

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL VIII – NEUROȘTIINȚE

VASTAG ZSOLT



TEZA DE DOCTORAT

APECTAREA NEUROCOGNITIVĂ ȘI MOTORIE LA
PACIENȚII CU PNEUMOPATIE INTERȘTIALĂ DIFUZĂ
FIBROZANTĂ

– R E Z U M A T –

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. ROȘCA CECILIA ELENA

Timișoara
2026

INTRODUCERE

Cercetările privind impactul patologiei pulmonare cronice asupra statusului neurologic au evidențiat tulburări neurocognitive la pacienții cu anumite boli respiratorii. Afectarea cognitivă în BPOC este frecventă, fiind raportată atât la cei cu hipoxie cronică, cât și la pacienții non-hipoxici. În alte patologii pulmonare cronice, deficitul cognitiv a fost mai puțin studiat, în special în pneumopatiile interstițiale difuze (PID).

PID cuprind un grup larg de patologii, cu cauze multiple: inhalarea de particule organice, medicamente, radiații, boli ale țesutului conjunctiv, malignități etc. În absența unui factor declanșator, formele sunt considerate idiopatice. Indiferent de cauză, aceste afecțiuni pot evolua spre fibroză pulmonară. Printre PID cu potențial fibrozant se numără: fibroza pulmonară idiopatică (IPF), sarcoidoza, pneumonita interstițială nespecifică, pneumonita de hipersensibilitate, PID indusă medicamentos, precum și afectările asociate bolilor de collagen și vasculitelor.

Dintre toate, IPF se asociază cu cel mai mare impact asupra calității vieții și supraviețuirii, cu un prognostic mai sumbru decât unele forme de cancer și o supraviețuire medie de 2,5–3,5 ani după diagnostic. De multe ori este dificil de identificat patternul care a dus la progresia fibrozei, unele PID rămânând neclasificabile.

Evaluarea severității și prognosticului în PID fibrozante (PIDF) urmărește cuantificarea severității la diagnostic și obiectivarea progresiei, prin spirometrie, DLCO, HRCT toracic și testul de mers de 6 minute (6MWT).

Simptomatologic, acești pacienți acuză dispnee, tuse cronică, fatigabilitate marcată, iar depresia contribuie la alterarea calității vieții. Evoluția cronică, îmbătrânirea, fumatul și hipoxia sunt elemente care pot conduce la deficit cognitiv sau alte tulburări neurologice.

Tulburările cognitive pot apărea la orice nivel: vizuospațial, memorie, atenție, execuție, limbaj, învățare, abstractizare, orientare. Ele pot apărea atât odată cu înaintarea în vârstă, cât și în multe boli, fie ele neurologice sau non-neurologice.

Evaluarea se face prin examinare neuropsihologică, cu teste cognitive generale și specifice. Testele complexe (ex. MoCA) cresc specificitatea și sensibilitatea.

În BPOC, afectarea cognitivă a fost relativ investigată, în timp ce în PID există puține studii. Dintre domeniile afectate la acești pacienți sunt: memoria, învățarea, funcția vizuală, concentrarea, viteza de răspuns. Pe de altă parte, studiile privind afectările motorii și tulburările de echilibru sunt limitate.

Tulburările neurologice au fost puțin studiate, deși impactul lor poate agrava prognosticul și calitatea vieții, interferând cu self-managementul și aderența la tratament.

Alegerea temei a fost determinată de necesitatea de a înțelege impactul tulburărilor cognitive și motorii asupra pacienților cu PIDF, o categorie de boli pulmonare cronice cu prognostic sever. În contextul creșterii prevalenței bolilor pulmonare cronice și a îmbătrânirii

populației, cercetarea interrelației dintre afectarea pulmonară și disfuncțiile neurologice este deosebit de relevantă.

Tema se aliniază preocupărilor internaționale privind comorbiditățile neurologice ale PIDF, completând cercetările naționale și zonale care abordează insuficient PID-urile și impactul lor neurocognitiv. Clinica de Pneumologie a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie “Dr. Victor Babeș” Timișoara este un centru de referință la nivel național privind diagnosticarea și tratarea pacienților cu PIDF, care deservește întreaga regiune de vest a României.

Lucrarea este alcătuită din partea generală (4 capitole: noțiuni generale PIDF, bazele interacțiunii plămân–creier, manifestări neurologice, metode de evaluare) și partea specială (analiza literaturii de specialitate și două studii pe cohorte de pacienți evaluați în perioada 2022–2024).

Studiul 1 revizuieste literatura privind afectările neurologice în PIDF. Studiul 2 analizează prezența tulburărilor neurocognitive printr-o evaluare multidimensională a relațiilor dintre funcția pulmonară, performanța cognitivă și parametrii clinici. Studiul 3 analizează frecvența simptomelor neurologice, a disfuncției cognitive și motorii la pacienții cu PIDF, comparativ cu subiecți sănătoși.

Abordarea prezentei teme interdisciplinare a fost realizată prin tehnici eficiente de evaluare a funcției pulmonare (spirometrie, DLCO), imagistică prin HRCT toracic, cât și printr-o evaluare neurologică amplă, începând de la examenul clinic obiectiv neurologic, până la teste neurocognitive sau motorii precum: MoCa, Mini-Mental State Examination (MMSE), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Timed Up and Go Test (TUG), Berg Balance Scale (BBS), Single Leg Stance Test (SLS) și Grooved Pegboard Test (GPT).

Actualitatea temei și metodologia aplicată au permis integrarea rezultatelor în fluxul internațional de date. Cercetarea are componentă practică, contribuind la estimarea riscului neurologic și la dezvoltarea unor protocoale terapeutice personalizate.

PARTEA GENERALA

Epidemiologia PID este prezentată ca fiind variabilă, cu prevalențe raportate între 6,3 și 71 la 100.000 de persoane la nivel global, în funcție de țară și de tipul de boală. Această variabilitate reflectă dificultățile metodologice ale studiilor, criteriile de diagnostic diferite și schimbările de clasificare de-a lungul timpului. Mortalitatea variază semnificativ în funcție de fenotipul fibrozant progresiv, vârstă, sex și comorbidități, ajungând până la 78% la cinci ani în cazul fibrozei pulmonare idiopatice (IPF).

Etiologia PID este complexă și include factori genetici, fumatul, expunerea la particule organice inhalate, bolile de țesut conjunctiv, vasculitele, iradierea, medicamentele și neoplaziile. În absența unui factor declanșator identificabil, formele sunt clasificate ca

idiopatice. Un aspect esențial subliniat este faptul că aproximativ 18–32% dintre pacienții cu PID non-IPF dezvoltă un fenotip progresiv fibrozant.

Clasificarea actuală a PID, a evoluat semnificativ de la abordarea exclusiv morfologică la una integrativă, care combină datele clinice, radiologice (HRCT) și histopatologice în cadrul discuțiilor multidisciplinare. Ultima actualizare din 2025 extinde clasificarea dincolo de formele idiopatice, integrând într-un sistem unic atât cauzele primare, cât și pe cele secundare. Pattern-urile morfologice sunt clasificate în interstițiale (UIP, NSIP, BIP, DAD, PPFE, LIP) și de umplere alveolară (pneumonie în organizare, RB-ILD, AMP), fiecare având semnificații prognostice și terapeutice distincte.

Patogeneza fibrozei pulmonare este descrisă ca un proces complex și dinamic, în care agresiunile repetate asupra epitelului alveolar duc la activare epitelială anormală, recrutarea și proliferarea miofibroblastelor și depunerea excesivă de matrice extracelulară. Factorii de risc includ predispoziția genetică (în special mutațiile legate de menținerea telomerilor), autoimunitatea, infecțiile virale și expunerea la fumul de țigară.

