

Lek Anna Teresa Filipek-Gliszczyńska

Ocena znaczenia biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym w prognozowaniu konwersji subiektywnych i łagodnych zaburzeń poznawczych do pełnoobjawowej choroby Alzheimera

STRESZCZENIE

Wstęp:

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*; AD) jest najczęstszą przyczyną zaburzeń pamięci związanych z wiekiem występujących w dzisiejszych czasach.

Uważa się, że sekwencja patofizjologicznych zmian procesu alzheimerowskiego (zewnątrzkomórkowe odkładanie blaszek β -amyloidu i zwyrodnienie neurofibrylarne spowodowane wewnątrzkomórkowym gromadzeniem hiperfosforylowanego białka tau) rozpoczyna się na wiele lat, jeśli nie dekad, przed wystąpieniem pełnych objawów choroby.

Kluczowe znaczenie ma rozumienie procesu klinicznego jako kontinuum zdarzeń prowadzących do rozwinięcia pełnoobjawowego obrazu AD. Świadomość ta jest punktem wyjścia podziału AD w rozumieniu jednostki klinicznej na kilka etapów: przedklinicznego stadium choroby czyli subiektywnych zaburzeń poznawczych (ang. *subjective cognitive decline*; SCD), łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *mild cognitive impairment*; MCI) oraz otępienia.

Do identyfikacji pacjentów w przedklinicznej fazie choroby Alzheimera, tj. SCD i MCI, konieczne jest znalezienie wskaźników biologicznych wczesnego procesu alzheimerowskiego. Taką możliwość daje oznaczanie biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), tj.

analiza stężenia β -amyloidu₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$), całkowitego białka tau (ang. *total tau*; t-tau) i ufosforylowanego białka tau 181 (ang. *phosphorylated tau*; p-tau).

Liczne badania przeprowadzone dotychczas potwierdzają, iż pacjenci bez otępienia u których w badaniu PMR stwierdza się obniżenie poziomu stężenia $A\beta_{1-42}$, wraz ze wzrostem poziomów stężeń t-tau i p-tau, stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju pełnoobjawowej choroby Alzheimera.

Cel pracy:

Głównym założeniem pracy jest ocena poziomów stężeń biomarkerów w PMR ($A\beta_{1-42}$ oraz białek t-tau i p-tau) w zależności od stopnia zaawansowania zaburzeń poznawczych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wykazujących progresję deficytów poznawczych.

Ponadto, w pracy oceniono stężenia biomarkerów w PMR z zastosowaniem algorytmu Erlangen, pozwalającego na prostą i szybką interpretację wyników i ocenę ryzyka rozwoju otępienia w przebiegu AD u pacjentów z SCD i MCI.

Materiał i metody:

Badaniem objęto 217 pacjentów, którzy byli hospitalizowani celem diagnostyki zaburzeń funkcji poznawczych w Oddziale Alzheimerowskim Kliniki Neurologii CSK MSWiA w Warszawie.

W ramach diagnostyki u każdego pacjenta przeprowadzono badanie neurologiczne i psychiatryczne. Wszystkich pacjentów oceniono wstępnie w przesiewowej skali MMSE (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego; ang. *Mini-Mental State Examination*).

Badanie neuropsychologiczne zidentyfikowało pacjentów pod względem nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych.

Pacjentów podzielono na trzy grupy, przyjmując rozpoznanie kliniczne jako czynnik różnicujący. Diagnozę SCD postawiono u 31 pacjentów, do grupy MCI zakwalifikowano 104 osoby, a rozpoznanie otępienia w przebiegu choroby Alzheimera postawiono u 82 badanych. U pacjentów wykonano punkcję łądźwiową z pobraniem PMR. Analiza biochemiczna uzyskanego materiału obejmowała badanie ogólne oraz oznaczenia poziomu stężeń $A\beta_{1-42}$, t-tau i p-tau metodą ELISA przy użyciu zestawów firmy Innogenetics (Gent, Belgia) i przeprowadzona została w laboratorium szpitala.

Dalsza obserwacja kliniczna pacjentów prowadzona była w ramach wizyt ambulatoryjnych w Poradni Alzheimerowskiej CSK MSWiA w Warszawie. W celu oceny dynamiki zaburzeń funkcji poznawczych wykonywano ponownie badanie neuropsychologiczne (grupa z rozpoznaniem SCD i MCI) lub ocenę w skali MMSE (u chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimera).

