

Zaburzenia funkcji poznawczych spowodowane nadmierną ekspozycją na związki manganu. Zaburzenia funkcji poznawczych u dożylnych użytkowników preparatów efedronu (metkatynonu)

Cognitive dysfunctions caused by excessive exposure to manganese compounds. Cognitive disturbances in intravenous users of ephedrone (methcathinone) with manganese compounds

Agnieszka Kałwa, Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN w Warszawie
Kierownik: dr n. med. B. Habrat

Summary

Intravenous injection of self-produced ephedrone (metcathinone) using potassium permanganate as an oxidant can lead to severe, fixed encephalopathy. This risk applies mainly to young individuals experimenting with “home-made” drugs and results in an irreversible aggravation of overall functioning. Besides multiple neurological symptoms and movement disorders, affected individuals also experience cognitive dysfunction. No systematic research has been conducted in this field. Single case reports and small group descriptions show that assessment with screening tools such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) is ineffective. Neuropsychological assessment conducted with other tests indicates significant dysarthric speech disorders, psychomotor function impairment, attentional disorders of varying intensity as well as dysfunctions of verbal and visual working memory processes. Some studies of this group of subjects also indicate working memory and executive function disorders. These dysfunctions seem to be permanent and do not recede following manganese use discontinuation and an improvement of the neuroradiological picture in MRI assessment. A standard test battery should be developed enabling the assessment of both cognitive and neurological dysfunctions that otherwise render some tests impossible to administer.

Słowa kluczowe: encefalopatia manganowa, efedron, funkcje poznawcze

Key word: manganese encephalopathy, ephedrone, cognitive functions

Wstęp

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zaburzeń funkcji poznawczych występujących w encefalopatii manganowej rozpoznawanej wśród użytkowników dożylnie przyjmujących efedron ze związkami manganu. Pierwsze informacje na temat tego rodzaju chorych pojawiły się w medycznym piśmiennictwie rosyjskojęzycznym ponad 20 lat temu [1]. Większość doniesień dotyczy pacjentów z obszaru byłego ZSRR: Rosji [2–5], Estonii [6–11], Gruzji [12], Ukrainy [12–15], Łotwy [16, 17], emigrantów z tych krajów [18–20] oraz z państw ościennych: Turcji [21–25] i Polski [26–30].

W związku z na ogół małą dostępnością piśmiennictwa rosyjskojęzycznego informacje dotyczące tego rodzaju zaburzeń i ich leczenia były ograniczone. Pacjenci trafiali do lecznictwa w zaawansowanych stadiach choroby, stanowiąc swoiste wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Wszystkie te osoby miały objawy neurologiczne i uwidocznione w badaniach neuroobrazowych zmiany typowe dla encefalopatii manganowej, często zwanej parkinsonizmem pomanganowym (manganese induced parkinsonism – MIP), rozpoznawane wcześniej u osób zawodowo narażonych na związki manganu (spawacze, odlewnicy, górnicy rud manganu) [31]. U osób z zawodową ekspozycją na mangan jego przyswajanie w bardzo małych ilościach odbywa się głównie drogą oddechową (przede wszystkim przez śluzówkę nosa i nerwy węchowe). Pierwsze objawy encefalopatii występują najczęściej po dziesiątkach lat pracy w warunkach ekspozycji na mangan. Inaczej przedstawia się to w przypadku użytkowników dożylnie przyjmujących efedron (metkatynon), u których objawy encefalopatii rozwijają się znacznie szybciej. Są to z reguły młode osoby eksperymentujące z „domowej produkcji” narkotykami. Produkują efedron z leków zawierających pseudoefedrynę (w Polsce głównie Sudafed i Acatar), utleniają ją za pomocą dużych ilości nadmanganianu potasu w środowisku zakwaszonym [32]. Tak uzyskany roztwór oprócz oczekiwanego efedronu zawiera również bardzo duże ilości manganu, który po dożylnym wstrzyknięciu szybko penetruje do OUN, gdzie odkłada się głównie w gałkach białych i innych strukturach podkorowych, a następnie działa silnie neurotoksycznie. Z tego powodu wyraźne objawy encefalopatii manganowej (takie jak zaburzenia postawy i zaburzenia mowy) są zauważane znacznie szybciej niż objawy innego rodzaju, już po ok. 5–9 miesiącach [10, 26]. Prawdopodobnie pierwsze objawy choroby mają charakter zespołów astenicznych i, teoretycznie, mogłyby być wychwycone wcześniej za pomocą badań neuropsychologicznych. Narkomani jednak ignorują wczesne, mniej nasilone objawy, mają dość dużą tolerancję na różne dolegliwości i są przyzwyczajeni, że większość z nich przemija [26]. Do lecznictwa trafiają na ogół przypadki bardzo zaawansowanej encefalopatii, której nasilenie prawdopodobnie wiąże się z sumaryczną przyjętą dawką (mangan wydalą się bardzo wolno). Na jej obraz składają się głównie objawy neurologiczne. Do zauważanych przez pacjentów, najczęściej wiodących objawów należą zaburzenia postawy ciała przejawiające się trudnością w utrzymaniu równowagi i tendencją do padania ku tyłowi. Większość chorych ma trudności ze wstawianiem z przysiadu bez podparcia lub przytrzymania się. Problemy sprawia też poruszanie się do tyłu. Dość charakterystyczny dla osób