Evaluarea funcțională respiratorie, esențială în diagnostic și monitorizare, se bazează pe capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO), care reflectă cel mai bine severitatea morfologică și prezice mortalitatea, și pe capacitatea vitală forțată (FVC), a cărei scădere cu $\geq 10\%$ definește progresia bolii.

Hipoxemia cronică reprezintă principalul mecanism patogenic. Creierul, care consumă aproximativ 20% din oxigenul total al organismului, este deosebit de vulnerabil la deficitul de oxigen. Hipoxemia induce stres oxidativ, disfuncție mitocondrială și activare inflamatorie, ducând la disfuncție sinaptică și pierdere neuronală, cu afectarea predominantă a atenției, memoriei, vitezei de procesare și funcțiilor executive.

Inflamația sistemică și stresul oxidativ sunt prezentate ca mecanisme interconectate. Citokinele proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β , IL-6) traversează sau perturbă bariera hematoencefalică, activând microgliile și astrocitele și declanșând neuroinflamație. Stresul oxidativ, generat de celulele imune activate, determină peroxidarea lipidelor membranei neuronale și disfuncție mitocondrială, creând un ciclu vicios de deteriorare cerebrală.

Disfuncția endotelială și microangiopatia cerebrală sunt identificate ca mecanisme cheie în declinul cognitiv și demența vasculară. Endoteliul vascular cerebral, esențial pentru menținerea tonusului vascular și integritatea barierei hematoencefalice, poate fi afectat de hipoxemie și inflamație, ducând la hipoperfuzie cronică și leziuni ale substanței albe. Totodată, funcția pulmonară redusă se asociază cu un risc crescut de declin cognitiv și demență, independent de factorii de risc tradiționali.

Factorii modulatori ai acestei interacțiuni sunt discutați în detaliu: vârsta înaintată, comorbiditățile cardiovasculare și metabolice, fumatul și tulburările de somn (în special

apneea obstructivă în somn) pot amplifica procesele de hipoxemie, inflamație și disfuncție vasculară, accelerând deteriorarea cognitivă.

Cogniția reprezintă domeniul cel mai intens studiat. Studiile neuropsihologice au evidențiat deficite în memoria verbală și vizuală, memoria de lucru și percepția vizuală la pacienții cu PID, cu performanțe semnificativ mai scăzute comparativ cu persoanele sănătoase. În IPF, afectarea cognitivă poate apărea chiar și în stadii relativ precoce, domeniile cel mai frecvent afectate fiind memoria de lucru, memoria verbală, viteza de procesare și funcțiile executive. În sarcoidoză, peste o treime dintre pacienți prezintă deficit cognitiv, corelat cu durata bolii, neuropatia cu fibre mici și depresia.

Tulburările afective sunt frecvent întâlnite. Depresia afectează între 24% și 49% dintre pacienții cu IPF, iar anxietatea poate atinge 60%. În sarcoidoză, depresia ajunge la 60% din pacienți. Aceste simptome influențează negativ calitatea vieții, aderența la tratament și percepția simptomelor respiratorii.

Elementele de afectare motorie sunt mai puțin studiate, dar pacienții cu PID pot prezenta scăderea forței musculare, tulburări ale controlului postural și afectarea echilibrului, consecințe ale hipoxemiei cronice, inflamației sistemice și decondiționării fizice.

Comorbiditățile joacă un rol amplificator. Bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și bolile autoimune contribuie la disfuncția vasculară, inflamație și stres oxidativ, crescând severitatea afectării neurologice.

În domeniul cognitiv, sunt descrise principalele teste de screening. Mini-Mental State Examination (MMSE), dezvoltat în 1975, este un instrument rapid și practic, dar cu sensibilitate redusă pentru deficitul cognitiv ușor și disfuncțiile executive. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) oferă o sensibilitate superioară, evaluând domenii multiple: vizuospațial, execuție, denumire, memorie, atenție, limbaj, abstractizare și orientare. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) completează bateria prin evaluarea vitezei de procesare a informației, a atenției susținute și a funcțiilor executive.

Pentru evaluarea funcției motorii și a echilibrului se pot folosi teste standardizate: Timed Up and Go (TUG) evaluează mobilitatea globală și riscul de cădere; Berg Balance Scale (BBS) cuprinde 14 sarcini funcționale care investighează atât echilibrul static, cât și cel dinamic; Single Leg Stance (SLS) măsoară echilibrul static prin cronometrarea menținerii poziției pe un singur picior. Grooved Pegboard Test (GPT) evaluează coordonarea vizuo-motorie, dexteritatea manuală fină și viteza de procesare motorie.

În domeniul prognostic, sunt prezentate gazometria arterială, DLCO și scorul GAP (Gender-Age-Physiology), care integrează sexul, vârsta și parametrii funcționali respiratori pentru clasificarea pacienților în stadii prognostice diferite. Aceste măsuri reflectă severitatea afectării schimbului de gaze și pot avea implicații directe asupra funcției cerebrale.

Evaluarea neuroimagistică, în special imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), permite identificarea modificărilor structurale și funcționale cerebrale asociate hipoxemiei cronice și inflamației sistemice. Tehnicile avansate precum diffusion tensor imaging (DTI) și resting-state fMRI oferă informații despre conectivitatea neuronală și rețelele funcționale cerebrale, contribuind la înțelegerea mecanismelor implicate în relația dintre funcția pulmonară și cea cerebrală.

PARTEA SPECIALĂ

Pornind de la ipoteza că pacienții cu PIDF prezintă frecvent multiple comorbidități care pot influența evoluția și prognosticul bolii, în aceste studii mi-am propus să evidențiez faptul că această categorie de pacienți are un risc crescut de a dezvolta diverse tulburări neurologice, precum deficit cognitiv, tulburări de echilibru sau de mers. Aceste manifestări pot reprezenta expresia unor mecanisme sistemice complexe, în care factori precum hipoxia cronică, inflamația sistemică sau procesul de îmbătrânire ar putea avea un rol important. Acest obiectiv general este abordat prin intermediul studiilor care compun teza și care urmăresc identificarea și caracterizarea principalelor tulburări neurologice asociate patologiilor pulmonare interstițiale fibrozante, precum și analiza relațiilor acestora cu parametrii clinici și funcționali ai bolii.

STUDIUL 1: IMPLICAȚIILE NEUROCOGNITIVE ȘI NEUROPSIHIATRICE ALE PNEUMOPATIEI INTERSTIȚIALE DIFUZE FIBROZANTE

Studiul 1 reprezintă o revizuire sistematică a literaturii privind disfuncția cognitivă și afectarea neurologică la pacienții cu PIDF. Deși afectarea cognitivă este bine documentată în BPOC, în cazul PID datele sunt limitate și fragmentate. Metodologia a constatat într-o căutare sistematică în PubMed (până în martie 2024), utilizând termeni specifici pentru PID și pentru domeniile neurologice. Din 5153 de articole identificate, 74 au fost considerate relevante.

Afectarea cognitivă este domeniul cel mai intens studiat în PID, putând viza nivelul vizuospațial, atențional, executiv, mnestic sau limbaj. În IPF severă s-a observat un declin cognitiv marcat, iar în sarcoidoză afectarea corelează cu durata bolii și depresia. Prevalența depresiei este în medie de 21% în rândul pacienților cu PID (24% în IPF, 19% în alte forme), iar anxietatea clinic semnificativă afectează 7–12% dintre pacienți.

Hipoxia cronică este principalul mecanism fiziopatologic, inducând deficite cognitive subcorticale prin leziuni ischemice ale substanței albe. Disfuncția cognitivă apare însă și în absența hipoxemiei, fiind incriminați factori precum evoluția cronică a bolii, vârsta, fumatul, anxietatea și depresia. Restricția ventilatorie se asociază cu risc cardiovascular crescut, iar inflamația sistemică poate accentua declinul cognitiv.