Wyniki:

Poziomy stężenie biomarkerów choroby Alzheimera w PMR ($A\beta_{1-42}$, t-tau i p-tau) różniły się w badanych grupach pacjentów.

Pacjenci z rozpoznaniem otępienia w chorobie Alzheimera mieli najniższe wartości stężeń $A\beta_{1-42}$ i najwyższe wartości stężeń białek t-tau i p-tau w PMR. W tej grupie pacjentów otrzymano również najniższe wartości stosunków $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ i $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$.

U pacjentów z SCD występowały najwyższe wartości stężeń $A\beta_{1-42}$ i najniższe wartości stężeń białek t-tau i p-tau w PMR. Wartości stosunków $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ i $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ u tych pacjentów były najwyższe.

W grupie chorych z MCI, zarówno w analizie stężeń $A\beta_{1-42}$, t-tau, p-tau jak i wartości stosunków $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ i $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ otrzymano wyniki pośrednie.

Stosunek $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ najwyraźniej ze wszystkich analizowanych parametrów różnicował badane grupy.

Średni czas dalszej obserwacji wynosił 14 miesięcy (SD=6.82).

Progresję zaburzeń funkcji poznawczych, diagnozowaną przy pomocy powtarzanej oceny neurologicznej i neuropsychologicznej zidentyfikowano u 16 pacjentów z grupy SCD i MCI (n=135).

Pacjenci z grup SCD i MCI, u których wystąpiła progresja zaburzeń funkcji poznawczych, mieli istotnie niższy poziom $A\beta_{1-42}$, wyższy poziom tau i p-tau i niższe wartości stosunków $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ i $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ w porównaniu do pacjentów ze stabilnym poziomem funkcjonowania poznawczego. Natomiast grupa pacjentów z progresją deficytów poznawczych nie różniła się istotnie od grupy pacjentów z AD.

Stosunek $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ najwyraźniej ze wszystkich analizowanych parametrów różnicował pacjentów stabilnych i wykazujących progresję zaburzeń funkcji poznawczych.

W grupie pacjentów z SCD i MCI, z wyróżnieniem pacjentów wykazujących progresję zaburzeń funkcji poznawczych, przeprowadzona analiza wyników stężeń biomarkerów choroby Alzheimera w PMR z użyciem indeksu Erlangen potwierdziła, że wyższa punktacja w indeksie Erlangen wiązała się z większym ryzykiem progresji.

Wnioski:

Oznaczanie stężeń biomarkerów choroby Alzheimera w płynie mózgowo-rdzeniowym ($A\beta_{1-42}$, t-tau i p-tau) pozwala na identyfikację alzheimerowskiego procesu neurozwyrodnieniowego przed pojawieniem się otępienia, tj w fazie subiektywnych i łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

Obniżenie wartości stężenia $A\beta_{1-42}$ i podwyższenie wartości stężeń t-tau i p-tau w PMR wskazuje na proces alzheimerowski jako przyczynę narastających deficytów pamięci. Stosunek stężeń $A\beta_{1-42}/p\text{-tau}$ jest parametrem o najwyraźniejszym znaczeniu prognostycznym w przewidywaniu wystąpienia pełnoobjawowej choroby Alzheimera u pacjentów z SCD i MCI.

Analiza stężeń biomarkerów choroby Alzheimera w PMR przy użyciu indeksu Erlangen daje możliwość szybkiej i przejrzystej interpretacji otrzymanych wyników. Algorytm pozwala na określenie ryzyka dalszego rozwoju otępienia w przebiegu choroby Alzheimera w sposób możliwy do zastosowania w bardziej powszechnej diagnostyce.

Pacjenci z grup SCD i MCI, u których w trakcie prowadzonych badań nie stwierdzono progresji zaburzeń funkcji poznawczych wymagają dalszej obserwacji. W kolejnych latach może zmienić się odsetek pacjentów, wykazujących narastanie deficytów pamięci. W szczególności dotyczy to osób, u których występują patologiczne wartości stężeń biomarkerów PMR i indeks Erlangen o wartości 3-4.