

**Wpływ wysiłku fizycznego na funkcjonowanie ogólne,  
czynności poznawcze oraz stężenie  
czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego  
w surowicy krwi u pacjentów z chorobą Alzheimera**

Praca doktorska  
**Marcin Górniak**

Promotor  
**Prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2019



*Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi  
i mentorowi  
Panu Profesorowi Januszowi Rybakowskiemu  
za niezmierzone pokłady cierpliwości, wsparcie  
merytoryczne, życzliwość i poświęcony czas.*

*Bardzo dziękuję Marii Skibińskiej za pomoc  
merytoryczną i niezbędny wkład w badania  
immunoenzymatyczne.*

*Dziękuję panu Piotrowi Zawierusze za pomoc  
w analizie statystycznej.*

*Dziękuję również moich współpracownikom,  
koleżankom i kolegom z Kliniki Psychiatrii Dorosłych  
i Zakładu Genetyki w Psychiatrii w Poznaniu za  
życzliwość oraz inspirujące rozmowy i maile.*

*Dziękuję pracownikom laboratorium, paniom  
Aleksandrze Pawlickiej i Dorocie Zarembie, które  
pomogły w zebraniu materiału do badań.*

*Dziękuję kierownictwu poradni zdrowia psychicznego  
Katharsis w Poznaniu i prezesowi  
Wielkopolskiego Stowarzyszenia Alzheimerowskiego,  
panu Andrzejowi Rossie, za przychylne podejście do  
prowadzonego badania i zgodę na włączenie do niego  
pacjentów poradni psychogeriatrycznej  
i Stowarzyszenia.*

*Dziękuję pacjentom, którzy zgodzili się wziąć udział  
w badaniu i dzielnie znieśli jego trudy.*

*Dziękuję moim najbliższym za cierpliwe znoszenie  
niedogodności, jakie spotkały ich w związku  
z pisaniem tej pracy.*



## Spis treści

1. Wstęp .....	9
2. Choroba Alzheimerera .....	10
2.1 Patogeneza .....	10
2.2 Obraz kliniczny .....	15
2.3 Diagnostyka .....	17
2.4 Leczenie .....	19
3. Czynniki neurotrofowy pochodzenia mózgowego .....	24
4. Terapeutyczne działanie wysiłku fizycznego .....	32
4.1 Historia .....	32
4.2 Zastosowanie w zaburzeniach psychicznych .....	32
4.3 Mechanizmy działania .....	35
4.3.1 Wpływ na BDNF i neurogenezę .....	35
4.3.2 Wpływ na inne procesy .....	38
5. Wysiłek fizyczny a choroba Alzheimerera .....	41
6. Cel pracy i hipotezy badawcze .....	47
7. Metodyka badań .....	48
7.1 Osoby biorące udział w badaniu i przebieg badania .....	48
7.2 Ocena psychometryczna .....	53
7.3 Metodyka oznaczania BDNF .....	54
7.4 Metodyka obliczeń statystycznych .....	55
8. Wyniki .....	56
8.1 Wyniki ogólne .....	56
8.2 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne .....	59
8.3 Wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze .....	63
8.4 Wpływ aktywności fizycznej na poziom BDNF .....	67
8.5 Korelacja między zmianami funkcjonowania ogólnego i funkcji poznawczych i BDNF .....	84
9. Omówienie .....	87
10. Podsumowanie .....	95
11. Wnioski .....	96
12. Streszczenia (j. polski, j. angielski) .....	97
13. Piśmiennictwo .....	99
14. Wykaz dokumentów i załączników .....	115

## Wykaz skrótów

AChE	– acetylocholinoesteraza
ADCS-ADL	– Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living, skala aktywności dnia codziennego
APOE	– apolipoproteina E
APP	– amyloid precursor protein, białko prekursorowe amyloidu
A $\beta$	– amyloid beta
BDNF	– brain derived neurotrophic factor, czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego, wszystkie frakcje
BMI	– body mass index, indeks masy ciała
BuChE	– butyrylocholinoesteraza
CDT	– clock-drawing test, test rysowania zegara
chA	– choroba Alzheimera
CHAD	– choroba afektywna dwubiegunowa
CREB	– cAMP response element-binding,
ELISA	– enzyme-linked immunosorbent assay, test immunoenzymatyczny
ERK1/2	– extracellular signal-regulated kinase
FCSRT	– Free and Cued Selective Reminding Test
FNDC5	– Fibronectin type III domain-containing protein 5
GSK-3	– glycogen synthase kinase -3, syntaza kinazy glikogenu 3
IChe	– inhibitory cholinoesteraz
IL	– interleukina
LTP	– long term potentiation, potencjalizacja długoterminowa
MAP	– microtubul associated protein
MAPK/ERK	– mitogen-activated protein kinases
MAP1B	– microtubule-associated protein 1B
mBDNF	– mature brain derived neurotrophic factor, czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego, frakcja dojrzała
MCI	– mild cognitive impairment, łagodne zaburzenia poznawcze
MMSE	– mini mental state examination, krótka skala oceny stanu psychicznego
MoCA	– montreal cognitive assessment, montrealaska skala oceny funkcji poznawczych
mRNA	– messenger ribonucleic acid, przekaźnikowy kwas rybonukleinowy
NFT	– neurofibrillary tangle, spletki neurofibrylarne
NGF	– nerve growth factor, czynnik wzrostu neuronów

NMDA	– receptor N-metylo-D-asparaginowy
nonREM	– non rapid eye movement, sen fazy nonREM
NT3	– neurotrophin 3, neurotrofina 3
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
PET	– pozytonowa tomografia emisyjna
PGC-1 $\alpha$	– peroxisome proliferator activated receptor coactivator 1- $\alpha$
PIB	– Pittsburgh Compound-B
PKB	– protein kinase B, kinaza białkowa B
proBDNF	– brain derived neurotrophic factor, czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego, frakcja niedojrzała
p-tau	– phospho- tau, hyperfosforylowane białko tau
RCT	– randomized controlled trial, badanie kontrolowane randomizacją
RZS	– reumatoidalne zapalenie stawów
SPA	– substancje psychoaktywne
TMS	– transcranial magnetic stimulation, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor $\alpha$ , czynnik martwicy guzów $\alpha$
TrkB	– Tropomyosin receptor kinase B
t-tau	– całkowite białko tau
WF	– wysiłek fizyczny





## 1. Wstęp

Mimo upływu ponad stu lat od opisanego przez Aloisa Alzheimera przypadku Augusty D., podłoże patofizjologiczne tej najczęstszej przyczyny otępienia jest nadal nieznane. Wysiłek pokoleń badaczy pozwolił na postawienie kilku mniej lub bardziej prawdopodobnych hipotez, jednak, tak jak w przypadku większości chorób, jednoznaczna przyczyna choroby pozostaje nieustalona. Ten stan rzeczy znajduje swoje odzwierciedlenie we współczesnych możliwościach terapeutycznych choroby Alzheimera (chA). Dysponujemy zaledwie kilkoma lekami o udowodnionej skuteczności, a leki te, działając objawowo, co najwyżej spowalniają postęp choroby.

Szacuje się jednak, że nawet uzyskanie odroczenia terminu pojawienia się objawów choroby o rok pozwoliłoby na zmniejszenie zapadalności o 9,2 mln osób w skali populacji światowej (Brookmeyer i wsp., 2007), a gdyby udało się odroczyć je o 5 lat, to populacja chorych w 2050 byłaby o 43% mniejsza od prognozowanej (www.alz.org, 2010). Redukcja tej skali pozwoliłaby zaoszczędzić ogromne środki, przeznaczone co roku na opiekę nad osobami dotkniętymi tą chorobą. Według Alzheimer's Disease International koszty te wyniosły w skali globalnej 604 mld w 2010 r. a w 2015 r. osiągnęły już poziom 817 mld dolarów. Stąd nawet możliwość opóźnienia ujawnienia się choroby zyskuje wymierne znaczenie.

Niestety nie mamy wpływu na czynniki ryzyka choroby określane jako pewne. Alternatywne do farmakologicznych metody prewencji i spowalniania przebiegu choroby obejmują budowanie rezerwy poznawczej, utrzymanie aktywności umysłowej i społecznej oraz kontrolę parametrów metabolicznych i krążeniowych. Jedną z lepiej udokumentowanych w ostatnich latach nefarmakologiczną metodą prewencji, łagodzenia i opóźniania tempa zmian w chA wydaje się być regularna aktywność fizyczna. Podkreśla się zarówno dostępność tej metody związanej z jej niskimi kosztami i możliwością zastosowania u niemal każdej osoby oraz konieczność propagowania tego typu zachowań prozdrowotnych zarówno przez instytucje związane, jak i niezwiązane z opieką medyczną.

## 2. Choroba Alzheimera

Pierwszy przypadek choroby został opisany przez wybitnego niemieckiego psychiatrę Aloisa Alzheimera w 1906 roku, a w 1909 roku choroba pod taką eponimową nazwą pojawiła się w ósmym wydaniu podręcznika psychiatrii Emila Kraepelina. Przez kolejne dziesiątki lat uważano, że jest to stosunkowo rzadka choroba, pierwotnie zakładano bowiem, że dotyczy ona jedynie przypadków otępienia w młodym wieku (Augusta D. miała 51 lat). Dopiero w drugiej połowie XX wieku wykazano, że obraz morfologiczny i kliniczny wczesnej postaci choroby Alzheimera nie różni się od obrazu tzw. otępienia starczego, co skutkowało znaczącymi zmianami w pozycji epidemiologicznej choroby i - co z tym związane - zwiększeniem zainteresowania badaczy.

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną zespołów pierwotnie zwyrodnieniowych - odpowiada za ok. 40-60% przypadków otępień. Otępienie naczyniowe jest przyczyną co najwyżej 20% otępień. Wśród innych chorób pierwotnie zwyrodnieniowych wymienić należy otępienie z ciałami Lewy'ego (10-25%) i otępienie czołowo-skroniowe (10-20%). Rozpowszechnienie chA wg Kiejny (1998) określane jest na 1,9-5,8% populacji ogólnej osób powyżej 65 roku życia. Wender i wsp. (1990) określili z kolei rozpowszechnienie choroby na poziomie 1,1% populacji osób powyżej 45 r.ż. Wyniki badań polskich badaczy nie odbiegają od tych uzyskanych na świecie. Zapadalność na chorobę ma ścisły związek z wiekiem i podwaja się po 65 r.ż. mniej więcej co 5 lat.

### 2.1. Patogeneza

ChA jest uwarunkowana wieloczynnikowo, przy czym prawie żaden ze znanych czynników ryzyka nie przesądza samodzielnie o pojawieniu się choroby. Wyjątkiem są mutacje w genach białka prekursorowego amyloidu (amyloid precursor protein, APP), preseniliny 1 i 2 - posiadające 100% penetrację, odpowiadające za 50% wczesnych przypadków rodzinnej chA. Większość przypadków choroby to postaci sporadyczne warunkowane licznymi genami o niskiej penetracji. Ryzyko zachorowania krewnych pierwszego stopnia określa się na 10-50%, bliźniąt monozygotycznych na 40-50% a dizygotycznych na 10-50%. Wśród pozostałych czynników ryzyka, traktowanych jako pewne, należy wymienić wiek, zespół Downa, genotyp APOE-ε4. U heterozygot APOE-ε4/ε3 ryzyko zachorowania zwiększone jest trzykrotnie, natomiast u homozygot APOE-ε4/ε4 piętnastokrotnie, przy czym ryzyko związane z genotypem APOE-ε4 jest większe u kobiet. Allel APOE-ε2 wywiera efekt ochronny. Do czynników prawdopodobnych należą płeć żeńska, uraz głowy, czynniki naczyniowe, obciążenie dziedziczne chorobą Downa. Wśród kilkudziesięciu innych czynników ryzyka

znaczenie mają prawdopodobnie również niskie wykształcenie, infekcja wirusem opryszczki typu I, zwiększona ekspozycja na glin, alkohol, depresja o późnym początku, szczególnie w połączeniu z genotypem APOE-ε4. Mimo, że dowiedziono istotnego znaczenia polimorfizmu Val66Met BDNF (brain derived neurotrophic factor, czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego) dla tempa zaniku hipokampa związanego z wiekiem, dotychczas genotyp Val/Met ani Met/Met BDNF nie został uznany jako samodzielny czynnik ryzyka choroby. Genotyp Met BDNF predysponuje jednak do zakończenia edukacji na niższym poziomie.

Dość niespodziewane wyniki, niezgodne z wieloma innymi badaniami, przyniosło badanie Qizilbash i wsp. (2015), według których nadwaga w środkowym okresie życia, definiowana wg obecnie przyjętych kryteriów BMI (body mass index, wskaźnik masy ciała), zmniejsza ryzyko otępienia. Badanie objęło niemal 2 miliony Brytyjczyków o średniej wieku 55 lat na początku badania. Na podstawie analizy materiału statystycznego stwierdzono protekcyjny wpływ patologicznej otyłości (BMI > 40) na ryzyko rozwinięcia się otępienia (niższe o 29%), podczas gdy BMI <20 w środkowym okresie życia zwiększało ryzyko otępienia w latach późniejszych o 34%. Zupełnie odmienne wyniki przyniosło badanie przeprowadzone w Kalifornii (Whitmer i wsp., 2005). 27-letnią obserwacją objęto tam ponad 10 tysięcy osób wieku 40-45 lat i stwierdzono, że BMI >30 zwiększa ryzyko otępienia o 74% a nadwaga definiowana jako BMI między 25 a 30 zwiększa je o 35% względem osób z prawidłową masą ciała, uwzględniając ryzyko powodowane przez inne choroby. Również wnioski z metaanalizy badań (Apaijai i wsp., 2018) nad wpływem zespołu matabolicznego na ryzyko chA pozostają w sprzeczności z wynikami Qizilbash i wsp. Wyjaśnienie tych rozbieżności przyniosły wyniki trwającego 28 lat badania Singh-Manoux i wsp. (2018). Wykazano, że zwiększony wskaźnik BMI ok. 50 r.ż. jest istotnie czynnikiem ryzyka otępienia, natomiast powolny, trwający ok. 10 lat przed ujawnieniem się otępienia spadek masy ciała może być traktowany jako jeden z objawów prodromalnych choroby. Tym samym wzrost MBI, który rozpoczyna się po 50 r.ż., osiągający między 60-70 r.ż. wartości wykraczające poza przyjętą normę, należy prawdopodobnie traktować jako przejaw nieobecności prodromalnej fazy zespołu otępiennego.

Proces leżący u podstawy chA, którego finałem jest klinicznie jawne otępienie, toczy się skrycie przez wiele lat. Współczesne metody diagnostyczne pozwalają wykryć jego przejawy z wysokim, przekraczającym 90% prawdopodobieństwem w tym utajonym okresie. Wykorzystywane jest w tym celu oznaczanie markerów choroby takich jak stężenie β-amyloidu (Aβ) i białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz przeżyciowe oznaczanie obecności i ilości Aβ w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) z użyciem specyficznych

znaczników. Dysponujemy również testami psychometrycznymi (np. Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT), pozwalający zidentyfikować specyficzne dla choroby deficyty poznawcze już w okresie prodromalnym. Wspomniane metody diagnostyczne znajdują zastosowanie w badaniach klinicznych potencjalnych nowych leków, a większość z prowadzonych obecnie badań skupia się właśnie na prodromalnej fazie choroby.

W mózgu osób chorych stwierdza się zmiany makroskopowe i mikroskopowe. Uogólnione zaniki korowe dotyczą szczególnie płatów skroniowych, czołowych i ciemieniowych. Pierwszym symptomem makroskopowym (Jack i wsp., 2000), brany pod uwagę jako jedno z kryteriów w najnowszych klasyfikacjach diagnostycznych choroby (Dubois i wsp., 2007), jest zanik przyśrodkowej części płata skroniowego obejmujący hipokamp.

Zmiany mikroskopowe przejawiają się obecnością wewnątrzkomórkowych splątków (zmian włóknkowych, neurofibrillary tangle, NFT), których głównym składnikiem jest patologicznie hiperfosforylowane białko tau (p-tau), zewnątrzkomórkowych płytek starczych zawierających A $\beta$  oraz ubytkiem neuronalnym. Złogi A $\beta$  gromadzą się w korze mózgowej i ścianach każdego typu naczyń krwionośnych OUN. Kaskada A $\beta$  jest dość dobrze udokumentowanym mechanizmem patogenetycznym w chorobie, choć nie brakuje głosów, że jest to raczej jej skutek a nie przyczyna. A $\beta$  powstaje z APP, którego gen zlokalizowany jest na chromosomie 21 (locus 21q21). APP jest integralną częścią błony komórkowej, również komórek poza układem nerwowym, choć w tym ostatnim reprezentowane jest najpowszechniej. Wykazuje działanie neuroprotekcjne i troficzne, niezbędnym do prawidłowego działania komórki. Pod wpływem sekretaz  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  ulega proteolizie. W normalnych warunkach dominuje działanie  $\alpha$ -sekretazy odcinającej N-końcowy fragment łańcucha. Od dawna wiadomo, że na aktywację  $\alpha$ -sekretazy wpływa istotnie fizjologiczne pobudzenie receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA), do którego dochodzi w czasie aktywności umysłowej. Ostatnie eksperymenty (Nigam, 2017) wskazują również na możliwość aktywacji tej  $\alpha$ -sekretazy przez ćwiczenia fizyczne za pośrednictwem BDNF. Wyjaśniałoby to protekcyjny wpływ uczenia się i aktywności fizycznej. Powstający przy udziale  $\alpha$ -sekretazy  $\alpha$ APP ma działanie neuroprotekcjne, sprzyja plastyczności synaps, zmniejsza częstość apoptozy i korzystnie wpływa na procesy zapamiętywania i uczenia się. Poza tym, działanie  $\alpha$ -sekretazy usuwa potencjalny substrat dla sekretazy  $\beta$  i sekretazy  $\gamma$ , przez co zapobiega powstaniu neurotoksycznego produktu, jakimi są ostatecznie peptydy 38-, 40- i (najbardziej toksyczne) 42- i 43-aminokwasowe. Te z kolei, z powodu swojej konformacji przestrzennej, przejawiają skłonność do kumulacji skutkującej powstawaniem płytek amyloidowych.

Przyjmuje się, że kumulacja A $\beta$  w płytkach przyczynia się do zapoczątkowania szeregu

patologicznych reakcji i osłabienia prawidłowej funkcji neuronów i komórek gleju. W ostatnich latach ta hipoteza została jednakże zakwestionowana. W kilku badaniach wykazano, że za toksyczny wpływ odpowiedzialny jest nie A $\beta$  już zakumulowany w płytkach, ale raczej oligomery A $\beta$ . W świetle tej koncepcji, formowanie blaszki amyloidowej miałyby być odpowiedzią obronną organizmu i sposobem neutralizacji toksycznego produktu sekretaz  $\beta$  i  $\gamma$ . Faktycznie, blaszki amyloidowe znajdują się również w znacznym odsetku mózgow osób nie przejawiających jakichkolwiek objawów otępienia. Jeszcze dalej w swej hipotezie o znaczeniu i funkcji A $\beta$  posunęli się Bishop i Robinson (2002). W przekonujący sposób opisują sytuację, w której neurony mogą wykorzystywać lepkie właściwości A $\beta$  jako sposób na powstrzymanie patogenów, metali toksycznych lub innych produktów krwi w pułapce analogicznej do pajęczyny (w tej analogii komórkom mikrogleju miałyby z kolei przypadać rola pająka). Do wzmożonej produkcji A $\beta$  dochodzi w OUN w reakcji na działanie wielu stresorów, byłaby to więc reakcja dość uniwersalna, w niektórych sytuacjach (np. przewlekłego działania stresora jakim może być przewlekła infekcja) przechodząca w patologiczną, skutkującą kumulacją A $\beta$ .

Nie wiadomo więc dokładnie, jak dochodzi do kluczowych dla choroby patologicznych zmian w szlaku metabolicznych przemian fizjologicznego białka APP. Kumulacja amyloidu prowadzi do zaburzeń komunikacji międzyneuronalnej, następnie zaniku synaps i będącym tego skutkiem – śmierci neuronów. Nagromadzenie amyloidu prowadzi do zaburzeń metabolizmu neuroprzekaźników, w którym biorą udział komórki gleju. A $\beta$  stymuluje również reakcję zapalną mikrogleju, a przez kumulację znacznych stężeń acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy prowadzi do dalszego zmniejszenia stężenia acetylocholiny. Prowadzi to do zaburzeń równowagi w układach cholinergicznym, glutaminergicznym, serotoninowym, gabaergicznym i dopaminowym. Uszkodzenie neuronów jądra Meynerta i przegrody – głównych źródeł cholinergicznego unerwienia hipokampa i kory – prowadzi do zaburzeń przewodnictwa w tym systemie w wymienionych strukturach. Poza tym stwierdza się spadek gęstości receptorów muskarynowych M<sub>2</sub> i nikotynowych oraz aktywności acetylotransferazy, enzymu biorącego udział w syntezie acetylocholiny.

Potencjalne znaczenie białka tau w patogenezie otępienia nie budzi wątpliwości od 1998 roku, gdy na chromosomie 17 odkryto mutację odpowiedzialną za rozwój otępienia czołowo-skroniowego z parkinsonizmem. Białko tau odpowiada za prawidłową budowę i funkcję mikrotubul – jednej z trzech podstawowych struktur cytoszkieletu – i odgrywa istotną rolę w transporcie aksonalnym. Należy do rodziny białek MAP (microtubul associated protein). Białko tau składa się z 352-441 aminokwasów i podlega stale fizjologicznej fosfo-

i defosforylacji, które to procesy decydują o jego wiązaniu lub odłączeniu od mikrotubul. Podobnie jak w przypadku A $\beta$ , patologia białka tau w chA wiąże się z jego skłonnością do patologicznej kumulacji. Do zapoczątkowania tego procesu w chA niezbędne jest gromadzenie złogów A $\beta$  i jest to w tej chorobie prawdopodobnie proces pierwotny, w przeciwieństwie do innych tauopatii. Wykazano, że hamowanie kumulacji A $\beta$ 42 blokuje gromadzenie się i procesy patologiczne związane z białkiem tau (Oddo i wsp., 2008). Poza kumulacją A $\beta$ , do powstawania NFT przyczyniają się również procesy zapalne, stres oksydacyjny, hiperkortyzolemia, hipercholesterolemia, zmiany naczyniowe oraz zaburzenia nastroju (depresja). Przypuszcza się, że patologia białka tau ma podstawowe znaczenie dla neurotoksyczności związanej z akumulacją A $\beta$ . Stwierdzono silną zależność między stężeniem NFT i stężeniem synaptofizyny, białka będącego markerem gęstości synaptycznej. Spadek liczby synaps, a następnie liczby neuronów, koreluje silnie z liczebnością NFT, a nie z liczbą płytek A $\beta$ . Podobnie jak w przypadku A $\beta$ , przypuszcza się, że być może bardziej toksyczne niż NFT są oligomery złożone z białka tau, a ich kumulacja w NFT mogłaby być przejawem reakcji obronnej, podobnie jak formowanie blaszki amyloidowej z oligomerów A $\beta$  (Binder i wsp., 2005). Etapy gromadzenia się NFT w poszczególnych obszarach OUN zostały opisane w pracy Braak i Braak (1991).

W ostatnich latach zgromadzono wiele dowodów na znaczenie czynników infekcyjnych w patogenezie chA. Już w 1907 Alzheimer poszukiwał obecności mikroorganizmów w obrębie płytki amyloidowej. Dostrzegano podobieństwa między otępieniem w przebiegu przewlekłej infekcji prątkiem kiły a objawami chA. Od tego czasu na listę podejrzanych drobnoustrojów trafiło wiele wirusów (opryszczki: Human Herpes Virus 1 i 2; HSV-1, HSV-2, cytomegalii, Epstein-Barr, ospy wietrznej, wirusowego zapalenia wątroby typu C), bakterii (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Porphyromonas gingivalis*), grzybów (*Candida albicans*) i pierwotniaków (*Toxoplasma gondii*). Postuluje się, że przewlekła infekcja prowadzi do wywoływania przewlekłego stanu zapalnego. W mózgach osób cierpiących na chorobę stwierdza się wykładniki stanu zapalnego, a w ostatnich latach gromadzona jest coraz większa liczba badań dokumentujących obecność wyżej wspomnianych drobnoustrojów w tkankach OUN z częstością znacznie odbiegającą od tej stwierdzanej w populacji kontrolnej (Sochocka i wsp., 2017).

Jednym z najlepiej zbadanych w chA czynników infekcyjnych, uznanym za czynnik ryzyka choroby, jest wirus opryszczki. Wykazano, że genotyp APOE- $\epsilon$ 4 – udokumentowany czynnik ryzyka późnej postaci chA – jest również czynnikiem ryzyka nawrotu infekcji opryszczki. Obecność wirusa w płynie m-r osób z chA wykazano już w 1991r. (Jamieson i wsp.).

Następnie wykazano związek między replikacją wirusa i nasileniem produkcji  $A\beta$  w kulturach komórkowych (Wozniak i wsp., 2007), kumulację białka tau w zainfekowanych wirusem komórkach (Wozniak i wsp., 2009) oraz zmniejszenie produkcji  $A\beta$  i białka tau w tychże hodowlach pod wpływem leczenia przeciwwirusowego (Wozniak i wsp., 2011). Przypuszcza się, że niektóre infekcje HSV-1 mogą mieć przebieg przewlekły, nasilać się w okresie spadku wydolności układu immunologicznego, co jest zjawiskiem częstszym w późniejszym wieku, zwłaszcza przy współwystępowaniu niektórych chorób, (np. nowotworowych). Można więc założyć, że częstość tego typu infekcji jest u osób starszych znacznie większa. Opryszczkowe zapalenie mózgu, którego jeden ze szczytów zapadalności przypada po 50 r.ż., (pierwszy przed 20 r.ż.) jest gwałtownie przebiegającą neuroinfekcją z tendencją do lokalizacji w płatach skroniowych i czołowych. Wykazano, że intensywne leczenie przeciwwirusowe osób w wieku podeszłym z maszyną infekcją HSV-1 jest w stanie zapobiec 90% przypadków otępienia, do którego doszłoby bez podjęcia takiej interwencji (Itzhaki i Lathe, 2018).

Podobne do opisanych wyżej związki między czynnikami zakaźnymi, składem flory bakteryjnej jelit, wpływem podejmowanego i ukierunkowanego na eliminację infekcji leczenia, zapadalnością i nasileniem deficytów poznawczych, w tym chA, zostały zbadane w kontekście innych niż wirus opryszczki czynników zakaźnych. Być może więc wysunięta przez Alzheimera hipoteza o znaczeniu czynników zakaźnych w patogenezie choroby była kolejnym przejawem niezwyklej intuicji tego odkrywcy.

## 2.2 Obraz kliniczny

Zaburzenia pamięci są pierwszym swoistym przejawem chA, a ich stopniowe nasilanie się jest cechą charakterystyczną choroby. Osłabienie pamięci jest powszechne w populacji osób po 65 r.ż., część przypadków tzw. łagodnych zaburzeń poznawczych (mild cognitive impairment, MCI) jest jednak retrospektywnie rozpoznawana jako faza prodromalna chA. Zaburzenia pamięci semantycznej i epizodycznej są pierwszymi symptomami choroby – struktura fonetyczna i składniowa mowy jest w początkowym okresie nienaruszona. Innymi wczesnymi objawami choroby są deficyty w zakresie uwagi, planowania, myślenia. ChA należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej późnej depresji (Leszek i wsp., 2018). W kryteriach diagnostycznych choroby wymieniane są poza zaburzeniami pamięci inne typowe dla otępienia korowego deficyty poznawcze: afazja, apraksja, agnozja oraz zaburzenia funkcji wykonawczych. Prowadzi to do spadku wydolności umysłowej i w konsekwencji, wobec często zachowanego w tej fazie choroby krytycyzmu, do obniżenia nastroju, drażliwości, skłonności do izolowania się. Dość swoistym objawem są zaburzenia orientacji przestrzennej oraz

zaburzenia węchu, szczególnie te, wobec których pacjent pozostaje bezkrytyczny. Ten ostatni deficyt może być traktowany jako czuła metoda diagnostyczna z uwagi na to, że nie stwierdza się w jego zakresie maskującego wpływu większej rezerwy poznawczej, która często utrudnia wykrycie za pomocą standardowych testów przejawów łagodnego otępienia u osób z wyższym wykształceniem. Na marginesie można zauważyć, że zaburzenia węchu mogą być traktowane jako przejaw upośledzenia neurogenezy w opuszce węchowej, jednym z obszarów OUN, w którym to zjawisko do tej pory stwierdzono (innymi są hipokamp i obszar okołokomorowy).

W miarę postępu choroby pojawiają się bardziej widoczne dla otoczenia zaburzenia, jak trudności ze znajdowaniem osobistych rzeczy, potrzeba sprawdzania wykonania czynności, powtarzanie ich, powtarzanie pytań i uwag, gubienie wątku, trudności z nadążaniem za rozmową paru osób. Poza zaburzeniami pamięci, charakterystycznymi – i często najbardziej dokuczliwymi dla opiekunów chorego – są zaburzenia zachowania, spotykane w kolejnych fazach choroby nawet u 80% pacjentów. Częściej pojawiają się one w umiarkowanej i nasilonej fazie choroby i obejmują drażliwość, agresję, pobudzenie, odhamowanie (np. seksualne, w zakresie odżywiania się), zachowania grubiańskie, zaniedbania higieniczne. Częstym zjawiskiem towarzyszącym otępieniu są objawy psychotyczne: urojenia prześladowcze (okradania), misidentyfikacje prowadzące do agresji (najczęściej wobec najbliższych), zaburzenia postrzegania pod postacią omamów prawdziwych (częściej wzrokowych niż słuchowych), towarzyszące bądź niezależne od epizodów zaburzeń świadomości. W późniejszych fazach otępienia charakterystycznym objawem, opornym na jakiegokolwiek leczenie, jest wędrowanie, a u ok. 50% chorych okresowo pojawia się krzyk. Z podobną częstością stwierdza się objaw lustra, polegający na nierozpoznananiu w nim swego odbicia. Obraz zaburzeń zachowania bywa często zmienny, podobnie jak nastroj i napęd. W późnych fazach choroby dołączają zaburzenia rytmu snu i czuwania, odżywiania, zaburzenia neurologiczne (objawy pozapiramidowe, mioklonie, napady padaczki, zaburzenia chodu, utrata kontroli nad zwieraczami, objawy deliberacyjne, trudności z połykaniem i wypróżnianiem).

W praktyce klinicznej do dokładnego określenia fazy choroby przydatna jest skala globalnej deterioracji Reisberga (Global Deterioration Scale – GDS), dzieląca chorobę na 7 stadiów. W stadium 1. pacjent nie zgłasza skarg na zaburzenia pamięci i nie stwierdza się ich w badaniu klinicznym. Stwierdza się natomiast objawy behawioralne. W stadium 2. chory zgłasza osłabienie pamięci, jednak nie znajduje to odzwierciedlenia ani w wynikach przesiewowych badań psychologicznych ani funkcjonowaniu chorego. W stadium 3. występują już wyraźne deficyty: pacjent gubi się w znanej okolicy, spada jego wydolność w pracy, ma trudności z koncentracją, nabywaniem nowych informacji, przypominaniu sobie dobrze



znanych nazwisk. Stadium 4. charakteryzuje upośledzenie orientacji w aktualnych wydarzeniach, zapominanie faktów z własnego życiorysu, trudności z prostymi działaniami arytmetycznymi, sprawami finansowymi. Głównym mechanizmem obronnym jest w tej fazie wyparcie. Faza 5. jest pierwszą, w której chory wymaga już pomocy innych osób. Nie pamięta ważnych informacji dotyczących obecnego życia, bywa dezorientowany allopsychicznie. W fazie 6. pojawiają się zaburzenia rytmu snu i czuwania. Pacjent zapomina imienia swojego najbliższego opiekuna. Nasilają się zmiany osobowości i zachowania. Pacjent wymaga pomocy w codziennych czynnościach, staje się całkowicie zależny od pomocy innych osób. Fazę 7. charakteryzuje utrata wszelkich zdolności werbalnych oraz zanik umiejętności lokomocyjnych. Do obrazu choroby mogą dołączać neurologiczne objawy ogniskowe. Poza zastosowaną w niniejszym badaniu i omówioną niżej skalą aktywności dnia codziennego (ADL, Activities of Daily Living) do oceny funkcjonowania ogólnego używana jest skala aktywności złożonej Katza. Skale te pozwalają na ocenę możliwości samodzielnego funkcjonowania pacjentów.

