

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Cognitive dysfunctions in patients with chronic hepatitis C

Wiktor Drózd¹, Waldemar Halota², Elwira Palewicz³, Dorota Kozielowicz², Dorota Dybowska², Alina Borkowska¹

¹Zakład Neuropsychologii Klinicznej *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3–4: 126–132

Adres do korespondencji:

dr med. Wiktor Drózd
Zakład Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz,
tel. +48 52 585 43 68, faks +48 52 585 37 03,
e-mail: wikdr@cm.umk.pl

Streszczenie

Wstęp: W mózgach pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW C) stwierdza się obecność wirusa PZW C i cechy jego replikacji. U znaczącego odsetka chorych z PZW C występują dysfunkcje poznawcze. Celem badania była ocena charakterystyki i częstości występowania deficytów poznawczych u pacjentów z PZW C, a także ocena związku cech klinicznych z tymi deficytami.

Materiał i metody: Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów ze skompensowaną czynnością wątroby, bez istotnych zaburzeń psychicznych w wywiadzie i w trakcie badania. Grupę kontrolną stanowiły osoby w dobrym stanie zdrowia, dobrze funkcjonujące. Od osób badanych zebrano podstawowe dane demograficzne i kliniczne. Krótka bateria testów neuropsychologicznych składała się z *Testu łączenia punktów A i B* (ang. *Trial Making Test – TMT*) oraz testu Stroopa A i B. Wykonanie testów zostało porównane między osobami chorymi na PZW C i osobami z grupy kontrolnej w obrębie grup wiekowych (18–29, 30–39, 40–49 i 50–60 lat). Za istotnie gorsze uznano wykonanie testów powyżej 2 odchyłeń standardowych (SD) w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki: W badaniu wzięło udział 239 pacjentów w wieku 18–60 lat oraz 170 osób z grupy kontrolnej w tym samym przedziale wiekowym. Pacjenci z PZW C we wszystkich podgrupach wiekowych wykonywali wszystkie testy neuropsychologiczne znacznie wolniej niż osoby z grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów z PZW C, w zależności od parametru, którzy wykazywali istotnie gorsze wykonanie testu (> 2 SD), wynosił 21–34%. Nie stwierdzono korelacji między wykonaniem testów neuropsychologicznych a nasileniem zapalenia i włóknienia w badaniu histopatologicznym u pacjentów z PZW C.

Abstract

Background: Both presence and replication activity of the hepatitis C virus in brains of patients with chronic hepatitis C (CHC) were revealed. A significant proportion of CHC patients demonstrate cognitive abnormalities. The purpose of this exploratory study was an assessment of the specificity and frequency of cognitive dysfunctions and also clinical and demographical factors associated with cognitive deficits in CHC patients.

Material and methods: Adult CHC patients with compensated liver function, without current or past psychotic disorder, bipolar disorder, substance abuse or an organic brain damage were enrolled. Demographic and clinical data were collected from CHC patients and from control healthy subjects. Brief neuropsychological battery consisted of the TMT A+B and the Stroop Test A+B. Neuropsychological performance was compared within age subgroups (18-29, 30-39, 40-49 and 50-60 years). The cut-off point of >2 standard deviations (SD) was used for qualifying a result as markedly worse than that of healthy control subjects.

Results: 239 CHC patients aged 18-60 years and 170 healthy subjects adjusted for age and education level were recruited. Patients performed significantly worse on all cognitive measures in every age subgroup. Between 21% and 34% of CHC patients, depending on the measure, had substantial (>2 SD) cognitive dysfunctions. No correlation was found between cognitive performance and either staging or grading in liver biopsy in CHC patients.

Conclusions: Significant abnormalities of working memory and executive functions were present in at least 20% of CHC patients with compensated liver function within all age clusters. This may influence psychosocial functioning of the patients.

Wnioski: Znaczące zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych występowały u co najmniej 20% pacjentów ze skompensowaną czynnością wątroby we wszystkich przedziałach wiekowych. Zaburzenia te mogą powodować istotne zakłócenia w funkcjonowaniu chorych.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, zaburzenia funkcji poznawczych, wiek

Key words: chronic hepatitis C, cognitive dysfunctions, age

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW C) w ocenie Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) występuje u 1,5–2% populacji w Polsce, jednak prawdopodobnie 95% osób nie wie o chorobie (Państwowa Inspekcja Sanitarna i Polska Grupa Ekspertów HCV, 2005). Przebieg PZW C jest najczęściej bezobjawowy lub objawy mają charakter nieswoisty, wśród nich dominują: zmęczenie, objawy dyspeptyczne, nietolerancja alkoholu i tłuszczów. W ciągu ok. 20 lat u 20% chorych z PZW C dochodzi do marskości wątroby, występuje też zwiększona zapadalność na raka wątroby (Halota i Pawłowska 2004).

