

Charakterystyka deficytów neuropsychologicznych u pacjentów z rozpoznaną encefalopatią manganową zażywających efedron – analiza przypadków

Characteristic of neuropsychological deficits in patients diagnosed with manganese encephalopathy due to ephedrone use – case series analysis

Agnieszka Kałwa

Institut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Summary

Aim. The study presents neuropsychological characteristic of 16 individuals with manganese-induced parkinsonism due to intravenous ephedrone use.

Method. Overall cognitive function screening as well as full examination of various cognitive domains (verbal learning, visual memory, working memory, executive functions, construction and visuospatial functions) with the use of elastic neuropsychological test battery were performed. Dysarthric speech disorders were also precisely evaluated. Additionally, all individuals filled in the *Beck Depression Inventory* (BDI), which is used to assess mood.

Results. All patients had evident dysarthric speech disorders accompanied with palilalia and writing disorders (micrographia) in the majority of investigated individuals. Neuropsychological screening diagnosis showed no overall cognitive deficits at the level of dementia. Mild decrease in verbal learning and visual memory processes was found; as well as ideomotor but no construction praxis disorders. Results of working memory and executive function assessment indicated decrease in cognitive flexibility and logical conceptualization abilities, as well as set-shifting disorders. Patients varied significantly in their severity of executive dysfunction. Duration of ephedrone use was found nonsignificant for patients' cognition. The mean BDI score indicated moderate depression. Higher level of depressive symptoms was associated with poorer overall cognitive screening, decrease of visual and verbal learning as well as phonemic verbal fluency.

Słowa kluczowe: encefalopatia manganowa, efedron, funkcje poznawcze, nastrój, diagnoza neuropsychologiczna

Key words: manganese encephalopathy, ephedrone, cognitive functions, mood, neuropsychological diagnosis

Wstęp

Encefalopatia manganowa [1] charakteryzuje się objawami neurologicznymi występującymi na skutek neurotoksycznego działania manganu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Choroba pojawia się nie tylko u osób narażonych na wysokie stężenia manganu w warunkach środowiskowych (np. u mieszkańców obszarów, gdzie mangan jest wykorzystywany do celów przemysłowych, czy u pracowników zatrudnionych w przemyśle), ale jej objawy wykazano też u dożylnych użytkowników narkotyków produkowanych w domu. Pierwsze doniesienia na ten temat pojawiły się ponad 20 lat temu, a dotyczyły badań przeprowadzonych wśród osób pochodzących z krajów byłego Związku Sowieckiego [2, 3]. Problem ten, choć rzadko opisywany, wydaje się nadal obecny w populacji użytkowników narkotyków na całym świecie.

Dożylnie zażywanie efedronu daje efekt euforyzujący. Substancja ta jest ekstrahowana przeważnie z tanich i dostępnych bez recepty leków zawierających pseudoefedrynę (np. z popularnych kropli do nosa). Produkcja efedronu odbywa się w środowisku zakwaszonym przez utlenianie pseudoefedryny z nadmanganianem potasu [4]. Uzyskany roztwór, oprócz efedronu, zawiera także duże ilości manganu, który, przyjmowany dożylnie, penetruje do OUN, odkładając się w gałkach błędnym i innych strukturach podkorowych. Neurotoksyczność manganu przejawia się w postaci poważnych objawów encefalopatii, np. zaburzeń ruchowych i deficytów mowy, obserwowanych z reguły po 5–9 miesiącach używania opisanych substancji [5, 6].

U osób zażywających efedron ze związkami manganu wykazywano zaburzenia funkcji poznawczych [7]. W większości artykułów prezentowano jednak wyłącznie pojedyncze przypadki chorych, u których relacjonowano występowanie objawów neurologicznych, zmian w mózgowiu oraz reakcji na zastosowane leczenie objawowe (np. meksidolem [8] lub chelatacją [9]). W każdej z tych prac wspomniano o obecności dyzartrycznych zaburzeń mowy u pacjentów, ale tylko w kategoriach objawu neurologicznego, bez dokładnego ich opisu – pomijano szczegółową charakterystykę funkcjonowania poznawczego chorych. Przy okazji systematycznego przeszukiwania baz danych na potrzeby niniejszego artykułu (z zastosowaniem wyszukiwarki PubMed) zauważono, że wyjątek stanowiły dwie prace, których głównym celem była ocena zaburzeń funkcji poznawczych. W jednej z nich po dwuletniej obserwacji stwierdzono brak poprawy funkcji poznawczych mimo polepszenia sprawności motorycznej [10]. Druga praca koncentrowała się na szczegółowym opisie dyzartrycznych zaburzeń mowy [11]. Większość cytowanych w niniejszym artykule badań na temat encefalopatii manganowej nie dotyczyła funkcjonowania emocjonalnego, w tym depresyjności pacjentów. Tymczasem bardziej szczegółowe dane na temat funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego osób z encefalopatią manganową mogłyby się przyczynić do poszerzenia wiedzy z tego zakresu, a także do stworzenia standardów diagnozy oraz pomocy terapeutycznej (np. terapii neuropsychologicznej, psychoterapii). Istnienie spójnych standardów pomogłoby również w lepszej obserwacji dynamiki zmian funkcji poznawczych i nastroju w trakcie leczenia chorych.

W artykule przedstawiono pierwsze w Polsce studium grupy dożylnych użytkowników efedronu, u których obecne były objawy encefalopatii manganowej. Celem pracy

była charakterystyka funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego chorych oraz określenie związku pomiędzy ich depresyjnością a poziomem funkcjonowania poznawczego. Zamiarem autorki było ponadto przybliżenie obrazu klinicznego encefalopatii manganowej w świetle narzędzi diagnostycznych, które przez wiele lat były popularne i stosowane (w większości) przez psychologów klinicznych i neuropsychologów pracujących w publicznej służbie zdrowia. Pozwoliło to na analizę funkcjonowania poznawczego w aspekcie zarówno przesiewowym, jak i bardziej szczegółowym, wiązało się jednak z trudnościami, jeśli chodzi o osiągnięcie statystycznej poprawności przedstawianych wyników w odniesieniu do polskiej normalizacji.

Material

Badana grupa składała się z 16 pacjentów z encefalopatią manganową – 12 mężczyzn i 4 kobiet, którzy dożylnie używali efedronu z częstością do 20 iniekcji dziennie. Pacjenci byli zróżnicowani wiekowo (+35 lat; 27–52 lat), ale nie pod względem liczby lat edukacji (+12 lat) ani czasu używania efedronu (+2 lata). Wszystkie badane osoby w przeszłości intensywnie zażywały narkotyki, 14 heroinę (3 z nich uczestniczyły w programie metadonowym), a 2 amfetaminę. W czasie, w którym prowadzone było badanie, wszyscy pacjenci (poza badanymi przyjmującymi metadon) deklarowali abstynencję, w tym zaprzestanie zażywania efedronu z manganem od co najmniej pół roku; 7 osób mieszkało w ośrodkach opieki dla osób uzależnionych od narkotyków, a pozostała część badanych korzystała ze wsparcia w środowisku rodzinnym.

