

Sesja 13. Zespoły otępienne

Przewodniczą: *prof. Maria Barcikowska, prof. Andrzej Szczudlik*

Choroby mózgu w świetle starzejącej się Europy

Grzegorz Opala 86

Encefalopatia Hashimoto

Maria Barcikowska 87

Zaburzenia czynności poznawczych po zabiegach stosowanych w kardiologii interwencyjnej i kardiochirurgii

Sławomir Michalak 88

Encefalopatia wątrobowa

Agnieszka Słowik 89

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu cukrzycy

Andrzej Szczudlik 90

Choroby mózgu w świetle starzejącej się Europy*

Grzegorz Opala

Katedra i Klinika Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zarówno zapadalność, czyli liczba przybywających chorych z każdym rokiem, jak i przewidywany czas przeżycia stanowią w przypadku choroby nieuleczalnej te czynniki, które decydują o jej rozpowszechnieniu. Wzrost liczby starszych grup wiekowych w populacji będzie nieuchronnie prowadził odpowiednio do wzrostu rozpowszechnienia zespołów otępiennych, generując coraz to większe koszty społeczne. Takie prognozy epidemiologiczne stanowią niezwykle ważne informacje dla odpowiedzialnych za politykę zdrowotną, pozwalające, w powiązaniu z prognozami demograficznymi, przewidywać częstość występowania określonych chorób w nadchodzących latach czy dekadach. Uwzględniając skutki ekonomiczne, medyczne, kulturowe, społeczne i duchowe, można założyć istnienie swoistej bomby demograficznej, czy też cichej rewolucji, która w niedługim czasie musi doprowadzić do ogromnych zmian, szczególnie w krajach rozwiniętych.

Wiek XX był okresem najbardziej dynamicznego przyrostu liczby ludności na świecie. Był to również wiek, w którym przyrost oczekiwanej długości życia tylko w ostatnim 50-leciu wydłużył się o blisko 20 lat i obecnie osiągnął 66 lat. Znacznie wzrosła liczba ludzi starszych, zarówno w liczbach bezwzględnych, jak również jako procent ogólnej populacji. Zgodnie z prognozami demograficznymi, w ciągu najbliższych 30 lat nastąpi jeszcze większy wzrost populacji ludzi starszych. Obecnie każdego miesiąca kolejny milion ludzi przekracza 60. rż., a największy wzrost liczebności obserwuje się w grupie najstarszej, powyżej 80. rż. Aktualnie na świecie żyje ponad 70 mln osób w tej grupie wiekowej. Szacuje się, że do 2050 roku populacja ta wzrośnie kilkakrotnie. Oczekiwana długość życia w tym czasie wzrośnie z 66 do 77 lat. Obecnie w krajach rozwiniętych populacja ludzi powyżej 65. rż. stanowi 14% (ok. 170 mln), natomiast w krajach rozwijających się około 5% (ok. 248 mln). Zgodnie z przewidywanymi zmianami demograficznymi szacuje się, że w 2030 roku znajdzie się w tej grupie odpowiednio 23% (275 mln) w krajach rozwiniętych i 10% (680 mln osób) w krajach rozwijających się. W Polsce populacja powyżej 65. rż. liczy obecnie 4 750 000 osób (12,4%), zgodnie z przyjętymi szacunkami w 2030 roku będzie liczyć około 8 mln. Postępujący proces wydłużania życia zderzy się, szczególnie w krajach rozwiniętych, z obserwowanym już spadkiem urodzeń.

W coraz liczniejszej starszej populacji z oczywistych względów wzrośnie liczba chorych, szczególnie na choroby związane z wiekiem, w których wiek stanowi czynnik ryzyka. Obok objawów neurologicznych, częściej występujących w wieku podeszłym w przebiegu innych schorzeń lub związanej z wiekiem dysfunkcji poszczególnych narządów, możemy wskazać na trzy grupy chorób neurologicznych, które pojawiają się i występują głównie w starszym wieku. Ta odmienność pozwala stosować określenie choroby neurologiczne wieku podeszłego. Pierwszą

i podstawową grupę stanowią choroby, których pojawienie się i rozwój związane są z procesem starzenia. Są to choroby neurodegeneracyjne i naczyniowe. Choroby neurodegeneracyjne to przede wszystkim otępienia i choroby układu pozapiramidowego. Wśród chorób naczyniowych to przede wszystkim udar mózgu. Drugą grupą chorób to choroby występujące w różnym wieku, ale w wieku podeszłym charakteryzujące się specyficznymi objawami, rokowaniem i leczeniem. Schorzeniem, które również często występuje w wieku rozwojowym, jak i w wieku podeszłym jest padaczka. Trzecia grupa to choroby występujące w młodości. Należą do nich np. dystrofie mięśniowe, choroby demielinizacyjne i migrena. Ich początek w starszym wieku ma zazwyczaj inną przyczynę.

