



**Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618**

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

**ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Νόσος Αλτσχάιμερ: Κλινική καταγραφή και Δημιουργία Τράπεζας Βιολογικού Υλικού**

**ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 2: Καταγραφή πασχόντων και δημιουργία τράπεζας βιολογικού υλικού των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson και των πρόδρομων μορφών τους**

**ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΝΙΚΟΣ ΣΚΑΡΜΕΑΣ (ΕΚΠΑ)**

## Νόσος Αλτσχάιμερ: Κλινική καταγραφή και Δημιουργία Τράπεζας Βιολογικού Υλικού

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ/ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. Αφορά την καταγραφή ασθενών από τα Ιατρεία Μνήμης της Α' Νευρολογικής Κλινικής (Υπεύθυνος Καθηγητής Νίκος Σκαρμέας). Όλοι οι συμμετέχοντες/όλες οι συμμετέχουσες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση ενημέρωσης κατά την εγγραφή. Όλοι οι συμμετέχοντες/όλες οι συμμετέχουσες ήταν άτομα ηλικίας 45 ετών και άνω που είτε παραπέμφθηκαν από άλλους ειδικούς είτε αυτοπαραπέμφθηκαν στην εξωτερική κλινική γνωστικών διαταραχών του Αιγινήτειου, ενός τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου. Αυτά τα άτομα μπορεί να είχαν υποκειμενικά παράπονα μνήμης ή θετικό οικογενειακό ιστορικό ή μπορεί να ήταν εντελώς ασυμπτωματικά με την πρόθεση να συμβάλουν στην ιατρική επιστήμη.

B. Αφορά την καταγραφή ασθενών από το Τμήμα Β' Νευροεκφυλιστικών Νόσων της Α' Νευρολογικής Κλινικής (Υπεύθυνος Καθηγητής Σωκράτης Παπαγεωργίου). Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με άνοια, που νοσηλεύονταν στο Τμήμα, και για τους οποίους ετίθετο θέμα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων νευροεκφυλιστικών ανοιών, είτε είχαν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (πχ ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, πρώιμη ηλικία έναρξης).

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

A. Όσον αφορά την ενδεδειγμένη νευροαπεικόνιση, η οποία πραγματοποιείται προ εκτέλεσης της επακόλουθης οσφυνωτιαίας παρακέντησης, όλοι οι συμμετέχοντες/όλες οι συμμετέχουσες χωρίς εμφανείς ιατρικές αντενδείξεις, υποβλήθηκαν σε απεικόνιση ολόκληρου του εγκεφάλου σε έναν σαρωτή μαγνητικού συντονισμού 3T Philips Achieva-Tx (Philips, Best, Ολλανδία) εξοπλισμένο με πηνίο κεφαλής οκτώ καναλιών. Το πρωτόκολλο απεικόνισης περιείχε βασικές ακολουθίες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική και έρευνα, ενώ μια επίσημη γνωμάτευση ήταν διαθέσιμη από έμπειρο νευρορακτινολόγο.

Σε αυτόν τον πληθυσμό, διενεργήθηκε πλήρης νευρολογικός και νευροψυχολογικός έλεγχος. Η κλινική διάγνωση τέθηκε από εξειδικευμένο νευρολόγο μετά από εκτεταμένη τυποποιημένη νευροψυχολογική αξιολόγηση. Μόνο όσοι κρίθηκαν γνωστικά φυσιολογικοί (Cognitive Normal/CN) ή είχαν Ήπια Νοητική Έκπτωση (HNE), βάσει των καθιερωμένων διαγνωστικών κριτηρίων, συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω καταγραφή. Η διάγνωση της HNE [1,2] εξ ορισμού αποδίδεται όταν το εκτιμώμενο άτομο έχει τυπική απόκλιση (Standard Deviation/SD) κάτω του 1,5 σε τουλάχιστον έναν γνωστικό τομέα, απουσία άνοιας ή αλλαγής στην καθημερινή του λειτουργικότητα. Για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης, η κλινική διάγνωση καθορίστηκε ανεξάρτητα και τυφλά σε σχέση με την αναφορά βιοδεικτών νευροεκφύλισης ENY για κάθε συμμετέχοντα/ για κάθε συμμετέχουσα. Έμπειρος νευρολόγος στον τομέα των γνωστικών διαταραχών αξιολόγησε όλες τις πληροφορίες που ελήφθησαν από το άτομο, καθώς και οποιοδήποτε αξιόπιστο παρεχόμενο ιστορικό, σε συνδυασμό με τις αντικειμενικές βαθμολογίες από την ολοκληρωμένη σειρά νευροψυχολογικών εξετάσεων.