Głównymi źródłami zakażenia wirusem przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV) są wkłucia oraz inne inwazyjne zabiegi medyczne wykonywane w gabinetach zabiegowych niesterylnym sprzętem lub brudnymi rękami, strzykawki, igły, zestawy do przetoczeń itp. wykorzystywane dla więcej niż jednego chorego, a także posługiwanie się sprzętem zanieczyszczonym HCV w wyniku pozornego przeprowadzenia albo nieprzeprowadzenia sterylizacji lub dezynfekcji.

W badaniach neuropatologicznych, neuroimmunologicznych i neuroobrazowych u chorych z PZW C stwierdzono obecność wirusa HCV w OUN oraz cechy replikacji (Forton i wsp. 2001; Radkowski i wsp. 2002). Ocenia się, że negatywny bezpośredni wpływ HCV na metabolizm neuronów jest porównywalny z wpływem HIV (Forton i wsp. 2001). U chorych z PZW C często obserwuje się zaburzenia psychiczne i zaburzenia funkcjonowania, przede wszystkim astenię (męczliwość), która występuje u 50–70% chorych. Zaburzenia depresyjne mogą pojawiać się u ok. 30%, a zaburzenia lękowe u ok. 25% chorych. Zaburzenia psychiczne korelują z istotnym pogorszeniem jakości życia pacjentów z PZW C (Dwight i wsp. 2000; Hilsabeck i wsp. 2003; Collie 2005; Golden i wsp. 2005).

Wiele osób z PZW C zgłasza objawy wskazujące na dysfunkcje poznawcze. Najczęściej jest

to trudne do zrozumiałego opisanie poczucie intelektualnego „przymglenia”, a także problemy z uwagą i pamięcią świeżą, trudności w równoległym wykonywaniu kilku czynności, problemy z kojarzeniem, męczliwość psychiczna (Forton i wsp. 2006). Wykazano również związek dysfunkcji poznawczych z niższym poziomem jakości życia u chorych z PZW C (Hilsabeck i wsp. 2003).

U chorych z PZW C często stwierdza się dysfunkcje poznawcze, na ogół o łagodnym nasileniu (Kramer i wsp. 2002). W badaniach neuropsychologicznych obserwuje się przede wszystkim zaburzenia uwagi, zaburzenia szybkości przetwarzania informacji, zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i werbalnej pamięci operacyjnej, zaburzenia funkcji wykonawczych, pamięci i uczenia. Profil tych deficytów wskazuje na możliwość występowania zarówno dysfunkcji korowych, jak i podkorowych (Hilsabeck i wsp. 2002; Weissenborn i wsp. 2004; Weissenborn i wsp. 2006; Forton i wsp. 2002). Wśród 40 pacjentów z PZW C Forton i wsp. (2002) stwierdzili istotne, powyżej jednego odchylenia standardowego (SD), dysfunkcje poznawcze u 38% osób. Oceniając rozpowszechnienie znaczących zaburzeń funkcji poznawczych u 37 chorych z PZW C, McAndrews i wsp. (2005) przyjęli kryterium gorszego wykonania testów powyżej 1,5 SD w porównaniu z grupą kontrolną (n=46). Jedynie u 13% spośród badanych chorych z PZW C wykazano obecność istotnych dysfunkcji kognitywnych. W badaniu Cordoby i wsp. (2003) nie potwierdzono występowania istotnych dysfunkcji poznawczych u pacjentów z PZW C w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednakże podsumowanie publikacji dotyczących występowania znaczących deficytów poznawczych u pacjentów z PZW C wskazuje, że są one obecne u ok. 1/3 chorych, a ponadto nie są skorelowane z nasileniem histopatologicznych wykładników zapalenia wątroby, rodzajem genotypu HCV czy aktywnością replikacyjną HCV. Trzeba zaznaczyć, że w różnych badaniach przyjmuje się odmienne kryteria uznawa-

nia dysfunkcji za istotne (Perry i wsp. 2008). W badaniach neurofizjologicznych u chorych z PZW C stwierdzono zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu oraz wydłużenie latencji załamka P300 potencjałów wywołanych, a zmiany te korelowały z obecnością zaburzeń funkcji poznawczych (Weissenborn i wsp. 2004; Kramer i wsp. 2002).