Wśród grupy chorób związanych z wiekiem ogromny problem stanowią otępienia. Jeśli znacznie wzrośnie populacja ludzi powyżej 65 lat, a w szczególności powyżej 80 lat, to można się spodziewać, że odpowiednio wzrośnie zapadalność i rozpowszechnienie choroby Alzheimera i innych zespołów otępiennych. Czy tak jak dziś będą one stanowić od 30 do 50% w najstarszych grupach? Według Ferri i wsp. (2005) liczba osób z otępieniem powyżej 60. rż. w grupie państw Europy Zachodniej wzrośnie z 4,9 mln w 2001 roku do 9,9 mln w 2040 roku, natomiast w grupie państw Europy Środkowo-Wschodniej, podzielonej na obszary o niższej i wyższej śmiertelności w populacji ludzi starszych, wzrost będzie odpowiednio od 1 do 2,8 mln i od 1,8 do 3,2 mln. Czy proporcja między poszczególnymi typami otępień pozostanie taka sama? Czy też wzrośnie liczba tych chorób, które występują głównie w późniejszym wieku, tzn. otępienie typu alzheimerowskiego i naczyniowego oraz otępienie z ciałami Lewy'ego. Czy zatem w 2050 roku będzie to ponad 100 mln chorych z otępieniami tylko w grupie powyżej 80 lat, która będzie liczyć 350 mln? A ilu będzie chorych z otępieniem w ogóle? Czy może będzie tak, jak wskazywał Brodaty w 1999 roku, że już za 25 lat liczba chorych z zespołem otępiennym wzrośnie dwukrotnie: z 18 do 34 mln i to głównie w państwach rozwijających się (odpowiednio: z 11 mln do 24 mln). W krajach rozwiniętych te liczby kształtują się odpowiednio na poziomie: 7 i 11 mln.

Prowadzone aktualnie badania epidemiologiczne nie do końca są zbieżne z prognozami. O ile proces starzenia społeczeństw postępuje nawet szybciej niż prognozowano, to nie w pełni pokrywa się z przewidywaniami dotyczącymi częstości występowania otępienia. Ostatnie badania wskazują na zmianę obserwowanej wcześniej tendencji. Opublikowane w 2008 roku badania populacyjne (*The Population-based Health and Retirement Study*) w populacji powyżej 70. rż., wykazały zmniejszenie występowania otępienia z 12,2% w 1993 roku do 8,7% w 2002 roku. Autorzy przyjmują, że poprawa w zakresie edukacji, poziomu życia, aktywności intelektualnej i fizycznej oraz leczenie chorób sercowo-naczyniowych pozwalają opóźnić wystąpienie objawów i spowolnić przebieg chorób z tej grupy.

W badaniach przeprowadzonych w krajach rozwijających się (Ameryka Łacińska, Chiny, Indie) liczba przypadków z zaburzeniami funkcji poznawczych w grupie wiekowej powyżej 70 lat jest różna w poszczególnych krajach. Szczególnie dotyczy to populacji miejskich, np. w Ameryce Łacińskiej. Wykazano, że występowanie otę-

pienia było wyższe (10%) niż w minionych latach. Wskazuje się, że w tych krajach, gdzie nastąpiła poprawa w zakresie edukacji, odżywiania i kontroli czynników ryzyka chorób układu krążenia i przywiązuje się większą wagę do aktywności fizycznej i intelektualnej, uzyskano wydłużenie życia. Modyfikacja tych czynników spowodowała zapewne zmniejszenie lub opóźnienie występowania procesów neurodegeneracyjnych i naczyniowych prowadzących do otępienia. Jednak, w związku z wydłużeniem średniej długości życia, liczba przypadków otępienia wzrosła.

Nawet niewielkie zmniejszenie liczby przypadków otępienia jest niezwykle ważne. Ostrożne szacunki w Stanach Zjednoczonych określają liczbę pacjentów z chorobą Alzheimera w połowie obecnego stulecia na około 8 mln. Podkreśla się, że zapobieganie lub opóźnianie początku choroby może mieć ogromne znaczenie. Jeśli byłoby możliwe opóźnienie początku wystąpienia objawów o 5 lat, to skutkowało to 50% redukcją ryzyka związanego z wiekiem. Zmniejszenie liczby przypadków po 10 latach kształtowałyby się na poziomie 1,15 mln, a po 50 latach — 4,04 mln. Nawet niewielkie opóźnienie początku objawów choroby o 6 miesięcy zmniejszyłoby liczbę chorych po 10 latach o 100 tys., a po 50 latach — o 380 tys. To względnie niewielkie opóźnienie dawałoby roczne oszczędności około 4,7 mln USD po 10 latach i 18 mln USD — po 50 latach.

Modyfikacja czynników ryzyka (poprawa warunków edukacji, stylu życia, poziomu socjalnego i opieki medycznej) pozwoli, że pierwszoplanowym zagadnieniem będzie problem genetyczny. Na wiele pytań powstających wraz z powiększającym się zasobem wiedzy nie można jednoznacznie odpowiedzieć, ale z pewnością liczba chorych będzie wielokrotnie większa do czasu odkrycia możliwości zapobiegania, leczenia lub choćby farmakologicznego modyfikowania przebiegu otępień. Obserwowany postęp w tym zakresie budzi uzasadnione nadzieje, ale wzrastająca liczba chorych na chorobę Alzheimera i inne otępienia, wraz ze zwiększającą się populacją ludzi w podeszłym wieku, będzie jednym z największych problemów ekonomicznych i problemów polityki zdrowotnej w najbliższych latach. Rozwiązanie tych problemów będzie stanowić jedno z największych wyzwań XXI wieku.