În IPF, pacienții cu forme severe au performanțe inferioare la teste neuropsihologice, iar scorurile MoCA sunt semnificativ mai mici decât la martorii sănătoși. În sarcoidoză, tulburările cognitive afectează peste o treime dintre pacienți, iar neurosarcoidoza implică SNC la 5–10% dintre cazuri. În bolile de țesut conjunctiv, prevalența disfuncției cognitive este crescută în LES (14–80%), în artrita reumatoidă (până la 40%) și în sclerodermie (8,5%). În sindromul Sjögren, afectarea cognitivă poate ajunge la 100% în funcție de metodele de evaluare. Pentru pneumonita de hipersensibilitate, polimiozită, dermatomiozită și vasculite, datele sunt extrem de limitate. În PID neclasificabile, un singur studiu a evidențiat deficite în memoria vizuală și verbală, memoria de lucru și percepția vizuală.

Studiul evidențiază variabilitatea metodelor de screening utilizate și necesitatea standardizării acestora. Manifestările neurologice pot apărea în orice etapă a bolii și influențează prognosticul global. În practica clinică, afectarea neurocognitivă este frecvent nerecunoscută sau neevaluată la 35–90% dintre pacienți. Deși anxietatea și depresia afectează aproximativ 35–37% dintre pacienții cu IPF, mai puțin de 5% primesc tratament specific.

Concluzia principală este că abordarea terapeutică a pacienților cu PID ar trebui să includă diagnosticarea precoce a deficitelor cognitive, iar cercetările viitoare trebuie să se concentreze asupra factorilor determinanți și a intervențiilor eficiente pentru prevenirea morbidității neurocognitive.

STUDIUL 2: DISFUNCȚIA NEUROCOGNITIVĂ ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE FIBROZANTE: O ANALIZĂ MULTIDIMENSIONALĂ A CORELAȚIILOR PULMONARE, COGNITIVE ȘI CLINICE

Studiul 2 își propune să valideze și să extindă cunoștințele privind asocierea dintre severitatea PIDF și declinul cognitiv, utilizând o evaluare multidimensională a relațiilor dintre funcția pulmonară, performanța cognitivă și parametrii clinici. Ipoteza centrală a studiului este că prezența PID se asociază independent cu performanțe cognitive globale mai reduse comparativ cu subiecții fără PID, iar severitatea crescută a restricției pulmonare și a afectării schimbului gazos (DLCO scăzut, stadii GAP avansate, nivel crescut al inflamației sistemice) corelează cu scoruri cognitive mai mici.

Studiul a fost realizat ca o analiză transversală, desfășurată într-un singur centru academic, pe un lot de 77 de participanți (45 cu PID și 32 fără PID). Criteriile de includere au vizat pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, capabili să efectueze evaluarea neurocognitivă și testele funcționale respiratorii. Subtipurile de PID au fost stabilite prin discuții multidisciplinare, conform ghidurilor ATS/ERS.

Evaluările au inclus: funcția pulmonară (spirometrie, pletismografie, DLCO), performanța cognitivă globală prin Mini-Mental State Examination (MMSE), markeri biologici

(CRP, VSH, hemoglobină, eozinofile), indicele de comorbiditate Charlson (CCI) și indicele GAP pentru severitatea bolii.

Analiza comparativă a caracteristicilor demografice a relevat diferențe nesemnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, statusul tabagic și comorbiditățile. Evaluarea funcției pulmonare a evidențiat diferențe semnificative: DLCO% a fost considerabil redusă în lotul PID ($46,8\% \pm 15,7\%$ vs. $71,4\% \pm 18,2\%$; $p < 0,001$), TLC% a fost semnificativ redusă ($67,3\% \pm 12,0\%$ vs. $83,6\% \pm 14,2\%$; $p < 0,001$), iar FVC% a fost semnificativ mai redusă ($69,7\% \pm 13,4\%$ vs. $82,4\% \pm 14,5\%$; $p = 0,001$).

Performanța cognitivă a arătat o diferență marcată între loturi: scorul MMSE mediu a fost de $23,9 \pm 3,6$ în grupul PID vs. $26,8 \pm 2,8$ în grupul non-PID ($p < 0,001$). Aproximativ o treime dintre pacienții cu PID (33,3%) au înregistrat scoruri sub pragul de 24, indicativ pentru declin cognitiv. În cadrul subtipurilor de PID, pacienții cu pattern UIP au evidențiat cel mai redus scor MMSE ($22,8 \pm 3,5$) și cea mai mare proporție de afectare cognitivă (46,7%). Analiza post-hoc a confirmat o diferență semnificativă între UIP și NSIP ($p = 0,04$).

Analiza pe domenii cognitive a relevat că cele mai pronunțate diferențe au fost la atenție/calcul ($2,9 \pm 1,4$ în PID vs. $4,2 \pm 1,0$ în non-PID; $p < 0,001$) și reamintire ($1,4 \pm 0,9$ vs. $2,2 \pm 0,8$; $p < 0,001$). Domeniul limbajului nu a evidențiat diferențe semnificative ($p = 0,62$).

Corelațiile dintre performanța cognitivă și parametrii funcționali au fost semnificative: DLCO% a corelat pozitiv cu MMSE ($r = 0,44$; $p = 0,0005$), KCO% ($r = 0,37$; $p = 0,002$), TLC% ($r = 0,34$; $p = 0,006$) și FVC% ($r = 0,31$; $p = 0,01$). CRP a prezentat o corelație negativă slabă ($r = -0,22$; $p = 0,07$).

Regresia logistică multivariată a identificat factori independenți pentru scorul MMSE < 24 : diagnosticul de PID (OR = 2,72; $p = 0,024$), reducerea DLCO cu 10 puncte procentuale (OR = 1,42; $p = 0,008$) și GAP ≥ 4 (OR = 2,91; $p = 0,026$). Vârsta a prezentat o tendință la limită ($p = 0,09$).

Rezultatele confirmă ipoteza studiului, demonstrând că pacienții cu PIDF prezintă un declin cognitiv semnificativ comparativ cu lotul de control, cu cele mai pronunțate deficite în subtipul UIP. Domeniile atenție/calcul și reamintire sunt cele mai afectate, sugerând vulnerabilitatea rețelelor fronto-subcorticale.

Asocierile dintre DLCO și MMSE susțin rolul hipoxemiei și al afectării schimbului gazos în declinul cognitiv, în concordanță cu studii populaționale care au demonstrat legătura dintre funcția pulmonară redusă și leziunile cerebrale microvasculare. Studiile mecanistice citate sugerează că hipoxemia intermitentă în timpul efortului poate afecta preferențial rețelele fronto-subcorticale, explicând vulnerabilitatea domeniilor atenționale.

Designul transversal limitează inferența cauzală, evaluarea cognitivă s-a bazat exclusiv pe MMSE (un instrument de screening global), iar subgrupurile mici (în special sarcoidoză și PID neclasificabile) nu au permis analize statistice robuste. Nu au fost

colectate date privind nivelul de educație, parametrii somnului sau simptomele de anxietate/depresie.

Studiul demonstrează că PIDF se asociază cu un declin cognitiv semnificativ, cel mai pronunțat în subtipul UIP și la pacienții cu forme avansate de boală. Performanța cognitivă corelează strâns cu severitatea afectării funcționale respiratorii, în special cu gradul de restricție pulmonară și deficitul de schimb gazos. Aceste observații susțin conceptul de axă plămân–creier în PID și sugerează că implementarea unor strategii de evaluare cognitivă stratificată în funcție de risc, integrate cu măsuri terapeutice de optimizare a oxigenării, ar putea contribui la o abordare mai comprehensivă a acestor pacienți. Sunt necesare studii longitudinale multicentrice cu evaluări neuropsihologice detaliate pentru a clarifica relațiile cauzale și a identifica ținte terapeutice modificabile.