Η συνολική γνωστική αξιολόγηση έγινε με τη χρήση της Σύντομης Εξέτασης Νοητικής Κατάστασης (MMSE)[3] και της αναθεωρημένης έκδοσης Γνωστικής Εξέτασης Addenbrooke (ACEr)[4], το δε προνοσηρό επίπεδο εκτιμήθηκε με βάση το λεξιλόγιο. Οι επιμέρους γνωστικοί τομείς: μνήμη, λόγος, προσοχή-ταχύτητα επεξεργασίας, επιτελικές λειτουργίες και οπτικοχωρική ικανότητα, αξιολογήθηκαν, μέσω κατάλληλων δοκιμασιών από εξειδικευμένους νευροψυχολόγους. Για: (α) προσοχή (Trail Making Test A και Digit Span Forwards), (β) επιτελικές λειτουργίες (Trail Making Test B, Stroop Test και Digit Span Backwards), (γ) οπτικο-χωρική αντίληψη (Test/αντιγραφή Σύνθετων Σχημάτων του Ιατρικού Κολλεγίου της Τζόρτζια και το οπτικο-χωρικό στοιχείο του ACE-r), (δ) μνήμη (λεκτική μνήμη: το Greek Verbal Learning Test και η ανάκληση ιστοριών, τόσο άμεση όσο και καθυστερημένη· μη λεκτική μνήμη: το Medical College of Georgia Complex Figure Test, τόσο άμεση όσο και καθυστερημένη) και (ε) γλώσσα (το σημασιολογικό και φωνολογικό στοιχείο λεκτικής ροής του ACE-r, το γλωσσικό στοιχείο του ACE-r και ένα τεστ κατονομασίας 40 στοιχείων).

Κατά την είσοδο των ατόμων στο Μητρώο, καταχωρήθηκαν ζωτικά σημεία, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, δεδομένα σωματικής δύναμης (χρησιμοποιώντας δυναμόμετρο) και δεδομένα σωματικής απόδοσης (όπως ταχύτητα βάρδιας 4 μέτρων). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες/ οι συμμετέχουσες παρείχαν πληροφορίες σε μια σειρά ερωτηματολογίων σχετικά με νευροψυχολογικά ζητήματα και ζητήματα τρόπου ζωής, όπως ένα ερωτηματολόγιο υποκειμενικών γνωστικών παραπόνων [5,6], την κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο νοσοκομείο (HANDS) [7], ένα ερωτηματολόγιο δραστηριοτήτων ελεύθερου χρόνου [8], ένα ερωτηματολόγιο ύπνου [9] και ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα/τρόπου ζωής [10], ερωτηματολόγια διάθεσης/άγχους (Hospital anxiety and depression scale), ύπνου (Sleep quality and quantity), καθώς και 4 διαιτητικές ανακλήσεις 24ωρου για αξιολόγηση της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης.

