



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Πρωτόκολλο Διδακτορικής Διατριβής

Περίληψη

Διερεύνηση της ενιαίας και της διαφοροποιημένης φύσης των επιτελικών λειτουργιών σε ασθενείς με Νόσο Huntington.

Υποψήφια Διδάκτωρ : Αθανασία Λιοζίδου

Η Συμβουλευτική Επιτροπή

Δρ. Ιωάννης Ζαλώνης: **Επιβλέπων**

Δρ. Λεωνίδας Στεφανής

Δρ. Γεώργιος Κούτσης

1. Ερευνητικό ερώτημα και γιατί είναι σημαντικό

Οι ασθενείς με νόσο Huntington επιδεικνύουν ένα νοητικό πρότυπο συμβατό με τη μετωπιαία-ραβδωτή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει τη νόσο και που είναι καλά τεκμηριωμένη μέσω πολυάριθμων ερευνών και πολλαπλών μεθόδων (Nowtangi, Lyketsos, Rao, & Munro, 2014). Από τη σκοπιά του ερωτήματος της λειτουργικής οργάνωσης των νοητικών λειτουργιών, οι επιτελικές λειτουργίες εκπροσωπούν ένα αρκετά περιπεπλεγμένο νοητικό κατασκεύασμα, τόσο ως προς τον ορισμό τους, όσο και ως προς τη μεθοδολογική προσέγγιση για τη διερεύνησή τους (Jurado & Roselli, 2007). Η παρούσα διδακτορική διατριβή θα απασχοληθεί με το ερώτημα της ύπαρξης της ενιαίας ή της διαφοροποιημένης φύσης των επιτελικών λειτουργιών και της νευροανατομικής τους τοπογραφίας, βασιζόμενη σε νευροψυχολογικά, νευροαπεικονιστικά και κλινικά δεδομένα συγχρονικού και διαχρονικού σχεδιασμού μελέτης.

2. Πρωτοτυπία και συμβολή στη διεθνή βιβλιογραφία

Η παρούσα διδακτορική διατριβή θα συνεισφέρει στην εξακρίβωση της λειτουργικής οργάνωσης και της νευροανατομικής τοπογραφίας των επιτελικών λειτουργιών χρησιμοποιώντας έναν κλινικό πληθυσμό που θεωρείται πρότυπο για τη διερεύνηση του εν λόγω νοητικού κατασκευάσματος. Ειδικότερα, από τη σκοπιά του ερευνητικού σχεδιασμού και της επιλεγμένης μεθοδολογίας, η μελέτη δύναται να δια φωτίσει τον βαθμό στον οποίο οι επιτελικές συνιστώσες έχουν κοινή ή διαφοροποιημένη φύση σε επίπεδο εγκεφαλικού εντοπισμού και νοητικής λειτουργίας.

Κύριος Σκοπός

Κύριος σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διερεύνηση της ενιαίας και της διαφοροποιημένης φύσης της επιτελικής λειτουργίας και της νευροανατομικής της τοπογραφίας σε ασθενείς με Νόσο Huntington.

3. Προτεινόμενος ερευνητικός σχεδιασμός

Είδος μελέτης

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μέρος της μελέτης CLIMB-HD: Clinical and Imaging Biomarkers in Huntington's Disease: A multicenter observational study, η οποία έχει ως πρωταρχικό σκοπό τη διερεύνηση μετρήσεων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) και κλινικών βιοδεικτών για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου Huntington στα διάφορα στάδια της. Η μελέτη πραγματοποιείται σε δύο

κέντρα: στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, στην Αθήνα και στο Specialist Movement Disorders Clinics του King's College Hospital, στο Λονδίνο.

Συμμετέχοντες

Προβλέπεται να διερευνηθούν 80 συμπτωματικοί φορείς επέκτασης του γονιδίου HD (Gene Expansion Carriers (HDGECs), 20 προ-συμπτωματικοί HDGECs και 40 άτομα τα οποία θα συγκροτήσουν την ομάδα ελέγχου και θα είναι κατά αντιστοιχία σε ηλικία και σε φύλο με τους συμμετέχοντες με νόσο Huntington.

Εργαλεία συλλογής δεδομένων

Προβλέπεται να πραγματοποιηθεί κλινικός έλεγχος, εκτίμηση της κινητικότητας, εκτίμηση της λειτουργικότητας, νευροψυχιατρική εκτίμηση και νοητική εκτίμηση με ευρεία συστοιχία παραδοσιακών και ηλεκτρονικών (computerized) ψυχομετρικών δοκιμασιών.