Celem badania była ocena częstości występowania i specyfiki dysfunkcji poznawczych u osób w różnym wieku w dużej grupie chorych z PZW C bez cech dekompensacji funkcji czy marskości wątroby w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Na wykonanie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki przy *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano pacjentów z zakażeniem HCV potwierdzonym w badaniu serologicznym, u których nie stwierdzano cech dekompensacji funkcji wątroby oraz obecności zaburzeń psychotycznych i organicznego uszkodzenia mózgu, a także występowania uzależnień. Pacjenci w trakcie badania nie byli leczeni interferonem α i rybawiryną. U większości osób z PZW C wykonano oznaczenie aktywności transaminaz oraz badanie histopatologiczne wątroby, oceniając w pięciostopniowej skali odrębnie dwa parametry: aktywność zapalną i stopień włóknienia. Grupa kontrolna składała się z dobranych pod względem płci, wieku i wykształcenia osób, u których na podstawie przeprowadzonego wywiadu wykluczono występowanie istotnych obciążeń somatycznych, a także zaburzeń psychicznych i uzależnień. Wszystkie osoby z grupy kontrolnej dobrze funkcjonowały społecznie i zawodowo, tzn. pracowały i/lub uczyły się.

U wszystkich osób badanych zarejestrowano podstawowe dane demograficzne, a także oceniono czas wykonania testów neuropsychologicznych (w sekundach): *Testu łączenia punktów* (ang. *Trial Making Test – TMT*) A i B oraz testu Stroopa A i B. Część A TMT służy do oceny szybkości psychomotorycznej. Natomiast część B ocenia funkcjonowanie wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, zdolność przełączania na nowe kryterium po wyuczeniu jednej zasady reagowania, a także szybkość i koordynację psychomotoryczną. Test Stroopa ocenia sprawność werbalnej pamięci operacyjnej (Borkowska 2003; Borkowska i wsp. 2006). Ponieważ wykonanie tych testów istotnie zmienia się w zależności od wieku, porównano wykonanie testów w przedziałach wiekowych: 18–29, 30–39, 40–49, 50–60 lat. Za odchylenia znaczące uznawaliśmy wartości wyższe niż 2 SD. Przyjęta metodyka była zgodna z rekomendacjami zawartymi w wiążącym opracowaniu, dotyczącym wykorzystywania testów neuropsychologicznych (Spreeen i Strauss 1998).

Założenie dotyczące normalności rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka i w przypadku odrzucenia tej przesłanki stosowano testy nieparametryczne. Do obliczeń statystycznych wykorzystano pakiet Statistica PL.

W badaniu wzięło udział 239 pacjentów z PZW C w wieku 18–60 lat, oczekujących na terapię interferonem α i rybawiryną w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 170 osób w dobrym stanie zdrowia, dobrze funkcjonujących, w wieku 18–60 lat, które zbadano w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej CM UMK. Charakterystykę obu badanych grup w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono w tabeli 1. Wyróżnione podgrupy wiekowe osób z PZW C oraz grupy kontrolnej nie różniły się statystycznie w zakresie wykształcenia (test U Manna-Whitneya) oraz płci (test χ^2).

Wyniki

Czas wykonania testów neuropsychologicznych przez pacjentów z PZW C był znacznie dłuższy w porównaniu z czasem osiągniętym przez osoby z grupy kontrolnej we wszystkich przedziałach wiekowych (test U Manna-Whitneya) (tab. 2.–5.). Oznacza to, że u badanych chorych z PZW C występowały istotne dysfunkcje pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych i szybkości psychomotorycznej, co wskazuje m.in. na zakłócenia czynności kory czołowej mózgu.