Επιπρόσθετα, δόθηκε η δυνατότητα χρήσης ενός ακτιγράφου- Actiwatch 2 καρπού (Phillips-Respiromics) ή του Motionware [12], για την καταγραφή παραμέτρων ύπνου και σωματικής δραστηριότητας σε μια περίοδο 7 ημερών. Οι παρεχόμενες παράμετροι, σε συνδυασμό με το ερωτηματολόγιο ύπνου, μας επιτρέπουν να εξετάσουμε την επίδραση των κερκαδικών διαταραχών και των διαταραχών του ύπνου στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Στο τέλος έγινε λήψη αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Η διαδικασία της οσφυονωτιαίας παρακέντησης, καθώς και η συλλογή, η επεξεργασία και η αποθήκευση του ENY, διεξήχθη σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [11]. Τα βιολογικά υλικά επεξεργάστηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -80 ° C, έπειτα από την ανάλογη ανωνυμοποίηση και κωδικοποίηση. Τέλος υπάρχει διαθέσιμη συστηματικά καταγεγραμμένη αρχειοθέτηση των δειγμάτων στους χώρους αποθήκευσης.

Β. Στους ασθενείς του Τμήματος Β που εντάχθηκαν στο Μητρώο του έργου, έγινε εκτενής Νευρολογικός και Νευροψυχολογικός έλεγχος, Χορήγηση ειδικών κλιμάκων κατά περίπτωση, Δομική απεικόνιση με Μαγνητική Τομογραφία σε περίπτωση που δεν είχε πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση, λήψη αίματος για γενετικό έλεγχο, καθώς και λήψη ENY για βιοχημικό έλεγχο για δείκτες νευροεκφύλισης τύπου Νόσου Αλτσχάιμερ.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ/ ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ

Α. Επί του συνόλου των προαναφερόμενων 250 συμμετεχόντων/συμμετεχουσών που είχε προβλεφθεί στο παραδοτέο, επιτύχαμε τελικά την καταγραφή 243 ατόμων (97,2% του δείγματος) και λάβαμε έκθεση αποτελεσμάτων βιοδεικτών νευροεκφύλισης ENY για τους 107 (~44%).

Συνολικά, λοιπόν, 243 άτομα έχουν καταγραφεί στο ειδικά Μητρώο Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων και Πρόδρομων Μορφών τους, μέχρι τα τέλη του Δεκεμβρίου 2025 και τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όπως φαίνεται, η μέση ηλικία των ατόμων ήταν τα 65 έτη, με το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος να είναι γυναίκες. Αναφορικά με τη διάγνωση, το 48.7% των ατόμων είχαν φυσιολογική νοητική λειτουργία (σε αυτό περιλαμβάνονται και τα άτομα με υποκειμενικές γνωστικές αιτιώσεις). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των ατόμων με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία και ατόμων με ήπια νοητική διαταραχή. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, η ηλικία των ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία ήταν μικρότερη, η δε εκπαίδευσή τους σε έτη ήταν μεγαλύτερη, με τις διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές. Όπως αναμενόταν, η ομάδα με ΗΝΕ είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες z- scores σε όλους τους νοητικούς τομείς, και οι μισοί σχεδόν εξ αυτών είχαν παθολογικούς βιοδείκτες νευροεκφύλισης ENY, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία ήταν αρκετά μικρότερο (44.9% έναντι 8.5%, αντίστοιχα).

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων/συμμετεχουσών και με βάση την κλινική διάγνωση.

	Όλοι οι συμμετέχοντες/όλες οι συμμετέχουσες (N=243)	Άτομα με φυσιολογική νοητική λειτουργία (N=119)	Άτομα με ήπια νοητική διαταραχή (N=124)	P <sup>1</sup>
Ηλικία (έτη)	65.0 ± 9.5	61.6 ± 9.3	68.3 ± 8.5	<b>&lt;0.001</b>
Φύλο (%γυναίκες)	57%	53%	55%	0.244
Εκπαίδευση (έτη)	14.7 ± 0.5	15.2 ± 3.1	14.1 ± 3.8	<b>0.016</b>
Διάγνωση				
Φυσιολογική Νοητική Λειτουργία (%)	48.7			
Ήπια Νοητική Διαταραχή (%)	51.3			
Κάπνισμα				
%ναι	20.9	22	24	0.159
%όχι	50.9	44	26	

