



**UNIWERSYTET MEDYCZNY  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

**Katedra i Zakład Fizjologii**

**Klara Maria Zalewska**

**OCENA ZMIAN PROCESÓW POZNAWCZYCH U OSÓB  
Z ZABURZENIAMI LĘKOWYMI**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Anna Janocha

Promotor pomocniczy: dr n. med. Wojciech Woźniak

Wrocław 2021

## STRESZCZENIE

Zaburzenia lękowe wywołują zmiany w organizacji funkcjonalnej mózgu odpowiedzialne za przetwarzanie informacji, czego efektem są dysfunkcje poznawcze, na które składają się upośledzenie prawidłowego odbioru i reakcji na bodziec. Ponadto w niektórych przypadkach, jak w lęku panicznym, zaburzenia poznawcze mogą być znacznie pogłębione. Przepuszczalnie wynika to z ich odmiennego patomechanizmu, i w lęku napadowym, są one związane z błędną transmisją ognisk nadpobudliwych w obrębie miejsca sinawego, ciał migdałowych oraz w hipokampie. Zmian tych nie obserwuje się w innych zaburzeniach lękowych.

Zastosowanie badania elektrycznej aktywności mózgu u osób z zaburzeniami lękowymi ma swoje uzasadnienie, choć nie są one wykonywane standardowo. Badania elektrofizjologiczne obrazują zmiany zachodzące w OUN w czasie ekspozycji na bodźce. Należą do nich między innymi badania słuchowych i wzorkowych potencjałów wywołanych, które umożliwiają ocenę transmisji pobudzenia na drodze słuchowej i wzrokowej. Najczęściej obserwuje się nieprawidłowości związane z opóźnieniem odpowiedzi, które są wyznacznikiem zaburzeń przewodzenia w drogach nerwowych.

Wzrokowe potencjały wywołane (VEP) umożliwiają ocenę transmisji pobudzenia od siatkówki do ośrodków korowych. Słuchowe potencjały wywołane (BAEP) z pnia mózgu umożliwiają ocenę drogi słuchowej od ucha wewnętrznego do pnia mózgu.

Wśród metod oceniających stan OUN ważną grupę stanowią te, które skierowane są na ocenę obwodowych reakcji motorycznych, będących efektem zmian ośrodkowych jako końcowego procesu przetwarzania informacji. Procesy poznawcze odpowiadają za prawidłowe postrzeganie i wstępną analizę bodźców, ale to reakcja motoryczna jest końcowym efektem całego procesu. Ocena sprawności sensomotorycznej, daje możliwość obserwacji realnych reakcji badanego w sytuacji presji czasu i zróżnicowanej trudności zadania, co pozwala dodatkowo ocenić procesy koncentracji uwagi. W badaniach psychomotorycznych głównym miernikiem jest czas reakcji, który upływa od chwili zadziałania bodźca do reakcji na niego.

Celem pracy była obiektywna ocena sprawności sensomotorycznej oraz jej porównanie z oceną funkcjonalnych zmian OUN, będących odbiciem deficytów

poznawczych, za pośrednictwem słuchowych i wzrokowych potencjałów wywołanych u osób z zaburzeniami lękowymi.

Grupę badaną (grupa I) stanowiło 77 osób z zaburzeniami lękowymi (61 kobiet i 16 mężczyzn). Średnia wieku w grupie wynosiła  $36,56 \pm 10,49$ . W obrębie grupy I wyodrębniono dwie podgrupy (IA i IB). Jako kryterium podziału zastosowano rozpoznanie kliniczne. Do podgrupy IA zakwalifikowano 25 osób z rozpoznaniem lęku panicznego (F41.0 i F40.0), a do podgrupy IB - 52 osoby z innymi zaburzeniami lękowymi, bez lęku panicznego.

Grupa kontrolna (grupa II) liczyła 50 zdrowych osób, w tym 32 kobiety i 18 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła  $36,2 \pm 12,19$ .

U osób z grupy badanej oraz kontrolnej wykonano badania BEAP, VEP oraz badanie sprawności sensomotorycznej z użyciem miernika sprawności sensomotorycznej.