Najczęstszą przyczyną śmierci chorych są infekcje (zwykle zapalenie płuc), ogólne wyniszczenie, powikłania zaburzeń neurologicznych (upadki, zachłyśnięcia), odwodnienie, wychłodzenie (np. spowodowane realizacją tendencji ucieczkowych). Choroba trwa od 4 do 20 lat przy czym u osób zapadających na nią wcześniej jej przebieg jest zwykle gwałtowniejszy.

### 2.3 Diagnostyka

Można wyróżnić kilka stopni pewności rozpoznania chA, zależnie od ilości zebranych informacji. Rozpoznanie pewne wymaga potwierdzenia patomorfologicznego, prawdopodobne wykluczenia innych niż chA przyczyn otępienia, a możliwe opiera się na stwierdzeniu objawów przypisywanych przez lekarza chA a nie innym zaburzeniom. Poza stwierdzeniem charakterystycznego dla choroby przebiegu (stopniowy rozwój objawów otępienia, brak okresów poprawy, dominacja zaburzeń pamięci oraz deficytów korowych: apraksji, afazji, agnozji, zaburzeń funkcji wykonawczych), rozpoznanie chA opiera się na wykluczeniu innych przyczyn otępienia (guzów OUN, niedoborów pokarmowych, zaburzeń endokrynologicznych, wrodzienia normotensyjnego i wielu innych). Sporadycznie problemem bywa różnicowanie z innymi częściej spotykanymi typami otępienia, jak otępienie z ciałami Lewy'ego, otępieniem czołowo-skroniowym czy otępieniem naczyniowym. Poza charakterystycznymi danymi z wywiadu bardzo pomocną rolę w różnicowaniu typu otępienia na jego wczesnym etapie odgrywa badanie neuropsychologiczne. W badaniach przesiewowych stosuje się powszechnie krótką skalę oceny stanu psychicznego (Mini Mental State Examination, MMSE) wg Folsteinów i wsp. (1975), uznając 23 punkty i mniej jako wynik wskazujący na otępienie oraz

test rysowania zegara (clock-drawing test, CDT) wg Shulman i wsp. (1986), test łączenia punktów. Zastosowana w niniejszym badaniu montrealaska skala oceny funkcji poznawczych (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) łączy elementy trzech wymienionych testów. Skalą używaną do oceny zarówno funkcji poznawczych jak i objawów behawioralnych jest skala oceny choroby Alzheimera (Alzheimer Disease Assessment Scale – ADAS) opracowana przez Rosena ((1984). Z kolei do oceny nasilenia zaburzeń psychotycznych i behawioralnych stosowany jest inwentarz neuropsychiatryczny (Neuropsychiatric Inventory – NPI, Cummings i wsp. 1994). Czułym i specyficznym wobec wczesnych faz chA badaniem jest FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test). W badaniu kontrolowanym randomizacją (randomized controlled trial, RCT) populacji prawie tysiąca osób z typową chA jej czułość oceniono na 100% natomiast specyficzność na 75% (Teichmann i wsp., 2017).

Jak wspomniano wyżej, obecnie istnieją możliwości diagnozowania chA w jej fazie prodromalnej, wykorzystywane jednak głównie w badaniach naukowych i badaniach klinicznych nowych leków. Poza przeprowadzeniem badań genetycznych (oznaczanie mutacji w obrębie presenilin 1 i 2 oraz APP), oznacza się stężenia A $\beta$ , białka tau (formy fosforylowanej i niefosforylowanej) w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz poziom akumulacji tych białek w OUN za pomocą PET. Według Zboch i Leszka (2010) wyższą specyficzność i czułość zapewnia oznaczenie wskaźników T-tau/ A $\beta$ 42 (odpowiednio 89 i 90%), wskaźnika p-tau/ A $\beta$ 42 (odpowiednio 86 i 97%) oraz t-tau/p-tau 369-404 (odpowiednio 96 i 100%). Według jednej z ostatnich meta-analiz (Ritchie, 2017) opisane metody cechują się większą czułością niż swoistością, lepiej nadając się w związku z tym do wykluczenia chA jako podłoża postępującej deterioracji poznawczej. W zebranych materiale porównano badania obejmujące w sumie 1282 osoby z MCI. Stwierdzono, że czułość poddanych ocenie metod wynosiła średnio 75% a specyficzność 72% dla oznaczeń białka tau oraz odpowiednio 85% i 33% dla oznaczeń proporcji A $\beta$ /tau, czyli wskaźniki znacznie niższe niż podawane przez polskich badaczy. Badaniom będącym obiektem meta-analizy zarzucano niejasne kryteria doboru grup oraz zbyt krótki okres obserwacji. Obrazowanie akumulacji patologicznych białek A $\beta$  i tau umożliwiła diagnostyka z wykorzystaniem PET. A $\beta$  oznaczany jest z użyciem znacznika Pittsburgh compound-B (PIB) a czułość metody określana jest na 89% (Balzac, 2004). Badanie pozwala na różnicowanie fizjologicznego MCI z prodromalną fazą otępienia w chA. Tatebe i wsp. (2017) wykazali, że istnieje możliwość oznaczenia p-tau w surowicy krwi osób z chA i że stężenia te różnicują tę populację z grupą dobranych wiekiem osób. Inne, mniej specyficzne metody obejmują oznaczanie przepływów krwi w poszczególnych obszarach OUN, pomiar metabolizmu glukozy, oznaczanie objętości kluczowych dla pamięci struktur OUN (Zimny

i wsp., 2013). W tym miejscu należy również wspomnieć o coraz bardziej czułych i specyficznych dla prodromalnej fazy chA testach neuropsychologicznych; wymienić tu można wspomniany wyżej test FCSRT. Jego wynik w przypadku badań klinicznych często przesądza o przeprowadzenia kolejnych, bardziej kosztownych (PET) czy inwazyjnych badań (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego).

## 2.4 Leczenie

Dostępne obecnie metody leczenia pozwalają na osiągnięcie przejściowej poprawy u 1/3 chorych, zahamowanie postępu choroby u kolejnej 1/3 pacjentów oraz nie przynoszą wymiernych korzyści u pozostałej części osób cierpiących na chA. Efekty leczenia są tym lepsze, im wcześniej zostaje ono wdrożone. Problemem jest niska świadomość choroby. Szacuje się, że choroba jest rozpoznana przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej co najwyżej u 50% cierpiących na nią pacjentów. Znaczna część osób, którym postawione zostaje prawidłowe rozpoznanie i wdrożone leczenie, odstawia je po 4-5 miesiącach rozczarowana efektami, żywiąc najczęściej nierealistyczne oczekiwania wobec terapii. Problemem bywają również regulacje dotyczące refundacji leków, czasami nieprzystające do aktualnego poziomu wiedzy.

Dysponujemy dwiema grupami leków działających objawowo w chA. Pierwszą stanowią inhibitory cholinoesterazy (IChE): donepezil, riwastygmina i galantamina. Drugą tworzy jeden lek, memantyna, będący antagonistą receptora NMDA.

Działanie IChE polega głównie na blokowaniu enzymów odpowiedzialnych za rozpad acetylocholiny: przede wszystkim acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BuChE), dzięki czemu stężenie neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej rośnie. Wykazano również, że donepezil ma działanie przeciwzapalne. Galantamina, najrzadziej stosowany i rekomendowany przez grupy ekspertów IChE zarejestrowany w leczeniu chA (nie znajduje się obecnie na liście leków refundowanych w leczeniu chA), poza inhibicją AChE, wywiera efekt modulujący na receptor nikotynowy. Działanie hamujące wobec esteraz jest w przypadku donepezilu i galantaminy ograniczone do AChE, co zdaniem części ekspertów ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii, w związku z malejącym wraz z postępowaniem choroby udziałem tego enzymu w metabolizmie AChE. Głównym enzymem rozkładającym acetylocholiny staje się wtedy BuChE. IChE zarejestrowane są do leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci chA. W praktyce jednak rzadko rezygnuje się z ich stosowania wraz z progresją choroby do otępienia znacznego, ponieważ z reguły prowadzi to pogorszenia stanu chorych.

Drugim podstawowym lekiem stosowanym w chA jest memantyna. Mechanizm działania leku opiera się na przywróceniu zaburzonej w chorobie aktywności receptora NMDA.

W chA mamy do czynienia z patologiczną, stałą aktywacją NMDA spowodowaną zwiększonym stężeniem glutaminianu akumulującego się w okolicach A $\beta$  oraz jego upośledzonym rozkładem przez komórki astrogleju. Sam A $\beta$  wiąże się z miejscem glicynowym (NR1) i glutaminianowym (NR2) receptora NMDA. Prowadzi to do powstawania tzw. szumu informacyjnego: stałej, niskiej stymulacji receptora, która uniemożliwia jego prawidłowe, fazowe pobudzenie. Memantyna przejawia powinowactwo do receptorów NMDA będących w stanie permanentnego pobudzenia, nie wiąże się natomiast z receptorami w stanie fizjologicznym, nie blokuje miejsc wiązania glicyny ani glutaminianu. Wykazano, że memantyna hamuje proces hiperfosforylacji białka tau poprzez wpływ na receptor nikotynowy  $\alpha 7$ .

Wykazano, że IChE i memantyna wykazują swoje działanie w kilku obszarach: funkcji poznawczych, aktywności dziennej i zaburzeń zachowania. Wykazano, że opanowanie tych ostatnich dzięki zastosowaniu memantyny pozwala na odroczenie momentu instytucjonalizacji chorych o kilka lat. Instytucjonalizacja z kolei jest poważnym czynnikiem ryzyka wcześniejszej śmierci chorych. Stosowanie inhibitorów i memantyny pozwala zmniejszyć potrzebę dodatkowego leczenia z użyciem leków przeciwpsychotycznych w terapii objawów psychotycznych spotykanych w chA (przy czym riwastygmina wydaje się być w tym zakresie skuteczniejsza od donepezilu).

Pozycja leków przeciwpsychotycznych w terapii chA jest niepewna. Wydano ostrzeżenia o znaczącym ryzyku związanym z ich stosowaniem w tej populacji chorych; dotyczą one szczególnie haloperidolu, olanzapiny i risperidonu. W praktyce trudno jednak wyobrazić sobie sytuację, aby zupełnie wyeliminować te leki z terapii zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych towarzyszących chA. W terapii tych dokuczliwych objawów znajdują również zastosowanie inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz walproinianu. Wykazano, że citalopram stosowany w dawce 10 mg był równie skuteczny w redukcji agresji jak haloperidol. Wśród neuroleptyków najsilniejszą pozycję zajmuje bez wątpienia kwetiapina, stosowana w dość szerokim zakresie dawek. Skuteczność nasenną przy odwróceniu rytmu snu i czuwania wykazują dawki rzędu 12,5-25 mg; w łagodzeniu zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych stosowane są stopniowo zwiększane nawet do 150-200 mg. Olanzapina jest stosowana w zakresie 2,5-5 mg, risperidon od 2 x 0,5 do 2 x 1 mg/dobę.

W terapii osób starszych, w tym szczególnie cierpiących na choroby otępienne, unika się stosowania benzodiazepin. Wyjątkiem jest stosowanie doraźne niskich dawek leków nie podlegających metabolizmowi wątrobowemu i nie kumulujących się w organizmie, jak lorazepam i oksazepam.

Prawidłowo prowadzona terapia osób z chA obejmuje również edukację opiekunów pacjenta na temat choroby. Stanowi to niezbędny element postępowania, pozwala uniknąć wielu niebezpiecznych sytuacji i zminimalizować konieczność stosowania dodatkowych leków.

Kolejnym ważnym obszarem oddziaływań jest rehabilitacja chorych, mająca na celu utrzymanie umiejętności chorych oraz przywrócenie w miarę możliwości tych, które zostały w czasie choroby utracone. Optymistyczne są doniesienia dotyczące pamięci proceduralnej w chA wskazujące, że ulega ona upośledzeniu w stopniu znacznie mniejszym, niż inne rodzaje pamięci. Pozwala to nie tracić wiary w sensowność wysiłków mających na celu reedukację chorych w zakresie niektórych utraconych umiejętności.

Na zakończenie tego podrozdziału warto wspomnieć o kierunkach badań mających na celu znalezienie nowych, być może działających przyczynowo leków. Obejmują one próby zapobiegania kumulacji  $A\beta$  poprzez bierną immunizację chorych. Obecnie stosowane są przeciwciała monoklonalne przeciwko  $A\beta$ , podawane dożylnie bądź podskórnym. Populację badaną tworzą pacjenci z prodromalną i łagodną postacią chA. Szczegółowe omówienie aktualnego stanu wiedzy w tym zakresie dokonali Dolan i Zago (2018). Podobną strategię (biernej immunizacji) próbuje się zastosować wobec białka tau. Innym potencjalnym sposobem zapobiegania kaskadzie  $A\beta$  mają być inhibitory  $\beta$  i  $\gamma$  sekretazy. Niestety okazało się, że niekiedy próby manipulacji ich aktywnością prowadzą do poważnych objawów ubocznych. Do fazy II i III badań klinicznych udało się zakwalifikować dwa inhibitory sekretazy  $\beta$ , cząsteczki: MK-8931 i E2609. Podejmowane są również próby hamowania akumulacji białka tau, między innymi z zastosowaniem chlorku metylotioniny (Wilcock i wsp., 2018). Innym kierunkiem poszukiwań jest obszar nanotechnologii. Opracowywane są produkty skali atomowej, cząsteczkowej i makromolekularnej o ściśle określonych kształtach, właściwościach fizykochemicznych mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Przykładem takich cząstek mogą być dendrimery (Aliev i wsp., 2019), których właściwości pozwalają na zastosowanie ich jako nośników leków albo genów (Leszek i wsp., 2017).

Omawiając najnowsze trendy dotyczące obszarów poszukiwań nowych leków dla chA, nie można pominąć litu, wprowadzonego do współczesnej terapii psychiatrycznej 70 lat temu (Cade, 1949). W ostatnich latach wykazano neuroprotektoryjne działanie litu, głównie poprzez hamowanie aktywności enzymu GSK-3 (glicogen synthase kinase-3, syntaza kinazy glikogenu-3) (Rybakowski, 2008), a wpływ stosowania litu na wzrost objętości istoty szarej w kluczowym dla funkcji pamięci obszarze hipokampa został udokumentowany w badaniach neuroobrazowych (Moore i wsp., 2000) i potwierdzony w metaanalizach (Hajek i Wiener, 2016). GSK-3 jest wysoce aktywną kinazą serynowo-treoninową, dezaktywowaną przez

sygnały pochodzące z wielu szlaków sygnałowych (IP3, PKA, PKC i wielu innych). GSK-3 wpływa na liczne czynniki transkrypcyjne ( $\beta$ -katenina, CREB, c-Jun), białka związane z mikrotubulami (tau, MAP1B), mediatory cyklu komórkowego, regulatory metabolizmu (syntazę glikogenu, dehydrogenazę pirogronianową) i aktywność receptora NMDA. GSK-3 pełni funkcję regulatora apoptozy i odporności komórkowej. Zwiększona aktywność GSK-3 działa proapoptotycznie, podczas gdy hamowanie GSK-3 osłabia lub zapobiega apoptozie. GSK-3 odgrywa również istotną rolę w metabolizmie  $A\beta$  i białka tau.

Pierwsze przesłanki do uznania litu jako czynnika protekcyjnego w otępieniu pochodzą z badań populacji pacjentów z CHAD (chorobą afektywną dwubiegunową), gdzie lit używany jest jako jeden z głównych środków terapeutycznych. Stwierdzano znaczącą redukcję ryzyka pojawienia się otępienia u osób z CHAD leczonych litem (Nunes i wsp., 2007; Kessing i wsp., 2010). Stosowanie tego leku obniża ryzyko wystąpienia otępienia w populacji osób z chorobą afektywną dwubiegunową, podczas gdy stosowanie innych leków normotycznych takiego działania nie wykazuje. Obserwacje tych samych populacji chorych (osób z CHAD) pozwoliły stwierdzić znaczący spadek częstości nawrotów infekcji wirusem opryszczki (HSV-1) u pacjentów stosujących lit (Rybakowski i Amsterdam, 1991). Jak wspomniano wyżej, infekcja HSV-1 jest istotnym czynnikiem ryzyka otępienia (Itzhaki i Lathe, 2018), natomiast lit silnie hamuje replikację tego wirusa. Specyficzny efekt litu na przebieg zakażenia opryszczką miałyby również odpowiadać za obserwowany u leczonych nim pacjentów z CHAD protekcyjny wpływ w zakresie nasilenia deficytów poznawczych (Rybakowski, 2016). U chorych z CHAD zakażenie HSV-1 wiąże się z osłabieniem funkcji poznawczych (Dickerson i wsp., 2004). Byłby to drugi ważny mechanizm neuroprotekcyjnego działania litu.

Metaanaliza badań, której dokonali Donix i Bauer (2016), dowodzi profilaktycznego działania litu przynajmniej w niektórych chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w chA. Pierwsze badanie z zastosowaniem litu w populacji chorych z chA przeprowadzili Macdonald i wsp. (2008). Nie wykazano w nim wpływu litu na przebieg choroby. Pierwsze randomizowane badanie z zastosowaniem litu w populacji chorych z łagodnie nasiloną chA przeprowadzili Hampel i wsp. (2009). W nim również nie wykazano różnic między podgrupami w zakresie nasilenia deficytów poznawczych ani aktywności GSK-3. Podkreślić należy relatywnie krótki okres tego badania (10 tygodni), prawdopodobnie niewystarczający dla ujawnienia się korzystnego działania litu. Leyhe i wsp. (2009) wykazali jednak, że w subpopulacji wyżej wspomnianej grupy zaistniała odwrotna korelacja między stężeniem litu a poziomem BDNF i nasileniem deficytów poznawczych. Forlenza i wsp. (2013) objęli randomizowanym badaniem z kontrolą placebo populację osób z MCI. Trwające rok badanie wykazało istotną

poprawę funkcji poznawczych w grupie przyjmujących lit w dawce zapewniającej stężenie między 0,25 a 0,5 mmol/L oraz istotne zmniejszenie stężenia białka p-tau w płynie m-r. Nunes i wsp. (2013) badali z kolei wpływ podawania jednorazowej mikrodawki litu (300 µg) na przebieg chA na przestrzeni 15 miesięcy. Grupa przyjmująca lit nie doświadczyła progresji choroby, wykazano taką natomiast w grupie kontrolnej. Metaanalizy trzech badań obejmujących w sumie 232 osób z MCI lub chA dokonał Matsunaga i wsp. (2015). Potwierdzono korzystny wpływ litu na przebieg zaburzeń poznawczych w obu grupach.

Niedawno przedstawione wyniki badań zależności między stężeniem litu w wodzie wodociągowej a ryzykiem zgonu z powodu chA (Kessing i wsp., 2017; Fajardo i wsp., 2018) mogą również sugerować znaczenie litu w prewencji chA. W badaniu Kessinga wykazano, że stężenia litu w wodzie pitnej powyżej 10 µg/L powodują zmniejszenie ryzyka otępienia (zarówno naczyniowego, jak i typu Alzheimer). W badaniu Fajardo i wsp. stwierdzono poza tym ujemną korelację między stężeniem litu w wodzie pitnej a takimi czynnikami ryzyka chA jak otyłość i cukrzyca typu II.

Szczegółowego omówienia mechanizmów działania i najnowszych badań dotyczących wpływu litu na czynności poznawcze ze szczególnym uwzględnieniem badań i potencjalnego zastosowania w chA dokonał Rybakowski (2018).

Podsumowując: w obliczu pewnego kryzysu w zakresie dostępu do nowych terapii chA, istnienia przesłanek teoretycznych do zastosowania litu jako czynnika neuroprotekcijnego i narastającą ilości danych potwierdzających pozytywny profilaktyczny i terapeutyczny wpływ litu na przebieg wielu zaburzeń poznawczych, podjęcie dalszego wysiłku badawczego na tym polu wydają się być w pełni uzasadnione. Tak jak korzystny wpływ litu na funkcje poznawcze nie ogranicza się jedynie do populacji pacjentów z CHAD, tak i świadomość istnienia mocnych dowodów neuroprotekcyjnych właściwości leku nie może ograniczać się - jak ma to miejsce obecnie - do specjalistów zajmujących się zaburzeniami afektywnymi.

### 3. Czynniki neurotrofowe pochodzenia mózgowego

Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (BDNF, brain derived neurotrophic factor) został odkryty w 1982 r. (Barde i wsp., 1982) jako druga po czynniku wzrostu nerwów (nerve growth factor, NGF; Levi-Montalcini i Hamburger, 1951r.) z neurotrofin. BDNF, obok NGF, NT3 (neurotrophin 3), NT4, NT5 i NT6 odgrywa kluczową rolę w neurogenezie (Scharfman i wsp., 2005, Waterhouse i wsp., 2012), synaptogenezie (Zagrebelsky i Korte, 2014), zjawisku neuroplastyczności (Lu, 1999), potencjalizacji długoterminowej (long term potentiation, LTP), tworzeniu i przeżywalności nowych neuronów.

Odkrycie zjawiska neurogenezy w OUN dorosłego człowieka w roku 1998 (Eriksson i wsp.) obaliło dogmat o braku możliwości powstawania nowych neuronów w dojrzałym OUN. Stwierdzono, że neurogeneza zachodzi przez całe życie i ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania hipokampa. Nowo powstające komórki nerwowe zostają włączane w istniejącą sieć neuronalną, podejmują funkcje typowe dla dojrzałych komórek i odgrywają istotną rolę w utrwalaniu nowych informacji (Sahay i Hen, 2008). Tylko połowa z powstałych neuronów przeżywa cztery tygodnie (Dayer i wsp., 2003), a decydującym czynnikiem jest jakość utworzonych synaps i częstotliwość ich aktywacji (zgodnie z twierdzeniem profesora Vetulaniego: "W mózgu nie ma zasłków dla bezrobotnych"). Proces pełnego dojrzewania nowych neuronów i włączanie ich do istniejącej sieci trwa kilka miesięcy. Poza hipokampem neurogenezę w dojrzałym OUN zaobserwowano w obszarze okołokomorowym, opuszce węchowej (jak wspomniano wyżej, zaburzenia węchu mogą być jednym z pierwszych przejawów toczącego się skrycie procesu otępiennego) oraz w obrębie prążkowiec (Ernst i wsp., 2014, Bergmann i wsp., 2015). Zmniejszenie neurogenezy i spadek objętości hipokampa jest charakterystycznym objawem chA (Jack i wsp., 2000). Wykazano, że redukcja albo zahamowanie neurogenezy zachodzącej w hipokampie prowadzi do upośledzenia jego funkcji (Snyder i wsp., 2005, Saxe i wsp., 2006), natomiast nasilenie neurogenezy ma znaczenie dla poprawy nastroju oraz działanie przeciwłękowe (Hill i wsp., 2015). Nieprawidłowo przebiegająca neurogeneza czyni nowo powstające neurony bardziej podatne na szkodliwe działanie A $\beta$  (Mu i Gage, 2011), z kolei jej nasilenie może być odpowiednikiem mechanizmów samonaprawczych w chA (Jhaveri i wsp., 2012). Proces neurogenezy ma miejsce w szczególnym miejscu i środowisku określanym jako nisza neurogeniczna, którą tworzą komórki progenitorowe, dojrzałe neurony, astrocyty, oligodendrocyty i komórki endotelium. Postuluje się, że istotną rolę w indukcji neurogenezy pod wpływem wysiłku fizycznego odgrywają astrocyty.

Gen kodujący BDNF znajduje się na ramieniu krótkim chromosomu 11. Na ekspresję



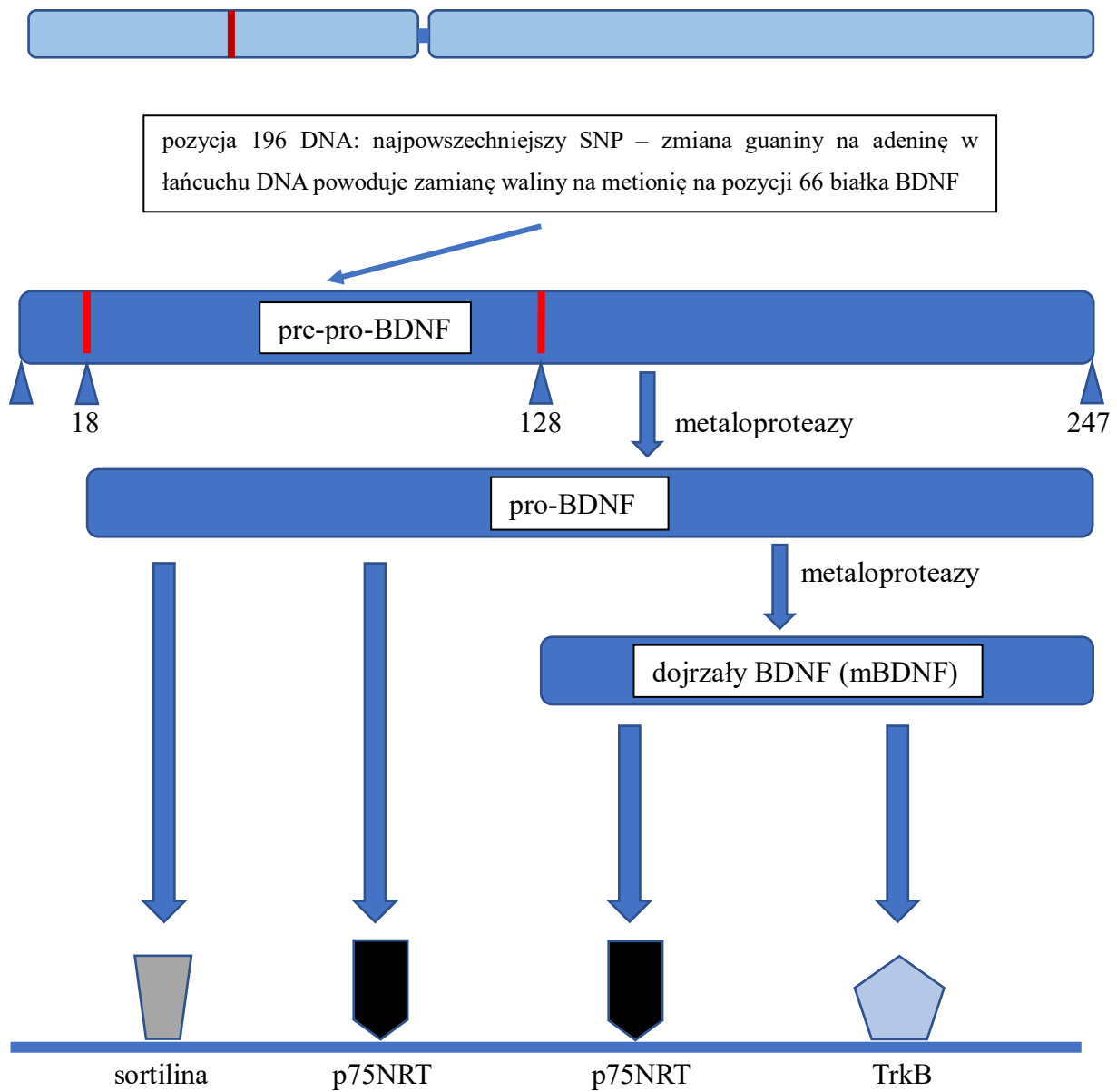
genu BDNF wpływają bardzo różnorodne czynniki. Stwierdzono zwiększenie ekspresji BDNF w polach wzrokowych kory pod wpływem stymulacji światłem (Castrén i wsp., 1992), w hipokampie pod wpływem stymulacji elektrycznej (Patterson i wsp., 1996), w podwzgórzu pod wpływem stymulacji osmotycznej (Castrén i wsp., 1995). Wzrost produkcji BDNF (oraz NGF) w hipokampie pod wpływem wysiłku fizycznego wykazał Neeper i wsp. (1995).

BDNF łączy się z receptorami o wysokim (Tropomyosin receptor kinase B, TrkB) lub niskim ( $p75^{nrt}$ ) powinowactwie, odpowiedzialnymi za wzrost neuronów i apoptozę. BDNF oraz jego główny receptor, TrkB, jest rozpowszechniony w całym OUN, jednak szczególnie intensywnie reprezentowany jest w obszarze nasilonej neurogenezy – komórkach ziarnistych zakrętu zębatego hipokampa, opuszce węchowej, korze nowej a także we wzgórzu, jądrach podwzgórza, mózdzku oraz pniu mózgu. Wyróżnia się cztery formy receptora TrkB: pełnej długości (TrkB-FL), dwie kadłubowe, nie zawierające domeny kinazy tyrozynowej (TrkB-T1 i TrkB-Shc), oraz TrkB-T-TK, cechujący się domeną niefunkcjonalną. Przyłączenie BDNF do TrkB-FL powoduje jego dimeryzację i aktywizację, uruchamiając łańcuch reakcji (PI3K/Akt, GSK-3, MAPK/ERK, CREB). Pozostałe formy receptora, których aktywacja wywiera inne skutki, współzawodniczą o dostępność BDNF, a regulacja ich ilości i wzajemnego stosunku pozostaje przedmiotem badań. Sama obecność BDNF w odpowiednim stężeniu i miejscu nie jest zatem gwarantem prawidłowego funkcjonowania zależnych od niego mechanizmów. Przykładem choroby, w której dochodzi do nieprawidłowości w przesyłaniu sygnału na poziomie TrkB jest zespół Reta (Krishnan i wsp., 2015). Zaburzenia sygnalizacji na szlaku BDNF/TrkB poniżej receptora są sytuacją spotykaną w wielu chorobach neurologicznych i psychiatrycznych, w tym w chorobie Alzheimera (Tejeda i wsp., 2017). Stąd prawdopodobnie, mimo pozytywnych wyników *in vitro*, próby podawania BDNF w różnych chorobach neurodegeneracyjnych *in vivo* nie przyczyniły się do poprawy stanu klinicznego chorych.