*Tekst stanowi fragment rozdziału „Epidemiologia otępień w perspektywie prognoz demograficznych” W: Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Pod redakcją Jerzego Leszka. Wydanie II

Encefalopatia Hashimoto

Maria Barcikowska

Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwrodnieniowych CUN, IMDiK PAN w Warszawie

Definicja

Encefalopatia Hashimoto (EH) charakteryzuje się obecnością wysokich stężeń przeciwciał przeciwtruczycowych, bez objawów dysfunkcji tarczycy oraz doskonałą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami. Część autorów woli używać nazwy: SREAT (S — *steroid responsive*, E — *encephalopathy*, A — *associated*, T — *autoimmune thyroiditis*).

Wstęp

Pierwszy pacjent z encefalopatią Hashimoto (EH) został opisany w 1966 roku przez Lorda Braina. Od tamtej pory pojawiło się w piśmiennictwie około 200 opisów takich przypadków [11, 14]. Częstość występowania encefalopatii Hashimoto (EH) nie jest znana, jest to choroba rozpoznawana rzadko, ponieważ oznaczenie przeciwciał przeciwtruczycowych nigdy nie jest badaniem wykonywanym rutynowo u chorych z otępieniem. Z drugiej strony przeciwciała przeciwtruczycowe występują w 3–10% populacji osób zdrowych. Badania autopsyjne wykazują obecność zmian o typie autoagresji w gruczole tarczycy u 45% kobiet i 20% mężczyzn. EH występuje częściej u kobiet w średnim wieku. Dodatkową trudność stanowi fakt, że kobiety z EH potwierdzonym w biopsji tarczycy wykazują pewną predyspozycję do rozwinięcia klinicznych objawów choroby Alzheimera. Nie jest to jednak predyspozycja potwierdzona statystycznie [19]. Inną przyczyną częstego nierozpoznawania EH jest fakt, że w grupie wiekowej typowej dla występowania otępienia częstość przypadków z podwyższonymi wartościami TSH jest bardzo duża. Istnieje wiele badań wykazujących związek zaburzeń poznawczych i niedoczynności tarczycy, ale bardzo nieliczne z nich wnoszą informacje o przyczynie tej niedoczynności, w niewielu oznaczane były przeciwciała przeciwtruczycowe [2, 17].

Patogeneza

Encefalopatia Hashimoto jest schorzeniem autoimmunologicznym, ale pomimo tego choroba jest ciągle kontrowersyjna i nie do końca poznana. Wydaje się, że podłożem EH są zmiany o typie *vasculitis* w przebiegu procesu autoagresywnego, przy obecności antygenów wspólnych dla tarczycy i mózgu, z odkładaniem się kompleksów immunologicznych, odwracalną leukoencefalopatią lub obrzękiem cytotoksycznym. Nie ma jednak żadnych naukowych dowodów, że przeciwciała anty-TPO są czynnikiem uszkadzającym mózgowie [4].

Genetyka

W EH opisano występowanie sprawczego polimorfizmu (R620W) w genie dla wewnątrzkomórkowej fosfatazy tyrozyny w 14,2% [5].

Objawy kliniczne

Wyróżnia się dwa typy kliniczne EH: typ I nasuwa podejrzenie zmian naczyniowych z nawracającymi incydentami naczyniowymi i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, typ II charakteryzuje się narastającym zespołem otępiennym, napadami padaczkowymi, objawami psychiatrycznymi oraz zaburzeniami świadomości [6]. W badaniu neurologicznym stwierdza się najczęściej: mioklonie, objawy pozapiramidowe, ataksję. Niekiedy w obrazie klinicznym dominują objawy depresji [1].

Badania dodatkowe

W surowicy krwi stwierdza się obecność przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (TG), dość często przeciw gangliozydrom (anty GM1), wyjątkowo przeciw α -enolazie. Poziom przeciwciał przeciwtruczycowych nie jest jednak markerem nasilenia objawów klinicznych. W PMR stwierdza podwyższone stę-

żenia białka [6, 12]. Elektroencefalografia wykazuje charakterystyczne zwolnienie czynności podstawowej, niekiedy pojawiają się fale ostre, trójfazowe, intermitujące, rytmiczne, głównie theta-delta, o częstości 2–3 Hz w okolicach ciemieniowo-skroniowych obustronnie. Badanie obrazowe (TK i MRI) mogą nie wykazywać zmian. Badanie MRI może jednak uwidocznić zmiany nietypowe, niekiedy stwierdza się cechy *vasculitis*, drobne ogniska niedokrwienne w istocie białej, obrzęk cytotoksyczny, zmiany DWI, zanik mózdzku [8, 16]. Typowa dla tych zmian jest zmienność i poprawa po leczeniu. SPECT wykazuje globalne zwolnienie przepływu, który wyraźnie poprawia się po leczeniu [7].

Różnicowanie

Encefalopatię Hashimoto należy różnicować z CJD ze względu na wspólne dla obu tych chorób objawy kliniczne. Również zmiany obserwowane w MRI i niekiedy w EEG mogą być do siebie podobne. W niektórych w przypadkach EH stwierdza się również obecność białka 14-3-3 w PMR. Odmienny jest tylko przebieg choroby, CJD stosunkowo szybko kończy się zgonem, podczas gdy EH ma przebieg ze spontanicznymi remisjami i pozytywną odpowiedź na steroidoterapię [13, 18]. EH należy ponadto różnicować z chorobą Alzheimera.