W ocenie wyników badania VEP uwzględniono średnie latencje załamek N75, P100 i N135 dla szachownicy 54 i 13 minut. W BAEP – średnie latencje załamek V oraz IPL I-V (odległość międzyszczytowa załamek I-V). W próbie sprawności sensomotorycznej, oceniano reakcję prostą na eksponowany bodziec świetlny w tempie narzuconym: 60, 75, 93, 107, 125 bodźców/min. W analizie porównawczej uwzględniano: średnią liczbę odpowiedzi, średni procent reakcji prawidłowych, średnią liczbę błędów, średni czas reakcji oraz sprawność sensomotoryczną, która była wypadkową wszystkich powyższych zmiennych. Wyniki VEP i BEAP odniesiono do efektów badania sensomotorycznego.

W analizie badania VEP u osób z zaburzeniami lękowymi (grupa I) w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa II) nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic. Porównanie BAEP w tych samych grupach wykazało istotnie dłuższe latencje załamek V w grupie I, jednak bez wpływu na odległość międzyszczytową IPL I-V, co w większym stopniu można było odnieść do następstw zespołu zmęczenia występującego w zaburzeniach lękowych, które jest charakterystyczne głównie dla lęku przewlekłego. Związana z nim nadmierna czujność, czy zwiększone napięcie mięśniowe może powodować uczucie zmęczenia psychofizycznego.

W badaniu VEP różnice istotne statystycznie wykazano dopiero po podziale pacjentów na podgrupy osób z lękiem napadowym (IA) i z pozostałymi zaburzeniami lękowymi (IB). U osób z lękiem panicznym dla szachownicy 54 minuty obserwowano

istotnie dłuższe latencje tylko dla załamek zależnych od uwagi (P100 i N135), natomiast dla szachownicy 13 minut obserwowano wydłużenia latencji wszystkich badanych załamek (N75, P100 i N135) w porównaniu z podgrupą IB. Intensywne emocje, jak lęk paniczny skupiają uwagę na głównych szczegółach, a pogarszają zapamiętywanie elementów tła, dlatego więcej zmian wystąpiło dla szachownicy 13 minut, z której uzyskiwana jest odpowiedź z centralnych pól siatkówki. W sytuacji lękowej umysł postrzega i zapamiętuje wybiórczo tylko niektóre zdarzenia. Wzmaga czujność wobec zdarzeń będących źródłem tej emocji, ale jednocześnie ogranicza ją wobec innych zdarzeń dziejących się w otoczeniu.

W podgrupie IB obserwowano prawidłowe latencje załamek N75 zwłaszcza w postrzeganiu peryferyjnym (szachownica 54 minuty), co może świadczyć, że lęk przewlekły bardziej wzmaga czujność niż lęk napadowy, natomiast ten ostatni w większym stopniu monopolizuje uwagę. Zwiększona czujność obserwowana u osób z podgrupy IB może być wyrazem reakcji adaptacyjnej na sytuację lękową.

W badaniu BAEP nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między podgrupami IA i IB, ani w odniesieniu do latencji załamek V, ani w odległości międzyszczytowej IPL I-V, co wskazuje, że badanie VEP jest narzędziem dużo bardziej czułym w różnicowaniu stanów lękowych, niż badanie BAEP.

Każda z podgrup wykazała różnice istotne statystycznie względem grupy kontrolnej, jednak parametry różnicujące były odmienne. W podgrupie IA występowała wydłużona latencja wszystkich załamek w badaniu VEP dla obu szachownic. W podgrupie IB w porównaniu z grupą II, stwierdzono jedynie istotne wydłużenie latencji załamek N135 dla szachownicy 54 minuty.

W wynikach badania BAEP nie wykazano różnic istotnych statystycznie między podgrupą IA a grupą kontrolną, natomiast analogiczne porównanie między podgrupą IB a grupą II wykazało istotne wydłużenie latencji załamek V w podgrupie IB, co potwierdza wcześniejszy wniosek, że załamek V BAEP bardziej jest związany z uczuciem zmęczenia niż z chorobą podstawową, natomiast zmęczenie psychofizyczne jest charakterystyczne głównie dla lęku o charakterze przewlekłym.