BDNF – podobnie jak blisko spokrewnione z nim pozostałe neurotrofiny - produkowany jest w formie proneurotrofiny (proBDNF), białka o długości 247 aminokwasów składającego się z trzech fragmentów: odcinka sygnałowego długości 18 aminokwasów, propeptydu długości 110 aminokwasów (w obrębie którego występuje rozpowszechniona u 25-30% populacji mutacja Val66Met BDNF) oraz właściwego, dojrzałego BDNF (mBDNF, mature BDNF) o długości 119 aminokwasów. proBDNF podlega w większości enzymatycznej obróbce w obrębie neuronu, a do przestrzeni pozakomórkowej wydzielany jest mBDNF, niemniej jednak część neurotrofiny wydzielana jest w formie pierwotnej. W ostatnich latach badacze więcej uwagi skupili na działaniu poszczególnych frakcji BDNF. Xu i wsp. (2010) wykazali, że proBDNF może hamować proliferację neuronów zakrętu zębatego hipokampa w szczurzym

modelu chA, podczas gdy anty-proBDNF ma odwrotny skutek. Również ostatnie analizy (Gibon i Barker, 2017) dowodzą, że działanie proBDNF jest w zasadzie przeciwstawne do mBDNF. Zheng i wsp. (2010) wykazali, że A $\beta$  redukuje konwersję proBDNF do mBDNF. Na zaburzenia konwersji proBDNF do mBDNF jako ważny mechanizm patologiczny w chA zwrócili uwagę Gerenu i wsp. (2017), sugerując, że promowanie neurogenezy w hipokampie poprzez blokowanie funkcji endogennego proBDNF może być potencjalną strategią terapeutyczną dla chA. Podobnie Fleitas i wsp. (2018) wykazali, że w proBDNF indukuje apoptozę poprzez specyficzną interakcję z receptorem p75 i jego ko-receptorem, sortiliną. U pacjentów z chA obserwuje się znaczące wzrosty stężeń proBDNF i sortiliny oraz wzrost stosunku proBDNF / BDNF w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z kontrolami. Ponadto, proBDNF pacjentów z chA jest modyfikowany przez produkty końcowe zaawansowanej glikacji i wolne rodniki, które blokują konwersję proBDNF do mBDNF, co prowadzi do wzrostu patogenności i dalszego zmniejszenia efektów troficznych mBDNF. Wyniki tych badań wskazują na znaczenie neurotoksycznej sygnalizacji proBDNF w patologii chA poprzez zwiększenie stabilności proBDNF indukowane wolnymi rodnikami, modyfikacjami postranslacyjnymi oraz zwiększeniem ekspresji sortiliny. Do podobnych wniosków doszli Chen i wsp. (2017): proBDNF, poprzez receptor błonowy p75NTR, hamuje żywotność neuronów i wzrost aksonów *in vitro*, zwiększa poziomy A $\beta$  i przyspiesza jego odkładanie się w mózgu. proBDNF wywiera zasadniczo negatywny wpływ w patogenezie chA i jej progresji. Te ustalenia sugerują ostrożniejsze spojrzenie na wyniki wielu badań (w tym około 200 w obszarze psychiatrii, niektórych również cytowanych w tej pracy), których końcowe wnioski opierały się na analizie całkowitego stężenia BDNF, z pominięciem poszczególnych frakcji neurotrofiny. Z tych właśnie względów w prezentowanym badaniu ostatecznie zdecydowano się na dodatkowe oznaczenie proBDNF i mBDNF. Schemat powstawania i działania poszczególnych frakcji BDNF prezentuje rycina 3.1.

gen BDNF: chromosom 11, ramię krótkie, 11p14.1



**Efekty fizjologiczne:**

apoptoza  
pruning  
long term depression

**Efekty fizjologiczne:**

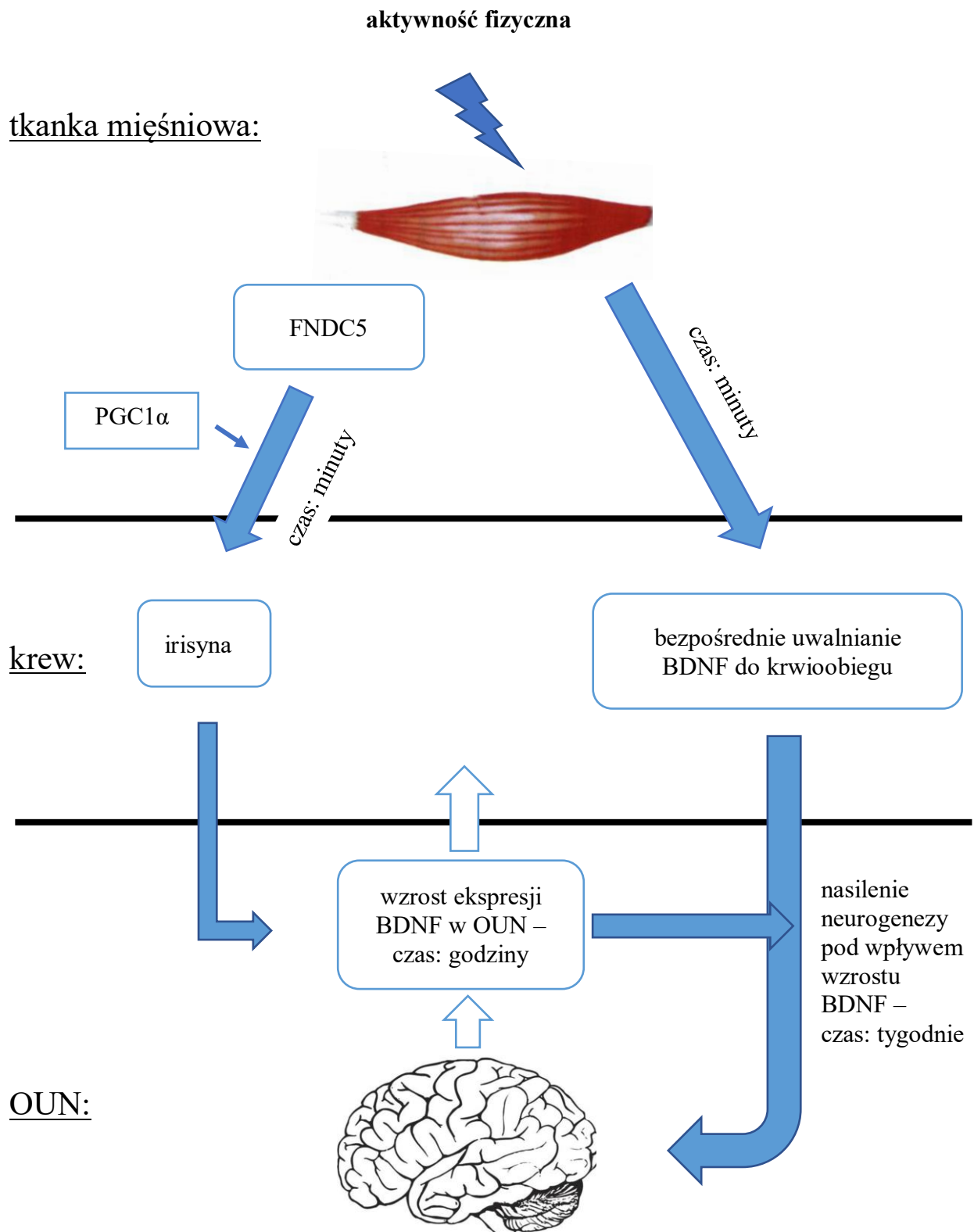
neuroprotekcja  
różnicowanie  
long term potentiation  
arboryzacja

Rycina 3.1 Schemat powstawania i działania poszczególnych frakcji BDNF – objaśnienia w tekście

Początkowo zakładano, że BDNF pochodzenia mięśniowego uwalnia się do krwi i w ten sposób tłumaczono korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych na funkcje poznawcze. Następnie Matthews i wsp. (2009) wykazali, że BDNF nie jest, jak przypuszczano, produkowany przez neurony unerwiające mięśnie, ale przez same komórki mięśniowe, oraz że powstający w miocytach BDNF nie jest źródłem wzrostu jego poziomu we krwi. Syntetyzowany przez mięśnie BDNF miał działać jedynie parakrynnie, wpływać na metabolizm lipidów, zwiększając ich spalanie w mięśniach. Założenie, że BDNF pochodzenia mięśniowego nie odgrywa jakiegokolwiek roli w obserwowanym po wysiłku zwiększeniu stężenia tego czynnika w surowicy krwi okazało się jednak błędne, co udowodniono w kolejnych badaniach. Przemawiał za tym również niemalże natychmiastowy wzrost stężenia BDNF w surowic po wysiłku fizycznym (Håkansson i wsp. 2017), czego nie da się wytłumaczyć zakładając, że za wzrost odpowiada jedynie BDNF produkowany przez OUN. Wykazano, że BDNF pochodzenia mózgowego może przenikać do surowicy (Rasmussen i wsp., 2009), dzieje się to jednak po wielu godzinach od treningu. Również ustalenia Pan i wsp. (1998) i de Melo i wsp. (2012) wskazują na znaczenie BDNF obwodowego jako rezerwy dla OUN i na przewagę transportu tej neurotrofiny przez barierę krew-mózg w kierunku domózgowym nad dyfuzją z OUN do krążenia ogólnoustrojowego. Można przyjąć zatem, że stężenie BDNF w surowicy odzwierciedla w jakimś stopniu jego dostępność dla komórek OUN (Håkansson i wsp. 2017).

Przyjęcie początkowego założenia, że BDNF pochodzenia mięśniowego nie ma znaczenia dla nasilenia zjawiska neurogenezy zachodzącej pod wpływem wysiłku fizycznego w hipokampie, skutkowało koniecznością poszukiwania innego wyjaśnienia tego fenomenu. Stwierdzono (Wrann i wsp. 2013), że produkcja BDNF w hipokampie indukowana jest przez irisynę, białko o długości 112 aminokwasów, powstającą jako produkt przycinania glikozyłowanego białka błonowego FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5). Reakcja ta zachodzi pod wpływem PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$ ). W tejże pracy wykazano również, że stężenie FNDC5 w hipokampie jak i ilość jego receptorów rośnie pod wpływem wysiłku fizycznego. Udowodniono, że stężenie irisyny jest wprost proporcjonalne do masy mięśniowej (Huh i wsp., 2012, Stengel i wsp., 2013). W kolejnych latach pojawiły się wątpliwości, czy aby na pewno to, co identyfikowano jako irisynę, było nią faktycznie (Fahrsbaf i wsp., 2016). Przyczyną niepewności były odkryte potencjalne błędy metodologiczne oznaczeń irisyny we wcześniejszych badaniach. Kolejni badacze w ciekawie zaprojektowanym badaniu jednak je rozwiłali (Li i wsp., 2016). Porównanie rozmiarów indukowanego ogniska niedokrwiennego u myszy, które przez dwa tygodnie miały

możliwość swobodnego biegania z rozmiarami ogniska myszy nieaktywnych dowiodło neuroprotekcynnego wpływu aktywności fizycznej. Podawanie rekombinowanej irisyny miało podobne działanie protekcyjne, jak prowadzony przez 2 tygodnie trening. Z kolei immunoglobulina blokująca specyficznie działanie irisyny niwelowała protekcyjny wpływ treningu na wielkość deficytów neurologicznych. W tejże pracy wykazano również, że irisyna przejawiała efekt ochronny przez zmniejszanie stresu oksydacyjnego w obszarze udaru oraz zmniejszała obszar uszkodzenia przez aktywację szlaków PKB (protein kinase B) i ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases) oraz inhibicję TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) i Il-6 (interleukina 6) w strefie udaru. Udowodniono, że irisyna jest hormonem indukowanym wysiłkiem fizycznym. Jej poziom w mięśniach szkieletowych rośnie pod wpływem wysiłku, natomiast nie zmienia się istotnie pod jego wpływem w ekstraktach z mózgu. W pracy dowiedziono więc neuroprotekcynnego wpływu wysiłku fizycznego, w którym to procesie integralną rolę odgrywa irisyna i BDNF. Mechanizmy zwiększenia uwalniania i syntezy BDNF pod wpływem wysiłku fizycznego ilustruje rycina 3.2



Rycina 3.2 Schemat wpływu aktywności fizycznej na stężenia BDNF

BDNF - brain derived neurotrophic factor; FNDC5 - Fibronectin type III domain-containing protein 5; PGC-1 $\alpha$  peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$

Kolejną kwestią mającą istotny wpływ na przebieg zjawisk warunkowanych wzrostem BDNF wywoływanych wysiłkiem fizycznym jest polimorfizm Val66Met BDNF. Wpływa on na zależne od BDNF procesy, takie jak choćby LTP, sprawność wiązania z sortiliną i szybkość transportu aksonalnego BDNF oraz sekrecję mBDNF (Bramham i Messaoudi, 2005). Wykazano znaczenie polimorfizmu Val66Met BDNF dla sprawności pamięci operacyjnej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową – osoby z genotypem Val/Val osiągały lepsze wyniki w teście sortowania kart Wisconsin niż osoby z genotypem Val/Met czy Met/Met. (Rybakowski i wsp., 2003). Zależności takiej nie stwierdzono w populacji chorych na schizofrenię (Rybakowski i wsp., 2006). Znaczenie polimorfizmu Val66Met dla objętości kluczowej dla wielu chorób struktury OUN jaką jest hipokamp wykazał Hajek i wsp. (2011). Metaanaliza 7 badań (w sumie 399 zdrowych osób) obejmujących pomiar objętości hipokampa połączony z oznaczaniem polimorfizmu BDNF wykazała związek tego polimorfizmu z obrazem struktur OUN. Homozygoty Val/Val cechowała większa objętość hipokampa w porównaniu z nosicielami przynajmniej jednego allelu Met. Rycina z innego badania ( Sanchez i wsp., 2011) prezentuje z kolei wyraźniej większą tendencję do zaniku hipokampa zachodzącą z wiekiem u nosicieli przynajmniej jednego allelu Met (dostępna pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309489/figure/fig4/>). Stopień zaniku w przypadku tych ostatnich był po 65 roku życia dwa razy bardziej dynamiczny niż u homozygot Val/Val. W kilku badaniach (Gomar i wsp., 2016; Lim i wsp., 2018) udało się wykazać związek między „nosicielstwem” 66Met BDNF a tempem nasilania się deficytów poznawczych, zmian strukturalnych (zaniku hipokampa) oraz nasilenia wykładników laboratoryjnych choroby (stężenia A $\beta$  i tau w płynie m-r). W innych badaniach tego rodzaju związku nie stwierdzono (Zdanys i wsp., 2009), wykazano jednak istotną relację między rodzajem polimorfizmu BDNF w pozycji 66 a poziomem wykształcenia (będącą jednym z czynników protekcyjnych w chA). Polimorfizm Val66Met BDNF nie został uznany za czynnik ryzyka chA, wydaje się jednak, że z wyżej wymienionych powodów jego oznaczenie powinno stać się standardem przynajmniej w niektórych badaniach klinicznych.

## 4. Terapeutyczne działanie wysiłku fizycznego

### 4.1 Historia

Historia kinezyterapii sięga początków cywilizacji. Już wtedy podkreślano korzystny wpływ aktywności fizycznej również na zdrowie psychiczne. Pierwsze wzmianki o znaczeniu ruchu dla zdrowia fizycznego i prawidłowego rozwoju intelektualnego pochodzą od Talesa z Miletu (ok. 620-540 p.n.e). O dobroczynnym wpływie aktywności fizycznej na jasność umysłu musieli być przekonani również perypatetycy. Stwierdzenie, że „spacer jest najlepszym lekarstwem człowieka” przypisuje się Hipokratesowi (460-370 p.n.e.). Platon (427-347 p.n.e.) podkreślał pozytywny wpływ ćwiczeń na kondycję psychiczną („ćwiczenia fizyczne są niezbędne dla prawidłowego rozwoju umysłu”), a teza Juwenalisa (60-127) „Mens sana in corpore sano” ma już prawie 2000 lat. Lekarz Stefana Batorego i Zygmunta III Wazy, Wojciech Oczko (1537-1599), twierdził: „Ruch zastępuje wiele lekarstw, żadne lekarstwo nie zastąpi ruchu”. Doświadczenia na temat znaczenia ruchu dla ogólnego zdrowia gromadziła również medycyna pozaeuropejska: w starohinduskiej jodze osiągnięcie najwyższych zdolności psychofizycznych miały zapewnić właśnie odpowiednie ćwiczenia gimnastyczne i oddechowe. Podobne zalecenia można odnaleźć w medycynie chińskiej. Związek dobrostanu psychicznego z ruchem jest więc właściwie nierozzerwalny, a jego korzystny wpływ udokumentowany w zakresie wielu zaburzeń psychicznych (Górniak i Rybakowski, 2015).

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat udało się odkryć niektóre mechanizmy fizjologiczne leżące u podłoża dobroczynnego wpływu wysiłku fizycznego na zdrowie, w tym na zmniejszanie tempa fizjologicznych zmian w zakresie sprawności poznawczej pojawiających się z wiekiem, jak i wpływające na poprawę funkcji poznawczych u osób przejawiających w tym zakresie deficyty.

### 4.2 Zastosowanie w zaburzeniach psychicznych

Badania nad wpływem wysiłku fizycznego (WF) na zdrowie początkowo koncentrowały się raczej na jego aspekcie fizycznym. W ostatnich latach uwaga badaczy skupia się również na potencjalnych korzyściach w zakresie zdrowia psychicznego, jakie przynosi regularna aktywność fizyczna, czego dowodzi rosnąca liczba publikacji temu poświęconych. Próby zastosowania WF podejmowane są w wielu obszarach zaburzeń psychicznych, poczynając od zaburzeń afektywnych, przez uzależnienia, zespoły otępienne, schizofrenię, na zaburzeniach lękowych i snu kończąc.

Badania nad skutecznością WF w terapii depresji mają w poznańskim ośrodku długą tradycję (Rajewski, 1978). W badaniu wykazano korzystny wpływ trwających 30 minut



ćwiczeń fizycznych na nastrój 30 chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (15) i nawracającej depresji (15). Wykazano wyraźny związek między małą aktywnością fizyczną a ryzykiem wystąpienia depresji (Goodwin, 2003). Triverdi i wsp. (2006) zaproponowali, aby trening fizyczny był w terapii depresji elementem uzupełniającym farmakoterapię i psychoterapię. Przeprowadzono wiele meta-analiz dowodzących skuteczności tego typu interwencji (Rethorst i wsp., 2009). W nowszej meta-analizie (Rimer i wsp. 2012) obejmującej 32 badania nad skutecznością WF w depresji stwierdzono istotny wpływ wysiłku na przebieg zaburzeń. Podobna konkluzja znajduje się we wnioskach z innej meta-analizy (Blake i wsp., 2009), koncentrującej się na możliwości uzyskania pozytywnego wpływu WF na depresję u osób po 60 r.ż. W obu wymienionych badaniach podkreśla się jednak konieczność lepszej standaryzacji prowadzonego treningu. Wnioski z badań znalazły swoje odzwierciedlenie w zaleceniach NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) dotyczących standardów leczenia depresji (NICE, 2009). Odpowiednią intensywność treningu w depresji łagodnej i umiarkowanej określono na poziomie zajęć prowadzonych trzy razy w tygodniu po 45 minut. Jako możliwe mechanizmy korzystnego wpływu systematycznego WF w depresji wymieniane są: efekt przeciwzapalny, wpływ na układ endorfin, supresja nadmiernej aktywnej osi stresowej. Postulowano, że najważniejszą rolę odgrywa jednak stymulacja neurogenezy poprzez wpływ na wydzielanie neurotrofin (BDNF), skutkująca zwiększeniem objętości hipokampa. Wykazano odwrotną korelację między nasileniem depresji a stężeniem BDNF w surowicy oraz zwiększenie stężenia BDNF pod wpływem leczenia farmakologicznego depresji (Filuś i Rybakowski, 2009; Filuś i Rybakowski, 2010). Wykazano (Marlatt i wsp., 2010), że wpływ WF na neurogenezę jest silniejszy niż leków przeciwdepresyjnych. Jedną z ostatnich metaanaliz 5 badań (Kurebayashi i Otaki, 2018), która objęła łącznie 199 osób cierpiących na nasiloną depresję, nie wykazała, aby trening fizyczny skutkował w tej populacji chorych wzrostem stężenia BDNF. Nie zanegowano jednak pozytywnego wpływu wysiłku na przebieg choroby. Identyczne wnioski wyciągają Dinoff i wsp. (2018) na podstawie przeprowadzonej przez siebie metaanalizy 6 innych badań.

W trzyletnim badaniu 6647 osób po 60 r.ż. Roh i wsp. (2015) wykazali, że poza zaangażowaniem w regularną aktywność fizyczną, ryzyko depresji zmniejszają również aktywności społeczne i religijne, czasem zresztą wiążą się one bezpośrednio z wysiłkiem fizycznym.

Pozytywny wpływ WF jest przedmiotem badań i zainteresowania również w schizofrenii. W meta-analizie z 2016 (Dauwan i wsp.) wykazano korzystny wpływ treningu fizycznego na nasilenie objawów klinicznych, jakość życia, nastrój i poziom ogólnego

funkcjonowania chorych na schizofrenię. Meta-analiza objęła 1109 pacjentów w 29 badaniach. Wykazano redukcję w zakresie objawów negatywnych i ogólnych choroby mierzonych w skali PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale). Wpływ na objawy pozytywne i funkcje poznawcze okazał się mniejszy. Do podobnych wniosków doszli Firth i wsp. (2015). Wydaje się to szczególnie warte podkreślenia w kontekście niewielkiej skuteczności leków w zakresie redukcji nasilenia objawów negatywnych choroby.

Badania nad wpływem WF na jakość snu doczekały się również meta-analiz. Kredlow i wsp. (2015) podzielili uzyskane wyniki ze względu na systematyczność i długość stosowanego WF. Wysiłek ostry, trwający krócej niż tydzień, nie ma istotnego wpływu na jakość snu czy niwelowanie zaburzeń w tym zakresie, natomiast regularny WF poprawia efektywność snu (mniej przebudzeń, więcej snu wolnofalowego), skraca latencję snu, zwiększa całkowitą długość snu. Rodzaj wysiłku (aerobowy/anaerobowy) nie miał tu istotnego znaczenia. Natomiast Wang i Youngstedt (2014) w badaniu, w którym wzięło udział 15 kobiet, wykazali poprawę snu już po jednej godzinie energicznego marszu. Baron i wsp. (2013) wykazali, że wydajny, dający poczucie regeneracji sen jest czynnikiem sprzyjającym podejmowaniu aktywności fizycznej, powiązania WF ze snem wydają się zatem dwukierunkowe. Istnieje wyraźny związek między nasileniem zaburzeń snu a tempem zaniku korowego OUN związanego z wiekiem (Sexton i wsp., 2014). Dane te są spójne z wynikami innych badań wykazujących korelację między ryzykiem otępienia a ilością przesypianych w ciągu doby godzin (Tworoger i wsp. 2006).

Przedmiotem meta-analizy badań z lat 1990-2013 (Wang i wsp., 2014) był wpływ WF na przebieg uzależnień. Wykazano w niej, że istnieje związek między czasem i intensywnością ćwiczeń a przebiegiem szeregu uzależnień. WF łagodził objawy abstynencyjne, zaburzenia lękowe i afektywne związane z uzależnieniem. WF istotnie zwiększał szanse utrzymania abstynencji. Najlepsze efekty uzyskiwano w zakresie uzależnienia od narkotyków innych niż alkohol i nikotyna. Za efekt protekcyjny WF miałby zdaniem autorów odpowiadać BDNF, zwiększający szanse na zmiany neuroadaptacyjne. WF wywiera również protekcyjny wpływ w zakresie profilaktyki uzależnień od substancji psychoaktywnych (Lynch, 2013). Wpływ protekcyjny nie jest ograniczony jedynie do okresu uprawiania aktywności fizycznej, ale może rozciągać się w przypadku młodych sportowców również na okres ich dorosłego życia. Dowiodły tego badania prawie 2000 fińskich bliźniaków (Kujala i wsp., 2007). Przy okazji warto odnotować pojawienie się nowego problemu: uzależnienia od wysiłku fizycznego. Zasada złotego środka sprawdza się również w tym przypadku. Stwierdzono, że najlepsze efekty osiąga się stosując umiarkowane dawki WF, natomiast ekstremalny WF prowadzi

u niektórych osób do zwiększenia ryzyka stosowania substancji psychoaktywnych (Dakwar i wsp., 2012).

### 4.3 Mechanizmy działania

#### 4.3.1 Wpływ na BDNF i neurogenezę

Wzrost produkcji BDNF (oraz NGF) w hipokampie pod wpływem wysiłku fizycznego wykazali Neeper i wsp. (1995), natomiast wzrost produkcji BDNF i nasilenie neurogenezy pod wpływem wysiłku fizycznego unaocznili Henrietta van Pragg i wsp. (1999). W zakręcie zębatym hipokampa myszy dysponujących w swoich klatkach kółkiem do biegania, proces neurogenezy zachodził trzy razy intensywniej niż u gryzoni umieszczonych w klatkach bez takiego wyposażenia. Wysiłek fizyczny poprzez up-regulację mRNA podjednostki receptora NMDA, wpływa na zwiększenie ekspresji BDNF w hipokampie (Farmer, 2004). Pod wpływem wysiłku fizycznego dochodzi w astrocytach do zmian morfologicznych i metabolicznych (Allen i Messier, 2013). Nasileniu ulega transport substratów energetycznych, m.in. przez zwiększenie aktywności transportera glukozy oraz transportu aksonalnego. Nisza neurogeniczna znajduje się bardzo blisko gęstej sieci naczyniowej, co może pośrednio dowodzić istotnego znaczenia substancji transportowanych przez krew dla prawidłowego przebiegu neurogenezy.

BDNF z uwagi na swoją fizjologiczną funkcję stał się z oczywistych powodów obiektem zainteresowania badaczy zajmujących się chA. Peng i wsp. (2005) oznaczali stężenie BDNF w korze ciemieniowej osób bez upośledzenia funkcji poznawczych, pacjentów z MCI i łagodnym lub umiarkowanym otępieniem w przebiegu chA. Stwierdzili zmniejszenie ilości proBDNF odpowiednio o 21 i 30% w grupach MCI i chA w porównaniu z grupą kontrolną, 40% spadek w końcowym stadium chA, oraz spadek mBDNF odpowiednio o 34 i 62% w grupach MCI i chA. Redukcja BDNF i mBDNF występuje więc już we wczesnym okresie chA. Stwierdzono dodatnią korelację spadku stężenia z utratą funkcji poznawczych, co dowodzi znaczenia niedoboru BDNF w chA. Ericson i wsp. (2011) wykazał, że ćwiczenia aerobowe powodują u ludzi wzrost objętości hipokampa prawego o 1,97% i o 2,12 % lewego, gdy brak ćwiczeń w ciągu roku skutkuje zmniejszeniem jego objętości o odpowiednio 1,40 i 1,43%. Zwiększeniu uległy obszary zakrętu zębatego i pola CA1 hipokampa. Ćwiczenia prowadzono przez rok, uczestniczyły w nich dwie grupy po 60 osób. Grupa aktywna wykonywała ćwiczenia aerobowe, grupę porównawczą tworzyły osoby wykonujące jedynie ćwiczenia rozciągające. Prawdopodobnie w zaobserwowanych zmianach kluczową rolę odegrał wzrost produkcji BDNF pod wpływem wysiłku (stężenia BDNF nie oznaczano).

W badaniu, które objęło 70 osób (Burns i wsp., 2010), wykazano związek między całkowitą objętością mózgu, objętością istoty białej, sprawnością procesów poznawczych a utratą masy mięśniowej - ani zmiana wagi całkowitej, ani procent zawartości tkanki tłuszczowej nie miały związku z ryzykiem rozwoju choroby. Postawiono hipotezę o istnieniu wspólnego mechanizmu sarkopenii i choroby Alzheimera. Jak wspomniano wyżej, stężenie irisyny, substancji pośredniczącej w zwiększeniu produkcji BDNF w OUN pod wpływem wysiłku fizycznego, jest proporcjonalne do masy mięśniowej. W innym badaniu obserwacyjnym (Boyle i wsp., 2009) obejmującym 900 starszych osób bez demencji (w czasie 3,6 roku badania u 138 z badanych osób stwierdzono otępienie) wykazano, że spadek siły mięśni silnie korelował z ryzykiem rozpoznania choroby Alzheimera. Stwierdzono związek między siłą mięśni a tempem nasilania się deficytów poznawczych u osób starszych. Zgromadzone w ostatnich latach dane każą traktować mięśnie jako tkankę będącą nie tylko jednym z komponentów układu ruchu, ale również organem para- i endokrynnym. Zidentyfikowano ok. 300 substancji powstających w komórkach mięśniowych (Hartwig i wsp., 2014; Raschke i wsp., 2013), wywierających wpływ na mięśnie, tkankę tłuszczową, wątrobę, trzustkę, system krążenia, kości i skórę (Giudice i Taylor, 2017). Pośród tych licznych substancji zidentyfikowano BDNF. W meta-analizie 7 badań nad związkiem sarkopenii z otępieniem (Chang i wsp., 2016) obejmującym 5994 uczestników, sarkopenia uznana została ostatecznie za niezależny czynnik związany z otępieniem. Podobne wnioski wyciągnęli Kimura i wsp. (2018).

Roczne badanie 90 osób w wieku średnio 66 lat dowiodło, że poprawa funkcji wykonawczych związana z prowadzonym treningiem fizycznym jest skorelowana ze stopniem wzrostu BDNF (Leckie i wsp., 2014). Udowodniono, że niższe stężenia BDNF związane są z szybszą progresją zaburzeń poznawczych u osób starszych w sześciu ostatnich latach życia oraz wykazano związek nasilenia patologii w chA ze stopniem obniżenia ekspresji BDNF w OUN (Buchman i wsp., 2016). Negatywny dla procesu neurogenezy wpływ ograniczenia aktywności fizycznej wykazali z kolei Trenton i wsp. (2016). Choi i wsp. (2018) ustalili, że neurogeneza w dojrzałym hipokampie jest upośledzona przed wystąpieniem patologii choroby Alzheimera - stwierdzili, że ćwiczenia zapewniają korzyści poprzez indukcję neurogenezy i podniesienie stężenia BDNF. Badaczom udało się naśladować korzystny wpływ ćwiczeń poprzez genetycznie i farmakologicznie indukowanie neurogenezy w połączeniu z podwyższaniem poziomów BDNF. Tłumienie neurogenezy z kolei prowadziło do pogorszenia sprawności poznawczej i utraty istniejących neuronów w zakręcie zębatym. W ich ocenie farmakologiczne mimetyki wysiłku fizycznego wzmacniają neurogenezę

i podnoszące poziomy BDNF, mogą poprawić funkcje poznawcze w chA, a stosowane na wczesnych etapach choroby - chronić przed śmiercią komórek neuronalnych. Wyśilek fizyczny zmniejsza toksyczność infuzji A $\beta$ 1-42 w mysim modelu chA (Alkadhi i Dao, 2017) i kumulację A $\beta$  w zakręcie zębatym i polu CA1 hipokampa. Nigam i wsp. (2017) testowali hipotezę, że BDNF promuje nieamyloidogenną drogę metabolizmu APP. Stosując transgeniczny mysim model chA i hodowane ludzkie komórki nerwowe wykazali, że ćwiczenia i BDNF zmniejszają produkcję toksycznych peptydów A $\beta$  poprzez zwiększenie aktywności  $\alpha$ -sekretazy APP. Wyśilek fizyczny przełamwałby zatem rodzaj błędnego koła, w którym to z jednej strony niskie poziomy BDNF prowadzą do wzrostu stężeń A $\beta$ 1-42, z drugiej A $\beta$ 1-42 blokuje omówioną wyżej konwersję proBDNF do mBDNF.