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest steroidoterapia, która daje dobre wyniki, powodując remisję objawów [15]. Standardowo stosuje się prednizolon w dawce 1 g dziennie przez 3 dni. Operacyjne usunięcie tarczycy obniża poziom przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy krwi [3]. Opisywane są także dobre rezultaty leczenia plazmaferezami [9]. Próby leczenia ośpienia w przebiegu EH za pomocą inhibitorów acetylocholinesterazy nie przyniosły jak dotąd pozytywnych rezultatów. Wymaga to dalszych badań [10].

Piśmiennictwo

1. Carta M.G., Hardoy M.C., Carpinello B. i wsp. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and Euthyroid Goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2005; 1: 23.
2. Ceresini G., Lauretani F., Maggio M. i wsp. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (1): 89–93.
3. Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E. i wsp. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (5 Pt 1): 346–351.
4. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch. Neurol.* 2003; 60 (2): 164–171.
5. Criswell L.A., Pfeiffer K.A., Lum R.F. i wsp. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (4): 561–571.
6. Ejma M. Powikłania neurologiczne w schorzeniach gruczołu tarczowego. *Pol. Przegl. Neurol.* 2009; 5: 24–31.
7. Forchetti C.M., Katsamakis G., Garron D.C. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49 (2): 623–626.
8. Grommes C., Griffin C., Downes K.A., Lerner A.J. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis presenting with diffusion MR imaging changes. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (8): 1550–1551.
9. Hussain N.S., Rumbaugh J., Kerr D., Nath A., Hillis A.E. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005; 64 (1): 165–166.
10. Kapaki E., Paraskevas G.P., Mantzou E., Papapostolou A., Alevizaki M., Vassilopoulos D. Thyroid function in patients with Alzheimer disease: implications on response to anticholinesterase treatment. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20 (4): 242–247.

11. Leyhe T., Morawetz C., Zank M., Buchkremer G., Eschweiler G.W. Epilepsy in an elderly patient caused by Hashimoto's encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2007; 9 (3): 337–340.
12. Müssig K., Leyhe T., Holzmüller S. i wsp. Increased prevalence of antibodies to central nervous system tissue and gangliosides in Hashimoto's thyroiditis compared to other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (8): 1252–1256.
13. Rodrigues de Cerqueira A.C., Ferreira Bezerra J.M., Canedo de Magalhaes G., Rozenthal M., Nardi A.E. Hashimoto's encephalopathy with clinical features similar to those of CJD. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66 (4): 903–905.
14. Schiess N., Pardo C.A. Hashimoto's encephalopathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1142: 254–265.
15. Sellal F., Berton C., Andriantseho M., Clerc C. Hashimoto's encephalopathy: exacerbations associated with menstrual cycle. *Neurology* 2002; 59 (10): 1633–1635.
16. Song Y.M., Seo D.W., Chang G.Y. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25 (5): 807–808.
17. Tan Z.S., Beiser A., Vasan R.S. i wsp. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (14): 1514–1520.
18. Vander T., Hallevy C., Alsaed I., Valdman S., Ifergan G., Wirguin I. 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *J. Neurol.* 2004; 251 (10): 1273–1274.
19. Yoshimasu F., Kokmen E., Hay I.D., Beard C.M., Offord K.P., Kurland L.T. The association between Alzheimer's disease and thyroid disease in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1991; 41 (11): 1745–1747.

Zaburzenia czynności poznawczych po zabiegach stosowanych w kardiologii interwencyjnej i kardiokirurgii

Sławomir Michalak^{1, 2}

¹Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii UMKM w Poznaniu

²Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych CMDiK PAN

Rozwój i narastająca dostępność metod interwencyjnych stosowanych w kardiologii oraz zabiegów operacyjnych w kardiokirurgii, rozszerza zakres ich zastosowania w chorobach układu krążenia. Z tym zjawiskiem wiąże się zwiększone ryzyko powikłań, które są skutkiem zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. Upośledzenie czynności poznawczych należy do tych następstw zabiegów stosowanych w kardiologii interwencyjnej i kardiokirurgii, których koszt społeczny jest istotny ze względu na przedłużający się czas hospitalizacji lub konieczność sprawowania opieki instytucjonalnej.

U chorych ze złośliwymi, komorowymi zaburzeniami rytmu serca przeprowadza się zabiegi wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), podczas których niezbędne jest właściwe zaprogramowanie parametrów impulsu defibrylującego poprzez ocenę energii potrzebnej do przeprowadzenia skutecznej defibrylacji. Dokonuje się tego, mierząc próg defibrylacji migotania komór (DFT, *defibrillation threshold*), czyli najniższą energię pozwalającą na skuteczne przerwanie migotania komór. Procedura ta wymaga kilkakrotnego wywoływania arytmii oraz jej przerywania impulsem o różnej energii. Jej zastosowanie wiąże się z ryzykiem powikłań ze strony ośrodkowego układu nerwowego, będących następstwem zatrzymania krążenia. Do ich wykrycia stosuje się monitorowanie EEG oraz analizy poziomów białka S-100 i enolazy specyficznej dla neuronów. Wykazano, że zatrzymanie krążenia podczas testu pomiaru progu defibrylacji migotania komór (DFT) na czas krótszy niż 15,1 sekundy nie zaburza czynności poznawczych.

