



**GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY**

Anna Marcinkowska

*Zastosowanie traktografii i oceny neuropsychologicznej
u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym*

Rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem:

Promotor prof. dr hab. Edyty Szurowskiej

Promotor pomocniczej dr Agaty Zdun-Ryżewskiej

Gdańsk, 2021



**MEDICAL
UNIVERSITY
OF GDAŃSK**

Anna Marcinkowska

*Application of tractography and neuropsychological assessment in
adult patients with tuberous sclerosis*

PhD thesis under the supervision of:

Edyta Szurowska, PhD, MD

Agata Zdun-Ryżewska, PhD

Gdańsk, 2021

Streszczenie

Cel: Celem niniejszej pracy była ocena funkcjonowania poznawczego (funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych) osób dorosłych ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) w normie intelektualnej, bez i z padaczką w wywiadzie oraz korelacja charakterystyki funkcjonowania poznawczego z obrazem połączeń strukturalnych istoty białej, przedstawionym na podstawie traktografii rezonansu magnetycznego.

Metoda: Badanie obejmowało trzy grupy badane (1) ze stwardnieniem guzowatym i padaczką (EpiTSC; n=18; średni wiek=32,39±8,34; liczba lat edukacji=13,94±1,80), (2) ze stwardnieniem guzowatym bez napadów padaczkowych w wywiadzie (NEpiTSC; n=19; średni wiek=34,26±12,79; liczba lat edukacji=14,84±1,74) oraz (3) zdrowej grupy porównawczej (n=37; średni wiek=33,81±11,48; liczba lat edukacji=14,70±2,79). We wszystkich grupach przeprowadzono ocenę neuropsychologiczną za pomocą następujących metod: Kalifornijski Test Uczenia się Językowego, Próby Fluencji Słownej (semantycznej i fonemicznej), Test Figury Złożonej Rey'a, Test Łączenia Punktów (części A i B), Lista Kontrolna TAND (zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym), Szpitalną Skalę Lęku i Depresji. Badanie neuroobrazowe rezonansu magnetycznego wykonano aparatem Philips Achieva 3T (Best, Holandia), które obejmowało ocenę struktur mózgowia, zmian związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz ocenę połączeń istoty białej przy wykorzystaniu obrazowania tensora dyfuzji. Analizy obejmowały wyznaczenie parametrów obrazowania tensora dyfuzji dla 20 włókien pozornie niezmięnionej istoty białej oraz wyznaczenie objętości mózgowia, a także zmian patologicznych związanych z TSC. **Wyniki:** W grupie NEpiTSC, w porównaniu do grupy osób zdrowych, dominują deficyty funkcji wykonawczych oraz pamięci werbalnej. U chorych z grupy EpiTSC deficyty neuropsychologiczne wskazują na głębsze zaburzenia uwagi oraz uczenia się materiału werbalnego. W obu grupach ze stwardnieniem guzowatym w obrębie pozornie niezmięnionej istoty białej obecne są zmiany mikrostrukturalne. Wskaźniki świadczące o nieprawidłowościach mieliny i aksonów były wyższe w grupie chorych z padaczką we włóknach łączących oddalone od siebie poszczególne płaty mózgu. Zaobserwowano brak istotnych korelacji między wskaźnikami objętości guzów a wynikami prób neuropsychologicznych. W grupie EpiTSC najbardziej czułym na zmiany mikrostrukturalne testem neuropsychologicznym okazał się być Kalifornijski Test Uczenia się Językowego. Zaobserwowano silny związek między parametrem dyfuzyjności

promieniowej a wykonaniem testów pamięci werbalnej. Wskaźnik średniej dyfuzyjności korelował dodatnio z testem funkcji wzrokowo-przestrzennych. W grupie chorych ze współwystępującą padaczką ze wszystkich miar neuropsychologicznych jedynie miary uwagi oraz pamięci operacyjnej korelowały ze wskaźnikami objętości guzów.