z encefalopatią manganową jest tzw. „chód koguci” (cock gate), będący przejawem dystonicznego skurczu mięśni stóp i łydek. Powszechne są zaburzenia mowy w postaci jej ściszenia i palilalii u niektórych pacjentów. W ekstremalnie nasilonych przypadkach utrudniają one lub wręcz uniemożliwiają kontakt werbalny z otoczeniem. Etiologia zaburzeń mowy jest zazwyczaj złożona, mają one postać dyzartrii. Nierzadko występuje przymusowy śmiech. U części osób rozwija się zespół pozapiramidowy m.in. z takimi objawami jak: spowolnienie ruchowe, bradykinezja, sztywność mięśniowa, hipomimia, mikrografia (zmniejszenie pisma), trudności w wykonywaniu ruchów precyzyjnych. Odmienne niż w chorobie Parkinsona, drżenie spoczynkowe jest rzadkie [10, 12, 14, 16]. Rozpoznanie encefalopatii manganowej staje się prawdopodobne po potwierdzeniu dożylnego używania efedronu wyrabianego w domowych warunkach przy użyciu nadmanganianu potasu. Podejrzenia potwierdza typowe obrazowanie mózgu rezonansem magnetycznym: hiperintensywne zmiany w obrębie gałek białych, skorup oraz jąder wzgórza w sekwencji T1 [16, 17, 26–29, 31]. W diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona podkreśla się niewrażliwość lub minimalną wrażliwość na leki przeciwparkinsonowskie, w tym preparaty L-dopy [31].

Badania funkcji poznawczych

Większość opisów klinicznych encefalopatii manganowej u użytkowników efedronu ze związkami manganu koncentrowała się na opisie deficytów neurologicznych, zmianach neuroradiologicznych, stężeniach manganu w surowicy, przebiegu i reagowaniu na próby leczenia. W pracach tych wspomniano o zwracających uwagę, wyraźnych zaburzeniach dyzartrycznych mowy utrudniających chorym komunikację z otoczeniem, pomijano jednak kwestię innych zaburzeń funkcji poznawczych. Samą dyzartrię opisywano w kategoriach zaburzeń neurologicznych, nie stosując precyzyjnych narzędzi do jej oceny. Większość opisów i badań nie uwzględniała oceny neuropsychologicznej bądź traktowała ją marginalnie jako uzupełnienie oceny stanu neurologicznego. Po części wynika to z faktu, że większość doniesień ma charakter kazuistyczny bądź obejmuje opisy małych grup chorych. Jedyną publikacją w całości poświęconą funkcjom poznawczym u użytkowników efedronu ze związkami manganu jest praca Koksala i wsp. [25], w której nie tylko przeprowadzono badania kontrolowane (9-osobowa grupa badana porównywana z grupą kontrolną zdrowych), ale także opisano stan neuropsychologiczny po 2 latach obserwacji. Nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w zakresie funkcji językowych, wzrokowo-przestrzennych oraz zdolności konstrukcyjnych. Natomiast w grupie z encefalopatią znamienne gorsze wyniki uzyskano w zakresie pamięci werbalnej i niewerbalnej, w tym funkcji przypominania i rozpoznawania, oraz niektórych funkcji związanych z czynnością płatów czołowych (funkcje wykonawcze). Istotną obserwacją z tych badań jest fakt, że po 2 latach nie stwierdzono w badanej grupie poprawy funkcji poznawczych, aczkolwiek zauważono pewną poprawę w zakresie motoryki. Poza tymi badaniami, tylko w jednej pracy wyniki testów neuropsychologicznych były odnoszone do grup kontrolnych [15].