Εκτιμήσεις απεικόνισης

Προβλέπεται να ληφθούν οι παρακάτω ακολουθίες μέσω Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού:

MP-RAGE, FGATIR, DESPOT1-DESPOT2, Arterial Spin Labeling (ASL), Diffusion Tensor Imaging, Quantitative Susceptibility Mapping, Resting-State function MRI (rs-fMRI), Neuromelanin (NM), Susceptibility weighted Imaging (SWI).

Στατιστική ανάλυση

Οι μη επεξεργασμένες βαθμολογίες (raw scores) των νευροψυχολογικών δοκιμασιών θα μετατραπούν σε επεξεργασμένες (standard scores). Θα πραγματοποιηθούν Confirmatory Factor Analyses (Karr et al., 2018) με τη χρήση λανθανουσών μεταβλητών (latent variables) και παρατηρούμενων μεταβλητών (manifest variables). Θα πραγματοποιηθούν Πολλαπλές Γραμμικές Παλινδρομήσεις (Multiple Regression Analyses) για τη διερεύνηση της σχέσης της επιτελικής λειτουργίας στη νόσο Huntington με τη διάρκεια της νόσου, με την επιβάρυνση της νόσου, με τον αριθμό των CAG επαναλήψεων στους HDGECs και με την κλινική εικόνα και την νευροψυχιατρική συμπτωματολογία. Για τη σύγκριση των τριών ομάδων (α) ως προς την επίδοσή τους στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και (β) ως προς τις νευροαπεικονιστικές τους μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν Αναλύσεις Διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One Way Analysis of Variance-ANOVAs). Για την ανάλυση των baseline διαφορών ανάμεσα στις απεικονιστικές μετρήσεις και τις επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες θα χρησιμοποιηθεί ένα Γενικευμένο Γραμμικό Μοντέλο (general linear model), με τις απόλυτες τιμές των απεικονιστικών μετρήσεων ως εξαρτημένη μεταβλητή και τις τρεις ομάδες ως

ανεξάρτητη. Το φύλο, η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο θα συμπεριληφθούν στο μοντέλο ως συμμεταβλητές (covariates). Η διόρθωση Benjamin-Hockberg θα χρησιμοποιηθεί για τους πολλαπλούς ελέγχους. Για τον υπολογισμό των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες θα χρησιμοποιηθούν οι μέσοι όροι (marginal means) και τα μεγέθη της διαφοράς (effect sizes). Επιπροσθέτως θα χρησιμοποιηθούν μερικές συσχετίσεις (partial correlations) για τους δείκτες ενδιαφέροντος και για τις κλινικές μετρήσεις, με ταυτόχρονο έλεγχο ως προς την ηλικία, το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο. Για την ανάλυση διαχρονικών διαφορών ανάμεσα στις τρεις ομάδες θα χρησιμοποιηθούν Γραμμικά Μοντέλα Μεικτών Επιδράσεων για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (Linear Mixed Models for Repeated Measures). Γραμμικές παλινδρομήσεις θα χρησιμοποιηθούν για να διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα στις μετρήσεις απεικόνισης και στις συνεχείς μεταβλητές, όπως είναι η διάρκεια της νόσου, η κινητικότητα και άλλες κλινικές παράμετροι. Επιπροσθέτως, θα χρησιμοποιηθούν μοντέλα πρόβλεψης για την εξακρίβωση της προβλεπτικής /διαγνωστικής αξίας των μετρήσεων απεικόνισης ως προς την επιτελική λειτουργία. Θα διερευνηθεί το ερώτημα αν οι δείκτες απεικόνισης κατά τις αρχικές μετρήσεις (baseline) μπορούν να προβλέψουν αλλαγές στην επιτελική λειτουργία κατά τις επανεκτιμήσεις (follow-up period).

5. Βιβλιογραφία

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204.
- Jurado, M., & Roselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychological Review*, 17, 213-233.
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological Bulletin*, 144(11), 1147.
- Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J. E., & Vogel, A. (2015). Assessing impairment of executive function and psychomotor speed in premanifest and manifest Huntington's disease gene-expansion carriers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(3), 193-202.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C., Rao, V., & Munro, C. A. (2014). Systematic review of neuroimaging correlates of executive functioning: converging evidence from different clinical populations. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 26(2), 114-125.
- Paulsen, J., Langbehn, D., Stout, J., Aylward, E., Ross, C., Nance, M., . . . Beglinger, L. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(8), 874-880.

-
- Snowden, J., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(2), 133-145.
- Teuber, H. (1972). Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 32(2), 615.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, 369(9557), 218-228.



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

SUMMARY PROTOCOL

Investigation of the unity and diversity of the executive function construct in patients with Huntington's Disease.