Czas wykonania testów neuropsychologicznych przez pacjentów z PZW C był znacznie dłuższy w porównaniu z czasem osiągniętym przez osoby z grupy kontrolnej we wszystkich przedziałach wiekowych (test U Manna-Whitneya) (tab. 2.–5.). Oznacza to, że u badanych chorych z PZW C występowały istotne dysfunkcje pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych i szybkości psychomotorycznej, co wskazuje m.in. na zakłócenia czynności kory czołowej mózgu.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

Wiek	PZW C*	Grupa kontrolna*
18–29	68 (49/19)	62 (44/18)
30–39	41 (22/19)	47 (28/19)
40–49	65 (26/39)	24 (7/17)
50–60	65 (22/43)	37 (18/19)
ogółem	239 (119/120)	170 (97/73)

*n (liczba mężczyzn/kobiet)

W tab. 6–9. przedstawiono odsetki pacjentów z PZW C w poszczególnych podgrupach wiekowych, u których stwierdzono istotnie wolniejsze (>2 SD) wykonanie testów neuropsychologicznych w porównaniu z osobami z odpowiednich podgrup osób z grupy kontrolnej. W zależności od testu i podgrupy wiekowej 17–44% pacjentów z PZW C wykazywało istotne dysfunkcje poznawcze.

W tab. 10. zestawiono odsetki pacjentów z PZW C ogółem, którzy znamienne wolniej wykonywali testy neuropsychologiczne w porównaniu z odpowiednimi osobami z grupy kontrolnej. Zarówno w *Teście łączenia punktów*, jak i w teście Stroopa, części A testów, za pomocą których mierzono przede wszystkim szybkość psychomotoryczną, wolniej wykonywało stosunkowo mniej chorych z PZW C (24% i 21%) niż osób z grupy kontrolnej. Natomiast części B testów, mierzące sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, znamienne gorzej wykonało 34% i 27% pacjentów z PZW C.

Nie stwierdzono istotnych korelacji między wykonaniem TMT A i B, testu Stroopa A i B a nasileniem włóknienia i zmian zapalnych w badaniu histopatologicznym wątroby oraz aktywnością transaminaz u chorych z PZW C.

Omówienie

W wykonanym po raz pierwszy w Polsce badaniu oceniającym rozpowszechnienie i specyfikę zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z PZW C bez cech dekomensacji funkcji wątroby autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że u znaczącego odsetka chorych (17–44%) we wszystkich przedziałach wiekowych występują cechy zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Deficyty poznawcze mogą rzutować na funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów z PZW C i pogarszać jakość ich życia (Hilsabeck i wsp. 2003; Vigil i wsp. 2008).

W badanej grupie pacjentów z PZW C stwierdzono przewagę mężczyzn w młodszych przedziałach wiekowych oraz przewagę kobiet w średnich i starszych przedziałach wiekowych (tab. 1.). Przyczyny tego zjawiska nie są jasne. Można wysunąć przypuszczenie, że dotychczasowe procedury wykrywania zakażenia HCV w Polsce mogły lepiej sprawdzać się w odniesieniu do młodszych mężczyzn (służba wojskowa, honorowe krwiodawstwo) oraz kobiet w średnim i starszym wieku (kobiety chętniej niż mężczyźni zgłaszają się po pomoc medyczną z powodu różnych dolegliwości).

Tabela 2. Wykonanie testów przez pacjentów w grupie wiekowej 18–29 lat

	Grupa kontrolna*	PZW C*	Test U
TMT A	18 (16–22)	26 (20–32)	p<0,001
TMT B	35 (30–40)	60 (47–75)	p<0,001
Stroop A	18 (16–21)	21 (19–24)	p<0,001
Stroop B	42 (35–50)	52 (45–60)	p<0,001

*czas wykonania w sekundach; mediana (dolny-górny kwartył)

Tabela 3. Wykonanie testów przez pacjentów w grupie wiekowej 30–39 lat

	Grupa kontrolna*	PZW C*	Test U
TMT A	19 (17–24)	26 (20–34)	p<0,001
TMT B	38 (34–50)	65 (51–90)	p<0,001
Stroop A	19 (17–21)	22 (20–25)	p<0,001
Stroop B	45 (41–49)	56 (47–65)	p<0,001

*czas wykonania w sekundach; mediana (dolny-górny kwartył)

