

mgr Magdalena Bury-Kamińska

## **Zaburzenia poznawcze pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego poddawanych chemioterapii a poziom wybranych parametrów biochemicznych oraz czynników psychospołecznych**

### **Streszczenie**

Celem badań było wyjaśnienie przyczyn dużego zróżnicowania negatywnych skutków choroby nowotworowej i leczenia onkologicznego w postaci zmian poznawczych. Sformułowano przypuszczenie, iż stan poznawczy chorych na nowotwór jest efektem choroby i sposobu leczenia, które wpływają na poziom czynników biologicznych, czyli cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz neurotrofiny BDNF, a poziom wskazanych parametrów badań laboratoryjnych w interakcji z poziomem zmiennych psychospołecznych (depresji, lęku, zmęczenia, jakości życia) ma wpływ na funkcjonowanie poznawcze chorych na szpiczaka mnogiego (MM). Podjęta została próba sprawdzenia hipotezy o istotnym znaczeniu czynników biologicznych takich jak cytokiny TNF- $\alpha$  i IL-6, IL-10 oraz neurotrofina BDNF, których poziom może oddziaływać na występowanie lub nie zmian poznawczych u pacjentów.

Badania zostały przeprowadzone na terenie Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku. Oprócz badań neuropsychologicznych analizie podlegał również poziom wybranych cytokin TNF- $\alpha$  (czynnik nekrozy nowotworów), IL-6 (interleukina 6), IL-10 (interleukina 10) oraz neurotrofiny BDNF (neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego). Pacjenci z grupy klinicznej ( $N = 30$ ) każdorazowo w ciągu jednego dnia przechodzili przez procedurę badawczą polegającą na pobraniu surowicy krwi w laboratorium przyszpitalnym. Poziom wybranych czynników biologicznych określono na podstawie testu ELISA. Zdecydowano się na dwukrotny pomiar zmiennych poznawczych, biologicznych i psychospołecznych: przed rozpoczęciem leczenia chemioterapeutycznego ( $T_0$ ) i po 4 miesiącach od startu terapii przeciwnowotworowej ( $T_1$ ). Do grupy klinicznej na zasadzie doboru parami (taka sama płeć, wykształcenie i zbliżony wiek) została zrekrutowana grupa kontrolna ( $N = 30$ ) składająca się z pacjentów ortopedycznych.

W badaniu wykorzystano narzędzia testowe i próby eksperymentalno-kliniczne stosowane w diagnozie neuropsychologicznej: *Montrealską skalę oceny funkcji poznawczych*; *Baterię diagnozy funkcji poznawczych* PU1 użytą w sposób eksperymentalny (podtesty: *Test*

*odroczonego nazywania, Test podzielności uwagi, Test mapa parku, Fluencja słowna I i II); próby eksperymentalno-kliniczne bazujące na Skali pamięci M. Choynowskiego (podtesty: Pamięć słuchowa, Cyfry wprost, Cyfry wspak, Pamięć trwała); Test interferencji kolorów i słów Stroopa, zastosowany w sposób eksperymentalny; Test uwagi i spostrzegawczości; Kwestionariusz do pomiaru depresji; Inwentarz stanu i cechy lęku STAI – lęk jako stan (X-1); Krótki inwentarz zmęczenia oraz Rotterdamską skalę objawów.*

Na podstawie badań własnych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim można wnioskować, że obraz funkcjonowania poznawczego i afektywnego tej grupy pacjentów był bardzo zróżnicowany:

Różnice między chorymi na nowotwór a grupą kontrolną obserwowalne były w zakresie bezpośredniej pamięci słuchowej, pamięci operacyjnej oraz podzielności uwagi. Jeśli chodzi o ogólne funkcjonowanie poznawcze, pamięć wzrokową krótkotrwałą, pamięć długotrwałą werbalną, uwagę i spostrzeganie, fluencję werbalną, planowanie i kontrolę wykonawczą obie badane grupy funkcjonowały podobnie. Zaburzenia procesów poznawczych na etapie około diagnostycznym zauważono niemalże w zakresie wszystkich mierzonych funkcji, oprócz pamięci długotrwałej. Deficyty kognitywne doświadczało 87% badanych w trakcie pierwszego pomiaru. Po 4 cyklach chemioterapii aż 90% pacjentów prezentowało deficyty poznawcze w obrębie takich domen kognitywnych jak: ogólne funkcjonowanie poznawcze, pamięć operacyjna, krótkotrwała pamięć wzrokowa, uwaga wzrokowa, podzielność uwagi, fluencja werbalna, planowanie oraz kontrola wykonawcza.