Wnioski: Jest to pierwsze badanie porównujące obie grupy chorych między sobą uwzględniające występowanie napadów padaczkowych. U chorych ze stwardnieniem guzowatym i padaczką deficyty neuropsychologiczne mają bardziej globalny obraz. **Istniejące zaburzenia w funkcjonowaniu poznawczym chorych bez padaczki mają charakter deficytów głównie w systemie wykonawczym.** Zmiany mikrostrukturalne w obu grupach chorych świadczą o uszkodzeniu zarówno w obrębie mieliny jak i aksonów. W grupie EpiTSC mają one większe nasilenie. Struktura mieliny związana jest z funkcjami uwagi oraz pamięci, kierunkowość włókien istoty białej ze zdolnością przetwarzania informacji oraz próbami uwagi. U chorych bez padaczki wskaźnik uszkodzenia aksonów jest bardziej czuły na występowanie zaburzeń uczenia się niż w grupie chorych ze współwystępującą epilepsją. Istnieje konieczność analizowania zarówno deficytów poznawczych, jak i zaburzeń neuroanatomicznych występujących u wysokofunkcjonujących chorych z TSC, odrębnie dla osób z padaczką i bez. U chorych ze stwardnieniem guzowatym można zidentyfikować zarówno ogniskowe, jak też rozległe nieprawidłowości anatomiczne i histologiczne w zakresie struktur mózgowia. W konsekwencji istniejące regionalne zaburzenia morfometryczne mózgu współwystępujące ze zmianami migracyjnymi są związane z powstawaniem zaburzeń neuropsychologicznych.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, funkcjonowanie poznawcze, obrazowanie tensora dyfuzji, połączenia strukturalne istoty białej

Abstract

Aim: The aim of this study was to assess the cognitive functioning (executive functions, attention, memory and visual-spatial functions) of adults with tuberous sclerosis complex (TSC) with normal intellectual abilities, without and with a history of epilepsy, and to correlate the characteristics of cognitive functioning with the image of white matter structural connections, presented on the basis of magnetic resonance imaging.

Method: The study included three studied groups (1) with tuberous sclerosis and epilepsy (EpiTSC; $n=18$; mean age= 32.39 ± 8.34 ; years of education= 13.94 ± 1.80), (2) with tuberous sclerosis without epilepsy (NEpiTSC; $n=19$; mean age= 34.26 ± 12.79 ; years of education= 14.84 ± 1.74) and (3) healthy controls ($n=37$; mean age= 33.81 ± 11.48 ; years of education= 14.70 ± 2.79). Neuropsychological assessments were performed in all groups using the following methods: California Verbal Learning Test, Verbal Fluency Test (semantic and phonemic), Rey's Complex Figure Test, Trial Making Test (Parts A and B), TAND Checklist (Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders), the Hospital Scale of Anxiety and Depression. Magnetic resonance neuroimaging was performed with the Philips Achieva 3T scanner (Best, Netherlands), which included the assessment of brain structures, changes related to tuberous sclerosis, and the assessment of white matter connections using diffusion tensor imaging. The analyzes included the determination of diffusion tensor imaging parameters for 20 normal appearing white matter fibers and the determination of the brain volume as well as TSC-related pathological changes.

Results: In the NEpiTSC group, compared to the group of healthy people, dominated deficits in executive functions and verbal memory. In patients from the EpiTSC group, neuropsychological deficits indicate a deeper disturbance in attention and verbal learning. In both groups with tuberous sclerosis, microstructural changes are present within the normal appearing white matter. The indicators of myelin and axon abnormalities were higher in the group of epileptic patients in the fibers connecting distinct lobes of the brain. There was no significant correlation between tumor volume measures and the results of neuropsychological tests. In the EpiTSC group, the Californian Language Learning Test turned out to be the neuropsychological test that was most sensitive to microstructural changes. A strong relationship was observed between the parameter of radial diffusivity and the performance of verbal memory tests. The average diffusivity parameter correlated positively with the visual-spatial function test. In the group of patients with comorbid

epilepsy, among all neuropsychological measures, only the measures of attention and working memory correlated with the tumor volume measures

Conclusions: This is the first study comparing both TSC groups with each other, taking into account the occurrence of seizures. In patients with tuberous sclerosis complex and epilepsy, neuropsychological deficits have more global characteristic. **The existing cognitive disturbances in patients without epilepsy are present mainly in the executive system.** Microstructural changes in both groups of patients indicate damage of both myelin and axons. They are more severe in the EpiTSC group. The structure of myelin is related to the functions of attention and memory, the directionality of white matter fibers with information processing and attention attempts. In patients without epilepsy, the axonal damage index is more sensitive to the occurrence of learning difficulties than in the group of patients with coexisting epilepsy. There is a need to analyze both cognitive deficits and neuroanatomical disorders occurring in highly functional TSC patients, separately for people with and without epilepsy. In patients with tuberous sclerosis complex, both focal and extensive anatomical and histological abnormalities of the brain structures can be identified. As a consequence, the existing regional morphometric brain disorders coexisting with migration changes are associated with the development of neuropsychological disorders.

Key words: tuberous sclerosis complex, cognitive functioning, diffusion tensor imaging, white matter structural connections