

## 10. Streszczenie

Choroba Alzheimerera (AD) jest ogromnym problem społecznym starzejących się społeczeństw. AD jest procesem o podstępny początku i postępującym przebiegu, nieuchronnie prowadzącym do obniżenia poziomu intelektualnego pacjenta, upośledzenia samodzielnego funkcjonowania, aż do całkowitej zależności od opiekuna. Pierwszym objawem AD są zaburzenia pamięci epizodycznej. Dotychczasowe badania wskazują na wieloczynnikowy patomechanizm tej choroby.

Założeniem pracy doktorskiej była ocena roli  $\alpha$ -synukleiny w patomechanizmie AD oraz w wystąpieniu objawów pozapiramidowych w AD.

Badaniami objęto 114 pacjentów, w tym 80-ciu (54 kobiety, 26 mężczyzn) z rozpoznaniem AD i 34 (18 kobiet, 16 mężczyzn) stanowiących grupę kontrolną, bez cech zaburzeń funkcji poznawczych, hospitalizowanych w Ośrodku Naukowo-Badawczo-Dydaktycznym Chorób Otepiennych w Ścinawie, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. U wszystkich pacjentów pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy po uzyskaniu zgody od pacjenta lub opiekuna prawnego. Pobrany, zamrożony materiał do  $-80$  stopni C został przesłany w suchym lodzie, do Lab for Clinical Neurochemistry and Neurochemical Dementia Diagnostics, w Erlangen, Niemcy. Do badania poziomu beta amyloidu  $A\beta_{1-42}$  i  $A\beta_{1-40}$  zastosowano zestawy ELISA z IBL International, Hamburg, Niemcy. Do określenia poziomu białka Tau i p Tau 181 zastosowano zestawy ELISA z Fujirebio Europe Gent, Belgia, zgodnie z zaleceniami producenta. Na podstawie uzyskanych wyników chorzy zostali zakwalifikowani do grupy otępienia alzheimerowskiego spełniającego kryteria neurochemiczne rozpoznania AD wg NDD (Neurochemical Dementia Diagnostics). Interpretacja oparta była na zwalidowanym współczynniku Erlangen Score (ES). Chorych z AD, spełniających kryteria rozpoznania AD wg kryteriów NIA-AA i współczynnikiem  $ES \geq 3$  zaliczono do grupy AD+. Grupę kontrolną

stanowili pacjenci z współczynnikiem  $ES \leq 1$ , bez klinicznych cech otępienia. Poziom  $\alpha$ -synukleiny (ASN) w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) określano metodą elektrochemiluminescencji przy pomocy zestawów firmy MSD, Rockville, Maryland, USA zgodnie z zaleceniami producenta. Pacjentów z AD+ podzielono na dwie podgrupy AD+1A bez obecności i AD+1B z obecnością objawów pozapiramidowych. Protokół badawczy obejmował wywiad chorobowy, czas trwania zaburzeń funkcji poznawczych, ocenę stopnia zaawansowania otępienia w skali MMSE, przedmiotowy stan neurologiczny ze szczególnym uwzględnieniem objawów zespołu pozapiramidowego, występowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Badania MRI wykonano przy pomocy skanera MR marki GE Medical Healthcare, model Signa HD XT 1,5 T. Do skanowania używano typowych sekwencji FSE (Fast Spin Echo), FRFSE (Fast Relaxation Fast Spi Echo ), FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo ), GRE (Gradient Recalled Echo ), EPI (Echo Planer Imaging), w obrazach T1, T2 zależnych, FLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery), FIESTA (Fast Imagin Employing Steady) 3D, DWI (Diffusion Weighted Imagin). Do oceny stopnia zaniku struktur przyśrodkowych płata skroniowego, zaniku kory mózgowej oraz obecności zmian naczyniopochodnych wykorzystano skale wizualne: MTA ( Medial Temporal lobe Atrophy), GCA (Global Cortical Atrophy) oraz skalę Fazekas.

Na podstawie uzyskanych wyników badań i analizy statystycznej przy pomocy programu Stata 14.2 (College Station, Texas, USA) w systemie Windows sformułowano następujące wnioski:

1. Poziom ASN w pmr jest znacząco wyższy u chorych z rozpoznaniem AD w porównaniu do grupy kontrolnej, co może wskazywać na jej udział w toczącym się procesie neurozwyrodnieniowym,

2. Ocena poziomu ASN nie może być wykorzystana diagnostycznie jako optymalny biomarker w AD ze względu na swoją niewielką czułość i specyficzność,
3. Niższy poziom ASN w grupie chorych z AD z zaawansowanym zanikiem płata skroniowego ocenianego w skali MTA, może posłużyć jako parametr postępującego zaniku, ale wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach,
4. Poziom ASN nie korelował z wizualną oceną zaniku mózgu w skali GCA i zmianami naczyniopochodnymi w skali Fazsekas.
5. Poziom ASN nie koreluje z obecnością objawów pozapiramidowych w przebiegu AD. Objawy te są prawdopodobnie związane z odkładaniem się innych białek w jądrach podkorowych.
6. Poziom ASN nie koreluje z czasem trwania choroby, niską punktacją w skali MMSE co wskazuje na niewielką jej przydatność w ocenie nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych i prognozowaniu przebiegu otępienia.
7. Obecność cukrzycy i nadciśnienia tętniczego nie koreluje z procesem alzheimerowskim i podwyższonym poziomem ASN w pmr.