Tabela 4. Wykonanie testów przez pacjentów w grupie wiekowej 40–49 lat

	Grupa kontrolna*	PZW C*	Test U
TMT A	25 (20–27)	27 (23–35)	p=0,01
TMT B	40 (38–59)	68 (58–80)	p<0,001
Stroop A	21 (19–22)	24 (20–26)	p<0,001
Stroop B	46 (43–50)	60 (50–67)	p<0,001

*czas wykonania w sekundach; mediana (dolny-górny kwartył)

Tabela 5. Wykonanie testów przez pacjentów w grupie wiekowej 50–60 lat

	Grupa kontrolna*	PZW C*	Test U
TMT A	25 (20–30)	33 (27–41)	p<0,001
TMT B	47 (40–57)	90 (72–125)	p<0,001
Stroop A	21 (19–24)	24 (21–27)	p=0,001
Stroop B	51 (46–59)	63 (55–78)	p<0,001

*czas wykonania w sekundach; mediana (dolny-górny kwartył)

W badaniu Hilsabeck i wsp. (2002) stwierdzono, że spośród 44 chorych z PZW C bez innych obciążeń chorobowych znacząco wolniej test TMT A wykonało 21%, a część B testu TMT 25% osób. W badaniu tym korzystano z norm demograficznych dla poszczególnych testów i za nieprawidłowe przyjęto wyniki przekraczające jedno odchylenie standardowe. W badaniu przeprowadzonym przez autorów ogółem 24% pacjentów

Tabela 6. Odsetki pacjentów z PZW C zmiernie gorzej (>2 SD) wykonujących testy neuropsychologiczne w porównaniu z osobami z odpowiednich podgrup grupy kontrolnej w wieku 18–29 lat

Test	Pacjenci >2 SD [%]
TMT A	32
TMT B	37
Stroop A	18
Stroop B	18

Tabela 7. Odsetki pacjentów z PZW C zmiernie gorzej (>2 SD) wykonujących testy neuropsychologiczne w porównaniu z osobami z odpowiednich podgrup grupy kontrolnej w wieku 30–39 lat

Test	Pacjenci >2 SD [%]
TMT A	27
TMT B	44
Stroop A	32
Stroop B	37

Tabela 8. Odsetki pacjentów z PZW C zmiernie gorzej (>2 SD) wykonujących testy neuropsychologiczne w porównaniu z osobami z odpowiednich podgrup grupy kontrolnej w wieku 40–49 lat

Test	Pacjenci >2 SD [%]
TMT A	17
TMT B	26
Stroop A	20
Stroop B	26

Tabela 9. Odsetki pacjentów z PZW C zmiernie gorzej (>2 SD) wykonujących testy neuropsychologiczne w porównaniu z osobami z odpowiednich podgrup grupy kontrolnej w wieku 50–60 lat

Test	Pacjenci >2 SD [%]
TMT A	20
TMT B	34
Stroop A	17
Stroop B	32

Tabela 10. Odsetek pacjentów z PZW C zmiernie gorzej wykonujących testy (>2 SD) ogółem

Test	Liczba osób	[%]
TMT A	57	24
TMT B	82	34
Stroop A	49	21
Stroop B	65	27

z PZW C wykonało test TMT A znacząco wolniej (>2 SD) niż odpowiednio dobrana grupa kontrolna, natomiast część B testu TMT znacząco wolniej wykonało 34% pacjentów. Należy zaznaczyć, że Hilsabeck i wsp. korzystali z podanych w piśmiennictwie norm czasu wykonania testów, natomiast autorzy niniejszej pracy dysponowali wynikami osób z grupy kontrolnej. W badaniach Fortona i wsp. (2003) oraz Hilsabecka i wsp. (2002) za nieprawidłowe przyjęto wartości przekraczające jedno odchylenie standardowe. W badaniu autorów przyjęto ostrzejsze kryterium różnicujące prawidłowe od nieprawidłowego wykonania testu (*cut off point*), zgodne z rekomendacjami zawartymi w piśmiennictwie neuropsychologicznym (Spreeen i Strauss 1998).