Zabiegi ablacji epikardialnej i endokardialnej należą do skutecznych metod leczenia nadkomorowych zaburzeń

rytmu. W długoterminowej obserwacji chorych z migotaniem przedsionków, poddanych zabiegowi ablacji, zatorowość sercowopochodna i związane z nią zaburzenia funkcji poznawczych lub inne objawy deficytu neurologicznego były obserwowane rzadko (do 6–7% przypadków). Pojawiały się one podczas zabiegu lub w ciągu 48 godzin po jego przeprowadzeniu. Nie stwierdzono preferencji do występowania zatorów w poszczególnych obszarach unaczynienia mózgu, obserwując je równie często w przednim, jak i tylnym kręgu unaczynienia. Rokowanie co do powrotu czynności poznawczych lub ustępowania objawów deficytu neurologicznego było u tych chorych dobre.

Zastoinowa niewydolność krążenia jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji oraz inwalidztwa u osób powyżej 65. rż. Terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) jest metodą leczenia zaawansowanej niewydolności serca, polegającą na wprowadzeniu elektrod w celu prowadzenia kardiostymulacji obu komór serca. Zaawansowanej niewydolności krążenia towarzyszą zaburzenia pobudzenia mięśni lewej komory serca. Następstwem tych zaburzeń jest zmniejszenie objętości wyrzutowej. Wprowadzenie terapii resynchronizującej zmniejsza objawy chorobowe i śmiertelność, ma również istotny wpływ na poprawę czynności poznawczych.

Do czynników ryzyka zaburzeń czynności poznawczych oraz objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w następstwie zabiegów kardiologicznych zalicza się:

- krążenie pozaustrojowe i związane z nim ryzyko zatorowości, hipoperfuzji, zaburzeń związanych z reperfuzją lub reakcji zapalnych;
- przedłużający się czas zaciśnięcia aorty;
- obniżone pH krwi;
- niski hematokryt;
- podwyższone stężenie mleczanu w surowicy.

Porównanie czynności poznawczych u dzieci w wieku szkolnym poddawanych zabiegom kardiologicznym na otwartym sercu z chorymi, u których przeprowadzano cewnikowanie serca, nie wykazało istotnych różnic.

Częstość zaburzeń funkcji poznawczych występujących bezpośrednio po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych szacuje się na 50%, a u 40% chorych utrzymują się one w ciągu 5-letniej obserwacji. W 10% przypadków wystąpienie upośledzenia czynności poznawczych było przyczyną wydłużenia czasu hospitalizacji lub intensywnej rehabilitacji. Czynnikiem ograniczającym wartość wielu badań jest brak właściwie dobranej grupy kontrolnej pod względem wieku i poziomu wykształcenia. Porównanie czynności poznawczych po zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass graft*) z metodą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) nie wykazano istotnych różnic.

Liczba zabiegów kardiologicznych stosowanych w celu leczenia ostrych rozwarstwień i tętniaków aorty podwaja się w Polsce co 5 lat. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego wiąże się z ryzykiem rozwoju powikłań wywołanych wyindukowaną, uogólnioną reakcją zapalną, hipoperfuzją narządową, zniesieniem odruchów z chemo-receptorów, inicjacją kaskady krzepnięcia i aktywacją

elementów morfotycznych krwi. Regionalne upośledzenie perfuzji mózgowej, mikrozatory lub krążące cytokiny mogą wywoływać zaburzenia funkcji poznawczych. Najczęściej obserwowanymi zespołami o charakterze przejściowym są: zespół majaczeniowy, splątanie oraz śpiączka. Zastosowanie przynajmniej dwóch rodzajów testów neuropsychologicznych, porównujących stan przed- z pooperacyjnym, pozwala na wykrycie subtelnych zaburzeń czynności poznawczych u 20% chorych.

Analiza poziomu białka S-100 i enolazy specyficznej dla neuronów w 10 minut po wprowadzeniu znieczulenia, bezpośrednio po zakończeniu zabiegu oraz w 6 i 24 godziny później pozwalają na wykrycie uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Podsumowując, ocena czynności poznawczych powinna być istotnym elementem badania chorych po zabiegach stosowanych w kardiologii interwencyjnej i kardiologii. Monitorowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego podczas zabiegów oraz badanie markerów jego uszkodzenia po zabiegach, pozwala na wczesne wykrycie powikłań, które obejmować mogą również upośledzenie czynności poznawczych. Profilaktyka tych powikłań obejmuje utrzymanie właściwej perfuzji mózgowia, zapobieganie mikrozatorowości oraz zastosowanie hipotermii.