W badaniu psychomotorycznym w analizie porównawczej grupy I i II wykazano, że średni czas reakcji na każdym poziomie tempa emisji bodźców świetlnych był istotnie dłuższy w grupie I. Od tempa 93/min. i wyższych - istotne różnice występują już w odniesieniu do wszystkich zmiennych. Osoby z grupy I popełniały istotnie więcej błędów. Z powyższych analiz wynika, że sprawność sensomotoryczna, która

podsumowuje wszystkie parametry tego badania była istotnie niższa w grupie I. Po podziale na podgrupy u osób z podgrupy IA obserwowano istotny wzrost reakcji błędnych i wydłużenie czasu reakcji na bodźce, w porównaniu z osobami z podgrupy IB. Najwięcej istotnych statystycznie różnic wykazano pomiędzy podgrupą IA a grupą II. Analiza porównawcza wykazała je w odniesieniu do wszystkich zmiennych badania psychomotorycznego na kolejnych poziomach emisji bodźca.

W lęku napadowym występuje błędna interpretacja własnych doznań somatycznych i psychicznych, a uwaga zostaje na nich skupiona. W tej sytuacji przekierowanie i koncentracja uwagi na innym zadaniu była bardzo utrudniona, a występujące dysfunkcyjne schematy poznawcze były odpowiedzialne za istotny wzrost reakcji błędnych i wydłużenie czasu reakcji na bodźce w porównaniu z podgrupą IB oraz z grupą kontrolną. Najmniej istotnych różnic stwierdzono między podgrupą IB a grupą II, jednak sprawność sensomotoryczna w podgrupie IB była istotnie niższa niż w grupie II. W tym porównaniu różnice innych zmiennych wystąpiły dopiero na najwyższych poziomach emisji bodźca, co również mogło wynikać z przewlekłego zmęczenia psychofizycznego u osób z podgrupy IB.

Z powyższych analiz wynika, że osoby z lękiem panicznym charakteryzowały się gorszą koncentracją uwagi na wykonywanym zadaniu i precyzją jego wykonania, a wydłużone czasy reakcji mogły być wynikiem gorszej percepcji i przetwarzania bodźców, a przez to gorszą reakcją wykonawczą, niż u osób z pozostałymi zaburzeniami lękowymi.

W końcowym etapie analizy przedstawiono korelacje między latencjami załamków w badaniach VEP i BAEP a parametrami badania sensomotorycznego. Załamki P100 i N135 są powiązane z procesami uwagi, więc wydłużenie ich latencji wskazuje na zaburzenia koncentracji uwagi na wykonywanym zadaniu. To tłumaczy dodatnie korelacje z liczbą reakcji błędnych oraz z czasem reakcji na bodziec a także ujemne korelacje z liczbą udzielonych odpowiedzi, w tym z procentem reakcji prawidłowych. Jak już wcześniej wspomniano osoby z zaburzeniami lękowymi skupiają uwagę na szczegółach zagrażających, dlatego więcej istotnych korelacji wykazano dla szachownicy 13 minut, z której uzyskiwana jest odpowiedź z centralnych pól siatkówki, niż dla szachownicy 54 minuty związanej z postrzeganiem peryferyjnym. Powyższe zależności mogą wynikać z faktu, iż przewodnictwo w drodze wzrokowej jest powiązane z odbiorem bodźca generowanego w badaniu psychomotorycznym.

W badaniu BAEP nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy latencją załamka V a wynikami badania psychomotorycznego, natomiast odnotowano korelacje między średnią wartością IPL I-V a średnim czasem reakcji na bodziec świetlny dla częstotliwości 93, 107, 125/min. Przedłużenie interlatencji I-V jest czułym wskaźnikiem przewodzenia bodźców z pnia mózgu do struktur korowych, więc związek z czasem reakcji jest zrozumiały. Otrzymane wyniki dowodzą, że upośledzenie transmisji bodźca obejmuje drogę wzrokową i słuchową, co wpływa na czas reakcji wykonawczej. Przeprowadzone analizy wykazały, istnienie związku między rodzajem zaburzenia lękowego a nasileniem dysfunkcyjnych schematów poznawczych.

Badanie za pomocą potencjałów wywołanych może stanowić istotne narzędzie do oceny procesu leczenia pacjentów z zaburzeniami lękowymi. Badanie psychomotoryczne, które jest szybszą metodą oceny funkcji poznawczych, może być wykorzystywane jako wstępne badanie przesiewowe.