%πρώην	28.2	34	50	
Αλκοόλ (%όχι)	96.2	98.2	94.2	0.240
Παθολογικοί Βιοδείκτες ENY (%ναι)	28.3	8.5	44.9	<b>&lt;0.001</b>
Z-scores νοητικών τομέων				
Μνήμη	-0.3 ± 1.0	0.3 ± 0.7	-1.0 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Επιτελικές λειτουργίες	-0.1 ± 0.9	0.4 ± 0.7	-0.6 ± 0.8	<b>&lt;0.001</b>
Οπτικοχωρικές ικανότητες	-0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.7	-0.5 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Λόγος	-0.3 ± 0.8	0.1 ± 0.6	-0.6 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Προσοχή-ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	-0.1 ± 0.9	0.2 ± 0.7	-0.5 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Συνολική νοητική λειτουργία	-0.2 ± 0.7	0.2 ± 0.4	-0.7 ± 0.6	<b>&lt;0.001</b>

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις ή ως σχετικές συχνότητες

Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υποδεικνύονται με έντονα γράμματα

<sup>1</sup> προέκυψαν από τον έλεγχο t για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) ή  $\chi^2$  για τη σύγκριση μεταξύ ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία ή με ήπια νοητική διαταραχή

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

Στον Πίνακα 2, παρουσιάζεται η σύγκριση των βασικών δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ατόμων με φυσιολογικούς και παθολογικούς βιοδείκτες ENY. Συγκεκριμένα, από το σύνολο του δείγματος, αποτελέσματα βιοδεικτών έχουμε για τα 106 άτομα. Από αυτά, τα 76 άτομα (~72%) ταξινομήθηκαν ως άτομα με φυσιολογικούς βιοδείκτες κατά την καταγραφή (ένα άτομο αποκλείστηκε από την ανάλυση, λόγω αμφιβολιών επί των αποτελεσμάτων). Όπως ήταν αναμενόμενο, τα άτομα με φυσιολογικούς βιοδείκτες νευροεκφύλισης ήταν νεότερης ηλικίας, και είχαν μεγαλύτερη εκπαίδευση σε έτη. Περίπου το 1/3 των ατόμων με φυσιολογικούς βιοδείκτες, αξιολογήθηκαν κλινικά ως HNE, βάσει της απόδοσής στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ενώ σημαντικό να αναφερθεί πως λιγότερο από 1/5 των ατόμων με παθολογικούς βιοδείκτες απέδωσαν φυσιολογικά στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ενδιαφέρον παραμένει, η επανεκτίμηση αυτών των ατόμων στο μέλλον και η κλινική τους εξέλιξη.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων/συμμετεχουσών με φυσιολογικό και παθολογικό προφίλ βιοδεικτών ENY.

	Άτομα με φυσιολόγους βιοδείκτες ENY (N=76)	Άτομα με παθολογικούς βιοδείκτες ENY (N=30)	p
Ηλικία (έτη)	61.6± 9.3	68.3 ± 8.5	<b>&lt;0.001</b>
Φύλο (%γυναίκες)	51	56	0.240
Εκπαίδευση (έτη)	15.2 ± 3.1	14.1 ± 3.8	<b>0.016</b>
Διάγνωση			
Φυσιολογική Νοητική Λειτουργία (%)	61.4	15.4	<b>&lt;0.001</b>
Ήπια Νοητική Διαταραχή (%)	38.4	84.6	
Κάπνισμα			
%ναι	22.2	20	0.772
%όχι	22.2	40	
%πρώην	55.6	40	
Αλκοόλ (%όχι)	97.1	92.3	0.247
Παθολογικοί Βιοδείκτες ENY (%ναι)			
Z-scores νοητικών τομέων			
Μνήμη	-0.1 ± 1.0	-1.1 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Επιτελικές λειτουργίες	-0.1 ± 0.8	-0.6 ± 1.0	<b>0.035</b>
Οπτικοχωρικές ικανότητες	-0.2 ± 0.8	-0.3 ± 0.8	0.572
Λόγος	-0.2 ± 0.8	-0.4 ± 0.9	0.244
Προσοχή-ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	-0.1 ± 0.9	-0.4 ± 0.9	0.312
Συνολική νοητική λειτουργία	-0.2 ± 0.7	-0.6 ± 0.6	<b>0.014</b>