W części prac można spotkać podsumowania wyników badań neuropsychologicznych bez podawania szczegółów (np. podawania nazw narzędzi). W opisie

przypadku polskiej 32-letniej pacjentki uwzględniono jedynie wnioski z badania neuropsychologicznego (dysfunkcje poznawcze pod postacią zarówno zaburzeń pamięci werbalnej, jak i niewerbalnej, koordynacji wzrokowo-motorycznej i szybkości psychomotorycznej), jednak – podobnie jak w innych pracach [22] – nie wymieniono narzędzi badawczych [28].

Problem dysfunkcji poznawczych w encefalopatii manganowej wydaje się istotnie związany z gorszym funkcjonowaniem społecznym chorych. Mimo iż większość opisywanych w piśmiennictwie pacjentów to osoby używające tzw. twardych narkotyków, a co za tym idzie – z wcześniejszymi dysfunkcjami neuropsychologicznymi i gorszym funkcjonowaniem społecznym, zatrucie manganem wydaje się pogarszać ich sprawność ruchową i poznawczą znacznie bardziej niż wcześniejsze problemy. Poniżej przedstawiono krótki opis przypadku pacjenta z własnej praktyki klinicznej.

Trzydziestopięcioletni pan A.B. rozpoczął używanie narkotyków (heroina), gdy uczęszczał do liceum. Wcześniej był wzorowym uczniem. Z powodu używania narkotyków przerwał naukę. W wyniku interwencji rodziców przez 2 lata leczył się w stacjonarnym ośrodku terapeutycznym, gdzie zdał maturę. Zaczął uczestniczyć w programie substytucyjnego leczenia metadonem, sporadycznie spożywał alkohol. Podejmował dorywcze prace fizyczne, był osobą aktywnie działającą w obszarze swojego hobby, czterokrotnie wygrał mistrzostwa ogólnopolskie związane z pewną dziedziną. Udzielał się towarzysko. Dwa lata przed badaniem zaczął używać dożylnie w celach stymulacji efedron wyrabiany z leków zawierających pseudoefedrynę przy użyciu nadmanganianu potasu, wykonując do 10 iniekcji dziennie. Po półtora roku takiego używania pojawiły się u niego zaburzenia ruchowe: znaczna spastyczność mięśni, tzw. „koguci chód”, musiał poruszać się o kulach. Po miesiącu oprócz zaburzeń ruchowych u chorego wystąpiły zaburzenia dyzartryczne mowy: mowa zamazana, niezrozumiała, utrudniająca prawidłowy kontakt werbalny z otoczeniem, palilalia. W chwili badania pacjent relacjonował prerażenie pogorszeniem swojego stanu i jakości życia. Podawał, że większość czasu spędza w domu, oglądając telewizję. Utracił kontakty towarzyskie, z powodu znacznych zaburzeń mowy nie jest w stanie utrzymywać nawet kontaktów telefonicznych. Mieszka z rodzicami, wymaga ich pomocy w niektórych codziennych czynnościach (zapinanie guzików, golenie). W badaniu neuropsychologicznym za pomocą Frenchay Dysarthria Assessment stwierdzono znaczny stopień zaburzenia dyzartrycznej mowy oraz występowanie (choć mniej nasilonych w stosunku do wiodącego deficytu) zaburzeń pamięci operacyjnej (z przewagą sztywności poznawczej) oraz uczenia się słuchowo-werbalnego i wzrokowego. Dysfunkcje te (poza nasileniem zaburzeń dyzartrycznych) stwierdzono na podstawie badania testami dokładniej oceniającymi wymienione domeny poznawcze (WCST, Test Łączenia Punktów, Test Powtarzania Cyfr, Test Uczenia się 15 Słów Reya, Test Pamięci Wzrokowej Bentona). W próbach klinicznych stwierdzono zaburzenia pisania (mikrografię). Badanie testem przesiewowym w kierunku otępienia (Mini Mental State Examination – MMSE) wykazało wyniki w obszarze normy. W badaniu neuroobrazowym stwierdzono zmiany w obrębie jąder podkorowych, gałek błędnych, przednich części konarów mózgu z większym nasileniem zmian po stronie lewej. Stwierdzono również ognisko demielinizacji w istocie białej prawego płata czołowego i w prawym rogu komory bocznej oraz mierny zanik korowy.