Aktywność fizyczna korzystnie wpływa na proces wzmacniania połączeń synaptycznych (Vivar i wsp., 2016), a ostatnio przeprowadzone badania wskazują, że nowe komórki nerwowe odpowiadają w sieci neuronalnej za utrzymanie odpowiedniej równowagi w procesów pobudzenia i hamowania (Park, 2015), co ma podstawowe znaczenie dla procesu zapamiętywania. Gomes-Osman i wsp. (2017) wykazali, że już względnie niewielki i trwający stosunkowo krótko trening (55-65% limitu tętna, 4 razy w tygodniu, po pół godziny, przez 4 tygodnie) prowadził do pozytywnych zmian w sprawności poznawczej młodych (średnia wieku 27 lat), wcześniej nieaktywnych fizycznie osób. Wykazano również, że stopień pozytywnej odpowiedzi na trening fizyczny zależy od polimorfizmu Val66Met BDNF. Osoby o genotypie Val/Met odnosiły wyraźnie mniejsze korzyści ze zwiększenia aktywności fizycznej niż osoby z genotypem Val/Val. Byłoby to zgodne z przeprowadzoną wcześniej przez Brown i wsp. (2014) przekrojową analizą 114 przypadków zdrowych psychicznie mężczyzn i kobiet w wieku 60 lat i starszych. Objętości mózgu badane za pomocą skanów MRI były skorelowane z deklarowanymi przez badanych poziomami aktywności fizycznej. U homozygot Val/Val wyższe poziomy aktywności fizycznej były związane z większymi objętością hipokampa i płatów skroniowych, podczas gdy u nosicieli Met wyższy poziom aktywności fizycznej był związany z mniejszą objętością płata skroniowego. Jest to niezwykle istotne, ponieważ polimorfizm Val66Met BDNF jest stosunkowo częsty w ogólnej populacji kaukaskiej – jego rozpowszechnienie sięga 30% (w innych populacjach bywa jeszcze wyższe). Morris i wsp. (2017) wykazali, że w łagodnym otępieniu w przebiegu chA uzyskane dzięki treningowi aerobowemu przyrosty sprawności sercowo-oddechowej wiążą się ze zwiększoną wydajnością pamięci i zmniejszoną atrofią hipokampa. W trwającym pół roku randomizowanym badaniu uczestniczyło 76 osób. Ćwiczenia prowadzone były w wymiarze 150 minut tygodniowo pod nadzorem specjalistów. W badaniu nie oznaczano polimorfizmu Val66Met BDNF.

### 4.3.2 Wpływ na inne procesy

#### Układ krążenia mózgowego

Przez mózg, stanowiący średnio 2% masy ciała człowieka, przepływa w spoczynku 15-20% krwi, dając imponujący wskaźnik minutowy przepływu krwi na gram tkanki - od 50 do 100 ml (Konturek, 2003). Zatrzymanie krążenia po 10 sekundach skutkuje utratą przytomności, a po paru minutach - nieodwracalnym uszkodzeniem tkanki nerwowej. Przepływ krwi w OUN jest utrzymywany na stałym poziomie nawet przy wahaniach ciśnienia systemowego krwi w granicach 50-150 mm Hg. Mięśniowa komponenta regulacji światła naczyń zapobiega zwyżkom ciśnienia w razie skoku ciśnienia, niewielkie są natomiast możliwości zwiększenia światła naczyń. Wynika z tego faktyczny brak rezerwy naczyniowej charakterystycznej dla innych narządów (w przypadku rezerwy wieńcowej sięgający 600%). W dojrzałym OUN bariera krew-mózg oddziela komórki nerwowe od światła naczyń krwionośnych. Tworzą ją szczelnie przylegające do siebie komórki śródbłonna. Bariera nie stanowi przeszkody jedynie dla drobnych cząstek jak  $O_2$ ,  $CO_2$ , natomiast glukoza wymaga już aktywnego transportu przy udziale białek transportowych za pośrednictwem astrocytów kontaktujących się bezpośrednio z komórkami śródbłonna. Zamknięcie mózgu w sztywnej strukturze kostnej i zapewnienie krążenia za pośrednictwem nieściśliwych ze swej natury płynów powoduje konieczność dodatkowych mechanizmów zabezpieczających delikatne struktury tkankowe przed zjawiskami takimi jak nagły spadek czy wzrost ciśnienia. Biorąc pod uwagę powyższe wymogi, należy podkreślić istotny wpływ aktywności fizycznej dla utrzymania sprawności tego złożonego mechanizmu. Regularna aktywność przyczynia się do utrzymania sprężystości tętnicy głównej, co sprzyja utrzymaniu laminarnego przepływu krwi w drobniejszych naczyniach i zmniejsza różnicę między skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi (Wei-Wei i wsp., 2016). Poprawa profilu lipidowego osiągnana dzięki treningowi zmniejsza ryzyko powstawania zmian miażdżycowych w obrębie makro- i mikrokrążenia. Ćwiczenia fizyczne redukują ryzyko nadciśnienia i cukrzycy – czynników uznanych powszechnie za szkodliwe dla zachowania prawidłowej funkcji OUN (Gąsiorowski i wsp., 2017; Xue i wsp., 2017). Większa wydolność układu krążenia pozwala na sprawniejszą regulację parametrów krążenia mózgowego. Odbywać się to może szybciej i w większym zakresie wahań zmiennych pozamózgowych. Wszystko to sprzyja zapewnieniu stałości zaopatrzenia energochłonnego i wymagającego regulacji w wąskich granicach warunków pracy organu, jakim jest mózg. Wykazano, że spoczynkowy przepływ krwi przez mózg zmniejsza się w przebiegu fizjologicznego starzenia się u osób po 60 r.ż. (Bertsch i wsp., 2009), natomiast u osób po

65 r.ż., utrzymującym regularną aktywność fizyczną i umysłową udaje się ją utrzymać na tym samym poziomie przez kolejne 3 lata (Rogers i wsp., 1990).

#### System redukcji wolnych rodników

Synteza neuroprzekaźników (np. dopaminy) wiąże się ze szczególnym narażeniem produkujących je komórek na działanie wysokoreaktywnych cząstek, jakimi są wolne rodniki, sprawność mechanizmów antyrodnikowych ma więc ważne znaczenie dla utrzymania integralności neuronów. Wyśilek fizyczny wyraźnie wpływa na ten układ: stwierdzono, że jednorazowy wysiłek fizyczny powoduje wzrost produkcji wolnych rodników, ale nie zwiększa szybkości ich degradacji. Dopiero regularna aktywność fizyczna prowadzi do zwiększenia wydajności systemów antyoksydacyjnych (Radak i wsp., 2013). Zwiększenie produkcji wolnych rodników jest jednym z przejawów patologii mikrokrążenia, które prawdopodobnie odgrywa jedną z kluczowych ról w późnej, sporadycznej postaci chA (Leszek i wsp., 2012).

#### Regulacja rytmu snu i czuwania

Wykazano, że sen krótszy niż 5 a dłuższy niż 11 godzin sprzyja rozwojowi otępienia (Tworoger i wsp. 2006). Stwierdzono fizjologiczne dobowe wahania stężeń A $\beta$  w macierzy międzykomórkowej. W czasie snu wolnofalowego stężenie A $\beta$  osiąga swoje minimum - odpowiadające szczytowej aktywności układu glimfatycznego, natomiast w czasie większej aktywności neuronów, charakterystycznej dla pozostałych faz snu - rośnie. Różnice stężeń sięgają 30% u młodych, zdrowych osób. Zaburzenia snu, np. jego fragmentacja skutkująca skróceniem najgłębszej fazy nonREM (non rapid eye moovements), nasilają akumulację A $\beta$  i zwiększają ryzyko rozwoju chA (Lim i wsp. 2013). Akumulacja A $\beta$  w płytkach sprzyja z kolei zaburzeniom snu, co dopełnia mechanizm błędnego koła (Yu i wsp., 2014). Aktywność fizyczna prowadzona na powietrzu dostarcza dodatkowych bodźców w postaci stymulacji światłem jądra nadskrzyżowaniowego, co jest jednym z niezbędnych czynników utrzymania właściwych rytmów snu-czuwania.

#### Wpływ na oś stresową

Regularny wysiłek fizyczny hamuje aktywność osi stresowej podwzgórze-przysadka-nadnercza. Stwierdzono, że pod wpływem aktywności fizycznej dochodzi do procesu swoistego hartowania – reakcja organizmu na bodźce stresowe jest mniejsza i utrzymuje się krócej (Zschucke i wsp., 2014). Dochodzi do mniejszych zwyczaj ciśnienia krwi oraz stężenia hormonów typowych dla reakcji stresowej. Inną zmianą obserwowaną w przebiegu wysiłku

fizycznego jest wyrzut endorfin, odpowiadający za dobre samopoczucie po zakończeniu treningu oraz za ryzyko pojawienia się cech uzależnienia od aktywności fizycznej. W czasie samej aktywności fizycznej zaobserwowano również zmniejszenie aktywności płatów czołowych, co sprzyja oderwaniu myśli od bieżących problemów – odczucia często relacjonowanego i docenianego przez osoby oddające się aktywności fizycznej.

#### Wpływ na układ immunologiczny

Dostępne są liczne badania na temat współistnienia zaburzeń układu immunologicznego i zaburzeń psychicznych. Stan zapalny towarzyszy zarówno depresji jak i chorobom neurodegeneracyjnym, a zaburzenia psychiczne towarzyszą powszechnie chorobom charakteryzującym się zmienioną aktywnością układu immunologicznego (choroby autoimmunologiczne, zakaźne). W ich przebiegu dochodzi do czynnościowej przewagi cytokin prozapalnych nad przeciwzapalnymi (Eyre i wsp., 2013). Przewlekły stan zapalny jest stałą komponentą procesu neurodegeneracji w chA a część leków przeciwzapalnych stosowanych podczas leczenia przewlekłych chorób zapalnych według niektórych badań może przejawiać działanie protekcyjne wobec chA. Z kolei obecność przewlekłego stanu zapalnego w obrębie przyzębia nasila tempo narastania deficytów poznawczych u chorych z otępieniem (Sochocka i wsp., 2017). Systematyczny trening fizyczny sprzyja natomiast powrotowi układu immunologicznego do stanu równowagi (Pedersen i Hoffman-Goets, 2000) dzięki syntezie interleukin o działaniu przeciwzapalnym przez pracujące mięśnie (Pedersen i Febbraio, 2012).



## 5. Wysiłek fizyczny a choroba Alzheimera

Aktywność fizyczna, jaką w średnim wieku przejawiają osoby zapadające na chA jest według badań retrospektywnych niższa w porównaniu do aktywności ich zdrowych rówieśników. Wobec faktu, że proces, którego wynikiem jest kliniczne otępienie toczy się w sposób utajony nawet przez kilkadziesiąt lat, pojawia się naturalnie wątpliwość, czy aby zmniejszona aktywność fizyczna nie jest po prostu jednym z objawów prodromalnych choroby, a nie czynnikiem ryzyka. Od lat dziewięćdziesiątych liczba badań poświęconych rozstrzygnięciu tego problemu i zgromadzonych dzięki nim informacji znacząco wzrosła, pozwalając na przeprowadzenie metaanaliz.

Współczesna medycyna, a w szczególności instytucje odpowiadające za finansowanie opieki medycznej, stawiają przed świadczącymi je podmiotami wymaganie, aby stosowane w terapii procedury były oparte na racjonalnych przesłankach (medycyna oparta na faktach). Nawet przyjmując założenie, że wysiłek fizyczny jest tanią, bezpieczną i powszechnie dostępną opcją terapeutyczną w chA, bez dowodów na jego choćby minimalną skuteczność w tej chorobie, nie można rekomendować go jako metody leczenia czy prewencji. Stąd też wysiłki ekspertów i zespołów ekspertów podejmowane w celu dokonania obiektywnej oceny wartości przeprowadzonych badań oraz opracowania zaleceń dotyczących rodzaju i natężenia proponowanej aktywności fizycznej.

Pierwszym badaniem poświęconym związkom aktywności fizycznej i sprawności funkcji poznawczych chorych z chA była ocena ewentualnego wpływu prowadzonego przez 10 tygodni treningu (30 minut spaceru, 3 razy w tygodniu) na sprawność porozumiewania się chorych (Friedman i Tappen, 1991). Nawet tak krótki i niezbyt intensywny trening przyczynił się do znaczącej, istotnej statystycznie poprawy umiejętności werbalnych osób aktywnie ćwiczących. Badanie było otwarte, uczestnikami byli pensjonariusze domu opieki. W dużym badaniu prospektywnym z lat 1991-1999 Abbott i wsp. (2004) wykazali, że ograniczenie dziennej aktywności mężczyzn do pokonywania piechotą 400 m zwiększało ryzyko otępienia 1,8 razy względem osób pokonujących 3200 m. Badaniem objęto 2257 zdrowych fizycznie mężczyzn w wieku 71-93 lat. Oceny sprawności funkcji poznawczych dokonywano na początku, po 3 i 6 latach badania. Laurin i wsp. (2001) poddali pięcioletniej obserwacji 4615 osób po 65 r.ż. bez zaburzeń poznawczych. Wykazano, że wysoki poziom aktywności fizycznej zmniejszał ryzyko chA o połowę. Czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia okazało się niskie wykształcenie. W 2005 roku podsumowano wieloletnie badanie pod kierownictwem Rovio. Od 1972 do 1987 roku, co pięć lat, włączane były do niego kolejne grupy osób. W ciągu średniego czasu obserwacji wynoszącego 21 lat udało się ponownie przebadać ponad 1449 (72%)

uczestników w wieku 65-79 lat i stwierdzić, że rekreacyjna aktywność fizyczna w wieku średnim redukowała ryzyko zapadnięcia na otępienie i chA o odpowiednio 48 i 38%. W badaniu uwzględniono czynniki związane z wiekiem, wykształceniem, płcią, paleniem, spożyciem alkoholu oraz genotypem APOE-ε4. Jak wynika z badania przeprowadzonego w Holandii (Schuit i wsp., 2001), osoby o genotypie APOE-ε4 prowadząc mało aktywny fizycznie tryb życia ryzykują szczególnie, bowiem prawie 14-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju chA. Zbadano w nim ok. 350 osób w wieku ok. 75 lat, za aktywne fizyczne uznając te, które były aktywne minimum 1 godzinę dziennie. W badaniu z 2017 (Allard i wsp.) wykazano z kolei, że wysiłek fizyczny skutkował podwyższeniem poziomu BDNF u starszych Afroamerykanów z MCI jedynie u osób nieposiadających allelu APOE-ε4, co mogłoby wyjaśniać dlaczego ten gen jest czynnikiem ryzyka chA. Lytle i wsp. (2004) stwierdzili istotny związek między niską aktywnością fizyczną a ryzykiem uzyskania gorszego wyniku w MMSE już na przestrzeni 2 lat. Ćwiczenia trwające 30 minut wykonywane przynajmniej 3 razy w tygodniu redukowały to ryzyko o 39%. Badaniem objęto ponad 1100 osób po 65 r.ż. W badaniu z 2008 Taaffe i wsp. objęli obserwacją 2263 osób. Stwierdzono, że wyraźne zwiększenie aktywności osób poprzednio mało aktywnych pozwalało na redukcję ryzyka rozwinięcia otępienia w kolejnych sześciu latach o połowę, a umiarkowane zwiększenie o 43%.

Pierwsza metaanaliza badań nad aktywnością fizyczną jako potencjalną formą terapii i prewencji chA pojawiła się w roku 2004 (Heyn i wsp.). Dokonano analizy 30 badań z randomizacją zastosowania co najmniej 4-tygodniowego okresu różnych rodzajów ćwiczeń fizycznych u osób powyżej 65 r.ż., przejawiających zaburzenia poznawcze (MMSE<25). Badania objęły w sumie 2020 osób. Wykazano pozytywny wpływ ćwiczeń na funkcje poznawcze, wydolność organizmu i zaburzenia zachowania. W metaanalizie z 2016r. (Santoz-Lozano i wsp.) oceniono 10 badań nad potencjalnym ochronnym wpływem aktywności fizycznej przed rozwojem chA. Badania objęły w sumie 23345 osób w wieku od 70-80 lat. Mimo zastrzeżeń co do wiarygodności niektórych metod pomiaru aktywności w niektórych z badań (opierano się na ankietach wypełnianych przez uczestników), ostateczna konkluzja przeglądu mówi o ochronnym wpływie ćwiczeń fizycznych.

Pierwszym badaniem porównawczym wpływu różnych rodzajów aktywności na sprawność procesów poznawczych przeprowadzili na grupie 19 zdrowych, starszych (65-85 lat) osób Håkansson i wsp. (2017). Wykazano w nim bezpośredni związek między jednorazowym, trwającym 35 minut, rygorystycznie kontrolowanym w zakresie natężenia wysiłkiem fizycznym, wzrostem stężenia BDNF w surowicy krwi a poprawą pamięci i innych funkcji poznawczych. Najlepsze wyniki w zakresie pamięci operacyjnej osiągnęły osoby, u których

poziom BDNF w reakcji na wysiłek fizyczny wzrósł najbardziej. Ani trening umysłowy ani trening uważności (mindfulness) przeprowadzony w tej samej grupie osób nie dał takiego efektu.

W 2014 Smith i wsp. zbadali grupę 97 starszych osób obciążonych genetycznie w zakresie sporadycznej chA. Dokonali podziału na cztery grupy zależnie od stopnia ryzyka choroby i przejawianej aktywności fizycznej. Okazało się, że aktywność fizyczna działa protekcyjnie wobec zaniku hipokampa w grupie osób z wysokim ryzykiem choroby. W porównaniu do aktywnych fizycznie, objętość hipokampa (i tylko hipokampa) osób biernych po 18 miesiącach była o 3% mniejsza. Co ciekawe, protekcyjny wpływ aktywności fizycznej nie ujawniał się w grupie osób z niskim ryzykiem choroby. Wyniki tego badania wskazywać mogą na potrzebę szczególnego motywowania do aktywności osób z grupy wysokiego ryzyka chA. Były to wyniki podobne do uzyskanych w badaniu opublikowanym przez tę samą grupę rok wcześniej (Smith i wsp., 2013).

Okonkwo i wsp. (2014) poddali szczegółowym badaniom 317 osób w wieku ok. 60 lat, objętych szczególnym nadzorem z powodu stwierdzenia u nich czynników zwiększonego ryzyka chA. Ich aktywność fizyczna była oceniana za pomocą wywiadu, natomiast nasilenie patologii związanej z chA oceniano za pomocą PET z użyciem znakowanego C<sup>11</sup> Pittsburgh compound B, metabolizmu fluorodeoksyglukozy, pomiaru objętości hipokampa, testów psychologicznych oceniających sprawność pamięci świeżej i wzrokowo-przestrzennej. W każdym z opisanych badań osoby przejawiające wyższą aktywność fizyczną cechowały się mniejszym nasileniem patologii alzheimerowskiej w porównaniu z osobami wykazującymi aktywność niską.

Boots i wsp. (2015) zbadali 315 osób (średnia wieku: 58 lat) zagrożonych wyższym ryzykiem chA. Stwierdzili, że wyższa aktywność fizyczna określana wstępnie za pomocą kwestionariuszy (następnie w części grupy skontrolowana obiektywnie) pozytywnie korelowała z grubością istoty szarej w strukturach powiązanych z chA, z lepszymi wynikami testów badających pamięć i fluencję słowną. Osoby z lepszą wydolnością fizyczną rzadziej zgłaszały skargi na problemy z pamięcią i zaburzenia nastroju. Stwierdzano u nich mniej zmian hiperintensywnych w istocie białej.

W badaniu Dougherty i wsp. z 2016 analizowano związek między wydolnością oddechowo-kръżeniową a objętością hipokampa i pamięcią epizodyczną w grupie ok. 60 starszych osób, zdrowych somatycznie i nie przejawiających zaburzeń poznawczych, obciążonych jednak ryzykiem wystąpienia chA. Część z nich była nosicielami APO-ε4, część była obciążona obecnością chA wśród krewnych. Wykazano pozytywną korelację między

wydolnością a objętością hipokampa - ale tylko w grupie kobiet - oraz między wydolnością a sprawnością pamięci epizodycznej - ale tylko w grupie mężczyzn.

W badaniu Yang i wsp. (2015) porównano wyniki osiągnięte przez osoby z łagodnie nasiloną chA, w wieku od 50 do 80 lat, poddane 3-miesięcznemu treningowi aerobowemu z wynikami osób będących jedynie słuchaczami wykładów o zdrowym trybie życia. Grupa ćwiczących (25 osób) uzyskała po 3 miesiącach treningu statystycznie lepsze wyniki w skalach MMSE, inwentarzu neuropsychiatrycznym i skali badającej jakość życia osób z chA, podczas gdy wyniki grupy niećwiczącej świadczyły o dalszym spadku sprawności poznawczej. Trening o nasileniu 70% tętna maksymalnego obejmował 40 minut jazdy na rowerze stacjonarnym, 3 razy w tygodniu, przez 3 miesiące. Było to zatem nasilenie treningu porównywalne do zaplanowanego w niniejszej pracy.

Tan w wsp. (2016) dokonali analizy danych dotyczących potencjalnego związku WF z ryzykiem otępienia zebranych w trakcie badania Framingham. W okresie 10-letniej obserwacji zebrano informacje dotyczące sprawności poznawczej, aktywności fizycznej oraz objętości mózgu i hipokampa 2063 osób. Badanie objęło osoby po 60 r.ż. (średnia wieku 70 lat), w większości rasy kaukaskiej. Stwierdzono związek między bardzo niską aktywnością fizyczną a ryzykiem chA, podkreślając, że już niewielka aktywność fizyczna niwelowała to ryzyko w stopniu podobnym, jak umiarkowana i wysoka. Nie stwierdzono protekcyjnego wpływu takiego WF w przypadku osób obciążonych nosicielstwem genu APOE-ε4. Badacze analizowali również powyższe związki w węższej populacji, dla której dane dostępne były na przestrzeni 22 lat. Stwierdzili, że w takim przypadku nie udaje się wykazać prewencyjnego wpływu WF na chA, co byłoby zgodne z innymi, trwającymi dłużej niż parę lat obserwacjami (metaanaliza Blondell i wsp., 2014). W badaniu jednoznacznie wykazano, że stopień aktywności fizycznej wykazuje linearny związek z objętością mózgu i hipokampa.

W badaniu Jensena i wsp. (2017) nie stwierdzono istotnego wpływu aktywności fizycznej na markery biochemiczne nasilenia chA. Metaanaliza Frederiksena i wsp. (2017) wskazuje również brak silnych dowodów na wpływ aktywności fizycznej na takie parametry nasilenia chA jak objętość hipokampa, akumulacja Aβ, stężenie białka tau w płynie m-r, metabolizm glukozy. Ocenili większość przeprowadzonych badań jako metodologicznie niedoskonałych. Odpowiedzią na te postulaty wydaje się być projekt pilotażowego badania (Brown i wsp., 2017b), którego wyniki mają posłużyć do zaprojektowania kolejnych, obejmujących duże grupy chorych badań, mających jednoznacznie ustalić skuteczność, zakres wskazań i nasilenie treningu mogącego przynieść korzyści w populacji chorych z chA. W trwającym 6 miesięcy (Yu i wsp., 2017), obejmującym grupę 28 chorych (średnia wieku 78

lat) z łagodną i umiarkowaną chA wykazano, że dzięki ćwiczeniom aerobowym udało się zapobiec postępowi choroby w zakresie funkcji wykonawczych.

Z wielkim entuzjazmem o roli WF w profilaktyce i opóźnianiu przebiegu chA wypowiedziano się w trakcie Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017. W prezentowanych pracach odnaleźć można było informacje o wpływie WF na opóźnianie akumulacji A $\beta$  w populacji osób z dominującą, autosomalną mutacją warunkującą rozwój chA (Brown i wsp., 2017a). 139 osób włączonych do badania zostało podzielonych na dwie grupy, zależnie od deklarowanej aktywności fizycznej (mniejszej niż 150 i większej niż 150 minut tygodniowo). Okazało się, że grupa aktywniejsza składa się z osób nieco młodszych (33,7 vs 38,6 lat) oraz różni się od aktywnej większym nasileniem objawów depresji. Konferencja odbyła się 4 sierpnia, jej uczestnicy mogli więc już znać wyniki omówionego poniżej badania, rzucającego zupełnie nowe światło na związek WF z chA oraz na wątpliwość wyrażoną w pierwszym akapicie tego rozdziału.

Wyniki badania prowadzonego przez 28 lat zostały opublikowane 22 czerwca 2017 roku (Sabia i wsp.). Co cztery lata przeprowadzano ankiety oceniające aktywność fizyczną populacji 10308 osób, monitorując jednocześnie ich funkcje poznawcze. W trakcie okresu obserwacji wykryto 329 przypadków otępienia. Stwierdzono, że nie ma jakiegokolwiek związku między aktywnością fizyczną a ryzykiem rozwoju otępienia – aż do 9 lat przed postawieniem tego rozpoznania. W tym momencie w populacji osób z później rozpoznany otępieniem stwierdza się stopniowy spadek aktywności fizycznej i dotyczy to wszystkich grup obserwowanych osób, wyodrębnionych ze względu na stopień przejawianej aktywności fizycznej. Zdaniem autorów badania, skoro spadek aktywności obserwowany jest niezależnie od intensywności pierwotnie praktykowanego WF, to jest on być może jednym z objawów prodromalnych otępienia, a nie czynnikiem ryzyka choroby. Autorzy badania podkreślają wyniki wielu ostatnich meta-analiz badań poświęconych związkowi WF z chA. Wyniki tych opracowań (Sink i wsp., 2015, Snowden i wsp., 2001, Young i wsp. 2015) mają świadczyć przeciwko protekcyjnemu wpływowi WF na ryzyko chA. Badanie to rzuca zupełnie nowe światło na związek aktywności fizycznej z chA, pozwala zrozumieć rozbieżne wyniki i sprzeczne wnioski wynikające z prowadzonych wcześniej badań.

Jeszcze bardziej intrygujące wnioski wyciągają Lamb i wsp. (2018). Trwające rok badanie kontrolowane RCT objęło 494 osoby (65% mężczyzn) z łagodnym i umiarkowanym otępieniem, przydzielając 329 z nich do grupy poddanej treningowi fizycznemu o nasileniu od umiarkowanego do intensywnego; 165 osób pozostawało pod opieką standardową. Grupa aktywna ćwiczyła od 3 do 4 godzin tygodniowo w okresie

4 miesiące nadzorowanym przez fizjoterapeutów, przez kolejne miesiące kontynuowała aktywność w domu w wymiarze 150 minut tygodniowo. Stwierdzono niewielki, jednak statystycznie istotnie szybszy postęp choroby w grupie ćwiczącej. Nie stwierdzano poprawy w zakresie codziennych aktywności (skala ADL). Odnotowano poprawę sprawności fizycznej w grupie ćwiczącej. Inne stanowisko zajmują Gomes-Osman i wsp. (2018) oraz McNamara (2018). Pierwszy zespół, na podstawie przeglądu 98 randomizowanych badań spełniających kryteria jakościowe Cochrane, ustalił, że 52 godziny stanowią minimalną dawkę wysiłku, jaki może przyczynić się do poprawy funkcji poznawczych zarówno u zdrowych osób starszych, u osób z MCI jak i osób z otępieniem. Nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od rodzaju ćwiczeń. Badanie McNamara objęło z kolei ponad 11 tysięcy osób, z czego 59% stanowiły osoby zdrowe, 26% osoby z MCI, 15% osoby z otępieniem. Stwierdzono, że korzystne wyniki przynosi aktywność fizyczna w wymiarze co najmniej 52 godzin w ciągu 6 miesięcy. Podkreślono w tym kontekście różnice między zalecaną przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Departament Zdrowia USA dawką ćwiczeń (150 minut umiarkowanie intensywne ćwiczeń tygodniowo lub 75 minut intensywnego wysiłku) oraz przedstawiono aktualne dane dotyczące aktywności fizycznej w populacji amerykańskiej (mniej niż 40% populacji stosuje się do tych zaleceń).

## **6. Cel pracy i hipotezy badawcze**

Celem pracy było wykazanie potencjalnego związku między podjęciem regularnej, trwającej trzy miesiące, umiarkowanej aktywności fizycznej, a funkcjonowaniem ogólnym, sprawnością czynności poznawczych oraz stężeniem czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w surowicy krwi u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Wysunięto następujące hipotezy badawcze:

1. Podjęcie regularnej aktywności fizycznej spowoduje poprawę ogólnego funkcjonowania chorych, zahamuje jego pogarszanie się lub spowolni tempo jego pogarszania się.
2. Podjęcie regularnej aktywności fizycznej polepszy funkcjonowanie poznawcze chorych, zahamuje proces jego pogarszania się lub spowolni tempo tego procesu.
3. Podjęcie regularnej aktywności fizycznej spowoduje wzrost stężenia BDNF w surowicy krwi chorych.
4. Stężenie BDNF będzie korelowało ze stopniem poprawy, zahamowania lub spowolnienia tempa postępu choroby w zakresie funkcjonowania ogólnego i czynności poznawczych.

## 7. Metodyka badań

### 7.1 Osoby biorące udział w badaniu i przebieg badania

Do udziału w badaniu zostali zaproszeni pacjenci leczeni ambulatoryjnie w poradni zdrowia psychicznego i uczestnicy zajęć w Wielkopolskim Stowarzyszeniu Alzheimerowskim, populacji polskiej, rasy kaukaskiej. Pacjenci spełniali kryteria rozpoznania prawdopodobnej chA wg ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases, wersja 10) oraz kryteria NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Kryterium włączenia do badania stanowiła chA o nasileniu łagodnym (19-23 punktów w skali MMSE) lub umiarkowanym (11-18 punktów w skali MMSE). Pacjenci rozpoczynający udział w badaniu od co najmniej trzech miesięcy byli leczeni stałą dawką leków stosowanych w chA. Kryterium wyłączenia z badania była depresja oraz prowadzenie już przed badaniem aktywnego pod względem wysiłku fizycznego trybu życia. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było również posiadanie opiekuna deklarującego pomoc w monitorowaniu badania.

W badaniu wzięły udział 32 osoby. Długość choroby określano w oparciu o informacje podawane przez opiekunów pacjentów, często jednak trudno było uznać te informacje za wiarygodne (nierzadkie sytuacje, gdy opiekunowie w czasie pierwszej wizyty określali początek choroby na rok przed zgłoszeniem się do PZP, gdy tymczasem ocena psychologiczna wskazywała na umiarkowane zaawansowanie choroby a jej dalszy przebieg wskazywał na małą dynamikę zmian). Określone w tabeli informacje należy zatem traktować jako orientacyjne.

Najczęściej stosowanym lekiem był donepezil (22 osoby), riwastygminę otrzymywało 10 osób. Memantyna była stosowana u 20 osób (u 11 osób stosujących donepezil, u 9 osób stosujących riwastygminę). 11 osób otrzymywało leki przeciwdepresyjne zalecane z powodu wcześniej diagnozowanych zaburzeń nastroju lub zaburzeń zachowania towarzyszących otępieniu. Najczęściej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym była sertralina (5 osoby, dawki 25-50 mg), kolejne to escitalopram (2 osoby, dawka od 5 do 10 mg), mirtazapina (2 osoby, dawki 15-30 mg), trazodon (2 osoby), mianseryna (1 osoba), citalopram (1 osoba). Dawki leków przeciwdepresyjnych nie zmieniały się w okresie badania a pacjenci z wcześniejszym rozpoznaniem epizodu depresji musieli spełniać kryteria remisji od trzech miesięcy przed włączeniem do badania. Innymi najczęściej stosowanymi lekami psychotropowymi były: kwetiapina (6 osób, dawki od 12,5 do 50 mg na dobę), walproinian (4 osoby, dawki od 150 do 450 mg na dobę). Większość osób badanych (27) przyjmowała różnorodne leki internistyczne w związku z towarzyszącymi chorobami somatycznymi (najczęściej z powodu nadciśnienia:



10, i cukrzycy typu II: 6). Mediana wyników w skali MoCA osób włączonych do badania wyniosła 14 punktów, mediana w skali ADL: 62.

Spośród 36 osób, które wyraziły zgodę na udział w badaniu, 31 przeszło wszystkie przewidziane protokołem procedury badawcze (jedna z 32 osób zrezygnowała z badania przed przeprowadzeniem oznaczeń kontrolnych). Ostatecznie do grupy czynnej zostało zakwalifikowanych 16 osób (w tym 3 mężczyzn) z 19 deklarujących pierwotnie swój aktywny udział w badaniu (3 osoby nie utrzymały zakładanego minimum aktywności fizycznej).