Piśmiennictwo

1. van der Rijken R., Hulstijn-Dirkmaat G., Kraaijaat F. i wsp. Open-heart surgery at school age does not affect neurocognitive functioning. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2681–2688.
2. da Silva M.P., Rivetti L.A., Silva Telles Mathias L.A., Cagno G., Matsui C. Impact of Induced Cardiac Arrest on Cognitive Function after Implantation of a Cardioverter-Defibrillator. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2009; 59 (1): 37–45.
3. Sweet J.J., Finnin E., Wolfe P.L. i wsp. Absence of Cognitive Decline One Year After Coronary Bypass Surgery: Comparison to Nonsurgical and Healthy Controls. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 1571–1578.
4. Whitaker D.C., Green A.J.E., Stygal J., Harrison M.J.G., Newman S.P. Evaluation of an alternative S100 α assay for use in cardiac surgery: relationship with microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion* 2007; 22: 267–272.

Encefalopatia wątrobowa

Agnieszka Słowik

Katedra i Klinika Neurologii *Collegium Medicum*
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Pojęcie encefalopatii wątrobowej odnosi się do zaburzeń neuropsychiatrycznych, które występują u chorych z ostrymi, podostrymi i przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak: marskość wątroby w przebiegu choroby alkoholowej czy w następstwie wirusowego zapalenia wątroby, pierwotna marskość żółciowa, wrodzone zwłóknienie wątroby, stan po zespoleniu wrotno-systemowym, zarówno samoistnym, jak i operacyjnym. Encefalopatia wątrobowa może występować w dwu postaciach: jawnej i subklinicznej. Jawną encefalopatię wątrobową dzieli się na ostrą i przewlekłą. Przewlekła encefalopatia wątrobowa występuje u chorych z marskością wątroby i po zespoleniu wrotno-systemowym samoistnym lub operacyjnym i charakteryzuje ją trwały charakter objawów lub przebieg z okresami zaostrzeń i poprawy. Encefalopatia piorunująca ma gwałtowny przebieg, objawy wynikają z szybkiego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i obrzęku mózgu.

W przeciwieństwie do jawnej encefalopatii wątrobowej, którą rozpoznaje się na podstawie wyraźnych objawów neurologicznych, zaburzeń poznawczych i behawioralnych, rozpoznanie subklinicznej encefalopatii wątrobowej jest trudne. Charakteryzuje się ona subtelnym, niezauważalnym w standardowym badaniu klinicznym deficytem w zakresie funkcji poznawczych. Diagnozę stawia się na podstawie wyników testów psychometrycznych, które wskazują na obecność odchyień w zakresie uwagi, koncentracji, zapamiętywania czy funkcji wzrokowo-przestrzennych. Nie ma zgodności w literaturze, czy subkliniczna encefalopatia wątrobowa i jawna encefalopatia wątrobowa stanowią dwie odrębne jednostki chorobowe, czy też subkliniczna encefalopatia wątrobowa poprzedza postać jawną.

Subkliniczna encefalopatia wątrobowa występuje u 30–84% osób z przewlekłymi schorzeniami wątroby. Nieznana jest natomiast dokładna epidemiologia encefalopatii wątrobowej; w Stanach Zjednoczonych jest dziewiątą w kolejności przyczyną zgonów.

Przyczyną uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu chorób wątroby jest obecność substancji toksycznych, które powstają w efekcie nieprawidłowej detoksyfikacji, tj. amoniaku, manganu, merkaptanów, kwasów tłuszczowych, fenoli oraz tzw. fałszywych neuroprzekazników. Dochodzi również do zwiększenia gęstości receptorów dla kwasu γ -aminomasłowego oraz nadmiernej stymulacji układu GABA-ergicznego.

Osoby z subkliniczną encefalopatią wątrobową mają wybiórcze zaburzenia uwagi, koncentracji, percepcji wzrokowo-przestrzennej, funkcji psychoruchowych, pamięci świeżej, pamięci wzrokowo-przestrzennej, myślenia abstrakcyjnego, a także uczenia się nowego materiału. Objawy te są zazwyczaj niezauważalne w badaniu przesiewowym. Funkcje językowe są bardzo dobrze zachowane.

W pierwszym okresie jawnej encefalopatii wątrobowej stwierdza się dyskretne zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne. Są one początkowo niewielkie, z czasem narastają i występują w postaci zaburzeń poznawczych, tzn. zaburzeń orientacji wzrokowo-przestrzennej, pamięci świeżej, uwagi, a także zaburzeń zachowania, rytmu sen-czuwanie oraz zaburzeń świadomości. Pojawia się charakterystyczne drżenie (*asterixis*), a także hipomimia, sztywność, bradykinezja oraz objawy piramidowe w postaci paraparezy spastycznej. Objawy neurologiczne mają często zmienny charakter. Zaburzenia świadomości w encefalopatii wątrobowej klasyfikuje się według kryteriów *West Haven*.

Stopień 0: brak uchwytnych zmian osobowości i zachowania, brak objawów uszkodzenia układu nerwowego w badaniu neurologicznym.

Stopień 1: niewielkie splątanie, upośledzenie uwagi, pomyłki w prostych działaniach matematycznych, nadmierna senność, bezsenność lub odwrócony cykl sen-czuwanie, euforia lub depresja, może występować drżenie metaboliczne.

Stopień 2: senność, dezorientacja, nieadekwatne zachowanie, niewyraźna mowa, wyraźne drżenie metaboliczne.

Stopień 3: znaczna dezorientacja, dziwaczne zachowanie, częściowy lub całkowity brak reakcji na bodźce zewnętrzne, zwykle brak drżenia metabolicznego.