STUDIUL 3: FRECVENȚA SIMPTOMELOR NEUROLOGICE, DISFUNCTIA COGNITIVĂ ȘI DEFICIENȚA MOTORIE LA PACIENȚII CU PID – ANALIZĂ TRASVERSALĂ

Studiul 3 își propune o evaluare cuprinzătoare a spectrului de manifestări neurologice la pacienții cu PIDF, comparativ cu o populație de control fără această patologie. Ipoteza centrală este că adulții diagnosticați cu PID vor prezenta o prevalență crescută a simptomelor neurologice cu semnificație clinică și performanțe inferioare la testele cognitive standardizate (MoCA, SDMT) și la evaluările funcției motorii și ale echilibrului (TUG, BBS, SLS), în comparație cu un lot de control contemporan.

Studiul a fost conceput ca o analiză transversală, desfășurată într-un singur centru academic, pe un lot de 77 de participanți (40 cu PID, 37 non-PID). Criteriile de includere și excludere au fost similare cu cele din Studiul 2.

Evaluările au inclus: examen neurologic standardizat pentru identificarea tremorului (repaus, postural, kinetic), reflexelor osteotendinoase, paresteziilor, nistagmusului, mișcărilor de blocaj și semnelor extrapiramidale; testarea cognitivă prin MoCA și SDMT; evaluarea funcției motorii și a echilibrului prin TUG, BBS, SLS și GPT.

Analiza statistică a inclus teste t independente, Mann-Whitney U, ANOVA, corelații Pearson/Spearman și regresie logistică multivariată.

Analiza a evidențiat o prevalență crescută a manifestărilor neurologice în lotul PID comparativ cu lotul de control. Tremorul a fost observat la 35% dintre subiecții cu PID vs. 11% în lotul non-PID ($p = 0,007$), iar hiporeflexia osteotendinoasă la 40% vs. 14% ($p = 0,008$). Semnele extrapiramidale au fost prezente la 22,5% dintre pacienții cu PID vs. 8,1% în lotul de control ($p = 0,07$, la limita semnificației). Paresteziile, nistagmusul și mișcările blocate au înregistrat frecvențe absolute mai ridicate în lotul PID, fără a atinge pragul de semnificație statistică.

Scorul MoCA total a fost semnificativ mai scăzut în lotul PID ($24,1 \pm 3,6$ vs. $26,2 \pm 2,9$; $p = 0,003$), iar proporția pacienților cu scor MoCA < 26 a fost de 45% în lotul PID vs. 19% în lotul non-PID ($p = 0,01$). Testul SDMT a evidențiat timpi de finalizare semnificativ mai mari în grupul PID ($23,2 \pm 6,0$ secunde vs. $20,1 \pm 5,2$ secunde; $p = 0,02$), indicând o încetinire a vitezei de procesare. Precizia răspunsurilor (SDMT-C) a arătat o tendință nesemnificativă ($p = 0,08$).

Rezultatele testelor motorii au fost eterogene. Testul TUG a înregistrat o medie ușor mai mare la pacienții cu PID (10,4 secunde vs. 9,5 secunde), diferența nefiind semnificativă ($p = 0,10$). Scorul BBS a fost paradoxal mai ridicat în grupul PID (49,2 vs. 46,7; $p = 0,04$). În schimb, testul SLS a evidențiat un deficit semnificativ la pacienții cu PID (7,2 secunde vs. 9,1 secunde; $p = 0,02$). Testul Grooved Pegboard nu a arătat diferențe semnificative între grupuri pentru niciuna dintre mâini ($p = 0,19$ și $p = 0,33$).

Analiza corelațiilor a evidențiat asocieri semnificative: MoCA vs. SLS ($r = 0,36$; $p = 0,004$), MoCA vs. SDMT-T ($r = -0,41$; $p = 0,001$), BBS vs. SLS ($r = 0,44$; $p < 0,001$) și GPT-D vs. severitatea tremorului ($r = 0,27$; $p = 0,02$).

Modelul de regresie logistică pentru prezența a cel puțin unui simptom neurologic a identificat următorii predictorii independenți: diagnosticul de PID (OR = 3,12; $p = 0,013$), vârsta înaintată (OR = 1,09 pe an; $p = 0,02$) și statusul tabagic (OR = 2,01; $p = 0,05$). IMC și sexul masculin nu s-au dovedit predictorii semnificativi.

Analiza pe subtipuri de PID a arătat că 57% dintre pacienții cu pattern UIP au prezentat cel puțin un simptom neurologic, comparativ cu 33% în NSIP și 25% în formele mixte/neclasificate. Diferența dintre UIP și celelalte subtipuri a fost semnificativă ($p = 0,04$).

Rezultatele confirmă ipoteza studiului, demonstrând că pacienții cu PID prezintă o prevalență crescută a simptomelor neurologice, o performanță cognitivă globală redusă, o încetinire a vitezei de procesare și un deficit de echilibru static comparativ cu populația non-PID. Cele mai pronunțate diferențe au fost observate în cazul tremorului și reflexelor diminuate, susținând existența unui profil neurologic specific care implică atât căi piramidale, cât și extrapiramidale.

Diferențele aparent contradictorii dintre rezultatele testelor de echilibru (SLS redus, BBS ușor crescut) reflectă faptul că aceste instrumente măsoară aspecte complementare ale controlului postural. SLS este mai sensibil la deficite subtile de echilibru static, în timp ce BBS poate prezenta efect de plafon la pacienții ambulatori.

Prezența crescută a tremorului și a hiporeflexiei poate fi explicată prin mecanisme fiziopatologice multiple: hipoxemia cronică, inflamația sistemică, afectarea microvasculară și posibile mecanisme autoimune. Medicația respiratorie (beta-agoniști, corticosteroizi) poate contribui, de asemenea, la apariția tremorului.

Analiza intra-grup a evidențiat o prevalență mai mare a simptomelor neurologice în rândul pacienților cu pattern UIP, sugerând că severitatea fibrozei și afectarea schimbului gazos sunt factori determinanți mai importanți decât clasificarea imagistică strictă.

Designul transversal limitează inferența cauzală, evaluarea neurologică a fost una de tip screening fără investigații diagnostice complexe (neuroimagică, electrofiziologie), iar dimensiunea redusă a subgrupurilor a conferit un caracter exploratoriu analizelor pe subtipuri. Nu au fost colectate date complete privind parametrii hipoxemiei, tulburările de somn sau simptomele de anxietate/depresie.

Pacienții adulți cu PID prezintă o prevalență crescută a simptomelor neurologice, performanțe cognitive globale reduse, viteză de procesare scăzută și echilibru static deficitar în comparație cu persoanele fără PID. Diagnosticul de PID, vârsta înaintată și fumatul sunt factori de risc independenți asociați cu implicarea neurologică.

Integrarea unor evaluări simple, standardizate, ale funcției cognitive (MoCA, SDMT) și ale echilibrului (SLS) în practica curentă de monitorizare a pacienților cu PID este fezabilă și poate oferi informații clinice valoroase pentru stratificarea riscului și adaptarea planului terapeutic. Studiile longitudinale viitoare sunt necesare pentru a elucida mecanismele fiziopatologice subiacente și pentru a evalua intervențiile țintite care pot reduce vulnerabilitatea cognitiv-motorie asociată PID.

CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Cercetarea doctorală și-a propus trei obiective principale, toate fiind îndeplinite prin intermediul studiilor clinice și al analizelor publicate.