Zbiorcze zestawienie danych prezentuje tabele 7.1.1 i 7.1.2

Tabela 7.1.1 Charakterystyka badanych pacjentów

	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
Liczba badanych	32	26	6
Wiek	M: 77,4 Me: 78 SD: 7,2	M: 77,3 Me: 78,5 SD: 7,6	M: 77,7 Me: 75,5 SD: 5,7
Punktacja MMSE	18 (16-21)	18 (15-19)	21 (19-21)
Leczeni donepezilem	22	18	4
Leczeni riwastygminą	10	8	2
Leczeni memantyną	20	17	3
Postać późna choroby	27	21	6
Postać wczesna choroby	5	5	0
Obciążenie innymi chorobami	27	22	5
Stosujących inne leki psychotropowe:			
- przeciwdepresyjne	11	9	2
-przeciwpsychotyczne	7	5	2
- inne	6	3	3
Stosujący leki internistyczne:	27	22	5
M – średnia arytmetyczna, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, MMSE – punktacja w skali MMSE przed włączeniem do badania, rozstęp międzykwartyłowy (w nawiasie)			

Tabela 7.1.2 Charakterystyka badanych grup

	ogółem	bierna	aktywna
Liczebność grup	N=32	N=16	N=16
Średni wiek	M: 77,4 SD: 7,2 Me: 78	M: 79,0 SD: 7,0 Me: 78,5	M: 75,7 SD: 7,2 Me: 78
Średni wiek zachorowania	M: 70,6 SD: 5,9 Me: 70,5	M: 71,7 SD: 5,85 Me: 72	M: 69,5 SD: 6 Me: 70
Czas trwania choroby	M: 6,7 SD: 2,2 Me: 6	M: 7,2 SD: 2,2 Me: 7,5	M: 6,2 SD: 2 Me: 6
MMSE	Me: 18 (16-21)	Me: 18 (15-20)	Me: 18 (17-21)
MMSE 19-23	15	8	7
MMSE 11-18	17	8	9
Zachorowania przed 65 r.ż.	5	2	3
Zachorowania po 65 r.ż.	27	14	13
Liczba kobiet	26	13	13
Liczba mężczyzn	6	3	3
Leczeni donepezilem	22	9	13
Leczeni riwastygminą	10	7	3
Leczeni memantyną	20	11	9
Choroby współistniejące:			
Nadciśnienie	10	3	7
Choroba wieńcowa	5	3	2
Cukrzyca t. II	6	3	3
Depresja (w remisji)	7	3	4
Stan cywilny:			
Wdowa / wdowiec	22	11	11
Mężatka / żonaty	8	4	4
Panna / kawaler	2	1	1
Wykształcenie:			
podstawowe	12	8	4
zawodowe	6	3	3
Średnie	10	5	5
Wyższe	4	0	4
M – średnia arytmetyczna, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, N - liczebność grup, MMSE – punktacja w skali MMSE przed włączeniem do badania, rozstęp międzykwartyłowy (w nawiasie)			

## Przebieg badania

Przeprowadzone badanie miało charakter quasi eksperymentu. Badanie nie miało charakteru podwójnie ślepej próby - dobór uczestników do badanych grup nie następował drogą losową, a był dobrowolną decyzją chorych oraz ich opiekunów.

Celem zachęcenia do udziału w badaniu przedstawiono chorym i ich opiekunom informacje o potencjalnie korzystnym wpływie aktywności fizycznej na przebieg chA. Poinformowano o całkowicie dobrowolnym charakterze badania, o możliwości zrezygnowania z udziału w nim bez konsekwencji dla dalszego leczenia. Każdy pacjent oraz jego opiekun po zapoznaniu się z przebiegiem badania, spodziewanymi korzyściami i obowiązkami z nim związanymi wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Uczestnicy badania i ich opiekunowie zostali szczegółowo poinformowani o sposobie prowadzenia ćwiczeń. Osoby chętne do udziału w badaniu podpisując zgodę, mogły deklarować charakter swojego uczestnictwa: wyrazić chęć podjęcia regularnej aktywności fizycznej lub od samego początku zadeklarować się jako członek grupy biernej. Uczestników badania poproszono, aby do czasu pobrania krwi na oznaczenie poziomu BDNF nie podejmowały żadnych zmian w zakresie aktywności fizycznej. Pierwszy miesiąc aktywności fizycznej miał być formą rozgrzewki przed dwoma kolejnymi miesiącami regularnego, umiarkowanego WF. Preferowaną i zalecaną uczestnikom badania formą aktywności był nordic walking w towarzystwie opiekunów chorych. Opiekun czuwał nad czasem trwania, intensywnością i regularnością treningów. Jako kryterium zakwalifikowania uczestnika badania do grupy czynnej przyjęto próg aktywności fizycznej w drugim i trzecim miesiącu badania na poziomie 3 dni w tygodniu w wymiarze 30 minut. Chętnym i ich opiekunom zbyt entuzjastycznie lub ambitnie nastawionym do aktywnego udziału w badaniu odradzano stosowanie ćwiczeń forsowniejszych niż 3 dni w tygodniu po 40 minut – przynajmniej do czasu zakończenia udziału w badaniu. Opiekunowie otrzymywali tabelę obejmującą okres trzech miesięcy, w której odnotowywali prowadzone treningi. Jedynymi danymi, jakie musieli umieszczać w odpowiednim oknie tabeli były minuty treningu. W trakcie trwającego trzy miesiące badania leczenie podstawowe chA (dawki donepezylu, riwastygminy, memantyny) nie było modyfikowane.

Na początku i po trzech miesiącach trwania badania zostały dokonane następujące pomiary: ocena nasilenia zaburzeń poznawczych za pomocą Montrealskiej Skali Funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), ocena aktywności dnia codziennego w skali ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living), pobranie krwi celem oznaczenia poziomu proBDNF i BDNF w surowicy. Oznaczenie stężenia BDNF zostało wykonane w Zakładzie Genetyki Kliniki Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Pomiary w skalach psychometrycznych zostały przeprowadzone zanim oznaczono stężenie proBDNF i BDNF. Weryfikacja regularności i długości przeprowadzonych treningów nordic walking oraz podjęta na tej podstawie reklasyfikacja do grup czynnej lub biernej nastąpiła również po wykonaniu pomiarów w skalach MoCA i ADL. Jej podstawą były dostarczone przez opiekunów dzienniczki aktywności fizycznej a nie deklaracje składane przy rozpoczynaniu badania i podpisywaniu zgody.

Pomiarów psychometrycznych za pomocą standardowych skal o charakterze porządkowym dokonywała jedna osoba. Osoba ta nie przeprowadzała natomiast oznaczeń stężenia BDNF i proBDNF.

## 7.2 Ocena psychometryczna

### Skala ADL

Skala ADL służy do oceny stopnia samodzielności pacjenta. Pytania zadawane są jego opiekunowi po udzieleniu mu wyjaśnień dotyczących okresu czasu, jaki badamy (cztery tygodnie) oraz podkreśleniu, że przekonania opiekuna dotyczące potencjalnych umiejętności pacjenta są nieistotne a liczy się jedynie faktycznie zaobserwowana przez niego aktywność chorego. W skali ADL można uzyskać maksymalnie 78 punktów – jest to wynik osoby bez jakichkolwiek ograniczeń samodzielnego funkcjonowania. Pytania składające się na skalę ADL obejmują jedzenie (posługiwanie się sztućcami), poruszanie się, korzystanie z toalety, kąpanie się, przycinanie paznokci, czesanie się, ubieranie się, używanie telefonu, oglądanie telewizji, uczestnictwo w konwersacjach, przygotowywanie posiłków i napojów, sprzątanie po sobie, znajdowanie swoich rzeczy, poruszanie się poza domem, robienie zakupów, dotrzymywanie terminów spotkań, zapamiętywanie bieżących zdarzeń, czytanie, pisanie, uprawianie hobby oraz używanie urządzeń domowych o różnorodnym stopniu trudności obsługi. Algorytm zadawania pytań pozwala dość precyzyjnie określić stopień zachowania poszczególnych umiejętności. Budowa skali pozwala na jej wykonanie w trakcie rozmowy telefonicznej z opiekunem chorego w odpowiadającym opiekunowi i badaczowi czasie - i zwykle w ten właśnie sposób była wykonywana. Przeprowadzenie wywiadu niezbędnego do wypełnienia skali ADL zabiera od 10 do 15 minut.

### Skala MoCA

Skala MoCA ocenia następujące funkcje poznawcze: orientację allopsychiczną, funkcje

wzrokowo-przestrzenne, językowe, wykonawcze, pamięć krótkotrwałą, fluencję słowną, uwagę, nazywanie, i abstrahowanie. Badanie skalą MoCA zajmuje około 10-15 minut. Badany może uzyskać maksymalnie 30 punktów, przy czym za wynik nieprawidłowy uznaje się uzyskanie mniej niż 26 punktów. W przypadku formalnego wykształcenia trwającego krócej niż 12 lat, do wyniku uzyskanego przez badanego dodawany jest jeden punkt. Wyniki badań skali MoCA dowodzą jej przewagi nad używaną powszechnie skalą MMSE. Badanie przy użyciu skali MoCA było przeprowadzane dwukrotnie, na początku i końcu badania. Wyeliminowaniu błędu pomiaru wynikającego z ewentualnego uczenia się służyło zastosowanie dwóch różnych kart badania. Chęć uniknięcia tego samego rodzaju błędu zdecydowała również o rezygnacji z MMSE jako jednego z narzędzi pomiarowych – część populacji chorych była badana z użyciem MMSE w odstępie krótszym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

### 7.3 Metodyka oznaczenia proBDNF i BDNF

Stężenie BDNF oznaczano dwukrotnie w: na początku badania, przed podjęciem przez uczestnika wzmożonej względem stanu sprzed badania aktywności fizycznej oraz na końcu badania – przed ewentualnym powrotem do niższego poziomu aktywności fizycznej. Opiekunowie pacjentów zostali poinstruowani w tej kwestii kilkakrotnie, ze względu na istotne znaczenie nawet jednorazowego WF dla zmian stężenia BDNF.

Do oznaczenia BDNF pobierano 10 ml krwi żyłnej między godziną 8 a 9 rano, do próbowki bez środka przeciwkrzepliwego. Po godzinie surowicę oddzielano przez wirowanie i przechowywano do czasu wykonania oznaczenia w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ . Stężenie BDNF oraz proBDNF w surowicy krwi oznaczone zostało metodą immunoenzymatyczną (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) przy użyciu zestawów DuoSet human BDNF (nr kat. DY248) oraz proBDNF (nr kat. DY3175) firmy R&D Systems. Na płytkę MaxiSorp (Nunc) naniesiono przeciwciało monoklonalne (dla BDNF w stężeniu  $2\ \mu\text{g/ml}$ , dla proBDNF w stężeniu  $4\ \mu\text{g/ml}$ ; rozpuszczone w buforze fosforanowym PBS). Płytkę inkubowano przez noc w temperaturze pokojowej (RT), a następnie płukano 3 razy buforem płuczającym (0,05% Tween20 /PBS). Dodano  $300\ \mu\text{l}$  buforu blokującego (1% BSA/PBS) i inkubowano przez 3 godziny w RT, następnie płukano trzykrotnie buforem płuczającym i nakładano standardy (szereg rozcieńczeń seryjnych 1:2 w zakresie: dla BDNF 1000-15,6 pg/ml, dla proBDNF 3000-46,9 pg/ml) oraz próby surowicy (rozcieńczone 1:150 dla BDNF oraz 1:2 dla proBDNF). Próby nakładano w duplikatach. Inkubowano przez noc w RT. Po 3-krotnym przepłukaniu buforem płuczającym nakładano  $100\ \mu\text{l}$  biotynylowanego przeciwciała rozpuszczonego w roztworze 1% BSA/PBS

w stężeniu: dla BDNF 25 ng/ml, dla proBDNF 500 ng/ml. Inkubowano przez 2 godziny w RT. Po odpłukaniu inkubowano 20 min. z roztworem streptawidyny sprzężonej z peroksydazą, płukano i dodawano roztwór substratu (TMB). Reakcję zatrzymywano dodając 2N kwas siarkowy. Odczyt absorbancji przeprowadzano przy długości fali 450 nm, z filtrem referencyjnym 540 nm w czytniku mikroplętek UVM 340. Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej (intra-assay CV) wynosił <5%, współczynnik zmienności międzyseryjnej (inter-assay CV) wynosił <10%.

Wszystkie pomiary stężeń proBDNF i BDNF wykonywano jednocześnie, w tych samych warunkach, używając tych samych odczynników.

Stężenie mBDNF obliczano jako różnicę stężeń BDNF i proBDNF. Stężenia wszystkich frakcji BDNF podano w pg/ml.

#### 7.4 Metodyka obliczeń statystycznych

W zakresie wnioskowania statystycznego posłużono się następującym schematem postępowania. W pierwszej kolejności sprawdzono możliwość wykorzystania testów parametrycznych. W tym celu wykorzystano test Shaphiro-Wilka, pozwalający stwierdzić czy dane można przybliżyć rozkładem normalnym oraz test Bartletta dla stwierdzenia homoskedastyczności wariancji (równości wariancji między grupami). Ze względu na to, że tylko niewielka liczba cech wykazywała rozkład normalny zdecydowano się na zastosowanie nieparametrycznych metod wnioskowania statystycznego. Analizowane grupy zebrano w odpowiednich tabelach, w których dane podsumowano za pomocą mediany oraz rozstępu międzykwartlowego. W celu porównania danych na początku i na końcu badania w obrębie grupy aktywnej oraz biernej wykorzystano test Wilcozona dla danych sparowanych, natomiast porównanie grupy aktywnej oraz biernej przeprowadzono z wykorzystaniem testu Manna-Whitneya. Dodatkowo przy każdej wartości istotności statystycznej podano w nawiasie moc testu (prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy zerowej wtedy, gdy jest ona fałszywa) wyliczoną za pomocą oprogramowania GPower (wersja 3.1).

Analizę korelacji cech przeprowadzono metodą korelacji Spearmana, natomiast w przypadku testu istotności współczynnika korelacji zastosowano poprawkę na wielokrotne testowanie. We wszystkich testach statystycznych wykorzystanych w badaniu przyjęto poziom istotności  $\alpha < 0,05$ . Całość analizy przeprowadzono w języku R (wersja 3.5.1) oraz środowisku RStudio (wersja 1.1.463).

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr: 45/15 z dnia 8 stycznia 2015r.

## 8. Wyniki

### 8.1 Wyniki ogólne

Wyniki uzyskane przez poszczególnych uczestników badania prezentują tabele 8.1.1 i 8.1.2

Tabela 8.1.1 - wyniki uzyskane przez poszczególnych uczestników badania z grupy aktywnej

wiek	pleć	MMSE	MoCA 1	MoCA 2	ADL 1	ADL 2	BDNF 1	BDNF 2	proBDNF1	proBDNF2
73	K	21	19	18	75	76	45902	45902	1363	1211
79	K	23	21	20	63	64	44521	49350	2339	2943
78	K	19	17	14	60	69	21343	30441	1375	1250
71	K	14	10	8	66	56	32787	39766	752	718
71	K	17	15	12	57	58	34450	11911	1810	1594
81	K	22	20	20	65	68	47034	52371	5423	5233
79	K	16	12	12	38	42	11161	17850	—	—
82	M	20	14	19	77	74	28078	38938	584	535
60	K	22	17	20	74	68	6411	42688	—	—
74	M	22	18	16	70	69	30441	30366	—	222
85	K	16	13	13	61	69	21308	23116	208	620
78	K	18	8	6	53	37	17509	9005	356	209
73	M	15	15	10	60	49	16458	22105	124	175
86	K	18	9	5	46	43	17611	18087	516	528
79	K	17	17	16	50	53	11123	16797	212	149
63	K	18	8	9	63	63	23888	11020	327	302

MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; MoCA1 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar początkowy; MoCA2 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar kontrolny; ADL1 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar początkowy; ADL2 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar kontrolny; BDNF1 – stężenie całkowite czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar początkowy; BDNF2 – stężenie całkowite czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar kontrolny; proBDNF1 - stężenie formy niedojrzałej czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar początkowy; proBDNF2 - stężenie formy niedojrzałej czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar kontrolny.



Tabela 8.1.2 - wyniki uzyskane przez poszczególnych uczestników badania z grupy biernej

wiek	pleć	MMSE	MoCA 1	MoCA 2	ADL 1	ADL 2	BDNF 1	BDNF 2	proBDNF1	proBDNF2
86	K	17	9	9	45	50	45678	46716	494	725
77	K	15	18	13	61	63	37753	37227	794	802
84	K	13	10	10	66	63	31153	39808	—	—
68	K	16	10	11	58	57	51835	45633	1099	1066
87	M	21	21	20	59	56	41532	34294	941	973
77	K	15	10	9	71	68	17136	26448	299	—
79	K	22	16	17	59	60	13375	39849	502	688
73	M	21	19	13	62	46	8794	32595	1430	1228
77	M	19	11	11	55	53	20103	42861	399	265
86	K	12	9	6	26	22	32290	48369	298	382
78	K	15	11	14	42	41	13646	12252	664	904
86	K	19	16	15	68	71	16288	31417	842	741
72	K	19	14	13	73	72	14697	29696	155	181
81	K	14	9	11	63	60	19794	13103	5862	5937
89	K	23	9	10	36	45	21032	26844	143	218
65	K	19	14	—	61	—	16526	—	—	—

MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; MoCA1 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar początkowy; MoCA2 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar kontrolny; ADL1 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar początkowy; ADL2 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar kontrolny; BDNF1 – stężenie całkowite czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar początkowy; BDNF2 – stężenie całkowite czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar kontrolny; proBDNF1 - stężenie formy niedojrzałej czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar początkowy; proBDNF2 - stężenie formy niedojrzałej czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w pg/ml, pomiar kontrolny.

Tabela 8.1.3 - test zgodności z rozkładem normalnym oraz test homoskedastyczności pomiędzy grupami

Zmienne	Aktywni	Bierni
Wiek	N-	N-
proBDNF1	N+	N+
proBDNF2	N+	N+
BDNF 1	N-	N-
BDNF 2	N-	N-
$\Delta$ BDNF	N+	N-
mBDNF1	N-	N+
mBDNF2	N-	N-
mBDNF1/proBDNF1	N-	N-
mBDNF2/proBDNF2	N+	N-
Długość choroby	N-	N-
Wiek zachorowania	N-	N-

Testy przeprowadzono na poziomie istotności <0,05. Znaki „N+” oraz „N-” oznaczają odpowiednio zgodność oraz niezgodność z rozkładem normalnym.

## 8.2 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne - skala ADL

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali ADL na początku i końcu badania w całej grupie badanej, ani po jej podziale na grupę aktywną i bierną.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali ADL na początku i końcu badania w całej grupie badanej, ani po jej podziale na grupę aktywną i bierną po dokonaniu dodatkowych podziałów z uwzględnieniem początkowego wyniku w skali MMSE na grupę z otępieniem łagodnym (19-23 punkty) i umiarkowanym (11-18 punktów).

Przy podziale uczestników badania z uwzględnieniem zarówno aktywności jak i płci chorych udało się stwierdzić statystycznie istotną różnicę między pomiarem początkowym a końcowym w skali ADL dla grupy wszystkich mężczyzn (aktywnych i nieaktywnych). W pomiarze kontrolnym uzyskali oni istotnie gorszy wynik (test Wilcoxona,  $p=0,035$ , moc testu 47%).

Po wyodrębnieniu z badanej populacji pacjentów z chorobą o późnym początku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali ADL na początku i końcu badania w całej podgrupie badanej, ani po jej podziale na grupę aktywną i bierną. Przy dodatkowym podziale tej podgrupy z uwzględnieniem zarówno aktywności jak i płci chorych stwierdzono statystycznie istotne pogorszenie w grupie wszystkich mężczyzn (aktywnych i nieaktywnych, test Wilcoxona,  $p=0,035$ , moc testu 47%).

Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne (skala ADL) przedstawiają tabele 8.2.1-8.2.3.

Tabela 8.2.1. Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne - skala ADL, podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	ADL1	ADL2	
MMSE 19-23:			
ogółem	64 (59-71) N=14	68 (57-71) N=14	0,940 (5%)
aktywna	70 (64-75) N=7	69 (68-72) N=7	0,860 (6%)
bierna	59 (57-65) N=7	56 (50-66) N=7	0,790 (7%)
MMSE 11-18:			
ogółem	58 (46-63) N=17	56 (43-63) N=17	0,320 (22%)
aktywna	57 (50-61) N=9	53 (43-58) N=9	0,480 (14%)
bierna	60 (44-64) N=8	59 (48-63) N=8	0,360 (10%)
<p>Założony poziom istotności statystycznej: <math>p &lt; 0,05</math>  Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; ADL1 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar początkowy; ADL2 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar kontrolny;</p>			

Tabela 8.2.2 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne - skala ADL, podział grup zależnie od płci

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	ADL1	ADL2	
ogółem:	61 (54-66) N=31	60 (50-68) N=31	0,385 (17%)
kobiety	61 (50-66) N=25	60 (50-68) N=25	0,841 (5%)
mężczyźni	61 (59-68) N=6	55 (50-66) N=6	0,035 * (47%)
aktywni:	62 (56-67) N=16	64 (52-69) N=16	0,690 (10%)
kobiety	61 (53-65) N=13	63 (53-68) N=13	0,844 (9%)
mężczyźni	70 (65-74) N=3	69 (59-72) N=3	0,250 (15%)
bierni:	59 (50-65) N=15	57 (48-63) N=15	0,376 (11%)
kobiety	60 (44-67) N=12	60 (49-64) N=12	0,960 (6%)
mężczyźni	59 (57-61) N=3	53 (50-55) N=3	0,250 (14%)
<p>Założony poziom istotności statystycznej: <math>p &lt; 0,05</math>  Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  ADL1 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar początkowy; ADL2 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar kontrolny;</p>			

Tabela 8.2.3 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne - skala ADL, podział grup zależnie od płci, populacja z późnym początkiem choroby

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	ADL1	ADL2	
ogółem:	61 (52-66) N=27	60 (48-69) N=27	0,510 (13%)
kobiety	61 (46-66) N=21	60 (45-68) N=21	0,630 (5%)
mężczyźni	61 (59-68) N=6	55 (50-66) N=6	0,035 * (47%)
aktywni:	61 (53-66) N=13	64 (49-69) N=13	0,830 (8%)
kobiety	61 (51-65) N=10	60 (46-69) N=10	0,680 (5%)
mężczyźni	70 (65-73) N=3	69 (59-72) N=3	0,250 (15%)
bierni:	60 (48-65) N=14	58 (47-63) N=14	0,420 (10%)
kobiety	61 (44-67) N=11	60 (48-66) N=11	0,990 (6%)
mężczyźni	59 (57-61) N=3	53 (50-55) N=3	0,250 (14%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$   
Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  
N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  
ADL1 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar początkowy; ADL2 – skala aktywności dnia codziennego, pomiar kontrolny;

### 8.3 Wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze – skala MoCA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali MoCA na początku i końcu badania w całej grupie badanej ani po jej podziale na grupę aktywną i bierną (test Wilcoxon). Po dokonaniu dodatkowego podziału z uwzględnieniem początkowej punktacji w skali MMSE stwierdzono istotną statystycznie różnicę w grupie osób aktywnych z MMSE 11-18 (test Wilcoxon  $p=0,040$ , moc testu 63%) - nastąpiło pogorszenie sprawności poznawczej.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między pomiarami początkowymi a końcowymi po dokonaniu dodatkowego podziału uwzględniającego płeć i aktywność fizyczną.

Po wyodrębnieniu z badanej populacji pacjentów z typem późnym choroby, stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie w punktacji w skali MoCA w całej badanej podgrupie (spadek z 14 na 13 punktów,  $p=0,036$ , moc testu 52%). Przy uwzględnieniu dodatkowego podziału tej podgrupy pod względem zarówno aktywności jak i płci, udało się stwierdzić statystycznie istotną różnicę między pomiarem początkowym a końcowym w skali MoCA w grupie aktywnych kobiet (spadek z 15 na 14 punktu,  $p=0,020$ , moc testu 75%). W pozostałych grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Wpływ aktywności fizycznej na nasilenie deficytów poznawczych w skali MoCA przedstawiają tabele 8.3.1-8.3.3.

Tabela 8.3.1 Wpływ aktywności fizycznej na nasilenie deficytów poznawczych - skala MoCA, podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	MoCA1	MoCA2	
MMSE 19-23			
ogółem	17 (15-19) N=14	17 (13-20) N=14	0,420 (9%)
aktywni	18 (17-20) N=7	19 (17-20) N=7	0,990 (6%)
bierni	16 (13-18) N=7	13 (12-16) N=7	0,370 (15%)
MMSE 11-18			
ogółem	10 (9-13) N=17	10 (9-12) N=17	0,078 (43%)
aktywni	12 (9-15) N=9	10 (8-12) N=9	0,040 * (63%)
bierni	10 (9-10) N=8	11 (9-12) N=8	0,830 (6%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; MoCA1 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar początkowy; MoCA2 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar kontrolny



Tabela 8.3.2 Wpływ aktywności fizycznej na nasilenie deficytów poznawczych - skala MoCA, podział grup zależnie od płci

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	MoCA1	MoCA2	
ogółem	14 (10-17) N=31	13 (10-16) N=31	0,746 (41%)
kobiety	12 (9-17) N=25	12 (9-15) N=25	0,144 (31%)
mężczyźni	17 (14-19) N=6	15 (12-18) N=6	0,343 (11%)
aktywni	15 (12-17) N=16	14 (10-18) N=16	0,140 (27%)
kobiety	15 (10-17) N=13	13 (9-18) N=13	0,089 (40%)
mężczyźni	15 (15-17) N=3	16 (13-18) N=3	0,990 (5%)
bierni	11 (10-16) N=15	11 (10-14) N=15	0,470 (16%)
kobiety	10 (9-15) N=12	11 (10-13) N=12	0,910 (6%)
mężczyźni	19 (15-20) N=3	13 (12-17) N=3	0,370 (11%)
<p>Założony poziom istotności statystycznej: <math>p &lt; 0,05</math>  Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  MoCA1 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar początkowy; MoCA2 -  montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar kontrolny</p>			

Tabela 8.3.3 Wpływ aktywności fizycznej na nasilenie deficytów poznawczych - skala MoCA, podział grup zależnie od płci, populacja pacjentów z późnym początkiem choroby

Grupa badana	pomiar początkowy	pomiar kontrolny	p
	MoCA1	MoCA2	
ogółem	14 (10-18) N=27	13 (10-16) N=27	0,036* (52%)
kobiety	12 (9-17) N=21	13 (9-15) N=21	0,060 (48%)
mężczyźni	17 (14-19) N=6	15 (12-18) N=6	0,340 (11%)
aktywni	15 (12-18) N=13	14 (10-18) N=13	0,070 (37%)
kobiety	15 (11-19) N=10	14 (10-18) N=10	0,020* (75%)
mężczyźni	15 (15-17) N=3	16 (13-18) N=3	0,990 (5%)
bierni	11 (10-16) N=14	12 (10-14) N=14	0,360 (19%)
kobiety	10 (9-15) N=11	11 (10-14) N=11	0,760 (8%)
mężczyźni	19 (15-20) N=3	13 (12-17) N=3	0,370 (11%)
<p>Założony poziom istotności statystycznej: <math>p &lt; 0,05</math>  Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartyłowego (w nawiasie)  N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  MoCA1 - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar początkowy; MoCA2 -  montrealaska skala oceny funkcji poznawczych, pomiar kontrolny</p>			

#### 8.4 Wpływ aktywności fizycznej na poziom BDNF, mBDNF, proBDNF i relację mBDNF do proBDNF.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między początkowym i końcowym stężeniem BDNF (wzrost w badaniu kontrolnym) w całej grupie badanych pacjentów oraz w grupie biernej. Wartości testowe w teście Wilcozona wynosiły odpowiednio:  $p=0,018$ , moc testu 67%,  $p=0,030$ , moc testu 71%. Nie stwierdzono takiej różnicy w grupie aktywnej. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie po dokonaniu dodatkowych podziałów z uwzględnieniem zarówno płci jak i aktywności fizycznej.

Nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniami proBDNF1 a proBDNF2, mBDNF1 i mBDNF2 oraz w relacji mBDNF1 do proBDNF1 i mBDNF2 do proBDNF2 zależnych od podziału na płeć i aktywność.

Podział badanych grup uwzględniający początkową punktację w skali MMSE pozwolił zaobserwować istotne statystycznie różnice (wzrost stężeń) pomiędzy BDNF1 a BDNF2 w całej grupie badanej z MMSE 19-23 oraz w grupie biernej z MMSE 19-23. Wartości  $p$  i moce testów wyniosły odpowiednio: 0,006 i 91% oraz 0,046 i 74%. Nie stwierdzono istotnych różnic w grupie z MMSE 11-18.

Podział badanych grup uwzględniający początkową punktację w skali MMSE pozwolił zaobserwować istotne statystycznie różnice (wzrost stężeń) pomiędzy mBDNF1 a mBDNF2 w całej grupie z MMSE 19-23 oraz w grupie biernej. Wartości  $p$  i moce testów wyniosły odpowiednio: 0,004 i 91% oraz 0,046 i 74%.

Nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami proBDNF1 i proBDNF2, mBDNF1 i mBDNF2 oraz w relacji mBDNF1/proBDNF1 i mBDNF2/proBDNF2 zależnych od podziału na początkowy wynik MMSE i aktywność.