Stopień 4: śpiączka.

W diagnostyce różnicowej jawnej encefalopatii wątrobowej należy wziąć pod uwagę zatrucie alkoholem, zespoły odstawienia alkoholu i leków, encefalopatię Wernickego, zespół Korsakowa, zatrucie lekami uspakajającymi, inne encefalopatie metaboliczne czy chorobę Wilsona.

Badania laboratoryjne krwi pozwalają na potwierdzenie uszkodzenia wątroby i rozpoznanie etiologii choroby. Poziom amoniaku (markera uszkodzenia wątroby) nie koreluje z nasileniem encefalopatii wątrobowej. Naskłucie łądźwiowe nie ma istotnego znaczenia diagnostycznego. Ważne dla diagnostyki encefalopatii wątrobowej jest badanie neuropsychologiczne, w tym ocena funkcji poznawczych za pomocą testów psychometrycznych. W badaniu EEG, zazwyczaj w zaawansowanych przypadkach choroby, stwierdza się niecharakterystyczne fale wolne. Czasem, podobnie jak w innych encefalopatiach, występują wyładowania trójfazowych fal ostrych z obszarów czołowych i ciemieniowych. Tomografia komputerowa głowy zwykle nie wykazuje zmian, podczas gdy w badaniu rezonansu magnetycznego stwierdza się hiperintensywne zmiany zlokalizowane w strukturach podkorowych, isticie czarnej i jądrze zębatym mózdzku. Patomechanizm powstawania tych zmian nie jest znany. Według niektórych autorów jest to wynik akumulacji manganu. Intensywność tych zmian zależy od nasilenia choroby, np. mogą się wycofać po transplantacji wątroby.

Leczenie ostrej encefalopatii wątrobowej polega na przestrzeganiu odpowiedniej diety z ograniczeniem podaży białek. Należy podawać również środki przeczyszczające (laktulozę) oraz neomycynę. Przy podwyższonym stężeniu amoniaku zalecany jest asparaginian ornityny. W leczeniu przewlekłej encefalopatii wątrobowej zalecane jest również przestrzeganie diety ubogobiałkowej, regularne stosowanie laktulozy, a w razie potrzeby antybiotyków oraz asparaginianu ornityny.

Piśmiennictwo

1. Atturi D.K., Asgeri M., Mullen K.D. Reversibility of hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Metab. Brain Dis.* 2010; 25 (1): 111–113.
2. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (5): 537–547.
3. Larson A.M. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; Mar 6 [artykuł dostępny *on-line*].

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu cukrzycy

Andrzej Szczudlik

Katedra i Klinika Neurologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zarówno cukrzyca typu 2, jak i choroba Alzheimera, najczęstsza przyczyna zaburzeń funkcji poznawczych, są chorobami, których częstość występowania wyraźnie zwiększa się wraz z wiekiem. Szybko postępujące starzenie się populacji wielu krajów, w tym Polski, powoduje, że społeczne znaczenie tych chorób rośnie, a wraz z nim zainteresowanie badaczy ich wzajemną relacją. Pierwsze, dobrze udokumentowane doniesienie dotyczące zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę przedstawio-

no już w 1922 roku [4], ale dopiero opublikowanie w drugiej połowie lat 90. wyników prospektywnych badań populacyjnych, przeprowadzonych w Rochester [1], a następnie w Rotterdamie [6], dało podstawy do twierdzenia, że cukrzyca typu 2 jest czynnikiem ryzyka otępienia. Ponaddwuletnia obserwacja 6370 osób w wieku podeszłym w badaniu Rotterdam (ang. *The Rotterdam study*) udokumentowała, że cukrzyca zwiększa ryzyko otępienia 2-krotnie, a cukrzyca, która wymaga leczenia insuliną — nawet czterokrotnie [6]. Chociaż nie wszystkie wykonane dotychczas badania epidemiologiczne dotyczące związku cukrzycy i zaburzeń funkcji poznawczych są zgodne z wynikami badań w Rochester i Rotterdamie, to utrwaliły one przekonanie, że związek ten istnieje, choć nie zawsze jest bezpośredni i łatwy do udokumentowania. Wydaje się, że rozwój zaburzeń funkcji poznawczych może być związany nie tylko z samym faktem istnienia cukrzycy, ale także z jej nasileniem i czasem trwania, a także z wcześniejszą obecnością innych czynników ryzyka otępienia i cukrzycy, np. hiperinsulinemii.

Cukrzyca typu 2 jest znanym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych mózgu, zarówno choroby dużych naczyń (miażdżyca), jak i małych naczyń (stwardnienie naczyń). Z tego powodu powinna mieć związek z otępieniem naczyniowym. W kilku dużych badaniach epidemiologicznych taki związek udokumentowano. W badaniu *Canadian Study of Health and Aging*, w którym obserwowano przez 5 lat 5574 mieszkańców miast w wieku powyżej 65. rż., którzy w chwili rozpoczęcia obserwacji nie mieli zaburzeń funkcji poznawczych, stwierdzono, że cukrzyca, która występowała u około 10% tych osób, zwiększała ryzyko otępienia naczyniowego 2-krotnie [3].