Obiectivul primar de a demonstra că pacienții cu PID fibrozantă prezintă o prevalență crescută a simptomelor neurologice și un declin cognitiv semnificativ comparativ cu populația non-PID a fost atins. Studiile au evidențiat scoruri MoCA semnificativ mai scăzute (24,1 vs. 26,2, $p=0,003$) și o frecvență aproape dublă a tremorului (35% vs. 11%, $p=0,007$).

S-a validat ipoteza că severitatea bolii corelează cu afectarea cognitivă. Analizele multivariabile au arătat că diagnosticul de PID ($OR=3,12$), vârsta înaintată și reducerea DLCO% sunt factori de risc independenți pentru afectarea cognitivă și neurologică. S-a demonstrat că nu toate fenotipurile sunt la fel de vulnerabile: pacienții cu pattern UIP au prezentat cel mai sever declin cognitiv (MMSE 22,8) și cea mai mare prevalență a simptomelor neurologice (57%), comparativ cu NSIP sau alte subtipuri. Integrarea testelor cognitive (MoCA, SDMT) cu cele motorii (SLS, TUG, BBS) a permis o caracterizare mai completă a pacientului cu PIDF.

Contribuțiile personale ale tezei adaugă valoare literaturii de specialitate prin originalitatea abordării. Teza propune și validează un model integrativ al relației dintre funcția respiratorie și sănătatea cognitivă. Prin utilizarea combinată a testelor MoCA, SDMT și SLS

am creat un pachet de instrumente scurte, ușor de aplicat în ambulator, cu sensibilitate crescută pentru deficitul subtil specific PIDF, răspunzând unei lacune majore identificate în literatură. Spre deosebire de studiile anterioare, care se concentrau exclusiv pe funcția cognitivă, am evidențiat simptomele neurologice motorii (tremor, reflexe diminuate, semne extrapiramidale), demonstrând că afectarea în PID nu este pur cognitivă, ci se extinde la sistemul nervos motor. De asemenea, am demonstrat că indicele GAP, utilizat curent pentru prognosticul respirator, este un predictor independent pentru afectarea cognitivă (OR=2,91), permițând stratificarea riscului neurologic cu parametri deja disponibili în practica clinică.

Deși obiectivele au fost atinse, cercetarea a evidențiat limitări care necesită investigații suplimentare. Designul transversal nu permite stabilirea unei relații de cauzalitate. Rămâne nerezolvată identificarea biomarkerilor specifici care să surprindă leziunea neuronală în mod direct. Subgrupurile mici (sarcoidoză, PID neclasificabile) nu au permis analize statistice robuste, lăsând neclar dacă toate subtipurile de PID au același profil neurologic de risc.

Aplicabilitatea clinică a testelor este determinată de durata scurtă (15–20 minute), lipsa echipamentelor costisitoare și posibilitatea administrării de către personalul din clinice de pneumologie fără costuri suplimentare semnificative. Testele sunt ușor de integrat în fluxul curent al consultațiilor, permițând un screening rapid al pacienților vulnerabili. Totuși, acestea nu înlocuiesc o evaluare neuropsihologică completă sau neuroimagistica – un scor MoCA scăzut necesită trimiterea către specialist.

Pentru a consolida noutățile aduse în prezenta teză, cercetarea viitoare ar trebui să includă cohorte prospective pentru a evalua traiectoria declinului cognitiv în paralel cu progresia bolii pulmonare, integrarea biomarkerilor specifici în modelele predictive, utilizarea RMN-ului cerebral pentru corelarea modificărilor funcționale respiratorii cu cele structurale cerebrale, și extinderea cercetării la nivel multicentric pentru a crește generalizabilitatea și a permite stratificarea pe subgrupuri mai mari de PID.

**VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VIII – NEUROSCIENCES**

VASTAG ZSOLT



PhD THESIS

**NEUROCOGNITIVE AND MOTOR IMPAIRMENT IN
PATIENTS WITH FIBROSING INTERSTITIAL LUNG
DISEASE**

– A B S T R A C T –

Scientific Coordinator
Prof. ROȘCA CECILIA ELENA, MD, PhD.

**Timișoara
2026**

INTRODUCTION

Research on the impact of chronic pulmonary pathology on neurological status has highlighted neurocognitive disorders in patients with certain respiratory diseases. Cognitive impairment in COPD is common, reported both in patients with chronic hypoxia and in non-hypoxic patients. In other chronic pulmonary pathologies, cognitive deficits have been less studied, particularly in interstitial lung diseases (ILDs).

ILDs encompass a broad group of pathologies with multiple causes: inhalation of organic particles, medications, radiation, connective tissue diseases, malignancies, etc. In the absence of a triggering factor, forms are considered idiopathic. Regardless of the cause, these conditions can progress to pulmonary fibrosis. Among ILDs with fibrotic potential are: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), sarcoidosis, nonspecific interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, drug-induced ILD, as well as pulmonary involvement associated with collagen diseases and vasculitis.

Among all, IPF is associated with the greatest impact on quality of life and survival, having a poorer prognosis than some forms of cancer and an average survival of 2.5–3.5 years after diagnosis. Often, it is difficult to identify the pattern that led to the progression of fibrosis, with some ILDs remaining unclassifiable.

Assessment of severity and prognosis in fibrosing ILDs (F-ILDs) aims to quantify severity at diagnosis and objectify disease progression through spirometry, DLCO, chest HRCT, and the 6-minute walk test (6MWT).

Symptomatically, these patients experience dyspnea, chronic cough, marked fatigue, and depression contributes to reduced quality of life. Chronic progression, aging, smoking, and hypoxia are factors that can lead to cognitive deficits or other neurological disorders.

Cognitive disorders can occur at any level: visuospatial, memory, attention, executive function, language, learning, abstraction and orientation. They can appear both with advancing age and in many diseases, whether neurological or non-neurological.

Assessment is conducted through neuropsychological examination, using both general and specific cognitive tests. Complex tests (e.g., MoCA) increase specificity and sensitivity.

In COPD, cognitive impairment has been relatively well investigated, whereas in ILDs there are few studies. Affected domains in these patients include memory, learning, visual function, concentration, and response speed. Conversely, studies on motor impairments and balance disorders are limited.

Neurological disorders have been little studied, although their impact can worsen prognosis and quality of life, interfering with self-management and treatment adherence.

The choice of this topic was driven by the need to understand the impact of cognitive and motor disorders on patients with F-ILDs, a category of chronic lung diseases with a severe

prognosis. In the context of the increasing prevalence of chronic lung diseases and population aging, research on the interrelationship between pulmonary impairment and neurological dysfunction is particularly relevant.

The topic aligns with international concerns regarding the neurological comorbidities of F-ILDs, complementing national and regional research that inadequately addresses ILDs and their neurocognitive impact. The Pulmonology Clinic of the "Dr. Victor Babeș" Clinical Hospital for Infectious Diseases and Pneumophthisiology in Timișoara is a national reference center for the diagnosis and treatment of patients with F-ILDs, serving the entire Western region of Romania.

The thesis consists of a general section (4 chapters: general concepts of fibrosing interstitial lung diseases, foundations of the lung–brain interaction, neurological manifestations, assessment methods) and a special section (analysis of the specialized literature and two studies on patient cohorts evaluated between 2022 and 2024).

Study 1 reviews the literature on neurological impairments in F-ILDs. Study 2 analyzes the presence of neurocognitive disorders through a multidimensional evaluation of the relationships between pulmonary function, cognitive performance, and clinical parameters. Study 3 analyzes the frequency of neurological symptoms, cognitive dysfunction, and motor impairment in patients with F-ILDs compared to healthy subjects.