## 11. Summary

Alzheimer's disease (AD) is a distinctive social problem of aging societies. AD is a process with an insidious onset and progressive course, inevitably leading to the lowering of patient's intellectual level, impairment of independent functioning, up to complete dependence on the caregiver. The first symptom of AD is episodic memory disorder. Research to date indicates a multifactorial pathomechanism of this disease. The aim of the doctoral dissertation was the assessment of the role of  $\alpha$ -synuclein in AD pathomechanism and in the occurrence of extrapyramidal symptoms in AD.

The study involved 114 patients, including 80 (54 women, 26 men) with the diagnosis of AD and 34 (18 women, 16 men) constituting a control group, without cognitive impairment, hospitalized at the Center for Scientific Research and Teaching Dementia in Ścinawa, Wrocław Medical University. Cerebrospinal fluid was obtained from all patients after consent from the patient or legal guardian had been given. Collected, frozen material up to -80 degrees C was sent in dry ice to Lab for Clinical Neurochemistry and Neurochemical Dementia Diagnostics, in Erlangen, Germany. ELISA kits from IBL International, Hamburg, Germany were used to test beta levels of amyloid A $\beta$ 1-42 and A $\beta$ 1-40. ELISA kits from Fujirebio Europe Gent, Belgium were used to determine the Tau and p Tau 181 protein levels, according to the manufacturer's instructions. Based on the results obtained, the patients were qualified to the Alzheimer's dementia group meeting the neurochemical criteria for the diagnosis of AD according to NDD (Neurochemical Dementia Diagnostics). The interpretation was based on the validated Erlangen Score (ES). Patients with AD meeting the criteria for diagnosis of AD according to the NIA-AA criteria and ES  $\geq$ 3 were included in the AD + group. The control group consisted of patients with the ES  $\leq$ 1 factor, without clinical dementia. The level of  $\alpha$ -synuclein (ASN) in cerebrospinal fluid (CSF) was determined by

electrochemiluminescence using kits from MSD, Rockville, Maryland, USA according to the manufacturer's instructions.

Patients with AD + were divided into two subgroups AD + 1A in the absence of and AD + 1B with the presence of extrapyramidal symptoms. The research protocol included medical history of a patient, duration of cognitive impairment, assessment of the severity of dementia on the MMSE scale, the neurological condition in question, with particular emphasis on extrapyramidal syndrome symptoms, occurrence of hypertension and diabetes. MRI examinations were performed using the MR Medical scanner from GE Medical Healthcare, model Signa HD XT 1.5 T. Typical scanning sequences were FSE (Fast Spin Echo), FRFSE (Fast Relaxation Fast Spi Echo), FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo), GRE (Gradient Recalled Echo), EPI (Echo Planer Imaging), in T1, T2 dependent images, FLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery), FIESTA (Fast Imagin Employing Steady) 3D, DWI (Diffusion Weighted Imagin). To assess the degree of atrophy of the medial temporal lobe, atrophy of the cerebral cortex and the presence of vascular lesions, visual scales were used: MTA (Medial Temporal lobe Atrophy), GCA (Global Cortical Atrophy) and the Fazekas scale.

Based on the results of research and statistical analysis using the program Stata 14.2 (College Station, Texas, USA) in Windows, the following conclusions were made:

1. The level of ASN in CSF is significantly higher in patients with AD compared to the control group, which may indicate its participation in the ongoing neurodegenerative process.
2. ASN level assessment cannot be used diagnostically as an optimal biomarker in AD due to its low sensitivity and specificity.

3. Lower ASN levels in the group of patients with AD with advanced temporal lobe atrophy assessed on the MTA scale may serve as a parameter of progressive atrophy, however, this requires confirmation in further studies.
4. ASN level did not correlate with visual assessment of brain atrophy on the GCA scale and vascular lesions on the Fazsekas scale.
5. ASN level does not correlate with the presence of extrapyramidal symptoms in AD. These symptoms are probably associated with the accumulation of other proteins in the subcortical nuclei.
6. ASN level does not correlate with the duration of the disease, low MMSE score, which indicates its low usefulness in assessing the severity of cognitive impairment and predicting the course of dementia.
7. The presence of diabetes and high blood pressure does not correlate with the Alzheimer's process and elevated ASN levels in CSF.