

ROZPRAWA DOKTORSKA

Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni

Jakub Ubysz

Promotor: Dr hab. n. med. Anna Porkyszko-Dragan, prof. UMW

Wstęp: Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym, spowodowaną mutacjami (najczęściej homozygotyczną delecją eksonu 7 lub 7 i 8) w genie *SMN1* kodującym białko warunkujące przeżycie motoneuronów – SMN (ang. *survival motor neuron*). W następstwie niedoboru białka SMN dochodzi do wielopoziomowego, postępującego uszkodzenia obwodowych neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu objawiającego się niedowładem mięśni kończyn i tułowia, zaburzeniami opuszkowymi (artykulacji mowy i połykania), często także niewydolnością oddechową. Badania nad podłożem SMA, prowadzone w ostatnich latach, wykazały istotną rolę białka SMN w licznych procesach zapewniających utrzymanie homeostazy komórkowej. Ponadto u chorych z SMA stwierdzano obniżony poziom ekspresji białka SMN w różnych tkankach i narządach. Aktualna koncepcja SMA jako choroby ogólnoustrojowej oraz brak jednoznacznego wyjaśnienia przyczyny wybiórczego uszkodzenia obwodowego neuronu ruchowego w tym schorzeniu przemawiają za celowością pogłębionych badań nad strukturalnym i funkcjonalnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu SMA. Zbadanie dysfunkcji szlaków czuciowych oraz połączeń korowo-podkorowych, jako możliwego podłoża pozaruchowych objawów deficytu neurologicznego w SMA, nabiera aktualnie szczególnego znaczenia klinicznego w kontekście wydłużającego się okresu przeżycia chorych, związanego z dostępnością skutecznego leczenia.

Cel pracy: Elektrofizjologiczna ocena funkcji OUN u chorych na SMA przy użyciu elektroencefalografii (EEG) oraz potencjałów wywołanych w odniesieniu do wybranych czynników demograficznych, antropometrycznych i klinicznych.

Material i metody: Badaniem objęto 35 chorych z SMA w wieku od 18 do 56 lat (średnio 35,3 lat), hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu i zakwalifikowanych do Programu Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni (B.102.FM) w latach 2019 – 2023. Grupę kontrolną stanowiło 36 zdrowych ochotników, odpowiednio dobranych pod względem płci, wieku i długości kończyn górnych. W obu grupach przeprowadzono badanie wzrokowych (ang. *visual evoked potentials*, VEP), słuchowych pniowych (ang. *brainstem auditory evoked potentials*, BAEP) i somatocuciowych potencjałów wywołanych (ang. *somatosensory evoked potentials*, SSEP) i porównano ich parametry między grupami. U chorych na SMA wykonano także badanie EEG. Wyniki badań elektrofizjologicznych w grupie chorych na SMA odniesiono do czynników demograficznych, antropometrycznych, genetycznych (liczba kopii genu *SMN2*), wskaźników przebiegu choroby

(w tym wiek zachorowania oraz typ SMA), stopnia deficytu neurologicznego ocenionego za pomocą skal funkcjonalnych: HFMSE (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*) i CHOP-INTEND (ang. *The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*), parametrów biochemicznych (stężenia kreatyniny i kinazy kreatynowej - CK) oraz wskaźników jakości życia (ocenionej kwestionariuszem WHOQOL-BREF). Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki: W grupie chorych na SMA nieprawidłowy zapis EEG stwierdzono u 4 (11,4%) badanych. Nieprawidłowe parametry VEP stwierdzono u 34%, BAEP u 28%, a SSEP u 63% chorych. W porównaniu do grupy kontrolnej, w grupie chorych wykazano istotnie dłuższą latencję względną załamka P100 VEP, załamka V BAEP, załamka N20 oraz interlatencję N9-N13 i N9-N20 SSEP, a także istotnie niższą amplitudę załamka I i V BAEP i istotnie wyższą amplitudę N20/P22 SSEP. Porównując parametry potencjałów wywołanych między płciami w grupie chorych na SMA, u mężczyzn stwierdzono istotne wydłużenie latencji P100 VEP, latencji załamka V i interlatencji III-V i I-V BAEP oraz latencji załamek N20, P22, N13, P16, N9 i P10 SSEP. Wykazano ponadto istotne statystycznie korelacje pomiędzy: latencją załamka N9 SSEP a wynikiem w skali CHOP-INTEND ($R = -0,46$, $p = 0,046$), interlatencją N13-N20 SSEP a wynikiem skali HFMSE ($R = -0,36$, $p = 0,035$), stężeniem CK w surowicy a interlatencją I-V BAEP ($R = 0,39$, $p = 0,019$) i latencją załamka N9 SSEP ($R = 0,39$, $p = 0,019$), a także pomiędzy parametrami BAEP (latencją załamka I oraz interlatencją I-III) a wiekiem wystąpienia pierwszych objawów choroby (odpowiednio $R = -0,34$, $p = 0,047$; $R = 0,35$, $p = 0,037$).