Zestawienie wyników parametrów biochemicznych w całej badanej grupie przedstawiają tabele 8.4.1-8.4.8

Tabela 8.4.1 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie BDNF – podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	BDNF1	BDNF2	
MMSE 19-23			
ogółem	21188 (30685-42818) N=14	36616 (30685-42818) N=14	0,006 * (91%)
aktywni	30441 (24710-45212) N=7	42688 (34690-47626) N=7	0,060 (37%)
bierni	16288 (14036-20568) N=7	32595 (30557-37071) N=7	0,046 * (74%)
MMSE 11-18			
ogółem	21308 (17136-32787) N=17	22105 (13103-39766) N=17	0,710 (5%)
aktywni	17611 (16458-23888) N=9	17850 (191-22105) N=9	0,910 (7%)
bierni	31722 (19130-39734) N=8	38517 (23112-45904) N=8	0,540 (11%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; BDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; BDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny

Tabela 8.4.2 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie mBDNF – podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	mBDNF1	mBDNF2	
MMSE 19-23			
ogółem	20427 (15220-40846) N=12	35862 (30386-43119) N=12	0,004 * (91%)
aktywni	41611 (27494-42182) N=5	44691 (38403-46406) N=5	0,060 (62%)
bierni	15446 (13707-20297) N=7	31367 (30095-36241) N=7	0,046 * (74%)
MMSE 11-18			
ogółem	22330 (16524-32488) N=14	19744 (10875-38392) N=14	0,620 (8%)
aktywni	19127 (16905-25679) N=8	17103 (10618-22071) N=8	0,740 (10%)
bierni	34475 (18447-43127) N=6	40496 (17617-45635) N=6	0,680 (5%)
<p>Założony poziom istotności statystycznej: <math>p &lt; 0,05</math>  * różnica istotna statystycznie  Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml;  mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny</p>			

Tabela 8.4.3 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie proBDNF – podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	proBDNF1	proBDNF2	
MMSE 19-23			
ogółem	892 (477-1389) N=12	857 (467-1234) N=12	0,420 (5%)
aktywni	1375 (1363-2339) N=5	1250 (1211-2944) N=5	0,620 (5%)
bierni	503 (277-892) N=7	688 (242-857) N=7	0,810 (6%)
MMSE 11-18			
ogółem	505 (305-783) N=14	669 (322-879) N=14	0,460 (14%)
aktywni	342 (211-548) N=8	415 (201-645) N=8	0,540 (5%)
bierni	729 (537-1023) N=6	853 (744-1026) N=6	0,090 (40%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$   
 \* różnica istotna statystycznie  
 Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  
 N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  
 MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml;  
 proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny;

Tabela 8.4.4 Wpływ aktywności fizycznej na relację stężenia mBDNF do proBDNF – podział grup zależnie od początkowego wyniku w skali MMSE

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	MBDNF1 / proBDNF1	MBDNF2 / proBDNF2	
MMSE 19-23			
ogółem	29 (17-48) N=12	39 (25-84) N=12	0,060 (43%)
aktywni	18 (14-33) N=5	23 (16-37) N=5	0,180 (21%)
bierni	43 (22-72) N=7	57 (38-141) N=7	0,150 (38%)
MMSE 11-18			
ogółem	74 (35-86) N=14	42 (34-61) N=14	0,240 (10%)
aktywni	50 (40-79) N=8	39 (35-69) N=8	0,540 (7%)
bierni	46 (26-80) N=6	44 (20-59) N=6	0,310 (8%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

MMSE – krótka skala oceny stanu psychicznego; proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy; proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar kontrolny; mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy; mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar kontrolny

Tabela 8.4.5 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie BDNF – wszyscy badani; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	BDNF1	BDNF2	
ogółem	21308 (16373-33618) N=31	31417 (20096-41269) N=31	0,018* (67%)
kobiety	21308 (16288-34450) N=25	30441 (17850-42688) N=25	0,053 (43%)
mężczyźni	24090 (17369-29850) N=6	33444 (30923-37777) N=6	0,219 (30%)
aktywni	22615 (17246-33202) N=16	26741 (17586-40497) N=16	0,222 (15%)
kobiety	21343 (17509-34450) N=13	23116 (16797-42688) N=13	0,456 (9%)
mężczyźni	28078 (22268-29259) N=3	30366 (26236-34652) N=3	0,500 (17%)
bierni	20103 (15492-35021) N=15	34294 (28270-41355) N=15	0,030* (71%)
kobiety	20413 (15890-33656) N=12	34322 (26745-41295) N=12	0,063 (55%)
mężczyźni	20103 (14448-30817) N=3	34294 (33444-38577) N=3	0,500 (11%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

BDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; BDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny



Tabela 8.4.6 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie mBDNF – wszyscy badani; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	mBDNF1	mBDNF2	
ogółem	20995 (15667-35879) N=26	31021 (18652-41737) N=26	0,084 (42%)
kobiety	21100 (15446-36959) N=21	29515 (16647-44567) N=21	0,250 (17%)
mężczyźni	19704 (16333-27494) N=5	33321 (31367-38403) N=5	0,188 (30%)
aktywni	23561 (17153-32639) N=13	24496 (16647-39048) N=13	0,450 (5%)
kobiety	23561 (18561-37125) N=11	22496 (13682-41869) N=11	0,760 (6%)
mężczyźni	21913 (19123-24704) N=2	30167 (26048-34285) N=2	0,500 (44%)
bierni	19704 (13932-36959) N=13	33321 (29515-42595) N=13	0,100 (54%)
kobiety	18167 (14084-35717) N=10	33550 (27348-43216) N=10	0,230 (35%)
mężczyźni	19704 (13534-30147) N=3	33321 (32344-37958) N=3	0,500 (11%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny

Tabela 8.4.7 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie proBDNF – wszyscy badani; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	proBDNF1	proBDNF2	
ogółem	624 (334-1297) N=26	721 (322-1175) N=26	0,980 (9%)
kobiety	664 (327-1363) N=21	725 (382-1211) N=21	0,710 (14%)
mężczyźni	584 (399-941) N=5	535 (265-973) N=5	0,440 (16%)
aktywni	584 (327-1375) N=13	620 (302-1250) N=13	0,340 (5%)
kobiety	752 (341-1593) N=11	718 (415-1422) N=11	0,370 (5%)
mężczyźni	354 (239-469) N=2	355 (265-445) N=2	0,999 (5%)
bierni	664 (399-941) N=13	741 (382-973) N=13	0,376 (9%)
kobiety	583 (347-830) N=10	733 (459-788) N=10	0,080 (15%)
mężczyźni	941 (670-1185) N=3	973 (619-1101) N=3	0,500 (13%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny;

Tabela 8.4.8 Wpływ aktywności fizycznej na relację stężeń mBDNF do proBDNF – wszyscy badani; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	MBDNF1 / proBDNF1	MBDNF2 / proBDNF2	
ogółem	45 (17-67) N=26	41 (27-70) N=26	0,580 (16%)
kobiety	43 (18-72) N=21	41 (23-57) N=21	0,970 (6%)
mężczyźni	47 (43-49) N=5	72 (34-125) N=5	0,313 (16%)
aktywni	43 (18-51) N=13	36 (23-54) N=13	0,990 (5%)
kobiety	33 (18-50) N=11	35 (19-39) N=11	0,890 (6%)
mężczyźni	89 (68-110) N=2	98 (85-112) N=2	0,990 (7%)
bierni	46 (19-91) N=13	45 (34-122) N=13	0,450 (25%)
kobiety	46 (21-93) N=10	51 (41-107) N=10	0,840 (11%)
mężczyźni	43 (24-46) N=3	34 (30-97) N=3	0,500 (10%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy; proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar kontrolny; mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy; mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar kontrolny

Wpływ aktywności fizycznej na poziom BDNF, mBDNF, proBDNF i relację mBDNF do proBDNF - podgrupa z późnym początkiem choroby.

Stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF w badaniu kontrolnym w całej podgrupie pacjentów z późnym początkiem choroby ( $p=0,002$ , moc testu 94%), w grupie aktywnej pacjentów z późnym początkiem choroby ( $p=0,030$ , moc testu 67%) i w grupie biernych pacjentów z późnym początkiem choroby ( $p=0,017$ , moc testu 93%).

Po dokonaniu dodatkowych podziałów z uwzględnieniem zarówno płci jak i aktywności fizycznej stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF w badaniu kontrolnym w grupie wszystkich kobiet ( $p=0,005$ , moc testu 86%) oraz u biernych kobiet ( $p=0,032$ , moc testu 67%).

W podgrupie pacjentów z późnym początkiem choroby stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia mBDNF w całej grupie ( $p=0,006$ , moc testu 85%) oraz podgrupach: wszystkich kobiet ( $p=0,020$ , moc 67%) oraz podgrupie wszystkich aktywnych osób ( $p=0,032$ , moc testu 55%).

W podgrupie pacjentów z późnym początkiem choroby nie stwierdzono istotnych różnic w relacji mBDNF1 do proBDNF1 i mBDNF2 do proBDNF2 zależnych od podziału na płeć i aktywność.

Zestawienie wyników parametrów biochemicznych dla populacji chorych z późnym początkiem choroby przedstawiają tabele 8.4.9-8.4.12

Tabela 8.4.9 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie BDNF – badani o późnym początku choroby; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	BDNF1	BDNF2	
ogółem	21032 (16373-32538) N=27	31417 (22611-39828) N=27	0,002 * (94%)
kobiety	21032 (16288-32787) N=21	30441 (18087-39849) N=21	0,005 * (86%)
mężczyźni	24090 (17369-29850) N=6	33444 (30923-37777) N=6	0,219 (30%)
aktywni	21343 (17509-32786) N=13	30366 (18087-39766) N=13	0,030 * (67%)
kobiety	21326 (17535-41588) N=10	26779 (17909-44368) N=10	0,097 (41%)
mężczyźni	28078 (22268-29259) N=3	30366 (26236-34652) N=3	0,500 (17%)
bierni	19949 (15095-32006) N=14	33444 (27557-39839) N=14	0,017 * (93%)
kobiety	19794 (15492-31722) N=11	31417.3 (26646-39828) N=11	0,032 * (67%)
mężczyźni	20103 (14448-30817) N=3	34294 (33444-38577) N=3	0,500 (12%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartyłowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

BDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; BDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (wszystkie frakcje), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny

Tabela 8.4.10 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie proBDNF – badani o późnym początku choroby; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	proBDNF1	proBDNF2	
ogółem	584 (327-1151) N=23	718 (324-1092) N=23	0,730 (12%)
kobiety	590 (312-1233) N=18	721 (419-1135) N=18	0,390 (18%)
mężczyźni	584 (399-941) N=5	535 (265-973) N=5	0,430 (15%)
aktywni	584 (284-1369) N=11	620 (369-1231) N=11	0,577 (6%)
kobiety	752 (356-1375) N=9	718 (528-1250) N=9	0,650 (6%)
mężczyźni	354 (239-469) N=2	355 (265-445) N=2	0,990 (5%)
bierni	583 (374-867) N=12	733 (353-921) N=12	0,300 (9%)
kobiety	502 (298-794) N=9	725 (382-802) N=9	0,054 (8%)
mężczyźni	941 (670-1185) N=3	973 (619-1101) N=3	0,500 (13%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartyłowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny;

Tabela 8.4.11 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie mBDNF – badani o późnym początku choroby; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	mBDNF1	mBDNF2	
ogółem	19968 (14994-34497) N=23	31367 (22214-40879) N=23	0,006 * (85%)
kobiety	20427 (14768-35729) N=18	30095 (18793-43308) N=18	0,020 * (67%)
mężczyźni	19704 (16333-27494) N=5	33321 (31367-38403) N=5	0,180 (30%)
aktywni	21100 (17124-36823) N=11	29190 (19744-41869) N=11	0,032 * (55%)
kobiety	21100 (17153-41611) N=9	29190 (17559-44691) N=9	0,097 (29%)
mężczyźni	21913 (19123-24703) N=2	30167 (26048-34285) N=2	0,500 (44%)
bierni	17575 (13694-33233) N=12	32344 (28793-40020) N=12	0,063 (63%)
kobiety	15446 (13932-31992) N=9	30676 (26625-39162) N=9	0,120 (45%)
mężczyźni	19704 (13534-30147) N=3	33321 (32344-37958) N=3	0,500 (11%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$

\* różnica istotna statystycznie

Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)

N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne

mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy, stężenie w pg/ml; mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), stężenie w pg/ml, pomiar kontrolny

Tabela 8.4.12 Wpływ aktywności fizycznej na relację stężenia mBDNF do stężenia proBDNF – badani o późnym początku choroby; podział grup ze względu na płeć

Grupa badana	Pomiar początkowy	Pomiar kontrolny	p
	mBDNF1/proBDNF1	mBDNF2/proBDNF2	
ogółem	43 (19-71) N=23	42 (29-92) N=23	0,260 (25%)
kobiety	38 (19-81) N=18	42 (26-62) N=18	0,490 (10%)
mężczyźni	47 (43-49) N=5	72 (34-125) N=5	0,310 (16%)
aktywni	43 (25-50) N=11	37 (28-63) N=11	0,520 (6%)
kobiety	33 (18-33) N=9	36 (23-42) N=9	0,570 (5%)
mężczyźni	89 (68-110) N=2	98 (85-112) N=2	0,990 (7%)
bierni	45 (19-92) N=12	51 (32-123) N=12	0,380 (25%)
kobiety	47 (20-94) N=9	57 (41-122) N=9	0,730 (11%)
mężczyźni	43 (24-46) N=3	34 (30-97) N=3	0,500 (10%)

Założony poziom istotności statystycznej:  $p < 0,05$   
 \* różnica istotna statystycznie  
 Dane przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (w nawiasie)  
 N – liczebność grup; p – prawdopodobieństwo statystyczne  
 proBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar początkowy; proBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja niedojrzała), pomiar kontrolny; mBDNF1 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar początkowy; mBDNF2 - czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (frakcja dojrzała), pomiar kontrolny



Porównanie wyników między grupą aktywną a bierną nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie którejkolwiek ze zmiennych zależnych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami aktywną i bierną w zakresie wieku uczestników badania, wieku zachorowania, długości choroby ani wyniku w skali MMSE. Dotyczyło to zarówno porównania stanu na początku jak i na końcu badania.

Istotnych statystycznie różnic między grupą aktywną i bierną w zakresie wyżej wymienionych zmiennych nie stwierdzono również po zawężeniu badanej populacji do osób z późnym początkiem choroby.

Wykazano istotnie statystyczne różnice w obrębie grupy aktywnej i biernej na początku i na końcu badania dla danych parametrów.

Nie wykazano istotnie statystycznie różnic pomiędzy grupą aktywną i bierną w zakresie którejkolwiek parametru na początku i na końcu badania.

Grupy aktywna i bierna okazały się na tyle podobne, że nie wykazano między nimi istotnych statystycznie różnic, jednak na tyle różne, że w ich obrębie znaleziono istotne statystycznie różnice dla wybranych parametrów i podgrup.

Wyniki analizy statystycznej zmiennych zależnych i niezależnych prezentują tabele 8.4.13-8.4.14

Tabela 8.4.13 - Porównanie pomiędzy grupą aktywną a bierną pacjentów – wszyscy badani

zmienne	grupy		p
	aktywni	bierni	
Wiek	78 (73-80) N=16	79 (76-86) N=16	0,270 (23%)
proBDNF1	584 (327-1375) N=13	583 (324-916) N=14	0,790 (6%)
proBDNF2	578 (242-1240) N=14	742 (382-973) N=13	0,680 (5%)
BDNF 1	22615 (17246-33202) N=16	19949 (15890-33656) N=16	0,690 (5%)
BDNF 2	26741 (17586-40497) N=16	34294 (28270-41355) N=15	0,280 (15%)
$\Delta$ BDNF	5082 (-19-6761) N=16	8654 (-960-15604) N=15	0,260 (18%)
mBDNF1	23561 (17153-32639) N=13	18270 (14084-35717) N=14	0,320 (7%)
mBDNF2	25843 (16875-38887) N=14	33321 (29515-42595) N=13	0,300 (16%)
mBDNF1/proBDNF1	43 (18-51) N=13	46 (21-82) N=14	0,720 (6%)
mBDNF2/proBDNF2	36 (26-67) N=14	45 (34-122) N=13	0,400 (11%)
Długość choroby	6 (5-7) N=16	8 (6-8) N=16	0,200 (24%)
Wiek zachorowania	70 (67-73) N=16	72 (68-76) N=16	0,340 (16%)
MoCA1	15 (12-17) N=16	11 (10-16) N=16	0,310 (19%)
MoCA2	14 (10-18) N=16	11 (10-14) N=15	0,390 (12%)
ADL1	62 (56-67) N=16	60 (53-64) N=16	0,340 (18%)
ADL2	64 (52-69) N=16	57 (48-63) N=15	0,310 (16%)
MMSE	18 (17-21) N=16	18 (15-20) N=16	0,350 (16%)

Testy przeprowadzono na poziomie istotności &lt;0,05

Tabela 8.4.14 - Porównanie pomiędzy grupą aktywną a bierną pacjentów – późny początek choroby

Zmienne	Grupy		p
	aktywni	bierni	
Wiek	79 (74-81) N=13	80 (77-86) N=14	0,320 (21%)
proBDNF1	584 (284-1369) N=11	502 (299-842) N=13	0,820 (6%)
proBDNF2	578 (219-921) N=12	733 (353-921) N=12	0,620 (5%)
BDNF 1	21434 (17509-32787) N=13	19949 (15095-32006) N=14	0,450 (8%)
BDNF 2	30366 (18087-39766) N=13	33444 (27557-39839) N=14	0,550 (7%)
$\Delta$ BDNF	5337 (476-6689) N=13	8983 (-135-15841) N=14	0,200 (21%)
mBDNF1	21100 (17124-36823) N=11	16836 (13932-31992) N=13	0,220 (12%)
mBDNF2	29667 (20837-40459) N=12	32344 (28793-40020) N=12	0,670 (6%)
mBDNF1/proBDNF1	43 (25-50) N=11)	46 (19-91) N=13	0,770 (6%)
mBDNF2/proBDNF2	39 (31-82) N=12	51 (32-123) N=12	0,580 (9%)
Długość choroby	6 (5-8) N=13	8 (6-8) N=14	0,240 (19%)
Wiek zachorowania	72 (70-75) N=13	73 (69-76) N=14	0,430 (12%)
MoCA1	15 (12-18) N=13	11 (10-16) N=14	0,290 (18%)
MoCA2	14 (10-18) N=13	60 (48-65) N=14	0,400 (10%)
ADL1	61 (53-66) N=13	13 (6-18) N=14	0,490 (11%)
ADL2	64 (49-69) N=13	58 (47-63) N=14	0,430 (12%)
MMSE	18 (16-21) N=13	18 (15-21) N=14	0,430 (11%)
Testy przeprowadzono na poziomie istotności <0,05			

## 8.5 Korelacje pomiędzy zmiennymi oznaczanymi w badaniu

W obu grupach badanych stwierdzono istotną korelację dodatnią między MoCA1 i MoCA2 (współczynnik korelacji w grupie biernej i aktywnej odpowiednio 0,81 i 0,88) oraz ADL1 i ADL2 (współczynniki odpowiednio: 0,86 i 0,76) - co wydaje zgodne z oczekiwaniami. W grupie czynnej stwierdzono istotną dodatnią korelację między MoCA2 i ADL2 (wsp. 0,65).

W obu grupach badanych stwierdzono istotną korelację dodatnią między wiekiem a wiekiem zachorowania (wsp. odpowiednio 0,95 i 0,91) - co jest oczywiste. W grupie biernej stwierdzono istotną korelację ujemną między MoCA1 a długością trwania choroby (wsp. -0,88).

W grupie aktywnej stwierdzono istotną korelację dodatnią między ADL1 a mBDNF2 (wsp. 0,78).

W obu grupach badanych stwierdzono istotną korelację dodatnią między proBDNF1 i proBDNF2 (wsp. gr. biernej i aktywnej odpowiednio: 0,95 i 0,89), BDNF1 i mBDNF1 (wsp. odpowiednio: 0,98 i 0,95) oraz BDNF2 i mBDNF2 (wsp. odpowiednio: 0,99 i 1).

W grupie czynnej stwierdzono istotną korelację dodatnią między BDNF1 i BDNF2 (wsp. 0,95), BDNF1 i mBDNF2 (wsp. 0,95), mBDNF1 i BDNF2 (wsp. 0,89) oraz mBDNF1 i mBDNF2 (wsp. 0,89).

W obu grupach stwierdzono istotną korelację dodatnią między  $\Delta$  BDNF a  $\Delta$  mBDNF (współczynniki w obu grupach: 1).

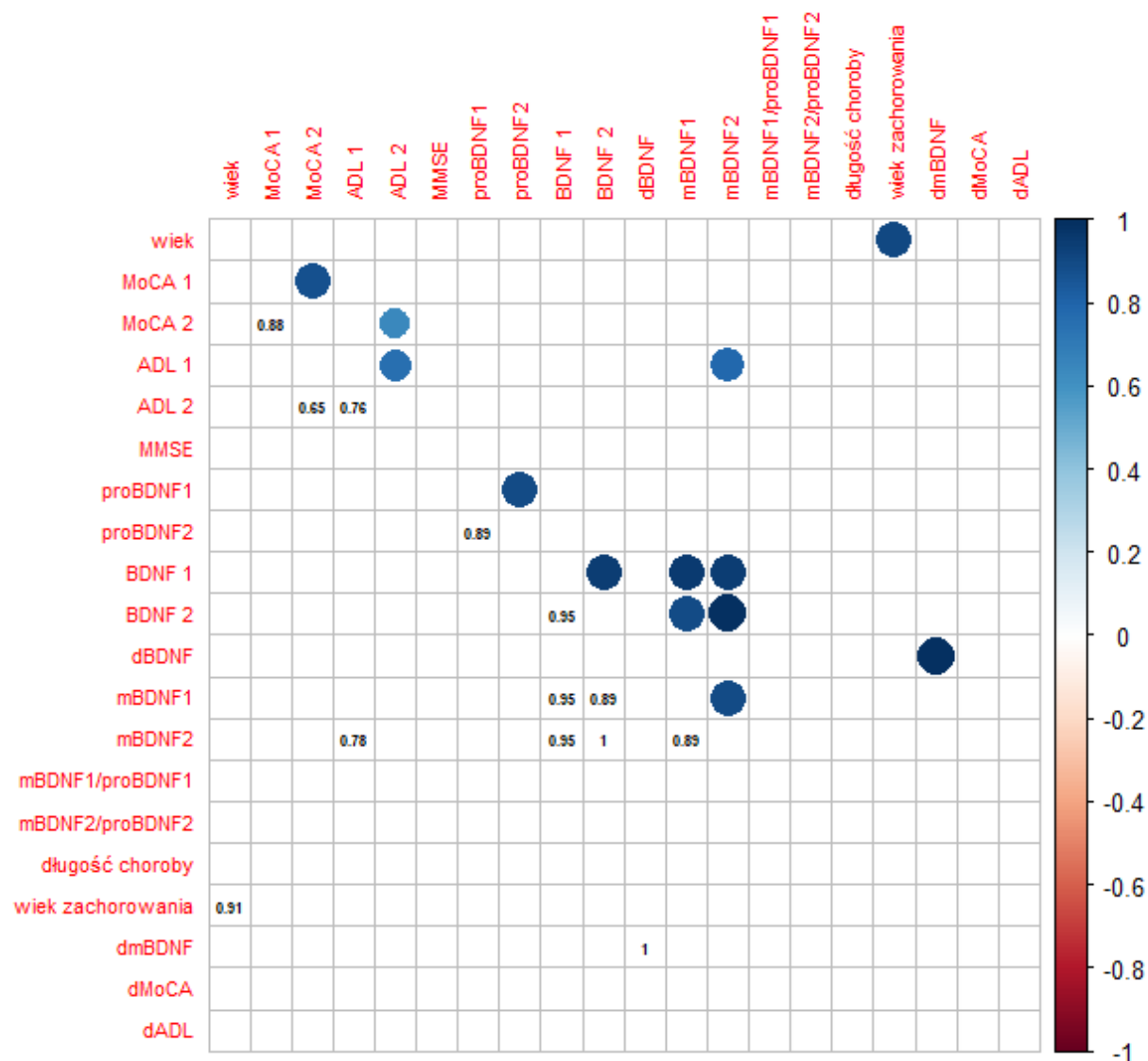
Reasumując: w grupie aktywnej stwierdzono szereg istotnych statystycznie dodatnich korelacji niestwierdzanych w grupie biernej. Są to korelacje MoCA 2 z ADL2 (0,65), ADL1 z mBDNF2 (0,78), BDNF1 z BDNF2 i mBDNF2 (0,95 i 0,95), mBDNF1 z BDNF2 (0,89), mBDNF1 z mBDNF2 (0,89).

W grupie biernej stwierdzono jedną istotną statystycznie ujemną korelację (między MoCA1 a długością trwania choroby; wsp. -0,88) niestwierdzaną z kolei w grupie aktywnej.

Nie stwierdzono istotnych dodatnich korelacji między  $\Delta$  BDNF ani  $\Delta$  mBDNF a  $\Delta$  ADL czy  $\Delta$  MoCA, których istnienie zakładano w hipotezach badawczych.

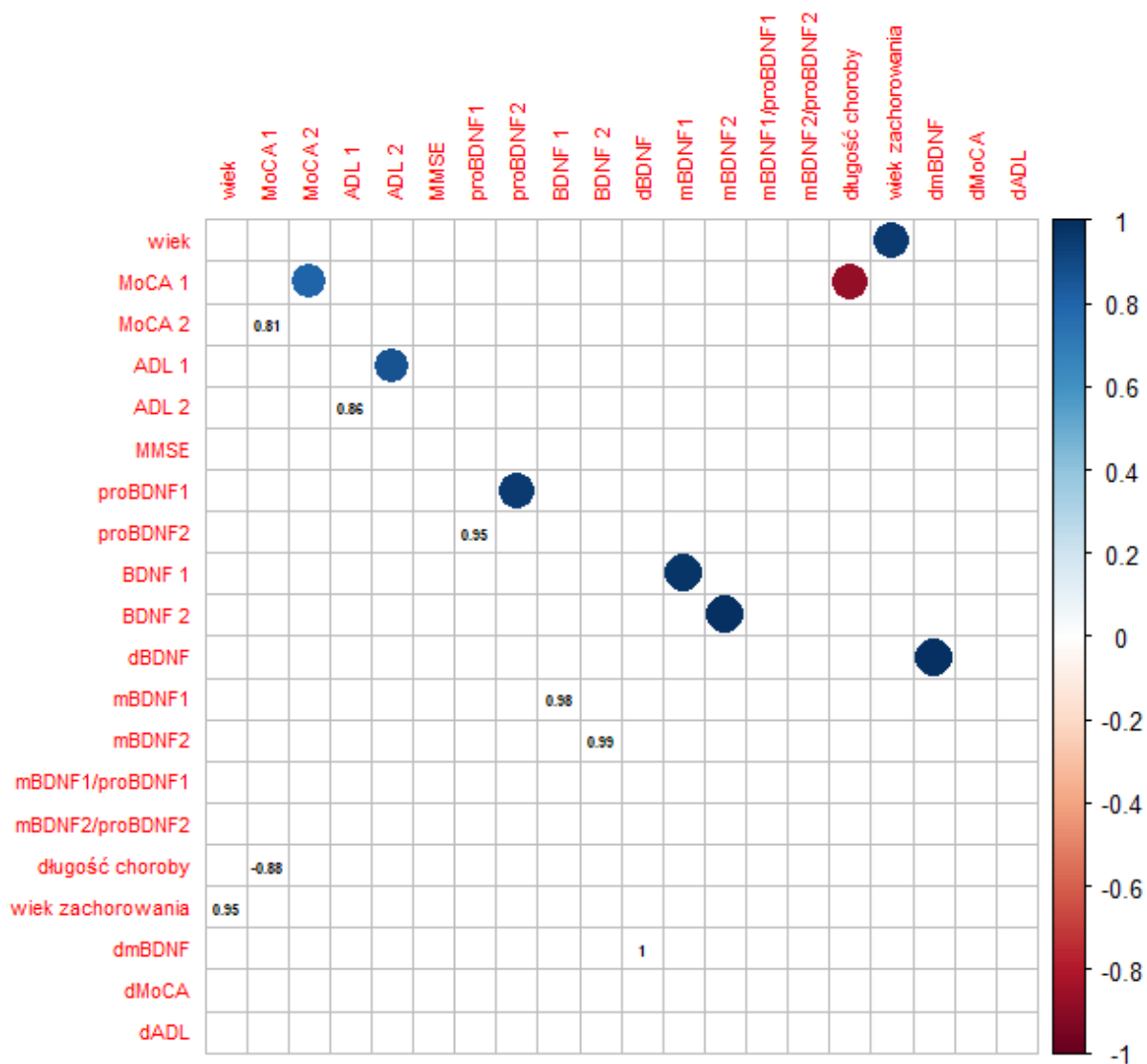
Korelacje zmiennych istotnych statystycznie dla grupy czynnej i biernej prezentują diagramy 8.5.1 i 8.5.2.

Diagram 8.5.1



Macierze korelacji istotnych statystycznie; grupa czynna. Podano współczynniki korelacji wraz z uwzględnioną poprawką na wielokrotne testowanie.

Diagram 8.5.2



Macierze korelacji istotnych statystycznie; grupa bierna. Podano współczynniki korelacji wraz z uwzględnioną poprawką na wielokrotne testowanie.

## 9. Omówienie

### 9.1 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie ogólne - skala ADL

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali ADL na początku i końcu badania w całej grupie badanej, w grupie aktywnej i grupie biernej. Stwierdzono natomiast istotne pogorszenie wyników w skali ADL w całej grupie mężczyzn (spadek w punktacji ADL z 61 na 54,5 punktów,  $p=0,035$ ). Pogorszenie takie stwierdzono po wyodrębnieniu z całej populacji podgrupy osób z późnym początkiem choroby. Podobne rezultaty treningu trwającego 3 miesiące, polegającego na systematycznym marszu, stwierdzili Roach i wsp. (2011). Cytowane badanie objęło 82 osoby z umiarkowanym i znacznym otępieniem w przebiegu chA. Stwierdzono, że trening ograniczony do trwającego do 20 minut marszu pod nadzorem opiekuna nie przyniósł istotnej poprawy w zakresie mobilności chorych, natomiast wzbogacenie programu o ćwiczenia wzmacniające mięśnie tułowia oraz poprawiające koordynację ruchową pozwoliło na poprawę samodzielności pacjentów.

Porównując wyniki uzyskane na początku i końcu badania przez grupę aktywną i bierną, nie stwierdzono między tymi rezultatami istotnej statystycznie różnicy. Z jednej strony świadczy to udanym doborze uczestników badania (brak różnic na starcie badania), z drugiej potwierdza brak istotnego wpływu wysiłku fizycznego o tym nasileniu i długości trwania na ogólną sprawność chorych (brak różnic międzygrupowych w badaniu kontrolnym).

Biorąc pod uwagę przebieg choroby, jej postępujący charakter, jako pozytywny efekt podjętej aktywności można byłoby traktować również brak progresji choroby względem gorszych wyników grupy kontrolnej. W badaniu Holthoffa i wsp. (2015) zaobserwowano brak progresji chA ocenianej w skali ADL w 12 i 24 tygodniu badania u osób ćwiczących w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której odnotowano spadek punktacji w skali ADL. Podobny wynik odnotowali Vidoni i wsp. (2017). W ciągu trwającego pół roku badania grupa aktywna odnotowała 1% wzrost w punktacji ADL, natomiast kontrolna 8% spadek. Podobnej zależności w niniejszym badaniu nie stwierdzono. Być może do zaobserwowania takiego efektu niezbędny byłby dłuższy niż trzymiesięczny okres treningu. Przeczą temu jednak wyniki badań Santana-Sosa i wsp. (2008) oraz Vreugdenhil i wsp. (2012). Być może powinien to być również trening bardziej intensywny niż rekomendowany.

Skala ADL jest stosowana do oceny skuteczności wpływu aktywności fizycznej na przebieg choroby Alzheimera. Jej poprawne użycie pozwala na obiektywną ocenę ogólnej sprawności pacjentów w zakresie codziennych czynności dzięki informacjom uzyskiwanym od opiekuna chorego. W metaanalizie tych badań Rao i wsp. (2014) dokonali przeglądu wyników

6 badań trwających od 3 do 12 miesięcy, obejmujących w sumie 446 osób z łagodnym i umiarkowanym otępieniem, w których skala ADL była głównym narzędziem pomiarowym. Stwierdzono zahamowanie postępu choroby u osób aktywnych fizycznie oraz progresję u osób z grupy kontrolnej lub zahamowanie postępu w grupie aktywnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Ogólną skuteczność ćwiczeń aerobowych w tej grupie ocenili jako znaczną. Większy efekt ćwiczeń obserwowano w badaniach trwających krócej. Najlepsze efekty dały krótkie programy, trwające 3 miesiące, promujące energiczniejsze spacerowanie 4x w tygodniu po 30 minut (Santana-Sosa i wsp., 2008; Vreugdenhil i wsp., 2012). Stwierdzono dobrą współpracę chorych, na którą wpływ miało zaangażowanie opiekunów w ćwiczenia oraz przeprowadzanie ich w środowisku pacjentów. Stwierdzono bardzo dobrą tolerancję ćwiczeń aerobowych (tylko w jednym badaniu objętym metaanalizą Rao relacjonowano wydarzenia niepożądane w grupie aktywnej). Pod względem czasu trwania, nasilenia i formy wysiłku fizycznego oraz jego kontroli było to więc badanie bardzo podobne do prezentowanego w niniejszej pracy. Pozytywny efekt programów aktywizacji fizycznej utrzymywał się do 2 lat po zakończeniu badań. W trwającym 24 tygodnie badaniu RCT Holthoffa i wsp. (2015) już po 12 tygodniach wykazano istotną różnicę w punktacji w skali ADL między grupą aktywną a bierną – grupa aktywna utrzymała swoją sprawność na niezmiennym poziomie, podczas gdy w grupie biernej stwierdzono progresję choroby. Badano osoby z łagodną i umiarkowanie nasiloną chorobą. Można więc było oczekiwać, że planowany w niniejszym badaniu czas prowadzenia treningu pozwoli na stwierdzenie ewentualnego wpływu treningu na funkcjonowanie ogólne chorych. Czas obserwacji był porównywalny do cytowanych wcześniej badań. Poprawa kondycji fizycznej może przyczynić się do uzyskania lepszych rezultatów w skali ADL, ponieważ kilka obszarów aktywności, które są badane w tej skali, zależy pośrednio od wydolności fizycznej i koordynacji ruchowej. Zalecana w prezentowanym badaniu forma aktywności minimalizowała wpływ zmiennej niezależnej na stosunkowo lepiej zachowaną w chA pamięć proceduralną - nordic walking nie mógł raczej wpłynąć bezpośrednio na badane w skali ADL umiejętności i ich wyćwiczenie, tak jak prawdopodobnie miało to miejsce w trwającym 6 miesięcy badaniu Haskensa i wsp. (2018).