Wszyscy pacjenci zostali przyjęci do poradni szpitalnej. Przed przeprowadzeniem diagnozy neuropsychologicznej byli badani przez psychiatrę oraz neurologa, którzy potwierdzili u chorych objawy zespołu parkinsonowskiego po zatruciu manganem zgodnie z przyjętymi standardami rozpoznania choroby [5], a także różnicowania jej z chorobą Parkinsona [1]. Większość chorych miała widoczne zaburzenia postawy ciała oraz poruszania się (tzw. chód koguci), a także wyraźne zaburzenia mowy. U większości występowały specyficzne zaburzenia (tzw. *gait disturbance*) polegające na opóźnionym inicjowaniu ruchów i wypowiedzi, a następnie trudnościach z zatrzymaniem tych reakcji. U 12 badanych obecna była palilalia, a u 10 osób zaburzenia pisania pod postacią mikrografii (związane ze zmniejszeniem pisma). Mimo że do oceny funkcjonowania badanych nie stosowano metod pomiaru ekologicznego lub obserwacji w naturalnych warunkach, z relacji chorych wynikało, że objawy znacznie pogorszyły ich codzienne funkcjonowanie. Pacjenci mieli trudności z wykonywaniem prostych czynności (np. ubieranie się, zjadanie posiłków). Na podstawie wywiadu klinicznego ustalono, że innymi nieodwracalnymi konsekwencjami choroby były utrata pracy oraz możliwości realizacji zainteresowań (np. gry na instrumencie muzycznym), a także konieczność korzystania z opieki ze strony osób trzecich (np. rodziców lub osób z instytucji opiekuńczej). Większość badanych relacjonowała, że nie akceptuje swego aktualnego stanu i deklarowała znaczne obniżenie jakości życia.

Badanie przeprowadzono w ramach działalności statutowej, nie było ono finansowane z zewnątrz. Otrzymało akceptację organów komisji bioetycznej szpitala, w którym zostało przeprowadzone. Wszystkie osoby biorące w nim udział wyraziły na to

pisemną zgodę. Diagnozę neuropsychologiczną poprzedzał krótki wywiad dotyczący danych psychospołecznych. Badanie podzielono na trzy spotkania. Ze względu na znaczny stopień zaburzeń mowy, powodujących trudności w werbalnym kontakcie telefonicznym, ustalanie terminów i odwoływanie spotkań odbywało się drogą e-sesją. Nie wszyscy badani byli w stanie wypełnić całą baterię testów neuropsychologicznych. W wypadku jednego z pacjentów wykonanie pełnego badania ACE-R nie było możliwe z powodu mutyzmu. Chory ten przyjechał na spotkanie z odległego ośrodka terapeutycznego wraz z opiekunem, który pomagał mu w poruszaniu się oraz w podawaniu informacji. Pacjent zrezygnował z kolejnych etapów badania z powodów finansowych (brak środków na pokrycie kosztów ponownego przyjazdu z opiekunem). Kolejne dwie osoby podczas pierwszego spotkania zrezygnowały z wykonania *Testu Sortowania Kart z Wisconsin* oraz z następnych spotkań bez podania przyczyny. Jeden z chorych nie wziął udziału w badaniu *Testem Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya* (podczas drugiego etapu badań) z powodu znacznego nasilenia dyzartrycznych zaburzeń mowy. Inny pacjent nie przyszedł na trzeci etap badania – wysłał SMS-a z informacją o odmowie dalszego udziału w badaniu, bez podania przyczyny.

Metoda

Diagnoza neuropsychologiczna

Zastosowano zarówno metody przesiewowej globalnej oceny funkcjonowania poznawczego, jak i bardziej szczegółową diagnozę funkcji poznawczych, w tym procesów uczenia się werbalnego, pamięci wzrokowej, pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych i funkcji konstrukcyjnych. Przeprowadzono również badanie fluencji słownej rozumianej jako zdolność generowania słów wedle określonego kryterium (semantycznego, czyli kategoryjnego, oraz fonemicznego, czyli literowego) w czasie jednej minuty. Fluencja słowna angażuje złożone procesy umysłowe takie jak funkcje wykonawcze oraz pamięć semantyczna [12, 13]. Jej poziom jest związany także z inteligencją werbalną, zdolnościami językowymi, szybkością psychomotoryczną oraz funkcjami wzrokowo-przestrzennymi [14]. Przeprowadzono również ocenę zaburzeń dyzartrycznych mowy.

Narzędzia diagnozy neuropsychologicznej wykorzystane w badaniu to popularne metody stosowane w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie. Mimo to większość z nich nie posiadała opublikowanych polskich norm, co stanowi główne ograniczenie wielu metod oceny neuropsychologicznej w Polsce [15]. Z tego powodu opisywane wyniki należy interpretować z ostrożnością, traktując je w większości jako rezultaty prób klinicznych niespełniających statystycznych wymogów normalizacji. Metody diagnozy neuropsychologicznej i badane obszary funkcji poznawczych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Testy neuropsychologiczne użyte w ocenie dożylnych użytkowników efedronu oraz badane funkcje poznawcze

Nazwa testu	Wskaźniki testowe	Diagnozowana funkcja umysłowa	Informacje dodatkowe	N
Skala Funkcjonowania Poznawczego wg Addenbrooke'a (ACE-R) Zawiera Krótką Ocenę Stanu Psychicznego Mini-Mental [16]	Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania ogólnie oraz w poszczególnych podskalach	Globalne funkcjonowanie poznawcze badane przesiewowo w kierunku zaburzeń otępiennych	Badanie uwagi i orientacji, pamięci, funkcji językowych, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych	15 16
Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST) [17]	PE (procent bł. perseweracyjnych) NPE (procent bł. nieperseweracyjnych) %CONC (procent odp. zgodnych z koncepcją logiczną) CC (liczba ułożonych kategorii)	Funkcje wykonawcze i pamięć operacyjna w warunkach zmieniających się wzmocnień.	Badanie elastyczności poznawczej, zdolności logicznej konceptualizacji oraz umiejętności efektywnego myślenia	14
Test Łączenia Punktów A [18]	Czas wykonania (w sekundach)	Szybkość psychomotoryczna		12
Test Łączenia Punktów B	Czas wykonania (w sekundach)	Funkcje wykonawcze	Zdolność przełączania z jednego kryterium na drugie	
Skala Inteligencji Wechslera Dla Dorosłych [19] Powtarzanie cyfr Klocki	Wyniki przeliczone	Bezpośrednia pamięć werbalna i pamięć operacyjna Funkcje motoryczne oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne, konstrukcyjne		13
Test Pamięci Wzrokowej Bentona [20, 21]	Różnica pomiędzy liczbą prawidłowych odpowiedzi oraz popełnionych błędów do liczby oczekiwanej zgodnie z normami	Percepcja wzrokowa oraz bezpośrednia pamięć wzrokowa		13

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Test Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya [22]	Określenie krzywej uczenia się listy słów A w pięciu powtórzeniach Jakościowa ocena reakcji na wprowadzenie listy B oraz 20-minutowe odroczenie czasowe (lista 7A) Błędy w teście rozpoznawania	Uczenie się słuchowo-werbalne Odporność na dystraktory oraz odroczenie czasowe Rozpoznawanie z pamięci		12
Test Fluencji Słownej [23, 24]	Liczba słów generowanych w ciągu minuty zgodnie z kategorią (fluencja semantyczna) lub rozpoczynających się od danej litery (fluencja fonemiczna)	Funkcje wykonawcze, pamięć semantyczna	Związek z inteligencją werbalną, zdolnościami językowymi, szybkością psychomotoryczną oraz funkcjami wzrokowo-przestrzennymi	12
Ocena dyszartrii: Frenchay Dysarthria Assessment Scale [25]	5-stopniowa skala oceny nasilenia zaburzeń	Stopień nasilenia zaburzeń dyszartrycznych mowy. 8 podskal: odruchy (kaszel, ślinienie, polykanie), oddychanie, ułożenie ust, zuchwa, podniebienie miękkie, głos, język, zrozumiałość mowy		12

Ocena nastroju

Wszystkie osoby badane wypełniły *Skalę Depresji Becka* [26] w celu diagnozy subiektywnego poczucia obniżenia nastroju.