Cukrzyca typu 2 jest nie tylko czynnikiem ryzyka otępienia, ale także poprzedzających je zaburzeń funkcji poznawczych o mniejszym nasileniu. Dwukrotny wzrost ryzyka łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) wykazano u chorujących na cukrzycę kobiet w okresie pomenopauzalnym. W wieloetnicznym badaniu populacyjnym, dotyczącym osób w wieku podeszłym w Nowym Jorku, wykazano związek cukrzycy z zaburzeniami funkcji poznawczych bez otępienia u chorych po przebytych udarach mózgu [2]. W cytowanym wyżej badaniu kanadyjskim związek z cukrzycą udokumentowano tylko w odniesieniu do naczyniowych zaburzeń poznawczych bez otępienia. Współczynnik ryzyka w tym przypadku (RR: 1,68) był nieco niższy niż dla otępienia naczyniowego pochodnego (RR: 2,03). W niedawno opublikowanym badaniu populacyjnym z Olmstead (Minnesota), chociaż nie stwierdzono bezpośredniego związku cukrzycy z MCI, to wykazano, że dłuższy czas trwania cukrzycy typu 2 i konieczność leczenia insuliną zwiększają ryzyko MCI [7].

Cukrzyca typu 2 występuje w związku z otyłością, hiperinsulinemią i nietolerancją glukozy. Wszystkie te powiązane ze sobą zaburzenia mogą występować jednocześnie lub pojawiać się sekwencyjnie. Wielu autorów traktuje te zaburzenia jako *continuum*, a nie jako odrębne choroby czy stany kliniczne. Prospektywne badania epidemiologiczne wykazały związek wszystkich tych zaburzeń z otępieniem, choć nie zawsze ten związek jest jednoznaczny. Dobrym przykładem jest związek otępienia i otyłości.

Podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i centralna otyłość w średnim wieku zwiększają ryzyko otępienia w wieku podeszłym. Ryzyko otępienia rośnie również u osób otyłych w wieku 70–79 lat. Zależności takiej nie obserwuje się jednak w wieku średnim, a w wieku podeszłym ryzyko otępienia zwiększa się także u osób z niskim BMI. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tego paradoksu jest to, że otyłość nie jest bezpośrednim czynnikiem ryzyka otępienia, działa poprzez inne czynniki, które rozwijają się w związku z otyłością, np. poprzez hiperinsulinemię czy cukrzycę, i musi upłynąć pewien czas do ich powstania i ujawnienia się otępienia. Spadek wagi w okresie poprzedzającym otępienie był już wielokrotnie raportowany. Podejrzewa się, że ma on związek z zaburzeniami węchu, które są wczesną manifestacją chorób zwyrodnieniowych mózgu i mogą powodować zaburzenia smaku, a w konsekwencji zmniejszenie ilości przyjmowanych kalorii. Tak więc różne zmiany w zakresie BMI mogą być powiązane z otępieniem w różny sposób.

Dwa badania przekrojowe (ang. *cross-sectional studies*) przeprowadzone w różnych etnicznie populacjach amerykańskich udokumentowały zwiększone ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera u osób z hiperinsulinemią. Wykazały też, że ryzyko to jest wyższe u osób z allelem APOE-ε4. Podobne wyniki, chociaż bez związku z APOE-ε4, uzyskano w badaniach europejskich. Opublikowano również wyniki badań wskazujących, że czynnikiem ryzyka otępienia jest także zespół metaboliczny. W jednym z tych badań związek między zespołem metabolicznym i otępieniem był szczególnie silny przy współistniejących podwyższonych markerach procesu zapalnego (Yaffe i wsp., 2004). Są jednak badania niepotwierdzające znaczenia zespołu metabolicznego w powstawaniu otępienia, nawet wtedy, gdy czynnikami ryzyka okazują się cukrzyca i hiperinsulinemia [5].

Potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych w cukrzycy to: hiperinsulinemia, końcowe produkty glikozylacji, uwalniane przez tkankę tłuszczową cytokiny o działaniu zapalnym, mikro- i makroangiopatia, dysfunkcja układu renina-angiotensyna. Wydaje się, że jeśli nie wszystkie, to przynajmniej wiele z tych mechanizmów odgrywa istotną rolę w patogenezie zaburzeń poznawczych. Niektóre z nich, takie jak otępienie i hiperinsulinemia, są potencjalnie odwracalne, a wiedza na ten temat ma znaczenie praktyczne. Wstępne badanie potwierdziło skuteczność rosiglitazonu — leku, który zmniejsza oporność na insulinę i jej stężenie we krwi w leczeniu choroby Alzheimera. Kolejne badania w tym zakresie są w toku.

Piśmiennictwo

1. Leiserson C.L. i wsp. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 301–308.
2. Luschinger J.A. i wsp. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Amer. J. Epidemiol.* 2001; 154: 635–641.
3. MacKnight C. i wsp. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's dementia and Vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 14: 77–83.
4. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applied in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 1922; 148: 767–777.
5. Muller M. i wsp. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 185–192.
6. Ott A. i wsp. Diabetes Mellitus and the risk of dementia. *The Rotterdam study. Neurology* 1999; 53: 1937–1942.
7. Roberts R.O. i wsp. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1066–1073.