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις ή ως σχετικές συχνότητες Στατιστικά

σημαντικά αποτελέσματα υποδεικνύονται με έντονα γράμματα

<sup>1</sup> προέκυψαν από τον έλεγχο t για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) ή  $\chi^2$  για τη σύγκριση μεταξύ ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία ή με ήπια νοητική διαταραχή ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

Β. Συλλέγησαν δημογραφικά, κλινικά, Νευροψυχολογικά, και Νευροαπεικονιστικά δεδομένα από 126 νοσηλευθέντες στο Τμήμα Β με διάγνωση άνοιας. Ελήφθη αντίστοιχα βιολογικό υλικό για γενετικές και βιοχημικές αναλύσεις, και στάλθηκαν τα αντίστοιχα παραπεμπικά. Αποτελέσματα από τον έλεγχο αυτόν αναλύονται στην ΕΕ3.

## ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Η ενδελεχής καταγραφή ενός τέτοιου πληθυσμού, σε συνδυασμό με την ολιστική προσέγγιση που έλαβε χώρα σε μια εξειδικευμένη κλινική ενός τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου, μπορεί να διευκολύνει τη διερεύνηση των μηχανισμών που συμβάλλουν στην παθογένεση των γνωστικών διαταραχών και να συνδράμει στην τροποποίηση της κλινικής τους πορεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* **2004**, 256, 183-194.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2000
3. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-Mental State". A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, 12, 189-198
4. Mioshi, E.; Dawson, K.; Mitchell, J.; Arnold, R.; Hodges, J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2006**, 21, 1078-1085.
5. Vlachos, G.S.; Consentino, S.; Kosmidis, M.; Anastasiou, C.A.; Yannakoulia, M.; Dardiotis, E.; Hadjigeorgiou, G.; Sakka, P.;  
Ntanasi, E.; Scarmeas, N. Prevalence and determinants of subjective cognitive decline in a representative Greek elderly population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2019**, 34, 846-854.
6. Tsapanou, A.; Vlachos, G.; Cosentino, S.; Gu, Y.; Manly, J.J.; Brickman, A.M.; Schupf, N.; Zimmerman, M.E.; Yannakoulia, M.;  
Kosmidis, M.H.; et al. Sleep and subjective cognitive decline in cognitively healthy elderly: Results from two cohorts. *J. Sleep Res.* **2018**, 28, e12759.
7. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **1983**, 67, 361-370

8. Buchman, A.S.; Boyle, P.A.; Wilson, R.S.; Fleischman, D.A.; Leurgans, S.; Bennett, D.A. Association Between Late-Life Social Activity and Motor Decline in Older Adults. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 1139-1146.
9. Hays, R.D.; Martin, S.A.; Sesti, A.M.; Spritzer, K.L. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med.* **2005**, *6*, 41-44.
10. Besson, H.; Harwood, C.A.; Ekelund, U.; Finucane, F.M.; McDermott, C.J.; Shaw, P.; Wareham, N.J. Validation of the historical adulthood physical activity questionnaire (HAPAQ) against objective measurements of physical activity. *Int. J. Behav. Nutr. Phys Act.* **2010**, *7*, 54.
11. Teunissen, C.E.; Tumani, H.; Engelborghs, S.; Mollenhauer, B. Biobanking of CSF: International standardization to optimize biomarker development. *Clin. Biochem.* **2014**, *47*, 288-292.
12. Available online:  
<https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HC1044809/actiwatch-2-activity-monitor/specifications> (accessed on 2 July 2022)