Procedura badania

W trakcie pierwszego spotkania przeprowadzono wywiad kliniczny, badanie *Skalą Oceny Poznawczej według Addenbrooke'a (ACE-R)* oraz *Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST)*. Podczas kolejnego spotkania chorych badano za pomocą *Testu Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya*, *Testu Pamięci Wzrokowej Bentona*, *Testu Łączenia Punktów* oraz dwóch podtestów skali WAIS-R: „Powtarzanie cyfr”

i „Klocki”. Na trzecim spotkaniu wykonywano *Test Fluencji Słownej* i badanie za pomocą *Frenchay Dysarthria Assessment*. Chorzy wypełniali również *Skalę Depresji Becka*.

Poza testem WCST wszystkie badania były przeprowadzane w wersji niewymagającej użycia komputera. W badaniu WCST zastosowano komputerową amerykańską wersję nr 4,51 testu [17] posiadającego aktualną licencję. Instrukcja podawana była przez osobę badającą w języku polskim. Przed rozpoczęciem testu upewniano się, czy badany prawidłowo rozumie pojawiające się na ekranie komputera słowa *right* („dobrze”) oraz *wrong* („źle”).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu STATISTICA 10. Pierwszym krokiem było obliczenie statystyk opisowych, które obejmowały zmienne psychospołeczne (wiek, liczba lat edukacji, czas używania efedronu), wyniki testów neuropsychologicznych oraz skali BDI. Otrzymano średnie wartości wyników, dolny i górny kwartył oraz odchylenie standardowe. Wyniki testów neuropsychologicznych obliczano adekwatnie do liczby osób, które były w stanie je wykonać (od 12 do 16 badanych). W kolejnym kroku analizowano związki między zmiennymi psychospołecznymi oraz wynikami testów neuropsychologicznych i skali BDI za pomocą współczynnika korelacji nieparametrycznej *R* Spearmana (ze względu na brak rozkładu normalnego analizowanych zmiennych). Wszystkich korelacji dokonano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wybrane wyniki osób badanych odniesiono do grupy osób zdrowych. Średnie wyniki WCST oraz TMT A i B zostały porównane z wynikami 13 osób bez zaburzeń psychicznych ani neurologicznych, dobranych dzięki udostępnieniu bazy Zakładu Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Do porównania wyników obu grup użyto nieparametrycznych testów *U* Manna–Whitneya.

Wyniki

Średnie wyniki testów neuropsychologicznych (poza badaniem dyzartrii) oraz *Skali Depresji Becka* przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki testów neuropsychologicznych oraz Skali Oceny Depresji Becka, przeprowadzonych u 16 użytkowników efedronu z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem

Nazwa testu	N	Średnia	Min. wartość	Maks. wartość	Dolny kwartył	Górny kwartył	SD
ACE-R	15	89	75	100	85	93	6,04
MMSE	16	27	23	30	27	30	2,40
ACE-R Uwaga i orientacja	16	16	13	18	17	18	1,84

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

ACE-R Pamięć	16	21	15	26	18	25	3,31
ACE-R Fluencja słowna	15	10	7	14	10	11	1,79
ACE-R Funkcje językowe	15	24	20	26	24	26	1,74
ACE-R Funkcje wzrokowo- przestrzenne	15	14	12	16	14	15	1,18
WAIS-R Powtarzanie cyfr Wynik przeliczony	13	9	4	16	6	12	3,77
WAIS-R Klocki Wynik przeliczony	13	10	7	15	8	16	1,02
15 Słów Reya 1A	12	5	2	10	4	6	1,95
15 Słów Reya 2A	12	8	5	14	6	10,50	2,67
15 Słów Reya 3A	12	9	3	13	8	12	2,90
15 Słów Reya 4A	12	10	8	14	8,50	11	2,06
15 Słów Reya 5A	12	11	8	13	10	12,50	1,65
15 Słów Reya 1B	12	5	3	8	3,50	6	1,70
15 Słów Reya 6A	12	8	4	11	8	10	2,10
15 Słów Reya 7A	12	9	5	11	7,50	10,50	2,13
15 Słów Reya Rozpoznawanie błędy	12	2	0	6	1	3,50	2,10
Benton Odpowiedzi poprawne	13	6	4	10	5	7	1,57
Benton Oczekiwana liczba odp. poprawnych	13	7	7	9	7	8	0,72
Benton błędy	13	6	0	12	5	7	3,06

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Benton Oczekiwana liczba błędów	13	2	1	4	2	3	0,89
WCST % PE	14	14	6	33	8	20	8,06
WCST % NPE	14	12	5	23	8	19	5,97
WCST % CONC	14	40	9	86	12	57	28,31
WCST CC	14	5	2	6	5	6	1,21
WCST 1 kat	14	42	11	84	12	74	30,44
TMT A Sekundy	13	29	14	44	22	36	9,32
TMT B Sekundy	13	77	35	137	57	88	27,30
Fluencja fonemiczna Poprawne słowa	12	40	22,00	65	34,50	45,50	11,37
Fluencja fonemiczna Perseweracje	12	0,75	0	3	0	1,50	1,21
Fluencja fonemiczna Intruzje	12	0,33	0	3	0	0	0,88
Fluencja semantyczna Słowa poprawne	12	26,16	11	46	20	30	9,48
Fluencja semantyczna Perseweracje	12	0,58	0	3	0	1	0,99
Fluencja semantyczna Intruzje	12	0,83	0	4	0	1,50	1,40
BDI	12	25,25	8	48	16	31,50	11,77

Statystyki opisowe: liczba osób zbadanych (N), średnie, wartości minimalne i maksymalne, dolny i górny kwartył, odchylenie standardowe (SD).

ACE-R – Skala Oceny Poznawczej wg Addenbrooke’a, WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin; % PE – procent błędów perseweryjnych, % NPE – procent błędów nieperseweryjnych, % CONC – procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, CC – liczba ułożonych kategorii (maks. 6), 1 kat – liczba prób koniecznych do ułożenia pierwszej kategorii, TMT – Test Łączenia Punktów (wyniki w sekundach), WAIS-R – Skala Inteligencji Wechslera – Wersja Zrewidowana (wyniki przeliczone), 15 Słów Reya – Test Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya (wyniki 1A-7A liczba słów

w poszczególnych powtórzeniach listy A, 1B – liczba słów w powtórzeniu listy B), Fluencja – Test Fluencji Słownej, Benton – Test Pamięci Wzrokowej Bentona, BDI – Skala Depresji Becka

Wyniki badań neuropsychologicznych

Globalna ocena funkcji poznawczych

Średni wynik *Skali Oceny Poznawczej według Addenbrooke'a* (ACE-R w tłumaczeniu M. Roessler) wynosił 89 punktów (na 100 możliwych do uzyskania), natomiast średni wynik *Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego Mini-Mental* (MMSE), wkomponowanej w skalę ACE-R, wynosił średnio 28 punktów na 30 możliwych do uzyskania. Wyniki poszczególnych badanych były zróżnicowane (ACE-R min. 75 pkt, maks. 100 pkt, $SD = 6,04$; MMSE min. 23 pkt, maks. 30 pkt, $SD = 2,40$). Sugerowały globalne obniżenie funkcji poznawczych u niektórych pacjentów i brak tego rodzaju zaburzeń u innych badanych. Analiza jakościowa poszczególnych podtestów ACE-R wykazała prawidłową orientację w miejscu i czasie, osłabienie pamięci werbalnej i operacyjnej (np. odejmowanie w pamięci) oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych.

