas N. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One.*2017;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048. eCollection 2017

- 33) Bourbouli M, Rentzos M, **Bougea A**, Zouvelou V, Constantinides V.C., Zaganas I, Evdokimidis I, Kapaki E, Paraskevas G.P. Cerebrospinal Fluid TAR DNA-Binding Protein 43 Combined with Tau Proteins as a Candidate Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Spectrum Disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017;44:144-152 (DOI:10.1159/000478979)
- 34) **Bougea A**, Spantideas N, Chrousos G. Stress-management for headaches in children and adolescents: A review and practical recommendations for health promotion programs and well being. *J. Child Health Care* [Epub ahead of print]
- 35) Constantinides VC, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Petropoulou O, **Bougea A**, Vekrellis K, Evdokimidis I, Stamboulis E, Kapaki E. CSF biomarkers  $\beta$ -amyloid, tau proteins and  $\alpha$ -synuclein in the differential diagnosis of Parkinson-plus syndromes. *J Neurol Sci*.2017 Nov 15;382:91-95. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.039.
- 36) Papadimas GK, Paraskevas GP, Zambelis T, Karagiaouris C, Bourbouli M, **Bougea A**, Walter MC, Schumacher NU, Krause S, Kapaki E. The multifaceted clinical presentation of VCP-proteinopathy in a Greek family. *Acta Myologica* 2017 Dec 1;36(4):203-206. eCollection 2017 Dec.
- 37) **Bougea A**, Kapaki E, Constantinides V, Yapijakis C, Paraskevas GP. An unusual phenocopy of the HANAC syndrome without genetic involvement of COL4A1/COL4A2. *Acta Neurologica Belgica Acta Neurol Belg*. 2018 Mar;118(1):135-136. doi: 10.1007/s13760-018-0890-3. Epub 2018 Feb 8.
- 38) George P. Paraskevas, Vasilios C. Constantinides, Christos Yapijakis, Evangelia Kararizou Elisabeth N. Kapaki, **Anastasia Bougea**. Recognition of CADASIL in two oligosymptomatic sisters with low CADASIL scale scores and a venous dysplasia. Report of a novel Greek family. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018 Apr 26. pii: S1052-3057(18)30178-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.002.

- 39) **Anastasia Bougea**, Leonidas Stefanis, George P Paraskevas, Neuropsychiatric symptoms and  $\alpha$ -Synuclein profile of patients with Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2018 Oct;265(10):2295-2301. doi: 10.1007/s00415-018-8992-7.
- 40) Spantideas N, **Bougea A**, Drosou E, Assimakopoulos D. The Role of Allergy in Phonation. *J Voice*. 2018 Aug 22. pii: S0892-1997(17)30524-6. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.02.016.
- 41) Panagiota Voskou , **Anastasia Bougea**, Marina Economou , Athanasios Douzenis , Maria Tzinieri-Coccosis. Quality of Life, Psychopathologic Symptoms and Ways of Coping in Greek Nursing Staff. *Enferm Clin*. 2018 Nov 24. pii: S1130-8621(18)30257-2. doi: 10.1016/j.enfcli.2018.10.006.
- 42) **Bougea A**, Stefanis L, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Vekrelis K, Kapaki E. Plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019 Feb 4. doi: 10.1007/s10072-019-03738-1.
- 43) **Anastasia Bougea**, Maria I. Maraki, Mary Yannakoulia, Maria Stamelou, Georgia Xiromerisiou, Mary H. Kosmidis, Efthimios Dardiotis, Georgios M. Hadjigeorgiou, Paraskevi Sakka, Costas A. Anastasiou, Leonidas Stefanis, Nikolaos Scarmeas. Higher probability of prodromal Parkinson's disease is related to lower performance in all cognitive domains. *Neurology* 2019 Apr 3. pii: 10.1212/WNL.0000000000007453. doi: 10.1212/WNL.0000000000007453.
- 44) Ioanna Spanou, **Anastasia Bougea**, George Liakakis, Aikaterini Rizonaki, Evangelos Anagnostou, Leonidas Duntas, Evangelia Kararizou. Relationship of migraine and tension type headache with Hypothyroidism: A literature review. *Headache*. 2019 Jul 16. doi: 10.1111/head.13600.
- 45) **Bougea A** , Spantideas N, Galanis P, Gkekas G, Thomaides T. Optimal management of HIVAssociated Neurocognitive Disorders: myth or reality?