Interakcja stanu zdrowia i wieku ujawniła istotne różnice między badanymi osobami. Młodsze osoby ze szpiczakiem mnogim miały gorszą sprawność bezpośredniej pamięci słuchowej w porównaniu do osób w tym samym wieku bez diagnozy nowotworu. Podobnie w przypadku pamięci długotrwałej werbalnej – pacjenci z MM w okresie średniej dorosłości przejawiali gorszą efektywność długotrwałej pamięci werbalnej w porównaniu do osób bez choroby nowotworowej. Również w zakresie fluencji werbalnej głoskowej i semantycznej poziom niektórych wskaźników był niższy u młodszych chorych w porównaniu do osób starszych ze szpiczakiem. Lepsze wykonanie zadań przez osoby młodsze z nowotworem zauważalne było wyłącznie w sprawności krótkotrwałej pamięci wzrokowej.

U pacjentów stwierdza się lepsze ogólne funkcjonowanie poznawcze, sprawniejszą bezpośrednią pamięć słuchową w zakresie odtwarzania materiału słownego, efektywniejszą

pamięć długotrwałą werbalną oraz lepszą podzielność uwagi w trakcie przyjmowania chemioterapii niż przed leczeniem.

Zróznicowany poziom czynników biologicznych warunkował zmienne funkcjonowanie kognitywne w wybranych domenach. Osoby, u których odnotowano wzrost IL-6 wykazywały gorszą sprawność uwagi i spostrzegania w porównaniu z osobami ze spadkiem IL-6. Pacjenci, u których zauważono spadek IL-6 cechowali się większą efektywnością fluencji głoskowej w odniesieniu do osób ze wzrostem IL-6. Badani doświadczający spadku IL-6 po 4 cyklach chemioterapii funkcjonowali efektywniej w zakresie krótkotrwałej pamięci słuchowej, długotrwałej pamięci werbalnej, podzielności uwagi, planowania oraz fluencji głoskowej w porównaniu do etapu około diagnostycznego. Z kolei chorzy ze wzrostem stężenia IL-10 w osoczu krwi mieli lepszą podzielność uwagi w odniesieniu do grupy ze spadkiem IL-10, a pacjenci ze spadkiem IL-10 gorszą kontrolę wykonawczą porównując ich do chorych ze wzrostem IL-10. Dodatkowo, zauważono również, że w grupie chorych ze wzrostem IL-10 w trakcie przyjmowania cytostatyków odnotowano poprawę w zakresie podzielności uwagi oraz bezpośredniej pamięci słuchowej w porównaniu do pomiaru przed rozpoczęciem chemioterapii.

Cytokina TNF- $\alpha$  i neurotrofina BDNF umożliwiały predykcję pamięci wzrokowej krótkotrwałej. Kolejne zmienne biologiczne IL-6 i IL-10 pozwalały przewidzieć funkcjonowanie pamięci długotrwałej werbalnej. Podobnie IL-6 oraz IL-10 pozwalały na przewidywanie fluencji słownej głoskowej, jak i IL-6 i BDNF. Z kolei ocena sprawności płynności werbalnej kategorialnej była możliwa na podstawie IL-6 i BDNF a także IL-10 oraz BDNF.

Badania własne nie ujawniły mediacyjnego wpływu zmiennych psychospołecznych (depresja, lęk, zmęczenie, jakość życia) na poznawcze funkcjonowanie pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Wyniki analiz pozwoliły na zrozumienie procesów pojawiania się i zmienności objawów zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytowego – nowotwór hematologiczny.

Magdalena Bury-Kamin'ska