Procesy uczenia się i zapamiętywania

W badanej grupie średni wynik oceny bezpośredniej pamięci werbalnej za pomocą podtestu „Powtarzanie cyfr” WAIS-R mieścił się w normie adekwatnej dla wieku (średni wynik przeliczony był równy 10). Wyniki były zróżnicowane (w.p. min. 4 pkt, w.p. maks. 16 pkt, $SD = 3,77$).

Krzywa uczenia się w badaniu *Testem Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya* była dynamiczna, ale w piątym powtórzeniu chorzy zapamiętywali średnio tylko 11 z 15 wymaganych słów. U wszystkich pacjentów zauważono nieznaczną podatność na dystrakcję (po wprowadzeniu listy B liczba zapamiętanych słów obniżała się do średnio 8 wyrazów), popełniali również średnio 2 błędy w teście rozpoznawania słów z pamięci. Odchylenie standardowe wyników w kolejnych powtórzeniach listy słów osiągało wartości 1,70–2,30.

W badaniu *Testem Pamięci Wzrokowej Bentona* posługiwano się sugerowaną przez autorów polskiej normalizacji metodą oceny różnicy między uzyskaną liczbą prawidłowych odpowiedzi oraz popełnionych błędów a liczbą oczekiwaną (różnica 3 punktów wskazuje na obniżenie funkcjonowania poznawczego). Jako iloraz inteligencji przedchorobowy przyjmowano domniemaną normę intelektualną, co uzasadniały dane z wywiadu klinicznego badanych. U żadnego z nich nie stwierdzono niepełnosprawności intelektualnej, mieli za sobą średnio 12 lat edukacji. Badani generowali średnio 6 odpowiedzi prawidłowych (4–10; $SD = 1,57$) i popełniali średnio 6 błędów (0–12; $SD = 3,06$). Różnica między średnią otrzymaną i oczekiwaną liczbą odpowiedzi prawidłowych oraz błędów wynosiła 1 punkt, a średnia różnica między liczbą błędów otrzymaną a oczekiwaną wynosiła 4 punkty.

Analiza powyższych wyników sugerowała osłabienie w niewielkim stopniu procesów związanych z pamięcią werbalną i wzrokową.

Badanie funkcji wykonawczych

W ocenie wyników WCST ($n = 14$) brano pod uwagę wskaźniki zaburzeń: elastyczności poznawczej, zdolności logicznej konceptualizacji oraz umiejętności efektywnego myślenia. Oceniano odsetek błędów perseweracyjnych oraz nieperseweracyjnych, odsetek odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną oraz liczbę ułożonych kategorii (maks. 6) i liczbę prób koniecznych do ułożenia pierwszej kategorii. Zauważono znaczne zróżnicowanie w wynikach poszczególnych osób. Przykładowo odchylenie standardowe wyników dotyczących odsetka błędów perseweracyjnych w WCST było równe 8,06. Wśród badanych byli pacjenci ze znacznie nasilonymi zaburzeniami elastyczności poznawczej (33% błędów perseweracyjnych) oraz bez zaburzeń (6% błędów perseweracyjnych).

Podobne zróżnicowanie wyników uzyskano w *Teście Łączenia Punktów TMT* ($n = 14$). Średni czas wykonania testu TMT A (29 s) wskazywał na prawidłową szybkość psychomotoryczną, natomiast średni wynik testu TMT B (77 s) na nieznaczne osłabienie funkcji przełączania z jednego kryterium na drugie. Zróżnicowanie wyników TMT było mniejsze w badaniu szybkości psychomotorycznej ($SD = 9,32$) niż w ocenie funkcji wykonawczych ($SD = 27,30$).

Średnie wyniki testów badających różne aspekty pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych odniesiono do dostępnych, nieopublikowanych jeszcze wyników WCST i TMT, uzyskanych dzięki zgodzie na ich udostępnienie z bazy danych osób zdrowych Zakładu Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Z bazy wybrano wyniki 13 osób (9 kobiet i 4 mężczyzn) dobranych do grupy chorych pod względem liczby lat edukacji (12 lat). Osoby zdrowe różniły się istotnie od osób z grupy eksperymentalnej pod względem wieku (osoby zdrowe były starsze, ich średni wiek wynosił 44 lata, a badani chorzy mieli średnio 35 lat), co mogło się wiązać z potencjalnie gorszymi wynikami zdrowych badanych ze względu na wpływ wieku na badane parametry. Porównanie wyników WCST i TMT z wynikami pochodzącymi z bazy osób zdrowych oraz odniesienie wyników TMT do polskiej adaptacji baterii Halsteda–Reitana [27] przedstawiono w tabeli 3. Wyników WCST nie odniesiono do znanej polskiej adaptacji [28], ponieważ nie dotyczy ona wersji komputerowej testu.

Tabela 3. Różnice w wykonaniu WCST i TMT pomiędzy grupą użytkowników efedronu z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem ($n = 14$) a osobami zdrowymi ($n = 13$) badanymi w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń. Średnie wartości testów, poziomy istotności, wartości U Manna-Whitneya. Porównanie wyników TMT z polską normalizacją baterii Halsteda-Reitana.

Nazwa testu	Osoby z encefalopatią manganową	Osoby zdrowe	Poziom istotności p	U Manna-Whitneya
WCST % PE	14	9	0,03**	35,50
WCST % NPE	12	9	0,22	50
WCST % CONC	40	78	0,001**	16
WCST CC	5	6	0,27	52

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

WCST 1 kat	42	15	2,96	20,50
TMT A (sekundy)	29 (75 – 90 centyl)*	24 (75 – 90 centyl)*	0,18	44
TMT B (sekundy)	77 (25 – 50 centyl)*	50 (50 – 75 centyl)*	0,01**	25,50

WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin; % PE – procent błędów perseweracyjnych, % NPE – procent błędów nieperseweracyjnych, % CONC – procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, CC – liczba ułożonych kategorii (maks. 6), 1 kat – liczba prób koniecznych do ułożenia pierwszej kategorii, TMT – Test Łączenia Punktów (wyniki w sekundach)

* odniesienie do norm wg polskiej adaptacji baterii Halsteada-Reitana

** różnice w średnich wynikach istotne statystycznie

W badaniu WCST pacjenci z encefalopatią manganową w porównaniu z osobami zdrowymi uzyskali istotnie gorsze wyniki pod względem liczby błędów perseweracyjnych (istotnie większa u chorych) oraz liczby odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (istotnie mniejsza u chorych). Badani z encefalopatią potrzebowali również istotnie więcej czasu, aby wykonać TMT B.

Ocena funkcji konstrukcyjnych

Wyniki badania funkcji konstrukcyjnych wzrokowo-przestrzennych za pomocą podtestu „Klocki” skali WAIS-R wskazały na prawidłowy stan tych procesów. Średni wynik przeliczony wynosił 10 punktów (min. 7, maks. 15, $SD = 1,02$). Tylko dwie osoby uzyskały wynik poniżej normy adekwatnej dla wieku.