## **SUMMARY**

Anxiety disorders cause changes in the functional organization of the brain responsible for information processing, which results in cognitive dysfunctions, which include impairment of proper reception and response to a stimulus. Moreover, in some cases, such as in panic anxiety, the cognitive impairment can be significantly exacerbated. Presumably, this is due to their different pathomechanism, and in panic disorder, they are associated with erroneous transmission of hyperactive foci within the locus coeruleus, amygdala and in the hippocampus. These changes are not seen in other anxiety disorders.

The use of electrical activity studies of the brain in people with anxiety disorders has its credibility, although they are not performed standardly. Electrophysiological studies show changes in the central nervous system (CNS) during exposure to stimuli. These include, but are not limited to, auditory and visual evoked potential studies, which enable the evaluation of the transmission of excitation by auditory and visual means. The most commonly observed are abnormalities related to delayed responses, which are an indicator of conduction disturbances in the nerve pathways.

Visual evoked potentials (VEP) enable evaluation of the transmission of excitation from the retina to the cortical centres. Brainstem auditory evoked

potentials (BAEP) from the brainstem enable the assessment of the auditory pathway from the inner ear to the brainstem.

Among the methods of assessing the state of the CNS, an important group are those aimed at assessing peripheral motor reactions notably being an effect of central changes as a final form of information processing. Cognitive processes are responsible for the correct perception and initial analysis of stimuli, but it is the motor response that is the end result of the entire process. The assessment of sensorimotor efficiency enables the observation of the real reactions of the subject in a situation with time pressure and varying difficulty of tasks, which additionally allows assessment of the process of attentional focus. In psychomotor tests, the main variable is the reaction time, which elapses from the moment of the stimulus to the reaction to it.

The aim of the study was an objective assessment of sensorimotor efficiency and its comparison with the assessment of functional changes within the CNS, reflecting cognitive deficits, utilizing auditory and visual evoked potentials in people with anxiety disorders.

The study group (group I) consisted of 77 people with anxiety disorders (61 women and 16 men). The mean age of the group was  $36.56 \pm 10.49$ . Within group I, two subgroups (IA and IB) were distinguished, and clinical diagnosis was used as the criterion of division. Twenty-five people diagnosed with panic anxiety (F41.0 and F40.0) were qualified to subgroup IA, and 52 people diagnosed with other anxiety disorders, without panic anxiety, were qualified to subgroup IB.

The control group (group II) consisted of 50 healthy people, including 32 women and 18 men. The mean age was  $36.2 \pm 12.19$ .

In the study and control groups, BAEP and VEP tests were performed, as well as a sensorimotor test with the use of a sensorimotor efficiency measurer.

The evaluation of VEP results included mean wave latencies of N75, P100 and N135 for checkerboard sizes of 54 and 13 minutes. In BAEP mean wave V latencies and I-V IPL (I-V interpeak latency) were assessed. In the sensorimotor efficiency test, the simple reaction to the exposed light stimulus was assessed at the imposed rate: 60, 75, 93, 107, 125 stimuli/min. The comparative analysis included: the average number of responses, the average percentage of correct responses, the average number of errors, the average response time and sensorimotor efficiency,

which was the result of all the above variables. The VEP and BAEP results were compared to the effects of the sensorimotor test.

In the analysis of the VEP study of people with anxiety disorders (group I) compared to the control group (group II), no statistically significant differences were found. Comparison of BAEP in the same groups showed significantly longer wave V latencies in group I, but without any effect on the interpeak distance of I-V IPL, which to a greater extent could be more closely related to the consequences of the distress syndrome occurring in anxiety disorders, which is mainly characteristic of chronic anxiety. The associated excessive vigilance or increased muscle tension may cause a feeling of psychophysical fatigue.

In the VEP study, statistically significant differences were shown only after the division of patients into subgroups of people with panic disorder (IA) and other anxiety disorders (IB). In subjects with panic disorder, for the 54-minute checkerboard size, significantly longer latencies were observed only for attention-dependent waves (P100 and N135), while for the 13-minute checkerboard size, lengthening of the latencies of all studied waves (N75, P100 and N135) was observed compared to the IB subgroup. Intense emotions, like in panic anxiety, tend to focus on the main details and are worse at remembering background elements, justifying why more changes occurred for the 13-minute checkerboard size, from which the response is obtained from the central fields of the retina. In an anxious situation, the mind selectively perceives and remembers only certain selected events. It increases vigilance towards events that are the source of this emotion, but at the same time limits it towards other events happening in the environment.