Badania przeprowadzane za pomocą skali MMSE

W kilku pracach posługiwano się narzędziem przesiewowej globalnej oceny funkcji poznawczych – Mini Mental State Examination [14, 17, 22, 25]. W badaniu ukraińskim nie stwierdzono poważnych (na poziomie otępienia) zaburzeń funkcji poznawczych, w tym pamięci – średni wynik w skali MMSE wynosił 29 punktów (w granicach normy) [14]. W badaniu łotewskim z 17 pacjentów przebadanych za pomocą MMSE, 16 uzyskało wynik mieszczący się w granicach normy, a tylko jeden osiągnął wynik 18 pkt [17]. W opisie jednego przypadku w pracy innych autorów wynik MMSE wynosił 28 pkt u pacjenta bez typowych zmian w obrazie MRI [22]. W świetle powyższych wyników MMSE nie wydaje się narzędziem użytecznym do powszechnego stosowania w rozpoznawaniu encefalopatii u użytkowników efedronu z manganem ze względu na małą czułość.

Inne testy neuropsychologiczne

U pacjentów z encefalopatią manganową dość często opisywane są zmiany funkcji zależnych od struktur kory przedczołowej. Jest to o tyle interesujące, że zmiany w obrazie neuroradiologicznym dotyczą głównie innych struktur mózgowia: gałek białych i innych struktur podkorowych. Po części wyjaśniły to badania łotewskie 10 pacjentów, u których w badaniu neuroobrazowym tensorem dyfuzji (DTI) wykazano znaczne zmiany w istocie białej dwóch struktur, które wiążą się z kontrolą wykonawczą funkcji motorycznych: kory przedruchowej prawej półkuli oraz przyśrodkowego obszaru kory przedczołowej [17].

Przykładem pracy, w której u osób z encefalopatią manganową bardziej wnikliwie (choć jedynie jako uzupełnienie oceny neurologicznej i radiologicznej) oceniano funkcje poznawcze, jest badanie Selikhovej i wsp. [14]. Opisano w nim 13 pacjentów z typowymi ciężkimi dysfunkcjami neurologicznymi, poznawczymi i typowymi zmianami w badaniach neuroradiologicznych. Te pierwsze (w tym zaburzenia mowy i zaburzenia neuromotoryczne) uniemożliwiały lub znacząco utrudniały prawidłowe wykonanie wszystkich testów neuropsychologicznych. Oprócz testu MMSE, którego wyniki nie uległy znaczącemu obniżeniu, w celu oceny funkcji wykonawczych użyto baterii FAB (Frontal Assessment Battery). Składa się ona z sześciu podtestów: podobieństwa, fluencja słowna, sekwencje motoryczne, instrukcje przeciwstawne (konfliktowe), zachowania zorientowane na obiekt (prehension behavior) oraz test go-no-go. Podtesty te badają zdolność konceptualizacji, elastyczność poznawczą, programowanie, wrażliwość na interferencję, kontrolę hamowania i niezależność od środowiska. Badanie baterią FAB wykazało niewielkiego stopnia zaburzenia funkcji wykonawczych, zwłaszcza w ocenie elastyczności poznawczej, programowania, wrażliwości na interferencję oraz kontroli hamowania. Na wyniki w niewielkim stopniu mogły wpływać nieznacznie nasilone objawy depresyjne pacjentów, mierzone Skalą Samooceny Depresji Becka.