Doctoral Student: Athanasia Liozidou

The Consulting Committee

Dr. Ioannis Zalonis: **Supervisor**

Dr. Leonidas Stefanis

Dr. Georgios Koutsis

1. Research Question

Huntington's Disease (HD) patients demonstrate a cognitive profile compatible with the frontal-striatal dysfunction that characterizes the disease and is well documented through numerous studies and multiple methods (Nowrangi, Lyketsos, Rao, & Munro, 2014). Executive functions represent a complex cognitive construct, both in their definition as well as in their methodological approach (Jurado & Roselli, 2007). This doctoral thesis will address the question regarding the nature of the executive functions, namely of the unified or differentiated nature of the executive functions and their neuroanatomical topography. The thesis will use neuropsychological, neuroimaging and clinical data of cross-sectional and longitudinal design.

2. Originality and Contribution to the International Literature

Current thesis will contribute to the identification of the functional organization and neuroanatomical topography of executive functions using a clinical population that is considered to form a "model disease" for the investigation of this cognitive construct. Given the study design and the selected methodology, the thesis can elucidate the extent to which the executive components have a unified or differentiated nature at the level of brain localization and cognitive function.

Main Purpose

Main purpose of this thesis is to investigate whether the executive functions are unified or are differentiated as well as their neuroanatomical topography in a sample of HD patients.

3. Suggested Study Design

Study Design

This doctoral thesis is part of the CLIMB-HD: Clinical and Imaging Biomarkers in Huntington's Disease: A multicenter observational study. CLIMBHD is a clinical imaging study designed to assess longitudinal change in HD pathology with multi-modal magnetic resonance (MR) imaging, and clinical observation for up to 3 years. The study is conducted at the Neurogenetics Unit of the Aeginition Hospital at Athens and at the Specialist Movement Disorders Clinics of King's College Hospital at London.

Participants

The following groups will be studied: 80 symptomatic HD gene expansion carriers (HDGECs), 20 pre-symptomatic HDGECs and 40 age and gender matched healthy control subjects.

Material & Data Collection

Clinical screening, motor assessment, functional assessment, neuropsychiatric assessment and cognitive assessment will be performed with the administration of paper and pencil and computerized psychometric tools.

Imaging Assessments

The following MRI Sequences will be acquired: MP-RAGE, FGATIR, DESPOT1-DESPOT2, Arterial Spin Labeling (ASL), Diffusion Tensor Imaging, Quantitative Susceptibility Mapping, Resting-State function MRI (rs-fMRI), Neuromelanin (NM), Susceptibility weighted Imaging (SWI).

Statistical Analysis

Raw scores from the neuropsychological tests will be converted to standard scores. Confirmatory Factor Analyses (Karr et al., 2018) will be conducted with the use of latent and manifest variables. Multiple Regression Analyses will be used for the investigation of the relationship between executive functions in HD and the duration of illness, the burden of the disease, the number of CAG repeats, the clinical condition and the neuropsychiatric symptomatology. One Way Analysis of Variance-ANOVAs will be conducted in order to compare the three groups (a) regarding their performance in the neuropsychological tests and (b) regarding their neuroimaging assessments. A general linear model will be used to analyze the baseline differences between the imaging assessments and the neuropsychological test scores (with the absolute values of the MRI marker as dependent variable, and a 3-subgroup (including up to 2 HDGEC and Healthy Control groups) categorical variable as independent).

Gender, age and educational level will be included as covariates in the model. The Benjamini-Hochberg (BH) false discovery rate correction at 0.1 will be used to correct for multiple testing. Marginal means and standardized effect sizes will be used to report differences across groups. We will use partial correlations across different markers and clinical measurements, correcting for age, gender, and educational level.

To analyze longitudinal differences across groups we will fit linear mixed models for repeated measures, with random intercept and slope.

Linear regression will be used to explore association between imaging measures and continuous outcomes such as CAG repeats length, disease burden scores, motor function and all other clinical parameters as defined in the thesis objectives.

Additionally, predictive models will be used to determine the predictive/ diagnostic value of the imaging measurements in terms of executive function. Moreover, it will be investigated whether

the imaging markers at baseline can predict changes in the executive function during reassessments (follow-up period).

5. References

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204.
- Jurado, M., & Roselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychological Review*, 17, 213-233.
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological Bulletin*, 144(11), 1147.
- Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J. E., & Vogel, A. (2015). Assessing impairment of executive function and psychomotor speed in premanifest and manifest Huntington's disease gene-expansion carriers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(3), 193-202.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press, USA.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C., Rao, V., & Munro, C. A. (2014). Systematic review of neuroimaging correlates of executive functioning: converging evidence from different clinical populations. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 26(2), 114-125.
- Paulsen, J., Langbehn, D., Stout, J., Aylward, E., Ross, C., Nance, M., . . . Beglinger, L. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(8), 874-880.
- Snowden, J., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(2), 133-145.
- Teuber, H. (1972). Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 32(2), 615.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, 369(9557), 218-228.