Wyniki przeprowadzonego badania nie potwierdzają hipotezy, że zwiększenie aktywności fizycznej ma wpływ na poprawę ogólnego funkcjonowania chorych z chA.

## 9.2 Wpływ aktywności fizycznej na funkcjonowanie poznawcze - skala MoCA

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pomiarami w skali MoCA na początku i końcu badania w całej grupie badanej ani po jej



podziale na grupę aktywną i bierną. Nie stwierdzono też istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu płci jako dodatkowego kryterium podziału grup. W niektórych podgrupach aktywnych stwierdzono istotne pogorszenie sprawności poznawczej. Były to: podgrupa aktywnych kobiet o późnym początku choroby (spadek z 15 na 13,5 punktów,  $p=0,020$ ), cała podgrupa aktywnych uczestników z umiarkowanym nasileniem otępienia (spadek z 12 do 10 pkt,  $p=0,04$ ). Spadek sprawności poznawczej zaobserwowano również w całej grupie osób późnym początkiem choroby (mediana początkowa 14, końcowa 13 pkt,  $p=0,036$ ). Nie stwierdzono takiego spadku w całej podgrupie z otępieniem umiarkowanym ani w podgrupie z otępieniem łagodnym (niezależnie od aktywności). Pogorszenie sprawności poznawczej u osób z chA pod wpływem podobnej intensywności treningu (4 miesiące) opisywali Lamb i wsp. (2018). Stwierdzenie pogorszenia w podgrupie osób z późnym początkiem choroby (ci stanowili zdecydowaną większość uczestników badania) jest o tyle interesujące, że postęp chA typu 1 jest z reguły mniej dynamiczny, niż w typie 2 choroby. Różnice warunkowane płcią w zakresie wpływu ćwiczeń aerobowych na funkcje poznawcze były opisywane w badaniu Bartha i wsp. (2017), lecz wyniki ich badań były odmienne do uzyskanych w niniejszym badaniu: w grupie aktywnych kobiet stwierdzono poprawę. Trwające 2 lata badanie Sink i wsp. (2015) nie wykazało wpływu aktywności fizycznej na funkcje poznawcze osób z otępieniem (ani łagodnymi zaburzeniami poznawczymi).

Skala MoCA znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu progresji MCI oraz chA. W badaniu Costa i wsp. (2014) stwierdzono z jej użyciem progresję u 60% monitorowanej populacji z MCI i chA na przestrzeni roku co korelowało ze zmianami stwierdzanymi za pomocą innych, bardziej wyrafinowanych narzędzi. Wykazywano, że nawet krótki i niezbyt intensywny trening (10 tygodni treningu, 30 minut spaceru, 3 razy w tygodniu) może przyczynić się do znaczącej, istotnej statystycznie poprawy umiejętności werbalnych osób aktywnie ćwiczących (Friedman i Tappen, 1991). Według metaanalizy badań Heyn i wsp. z 2004 r. trwający 4 tygodnie trening może przyczyniać się do poprawy funkcji poznawczych osób z otępieniem i MCI. Podobne wnioski wyciągnęli Sanoz-Lozano i wsp. na podstawie metaanalizy z 2016r. 40 minutowy trening o nasileniu 70% tętna maksymalnego polegający na jeździe na rowerze stacjonarnym, 3 razy w tygodniu, przez 3 miesiące - zatem porównywalny do zalecanego w niniejszej pracy – przyczynił się do poprawy wyników w skali MMSE u osób z łagodnie nasiloną chA (Yang i wsp., 2015).

Wyniki prezentowanego badania nie potwierdzają jednak hipotezy, że zwiększenie aktywności fizycznej ma wpływ na poprawę funkcjonowania poznawczego chorych z chA. Wykazano pogorszenie sprawności poznawczej w obrębie niektórych podgrup badanych osób.

Porównania międzygrupowe nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupą osób aktywnych a biernych ani na początku, ani na końcu badania.

9.3 Wpływ aktywności fizycznej na parametry biochemiczne – stężenia BDNF, proBDNF, mBDNF i relacje mBDNF/proBDNF.

W obecnym badaniu stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF w całej populacji badanych osób (z 21308 do 31417 pg/ml;  $p=0,018$ ) oraz – co zaskakujące – w grupie kontrolnej, które rzekomo nie zwiększyły swojej aktywności fizycznej (z 20103 do 34294 pg/ml;  $p=0,030$ ). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu stężenia BDNF w grupie osób aktywnych.

O ile ten ostatni wynik można byłoby wytłumaczyć mniejszą niż deklarowana przez badanych i ich opiekunów aktywnością fizyczną, o tyle trudno jest znaleźć racjonalne wytłumaczenie wzrostu BDNF w grupie kontrolnej. Nawet, gdyby przyjąć założenie, że mimo deklarowanej początkowo niechęci wobec udziału w badaniu jako uczestnik aktywny, faktycznie (np. pod wpływem informacji o korzystnym wpływie wysiłku na funkcje poznawcze, jakie znajdowały się w pisemnej informacji, którą otrzymywała każda z osób biorących udział w badaniu) osoby z grupy kontrolnej zwiększyły swoją aktywność, to trzeba byłoby jednocześnie założyć, że odwrotną tendencję przejawiały osoby z grupy aktywnej. Być może osoby z grupy aktywnej w rzeczywistości nie dały rady utrzymać reżimu treningowego do końca trwania badania (momentu drugiego pobrania krwi) - mimo jasnych instrukcji i podkreślenia przez prowadzącego badanie, jak jest to istotne dla uzyskania rzetelnych wyników – i wyraźnie zmniejszyły swoje zaangażowanie tuż przed końcem badania.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach BDNF między grupą bierną i czynną na początku badania, a osoby deklarujące swój bierny udział w badaniu instruowano, aby nie zmieniały swoich nawyków życiowych w zakresie aktywności fizycznej. Uzyskane wyniki są więc sprzeczne z wynikami wielu cytowanych wcześniej badań, choć pewne wytłumaczenie otrzymanych wyników mogą dawać rezultaty badania Szuhany i wsp. (2015), w którym zwracano uwagę na zróżnicowany wpływ wysiłku fizycznego zależnie od jego regularności bądź epizodycznego charakteru a także na wyraźne znaczenie płci badanych na stopień wzrostu BDNF pod wpływem wysiłku. U kobiet – które w prezentowanym badaniu stanowiły zdecydowaną większość uczestników – wzrost ten jest wyraźnie słabszy niż u mężczyzn.

Podobne rezultaty uzyskano po uwzględnieniu dodatkowego kryterium podziału grupy z uwzględniającego zaawansowanie choroby. U wszystkich uczestników badania z łagodnie

nasilonym otępieniem stwierdzono istotny wzrost stężenia BDNF (z 21188 do 36616 pg/ml;  $p=0,006$ ); istotny wzrost stwierdzono również w grupie biernych uczestników z łagodnym otępieniem (z 16288 do 32595 pg/ml;  $p=0,046$ ). W grupie aktywnej z łagodnym otępieniem stwierdzono wzrost stężenia BDNF na granicy istotności statystycznej ( $p=0,060$ ). Należy jednak zauważyć, że najwyższym wynikiem początkowym i kontrolnym BDNF w tej podgrupie osób z łagodnym otępieniem cechowali się uczestnicy grupy aktywnej (BDNF2: 42688 pg/ml, wzrost z BDNF1: 30441 pg/ml;  $p=0,06$ ). Można podejrzewać, że niektóre osoby z grupy aktywnej podjęły aktywność fizyczną zanim po raz pierwszy oddały krew na oznaczenie stężenia BDNF – mimo otrzymania wyraźnych instrukcji, aby wstrzymać się z ćwiczeniami do czasu oddania krwi. Należy pamiętać, że wynik oznaczenia BDNF może zmieniać się dramatycznie natychmiast po podjęciu jednorazowego, trwającego tylko 35 minut wysiłku fizycznego, a podwyższony poziom BDNF utrzymuje się przez wiele godzin, czego dowiodły tego badania Håkansson i wsp.

Nieco inne wyniki otrzymano po wyodrębnieniu z całej badanej populacji pacjentów osób o późnym początku choroby. Była to zdecydowana większość, bo 27 z 32 włączonych do badania chorych. Tu istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF stwierdzono zarówno w całej grupie badanej (wzrost z 21032 do 31417 pg/ml;  $p=0,002$ ), w grupie aktywnej (wzrost z 21343 do 30366;  $p=0,030$ ) ale też biernej (wzrost z 19949 do 33444 pg/ml;  $p=0,017$ ). W tej podgrupie chorych zaobserwowano również istotne statystycznie wzrosty w grupie wszystkich kobiet i grupie biernych kobiet. Na odmiennosc wyników uzyskanych przez osoby z późną postacią choroby wpływ mogły mieć odmienne interakcje między różnymi podtypami APOE a BDNF. Badania Sen i wsp. (2017) dowodzą, że wydzielanie BDNF u osób z genotypem APOE- $\epsilon 4$  jest istotnie upośledzone w porównaniu do pozostałych genotypów ( $\epsilon 2$  i  $\epsilon 3$ ), co może się jednak zmieniać pod wpływem wysiłku fizycznego jako czynnika epigenetycznego. APOE- $\epsilon 4$  jest czynnikiem ryzyka późnej postaci chA i, jak wspomniano wcześniej, osoby bierne obciążone nosicielstwem APOE- $\epsilon 4$  są obarczone kilkunastokrotnie większym ryzykiem choroby niż osoby aktywne o tym samym genotypie. Coelho i wsp. (2014) wykazali, że ćwiczenia aerobowe znacząco zwiększyły poziom BDNF w osoczu u pacjentów z chA oraz u zdrowych osób. Stwierdzono istotną korelację ( $p = 0,04$ ;  $r = 0,33$ ) między poziomami BDNF a poziomem aktywności fizycznej. Wyniki badań dowodziły, że ćwiczenia aerobowe zwiększają poziom BDNF w osoczu u pacjentów z chA i u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ponadto poziomy BDNF wiązały się z poziomem aktywności fizycznej. Håkansson i wsp. (2017) wykazali związek między odpowiedzią BDNF w surowicy a ostrym wysiłkiem fizycznym i funkcją pamięci roboczej. Wzrost BDNF po wysiłku fizycznym w ocenie badaczy jest prawdopodobnie

pochodzenia obwodowego niż centralnego, jednak wykazano, że stężenia obwodowego BDNF odzwierciedlają stężenia BDNF w OUN (Klein i wsp., 2011). Związek między poziomami BDNF po interwencji a funkcjami poznawczymi może być traktowany jako potencjalny marker zdrowia poznawczego.

W zakresie pomiarów mBDNF nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między początkiem a końcem badania w badanej populacji. Nie stwierdzono takich różnic po dokonaniu podziału na grupę aktywną i bierną, także po dokonaniu dodatkowych podziałów uwzględniających płeć uczestników. Po uwzględnieniu dodatkowego kryterium podziału grupy z uwzględniającego zaawansowanie choroby stwierdzono istotne statystycznie wzrosty mBDNF w całej podgrupie z łagodnym otępieniem (z 20427 do 35862 pg/ml;  $p=0,004$ ) i podgrupie osób biernych z łagodnym otępieniem (z 15446 do 31367 pg/ml;  $p=0,046$ ). Podobnie jak w przypadku BDNF, również w tej podgrupie uczestników najwyższe pomiary kontrolne obserwowano jednak w grupie aktywnych uczestników z łagodnym otępieniem (mBDNF1: 41611 pg/ml, mBDNF2: 44691 pg/ml;  $p=0,06$ ) - wzrost będący jednak na granicy istotności statystycznej. Także i w tym przypadku uwaga o prawdopodobnym zbyt wczesnym rozpoczęciu treningów wydaje się najbardziej racjonalnym wytłumaczeniem otrzymanych wyników (istnieje silna dodatnia korelacja między stężeniem BDNF i mBDNF).

W podgrupie osób z późnym początkiem choroby istotne statystycznie wzrosty mBDNF obserwowano w całej grupie badanej (z 19968 do 31367 pg/ml;  $p=0,006$ ) oraz w grupie aktywnych uczestników (z 21100 do 29190 pg/ml;  $p=0,032$ ), nie stwierdzono natomiast takiego wzrostu w grupie biernej ( $p=0,63$ ). Przy dodatkowym podziale uwzględniającym płeć stwierdzono również istotny wzrost w grupie wszystkich kobiet (z 20427 do 30095 pg/ml;  $p=0,02$ ). Wyniki mBDNF otrzymane w populacji pacjentów z późną postacią choroby byłyby więc zgodne z oczekiwaniami opartymi na wynikach innych przeprowadzonych badań (choć brak jest badań wpływu aktywności fizycznej na stężenia mBDNF w populacji z otępieniem). Mogłyby też sugerować, że mBDNF jest czulszym niż BDNF wskaźnikiem zmian zachodzących pod wpływem aktywności fizycznej u pacjentów z chA. Byłoby to zgodne z wnioskami z badania Sartori i wsp. (2011), wg którego aktywność fizyczna wpływa szczególnie na wzrost dostępności mBDBF. Podobnie jak w przypadku BDNF również mBDNF, którego stężenie wykazuje silną dodatnią korelację ze stężeniem BDNF, inną reakcją na wysiłek w tej podgrupie chorych można po części tłumaczyć wpływem genotypu APOE- $\epsilon 4$ , czynnika ryzyka późnej postaci choroby, na wydzielanie BDNF (Sen i wsp., 2017). Innym problemem pozostaje obserwowany u pacjentów z AD istotny wzrost ekspresji proBDNF oraz znaczący wzrost stosunku proBDNF / BDNF w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu

do kontroli. proBDNF pacjentów z AD jest modyfikowany przez produkty końcowe zaawansowanej glikacji pochodzące z ROS, które uniemożliwiają przetwarzanie proBDNF do dojrzałego BDNF, co prowadzi do zwiększenia patogenności i zmniejszenia efektów troficznych (Fleitas i wsp., 2018). Byłby to więc kolejny argument za tym, aby w badaniach nad wpływem aktywności fizycznej na stężenie BDNF oznaczać również frakcję mBDNF – wzrost ogólnego poziomu BDNF niekoniecznie dowodzić musi korzystnego neuroprotekcijnego wpływu ćwiczeń.

W zakresie stężeń proBDNF i relacji stężeń mBDNF do proBDNF nie stwierdzono istotnych różnic niezależnie od dokonywanych podziałów całej badanej populacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między jakimikolwiek frakcjami BDNF w analizach między grupami aktywną i bierną, ani na początku, ani na końcu badania.

#### 9.4 Ograniczenia badania

Pierwszym ograniczeniem badania był sam jego projekt, mający formę quasi-eksperymentu. Podział na grupy badawcze uzależniony był od deklaracji uczestników badania i ich opiekunów. Nie było pełnej kontroli nad sumiennością i intensywnością zalecanego treningu. Ocena w tym zakresie opierała się w pełni na deklaracjach i notatkach prowadzonych przez opiekunów badanych osób. Trudno wykluczyć, że niektóre osoby z grupy czynnej ćwiczyły w rzeczywistości mniej intensywnie, niż było to zalecane a w sprawozdaniu deklarowały dłuższy czas poświęcony na ćwiczenia. Taka postawa uczestników i opiekunów mogła wynikać z niemożliwej do uniknięcia zależności między nimi a lekarzem prowadzącym badania, będącym jednocześnie osobą zapewniającą opiekę pacjentom biorącym udział w badaniu. Zmienna niezależna była więc czynnikiem kontrolowanym przez badacza w najmniejszym stopniu. Projektując badanie zdawano sobie sprawę z ograniczeń w zakresie kontroli opiekunów nad precyzyjnym dozowaniem i pomiarem aktywności fizycznej badanych. Nie zakładano wyposażenia uczestników w urządzenia do obiektywnego pomiaru ich aktywności. Mając świadomość powyższych ograniczeń nasilenie zmiennej niezależnej określono w skali nominalnej obejmującej jedynie dwa stopnie: aktywny i bierny.

W świetle ostatnich ustaleń zalecana w niniejszym badaniu intensywność i czas treningu były nieznacznie niższe, niż te określone jako potencjalnie mogące wywierać korzystny wpływ na funkcje poznawcze (Gomes-Osman i wsp., 2018, McNamara, 2018). Regularny trening prowadzony był zaledwie przez dwa miesiące a miesiąc je poprzedzający traktowany był jako łagodna rozgrzewka przez właściwym badaniem.

Kolejne ograniczenie wiązało się z niezaślepieniem próby: kontrolnej oceny

psychometrycznej dokonywała osoba znająca decyzje badanych dotyczące prowadzenia ćwiczeń i ta sama osoba dokonywała ponownej klasyfikacji badanych do grupy czynnej lub biernej na podstawie dostarczonych przez opiekunów dzienników aktywności fizycznej. Osoba ta nie przeprowadzała już jednak badań i nie знаła wyników pomiarów proBDNF i BDNF – oznaczenia te zostały przeprowadzone przez niezależną osobę, nie znającą przydziału osób do grupy, już po zebraniu kompletnych wyników pomiarów w skalach MoCA i ADL. Na ograniczenie wartości statystycznej otrzymanych wyników miała wpływ mała ostateczna liczba przebadanych osób, co skutkowało prawdopodobnie niższą jakością zebranych danych (wiele nie spełniały kryterium rozkładu normalnego, co ograniczało zastosowanie niektórych narzędzi statystycznych). Następne ograniczenie stanowiła heterogenność grupy badanej w zakresie obciążenia chorobami somatycznymi. Jest to jednak czynnik właściwie niemożliwy do wyeliminowania w populacji chorych z otępieniem a odsetek badanych obciążonych innymi chorobami (ok. 85%) nie odbiega od stwierdzanego w innych tego typu badaniach. Badana populacja była również niehomogenna w zakresie prowadzonej farmakoterapii. Dotyczy to zarówno leczenia choroby podstawowej (donepezyl vs riwastygmina, w połączeniu z memantyną lub monoterapii, stosowania innych leków psychotropowych) jak i leczenia chorób współistniejących. Badana populacja była również niehomogenna w zakresie nasilenia choroby podstawowej, jeśli przyjmiemy obowiązujący obecnie podział etapów otępienia oraz w zakresie typów choroby – pięć osób cierpiało na postać wczesną chA, 27 na postać późną. W grupie objętej badaniem jedynie sześć na trzydzieści dwie osoby stanowili mężczyźni, co nie odpowiada to spotykanemu w populacji chorych rozkładowi płci (K:M jak 2:1).

W świetle ostatnich badań (Brown i wsp., 2014; Gomar i wsp., 2016; Gomes-Osman i wsp., 2017; Lim i wsp. 2018) kolejnym ograniczeniem badania był brak informacji na temat genotypu BDNF Val66Met. Ta pojedyncza mutacja może skutkować odmienną reakcją na wdrożony trening fizyczny, zarówno w zakresie zmian stężeń samego BDNF, jak i pogorszeniem lub poprawą pośrednio związanych z tym funkcji poznawczych i funkcjonowania ogólnego.

## 10. Podsumowanie

Wpływ aktywności fizycznej na przebieg wielu zaburzeń psychicznych jest w ostatnich latach intensywnie badany. Dotyczy to również zaburzeń otępiennych, w tym choroby Alzheimera. Rosnąca liczba informacji ciągle nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat przydatności tej formy interwencji u osób z chorobą Alzheimera. Bez wątplenia jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest heterogenność badanych grup. Dotyczy to zwłaszcza zróżnicowania genetycznego uczestników badań. Szczególne znaczenie przypada tu polimorfizmowi Val66Met genu BDNF, ale również zróżnicowanie pod względem alleli APOE ( $\epsilon 2$ , -  $\epsilon 3$ , -  $\epsilon 4$ ) wpływa na odpowiedź na podjęcie aktywności fizycznej. Nie bez znaczenia dla oceny skuteczności badanej procedury pozostają takie elementy jak długość trwania badania oraz bardzo długi okres prodromalny samej choroby, co bardzo wyraźnie obrazują wyniki badania Sabii i wsp. (2017).

Prezentowane badanie stawiało sobie za cel znalezienie odpowiedzi na pytania, czy podjęcie umiarkowanego wysiłku fizycznego pod postacią prostej i dostępnej powszechnie nawet dla osób starszych i obciążonych innymi chorobami somatycznymi aktywności, jaką jest nordic walking, może w stosunkowo krótkim czasie trzech miesięcy wpłynąć na funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze i markery biologiczne odgrywające teoretycznie istotną rolę w patogenezie choroby. Dobór narzędzi badawczych miał służyć obiektywizacji oceny, nie przyczyniając się jednocześnie do zbytnej komplikacji procedur badawczych i generowania problemów w rekrutacji uczestników badania. Z perspektywy czasu można dostrzec pewne błędy w jego projekcie, niemniej jednak badanie dostarcza nowych informacji na temat wpływu treningu fizycznego na przebieg choroby a wymienione ograniczenia badania pozwolą w przyszłości lepiej planować kolejne eksperymenty.

W prezentowanym badaniu nie udało się wykazać wpływu wysiłku fizycznego na ogólne funkcjonowanie i funkcje poznawcze w populacji z łagodnie i umiarkowanie nasiloną chA. Stwierdzony w badaniu wzrost stężenia BDNF w grupie biernej i brak wzrostu w grupie aktywnej był wynikiem sprzecznym z uzyskiwanymi przez innych badaczy (Lecki i wsp., 2014; Håkansson i wsp., 2017; Choi i wsp., 2018), natomiast wzrost stężenia mBDNF stwierdzony jedynie w grupie aktywnej (z późnym początkiem choroby) może przemawiać za większą przydatnością oznaczania tej frakcji neurotrofiny dla określenia ewentualnego korzystnego wpływu aktywności fizycznej. Nie udało się jednak wykazać, aby zmiany w stężeniach BDNF wiązały się z poprawą stanu klinicznego chorych. O ile autorowi prezentowanej pracy jest wiadomo, jest to prawdopodobnie pierwsze badanie wpływu aktywności fizycznej na stężenie dojrzałej formy BDNF w populacji chorych na chorobę Alzheimera.

## 11. Wnioski

1. W badanej grupie 32 osób podjęcie regularnej, umiarkowanej aktywności fizycznej nie spowodowało poprawy ogólnego funkcjonowania pacjentów z chorobą Alzheimerera. Dotyczyło to zarówno chorych z łagodnym (MMSE 19-23), jak i umiarkowanym (MMSE 11-18) nasileniem choroby. Stwierdzono pogorszenie ogólnego funkcjonowania w całej grupie mężczyzn niezależnie od aktywności fizycznej.

2. W badanej grupie podjęcie regularnej, umiarkowanej aktywności fizycznej nie spowodowało poprawy funkcjonowania poznawczego pacjentów. Dotyczyło to chorych obojga płci zarówno z łagodnym (MMSE 19-23), jak i umiarkowanym (MMSE 11-18) nasileniem choroby Alzheimerera. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między funkcjonowaniem poznawczym badanych pomiędzy grupą aktywną i bierną - ani na początku, ani na końcu badania.

3. W okresie obserwacji w całej grupie badanej (32 osoby) oraz w grupie MMSE 19-23 (15 osób) stwierdzono istotny wzrost stężenia BDNF w surowicy.

W grupie osób z późnym początkiem choroby (N=27) stwierdzono istotny wzrost stężenia BDNF w surowicy niezależnie od aktywności fizycznej, natomiast istotny wzrost stężenia mBDNF tylko w grupie aktywnej.

Może to świadczyć, że u osób z chorobą Alzheimerera mBDNF jest czulszym wskaźnikiem wpływu aktywności fizycznej.

4. Nie stwierdzono istotnych korelacji między zmianami w stężeniach BDNF i mBDNF a zmianami w wykładnikach funkcjonowania ogólnego i sprawności poznawczej, których istnienie zakładano w hipotezach badawczych.



## 12. Streszczenie

Celem pracy było wykazanie potencjalnego związku między podjęciem regularnej, trwającej trzy miesiące, umiarkowanej aktywności fizycznej, a funkcjonowaniem ogólnym, sprawnością czynności poznawczych oraz stężeniem czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u pacjentów z chorobą Alzheimera (chA). W badaniu wzięło udział 32 pacjentów z chA w stadium łagodnego i umiarkowanego otępienia: 11-23 punktów w skali MMSE (Mini Mental State Examination), spełniających kryteria rozpoznania choroby wg ICD-10 (International Classification of Diseases – 10th Edition). Dobór uczestników do badanych grup opierał się na dobrowolnej decyzji chorych oraz ich opiekunów. Zalecaną formą aktywności był "nordic walking" w towarzystwie opiekunów chorych, w wymiarze 30 minut, 3 dni w tygodniu. Opiekun czuwał nad czasem trwania, intensywnością oraz dokumentacją treningów. Do obu grup zakwalifikowano 16 osób (po 13 kobiet i po 3 mężczyzn). 27 osób cierpiało na późną postać chA, a 5 na wczesną postać choroby. Na początku i po trzech miesiącach trwania badania została dokonana ocena nasilenia zaburzeń poznawczych za pomocą MoCA (Montreal Cognitive Assessment, montrealaska skala oceny funkcji poznawczych), ocena aktywności dnia codziennego w skali ADL (activities of daily living, skala aktywności dnia codziennego) oraz pobranie krwi celem oznaczenia poziomu BDNF w surowicy.

W badanej grupie podjęcie regularnej, umiarkowanej aktywności fizycznej nie spowodowało poprawy ogólnego funkcjonowania. Dotyczyło to zarówno chorych z lekkim (MMSE 19-23), jak i umiarkowanym (MMSE 11-18) nasileniem choroby. Stwierdzono pogorszenie ogólnego funkcjonowania w całej grupie mężczyzn niezależnie od aktywności fizycznej. Podjęcie regularnej, umiarkowanej aktywności fizycznej nie spowodowało również poprawy funkcjonowania poznawczego pacjentów. Dotyczyło to chorych obojga płci zarówno z łagodnym (MMSE 19-23), jak i umiarkowanym (MMSE 11-18) nasileniem choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między funkcjonowaniem poznawczym pomiędzy grupą aktywną i bierną - ani na początku, ani na końcu badania. W okresie obserwacji w całej grupie badanej (32 osoby) oraz w grupie MMSE 19-23 (15 osób) stwierdzono istotny wzrost stężenia BDNF w surowicy. W grupie osób z późnym początkiem choroby (N=27) stwierdzono istotny wzrost stężenia BDNF w surowicy niezależnie od aktywności fizycznej, natomiast istotny wzrost stężenia mBDNF (matureBDNF, dojrzały BDNF) tylko w grupie aktywnej, co może świadczyć, że mBDNF jest czulszym wskaźnikiem wpływu aktywności fizycznej u tych chorych. Nie stwierdzono istotnych korelacji między zmianami w stężeniach BDNF i mBDNF a zmianami w wykładnikach funkcjonowania ogólnego i sprawności poznawczej.

## Summary

The aim of the study was to show a potential relationship between regular, three month-, moderate physical activity, and general functioning, cognitive performance and the concentration of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum, in patients with Alzheimer's disease (AD). The study included 32 patients with AD with mild or moderate dementia: 11-23 points on the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale, meeting the diagnostic criteria of the International Classification of Diseases-10th Edition (ICD-10). The selection of participants to the groups was based on the voluntary decision of the patients and their caregivers. The recommended form of activity was "Nordic walking", accompanied by caregivers, 30 minutes, three days a week. The caregiver supervised the duration, intensity and documentation of the trainings. For each of two groups, 16 persons were qualified (13 women and three men). Twenty-seven patients suffered from the late form of AD, and 5 from the early form of the disease. At the beginning and after three months of the study, the assessment of the severity of cognitive impairment, using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale, the assessment of everyday activity, using the Activities of Daily Living (ADL) scale, and blood sampling for testing serum BDNF levels was made.

In the examined group, regular and moderate physical activity did not improve the overall functioning of patients. This concerned both patients with mild (MMSE 19-23) and moderate (MMSE 11-18) disease severity. A deterioration of the overall functioning in the whole group of men was found, regardless of physical activity. In the study group, regular, moderate physical activity did not improve the cognitive functioning of patients. This was true for both sexes with both mild (MMSE 19-23) and moderate (MMSE 11-18) disease severity. There were no statistically significant differences in cognitive functioning of the subjects between the active and inactive group - neither at the beginning nor at the end of the study. During the observation period, in the whole study group (32 people) and the MMSE 19-23 group (15 people), a significant increase in serum BDNF concentration was observed. In the group of people with late onset of the disease (N = 27), there was a significant increase in serum BDNF concentration regardless of physical activity, whereas a significant increase in mBDNF (matureBDNF) concentration was observed only in the active group. This may indicate that mBDNF is a more sensitive indicator of the impact of physical activity in these patients. There were no significant correlations between changes in BDNF and mBDNF concentrations and changes in the indicators of general functioning and cognitive performance,

### 13. Piśmiennictwo

1. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004; 292: 1447-53.
2. Aliev G, Ashraf GM, Tarasov VV, Chubarev VN, Leszek J, Gąsiorowski K I wsp. Alzheimer's Disease - Future Therapy Based on Dendrimers. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17: 288-294.
3. Alkadhi KA, Dao AT. Exercise decreases BACE and APP levels in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci*. 2017; 86: 25-29.
4. Allard JS, Ntekim O, Johnson SP, Ngwa JS, Bond V, Pinder D i wsp. APOE $\epsilon$ 4 impacts up-regulation of brain-derived neurotrophic factor after a six-month stretch and aerobic exercise intervention in mild cognitively impaired elderly African Americans: A pilot study. *Experimenta Gerontology* 2017; 87: 129-136.
5. Allen A, Messier C. Plastic changes in the astrocyte GLUT1 glucosetransporter and beta-tubulin microtubule protein following voluntary exercise in mice, *Behav. Brain Res*. 2013; 240: 95–102
6. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Z. Psychiatr. Psych.-Gerichtl. Med*. 1907; 64: 146-148.
7. Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Mitochondrial link between metabolic syndrome and pre-Alzheimer's disease, W: *Alzheimer's disease - The 21st Century Challenge*, J Dorszewska, W Kozubski (red), IntechOpen. 2018; 59-77.
8. Balzak F. Imaging amyloid in vivo Pittsburgh-B offers major step forward in diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2004; 55: 306-319
9. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1: 549–553.
10. Barha CK, Hsiung GR, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Jacova C i wsp. Sex difference in aerobic exercise efficacy to improve cognition in older adults with vascular cognitive impairment: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2017; 60: 1397-1410.
11. Baron KG, Reid KJ, Zee PC. Exercise to improve sleep in insomnia: exploration of the bidirectional effects. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9: 819-24.
12. Beck C, Modlin T, Heithoff K, Shue V. Exercise as an intervention for behavior problems. *Geriatric Nursing* 1992; 13: 273-275.
13. Bergmann O, Spalding KL, Frisén J. Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7: a018994.
14. Bertsch K, Hagemann D, Hermes M, Walter C, Khan R, Naumann E. Resting cerebral blood

- flow, attention, and aging. *Brain Res.* 2009; 1267: 77–88.
15. Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, Berry RW. Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1739: 216-223.
  16. Blake H, Mo P, Malik S, Thomas S. How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. *Clin Rehabil.* 2009 23: 873-87.
  17. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014; 14: 510.
  18. Boots EA, Schultz SA, Oh JM, Larson, J, Edwards, D, Cook, D i wsp. Cardiorespiratory fitness is associated with brain structure, cognition, and mood in a middle-aged cohort at risk for Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior,* 2014; 9: 639–649.
  19. Boyle P, Buchman A, Wilson R, Leurgans S, Bennett D. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives Of Neurology* 2009; 66: 1339-1344.
  20. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1991; 82: 239-259.
  21. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol.* 2005; 76: 99-125.
  22. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M.: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007; 3: 186–191.
  23. Brown BM, Bourgeat P, Peiffer JJ, Burnham S, Laws SM, Rainey-Smith SR i wsp. Influence of BDNF Val66Met on the relationship between physical activity and brain volume. *Neurology.* 2014; 83: 1345-52.
  24. Brown BM, Rainey-Smith SR, Castalanelli N, Gordon N, Markovic S, Sohrabi HR i wsp. Study protocol of the Intense Physical Activity and Cognition study: The effect of high-intensity exercise training on cognitive function in older adults. *Alzheimers Dement.* 2017; 3: 562-570.
  25. Brown BM, Sohrabi HR, Taddei K, Gardener SL, Rainey-Smith SR i wsp. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Habitual exercise levels are associated with cerebral amyloid load in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 1197-1206.
  26. Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Schneider JA, De Jager PL, Bennett DA. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology* 2016; 86: 735–741.
  27. Burns J, Johnson D, Watts A, Swerdlow R, Brooks W. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Archives Of Neurology* 2010; 67:

428-433.

28. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949; 2: 349-52.
29. Castrén E, Thoenen H, Lindholm D. Brain-derived neurotrophic factor messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience* 1995; 64: 71–80.
30. Castrén E, Zafra F, Thoenen H, Lindholm D. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9444–9448.
31. Chang K, Hsu T, Wu W, Huang K, Han D. JAMDA Online: Association between sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Journal Of The American Medical Directors Association.* 2016; 17: 1164.e7-1164.e15
32. Chen J, Zhang T, Jiao S, Zhou X, Zhong J, Wang Y i wsp. ProBDNF accelerates brain amyloid- $\beta$  deposition and learning and memory impairment in APPswePS1dE9 transgenic mice. *J Alzheimers Dis.* 2017; 59: 941-949.
33. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD i wsp. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science.* 2018; 361(6406).
34. Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R i wsp. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39: 401-8.
35. Costa AS, Reich A, Fimm B, Ketteler ST, Schulz JB, Reetz K. Evidence of the sensitivity of the MoCA alternate forms in monitoring cognitive change in early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014; 37: 95-103.
36. Dakwar E, Blanco C, Lin KH, Liu SM, Warden D, Trivedi M i wsp. Exercise and mental illness: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry.* 2012; 73: 960-6.
37. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2016; 42: 588-99.
38. Dayer AA, Ford KM, Cleaver M, Yassae HA, Cameron A. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus, *J. Comp. Neurol.* 2003; 460: 563–572
39. de Melo FG, Coelho FG, Gobbi SS, Andreatto CAAC, Corazza DID, Pedroso RVR i wsp. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics* 2012; 56: 10–15.

40. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B i wsp. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 588-93.
41. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Gallagher D, Lanctôt KL. The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018; 105: 123-131.
42. Dolan PJ, Zago W. Passive immunotherapy in Alzheimer's disease, W: *Alzheimer's disease - The 21st Century Challenge*, J Dorszewska, W Kozubski (red), IntechOpen. 2018; 129-151.
43. Donix M, Bauer M. Population studies of association between lithium and risk of neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13: 873-8.
44. Dougherty RJ, Schultz SA, Boots EA, Ellingson LD, Meyer JD, Van Riper S i wsp. Relationships between cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and episodic memory in a population at risk for Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2017; 7: e00625
45. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosku ST, Barberger-Gateau P, Cummings J i wsp. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 734-746.
46. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L i wsp. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States* 2011; 7: 3017-3022
47. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson DA. i wsp. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 1998; 11: 1313-7
48. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J i wsp. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 2014; 156: 1072-83.
49. Eyre HA, Papps E, Baune BT. Treating depression and depression-like behavior with physical activity: an immune perspective. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 3.
50. Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, MacPherson REK. Examining the Relationship between Trace Lithium in Drinking Water and the Rising Rates of Age-Adjusted Alzheimer's Disease Mortality in Texas. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(1):425-434.
51. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo, *Neurosci*. 2004; 124: 71-79
52. Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani-Faradonbeh M, Vaziri, P i wsp. Does PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? *Neuromolecular Medicine* 2016; 18: 1-15.
53. Filuś J, Rybakowski J. Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*

2009; 25: 23–29.

54. Filuś J, Rybakowski J. Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji. *Neuropsychiatria i neuropsychologia* 2010; 5: 155–162.
55. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med.* 2015; 45: 1343-61.
56. Fleitas C, Piñol-Ripoll G, Marfull P, Rocandio D, Ferrer I, Rampon C i wsp. ProBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain.* 2018; 11:68.
57. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2011; 198: 351-6.
58. Frederiksen KS, Gjerum L, Waldemar G, Hasselbalch SG. Effects of physical exercise on Alzheimer's disease biomarkers: a systematic review of intervention studies. *J Alzheimers Dis.* 2018; 61: 359-372.
59. Friedman R, Tappen RM. The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 650-4.
60. Gaşiorowski K, Brokos B, Leszek J, Tarasov VV, Ashraf GM, Aliev G. Insulin resistance in Alzheimer disease: p53 and microRNAs as important players. *Curr Top Med Chem.* 2017; 17: 1429-1437.
61. Gerenu G, Martisova E, Ferrero H, Carracedo M, Rantamäki T, Ramirez MJ i wsp. Modulation of BDNF cleavage by plasminogen-activator inhibitor-1 contributes to Alzheimer's neuropathology and cognitive deficits. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863: 991-1001.
62. Gibon J, Barker PA. Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain. *Neuroscientist.* 2017; 23: 587-604.
63. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 34: 49-55.
64. Gomar JJ, Conejero-Goldberg C, Huey ED, Davies P, Goldberg TE. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Lack of neural compensatory mechanisms of BDNF Val66Met met carriers and APOE E4 carriers in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2016; 39: 165-73.
65. Gomes-Osman J, Cabral DF, Hinchman C, Jannati A, Morris TP, Pascual-Leone A. The effects of exercise on cognitive function and brain plasticity - a feasibility trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2017; 35: 547-556.
66. Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T i wsp. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract.* 2018; 8: 257-265.

67. Goodwin R. Regular article: Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive Medicine* 2003; 36: 698-703
68. Górniak M, Rybakowski J. Wpływ aktywności fizycznej na zaburzenia psychiczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2015; 31: 113-126
69. Hajek T, Kopecek M, Höschl C. Reduced hippocampal volumes in healthy carriers of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 13: 178-87.
70. Hajek T, Weiner MW. Neuroprotective effects of lithium in human brain? Food for thought. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13: 862-72.
71. Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, Terjestam Y, Bergman P, Carlson R i wsp. BDNF responses in healthy older persons to 35 minutes of physical exercise, cognitive training, and mindfulness: associations with working memory function. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 55: 645-657
72. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A i wsp. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 922-31.
73. Hartwig S, Raschke S, Knebel B, Scheler M, Irmeler M, Passlack W i wsp. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 1011-1017
74. Henskens M, Nauta IM, van Eekeren MCA, Scherder EJA. Effects of physical activity in nursing home residents with dementia: a randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018; 46: 60-80.
75. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1694–704.
76. Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis insufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors, *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 2368–2378
77. Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, Steding J, Meyer S, Koch R i wsp. Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One*. 2015; 10: e0121478.
78. [http://www.alz.org/documents\\_custom/trajectory.pdf](http://www.alz.org/documents_custom/trajectory.pdf).
79. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE i wsp. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
80. Itzhaki RF, Lathe R. Herpes viruses and senile dementia: first population evidence for a causal link. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64: 363-366.



81. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ i wsp. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55: 484–490.
82. Jamieson GA, Maitland NJ, Craske J, Wilcock GK, Itzhaki RF. Detection of herpes simplex virus type 1 DNA sequences in normal and Alzheimer's disease brain using polymerase chain reaction. *Biochem Soc Trans.* 1991 ; 19: 122S.
83. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, i wsp. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 2015; 22: 734–40.
84. Jensen CS, Portelius E, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, Zetterberg H i wsp. Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017; 3: 284-290.
85. Jensen CS, Portelius E, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, Zetterberg H i wsp. Featured article: Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2017; 3:284-290.
86. Jhaveri DJ, Taylor CJ, Bartlett PF. Activation of different neural precursor populations in the adult hippocampus: does this lead to new neurons with discrete functions? *Dev. Neurobiol.* 2012; 72: 1044–1058
87. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—A bidirectional relationship. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10: 115–119.
88. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord.* 2010; 12: 87-94.
89. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D i wsp. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74: 1005-1010.
90. Kiejna A, *Epidemiologia choroby Alzheimera (w:) Leszek J: Choroba Alzheimera. Volumed, Wrocław 1998; 5-8.*
91. Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association between appetite and sarcopenia in patients with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease: A case-control study. *Front Nutr.* 2018; 5:128.
92. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios i wsp. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14: 347-53.
93. Konturek S. *Fizjologia człowieka. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2003*
94. Kraepelin E, *Psychiatrie. Leipzig; 1909. Wyd. 8, t. 4.*

95. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med.* 2015; 38: 427-49.
96. Krishnan N, Krishnan K, Connors CR, Choy MS, Page R, Peti W i wsp. PTP1B inhibition suggests a therapeutic strategy for Rett syndrome. *Journal Of Clinical Investigation* 2015; (8), 3163
97. Kujala UM, Kaprio J, Rose RJ. Physical activity in adolescence and smoking in young adulthood: a prospective twin cohort study. *Addiction.* 2007; 102: 1151-7.
98. Kurebayashi Y, Otaki J. Does physical exercise increase brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder? A meta-analysis. *Psychiatr Danub.* 2018 Jun;30(2):129-135.
99. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D i wsp. DAPA Trial Investigators. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018; 361: k1675.
100. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001; 58: 498-504.
101. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L i wsp. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 985.
102. Leszek J, Ashraf G, Tse WH, Zhang J, Gasiorowski K, Avila-Rodriguez MF i wsp. Nanotechnology for Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14: 1182-1189.
103. Leszek J, Sochocka M, Gąsiorowski K. Vascular factors and epigenetic modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 323: 25-32.
104. Leszek J, Trypka E, Koutsouraki E, Michmizos D, Yarla NS, Tarasov VV i wsp. Late-life depression and Alzheimer disease: a potential synergy of the underlying mechanisms. *Curr Med Chem.* 2018; 25: 5389-5394.
105. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951; 116: 321-61.
106. Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H i wsp. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16: 649-56.
107. Li D, Li Y, Yuan H, Qu L, Wang P. Basic Science: The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism* 2017; 68: 31-42.
108. Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk

- of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*. 2013; 36: 1027–1032
109. Lim YY, Hassenstab J, Goate A, Fagan AM, Benzinger TLS, Cruchaga C i wsp. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2018; 84: 424-435.
110. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58: 76–87.
111. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, Abel J, Smith MA. Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37: 1622-44.
112. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004; 18: 57-64.
113. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23: 704-11.
114. Marlatt MW, Lucassen PJ, van Praag H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. *Brain Res*. 2010; 1341: 93-9.
115. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015; 48: 403-10.
116. Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O i wsp. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; 52: 1409-18.
117. McNamara D. Optimal exercise dose for better cognition determined – Medscape – June 01 2018.
118. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA i wsp. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017; 12: e0170547.
119. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1241-2. Erratum in: *Lancet* 2000; 356: 2104.
120. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease, *Mol. Neurodegener*. 2011; 6: 85
121. National Institute for Health and Care Excellence. Depression: the Treatment and management of depression in Adults. 2009

122. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373: 109.
123. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce A $\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP. *J Neurochem*. 2017; 142: 286-296.
124. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013; 10: 104-7.
125. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 359-60.
126. Oddo S, Caccamo A, Tseng B, Vasilevko V, Cribbs DH i wsp. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein 70 – interacting protein: a mechanistic link between Abeta and tau pathology. *J Neurosci*. 2008; 28: 12163-12175.
127. Okonkwo OC, Schultz SA, Oh JM, Larson J, Edwards D, Cook D i wsp. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology* 2014; 83: 1753–1760.
128. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553–1561.
129. Park EH, Burghardt NS, Dvorak D, Hen R, Fenton AA. Experience-dependent regulation of dentate gyrus excitability by adult-born granule cells. *The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience* 2015; 35: 11656-11666.
130. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron* 1996; 16: 1137–1145.
131. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 457-65.
132. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000; 80: 1055-81.
133. Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2005; 93: 1412-21.

134. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K i wsp. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 3431-436.
135. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18: 1208-46.
136. Rajewski A. Badanie wpływu ćwiczeń ruchowych na obraz kliniczny w przebiegu endogennego zespołu depresyjnego. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Poznaniu, 1978
137. Rao AK, Chou A, Bursley B, Smulofsky J, Jezequel J. Systematic review of the effects of exercise on activities of daily living in people with Alzheimer's disease. *Am J Occup Ther*. 2014; 68: 50-6.
138. Raschke S, Eckardt K, Bjorklund Holven K, Jensen J, Eckel J. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLOS ONE* 2013; 8:e62008
139. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E i wsp. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp. Physiol*. 2009; 94: 1062–1069.
140. Rethorst CD, Wippfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sport Med*. 2009; 39: 491-511.
141. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W i wsp. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD004366
142. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 22: 3
143. Roach KE, Tappen RM, Kirk-Sanchez N, Williams CL, Loewenstein D. A randomized controlled trial of an activity specific exercise program for individuals with Alzheimer disease in long-term care settings. *J Geriatr Phys Ther*. 2011; 34: 50-6.
144. Robinson SR, Bishop GM, Abeta as a biofoculant: Implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2002; 23: 1051-1072.
145. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38: 123–128.
146. Roh HW, Hong CH, Lee Y, Oh BH, Lee KS, Chang KJ i wsp. Participation in physical, social, and religious activity and risk of depression in the elderly: a community-based three-year longitudinal study in Korea. *PLoS One*. 2015; 10: e0132838.
147. Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J i wsp. Leisure-

- time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 705-11.
148. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 2. 43-47.
  149. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003; 5: 468-72.
  150. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Illness-specific association of Val66Met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry.* 2006; 11: 122-4.
  151. Rybakowski JK. BDNF gene: functional Val66Met polymorphism in mood disorders and schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1589-93.
  152. Rybakowski JK. Effect of Lithium on Neurocognitive Functioning. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13: 887-93.
  153. Rybakowski JK. „Lithium in Alzheimer’s disease: experimental, epidemiological and clinical findings”, W: *Alzheimer's disease - The 21st Century Challenge*, J Dorszewska, W Kozubski (red), IntechOpen. 2018; 79-89.
  154. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M i wsp. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *The BMJ.* 2017; 357: j2709.
  155. Sahay A, Hen R. Hippocampal neurogenesis and depression. *Novartis Found Symp.* 2008; 289: 152-60.
  156. Samy DM, Ismail CA, Nassra RA. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction – effect of exercise. *Metabolism* 2015; 64: 804–13.
  157. Sanchez MM, Das D, Taylor JL, Noda A, Yesavage JA, Salehi A. BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. *Transl Psychiatry.* 2011; 1: e51.
  158. Santana-Sosa E, Barriopedro MI, López-Mojares LM, Pérez M, Lucia A. Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. *Int J Sports Med.* 2008; 29: 845-50.
  159. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C i wsp. Physical activity and Alzheimer disease: a protective association. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91: 999-1020.
  160. Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, Langone F, Tongiorgi E, Parada CA. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience.* 2011; 180: 9-18.

161. Saxe MD, Battaglia F, Wang JW, Malleret G, David DJ, Monckton JE i wsp. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fearconditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus, *Proc. Natl. Acad.Sci. U. S. A.* 2006; 103: 17501–17506
162. Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol* 2005; 192: 348–356.
163. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 772-7.
164. Sen A, Nelson TJ, Alkon DL. ApoE isoforms differentially regulates cleavage and secretion of BDNF. *Mol Brain.* 2017; 10: 19.
165. Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology.* 2014; 83: 967-73.
166. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S i wsp. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 178-186.
167. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA i wsp. LIFE Study Investigators. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The LIFE randomized trial. *JAMA.* 2015; 314: 781-90
168. Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Durgerian S, Hazlett KE. i wsp. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014; 6: 61.
169. Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Rao SM. Physical activity and brain function in older adults at increased risk for Alzheimer’s disease. *Brain Sciences* 2013; 3, 54–83.
170. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K i wsp. Aerobic exercise and neurocognitive performance: ameta-analytic review of randomized controlled trials, *Psychosom. Med.* 2010; 72: 239–252
171. Snowden M, Steinman L, Anderson L, Grodstein F, Prohaska TR, Thurman DJ I wsp. Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: Review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *Journal Of The American Geriatrics Society.* 2011; 59: 704-716.
172. Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. A role for adultneurogenesis in spatial long-term memory, *Neurosci* 2005; 130: 843–852.
173. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T i wsp. Association between periodontal health status and cognitive abilities. The role of cytokine profile and systemic inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-

990.

174. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15: 996-1009.
175. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity - correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125-130.
176. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. 2015 ;60: 56-64.
177. Taaffe DR, Irie F, Masaki KH, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW i wsp. Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63: 529-35
178. Tan ZS, Spartano NL, Beiser AS, DeCarli C, Auerbach SH, Vasan RS i wsp. Physical activity, brain volume, and dementia risk: The Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72: 789-795.
179. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, Kakeya T, Waragai M i wsp. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*. 2017; 12: 63.
180. Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, Levy Nogueira M, Michon A, Hampel H i wsp. Free and Cued Selective Reminding Test - accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimers Dement*. 2017; 13: 913-923.
181. Tejeda G, Díaz-Guerra M. Integral Characterization of Defective BDNF/TrkB Signalling in Neurological and Psychiatric Disorders Leads the Way to New Therapies. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2017; 18: 1-24.
182. Trenton L, Nate W, Xunming J, Takao Y, Isao D, Yuji K i wsp. Detrimental effects of physical inactivity on neurogenesis. *Brain Circulation* 2016; 2: 80-85
183. Triverdi MH, Gerrer TL, Grannemann BD, Chambliss HO, Jordan AN. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J. Psychiatr. Pract*. 2006; 12: 205-213.
184. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015; 64: 1042-50.
185. Tworoger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2006; 20: 41-48.
186. van Praag H, Brian R, Christie A, Terrence J, Sejnowski A, Fred H i wsp. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the*



National Academy of Sciences of the United States Of America. 1999; 96: 13427-31

187. Vidoni ED, Perales J, Alshehri M, Giles AM, Siengsukon CF, Burns JM. Aerobic exercise sustains performance of instrumental activities of daily living in early-stage Alzheimer disease. *Geriatr Phys Ther.* 2017; doi:10.1519/JPT.000000000000172.
188. Vivar C, Peterson BD, van Praag H. Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *Neuroimage* 2016; 131: 29-41.
189. Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A, Razay G. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Scand J Caring Sci.* 2012; 26: 12-9.
190. Wang D, Wang Y, Wang Y, Li R, Zhou C. Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e110728.
191. Wang X, Youngstedt SD. Sleep quality improved following a single session of moderate-intensity aerobic exercise in older women: Results from a pilot study. *J Sport Health Sci.* 2014; 3: 338-342.
192. Waterhouse EG, An JJ, Orefice LL, Baydyuk M, Liao G-Y, Zheng K i wsp. BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. *J Neurosci* 2012; 32: 14318–14330.
193. Wei-Wei C, Xia Zen-Juan H. Role of physical exercise in Alzheimer's disease (Review). *Biomedical Reports.* 2016; 4: 403-407.
194. Wender M, Mularczyk J, Modestowicz R. Epidemiologia choroby Alzheimera w wybranym regionie Wielkopolski (miasto i gmina Stęszew). *Przegl. Epidemiol.* 1990; 140: 249-256.
195. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005; 330: 1360.
196. Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB, Jia J, Hardlund JH, Moebius HJ i wsp. Potential of low dose leuco-methylthioninium bis (hydromethanesulphonate) (LMTM) monotherapy for treatment of mild Alzheimer's disease: cohort analysis as modified primary outcome in a phase III clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2018; 61: 435-457.
197. Wozniak MA, Frost AL, Itzhaki RF. Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(2):341-50.
198. Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, Itzhaki RF. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One.* 2011; 6: e25152.
199. Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, Dobson CB. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci Lett.* 2007; 429: 95-100.

200. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D i wsp. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013; 18: 649-659.
201. Xu ZQ, Li J, Deng J, Jiang XJ, Zhou HD. Effects of proBDNF on cell proliferation and differentiation in hippocampal dentate gyrus in Alzheimer' disease rat model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010; 90: 1353-6.
202. Xue H, Sun Q, Liu L, Zhou L, Liang R, He R i wsp. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Comprehensive Psychiatry* 2017; 7891-97.
203. Yang SY, Shan CL, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin MM i wsp. The effects of aerobic exercise on cognitive function of alzheimer's disease patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14: 1292-7.
204. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 22: CD005381.
205. Yu F, Vock DM, Barclay TR. Executive function: Responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs*. 2017; 39: 219-224.
206. Zagrebelsky M, Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology* 2014; 76: 628–638.
207. Zboch M, Leszek J. Significance of biomarkers in an early diagnostic of alzheimer's disease. *Psychogeriatrics Polska*. 2010; 7:29-37
208. Zdanys KF, Kleiman TG, Zhang H, Ozbay F, MacAvoy MG, Gelernter J i wsp. BDNF variants, premorbid educational attainment, and disease characteristics in Alzheimer's disease: an exploratory study. *J Alzheimers Dis*. 2009; 17:887-98.
209. Zheng Z, Sabirzhanov B, Keifer J. Oligomeric amyloid  $\beta$  inhibits the proteolytic conversion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), AMPA receptor trafficking, and classical conditioning. *J Biol Chem*. 2010; 285: 34708-17.
210. Zimny A, Bladowska J, Neska M, Petryszyn K, Guziński M, Szewczyk P i wsp. Quantitative MR evaluation of atrophy, as well as perfusion and diffusion alterations within hippocampi in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 86-94
211. Zschucke E, Renneberg B, Dimeo F, Wüstenberg T, Ströhle A. The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 414-25.

#### 14. Wykaz dokumentów i załączników:

**Informacja dla pacjenta biorącego udział w badaniu:  
„Wpływ wysiłku fizycznego na funkcjonowanie ogólne, czynności poznawcze oraz  
poziom BDNF w surowicy u osób cierpiących na chorobę Alzheimera”  
oraz formularz świadomej zgody na badanie.**

Została Pani/Pan poproszona/poproszony o udział w badaniu wpływu wysiłku fizycznego na Pani/Pana pamięć. Są dowody naukowe, że ćwiczenia fizyczne mogą poprawić Pani/Pana pamięć. Będziemy Panią/Pana prosić o proste ćwiczenie: chodzenie z kijkami (tak zwany „nordic walking”) przez 3 dni w tygodniu, po pół godziny. Taka forma ćwiczeń jest bezpieczna dla osób w każdym wieku. Zbadamy Pani/Pana pamięć na początku i po 3 miesiącach takich ćwiczeń. Badanie pamięci zostanie przeprowadzone w poradni w czasie zwykłej wizyty kontrolnej.

Zostanie również od Pani/Pana pobrana z żyły krew na badanie laboratoryjne. Pozwoli to sprawdzić, czy w Pani/Pana krwi jest więcej substancji mogącej poprawiać pamięć (jest ona produkowana przez organizm w czasie ćwiczeń fizycznych).

Może Pani/Pan wziąć udział w badaniu jako osoba bierna. Nie będzie Pani/Pan wtedy ćwiczyła, a jedynie zbadamy Pani/Pana pamięć i pobierzemy krew do badań.

Udział w badaniu jest całkowicie dobrowolny. Może Pani/Pan w każdej chwili wycofać się z udziału w badaniu i nie wpłynie to na Pani/Pana dalsze leczenie w poradni. Wszystkie dane osobiste uzyskane w trakcie badania pozostaną objęte tajemnicą.

#### ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu JAKO OSOBA ĆWICZĄCA

Imię i nazwisko chorego - .....

Data - .....

Podpis - .....

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu JAKO OSOBA BIERNA

Imię i nazwisko chorego - .....

Data - .....

Podpis - .....

Imię i nazwisko lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....

**Informacja dla opiekuna pacjenta o badaniu:  
„Wpływ wysiłku fizycznego na funkcjonowanie ogólne, czynności poznawcze oraz  
poziom BDNF w surowicy u osób cierpiących na chorobę Alzheimera”  
oraz formularz świadomej zgody na udział w badaniu.**

Mimo trwających od wielu lat poszukiwań leku na chorobę Alzheimera, dotychczas udało się odkryć jedynie kilka substancji, które, na dodatek tylko w umiarkowanym stopniu, hamują postęp choroby (nie leczą jej). Istnieją przesłanki, aby uznać, że pozytywny wpływ na pamięć, ogólne funkcjonowanie i samodzielność chorych może wywierać regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny.

Celem niniejszego badania jest zbadanie związku między trwającym 3 miesiące regularnym wysiłkiem fizycznym a sprawnością chorych. Pani/Pana rola jako opiekuna chorego jest w tym badaniu bardzo istotna. Jeśli zgodzi się Pani/Pan na udział w badaniu, będzie Pani/Pan nadzorować intensywność i częstość ćwiczeń osoby chorej oraz prowadzić notatki w dostarczonym dzienniczku ćwiczeń. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu ćwiczeń zostaną Pani/Panu dostarczone w oddzielnych materiałach.

Dwukrotnie zostanie od Pani/Pana zebrany wywiad dotyczący funkcjonowania chorego, co zajmie około 20 minut (2x po 10 minut) i będzie możliwe również telefonicznie.

Udział w badaniu jest całkowicie dobrowolny. W każdej chwili może Pani/Pan wycofać swój udział w badaniu. Nie wpłynie to na dalsze leczenie chorego w poradni.

Informacje osobiste zebrane w czasie badania będą objęte tajemnicą.

Wyniki badania mogą przyczynić się do uzyskania nowych informacji pomocnych w zrozumieniu podłoża choroby Alzheimera i być może w opracowaniu nowych, bardziej skutecznych strategii terapeutycznych.

## **ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU**

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu w charakterze opiekuna osoby chorej.

Imię i nazwisko opiekuna - .....

Data - .....

Podpis - .....

Imię i nazwisko lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
WERSJA POLSKA

Nazwisko i imię: .....  
Wykształcenie: ..... Data urodzenia: .....  
Płeć: K M ..... Data badania: .....

<p><b>WZROKOWO-PRZESTRZENNE</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>Skopiuj figurę</p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;"> <p style="text-align: right;">[ ] [ ] [ ]</p> <p style="text-align: center;">OKRĄG      CYFRY      WSKAZÓWKI</p> </div>	<p>Narysuj zegar. Ustaw wskazówki na 11:10 (3pkt.)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 100px; margin: 10px auto;"></div> <p style="text-align: right;">[ ] [ ] [ ]</p> <p style="text-align: right;">_ /5</p>																			
<p><b>NAZYWANIE</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>[ ] [ ] [ ]</p> </div>	<p>_ /3</p>																			
<p><b>PAMIEĆ</b></p> <p>Przeczytaj listę wyrazów, badany powinien je powtórzyć. Przeprowadź 2 próby. Poproś o powtórzenie wyrazów ponownie po 5 minutach.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 15%;">twarz</td> <td style="width: 15%;">aksamit</td> <td style="width: 15%;">kościół</td> <td style="width: 15%;">stokrotka</td> <td style="width: 15%;">czerwony</td> </tr> <tr> <td>pierwsza próba</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>druga próba</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		twarz	aksamit	kościół	stokrotka	czerwony	pierwsza próba						druga próba						<p>Bez pkt.</p>	
	twarz	aksamit	kościół	stokrotka	czerwony															
pierwsza próba																				
druga próba																				
<p><b>UWAGA</b></p> <p>Przeczytaj listę cyfr (w tempie 1 cyfra/sek.)</p> <p>Badany powinien ją odtworzyć w prawidłowej kolejności [ ] 2 1 8 5 4 Badany powinien ją odtworzyć w odwrotnej kolejności [ ] 7 4 2</p>	<p>_ /2</p>																			
<p>Przeczytaj ciąg liter. Badany powinien klasnąć za każdym razem, kiedy czytana jest litera A. Nie otrzymuje punktów, gdy popełni 2 lub więcej błędów. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B</p>	<p>_ /1</p>																			
<p>Proszę odejmować kolejno od 100 po 7 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65</p> <p>4 lub 5 prawidłowych wyników = 3p; 2 lub 3 wyniki prawidłowe = 2p; 1 wynik prawidłowy = 1p; 0 = 0p.</p>	<p>_ /3</p>																			
<p><b>JĘZYK</b></p> <p>Powtórz zdania: <i>Wiem tylko, że to Jan ma dzisiaj pomagać.</i> [ ] <i>Kot zawsze chował się pod kanapą, gdy psy były w pokoju.</i> [ ]</p>	<p>_ /2</p>																			
<p>Fluencja / Wymień maksymalną liczbę słów zaczynających się na literę F. [ ] _____ (N ≥ 11 słów)</p>	<p>_ /1</p>																			
<p><b>ABSTRAHOWANIE</b></p> <p>Proszę podać w czym są do siebie podobne: [ ] pociąg – rower [ ] zegarek – linijka [np.] banan i pomarańcza = owoce</p>	<p>_ /2</p>																			
<p><b>ODROCZONE PRZYPOMINANIE</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 20%;">odtworzenie bez podpowiedzi</td> <td style="width: 15%;">twarz [ ]</td> <td style="width: 15%;">aksamit [ ]</td> <td style="width: 15%;">kościół [ ]</td> <td style="width: 15%;">stokrotka [ ]</td> <td style="width: 15%;">czerwony [ ]</td> <td rowspan="3" style="width: 20%; text-align: center; vertical-align: middle;">punkcja wyłącznie za odtwarzanie bez podpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>kategoria</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>wyбір z listy</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	odtworzenie bez podpowiedzi	twarz [ ]	aksamit [ ]	kościół [ ]	stokrotka [ ]	czerwony [ ]	punkcja wyłącznie za odtwarzanie bez podpowiedzi	kategoria						wyбір z listy						<p>_ /5</p>
odtworzenie bez podpowiedzi	twarz [ ]	aksamit [ ]	kościół [ ]	stokrotka [ ]	czerwony [ ]	punkcja wyłącznie za odtwarzanie bez podpowiedzi														
kategoria																				
wyбір z listy																				
<p><b>ORIENTACJA</b></p> <p>[ ] data [ ] miesiąc [ ] rok [ ] dzień [ ] miejsce [ ] miasto</p>	<p>_ /6</p>																			