Innym przykładem nieco bardziej szczegółowego (choć dotyczącego tylko jednego pacjenta) badania neuropsychologicznego jest przypadek 28-letniego emigranta z Ukra-

iny, mieszkającego we Włoszech, ze stwierdzonymi objawami charakterystycznymi dla pomanganowego zespołu parkinsonowskiego [19]. Niestety, pominięto nazwy większości użytych metod oceny neuropsychologicznej, z wyjątkiem narzędzi oceniających niektóre parametry funkcji wykonawczych i uwagi, takich jak Test Łączenia Punktów B, Test Symboli Cyfr oraz zmodyfikowana na potrzeby badania wersja Testu Sortowania Kart z Wisconsin. Badanie wykazało niewielkiego stopnia zaburzenia ww. procesów, w tym również elastyczności poznawczej ocenianej na podstawie liczby błędów perseweracyjnych w teście WCST. Z kolei badanie werbalnej oraz wzrokowej pamięci epizodycznej, funkcji językowych (innych niż stwierdzone zaburzenia dyzartryczne) oraz funkcji przestrzennych nie wykazało odchyłeń od normy.

Nieco inny profil wyników badań neuropsychologicznych przedstawiono w opisie przypadków siedmiu pacjentów w wieku 19–31 lat z Turcji [24]. Stwierdzono niewielkiego stopnia zaburzenia funkcji wykonawczych z towarzyszącymi zaburzeniami uwagi (w tym podtrzymywania uwagi). U osób tych, inaczej niż w poprzednim badaniu, wykazano również niewielkiego stopnia deficyty pamięci werbalnej i niewerbalnej.

Yildirim i wsp. [22] opisali 29-letniego mężczyznę przyjmującego efedron z nadmanganianem potasu przez 4,5 roku w ilościach znacznie mniejszych niż w przypadku większości opisanych powyżej pacjentów (2–3 dawki przyjmowane co 2–3 tygodnie). Wyniki badania neuropsychologicznego wskazywały na niewielkiego stopnia zaburzenia pamięci werbalnej i niewerbalnej. Stwierdzono, że typ zaburzeń pamięci werbalnej jest charakterystyczny dla zaburzeń funkcji płatów czołowych, ponieważ obejmuje zaburzenia spontanicznego uczenia się przy niezaburzonej zdolności rozpoznawania z pamięci.

Choć w wielu wyżej cytowanych badaniach podkreśla się częste występowanie zaburzeń funkcji wykonawczych, istnieją również doniesienia, które tego nie potwierdzają. Między innymi w pracy Djamshidiana i wsp. [15] porównano osoby z encefalopatią manganową z grupą osób uzależnionych od opioidów, leczonych substytucyjnie, oraz grupą odpowiednio dobranych osób zdrowych. Skupiono się na badaniu różnego rodzaju procesów decyzyjnych rozumianych zarówno z perspektywy behawioralnej, jak i związanych z wymiarem refleksyjności – impulsywności. Wykazano, że w obu grupach osób uzależnionych efekty podejmowanych decyzji były bardziej niekorzystne niż w grupie osób zdrowych. Natomiast badanie pamięci operacyjnej wykazało, że wyniki osób z encefalopatią manganową były lepsze od wyników osób uzależnionych od opiatów, leczonych substytucyjnie. Na tej podstawie autorzy wnioskowali, że w obu grupach prawdopodobne jest uszkodzenie połączeń pomiędzy korą czołowo-oczołową, przednią częścią zakrętu obręczy oraz strukturami podkorowymi, natomiast w grupie osób używających dożylnie efedronu z nadmanganianem może nie dochodzić do uszkodzenia grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. To wnioskowanie należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ wybrane badanie pamięci operacyjnej miało inny charakter niż w poprzednio cytowanych pracach: przeprowadzono je przy użyciu techniki rozpoznawania obrazków przedstawiających emocje (użyto bodźców emocjonalnie negatywnych, pozytywnych i neutralnych). Innym interesującym wynikiem tej pracy było stwierdzenie, że funkcje poznawcze w grupie osób z encefalopatią manganową były mniej zaburzone niż w grupie osób uzależnionych od opioidów,

ustabilizowanych leczeniem substytucyjnym. O ile uzależnieni od opioidów różnili się znacząco od osób zdrowych aż w 3 z 4 badanych parametrów, to osoby z encefalopatią manganową tylko w jednym.