Ther Adv Infect Dis. 2019 Apr 4;6:2049936119838228. doi: 10.1177/2049936119838228. eCollection 2019 Jan-Dec. Review.

- 46) George Paraskevas, **Anastasia Bougea**, Vasilios C. Constantinides, Mara Bourbouli, Olga Petropoulou, Elisabeth Kapaki. In vivo prevalence of Alzheimer's disease biochemistry in Dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019 Jul 16:1-8. doi: 10.1159/000500567.
- 47) Nikolaos Spantideas, Eirini Drosou, **Anastasia Bougea**, Reem AlAbdulwahed. Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. A Systematic Review. *J Voice*. 2019 May 31. pii: S0892-1997(19)30102-X. doi: 10.1016/j.jvoice.2019.05.005. [Epub ahead of print] Review.
- 48) **Bougea Anastasia**, Spantideas Nikolaos, Katoulis Alexandros, Stefanis Leonidas. Levodopa-induced skin disorders in patients with Parkinson disease: a systematic literature review approach. *Acta Neurologica Belgica (Vienna)* 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s13760-019-01195-3
- 49) **Bougea A**, Koros C, Stefanis L. Salivary alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Aug 10. doi: 10.1007/s00702-019-02062-4
- 50) INVITED **Anastasia Bougea**. Do heterozygous HTRA1 mutations carriers form a distinct clinical entity? *CNS Neurosci Ther*. 2018 Aug 6. doi: 10.1111/cns.13047.
- 51) INVITED **Anastasia Bougea**. Is TNF Inhibitor Exposure a Risk Factor for Amyotrophic Lateral Sclerosis? *Fundam Clin Pharmacol*. 2019 Oct 16. doi: 10.1111/fcp.12513
- 52) Stylianos Ravanidis, **Anastasia Bougea**, Nikolas Papagiannakis, Matina Maniati, Christos Koros, Athina-Maria Simitsi, Maria Bozi, Ioanna Pachi, Maria Stamelou, George P. Paraskevas, Elissavet Kapaki, Marina Moraitou, Helen Mihelakaki, Leonidas Stefanis, Epaminondas Doxakis. Circulating brain-



enriched miRNAs for detection and discrimination of idiopathic and genetic PD.  
Mov Dis

#### X. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΕΚΤΟΣ SCI

1. Evangelia Kararizou, **Bougea A**, Dimitra Giotopoulou, Evangelos Anagnostou, Annika Gkiata, Konstantinos Gkiatas, Elefterios Stamboulis. An Update on the Less-known Group of Other Primary Headaches – A Review European Neurological Review, 2014;9(1):71–7
2. Evangelia Kararizou, **Bougea A**, Evangelos Anagnostou, Konstandinos Giatas, Nicolaos Triantafyllou (2014) Always Keep in Mind the Neurological Complications of Connective Tissue Diseases-Review. Rheumatology (Sunnyvale) 4: 140. doi:10.4172/2161-1149.1000140
3. Paraskevas GP, Constantinides V, **Bougea A**, Karagiorga VE, Bourbouli M, Emmanouilidou E, Vekrelis K, Kapaki E. Cerebrospinal fluid alpha- Synuclein levels in patients with Parkinson disease, multiple system atrophy and healthy controls. Hell J Nucl Med, 2015;18 (Suppl)
4. Paraskevas GP, Constantinides V, **Bougea A**, Gerakoulis E, Yapijakis C, Kararizou E, Kapaki E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy presenting with postpartum psychosis and late-onset stroke. Future Neurol 2016; 11(3): 207-213.
5. **Bougea A**, Spantideas N, Anagnostou E, Massou E, Xirou S, Thomaidis T, Evdokimidis I, Kararizou E. Headache Profile Change in an Emergency Department during the Economic Crisis of Greece. J Neurol Neurosurg 2(2): 117 <http://dx.doi.org/10.19104/jnn.2015.17>.
6. Paraskevas G, **Bougea A**, Kapaki E. Normal pressure hydrocephalus in a Human Immunodeficiency Virus type 2 patient J Clin Case Rep p 2014;4:6 376. doi:10.4172/2165-7920.1000376.

