

Journal Pre-proof

Recent advances in the detection and management of motor dysfunction in Alzheimer's disease

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2025.012>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 8 May 2025

Accepted date: 10 May 2025

Please cite this article as: Chrysa Marogianni, Vasileios Siokas, Efthimios Dardiotis, Recent advances in the detection and management of motor dysfunction in Alzheimer's disease, Psychiatriki (2025), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2025.012>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as adding a cover page and metadata, and formatting for readability. Still, it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting, and review before it is published during the production process; errors may be discovered that could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Νεότερες εξελίξεις στην ανίχνευση και αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών στη νόσο Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (AD) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται κυρίως από νοητική έκπτωση. Ωστόσο, υπάρχει μια αυξανόμενη αναγνώριση της σημαντικής επίδρασης των κινητικών διαταραχών που παρουσιάζουν τα άτομα που πάσχουν από AD. Αυτές οι κινητικές διαταραχές συμβάλλουν σημαντικά στη λειτουργική έκπτωση, τη μειωμένη ποιότητα ζωής και την αυξημένη επιβάρυνση των φροντιστών ασθενών με AD.¹

Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στην αναγνώριση των κινητικών διαταραχών ως πιθανών πρώιμων δεικτών της εξέλιξης της AD. Η χρονική σχέση μεταξύ κινητικής και νοητικής έκπτωσης αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης ως πρώιμος δείκτης της νόσου, καθώς μελέτες δείχνουν ότι λεπτές κινητικές αλλαγές, όπως η διαταραχή βάδισης/ισορροπίας και η επιβράδυνση της ταχύτητας βάδισης, μπορούν να προηγηθούν της ανιχνεύσιμης νοητικής έκπτωσης για αρκετά χρόνια.² Ειδικότερα, έρευνες υπογραμμίζουν ότι η ταχύτητα βάδισης προβλέπει την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας και την οπτικοχωρική λειτουργία, ενώ σε φορείς του ApoE4 προβλέπει επίσης την έκπτωση της μνήμης.³ Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η αυξημένη εναπόθεση Αβ αμυλοειδούς συνδέεται με μειωμένη ταχύτητα βάδισης, μυϊκή ισχύ και ισορροπία σε ηλικιωμένους με νοητική εξασθένηση.⁴ Τα αναδυόμενα στοιχεία υποστηρίζουν έντονα τη συμπερίληψη αξιολογήσεων της κινητικής λειτουργίας, ιδιαίτερα της ανάλυσης βάδισης, στην έγκαιρη ανίχνευση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου της νόσου Alzheimer. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις και ενδεχομένως σε καλύτερη διαχείριση της πορείας της νόσου.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις παρέχουν όλο και πιο εξελιγμένες μη επεμβατικές μεθόδους για την ανίχνευση κινητικών διαταραχών στην AD, επιτρέποντας ενδεχομένως πρωιμότερες και ακριβέστερες διαγνώσεις. Διερευνώνται ψηφιακά εργαλεία και εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων μέσω smartphone και παιχνιδιών εικονικής πραγματικότητας, για αντικειμενική και ποσοτική αξιολόγηση της κινητικότητας. Οι ψηφιακές μετρήσεις έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν διαχρονικά δεδομένα και να ανιχνεύουν λεπτές αλλαγές στην κινητική λειτουργία με την πάροδο του χρόνου.⁵ Οι ψηφιακοί βιοδείκτες προσφέρουν το πλεονέκτημα της συχνής, αντικειμενικής παρακολούθησης σε πραγματικές συνθήκες, καταγράφοντας ενδεχομένως πρώιμες κινητικές αλλαγές που θα μπορούσαν να διαφύγουν από τις παραδοσιακές κλινικές αξιολογήσεις.⁶ Ωστόσο, παραμένουν προκλήσεις σχετικά με την επικύρωση, την τυποποίηση και την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως δημογραφικά στοιχεία και το στάδιο της νόσου. Οι φορητές συσκευές (wearables) προσφέρουν τη δυνατότητα διαχρονικής παρακολούθησης της κινητικής συμπεριφοράς με μη παρεμβατικό τρόπο, αποκαλύπτοντας ενδεχομένως λεπτές αλλαγές ενδεικτικές της πρώιμης AD. Ωστόσο, η ερμηνεία των δεδομένων από αυτές τις συσκευές απαιτεί προσεκτική εξέταση και περαιτέρω επικύρωση σε μεγαλύτερες μελέτες.