Fluencja słowna

Wyniki poszczególnych osób wahały się między zdolnością do generowania 22–65 słów w teście semantycznym ($SD = 11,37$) oraz 11–46 w teście fonemicznym ($SD = 9,48$) w ciągu jednej minuty. Większość badanych nie popełniła żadnych błędów o charakterze perseweracji ani intruzji. Pacjenci podawali w ciągu minuty średnio 40 słów w ocenie fluencji semantycznej (związanej z daną kategorią: zwierzę, owoc, warzywo), co odpowiadało 90 centylowi (w skali od 10. do 90. centyla) według norm amerykańskich oraz 26 słów w badaniu fluencji fonemicznej (słowa rozpoczynające się na literę F, A lub S), odpowiadających 10. centylowi. Odniesienie do norm amerykańskich [23, 24] mogłoby sugerować, że średnie wyniki *Testu Fluencji Słownej* wskazywały na prawidłową zdolność generowania słów w ciągu minuty w badaniu fluencji semantycznej, ale nie fonemicznej. Wyników nie można jednak interpretować w ten sposób, m.in. ze względu na różnice językowe – wynikające przede wszystkim z innej liczby słów w języku polskim i angielskim zaczynających się na literę F, A i S. Należy rozumieć je wyłącznie w kategoriach próby klinicznej.

Ocena zaburzeń dyzartrycznych mowy

Badanie skalą oceny dyzartrii *Frenchay Dysarthria Assessment Scale* (FDA) w adaptacji Mariki Litwin dotyczyło 12 osób spośród całej grupy badanych. Wskazało na obecność średniego stopnia dyzartrycznych zaburzeń mowy. Zróżnicowanie wyników między poszczególnymi badanymi było znacznie mniejsze niż w większości opisywanych badań ($SD = 1,02-3,99$). Obszarem najbardziej nimi dotkniętym okazała się zdolność inicjowania mowy spontanicznej. U niektórych osób zaburzenia te osiągały stopień głębokiego nasilenia. Nie u wszystkich badanych wiązały się z obecnością palilalii. U większości obserwowano skrócenie czasu fonacji, osłabienie wysokości oraz siły głosu. Obecne były także różnego stopnia zaburzenia (od nieznacznych po nasilone) związane z ruchami warg (rozciąganie, sztywne „zamrożone” ułożenie ust przy mowie), języka (przede wszystkim związane z unoszeniem języka) oraz żuchwy (nadmierna sztywność, obserwowana zwłaszcza przy mówieniu). U niektórych badanych występowały nieznaczne lub średnio nasilone problemy związane z funkcją podniebienia miękkiego przy mówieniu, u jednego pacjenta dochodziło do wydostawania się nosem pokarmów i napojów podczas jedzenia. U większości badanych stwierdzono nieznaczne lub średnio nasilone problemy z kontrolą oddechu, zwłaszcza skrócenie wydechu. Osiem osób miało nieznaczne lub średnio nasilone trudności w zakresie ślinienia, występujące najczęściej przy pochylaniu, osłabieniu koncentracji oraz podczas snu. U pięciu badanych obecne były w różnym stopniu problemy z zachłystywaniem się pokarmami lub śliną. Trzy osoby miały nieznaczne lub średnio nasilone trudności z połykaniem. Szczegółowa ocena za pomocą FDA wraz z danymi dotyczącymi mikrografii i palilalii została przedstawiona w tabeli 4.

Tabela 4. Badanie dyzartrii u dożylnych użytkowników efedronu z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem (n = 12) za pomocą *Frenchay Dysarthria Assessment Scale*, wraz z danymi dotyczącymi zaburzeń pisania (mikrografia) i palilalii

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Odruchy												
kaszel	++++	-	-	++	-	++	-	-	-	+	-	+
polykanie	-	-	-	++	+	-	-	+	-	-	-	-
ślinienie	-	-	+	++	+	+	+	++	-	-	++	+
Oddychanie												
w spoczynku	+	-	++	+	+	-	-	-	+	++	+	+
przy mowie	+	-	++	+	+	++	-	-	-	+	-	+
Ruchy warg												
w spoczynku	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-
rozciąganie	-	+	-	-	-	-	-	-	-	++++	-	-
zamknięcie	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-
zróżnicowane	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-
ruchy	+	+	++	++	++	++	-	++	+	++	+	+
przy mowie												

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Żuchwa												
w spoczynku	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
przy mowie	-	+	-	++	++	+	+	+	-	+	-	-
Podniebienie miękkie												
przy jedzeniu	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
funkcja	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
przy mowie	-	+	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-
Głos												
Długość fonacji	-	-	+	+++	+	+	+	+	+	++	++	+
Wysokość głosu	+	++	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Siła głosu	+	+	+	++	+	+	-	-	-	++	+	-
Przy mowie	+	+	+	+	+	++	+	+++	++	+	+	+
Język												
W spoczynku	+	-	-	+	-	+	-	-	-	++	+	-
Wysuwanie	-	++	-	+	++	-	-	+	-	+	+	-
Unoszenie	++	++	+++	++	++	-	++	+	-	++	++	+
Ruchy boczne	++	++	-	+	++	-	-	+++	-	-	+	+
Zróżnicowane ruchy	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+
Przy mowie	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Zrozumiałość mowy												
Słowa	-	++++	-	++	-	++	-	-	-	-	-	-
Zdania	++	++++	+++	++	-	++++	-	-	-	-	-	-
Mowa spontaniczna	+++	++++	+	+	-	++++	-	++	+	+	+	+
Zaburzenia pisania (mikrografia)	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
Palilalia	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1

Ocena głębokości zaburzeń: - bez zaburzeń, + nieznaczne zaburzenia, ++ średnio nasilone zaburzenia, +++ znaczne zaburzenia, ++++ głęboko nasilone zaburzenia

Mikrografia i palilalia 0 – brak, 1 – obecna

Związek między depresyjnością a funkcjonowaniem poznawczym

Średni wynik skali BDI wykonanej u 12 pacjentów wskazywał na umiarkowany poziom objawów depresyjnych (25 pkt), natomiast wyniki poszczególnych badanych były w sposób istotny zróżnicowane ($SD = 11,77$). Świadczy to o tym, że niektóre

osoby nie zauważały u siebie objawów obniżenia nastroju (8 pkt), a inne odczuwały je na poziomie umiarkowanie ciężkiej depresji (48 pkt). Większe nasilenie objawów depresyjnych łączyło się z niższym ogólnym wynikiem skali ACE-R, gorszymi wynikami w *Teście Pamięci Wzrokowej Bentona* (większa liczba błędów i mniejsza liczba poprawnych odpowiedzi), mniejszą liczbą słów w czwartym powtórzeniu listy A w *Teście Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya*, a także z mniejszą liczbą słów generowanych w ciągu minuty w badaniu fonemicznej fluencji słownej. Wyniki te zostały przedstawione w tabeli 5.