Warto zauważyć, że w niewielu z dotychczas opublikowanych badań wykonanie testów neuropsychologicznych przez chorych z PZW C porównano z ich wykonaniem przez osoby z grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych (Forton i wsp. 2003; Weissenborn i wsp. 2004; McAndrews i wsp. 2005; Karaivazolou i wsp. 2007). W wykonanych dotąd badaniach zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z PZW C przeważają publikacje opisujące grupy pacjentów o niewielkiej liczebności (od 20 do 44 osób), przeważnie w średnim i starszym wieku. Mimo różnic w metodologii opublikowanych badań ich wyniki w zdecydowanej większości wskazują na występowanie dysfunkcji kognitywnych u chorych z PZW C. Jedynym wyjątkiem jest praca Cordoby i wsp. (2003), w której nie wykazano obecności takich dysfunkcji w porównaniu z normami opracowanymi dla populacji ogólnej Hiszpanii. Może być uwarunkowane przyjętą metodyką oceny neuropsychologicznej, którą oparto na stworzeniu parametrów złożonych z sumy wyników kilku testów badających poszczególne funkcje poznawcze. Ponadto znaczącą część (40%) grupy pacjentów z PZW C w tym badaniu stanowili krwiodawcy, którzy z definicji są osobami dobrze funkcjonującymi społecznie, tzn. raczej nie można takiej grupy uznać za reprezentatywną dla populacji chorych z PZW C.

W badaniu przeglądowym, podsumowującym wyniki dotychczas wykonanych badań neuropsychologicznych u chorych z PZW C, nie wykazano korelacji występowania i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych z nasileniem procesów zapalnych i włóknienia w wątrobie u pacjentów (Perry i wsp. 2008). U chorych z zawnosowanym włóknieniem wątroby korelację taką obserwowano natomiast z nasileniem objawów depresji (Fontana 2005). W pojedynczych doniesieniach, zwłaszcza uwzględniających niewielkie grupy pacjentów,

obserwuje się jednak istnienie korelacji stopnia nasilenia włóknienia w wątrobie z nasileniem dysfunkcji procesów złożonej uwagi (Hilsabeck i wsp. 2002) lub z ogólną sprawnością funkcji poznawczych (Karaivazoglou i wsp. 2007). Należy zauważyć, że w pierwszym z tych badań u 34 na 70 chorych z PZW C występowała marskość wątroby, a sprawność funkcji poznawczych u tych pacjentów była istotnie gorsza niż u pozostałych chorych. W badaniu autorów nie potwierdzono związku między aktywnością transaminaz, stopniem włóknienia i procesu zapalnego w wątrobie a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych w grupie chorych z PZW C ze skompensowaną czynnością wątroby.

Udokumentowano natomiast związki między stopniem dysfunkcji kognitywnych a zmianami w zakresie neurofizjologicznych wykładników czynności mózgu, takich jak analiza widmowa EEG oraz późne (korowe) potencjały wywołane P300 (Weissenborn i wsp. 2004; Kramer i wsp. 2002). Zmiany w spektroskopii rezonansu magnetycznego mózgu w jądrach podstawy i istocie białej były bardziej nasilone u osób z silniejszymi dysfunkcjami poznawczymi (Forton i wsp. 2001). W innym badaniu z użyciem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazano występowanie zmian w korze mózgowej pacjentów z PZW C (Weissenborn i wsp. 2004). Przy użyciu SPECT wykazano, że zaburzenia funkcji transportera dopaminowego obecne były u 60% pacjentów z PZW C, a zaburzenia funkcji transportera serotoniny u 50% chorych. Co ważniejsze, u pacjentów z PZW C, u których występowały jednocześnie dysfunkcje obu transporterów, stwierdzono istotne obniżenie wykonania większości zastosowanych testów neuropsychologicznych, natomiast wykonanie testów neuropsychologicznych przez pacjentów z PZW C bez zaburzeń funkcji transportera dopaminowego i serotoniny było podobne jak u osób zdrowych (Weissenborn i wsp. 2006). Może to wskazywać na istotne znaczenie czynności obu tych układów neuroprzekaznikowych w patogenezie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z PZW C.

W niniejszej pracy nie analizowano możliwych zależności między zaburzeniami funkcji poznawczych a występowaniem i nasileniem zaburzeń psychicznych, takich jak zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe czy męczliwość (astenia), które często występują u pacjentów z PZW C i które mogą w znaczącym stopniu modyfikować stan funkcji poznawczych i wpływać na poziom funkcjonowania. Wykazano, że nasilenie objawów depresji u chorych z PZW C dodatkowo korelo-

wało z nasileniem poczucia zmęczenia, a także z poziomem niesprawności w zakresie funkcjonowania (Dwight i wsp. 2000). W przypadku chorych z PZW C z zaawansowanym włóknieniem wątroby stwierdza się istotną korelację między nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych a nasileniem objawów depresji, zgłaszanych przez pacjentów w kwestionariuszach samooceny (Bieliauskas i wsp. 2006; Fontana 2005). Poziom odczuwanego zmęczenia u pacjentów z PZW C okazał się w największym stopniu związany z gorszym funkcjonowaniem społecznym, z nasileniem objawów depresji oraz z płcią żeńską (Hilsabeck i wsp. 2005).

