



Wydział Lekarski
Katedra Chorób Układu Nerwowego
Klinika Neurologii i Udarów Mózgu

Rozprawa doktorska

**Analiza biomarkerów plastyczności mózgu u pacjentów ze
stwardnieniem rozsianym w trakcie terapii
immunomodulującej**

Marta Milewska-Jędrzejczak

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński

Łódź 2022

8 Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym i nie w pełni ustalonej etiologii. Najczęściej rozpoznane stawia się u młodych dorosłych, w jej przebiegu obserwowane są zróżnicowane objawy. Najczęściej u chorych występuje niedowład piramidowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia i dysfunkcja zwieraczy. Ważnym elementem w obrazie SM są postępujące zaburzenia funkcji poznawczych, które obserwować można już w początkowych stadiach choroby. Pomimo dostępnych metod farmakoterapii niejednokrotnie u pacjentów z SM dochodzi do progresji deficytów neurologicznych i narastania zaburzeń funkcji poznawczych. Z tego powodu poszukuje się innych, w tym nefarmakologicznych, metod zapobiegania progresji objawów choroby. Jedną z obiecujących form podtrzymywania sprawności ruchowej i funkcji poznawczych w pacjentów z SM jest indukcja plastyczności mózgu poprzez rehabilitację. Plastyczność mózgu jest definiowana jako zdolność mózgu do adaptacji w zakresie struktury i funkcjonowania w odpowiedzi na zmiany środowiskowe i zachodzące wewnątrz organizmu, w tym w następstwie procesów chorobowych. Mózg zachowuje zdolność do zmian plastycznych przez całe życie, odpowiadając za proces adaptacji, samonaprawy, zdolność uczenia się i zapamiętywania. Neuroplastyczność obejmuje szerokie spektrum zmian na różnych poziomach organizacji układu nerwowego, a jej zaburzenia są obserwowane w wielu chorobach neuropsychiatrycznych. Proces ten można monitorować dzięki pomiarom stężenia specyficznych biomarkerów. Stymulacja neuroplastyczności jest obiecującą formą terapii deficytów ruchowo-poznawczych. Obecnie trwają intensywne badania naukowe nad skutecznymi formami jej indukcji. W celu stymulacji procesów plastyczności neuronalnej zaproponowano nowatorską formę rehabilitacji określaną jako telerehabilitacja. Jest to rozwijająca się dynamicznie na przestrzeni ostatnich lat technika z wykorzystaniem wizualizacji 3D. Wykorzystuje się w niej wirtualną rzeczywistość, rozszerzoną rzeczywistość i mieszaną rzeczywistość. Dzięki zastosowaniu specjalnych programów komputerowych połączonych do urządzeń peryferyjnych, takich jak gogle, kamery, bieżnie lub manipulatory pacjent może zanurzyć się w rzeczywistości stworzonej komputerowo, z którą może wchodzić w interakcje. Ponadto możliwość telerehabilitacji pozwala na kontynuowanie procesu rehabilitacji w domu pacjenta.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu rehabilitacji na poziom osoczowych markerów plastyczności mózgu: BDNF, β NGF, PDGF, GDNF i fraktalkiny i ich produkcję przez komórki krwi u pacjentów z SM. W pracy oceniono dwie odmienne metody rehabilitacji- konwencjonalną z zastosowaniem treningu aerobowego na ergometrze, oraz nowatorską, z wykorzystaniem lustrzanej rozszerzonej rzeczywistości przy użyciu programu komputerowego TeleNeuroforma. Do badania włączono łącznie 55 pacjentów z SM w trakcie terapii immunomodulacyjnej. Pacjentów oceniono w dwóch punktach czasowych- w chwili włączenia do badania i po 4 tygodniach. Analizie poddano wyżej wymienione osoczowe markery plastyczności ocenione przy użyciu metody immunoenzymatycznej ELISA, oceniono stan neurologiczny z wykorzystaniem skali EDSS, dodatkowo oceniono funkcje poznawcze przy użyciu testów: MMSE i BDI.

W pierwszej części projektu, włączono 11 pacjentów do grupy badanej, którzy odbyli trening aerobowy z wykorzystaniem ergometru przez okres 4 tygodni. 11 pacjentów zakwalifikowanych do grupy kontrolnej nie odbyło treningu.

W drugiej części projektu, włączono 15 pacjentów, którzy przez okres 4 tygodni wykonywali trening kończyn górnych z wykorzystaniem programu TeleNeuroforma. Grupa kontrolna składająca się z 15 pacjentów nie korzystała z rehabilitacji.

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono, że zastosowanie zarówno treningu aerobowego, jak i treningu z programem TeleNeuroforma u pacjentów z SM wiązało się z istotną statystycznie poprawą sprawności neurologicznej ocenioną w skali EDSS i poprawą funkcji poznawczych. W grupie stosującej trening aerobowy po stymulacji PHA/PMA, istotnie statystycznie wzrósł poziom BDNF. W grupie stosującej trening z programem TeleNeuroforma nie doszło do istotnych zmian w poziomach osoczowych markerów plastyczności, natomiast stwierdzono istotną statystycznie poprawę sprawności kończyn górnych. Dodatkowo wykazano, że poziom osoczowej fraktalkiny ma tendencję do obniżania się wraz z czasem trwania choroby bez względu na zastosowaną interwencję rehabilitacyjną, bądź jej brak. Ponadto stwierdzono istotną statystycznie zależność o charakterze silnej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem fraktalkiny a wynikiem w teście MMSE w grupie stosującej trening aerobowy oraz analogiczną korelację dla BDNF w grupie stosującej rehabilitację z programem TeleNeuroforma. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy treningiem

aerobowym i treningiem z programem TeleNeuroforma a ich wpływem na poziom osoczowych biomarkerów plastyczności.