Dynamika zaburzeń funkcji poznawczych

Funkcje poznawcze są jednym z parametrów oceny przebiegu encefalopatii manganowej w przypadkach zaprzestania używania preparatów z manganem i/lub leczenia. Ocena neuropsychologiczną w tych aspektach stosowano m.in. w badaniach Levina [2], Ismailovej i wsp. [3] oraz Koksala i wsp. [25]. Ismailova i wsp. zdiagnozowali u badanych osób zaburzenia neurodynamiczne oraz zaburzenia regulacji procesów poznawczych przejawiające się bradyfrenią, zaburzeniami uwagi, modalno-niespecyficznymi zaburzeniami pamięci, zwiększoną męczliwością oraz sztywnością poznawczą. Autorzy stwierdzili, że w wyniku leczenia meksidolem doszło zarówno do poprawy w zakresie objawów neurologicznych, jak i funkcji poznawczych [3]. Levin opisał podobną poprawę, ale tylko u części pacjentów [2]. Natomiast według Koksala i wsp. [25] dwuletnie utrzymywanie abstynencji od preparatów zawierających mangan może zmniejszyć nasilenie zaburzeń motorycznych, ale nie poznawczych.

Podsumowanie

O ile badania nad neuropsychologicznymi skutkami wieloletniej zawodowej ekspozycji na mangan dotyczą różnych stadiów encefalopatii i jest możliwe porównywanie wyników między grupami o różnym stopniu zaawansowania zaburzeń, różnym stopniu i długości ekspozycji, a także przed i po zaprzestaniu ekspozycji oraz przed i po próbach leczenia (chelatacja, leczenie objawowe), to w przypadku użytkowników dożylnie przyjmujących efedron z manganem sytuacja jest bardziej skomplikowana. Doniesienia dotyczą głównie pojedynczych przypadków, w najlepszym razie spotkać można prace opisujące grupy kilku- lub kilkunastoosobowe, w dodatku bardzo heterogeniczne. Praktycznie nie udaje się uchwycić przypadków we wczesnych fazach, które mogą być stadiami odwracalnych zmian. Dodatkowo znaczna część użytkowników narkotyków, mimo wiedzy o sprawczej roli związków manganu w powstawaniu objawów encefalopatii, nie jest w stanie powstrzymać się od kontynuowania ich używania. Z wyżej wymienionych powodów wskazane byłoby opracowanie standardowych metod oceny neuropsychologicznej, które mogłyby służyć identyfikacji zmian w funkcjonowaniu poznawczym już we wcześniejszych etapach zatrucia manganem.

Zoni i wsp. zaproponowali stworzenie pewnych standardów metodologicznych do badań neuropsychologicznych nad encefalopatią manganową (o różnej etiologii) [33]. Miałyby się na nie składać m.in.: pełna ocena funkcji intelektualnych za pomocą testu WAIS-R lub Testu Matryc Ravena oraz ocena szybkości psychomotorycznej za pomocą tappingu palcowego lub testu czasu reakcji. Do oceny funkcji poznawczych zalecili badanie pamięci werbalnej za pomocą Testu Uczenia się 15 Słów Reya oraz pamięci wzrokowej metodą Testu Pamięci Wzrokowej Bentona, a także badanie niektórych parametrów pamięci operacyjnej i uwagi za pomocą Testu Łączenia Punktów, Testu

Powtarzania Cyfr oraz Symboli Cyfr. Wydaje się jednak, że o ile wszystkie wymienione wyżej metody mogą zostać wykorzystane głównie we wczesnych stadiach zatrucia manganem, badanie za pomocą niektórych z nich może być znacznie utrudnione w zaawansowanej fazie encefalopatii manganowej (m.in. z objawami parkinsonowskimi i zaburzeniami mowy) [14, 18]. Jako przykład można podać zbyt trudne dla pacjenta z ciężkimi zaburzeniami dyzartrycznymi badanie za pomocą pełnej wersji testu WAIS-R, chociaż w innych warunkach test ten umożliwia bardzo dokładną ocenę kliniczną [18]. Wydaje się, że dobór testów powinien być również dostosowany do szacowanego czasu potrzebnego na zbadanie jednego pacjenta. Jeżeli jest go niewiele, a istnieje szansa na monitorowanie chorego, warto użyć testów, które można często powtarzać. Przykładami takich narzędzi są: Test Łączenia Punktów lub Kolorowy Test Połączeń CTT do oceny szybkości psychomotorycznej, uwagi i funkcji wykonawczych, Test Pamięci Wzrokowej Bentona do badania pamięci wzrokowej (dostępne są różne wersje) i Test Powtarzania Cyfr WAIS-R do oceny pamięci werbalnej. Przy możliwości bardziej szczegółowego badania można użyć testu WCST w celu szerszej oceny elastyczności procesów poznawczych, funkcji wykonawczych oraz Testu 15 Słów Reya lub Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego w celu bardziej szczegółowej oceny procesów uczenia się. Warto również precyzyjnie ocenić zaburzenia dyzartryczne mowy, wykorzystując skalę oceny dyzartrii (np. Frenchay Dysarthria Assessment) oraz stosować próby kliniczne w celu badania mikrografii. Ocenie neuropsychologicznej powinna towarzyszyć ocena aktualnego nastroju pacjenta.