7. Paraskevas GP, Constantinides VC , **Bougea A**, Paraskevas P, Tsivgoulis G, Kapaki E. (2018) Characteristics of patients with amyloid-beta-related Cerebral Amyloid Angiopathy presenting in a dementia clinic. *Int J Alzhei Parkin Dis* 1(1): 1-7.
8. P. Voskou, **A. Bougea**. Aura and important prodrome symptoms of migraine: A research in Greek population. *EMJ Neurol*. 2018;6[1]:59-60.

#### **XI. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ**

**ΣΥΝΕΔΡΙΑ** Συνολικός Αριθμός 28 (Αναφέρονται μόνον όσες ανευρίσκονται στο ISI Web of Science)

- 1) **Bougea A**, Spandideas N, Thomaides T, Stamboulis E, Kararizou E, Kapaki E, Chrousos G, Darviri C. Chronic tension type headache management with the emotional freedom technique. 23rd Meeting of the European Neurological Society. Barcelona, Spain, 8-11 June 2013. *J Neurol*. 2013;260 Suppl 1:S3-280. doi: 10.1007/s00415-013-6924-0.
- 2) **Bougea A**, Anagnostou E, Gkiata A, Economou M, Kararizou E. The financial crisis has an impact in headaches: preliminary experience of the emergency department of greek tertiary clinic EFNS-ENS, Istanbul, Turkey, May 31 - June 3, 2014 *Eur J Neurol*. 2014; 21 Suppl 1:1-789.
- 3) **A.Bougea**, E. Anagnostou, P. Davaki, E. Stamboulis, E. Kararizou. Churg Strauss syndrome neuropathy: Characterization From a Retrospective. Series of 700 biopsies. EFNS-ENS, Istanbul, Turkey, May 31 - June 3, 2014. *Eur J Neurol*. 2014; 21 Suppl 1:1-789.
- 4) **Bougea A**, T. Soldatos, G. Koutsis, S. Vassilopoulou, K. Spengos Steroid-responsive posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with cerebral amyloid angiopathy. XXIII European Stroke Conference 6 –9 May 2014 Nice, France *Cerebrovasc Dis* 2014;37(suppl 1):1–2 (DOI:10.1159/000362854)
- 5) **A. Bougea**, E. Anagnostou, G. Paraskevas, E. Kapaki, V. Constantinidis, I. Eudokimidis, E. Kararizou. Headache and immigration during the economic

