

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

TYTUŁ: „Zaburzenia funkcji poznawczych a zmiany zanikowe wybranych struktur mózgowych u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.”

AUTOR: Lek. Małgorzata Szymańska

PROMOTOR: Dr hab. n. med. Maciej Świat

Streszczenie

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SR) to przewlekła, zapalna, autoimmunologiczna choroba zwyrodnieniowa ośrodkowego układu nerwowego prowadząca do niepełnosprawności fizycznej i neuropsychologicznej¹. Jest chorobą powszechnie występującą na świecie i jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności w Europie. W przebiegu SR może dochodzić do pogorszenia funkcji poznawczych u co najmniej 50% chorych, nawet we wczesnym stadium choroby². Pogorszenie funkcji poznawczych to przede wszystkim zaburzenia szybkości przetwarzania informacji, uwagi, pamięci oraz funkcji wykonawczych³. Procesy patologiczne zachodzące w stwardnieniu rozsianym prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu. Do neurodegeneracji dochodzi nie tylko w ostrych ogniskach demielinizacji (tzw. plaki), ale także w istocie szarej mózgu⁴. U podłoża wystąpienia zaburzeń poznawczych u osób z SR leży między innymi proces zapalny, zwyrodnienie włókien nerwowych i powstawanie ognisk demielinizacji⁵. Dokładne czynniki powodujące deficyty poznawcze u chorych z SR są nadal niejasne, wiadomo jednak, że ujemny wpływ ma depresja, obniżenie nastroju w chwili zachorowania jest niezależnym niekorzystnym rokowniczo czynnikiem wystąpienia w ciągu roku zaburzeń funkcji poznawczych⁶. Negatywny wpływ na funkcje poznawcze ma również stres psychiczny i lęk⁷. Dolegliwości bólowe takie jak bóle głowy, bóle mięśniowo stawowe, ból neuropatyczny stanowią czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych⁸ podobnie jak często występujący w tej grupie pacjentów zespół przewlekłego zmęczenia⁹.

Założenia i cele pracy:

Celem pracy jest porównanie wyników wybranych testów neuropsychologicznych u pacjentów z nowo rozpoznanym stwardnieniem rozsianym w odniesieniu do

wyselekcjonowanych pomiarów wolumetrycznych mózgowia ocenianych w badaniu rezonansem magnetycznym.

Przyjęto następujące hipotezy badawcze:

1. Istnieje związek pomiędzy zmianami zanikowymi struktur mózgowych i nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym.
2. Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych jest związane z czasem trwania stwardnienia rozsianego.
3. Zaburzenia funkcji poznawczych nasilają się wraz ze stopniem niepełnosprawności ocenianym w skali EDSS.
4. Zaburzenia funkcji poznawczych nie są zależne od płci chorego.
5. Progresja zaburzeń funkcji poznawczych jest związana z nasileniem zaniku struktur mózgowych.

Material i metody badawcze.

Grupa badana:

Grupę badaną stanowią pacjenci z nowo rozpoznany stwardnieniem rozsianym, leczeni w Centrum Terapii SM w Katowicach. Zgodnie ze standardem ośrodka u każdego pacjenta dokonano oceny funkcjonalnej pacjenta oraz funkcji poznawczych za pomocą baterii testów oraz wykonano u nich badanie RM głowy z oceną objętości kory i struktur podkorowych. Do badania zakwalifikowano 76 pacjentów 21 mężczyzn oraz 55 kobiet, u których rozpoznano SR zgodnie z kryteriami McDonalda z 2017 roku. Stan funkcjonalnych pacjentów oceniano za pomocą skali niesprawności Kurtzke'go EDSS. Badania psychologiczne oraz RM głowy wykonano przed włączeniem leczenia immunomodulującego oraz po 12 miesiącach obserwacji. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 47 pacjentów w wieku od 26 do 36 lat

Badanie rezonansem magnetycznym:

U każdego pacjenta oceniano następujące parametry wolumetryczne:

- Podzielona objętość mózgu (podzielona obj. mózgu)
- Całkowita objętość istoty szarej (całk obj. istoty szarej)

- Objętość kory
- Objętość struktur nadnamiotowych (obj. struktur nadnamiotowych)
- Szacowana całkowita objętość wewnątrzczaszkowa (szac. całk. obj. wewnątrzczaszkowa)

Bateria testów do oceny funkcji poznawczych.