Należy podkreślić, że u pacjentów z PZW C ze skompensowaną czynnością wątroby wykazano związki między dysfunkcjami kognitywnymi, najczęściej o łagodnym nasileniu, a zaburzeniami funkcjonowania psychospołecznego i gorszą jakością życia. Wielu chorych z PZW C zgłasza istotne trudności z koncentracją uwagi oraz obniżenie sprawności wykonywania obowiązków w pracy (Hilsabeck i wsp. 2003). W niedawno opublikowanym badaniu, w którym wzięło udział 106 chorych z PZW C, stwierdzono istotną korelację między obniżoną szybkością przetwarzania informacji oraz gorszą koordynacją ruchów precyzyjnych a poziomem funkcjonowania w zakresie fizycznych i instrumentalnych czynności życia codziennego (Vigil i wsp. 2008). Niewątpliwie powiązania między zaburzeniami funkcji poznawczych a zaburzeniami psychicznymi i funkcjonowaniem chorych z PZW C wymagają dalszych badań. Można jednak stwierdzić, że istotne zaburzenia funkcji poznawczych, związanych z czynnością płatów czołowych, stwierdzone w badaniu autorów u niemałego odsetka badanych osób z PZW C, mogą mieć znaczący wpływ na funkcjonowanie i jakość życia pacjentów.

Wnioski

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C związane jest z istotnym niekorzystnym wpływem na funkcje poznawcze u co najmniej 20–30% pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. Profil dysfunkcji wskazuje na zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Dysfunkcje kognitywne u pacjentów z PZW C nie korelują z poziomem aktywności transaminaz ani z nasileniem występujących zmian hepatologicznych. Istotne zaburzenia kluczowych funkcji poznawczych związanych z czynnością płatów czołowych mózgu mogą niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie psychospołeczne znaczącej części pacjentów z PZW C.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania pani dr Monice Wilkość i pani mgr Marcie Tomaszewskiej z Zakładu Neuropsychologii Klinicznej *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za współpracę w zakresie badań nad grupą kontrolną.

Piśmiennictwo

1. Borkowska A, Wilkość M, Tomaszewska M, Rybakowski J. Pamięć operacyjna: zagadnienia neuropsychologiczne i neurobiologiczne. *Psychiatria Pol* 2006; 40: 383-399.
2. Borkowska A. Pamięć operacyjna i jej zaburzenia w chorobach psychicznych. *Przew Lek* 2003; 6: 86-91.
3. Collie A. Cognition in liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 1-8.
4. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; 39: 231-238.
5. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000; 49: 311-317.
6. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005; 43: 614-622.
7. Forton DM, Allsop JM, Main J, et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
8. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, et al. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78: 5170-5183.
9. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 333-338.
10. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-439.
11. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 431-438.
12. Halota W, Pawłowska M. HCV infections in view of clinical practice. *Med Sci Monitor* 2004; 10 (suppl. 1): 24-28.
13. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 847-854.
14. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-446.
15. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Perry W. Biopsychosocial predictors of fatigue in chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2005; 58: 173-178.
16. Karaivazoglou K, Assimakopoulos K, Thomopoulos K, et al. Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2007; 27: 798-805.
17. Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 37: 349-354.
18. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005; 41: 801-808.
19. Państwowa Inspekcja Sanitarna, Polska Grupa Ekspertów HCV. Program edukacyjny „HCV można pokonać”. 2005: http://www.wsse.krakow.pl/pages/wsse_document.php?nid=865&did=2208
20. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 307-321.
21. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002; 76: 600-608.
22. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. 2 ed. Oxford University Press. New York, Oxford 1998.
23. Vigil O, Posada C, Woods SP, et al. Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 4: 1-11.
24. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 2006; 55: 1624-1630.
25. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain- evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004; 41: 845-851.