- crisis in Greece: an observational study. 17th Congress of the International Headache Society, May 14-17 2015, Valencia, Spain. *Cephalalgia* 2015; 35: 1-296, doi:10.1177/0333102415581304
- 6) S. Xirou, D. Naoumis, E. Anagnostou, **A. Bougea**, E. Kararizou. An unusual presentation of neurosyphilis as a probable migraine. 17th Congress of the International Headache Society, May 14-17 2015, Valencia, Spain. *Cephalalgia* 2015; 35: 1-296, doi:10.1177/0333102415581304
  - 7) **A. Bougea**, N. Spantideas, V. Lyras, T. Avramidis, T. Thomaidis Melatonin 4mg as preventive therapy for primary headaches. First Congress of the European Academy of Neurology, June 20-23, 2015, Berlin, Germany. *Eur J Neurol.* 2015; 22 Suppl 1:1-905. doi: 10.1111/ene.12804
  - 8) Gerakoulis S, **Bougea A**, Anagnostou E, Voskou P, Vassilopoulou S, Spengos K, Evdokimidis I, Kararizou E. Always seeing the invisible: aortic dissection in the emergency setting. XXIV European Stroke Conference 13-15 May 2015, Vienna, Austria. *Cerebrovasc Dis* 2015;39(suppl 2):1–2 (DOI:10.1159/000431011)
  - 9) **A. Bougea**, C. Yapijakis, G. Paraskevas, E. Stamboulis, E. Kapaki. Novel PANK2 mutation in the first Greek case with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration presenting with adult-onset progressive focal dystonia. First Congress of the European Academy of Neurology, June 20-23, 2015, Berlin, Germany. *Eur J Neurol.* 2015; 22 Suppl 1:1-905. doi: 10.1111/ene.12804.
  - 10) N. Spantideas, **A. Bougea**, S. Charmousi-Peigioglou, T. Thomaidis. Headaches during recessionary period. First Congress of the European Academy of Neurology, June 20-23, 2015, Berlin, Germany. *Eur J Neurol.* 2015; 22 Suppl 1:1-905. doi: 10.1111/ene.12804.
  - 11) **A. Bougea**, N. Spantideas, M. Karavis, M. Fili, E. Anagnostou, L. Gkika, T. Thomaidis, E. Kararizou, I. Evdokimidis. The effectiveness of acupuncture in cluster headache: the first randomised patient/assessor blinded, controlled sham study. 2nd Congress of EAN. Copenhagen, Denmark, May 28-31. *Eur J Neurol.* 2016; 23 Suppl 2: 1-951.
  - 12) IMPACT OF BIOMARKERS ON DIAGNOSTIC CONFIDENCE IN CLINICAL ASSESSMENT OF PATIENTS WITH SUSPECTED ALZHEIMER'S DISEASE AND HIGH DIAGNOSTIC UNCERTAINTY: AN EADC STUDY. Paolo Bosco, Alberto Redolfi, Martina Bocchetta, Clarissa

Ferrari, Anna Mega, Samantha Galluzzi, Frederic Assal, Mircea Balasa, Christine Bastin, **Anastasia Bougea**, Derya Durusu Emek-Savas, Sebastiaan Engelborghs, Panteleimon Giannakopoulos, Gabriel Gold, Timo Grimmer, Galina Grosu, Milica G. Kramberger, Brian Lawlor, Gorana Mandic Stojmenovic, Mihaela Marinescu, Patrizia Mecocci, Jose Luis Molinuevo, Ricardo Morais, Ellis Niemantsverdriet, Flavio Nobili, Konstantinos Ntovas, Sarah O'Dwyer, George Paraskevas, Luca Pelini, Agnese Picco, Eric Salmon, Isabel Santana, Oscar Sotolongo-Grau, Luiza Spiru, Elka Stefanova, Katarina Surlan Popovic, Magda Tsolaki, Georsev Yener, Dina Zekry, Giovanni B. Frisoni. *Alzheimers & Dementia: The Journal of Alzheimer's Association* 2016, 12, 7 Suppl, P904-P905.

- 13) **A. Bougea**, N. Spantideas, E. Anagnostou, G. Papadimas, P. Voskou, K. Giatas, I. Evdokimidis, E. Kararizou. Nonsystemic and systemic vasculitic neuropathy: experience of 25 years in tertiary neurologic clinic. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, June 24–27, 2017, Amsterdam. *Eur J Neurol.* 2017; 24 Suppl:1– 801.
- 14) **A. Bougea**, N. Spantideas, E. Anagnostou, P. Voskou, P. Z. Katsika, I. Evdokimidis, E. Kararizou. Efficacy of levothyroxine in migraine patients with subclinical hypothyroidism. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, June 24–27, 2017, Amsterdam. *Eur J Neurol.* 2017; 24 Suppl:1– 801.
- 15) **A. Bougea**, N. Spantideas, I. Evdokimidis, E. Kararizou. Association of migraines with suicidal ideation among immigrants: experience of the emergency department of greek tertiary clinic. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, June 24–27, 2017, Amsterdam. *Eur J Neurol.* 2017; 24 Suppl:1– 801.
- 16) **Anastasia Bougea**, Christos Koros, Maria Stamelou, Athina Simitsi, Nikolaos Papagiannakis, Dimitra Papadimitriou, Roubina Antonelou, Konstantinos Tasios, Stella Fragkiadaki, Xenia Geronicola Trapali, Andreas Prentakis, Mara Bourbouli, Georgios Koutsis, Sokratis G. Papageorgiou, Elisabeth Kapaki, Georgios Paraskevas, Leonidas Stefanis. Cerebrospinal fluid biomarkers in a cohort of p.A53T SNCA mutation carriers: Correlation with clinical phenotype. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, June 24–27, 2017, Amsterdam. *Eur J Neurol.* 2017; 24 Supplement:1– 801.