Tabela 5. Istotne statystycznie korelacje R-Spearmana pomiędzy wynikami testów neuropsychologicznych a wynikiem skali BDI u badanych dożylnych użytkowników efedronu z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem (n = 16)

BDI &	R Spearmana
ACE-R	-0,66
Benton błędy	0,83
Benton odpowiedzi poprawne	-0,71
Test Fluencji Słownej fonemicznej liczba słów	-0,75
15 Słów Reya 4 A	-0,85

ACE-R – Skala Oceny Poznawczej wg Addenbrooke’a, Benton – Test Pamięci Wzrokowej Bentona, 15 Słów Reya 4A – Test Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya, czwarte powtórzenie listy A

Związek między funkcjonowaniem poznawczym a czynnikami psychospołecznymi

Korelacje między wynikami testów neuropsychologicznych a zmiennymi psychospołecznymi przedstawiono w tabeli 6. Nie stwierdzono istotnych statystycznie związków między wynikami testów neuropsychologicznych a długością czasu zażywania efedronu. Wiek pacjentów korelował (1) z odsetkiem błędów perseweracyjnych w teście WCST (im starsi byli pacjenci, tym więcej błędów popełniali), co wskazuje na osłabienie elastyczności poznawczej wraz z wiekiem, a także (2) z mniejszą liczbą ułożonych kategorii WCST, co świadczy o obniżeniu efektywności myślenia u starszych badanych. Wiek korelował również z odsetkiem odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (im starsi byli pacjenci, tym więcej takich odpowiedzi udzielali) oraz lepszą (wraz z wiekiem) bezpośrednią pamięcią werbalną mierzoną za pomocą podtestu „Powtarzanie cyfr” WAIS-R.

Większa liczba lat edukacji korelowała z lepszą zdolnością zapamiętywania słów w szóstym powtórzeniu listy A w *Teście Uczenia się 15 Słów Reya* oraz mniejszą liczbą błędów dotyczących rozpoznawania słów. Zmienna ta była również związana z większą liczbą poprawnych odpowiedzi w WCST oraz mniejszą ogólną liczbą błędów w *Teście Pamięci Wzrokowej Bentona*.

Tabela 6. Istotne statystycznie korelacje R-Spearmana pomiędzy zmiennymi psychospołecznymi a wynikami testów neuropsychologicznych u dożylnych użytkowników efedronu z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem (n = 16)

Zmienna psychospołeczna	Test neuropsychologiczny	R-Spearmana
Wiek	WCST % PE	0,53
	WCST CC	-0,67
	WCST % CONC	-0,64
	WAIS-R Powtarzanie Cyfr	0,60
Liczba lat edukacji	15 Słów Reya 6A	0,64
	15 Słów Reya Rozpoznawanie	-0,66
	Benton – odpowiedzi poprawne	0,76
	Benton – liczba błędów	-0,64

WCST Test Sortowania Kart Wisconsin, % PE – procent błędów perseweracyjnych, CC – liczba ułożonych kategorii, % CONC – procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, WAIS-R – Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, Benton – Test Pamięci Wzrokowej Bentona, 15 Słów Reya 6A – Test Uczenia się Słuchowo-Werbalnego 15 Słów Reya, szóste powtórzenie listy A

Omówienie wyników

Opisywane w niniejszej pracy badanie dotyczyło funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego dożylnych użytkowników efedronu z encefalopatią manganową. Ponadto jego celem było określenie związku między depresyjnością a poziomem funkcjonowania poznawczego chorych.

Globalna ocena funkcji poznawczych

Ogólny wynik wskazujący na brak globalnego obniżenia funkcji poznawczych na poziomie zaburzeń otępiennych nie wydawał się zaskakujący w świetle innych badań. Mimo że żaden z autorów poprzednich prac nie użył *Skali Oceny Funkcjonowania Poznawczego według Addenbrooke'a* (ACE-R), podobne do uzyskanych w opisywanym badaniu wyniki testu *Mini-Mental* opisywano w innych badaniach. Przykładowo w badaniu ukraińskim [29] nie stwierdzono ogólnych zaburzeń funkcji poznawczych ani specyficznych dla otępienia zaburzeń pamięci, wynik MMSE wynosił 29 punktów. Z kolei w badaniu litewskim [30] tylko jeden spośród 17 pacjentów uzyskał wynik na poziomie średnio zaawansowanego procesu otępiennego (18 pkt), podczas gdy wyniki innych badanych nie różniły się od normy. W studium przypadku opisanym przez tureckich autorów pacjent, u którego nie stwierdzono zmian w neuroobrazowym badaniu MRI, uzyskał wynik 28 w MMSE [31]. W świetle zarówno wyżej opisywanych badań, jak i przedstawianego w niniejszym artykule sama skala MMSE wydaje się nieefektywnym narzędziem oceny diagnostycznej. Natomiast w niniejszym badaniu wartościowe okazało się użycie bardziej rozszerzonego i złożonego w porównaniu z MMSE narzędzia przesiewowego – ACE-R,

zwłaszcza jego podskal związanych z odejmowaniem w pamięci oraz badaniem funkcji wzrokowo-przestrzennych.

Procesy uczenia się i zapamiętywania

Stwierdzony w niniejszym badaniu niewielki stopień zaburzeń procesów uczenia się i zapamiętywania pozostaje w zgodzie z rezultatami pracy Koksala i wsp. [32]. Autorzy ci przebadali 9 osób z encefalopatią efedronową oraz grupę kontrolną składającą się z osób zdrowych. Wskazali na brak różnic między badanymi grupami w ocenie funkcji językowych, wzrokowo-przestrzennych i konstrukcyjnych. Niemniej jedynie w grupie eksperymentalnej pojawiły się zaburzenia pamięci werbalnej i niewerbalnej – zarówno w aspekcie uczenia się, jak i wydobywania z pamięci oraz rozpoznawania. Zaburzenia pamięci werbalnej i wzrokowej, chociaż bez deficytów rozpoznawania, stwierdzono w opisie przypadku Yildirima i wsp. [31]. Rodzaj zaburzeń pamięci werbalnej został w nim scharakteryzowany jako typowy dla dysfunkcji płatów czołowych, a związany z zaburzeniami bezpośredniego uczenia się u osób z zachowaną zdolnością poprawnego wydobywania z pamięci. W niniejszej pracy nie potwierdzono tej obserwacji, ponieważ u osób badanych pojawiły się zaburzenia rozpoznawania materiału werbalnego.

Funkcje wzrokowo-przestrzenne

Średni wynik badania funkcji konstrukcyjnych wskazywał na sprawność tych procesów w granicach normy. Jednocześnie badanie funkcji wzrokowo-przestrzennych w skali globalnej oceny poznawczej ACE-R przyniosło rezultaty sugerujące obniżenie owych funkcji. Odnosząc się do badania Koksala i wsp. [10], którzy zastosowali takie same metody jak zawarte w ACE-R (sześcian Neckera oraz *Test Rysowania Zegara*) i uzyskali wyniki w normie, można przypuszczać, że pacjenci opisani w niniejszej pracy charakteryzowali się gorszą sprawnością funkcji wzrokowo-przestrzennych w porównaniu z wynikami osób w cytowanym badaniu. Z drugiej strony uzyskane wyniki sugerowały, że mimo wyraźnych trudności w zadaniach wymagających planowania przestrzennego i sprawności motorycznej umiejętność myślenia abstrakcyjnego na materiale wzrokowo-przestrzennym i konstruowania na podstawie wzorca została u większości badanych zachowana.

Fluencja słowna

Żadne z przywołanych badań nie dotyczyło oceny fluencji słownej, trudno więc odnieść uzyskane wyniki do wcześniejszych danych. Niewątpliwie ich zróżnicowanie (jeśli chodzi o wykonanie zadania przez poszczególne osoby) okazało się duże. Być może było to związane z różnym stopniem obecności palilalii w badanej grupie – osoby o nasilonych tego typu zaburzeniach mogły mieć większe trudności z samym wypowiedzeniem słów.