Grupa badanych pacjentów była oceniana w testach: SDMT, PASAT3”, SRT, SRT-D, BVMRT, BVMTR-D. Zadaniem pacjenta było uzyskanie maksymalnej możliwej ilości punktów w każdym zadaniu. Pierwszej oceny dokonano niezwłocznie po postawieniu rozpoznania choroby, a przed włączeniem leczenia wpływającego na przebieg SR, kolejnej oceny dokonano po 12 miesiącach obserwacji. Każdorazowo wykonywano ten sam zestaw procedur. Badania wykonywano w tych samych warunkach środowiskowych, przez tego samego oceniającego. Przed wykonaniem testów poznawczych zbierano wywiad od pacjenta celem wykluczenia zmęczenia, niewyspania, sytuacji stresowej czy innych czynników wpływających na wyniki. Dokonywano również oceny neurologicznej i funkcjonalnej celem wykluczenia rzutu choroby. Wszystkie procedury wizyty trwały około 90 minut.

Metody statystyczne wykorzystane do obliczeń.

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę, kwartyle, minimum oraz maksimum. Analizę zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney’a. Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Jedno- oraz wieloczynnikową analizę wpływu wielu zmiennych na zmienną ilościową wykonano metodą regresji liniowej. Wyniki przedstawiono w postaci wartości parametrów modelu regresji z 95-procentowym przedziałem ufności.

Analizę wykonano w programie R, wersja 4.0.3. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>¹⁹³.

Wyniki

W niniejszym badaniu w ocenie wyjściowej korelacje dodatnie uzyskano pomiędzy podzieloną objętością mózgu i testem PASAT3", pomiędzy całkowitą objętością istoty szarej i SRT a także BVMTR-D, pomiędzy objętością kory mózgowej a PASAT3", SRT, BVMTR i BVMTR-D. Najmniej istotne zależności pomiędzy parametrami wolumetrycznymi i SRT-D. W ocenie po 12 miesiącach korelacje dodatnie uzyskano pomiędzy parametrami wolumetrycznymi i wynikiem testu PASAT3". W przypadku testu SDMT stwierdzono korelację z wszystkimi pomiarami wolumetrycznymi poza szacowaną całkowitą objętością wewnątrzczaszkową, natomiast pomiar ten w niewielkim stopniu korelował z wynikami pozostałych testów poznawczych.

W analizie zależności pomiędzy nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych a czasem trwania stwardnienia rozsianego w badaniu wyjściowym jak również po 12 miesiącach obserwacji nie wykazano istotnych korelacji, wszystkie $p > 0.05$. Porównując wyniki początkowe do wyników po 12 miesiącach również nie wykazano istotnej zależności.

W analizie związku nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych wraz ze stopniem niepełnosprawności ocenianym w skali EDSS, w ocenie wyjściowej nie wykazano istotnej statystycznie zależności, jednakże wyniki testów SRT oraz BVMTR-D były wyraźnie wyższe u pacjentów z $EDSS \leq 2$ punkty. W ocenie po 12 miesiącach wykazano istotne statystycznie dane $p < 0.05$ dla wyników PASAT3" oraz BVMTR-D, które były istotnie wyższe w grupie chorych z $EDSS \leq 2$ punkty, a zatem lepszy wynik uzyskali chorzy bez objawów niepełnosprawności.