- 17) **A. Bougea**, P.Z. Katsika, F. Boufidou, I. Vamvakaris, E. Anagnostou, P. Voskou, N. Spantideas, C. Nikolaou, E. Kararizou. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine sufferers. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 18) **A. Bougea**, N. Spantideas, A. Despoti, S. Belegri, M. Kleisarhakis, G. Chrousos. Proposed practical recommendations of stress management for headaches in children and adolescents. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 19) P. Voskou, **A. Bougea**, E. Kararizou. Aura and important prodrome symptoms of migraine: A research in Greek population. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 20) L. Gkika, M. Bourbouli, **A. Bougea**, V. Constantinides, G. Paraskevas, E. Kapaki. Screening Adults with Neurodegenerative Disorders for Niemann-Pick type C Disease: A retrospective study of a large cohort of a Greek tertiary Academic center. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 21) C. Koros, A. Simitsi, M. Stamelou, M. Chondrogianni, I. Tsilipounidaki, M. Bozi, I. Pachi, **A. Bougea**, C. Arvaniti, V. Bonifati, L. Stefanis. A case of Familial Fahr’s disease with normal DaTSCAN imaging and a moderate response to Levodopa. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 22) P. Kokotis<sup>1</sup>, R. Carr, M. Schmelz, **A. Bougea**, T. Zambelis, N. Karandreas. Carpal tunnel syndrome (CTS) symptoms correlate with strength duration time constant (SDTC) 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16–19, 2018, Lisbon. *Eur J Neurol.* 2018; Suppl. 2: 90–276.
- 23) S. Ravanidis, **A. Bougea**, M. Maniati, C. Koros, A. Simitsi, M. Moraitou, E. Mihelakaki, L. Stefanis, E. Doxakis. Circulating neuron-specific microRNAs as

novel biomarkers for the detection and differentiation of idiopathic and familial Parkinson's disease. 5th Congress of the European Academy of Neurology, June , 2019, Oslo. Eur J Neurol.

- 24) **A. Bougea**, N. Spantideas, I. Spanou, P. Voskou, E. Kararizou. Benefit of coenzyme Q10, riboflavin, petasites and relaxation in the migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. 5th Congress of the European Academy of Neurology, June , 2019, Oslo. Eur J Neurol.
- 25) A.M. Simitsi, C. Koros, M. Stamelou, D. Papadimitriou, **A. Bougea**, I. Pachi, N. Papagiannakis, R. Antonelou, E. Angelopoulou, K. Lourentzos, L. Stefanis, A. Bonakis (Athens, Greece) Sleep Aspects on Video-Polysomnography in P.A53T SNCA Mutation Carriers. 2019 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Nice, France, September 21-26, 2019 Movement Disorders Vol. 34: Suppl S2, pp. S1–S937
- 26) C. Koros, A.M. Simitsi, M. Stamelou, D. Papadimitriou, **A. Bougea**, I. Pachi, N. Papagiannakis, A. Prentakis, E. Angelopoulou, R. Antonellou, M. Bozi, X. Gericola Trapali, L. Stefanis (Athens, Greece) 2019 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Nice, France, September 21-26, 2019 Movement Disorders Vol. 34: Suppl S2, pp. S1–S937
- 27) C. Koros, A. Simitsi, M. Stamelou, A. Prentakis, **A. Bougea**, I. Pachi, D. Papadimitriou, I. Beratis, N. Papagiannakis, E. Angelopoulou, S. Papageorgiou, X. Gericola Trapali, L. Stefanis 123I-FP-CIT SPECT imaging in early PD patients versus mid and late onset PD: Longitudinal data from the PPMI study. 2019 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Nice, France, September 21-26, 2019 Movement Disorders Vol. 34: Suppl S2, pp. S1–S937
- 28) **A. Bougea**, M. Maraki, M. Yannakoulia, M. Stamelou, G. Xiromerisiou, M. Kosmidis, E. Dardiotis, G. Hadjigeorgiou, P. Sakka, C. Anastasiou, L. Stefanis, N. Scarmeas (Athens, Greece) Higher probability of prodromal Parkinson's disease is related to lower performance in all cognitive domains. 2019 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Nice,