Badania funkcji poznawczych wydają się niezbędne dla dalszego poszerzania wiedzy na temat neurotoksyczności manganu. Diagnoza neuropsychologiczna dostarcza informacji, które wraz z innymi badaniami specjalistycznymi: neuroobrazowaniem, oceną psychiatryczną, neurologiczną i toksykologiczną, może znacząco uzupełniać i obiektywizować obraz kliniczny encefalopatii manganowej. Nie powinna ona być ograniczona tylko do oceny przesiewowej za pomocą takich narzędzi jak MMSE [14, 17, 22, 25]. Ocenę funkcji poznawczych można używać jako czułego wskaźnika dynamiki neurotoksyczności manganu, szczególnie w przypadkach mniej zaawansowanych (subklinicznych). Mniej użyteczna jest ona prawdopodobnie w zaawansowanych stadiach zatrucia manganem, ponieważ wówczas zaburzenia funkcji poznawczych wydają się raczej utrwalone [25]. Ocena profilu zaburzeń funkcji poznawczych powinna przyczynić się do opracowania specyficznych oddziaływań terapeutycznych i rehabilitacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Schmidt D, Dalubaeva D. *Neurological complications of ephedrone drug abuse (ephedrone encephalopathy)*. W: *Anniversary Collection: Diagnostic and Treatment of Neurological Diseases*. Medicine. Moscow, Russia, 1990, s. 183-186.
2. Levin OS. "Ephedron" encephalopathy. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova 2005; 105(7): 12-20.

3. 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.
4. Ismailova TF. *Specificity of clinical picture of toxic encephalopathy caused by surrogate psychoactive drugs containing manganese*. <http://www.dissercat.com/content/osobennosti-klinicheskikh-proyavlenii-toksicheskoi-entsefalopatii-vyzvannoi-upotrebleniem-su#ixzz2uYB6m0uC> [dostęp: 01.04.2015].
5. Fedorova N, Amosova N, Ismailova T. *Clinical features of motor disturbances at toxic encephalopathy provoked by using of substitute psychoactive substances*. Mov. Disord. 2007; 22(supl.16): 109.
6. Aquilonius S, Sikk K, Taba P, Bergquist J, Nyholm D, Zjablov G. i wsp. *The Sudafed story – manganism, ephedrone or both*. Mov. Disord. 2006; 21(supl. 15): 373.
7. Sikk K, Taba P, Haldre S, Bergquist J, Nyholm D, Zjablov G. i wsp. *Irreversible motor impairment in young addicts – ephedrone, manganism or both?* Acta Neurol. Scand. 2007; 115: 385–389.
8. Sikk K, Taba P, Haldre S, Bergquist J, Nyholm D, Askmark H. i wsp. *Clinical, neuroimaging and neurophysiological features in addicts with manganese-ephedrone exposure*. Acta Neurol. Scand. 2010; 121: 237–243.
9. Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM, Asser A, Paris M, Roose Å. i wsp. *Manganese-induced parkinsonism in methcathinone abusers: bio-markers of exposure and follow-up*. Eur. J. Neurol. 2013; 20(6): 915–920.
10. Sikk K. *Manganese-ephedrone intoxication – pathogenesis of neurological damage and clinical symptomatology*. Dissertationes Medicinae Univeristatis Taruensis 206, University of Tartu Press. Tartu, 2013.
11. Khatiashvili I, Akhvlediani K, Megrelishvili M, Janelidze M, Lobjanidze N. *Movement disorder caused by injections of manganese containing compounds*. Mov. Disord. 2007; 22(supl. 16): 110–111.
12. Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, Konatska I. *Manganic encephalopathy due to “ephedrone” abuse*. Mov. Disord. 2007; 22: 1337–1343.
13. Sanotsky Y, Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, Komnatska I, Kyrylchuk M. i wsp. *Ephedrone-induced Parkinsonism. Clinic-neuroimaging study*. Mov. Disord. 2007; 22(supl.16): 107.
14. Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, Komnatska I, Kyrylchuk M, Krolicki. i wsp. *Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone – a longitudinal study*. Mov. Disord. 2008; 23(15): 2224–2231.
15. 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.
16. Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldinš P, Ekšteina I, Platkājis A. i wsp. *A Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese*. N. Engl. J. Med. 2008; 358(10): 1009–1017.
17. Stepens A, Stagg CJ, Platkājis A, Boudrias MH, Johansen-Berg H, Donaghy M. *White matter abnormalities in methcathinone abusers with an extrapyramidal syndrome*. Brain 2010; 133(12): 3676–3684.
18. de Bie RM, Gladstone RM, Strafella AP, Ko JH, Lang AE. *Manganese-induced parkinsonism associated with methcathinone (ephedrone) abuse*. Arch. Neurol. 2007; 64: 886–889.
19. Colosimo C, Guidi M. *Parkinsonism due to ephedrone neurotoxicity: a case report*. Eur. J. Neurol. 2009; 16(6): 114–115.