Wykazano, iż zaburzenia funkcji poznawczych nie są zależne od płci chorego. W podziale badanej grupy ze względu na płeć w testach funkcji poznawczych wykazano różnice nieistotne statystycznie, wszystkie $p > 0,05$. Wykazano natomiast istotne statystycznie zależności pomiędzy wynikami parametrów wolumetrycznych z podziałem na płeć, wszystkie parametry były istotnie większe u mężczyzn, wartości $p < 0,05$. Najmniejsza różnica dotyczyła szacowanej całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej 8,91% na korzyść mężczyzn w badaniu pierwszym oraz 9,1% w badaniu po roku. Największą różnicę wykazano w pomiarze podzielonej objętości mózgu, której wartość była większa u mężczyzn o 15,43% w badaniu wyjściowym oraz o 11,42% w badaniu po roku.

Nie wykazano związku pomiędzy progresją zaburzeń funkcji poznawczych a nasileniem zaniku struktur mózgowia, prawdopodobnie wynika to ze zbyt krótkiego okresu obserwacji oraz zbyt małej grupy chorych.

Abstract

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system leading to physical and neuropsychological disability¹. In the course of MS, cognitive functions may deteriorate in at least 50% of patients, even in the early stages of the disease². Cognitive deficits observed in people diagnosed with MS especially impair information processing speed, attention, memory, and executive function. Pathological processes occurring in multiple sclerosis lead to irreversible damage to the brain. Neurodegeneration occurs not only in acute foci of demyelination (plaques), but also in the gray matter of the brain⁴. The causes of cognitive impairment in people with MS include inflammation, degeneration of nerve fibers and the formation of demyelination foci³. The exact factors causing cognitive deficits in patients with MS are still unclear, but it is known that depression has a negative effect, and depressed mood at the time of onset is an independent negative prognostic factor for the occurrence of cognitive impairment within a year⁴. Mental stress and anxiety also have a negative impact on cognitive functions⁵. Pain ailments such as headache, arthralgia, neuropathic pain are a risk factor for the development of cognitive impairment⁶, also the chronic fatigue syndrome which is common in MS patients⁷.

Objectives.

The aim of the study is to compare the results of selected neuropsychological tests in patients with newly diagnosed multiple sclerosis in relation to selected volumetric measurements of the brain assessed in magnetic resonance imaging.

The following research hypotheses were adopted:

1. There is a relationship between changes in the brain structures and the intensity of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.
2. The severity of cognitive impairment is related to the duration of MS.
3. Cognitive dysfunctions increase with the degree of disability assessed on the EDSS scale.
4. Cognitive impairment does not depend on the patients' gender.

5. The progression of cognitive functions impairment is related to the intensification of the brain structures atrophy.

Material and research methods

Study group.

The study group consists of patients with newly diagnosed multiple sclerosis treated at the MS Therapy Center in Katowice. According to the standard of the center, each patient underwent a functional assessment of the patient's cognitive functions using a battery of tests, and a head MRI was performed with the volume assessment of the cortex and subcortical structures. 76 patients, 21 men and 55 women, diagnosed with MS in accordance with the 2017 McDonald criteria, were enrolled into the study. The functional status of the patients was assessed using the EDSS scale. Neuropsychological examinations and brain MRI were performed before the initiation of the disease modifying treatment and after 12 months of observation. For the final analysis 47 patients aged 26 to 36 were qualified.

Magnetic resonance imagination (MRI).

The following volumetric parameters were assessed in each patient:

- Divided brain volume
- Total volume of gray matter
- Cerebral cortex volume
- Volume of supratentorial structures
- Estimated total intracranial volume

A battery of tests for assessing cognitive function.