Επιπλέον εξετάζονται πρόσφατες εφαρμογές της MRI, της PET και άλλων τεχνικών απεικόνισης για την ανίχνευση εγκεφαλικών αλλαγών που σχετίζονται με την κινητικότητα στην AD. Προηγμένες τεχνικές MRI όπως η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ακεραιότητας της λευκής ουσίας κατά μήκος της κινητικής οδού, ενώ η μοριακή απεικόνιση με PET έχει τη δυνατότητα να απεικονίσει την παθολογία αμυλοειδούς και ταυ πρωτεΐνης σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με

την κινητικότητα.⁷ Ειδικότερα, η παθολογία ται σε ανώτερες κινητικές περιοχές συσχετίστηκε σημαντικά με την έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Οι προηγμένες τεχνικές νευροαπεικόνισης είναι ζωτικής σημασίας για την οπτικοποίηση των δομικών και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο που σχετίζονται με την AD, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επηρεάζουν τον κινητικό έλεγχο.⁸ Αυτές οι μέθοδοι μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση, στη διαφοροποίηση της AD από άλλες μορφές άνοιας και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη διαχείριση των κινητικών διαταραχών στην AD περιλαμβάνουν φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Κλινικές δοκιμές που εστιάζουν σε φαρμακευτικές θεραπείες για κινητικά συμπτώματα στην AD, είναι περιορισμένες. Η διαχείριση συχνά βασίζεται σε φάρμακα που στοχεύουν κυρίως τα νοητικά συμπτώματα, με πιθανά δευτερογενή οφέλη για την κινητική λειτουργία. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη) και η μεμαντίνη, που είναι φάρμακα εγκεκριμένα για νοητικά συμπτώματα, έχουν ασθενή επίδραση στην κινητική λειτουργία (π.χ. η δονεπεζίλη αποκαθιστά τη μιτοχονδριακή αναπνευστική λειτουργία στους σκελετικούς μύες).⁹ Οι αναδυόμενες θεραπείες που τροποποιούν τη νόσο και στοχεύουν το αμυλοειδές και την ταυ πρωτεΐνη, και οι πιθανές έμμεσες επιδράσεις τους στην κινητική λειτουργία βρίσκονται υπό διερεύνηση. Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ιδιαίτερα η φυσικοθεραπεία προσαρμοσμένη στη βελτίωση της ισορροπίας, της βάδισης και της μυϊκής ισχύος, διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη διαχείριση των κινητικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της λειτουργικής ανεξαρτησίας και της ασφάλειας των ασθενών. Η φυσική δραστηριότητα μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του εγκέφαλου και τη μνήμη και μπορεί να καθυστερήσει την έκπτωση της ικανότητας εκτέλεσης εργασιών. Η συνδυασμένη εκπαίδευση που συνδυάζει κινητικές και νοητικές ασκήσεις (εκπαίδευση διπλής εργασίας) μπορεί να προσφέρει πρόσθετα οφέλη. Η μουσικοθεραπεία μπορεί να επηρεάσει θετικά τη νοητική κατάσταση, τη συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής σε ηλικιωμένους με άνοια πρώιμου σταδίου.¹⁰

Οι κινητικές διαταραχές αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως πρώιμοι δείκτες της εξέλιξης της νόσου και κρίσιμοι στόχοι για τη διαχείριση της ολοκληρωμένης φροντίδας της AD. Η βελτίωση της κινητικότητας, της ισορροπίας και της λειτουργικής ανεξαρτησίας μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αυτονομία για τους ασθενείς και σε μειωμένη σωματική και συναισθηματική καταπόνηση για τους φροντιστές.

Χρύσα Μαρογιάννη

Νευρολόγος, Υπ. Διδάκτορας ΠΘ

Βασίλειος Σιώκας

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας

Ευθύμιος Δαρδιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

Νευρολογική κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισα, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

References

1. Andrade-Guerrero J, Martínez-Orozco H, Villegas-Rojas MM, et al. Alzheimer's Disease: Understanding Motor Impairments. *Brain Sci* 2024, 14:1054, doi:10.3390/brainsci14111054
2. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1681-1687, doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53552.x
3. Sakurai R, Pieruccini-Faria F, Cornish B, et al. Link among apolipoprotein E E4, gait, and cognition in neurodegenerative diseases: ONDRI study. *Alzheimers Dement* 2024, 20:2968-2979, doi:10.1002/alz.13740
4. Siokas V, Liampas I, Lyketsos CG, Dardiotis E. Association between Motor Signs and Cognitive Performance in Cognitively Unimpaired Older Adults: A Cross-Sectional Study Using the NACC Database. *Brain Sci* 2022, 12:1365, doi:10.3390/brainsci12101365
5. Grammatikopoulou M, Lazarou I, Alepoulos V, et al. Assessing the cognitive decline of people in the spectrum of AD by monitoring their activities of daily living in an IoT-enabled smart home environment: a cross-sectional pilot study. *Front Aging Neurosci* 2024, 16:1375131, doi:10.3389/fnagi.2024.1375131
6. Mirelman A, Weiss A, Buchman AS, et al. Association between performance on Timed Up and Go subtasks and mild cognitive impairment: further insights into the links between cognitive and motor function. *J Am Geriatr Soc* 2014, 62:673-678, doi:10.1111/jgs.12734
7. Kamagata K, Andica C, Takabayashi K, et al. Association of MRI Indices of Glymphatic System With Amyloid Deposition and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Neurology* 2022, 99:e2648-e2660, doi:10.1212/WNL.000000000000201300
8. Xiong Y, Ye C, Chen Y, et al. Altered Functional Connectivity of Basal Ganglia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Brain Sci* 2022, 12:1555, doi:10.3390/brainsci12111555
9. Rissardo JP, Caprara ALF. Movement disorders associated with acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's dementia: A systematic review. *Brain Circ* 2025, 11:9-23, doi:10.4103/bc.bc_134_24
10. Rossi E, Marrosu F, Saba L. Music Therapy as a Complementary Treatment in Patients with Dementia Associated to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2024, 98:33-51, doi:10.3233/JAD-230852