The interdisciplinary approach of this topic was achieved through efficient techniques for assessing pulmonary function (spirometry, DLCO), chest HRCT imaging, and a comprehensive neurological evaluation, ranging from objective neurological clinical examination to neurocognitive or motor tests such as: MoCA, Mini-Mental State Examination (MMSE), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Timed Up and Go Test (TUG), Berg Balance Scale (BBS), Single Leg Stance Test (SLS), and Grooved Pegboard Test (GPT).

The timeliness of the topic and the applied methodology have allowed the integration of results into the international data flow. The research has a practical component, contributing to the estimation of neurological risk and the development of personalized therapeutic protocols.

GENERAL SECTION

The epidemiology of ILDs is presented as variable, with prevalence rates reported between 6.3 and 71 per 100,000 people globally, depending on the country and disease type. This variability reflects methodological difficulties in studies, different diagnostic criteria, and classification changes over time. Mortality varies significantly according to progressive fibrosing phenotype, age, sex, and comorbidities, reaching up to 78% at five years for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

The etiology of ILDs is complex and includes genetic factors, smoking, exposure to inhaled organic particles, connective tissue diseases, vasculitis, radiation, medications, and malignancies. In the absence of an identifiable trigger, forms are classified as idiopathic. An essential aspect highlighted is that approximately 18–32% of patients with non-IPF ILDs develop a progressive fibrosing phenotype.

Current classification of ILDs has evolved significantly from a purely morphological approach to an integrative one, combining clinical, radiological (HRCT), and histopathological data within multidisciplinary discussions. The latest update from 2025 extends classification beyond idiopathic forms, integrating both primary and secondary causes into a single system. Morphological patterns are classified as interstitial (UIP, NSIP, BIP, DAD, PPFE, LIP) and alveolar filling (organizing pneumonia, RB-ILD, AMP), each with distinct prognostic and therapeutic implications.

The pathogenesis of pulmonary fibrosis is described as a complex and dynamic process in which repeated insults to the alveolar epithelium lead to abnormal epithelial activation, recruitment and proliferation of myofibroblasts, and excessive extracellular matrix deposition. Risk factors include genetic predisposition (especially mutations related to telomere maintenance), autoimmunity, viral infections, and exposure to cigarette smoke.

Respiratory functional assessment, essential in diagnosis and monitoring, relies on diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), which best reflects morphological severity and predicts mortality, and forced vital capacity (FVC), whose decline of $\geq 10\%$ defines disease progression.

Chronic hypoxia represents the primary pathogenic mechanism. The brain, which consumes approximately 20% of the body's total oxygen, is particularly vulnerable to oxygen deficits. Hypoxia induces oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammatory activation, leading to synaptic dysfunction and neuronal loss, predominantly affecting attention, memory, processing speed, and executive functions.

Systemic inflammation and oxidative stress are presented as interconnected mechanisms. Proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) cross or disrupt the blood-brain barrier, activating microglia and astrocytes and triggering neuroinflammation. Oxidative stress, generated by activated immune cells, causes peroxidation of neuronal membrane lipids and mitochondrial dysfunction, creating a vicious cycle of brain deterioration.

Endothelial dysfunction and cerebral microangiopathy are identified as key mechanisms in cognitive decline and vascular dementia. The cerebral vascular endothelium, essential for maintaining vascular tone and blood-brain barrier integrity, can be affected by hypoxia and inflammation, leading to chronic hypoperfusion and white matter lesions. Furthermore, reduced lung function is associated with an increased risk of cognitive decline and dementia, independent of traditional risk factors.

Modulating factors of this interaction are discussed in detail: advanced age, cardiovascular and metabolic comorbidities, smoking, and sleep disorders (particularly obstructive sleep apnea) can amplify processes of hypoxia, inflammation, and vascular dysfunction, accelerating cognitive deterioration.

Cognition represents the most intensively studied domain. Neuropsychological studies have revealed deficits in verbal and visual memory, working memory, and visual perception in patients with ILDs, with significantly lower performance compared to healthy individuals. In IPF, cognitive impairment can occur even in relatively early stages, with the most frequently affected domains being working memory, verbal memory, processing speed, and executive functions. In sarcoidosis, over one-third of patients exhibit cognitive deficits, correlated with disease duration, small-fiber neuropathy, and depression.

Affective disorders are commonly encountered. Depression affects between 24% and 49% of patients with IPF, and anxiety can reach 60%. In sarcoidosis, depression reaches 60% of patients. These symptoms negatively impact quality of life, treatment adherence, and perception of respiratory symptoms.

Elements of motor impairment are less studied, but the patients with ILDs may exhibit decreased muscle strength, postural control disturbances, and balance impairment, consequences of chronic hypoxia, systemic inflammation, and physical deconditioning.

Comorbidities play an amplifying role. Cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and autoimmune diseases contribute to vascular dysfunction, inflammation, and oxidative stress, increasing the severity of neurological impairment.

In the cognitive domain, the main screening tests are described. Mini-Mental State Examination (MMSE), developed in 1975, is a quick and practical tool but has reduced sensitivity for mild cognitive impairment and executive dysfunction. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) offers superior sensitivity, evaluating multiple domains: visuospatial, executive, naming, memory, attention, language, abstraction, and orientation. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) complements the battery by assessing information processing speed, sustained attention, and executive functions.

For evaluating motor function and balance, standardized tests can be used: Timed Up and Go (TUG) assesses global mobility and fall risk; Berg Balance Scale (BBS) comprises 14 functional tasks investigating both static and dynamic balance; Single Leg Stance (SLS) measures static balance by timing the maintenance of position on one leg. Grooved Pegboard Test (GPT) evaluates visuomotor coordination, fine manual dexterity, and motor processing speed.

In the prognostic domain, arterial blood gas analysis, DLCO, and the GAP (Gender-Age-Physiology) score are presented, integrating sex, age, and respiratory functional parameters to classify patients into different prognostic stages. These measures reflect the

severity of gas exchange impairment and may have direct implications for brain function.

Neuroimaging assessment, particularly magnetic resonance imaging (MRI), allows identification of structural and functional brain changes associated with chronic hypoxia and systemic inflammation. Advanced techniques such as diffusion tensor imaging (DTI) and resting-state fMRI provide information on neuronal connectivity and functional brain networks, contributing to understanding the mechanisms involved in the relationship between pulmonary and cerebral function.

SPECIAL SECTION

Starting from the hypothesis that patients with F-ILDs frequently present multiple comorbidities that can influence disease evolution and prognosis, these studies aimed to highlight that this category of patients has an increased risk of developing various neurological disorders, such as cognitive deficits, balance disorders, or gait disturbances. These manifestations may represent the expression of complex systemic mechanisms, in which factors such as chronic hypoxia, systemic inflammation, or the aging process could play an important role. This general objective is addressed through the studies that comprise the thesis and aim to identify and characterize the main neurological disorders associated with fibrosing interstitial lung diseases, as well as to analyze their relationships with clinical and functional parameters of the disease.

STUDY 1: NEUROCOGNITIVE AND NEUROPSYCHIATRIC IMPLICATIONS OF FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES

Study 1 represents a systematic review of the literature on cognitive dysfunction and neurological impairment in patients with F-ILDs. Although cognitive impairment is well documented in COPD, data on ILDs are limited and fragmented. The methodology consisted of a systematic search in PubMed (up to March 2024), using specific terms for ILDs and neurological domains. Of 5153 articles identified, 74 were considered relevant.

Cognitive impairment is the most intensively studied domain in ILDs, potentially affecting visuospatial, attentional, executive, mnemonic, or language levels. In severe IPF, marked cognitive decline has been observed, and in sarcoidosis, impairment correlates with disease duration and depression. The prevalence of depression averages 21% among patients with ILDs (24% in IPF, 19% in other forms), and clinically significant anxiety affects 7–12% of patients.