Badanie funkcji wykonawczych

W porównaniu z grupą osób zdrowych średnie wyniki pacjentów z encefalopatią manganową wskazywały przede wszystkim na większą sztywność poznawczą i gorsze zdolności dotyczące logicznej conceptualizacji, a także gorszą zdolność przełączania z jednego kryterium na drugie. Natomiast sprawność funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej była wśród badanych zróżnicowana. U niektórych pacjentów funkcje te wydawały się prawidłowe, u innych były znacznie zaburzone.

Wyniki badań światowych dotyczących zaburzeń funkcji wykonawczych u osób z encefalopatią efedronową nie są jednoznaczne. We wspomnianych wcześniej badaniach Koksala i wsp. [10, 32] (obejmujących 9 i 7 pacjentów), którzy użyli innych niż w niniejszym badaniu metod, stwierdzono łagodne zaburzenia funkcji wykonawczych w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei Colosimo i Guidi [33] zastosowali, podobnie jak w prezentowanym tutaj badaniu, WCST oraz TMT do oceny funkcji wykonawczych w opisie studium przypadku. Badany pacjent charakteryzował się łagodnymi zaburzeniami elastyczności poznawczej (podobnie jak w pracy własnej stwierdzanymi na podstawie odsetka błędów perseweracyjnych) oraz łagodnymi problemami w przełączaniu z jednego kryterium na drugie w TMT B. Zaburzenia funkcji wykonawczych u pacjentów z encefalopatią efedronową potwierdziły również badania Selikhovej i wsp. [29]. Autorzy ci opisali 13 przypadków i do oceny funkcji wykonawczych zastosowali *Frontal Assessment Battery* (FAB). Stwierdzili niewielkie zaburzenia elastyczności poznawczej, programowania, wrażliwości na interferencję, a także kontroli poznawczej. Inną perspektywę dotyczącą obniżenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u pacjentów z encefalopatią efedronową przedstawiono w pracy Djamshidiana i wsp. [34], w której porównano 15 osób z encefalopatią manganową z 13 pacjentami uzależnionymi od opiatów oraz grupą kontrolną liczącą 18 osób zdrowych. Badanie koncentrowało się na procesach podejmowania decyzji z perspektywy „behawioralnej” oraz „refleksyjnej” impulsywności. Autorzy stwierdzili obecność zaburzeń procesów podejmowania decyzji w obu grupach pacjentów, porównując ich wyniki z tymi osiągniętymi przez osoby zdrowe. Dokładniejsza analiza wykazała jednak, że osoby z encefalopatią manganową wypadły w badaniu funkcji wykonawczych lepiej niż pacjenci z uzależnieniem od opiatów (mimo ustabilizowanego leczenia substytucyjnego). Wyniki te wydają się interesujące, biorąc pod uwagę rezultaty badania własnego, w którym brały udział osoby intensywnie przyjmujące w przeszłości narkotyki, w tym heroinę. Długość czasu używania efedronu nie korelowała w nim istotnie z wynikami dotyczącymi funkcji wykonawczych. Można było jednak przypuszczać, że znaczne zaburzenia funkcji wykonawczych obecne u niektórych badanych mogły się wiązać z długością czasu i specyfiką historii zażywania substancji. Przy interpretacji wyników powinno się jednak zachować ostrożność ze względu na to, że zmienną najbardziej wiążącą się z zaburzeniami funkcji wykonawczych, w tym jeśli chodzi o elastyczność poznawczą, był wiek pacjentów.

Ocena dyzartrycznych zaburzeń mowy

Wyniki związane z oceną dyzartrii w większości były zgodne, chociaż w pewnym aspekcie także różne od doniesień pochodzących z jedyne go szczegółowo opisanego w literaturze światowej badania dyzartrii u 14 dożylnych użytkowników efedronu, przeprowadzonego przez Selikhovą i wsp. [11]. Porównano w nim wyniki pacjentów z zespołem parkinsonowskim po zatruciu manganem z wynikami osób z chorobą Parkinsona. Ocenie dyzartrii towarzyszyło neuroobrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, które u osób z encefalopatią efedronową wykazało hiperintensywność w prążkowiu i gałkach błędnych. Autorzy stwierdzili, że charakterystycznymi dla encefalopatii efedronowej objawami były przede wszystkim zaburzenia mowy spontanicznej oraz zaburzenia zdolności regulowania wysokości i siły głosu. Dane te pokrywają się z rezultatami prezentowanej w niniejszym artykule pracy własnej. Podobnie jak obserwacja, że dyzartryczne zaburzenia mowy pozostawały obecne mimo zaprzestania przez badanych używania efedronu ze związkami manganu. Autorzy opisali u swoich pacjentów płaską, robotyczną prozodię, szept lub jednostajną fonację. Tak jak w pracy własnej, u większości osób (choć nie u wszystkich) obecna była palilalia, zdarzały się też przypadki mutyzmu. Natomiast Selikhova i wsp. [11] nie stwierdzili zaburzeń związanych z odruchami – krztuszeniem się, ślinieniem i połykaniem, które występowały u pacjentów przedstawionych w niniejszym artykule.

Związek między funkcjonowaniem poznawczym a depresyjnością

W opisywanym tutaj badaniu uwzględniono znaczenie czynnika związanego z nastrojem, który powinien być brany pod uwagę w interpretacji wyników, tym bardziej że już średni wynik skali BDI wskazywał na średnie nasilenie subiektywnie odczuwanych objawów depresji. Podobne nasilenie depresyjności u pacjentów z encefalopatią manganową odnotowano już w innych pracach [29]. Wydawało się ono nie tylko adekwatne do sytuacji pacjentów, którzy odczuwali coraz większe trudności w codziennym funkcjonowaniu, ale mogło też potencjalnie obniżać wyniki testów neuropsychologicznych. W niniejszym badaniu większe nasilenie objawów depresyjnych korelowało z ogólną gorszą sprawnością funkcji poznawczych w ocenie przesiewowej, a także z osłabieniem pamięci wzrokowej i (w mniejszym stopniu) werbalnej oraz obniżeniem fonemicznej fluencji słownej. W interpretacji tych zależności można rozważyć również hipotezę, że bardziej depresyjne osoby miały większą świadomość własnych znacznych trudności w tworzeniu wypowiedzi oraz gorszej sprawności motorycznej.

Wnioski

W niniejszej pracy przedstawiono pierwszy w Polsce opis badania neuropsychologicznego grupy dożylnych użytkowników efedronu z encefalopatią manganową. Najważniejsze płynące z niej wnioski są następujące:

1. Wiodącymi zaburzeniami w grupie chorych z encefalopatią manganową były dyzartyczne zaburzenia mowy – zwłaszcza znaczne zaburzenia mowy spontanicznej (u niektórych badanych bardzo ograniczające możliwość generowania słów) oraz osłabienie siły i wysokości głosu.
2. U większości badanych stwierdzono palilalię oraz zaburzenia pisania (mikrografię).
3. Zaburzenia towarzyszące obejmowały osłabienie procesów zapamiętywania i uczenia się (w tym zaburzenia rozpoznawania materiału z pamięci), których nasilenie mogło być związane z aktualnym obniżeniem nastroju.
4. W ocenie funkcji konstrukcyjnych wzrokowo-przestrzennych stwierdzono obniżenie praktyki ideomotorycznej bez zaburzeń praktyki konstrukcyjnej.
5. W porównaniu z osobami zdrowymi badanych charakteryzowały większa sztywność poznawcza, gorsza zdolność tworzenia koncepcji logicznej oraz słabsza umiejętność przełączania z jednego kryterium na drugie. Ocena funkcji wykonawczych w badanej grupie przyniosła bardzo zróżnicowane wyniki, na co dodatkowo mógł wpłynąć czynnik związany z wiekiem badanych, a także inne zmienne niekontrolowane w badaniu (np. czynniki związane z historią zażywania substancji psychoaktywnych przed rozpoczęciem używania efedronu).