EDITORIAL

Recent advances in the detection and management of motor dysfunction in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder primarily characterized by cognitive decline. However, there is growing recognition of the significant impact of motor dysfunction in individuals affected by AD. These motor impairments contribute substantially to functional decline, reduced quality of life, and increased caregiver burden in AD patients.¹

Current research efforts are increasingly focused on identifying motor dysfunction as a potential early marker in the progression of AD. The temporal relationship between motor and cognitive decline is under intense investigation, with studies suggesting that subtle motor changes, such as gait and balance disturbances or slowed walking speed, may precede detectable cognitive impairment by several years.² Specifically, research indicates that gait speed predicts a decline in processing speed and visuospatial abilities, and in ApoE4 carriers, it also predicts a memory decline.³ One study found that increased amyloid-beta ($A\beta$) deposition is associated with reduced gait speed, muscle strength, and balance in cognitively impaired older adults.⁴ Emerging evidence strongly supports the inclusion of motor function assessments, particularly gait analysis, in the early detection and risk stratification of AD. This could enable earlier interventions and potentially lead to improved disease management.

Technological advancements provide increasingly sophisticated non-invasive methods for detecting motor impairments in AD, potentially enabling earlier and more accurate diagnoses. Digital tools and applications—including smartphone-based assessments and virtual reality platforms—are being explored for objective and quantitative evaluation of mobility. These digital measures offer the potential for longitudinal data collection and the detection of subtle changes in motor function over time.⁵ Digital biomarkers provide the advantage of frequent, objective monitoring in real-world settings, potentially capturing early motor changes that may be missed by traditional clinical evaluations.⁶ Nonetheless, challenges remain regarding validation, standardization, and the influence of variables such as demographics and disease stage. Wearable devices offer the potential for continuous, non-invasive monitoring of motor behavior, revealing subtle changes indicative of early AD. However, interpreting data from these devices requires careful consideration and further validation in larger studies.

Additionally, recent applications of MRI, PET, and other neuroimaging techniques are being examined to detect brain changes related to motor dysfunction in AD. Advanced MRI techniques, such as diffusion tensor imaging (DTI), are used to assess white matter integrity along motor pathways, while molecular PET imaging can visualize amyloid and tau pathology in brain regions associated with motor control.⁷ Of note, tau pathology in higher motor regions has been significantly associated with cognitive decline. Advanced neuroimaging is essential for visualizing structural and functional brain changes linked to AD, including those that impact motor control.⁸ These methods may assist in early diagnosis, differential diagnosis from other dementias, and monitoring disease progression.

Current therapeutic approaches to managing motor dysfunction in AD include both pharmacological and non-pharmacological interventions. Clinical trials specifically targeting motor symptoms in AD with pharmacological treatments are limited. Management typically relies on drugs primarily aimed at cognitive symptoms, which may have secondary benefits on motor function. Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine) and memantine, which are approved for cognitive symptoms, have shown mild effects on motor function (e.g., donepezil restores mitochondrial respiratory function in skeletal muscles).⁹ Emerging disease-modifying therapies targeting amyloid and tau, and their potential indirect effects on motor function, are under investigation. Non-pharmacological interventions, particularly physical therapy tailored to improve balance, gait, and muscle strength, play a key role in managing motor symptoms and enhancing functional independence and safety. Physical activity can improve brain function and memory and may delay functional decline. Combined training that integrates motor and cognitive exercises (dual-task training) may provide additional benefits. Music therapy has also been shown to positively influence cognitive status, emotional well-being, and quality of life in older adults with early-stage dementia.¹⁰

Motor impairments are increasingly recognized as early markers of disease progression and critical targets in the comprehensive care of AD. Improving mobility, balance, and functional independence may result in greater patients' autonomy and reduced physical and emotional strain on caregivers.

Chrysa Marogianni
Neurologist, PhDc

Vasileios Siokas
Assistant Professor of Neurology

Efthimios Dardiotis
Professor of Neurology
Department of Neurology, University Hospital of Larissa,
University of Thessaly

<https://doi.org/10.22365/jpsych.2025.012>
Received 8 May 2025 / Published Online 14 May 2025

Journal Pre-proof