Chronic hypoxia is the main pathophysiological mechanism, inducing subcortical cognitive deficits through ischemic white matter lesions. However, cognitive dysfunction also occurs in the absence of hypoxemia, with factors such as chronic disease progression, aging,

smoking, anxiety, and depression being implicated. Ventilatory restriction is associated with increased cardiovascular risk, and systemic inflammation may accentuate cognitive decline.

In IPF, patients with severe forms show inferior performance on neuropsychological tests, and MoCA scores are significantly lower than in healthy controls. In sarcoidosis, cognitive disorders affect over one-third of patients, and neurosarcoidosis involves the CNS in 5–10% of cases. In connective tissue diseases, the prevalence of cognitive dysfunction is increased in SLE (14–80%), rheumatoid arthritis (up to 40%), and scleroderma (8.5%). In Sjögren's syndrome, cognitive impairment can reach 100% depending on assessment methods. For hypersensitivity pneumonitis, polymyositis, dermatomyositis, and vasculitis, data are extremely limited. In unclassifiable ILDs, a single study has revealed deficits in visual and verbal memory, working memory, and visual perception.

The study highlights the variability of screening methods used and the need for their standardization. Neurological manifestations can occur at any stage of the disease and influence overall prognosis. In clinical practice, neurocognitive impairment is frequently unrecognized or unevaluated in 35–90% of patients. Although anxiety and depression affect approximately 35–37% of patients with IPF, less than 5% receive specific treatment.

The main conclusion is that the therapeutic approach for patients with ILDs should include early diagnosis of cognitive deficits, and future research must focus on determining factors and effective interventions to prevent neurocognitive morbidity.

STUDY 2: NEUROCOGNITIVE DYSFUNCTION IN FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES: A MULTIDIMENSIONAL ANALYSIS OF PULMONARY, COGNITIVE, AND CLINICAL CORRELATES

Study 2 aims to validate and extend knowledge regarding the association between F-ILD severity and cognitive decline, using a multidimensional evaluation of relationships between pulmonary function, cognitive performance, and clinical parameters. The central hypothesis is that the presence of ILDs is independently associated with poorer global cognitive performance compared to subjects without ILDs, and that increased severity of pulmonary restriction and gas exchange impairment (low DLCO, advanced GAP stages, elevated systemic inflammation) correlates with lower cognitive scores.

The study was conducted as a cross-sectional analysis at a single academic center, on a cohort of 77 participants (45 with ILD and 32 without ILD). Inclusion criteria targeted patients aged ≥ 18 years, capable of completing neurocognitive evaluation and respiratory functional tests. ILD subtypes were established through multidisciplinary discussion, according to ATS/ERS guidelines.

Assessments included: pulmonary function (spirometry, plethysmography, DLCO), global cognitive performance through Mini-Mental State Examination (MMSE), biological

markers (CRP, ESR, hemoglobin, eosinophils), Charlson Comorbidity Index (CCI), and GAP index for disease severity.

Comparative analysis of demographic characteristics revealed non-significant differences between groups regarding age, sex, smoking status, and comorbidities. Pulmonary function evaluation showed significant differences: DLCO% was considerably reduced in the ILD group ($46.8\% \pm 15.7\%$ vs. $71.4\% \pm 18.2\%$; $p < 0.001$), TLC% was significantly reduced ($67.3\% \pm 12.0\%$ vs. $83.6\% \pm 14.2\%$; $p < 0.001$), and FVC% was significantly lower ($69.7\% \pm 13.4\%$ vs. $82.4\% \pm 14.5\%$; $p = 0.001$).

Cognitive performance showed a marked difference between groups: mean MMSE score was 23.9 ± 3.6 in the ILD group vs. 26.8 ± 2.8 in the non-ILD group ($p < 0.001$). Approximately one-third of ILD patients (33.3%) scored below the threshold of 24, indicative of cognitive decline. Among ILD subtypes, patients with the UIP pattern showed the lowest MMSE score (22.8 ± 3.5) and the highest proportion of cognitive impairment (46.7%). Post-hoc analysis confirmed a significant difference between UIP and NSIP ($p = 0.04$).

Domain analysis revealed that the most pronounced differences were in attention/calculation (2.9 ± 1.4 in ILD vs. 4.2 ± 1.0 in non-ILD; $p < 0.001$) and recall (1.4 ± 0.9 vs. 2.2 ± 0.8 ; $p < 0.001$). Language domain showed no significant differences ($p = 0.62$).

Correlations between cognitive performance and functional parameters were significant: DLCO% correlated positively with MMSE ($r = 0.44$; $p = 0.0005$), KCO% ($r = 0.37$; $p = 0.002$), TLC% ($r = 0.34$; $p = 0.006$), and FVC% ($r = 0.31$; $p = 0.01$). CRP showed a weak negative correlation ($r = -0.22$; $p = 0.07$).

Multivariate logistic regression identified independent factors for MMSE < 24 : ILD diagnosis (OR = 2.72; $p = 0.024$), reduction of DLCO by 10 percentage points (OR = 1.42; $p = 0.008$), and GAP ≥ 4 (OR = 2.91; $p = 0.026$). Age showed a borderline trend ($p = 0.09$).

The results confirm the study hypothesis, demonstrating that patients with F-ILDs present significant cognitive decline compared to the control group, with the most pronounced deficits in the UIP subtype. Attention/calculation and recall domains are the most affected, suggesting vulnerability of fronto-subcortical networks.

Associations between DLCO and MMSE support the role of hypoxia and impaired gas exchange in cognitive decline, consistent with population studies that have demonstrated the link between reduced lung function and cerebral microvascular lesions. Mechanistic studies cited suggest that intermittent hypoxia during exercise may preferentially affect fronto-subcortical networks, explaining the vulnerability of attentional domains.

The cross-sectional design limits causal inference, cognitive evaluation was based exclusively on MMSE (a global screening tool), and small subgroups (particularly sarcoidosis and unclassifiable ILDs) did not allow robust statistical analyses. Data on education level, sleep parameters, or anxiety/depression symptoms were not collected.

The study demonstrates that F-ILDs are associated with significant cognitive decline, most pronounced in the UIP subtype and in patients with advanced disease. Cognitive performance correlates closely with the severity of respiratory functional impairment, particularly with the degree of pulmonary restriction and gas exchange deficit. These observations support the concept of a lung–brain axis in ILDs and suggest that implementing risk-stratified cognitive assessment strategies integrated with therapeutic measures to optimize oxygenation could contribute to a more comprehensive approach for these patients. Multicenter longitudinal studies with detailed neuropsychological evaluations are needed to clarify causal relationships and identify modifiable therapeutic targets.

STUDY 3: FREQUENCY OF NEUROLOGICAL SYMPTOMS, COGNITIVE DYSFUNCTION, AND MOTOR IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ILDs – A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS

Study 3 aims to comprehensively evaluate the spectrum of neurological manifestations in patients with F-ILDs compared to a control population without this pathology. The central hypothesis is that adults diagnosed with ILDs will exhibit a higher prevalence of clinically significant neurological symptoms and poorer performance on standardized cognitive tests (MoCA, SDMT) and on motor and balance function evaluations (TUG, BBS, SLS) compared to a contemporary control group.

The study was designed as a cross-sectional analysis, conducted at a single academic center, on a cohort of 77 participants (40 with ILD, 37 non-ILD). Inclusion and exclusion criteria were similar to those in Study 2.