Artykuł ten, jak się wydaje, poszerza wiedzę kliniczną na temat diagnozy neuropsychologicznej osób z encefalopatią manganową. Praca może się przyczynić do stworzenia standardów pomocy diagnostycznej i terapeutycznej skierowanej do pacjentów z tą rzadką chorobą.

Piśmiennictwo

1. Guilarte TR. *Manganese and Parkinson's disease: A critical review and new findings*. Environ. Health Perspect. 2010; 118(8): 1071–1080.
2. Schmidt D, Dalubaeva D. *Neurological complications of ephedrone drug abuse (ephedrone encephalopathy)*. W: *Anniversary collection. Diagnostics and treatment of neurological diseases*. Moscow: Medicine; 1990. S. 183–186.
3. Levin OS. "Ephedrone" encephalopathy. Zh. Nevrologii Psichiatrii im. SS Korsakova. 2005; 105(7): 12–20.
4. Zuba D. *Medicines containing ephedrine and pseudoephedrine as a source of methcathinone*. Probl. Forens. Sci. 2007; 71: 323–333.
5. Sikk K. *Manganese-ephedrone intoxication – pathogenesis of neurological damage and clinical symptomatology*. Dissertationes Medicinae Univeristatis Taruensis 206. University of Tartu Press. Tartu; 2013.
6. Habrat B, Baran-Furga H, Sienkiewicz-Jarosz H, Sein Anand J, Poniatowska R. *Encefalopatie spowodowane dożywlnym używaniem preparatów zawierających nadmanganian potasu stosowany jako reagent w produkcji metkatynonu (efedronu) z leków zawierających pseudoefedrynę*. Przegl. Lek. 2013; 70(8): 613–616.
7. Kałwa A, Habrat B. *Zaburzenia funkcji poznawczych spowodowane nadmierną ekspozycją na związki manganu. Zaburzenia funkcji poznawczych u dożywlnych użytkowników preparatów efedronu (metkatynonu)*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 305–314.

8. Ismailova TF, Fedorova NV, Savchenko LM. *The treatment of patients with toxic encephalopathy caused by using surrogate psychoactive manganese-containing compounds*. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova 2005; 105(12): 18–21.
9. Herrero-Hernandez E, Discalzi G, Valentini C, Venturi F, Chio A, Carmellino C i wsp. *Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa2EDTA*. Neurotoxicology 2006; 27(3): 333–339.
10. Koksal A, Keskinçilic C, Sozmen MV, Dirican AC, Aysal F, Aaltunkanyak Y i wsp. *Evaluation of cognitive characteristics of patients developing manifestations of parkinsonism secondary to long-term ephedrone use*. Eur. Neurol. 2014; 71(3–4): 208–212.
11. Selikhova M, Tripoliti E, Fedoryshyn L, Matvienko Y, Stanetska H, Boychuk M i wsp. *Analysis of a distinct speech disorder seen in chronic manganese toxicity following ephedrone abuse*. Clin. Neurol. Neurosurg. 2016; 147: 71–77.
12. Jodzio K. *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar; 2008.
13. Szepietowska EM, Gawda B. *Ścieżkami fluencji werbalnej*. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2011.
14. Batty R, Francis A, Thomas N, Hopwood M, Ponsford J, Johnston L i wsp. *Verbal fluency, clustering, and switching in patients with psychosis following traumatic brain injury (PFTBI)*. Psychiatry Res. 2015; 227(2–3): 152–159.
15. Gugała M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, Bochyńska A, Sawicka B, Sienkiewicz-Jarosz H. *Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2007; 16(1): 81–85.
16. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. *The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2006; 21(11): 1078–1085.
17. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G red. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources Inc.; 1993.
18. Reitan RM. *The relation of the trail making test to organic brain damage*. J. Consult. Psychol. 1958; 19(5): 393–394.
19. Brzeziński J, Gaul M, Hornowska E, Jaworowska A, Machowski A, Zakrzewska M. *WAIS-R (PL) – Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych – Wersja Zrewidowana. Renormalizacja 2004*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego; 2011.
20. Benton Sivan A. *Benton Visual Retention Test*, 5th ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1992.
21. Jaworowska A. *Benton – Test Pamięci Wzrokowej Bentona*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych; 2007.
22. Wiens AN, McMinn MR, Crossen JR. *Rey auditory-verbal learning test: Development of norms for healthy young adults*. Clin. Neuropsychol. 1988; 2(1): 67–68.
23. Gładysjo JA, Schuman CC, Evans JD, Peavy GM, Miller WS, Heaton RK. *Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity*. Assessment 2016; 6(2): 147–148.
24. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. *Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming*. Arch. Clin. Neuropsych. 1999; 14(2): 167–177.
25. Enderby P. *Frenchay dysarthria assessment*. Int. J. Lang. Comm. Dis. 1980; 15(3): 165–173.

26. Parnowski T, Jernajczyk W. *Inwentarz Depresji Becka w ocenie nastroju osób zdrowych i chorych na choroby afektywne*. Psychiatr. Pol. 1977; 11(4): 417–425.
27. Kądziaława D, Bolewska A, Mroziak J, Osiejuk E. *Podręcznik do Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteda-Reitana*. Warszawa: Wydział Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego; 1987.
28. Jaworowska A. *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Polska adaptacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego; 2002.
29. Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, Komnatska I, Kyrilchuk M, Krolicki i wsp. *Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone – A longitudinal study*. Mov. Dis. 2008; 23(15): 2224–2231.
30. Stepens A, Stagg CJ, Platkäjis A, Boudrias MH, Johansen-Berg H, Donaghy M. *White matter abnormalities in methcathinone abusers with an extrapyramidal syndrome*. Brain. 2010; 133(12): 3676–3684.
31. Yildirim EA, Eşizoğlu A, Köksal A, Doğu B, Baybaş S, Gökalp P. *Chronic manganese intoxication due to methcathinone (ephedrone) abuse: A case report*. Turk. Psikiyatri Derg. 2009; 20(3): 294–298.
32. Koksal A, Baybas S, Sozmen V, Sutpideler K, Altunkaynak Y, Dirican A. *Chronic manganese toxicity due to substance abuse in Turkish patients*. Neurol. India 2012; 60(2): 224–227.
33. Colosimo C, Guidi M. *Parkinsonism due to ephedrone neurotoxicity: A case report*. Eur. J. Neurol. 2009; 16(6): 114–115.
34. Djamshidian A, Sanotsky Y, Matviyenko Y, O’Sullivan S, Sharman S, Selikhova M i wsp. *Increased reflection impulsivity in patients with ephedrone-induced parkinsonism*. Addiction 2012; 108(4): 771–779.

Adres: Agnieszka Kałwa
Mazowieckie Centrum Neuropsychiatrii Sp. z o.o.
Oddział Psychiatryczny dla Dzieci
05-420 Józefów, ul. 3 Maja 127
e-mail: agnieszka.kalwa@centrumzagorze.pl

Otrzymano: 18.03.2018
Zrecenzowano: 30.06.2018
Otrzymano po poprawie: 30.09.2018
Przyjęto do druku: 6.03.2019