In order to assess cognitive functions, the group of MS patients was assessed in the following tests: SDMT, PASAT3", SRT, SRT-D, BVMRT, BVMTR-D. Every patient's task was to obtain the possible number of points in each task. The first assessment was made immediately after the diagnosis of the disease, and before the initiation of MS treatment, another assessment was made after 12 months of follow-up. The same set of procedures was performed each time. The tests were performed under the same environmental conditions and by the same assessor. Before the cognitive tests were conducted, the patient's medical history was collected

in order to exclude fatigue, lack of sleep, stressful situations or other factors affecting the results. Neurological and functional assessments were also performed to rule out an MS relapse. All visit procedures took approximately 90 minutes.

Statistical methods used for calculations.

The analysis of quantitative variables (i.e. expressed in numbers) was performed by calculating the mean, standard deviation, median, quartiles, minimum and maximum. The analysis of qualitative (i.e. non-numerical) variables was performed by calculating the number and percentage of occurrences of each value. The comparison of the values of quantitative variables in two groups was calculated using the Mann-Whitney test. Correlations between quantitative variables were analyzed using the Spearman correlation coefficient. A significance level of 0.05 was adopted in the analysis. Thus, all p values below 0.05 were interpreted as showing significant relationships. One - and multivariate analysis of the influence of many variables on the quantitative variable was performed using the linear regression method. The results are presented in the form of the values of the regression model parameters with a 95% confidence interval. The analysis was performed in the R software, version 4.0.3. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/184>.

Results

In this study, at baseline, positive correlations were found between the divided brain volume and the PASAT3” test, between total gray matter volume and SRT and BVMTR-D, between cortical volume and PASAT3”, SRT, BVMTR and BVMTR-D. The smallest relationship between the volumetric parameters and SRT-D was observed.

After the 12-months evaluation, positive correlations were found between the volumetric parameters and the result of the PASAT3” test. In the case of the SDMT test, correlation was found with all volumetric measurements, except for the estimated total intracranial volume, which, however, slightly correlated with the results of other cognitive tests.

In the analysis of the relationship between the severity of cognitive impairment and the duration of MS in the baseline study, as well as after 12 months of the follow-up, no significant correlations were noted.

Comparing the initial results to the results after 12 months, no significant relationship was found. In the analysis of the relationship between the severity of cognitive impairment and the

degree of disability progression in the EDSS scale, no statistically significant correlation was found in the baseline evaluation. However, the results of the SRT and BVMTR-D tests were clearly higher in patients with EDSS ≤ 2 points. The evaluation after 12 months showed statistically significant $p < 0.05$ data for the PASAT3 and BVMTR-D scores, which were significantly higher in the group of patients with EDSS ≤ 2 points, and therefore better results were obtained in patients without symptoms of disability.

It showed that cognitive impairment does not depend on the patient's sex. No significant differences were found in cognitive functions tests, (all $p > 0.05$), when dividing the study group according to their sex. On the other hand, statistically significant correlations between the results of volumetric parameters, depending on sex, were found (all parameters were significantly higher in men, $p < 0.05$). The smallest difference was in the estimated total intracranial volume of 8.91% in favor of men in the first study and of 9.1% one year after. The biggest difference was shown in the measurement of the divided brain volume, the value of which was greater in men by 15.43% in the baseline study and by 11.42% one year after.

There was no correlation between the progression of cognitive functions disturbances and the intensity of the brain structures atrophy, probably due to too short period of observation and too small group of patients.

Conclusions

There is a justified need to evaluate individual cognitive domains in patients with multiple sclerosis from the beginning of the disease, as well as to undertake long-term observation of these changes with the possibility of timely treatment. Repeating the assessment of cognitive functions tests in correlation with MRI at specific time intervals may allow to determine the progress of cognitive dysfunction and the severity of atrophy of individual brain structures. In order to standardize the neurological care of MS patients, it is advisable to implement management standards, including recommendations for the assessment of cognitive disorders. The assessment of the two most frequently disturbed cognitive domains, i.e. episodic memory and word processing speed, could be a screening indicator for the detection of cognitive dysfunction in MS patients.