Prezentowane badanie zawiera zachęcające wyniki, zwłaszcza w odniesieniu do nowatorskiego treningu z zastosowaniem lustrzanej rozszerzonej rzeczywistości w kwestii klinicznych biomarkerów plastyczności. Jest ono także pionierskim badaniem oceniającym wpływ treningu lustrzanej rozszerzonej rzeczywistości w aspekcie osoczowych markerów plastyczności mózgu u pacjentów z SM. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy mogą stanowić potencjalny nowy trend w terapii dodanej SM prowadzącej do indukcji plastyczności mózgu.

9 Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of autoimmune origin and despite significant progress still not fully elucidated etiology. In MS high variability of symptoms is observed and diagnosis is most often established in young adults. The patients typically present with pyramidal syndrome, visual disturbances, sensory disturbances and dysfunction of the sphincters. Progressive impairment of cognitive functions, observed already during early stages of the disease is an important element of clinical picture of MS. Despite constant improvement of pharmacotherapy, patients with MS still may suffer from progression of neurological deficits and decline of cognitive functions. For this reason, other, including non-pharmacological, methods of preventing the progression of the disease symptoms are being sought after. One of the promising forms of maintaining motor ability and cognitive functions in MS patients is induction changes of neuron pathways of the brain through rehabilitation. This phenomenon is known as brain plasticity or neural plasticity or neuroplasticity. The plasticity of the brain is defined as the ability of brain to adapt in structure and function in response to changes in the environment and inside the body, including changes caused by disease process. Even adult brain retains the ability to make plastic changes throughout life, being responsible for the process of adaptation, self-repair, learning and memory. Neuroplasticity covers a wide spectrum of changes at various levels of the nervous system organization, and its disturbances are observed in many neuropsychiatric diseases. This process can be monitored by measuring the concentration of specific biomarkers. The stimulation of neuroplasticity is a promising form of therapy for motor and cognitive deficits. Currently intensive research is being carried out on effective forms of its induction. In order to stimulate the processes of neuronal plasticity, an innovative form of rehabilitation, referred to as telerehabilitation, has been proposed. It is a technique that has been dynamically developing in recent years with the use of 3D visualization. It uses virtual reality, augmented reality and mixed reality. By using specific computer software connected to peripheral devices, such as goggles, cameras, treadmills or manipulators, the patient can immerse themselves in a computer-created reality with which they can interact. In addition, the possibility of telerehabilitation allows the rehabilitation process to be continued at the patient's home.

The aim of this study was to determine the effect of rehabilitation of MS patients on the levels of known plasma markers of brain plasticity. Markers of interest were:

BDNF, (beta)NGF, PDGF, GDNF and fractalkine. Two different methods of rehabilitation were assessed in the study. First method of physiotherapy was conventional, with the use of aerobic training on an ergometer. Second was highly innovative, with the use of mirror augmented reality, using the TeleNeuroforma computer software. A total of 55 MS patients undergoing immunomodulation therapy were enrolled in the study. The patients were assessed at two time points – at the study entry and after 4 weeks. The above-mentioned plasma markers of brain plasticity assessed using the immunoenzymatic ELISA method were analyzed, the neurological status was assessed using the EDSS scale, additionally the cognitive functions were assessed using the MMSE and BDI tests. In the first part of the study, 11 patients were included in the test group that underwent aerobic training with the use of an ergometer for 4 weeks. 11 patients qualified for the control group did not undergo training. In the second part of the study, 15 enrolled patients performed an upper limb training using the TeleNeuroforma software for 4 weeks. The control group consisting of 15 patients did not undergo rehabilitation.

Based on statistical analysis, it was found that the use of both aerobic training and training with TeleNeuroforma software in patients with MS was associated with statistically significant improvement in neurological performance assessed in the EDSS scale and with an improvement of cognitive functions. In the group undergoing the aerobic training, after the PHA/PMA stimulation, the level of BDNF increased statistically significantly. In the group using the TeleNeuroforma software, there were no significant changes in the levels of the plasma markers of brain plasticity, but the statistically significant improvement in the efficiency of the upper limbs was observed. In addition, it has been shown that the level of plasma fractalkine tends to decrease with the duration of the disease, regardless of the rehabilitation intervention used or its lack. Moreover, a statistically significant correlation was found in the form of a strong negative correlation between the concentration of fractalkine and the results in the MMSE test in the group undergoing aerobic training, and a similar correlation for BDNF in the group undergoing rehabilitation with the use of TeleNeuroforma software. However, no significant differences were found between the aerobic training and the training with the TeleNeuroforma software regarding their influence on the levels of the plasticity biomarkers.

The presented study shows encouraging results, especially regarding an influence of the innovative augmented reality training on clinical biomarkers of plasticity. It is also a pioneering study evaluating the effect of mirror augmented reality training on the plasma markers of brain plasticity in MS patients. The results presented in this study may determine a potential new trend in add-on MS therapy leading to the induction of brain plasticity.