Wnioski:

1. U większości (ponad 60%) chorych na SMA w grupie badanej stwierdzono nieprawidłowe parametry multimodalnych potencjałów wywołanych (głównie SSEP), wskazujące na subkliniczne zaburzenia funkcji szlaków aferentnych w ośrodkowym układzie nerwowym.
2. Wykazano istotne zależności między wybranymi parametrami BAEP i SSEP a wynikami skal funkcjonalnych określających sprawność ruchową chorych oraz aktywnością CK jako wskaźnikiem neurogennego zaniku mięśni.
3. Uzyskane wyniki przemawiają za związkiem zaburzenia funkcji szlaków aferentnych OUN z uszkodzeniem motoneuronów alfa w SMA, którego prawdopodobne podłoże stanowi dysfunkcja „obwodu czuciowo-ruchowego”.
4. Potencjały wywołane mogą znaleźć zastosowanie w kompleksowej ocenie zaburzeń funkcjonalnych (zwłaszcza pozaruchowych) układu nerwowego u chorych na SMA, z potencjalnym jej wykorzystaniem w monitorowaniu przebiegu schorzenia i efektu postępowania terapeutycznego.

DOKTORAL THESIS

Electrophysiological assessment of brain function in patients with spinal muscular atrophy

Jakub Ubysz

Promoter: Prof. Anna Pokryszko-Dragan, PhD

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder caused by mutations (most often homozygous deletion of exon 7 or exons 7 and 8) of *SMN1* gene, which encodes survival motor neuron protein (SMN). SMN protein deficiency leads to progressive degeneration of lower motor neurons in the spinal cord and brainstem, resulting in weakness in the limbs and trunk muscles, bulbar dysfunction (dysarthria and dysphagia) and often also respiratory insufficiency. Recent studies on the pathogenesis of SMA have shown that the SMN protein plays an important role in maintaining cellular homeostasis. Furthermore, decreased levels of SMN protein expression were found in different tissues and organs of patients with SMA. Considering the current perception of SMA as a multi-system disease and the lack of clear explanation for selective lower motor neuron degeneration, further research on the structural and functional involvement of the central nervous system (CNS) in the course of SMA seems necessary. Investigating the dysfunction of sensory pathways and cortico-subcortical networks, as possible reason for non-motor symptoms in SMA is currently gaining particular clinical importance given the prospects of extending patients' long-term survival chances due to effective treatment.

Aim of the study: The electrophysiological assessment of central nervous system functions in SMA patients, using electroencephalography and multimodal evoked potentials, as they relate to demographic, anthropometric and clinical parameters.

Materials and methods: The study group comprised 35 patients with SMA, aged 18 to 56 years (average of 35,3 years), hospitalized in the Department of Neurology, University Clinical Hospital in Wroclaw in the years 2019-2023. All of the patients were qualified for the SMA Treatment Program (B102.FM). The control group consisted of 36 healthy individuals matched for age, gender and upper extremity length. Visual evoked potentials (VEP), brainstem auditory evoked potentials (BAEP) and somatosensory evoked potentials (SSEP) were conducted and their parameters were compared in both groups. Additionally, EEG was performed in the SMA group. The results of electrophysiological studies in the SMA group were analyzed in relation to demographic parameters, anthropometric measures, genetic factors (number of *SMN2* gene copies), clinical indices (including the age of onset and type of SMA), motor function assessment in the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) and the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), biochemical parameters (serum creatinine concentration and creatine kinase activity– CK) and patients' perception of quality of life (WHOQOL-BREF questionnaire).

Results: Abnormalities in EEG recording were found in 4 (11,4%) of cases. VEP parameters were abnormal in 34%, BAEP in 28% and SSEP in 63% of patients. Patients with SMA showed significantly longer relative P100 VEP latency, wave V BAEP latency, N20 SSEP latency, and both N9-N13 and N9-N20 SSEP interlatencies in comparison with the control group. Male patients with SMA in comparison with female ones had significantly prolonged latencies of P100 VEP, V BAEP, N20, P22, N13, P16, N9 and P10 SSEP, as well as III-V and I-V BAEP

interlatencies. There were significant correlations between N9 SSEP latency and the CHOP-INTEND score ($R = -0,46$, $p = 0,046$), N13-N20 SSEP interlatency and the HFMSE score ($R = -0,36$, $p = 0,035$), CK activity and I-V BAEP interlatency ($R = 0,39$, $p = 0,019$), CK activity and N9 SSEP latency ($R = 0,39$, $p = 0,019$). The significant correlations were also noted between the age of onset and latency I and interlatency I-III BAEP ($R = -0,34$, $p = 0,047$; $R = 0,35$, $p = 0,037$, respectively).

Conclusions:

1. The majority (over 60%) of SMA patients presented with abnormal parameters of multimodal evoked potentials (mainly SSEP), which indicates subclinical dysfunction of afferent central nervous system pathways.
2. Significant correlations were found between selected BAEP and SSEP parameters and motor function scales scores and CK activity (a biochemical marker of neurogenic muscle atrophy).
3. The results indicate the association between dysfunction of afferent CNS pathways and alpha motor neuron degeneration in SMA, possibly caused by underlying dysregulation of the sensory-motor circuit.
4. Multimodal evoked potentials may be used in a complex assessment of CNS dysfunctions in SMA (especially with regard to non-motor symptoms), with potential application in the monitoring of disease progression and treatment effectiveness.