France, September 21-26, 2019 Movement Disorders Vol. 34: Suppl S2, pp. S1–S937

- 29) Spanou Ioanna, Christidi Foteini, Liakakis Georgios, Rizonaki Konstantina, **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Kararizou Evangelia. The relationship between primary headaches and thyroid disorders: A retrospective study from a Greek Headache Outpatient Clinic.
- 30) Spanou Ioanna, Rizonaki Konstantina, Liakakis Georgios, **Bougea Anastasia**, Xirou Sophia, Mitsikostas Dimos-Dimitrios, Kararizou Evangelia. Typical aura without headache: A case series of 5 patients.

## **XII. ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟΜΟΥΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

1. **Anastasia Bougea** and Nikolaos Spantideas. Vasculitis in the Central Nervous System S. Sattler, T. Kennedy-Lydon (eds.), The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology, Advances in Experimental Medicine and Biology 1003,
2. Μητσικόστας ΔΔ, Βικελής Μ,.... **Μπουγέα Α**, Σπαντιδίας Α, Καραγεωργίου Κ. ΔΙΕΘΝΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ-ICHD-III-beta, 2013 Μετάφραση στα Ελληνικά. Ελληνική Εταιρεία Κεφαλαλγίας.
3. Kapaki E, Sakka P, Paraskevas GP, Lyras , Pappas V, Constantinides V, **Bougea A**, Liakakis G, Efthimiopoulou E, Karpathiou N, Koros C. DIAGNOSTIC CRITERIA OF THE MOST PREVALENT DEMENTIAS. Official Journal of the Hellenic Neurological Society 27 (1):7-29.

## **XIII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. **Bougea Anastasia**, Anagnostou Evangelos, Paraskevas Georgios, Kapaki Elisabeth, Konstantinidis Vassilis, Stamboulis Elefterios, Kalfakis Nikolaos, Kararizou Evangelia Epidemiological study of headaches in the Emergency Department of the Neurological Clinic of the Hospital Eginition during 2010-2012. J.Neurology 22: 1-2013, 24-28

2. Annika Giata, **Anastasia Bougea**, Fotini Cristidi, Evangelia Kararizou  
Childhood headache and the influence of modern socioeconomic crisis. The  
teacher's perspective. *Paediatrici* 76(4):424-429, 2013.
3. Christidi, F, Varvogli, L, Gkiata A, Linkudi A, **Bougea A**, Zalonis I, Kararizou  
E Neuropsychological dysfunctions in children and adolescents with type I  
diabetes mellitus *J.Neurologia* 22: 3-2013, 29-35.
4. Gerakoulis E, **Bougea A**, Anagnostou E, Kararizou E. Spastic paraparesis  
“hides” aortic dissection: the invisible enemy of the emergency department.  
Case report and brief literature review. *J.Neurologia* 24: 4-2015, 54-57.
5. **Bougea A**, Kararizou E. Non-invasive medical devices, dietary supplements  
and other non-pharmacologic behavioral therapies in migraine and tension-type  
headache. *J.Neurologia* 27:4-2018, 27-39