In the IB subgroup, normal latencies of N75 waves were observed, especially in peripheral perception (54-minute checkerboard size), which may indicate that chronic anxiety increases vigilance more than panic anxiety, while the latter dominates attention to a greater extent. The increased vigilance observed in people from the IB subgroup may be an expression of an adaptive response to an anxious situation.

In the BAEP study, no significant differences were found between the IA and IB subgroups, neither in wave V latency nor in the I-V IPL peak distance, which indicates that VEP is a tool much more sensitive in differentiating anxiety states than the BAEP study.



Each of the subgroups showed statistically significant differences compared to the control group, but the differentiating parameters were incongruent. In subgroup IA, there was an extended latency of all slopes in the VEP study for both check sizes. In subgroup IB compared to group II, only a significant increase in N135 wave latency was found for the 54-minute checkerboard size.

The BAEP study results showed no statistically significant differences between the IA subgroup and the control group, while the analogous comparison between the IB subgroup and group II showed a significant increase in wave V latency in the IB subgroup, which confirms the earlier conclusion that the BAEP wave V is more associated with fatigue than with the underlying disease, while psychophysical fatigue is mainly characteristic of chronic anxiety.

In the psychomotor study, the comparative analysis of groups I and II showed that the average reaction time at each level of light emission stimuli rate was significantly longer in group I. From a rate of 93/min. and higher, significant differences already existed across all variables. People from group I made significantly more mistakes. The above analysis results show that the sensorimotor efficiency, which summarizes all the parameters of this study, was significantly lower in group I. After the division into subgroups, people from subgroup IA showed a significant increase in erroneous reactions and prolonged reaction time to stimuli, compared to those from subgroup IB. The most statistically significant differences were found between subgroup IA and group II. The comparative analysis showed them in respect to all variables of psychomotor tests at successive levels of the stimulus emission.

In panic disorder, there is a misinterpretation of one's own somatic and mental experiences, and attention is focused on them. In this situation, the redirection and concentration of attention on another task was very difficult; the dysfunctional cognitive schemas were responsible for a significant increase in erroneous reactions and extension of the reaction time to stimuli compared to the IB subgroup and the control group. The least significant differences were found between subgroup IB and group II, however, the sensorimotor efficiency in subgroup IB was significantly lower than in group II. In this comparison, the differences of other variables occurred only at the highest levels of stimulus emission, which could also result from chronic psychophysical fatigue in people from the IB subgroup.

The above analyzes show that people with panic anxiety were characterized with worse concentration of attention on the task being performed and precision

performing it, and the extended reaction times could be the result of worse perception and processing of stimuli, and thus a worse executive reaction than in people with other anxiety disorders.

In the final stage of the analysis, the correlations between the wave latencies in the VEP and BAEP tests and the parameters of the sensorimotor test are presented. The P100 and N135 waves are related to the attention processes, so the increase in their latency indicates an impaired concentration of attention on the task being performed. This explains the positive correlations with the number of incorrect responses and the reaction time to the stimulus, as well as negative correlations with the number of responses, including the percentage of correct responses. As mentioned earlier, people with anxiety disorders focus on the details of threat, so more significant correlations were shown for the 13-minute checkerboard size, which provides a response from the central fields of the retina, than for the 54-minute checkerboard size related to peripheral perception. The above dependencies may result from the fact that conductivity in the visual pathway is related to the reception of the stimulus generated in the psychomotor test.

In the BAEP study, no significant correlations were found between the wave V latency and the results of the psychomotor test, while there were correlations between the mean I-V IPL value and the average time of response to the light stimulus at frequencies 93, 107, 125 /min. The prolongation of I-V IPL is a sensitive indicator of the transmission of stimuli from the brainstem to cortical structures, so the relationship with response time is understandable. The obtained results prove that impaired transmission of the stimulus hinders the visual and auditory pathways, which affects the executive reaction time. The conducted analysis showed that there is a relationship between the type of anxiety disorder and the severity of dysfunctional cognitive schemas.

Evoked potential testing can be an important tool to evaluate the treatment process of patients with anxiety disorders. Psychomotor testing, a faster method of assessing cognitive function, can be used as a preliminary screening test.