20. Iqbal M, Monaghan T, Redmont J. *Manganese toxicity with ephedrone abuse manifesting as parkinsonism: a case report*. J. Med. Case Rep. 2012; 6(1): 52.
21. Meral H, Kutukcu Y, Atmaca B, Ozer F, Hamamcioglu K. *Parkinsonism caused by chronic usage of intravenous potassium permanganate*. Neurologist 2007; 13(2): 92–94.
22. Yildirim EA, Eşizoğlu A, Köksal A, Doğu B, Baybaş S, Gökalp P. *Chronic manganese intoxication due to methcathinone (ephedron) abuse: a case report*. Turk. Psikiyatri Derg. 2009; 20(3): 294–298.
23. Varlibas F, Delipoyraz I, Yuksel G, Filiz G, Tireli H, Gecim NO. *Neurotoxicity following chronic intravenous use of “Russian cocktail”*. Clin. Toxicol. (Phila) 2009; 47(2): 157–160.
24. Köksal A, Baybaş 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.
25. Köksal A, Keskinilic 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: 208–212.
26. 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: 613–616.
27. Poniatowska A, Skierczyńska A, Sienkiewicz-Jarosz H, Habrat B, Lusawa M. *MRI brain findings in patients with ephedrone encephalopathy*. Pol. J. Radiol. 2013; 78(supl. 1): 97–98.
28. Fudalej S, Kołodziejczyk I, Gajda D, Majkowska-Zwolińska B, Wojna M. *Manganese induced parkinsonism among ephedrone users and drug policy in Poland*. J. Addict. Med. 2013; 7(4): 302–303.
29. Skowrońska M, Dziezyc K, Członkowska A. *Transcranial sonography in manganese-induced parkinsonism caused by drug abuse*. Clin. Neuroradiol. 2014; 24(4): 385–387.
30. Zimny A, Zińska L, Bładowska J, Neska-Matuszewska M, Szaśiadek M. *Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images – review of pathologies*. Pol. J. Radiol. 2013; 78(4): 36–46.
31. Guilarte TR. *Manganese and Parkinson’s disease: A critical review and new findings*. Environ. Health Perspect. 2010; 118(8): 1071–1080.
32. Zuba D. *Medicines containing ephedrine and pseudoephedrine as a source of methcathinone*. Probl. Forens. Sci. 2007; 71: 323–333.
33. Zoni S, Albini E, Lucchini R. *Neuropsychological testing form the assessment of manganese neurotoxicity: a review and a proposal*. Am. J. Ind. Med. 2007; 50(11): 812–830.

Adres: Agnieszka Kałwa
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 16.04.2014
Zrecenzowano: 11.06.2014
Otrzymano po poprawie: 20.06.2014
Przyjęto do druku: 25.02.2015