Assessments included: standardized neurological examination to identify tremor (rest, postural, kinetic), diminished osteotendinous reflexes, paresthesias, nystagmus, freezing movements, and extrapyramidal signs; cognitive testing using MoCA and SDMT; evaluation of motor function and balance using TUG, BBS, SLS, and GPT.

Statistical analysis included independent t-tests, Mann-Whitney U, ANOVA, Pearson/Spearman correlations, and multivariate logistic regression.

Analysis revealed a higher prevalence of neurological manifestations in the ILD group compared to the control group. Tremor was observed in 35% of ILD subjects vs. 11% in the non-ILD group ($p = 0.007$), and diminished osteotendinous reflexes in 40% vs. 14% ($p = 0.008$). Extrapyramidal signs were present in 22.5% of ILD patients vs. 8.1% in the control group ($p = 0.07$, borderline significance). Paresthesias, nystagmus, and freezing movements showed higher absolute frequencies in the ILD group without reaching statistical significance.

Total MoCA score was significantly lower in the ILD group (24.1 ± 3.6 vs. 26.2 ± 2.9 ; $p = 0.003$), and the proportion of patients with MoCA < 26 was 45% in the ILD group vs. 19% in the non-ILD group ($p = 0.01$). SDMT showed significantly longer completion times in the ILD

group (23.2 ± 6.0 seconds vs. 20.1 ± 5.2 seconds; $p = 0.02$), indicating slowed processing speed. Response accuracy (SDMT-C) showed a non-significant trend ($p = 0.08$).

Motor test results were heterogeneous. TUG showed a slightly higher mean in ILD patients (10.4 seconds vs. 9.5 seconds), with a non-significant difference ($p = 0.10$). BBS score was paradoxically higher in the ILD group (49.2 vs. 46.7; $p = 0.04$). Conversely, SLS showed a significant deficit in ILD patients (7.2 seconds vs. 9.1 seconds; $p = 0.02$). Grooved Pegboard Test showed no significant differences between groups for either hand ($p = 0.19$ and $p = 0.33$).

Correlation analysis revealed significant associations: MoCA vs. SLS ($r = 0.36$; $p = 0.004$), MoCA vs. SDMT-T ($r = -0.41$; $p = 0.001$), BBS vs. SLS ($r = 0.44$; $p < 0.001$), and GPT-D vs. tremor severity ($r = 0.27$; $p = 0.02$).

Logistic regression for the presence of at least one neurological symptom identified the following independent predictors: ILD diagnosis (OR = 3.12; $p = 0.013$), advanced age (OR = 1.09 per year; $p = 0.02$), and smoking status (OR = 2.01; $p = 0.05$). BMI and male sex were not significant predictors.

Subgroup analysis of ILD patterns showed that 57% of patients with the UIP pattern had at least one neurological symptom, compared to 33% in NSIP and 25% in mixed/unclassified forms. The difference between UIP and other subtypes was significant ($p = 0.04$).

The results confirm the study hypothesis, demonstrating that patients with ILDs present a higher prevalence of neurological symptoms, reduced global cognitive performance, slowed processing speed, and static balance deficit compared to the non-ILD population. The most pronounced differences were observed for tremor and diminished reflexes, supporting the existence of a specific neurological profile involving both pyramidal and extrapyramidal pathways.

The seemingly contradictory differences between balance test results (reduced SLS, slightly higher BBS) reflect that these instruments measure complementary aspects of postural control. SLS is more sensitive to subtle static balance deficits, while BBS may show ceiling effects in ambulatory patients.

The increased presence of tremor and diminished reflexes can be explained by multiple pathophysiological mechanisms: chronic hypoxia, systemic inflammation, microvascular impairment, and possible autoimmune mechanisms. Respiratory medications (beta-agonists, corticosteroids) may also contribute to tremor occurrence.

Intra-group analysis revealed a higher prevalence of neurological symptoms among patients with the UIP pattern, suggesting that fibrosis severity and gas exchange impairment are more important determinants than radiographic classification alone.

The cross-sectional design limits causal inference, neurological evaluation was screening-type without complex diagnostic investigations (neuroimaging, electrophysiology), and the small subgroup sizes gave an exploratory character to subtype analyses. Complete data on hypoxemia parameters, sleep disorders, or anxiety/depression symptoms were not collected.

Adult patients with ILDs present a higher prevalence of neurological symptoms, reduced global cognitive performance, slowed processing speed, and static balance deficit compared to individuals without ILDs. ILD diagnosis, advanced age, and smoking are independent risk factors associated with neurological involvement.

Integrating simple, standardized evaluations of cognitive function (MoCA, SDMT) and balance (SLS) into routine monitoring of ILD patients is feasible and can provide valuable clinical information for risk stratification and therapeutic plan adjustment. Future longitudinal studies are needed to elucidate the underlying pathophysiological mechanisms and evaluate targeted interventions that can reduce cognitive-motor vulnerability associated with ILDs.

FINAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTION

The doctoral research aimed to achieve three main objectives, all accomplished through clinical studies and published analyses.

The primary objective of demonstrating that patients with fibrosing ILDs present a higher prevalence of neurological symptoms and significant cognitive decline compared to the non-ILD population was achieved. The studies revealed significantly lower MoCA scores (24.1 vs. 26.2, $p=0.003$) and nearly double the frequency of tremor (35% vs. 11%, $p=0.007$).

The hypothesis that disease severity correlates with cognitive impairment was validated. Multivariate analyses showed that ILD diagnosis ($OR=3.12$), advanced age, and reduced DLCO% are independent risk factors for cognitive and neurological impairment. It was demonstrated that not all phenotypes are equally vulnerable: patients with the UIP pattern showed the most severe cognitive decline (MMSE 22.8) and the highest prevalence of neurological symptoms (57%), compared to NSIP or other subtypes. Integration of cognitive tests (MoCA, SDMT) with motor tests (SLS, TUG, BBS) enabled a more complete characterization of the F-ILD patient.

The personal contributions of the thesis add value to the specialized literature through the originality of the approach. The thesis proposes and validates an integrative model of the relationship between respiratory function and cognitive health. Through the combined use of MoCA, SDMT, and SLS tests, a package of short instruments was created, easily applicable in outpatient settings, with high sensitivity for subtle deficits specific to F-ILDs, addressing a major gap identified in the literature. Unlike previous studies that focused exclusively on

cognitive function, motor neurological symptoms (tremor, diminished reflexes, extrapyramidal signs) were highlighted, demonstrating that impairment in ILDs is not purely cognitive but extends to the motor nervous system. Additionally, it was demonstrated that the GAP index, currently used for respiratory prognosis, is an independent predictor of cognitive impairment (OR=2.91), allowing neurological risk stratification using parameters already available in clinical practice.

Although the objectives were achieved, the research highlighted limitations requiring further investigation. The cross-sectional design does not allow establishing causality. The identification of specific biomarkers to capture direct neuronal injury remains unresolved. The small subgroups (sarcoidosis, unclassifiable ILDs) did not allow robust statistical analyses, leaving unclear whether all ILD subtypes share the same neurological risk profile.

The clinical applicability of the tests is determined by their short duration (15–20 minutes), lack of expensive equipment, and the possibility of administration by pulmonology clinic staff without significant additional costs. The tests are easily integrated into the current workflow of consultations, allowing rapid screening of vulnerable patients. However, they do not replace a complete neuropsychological evaluation or neuroimaging – a low MoCA score requires referral to a specialist.

In order to consolidate the new findings presented in this thesis, future research should include prospective cohorts to evaluate the trajectory of cognitive decline in parallel with lung disease progression, integration of specific biomarkers into predictive models, use of brain MRI to correlate respiratory functional changes with structural brain changes, and expansion of research to a multicenter level to increase generalizability and allow stratification into larger ILD subgroups (unclassifiable, associated with connective tissue diseases).