



Zaburzenia funkcji poznawczych w toczeniu rumieniowatym układowym

Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus

KATARZYNA NOWICKA-SAUER¹, ZBIGNIEW NOWICKI²

- Z: 1. Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku
2. Zakładu Psychiatrii Biologicznej Katedry Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

Cel. Artykuł stanowi pierwszą część przeglądu wyników ważniejszych badań dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (tru).

Poglądy. Toczeń jest chorobą zapalną, o podłożu autoimmunologicznym, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji. W przebiegu tej choroby obserwuje się wiele różnych objawów, wśród nich także symptomy zajęcia obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Różnorodność objawów neurologicznych i psychiatrycznych występujących u chorych na tru sprawiła, iż podejmowano próby zestawienia tych objawów, co zaowocowało opracowaniem klasyfikacji, opublikowanej przez American College of Rheumatology (ACR) w 1999 r. Wśród zawartych w nim objawów znalazły się także zaburzenia funkcji poznawczych, które obecnie uważane są za jedną z najczęstszych neuropsychiatrycznych manifestacji tru, obserwowaną u 80% chorych. Wyniki badań oceniających odsetek chorych z deficytami poznawczymi, do momentu ogłoszenia klasyfikacji ACR, pozostawały rozbieżne, bowiem szacowano go na 21–71%. Przyczyną niezgodności był zapewne przede wszystkim brak jednolitych kryteriów oceny tych zaburzeń oraz stosowanie odmiennych metod oceny funkcji poznawczych. Nieliczne, jak dotąd, badania prospektywne dostarczają niejednoznacznych wniosków, bowiem chociaż w większości deficyty wykazują pewną stabilność, spotyka się także znaczną poprawę, jak i pogorszenie funkcjonowania poznawczego wśród chorych z tru.

Wnioski. Zaburzenia funkcji poznawczych są jednym z najczęstszych spośród objawów ze strony układu nerwowego, występujących u pacjentów z tru. Wnioski płynące z badań prospektywnych opisujących zaburzeń pozostają niejednoznaczne, dlatego też wymagają dalszych badań. Badanie psychologiczne uważane jest za jeden z integralnych elementów procesu diagnostycznych chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

SUMMARY

Objective. The article presents the first part of a review of major research findings concerning cognitive function impairment in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Review. SLE is an inflammatory disease of autoimmune origin, characterized by periods of exacerbation and remission. A variety of symptoms can be seen in the course of SLE, including these of both peripheral and central nervous system dysfunction. Due to the diversity of neurological and psychiatric symptoms in SLE patients attempts have been made to group these symptoms together, and eventually a classification was developed. It was published by the American College of Rheumatology (ACR) in 1999. The classification includes cognitive impairment symptoms, at present regarded as one of the most frequent manifestations of SLE, seen in 80% of these patients. Results of studies on the prevalence of cognitive deficits in SLE had been discrepant (with estimates ranging from 21 to 71%) until the ACR classification was published. The discrepancies resulted probably from a lack of uniform diagnostic criteria for cognitive impairment, and from using different methods for the assessment of cognitive functions. Rather few prospective studies conducted so far did not bring any clear-cut conclusions, since although in most cases cognitive deficits show some stability, nevertheless both a significant improvement and exacerbation of SLE patients' cognitive functioning have been reported.

Conclusions. Cognitive impairment belongs to the most common symptoms of the nervous system dysfunction in SLE patients. Since no conclusive findings have been obtained from prospective studies, further research into cognitive functions in SLE is needed. Psychological assessment is regarded as an indispensable element of the diagnostic process in SLE patients.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy / zaburzenia funkcji poznawczych
Key words: systemic lupus erythematosus / cognitive dysfunction

Toczeń rumieniowaty układowy (tru) jest zapalną chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, w której często obserwowane jest zajęcie układu nerwowego, manifestujące się wieloma różnymi objawami, zarówno neurologicznymi jak i psychiatrycznymi. Edmund Dubois tę różnorodność ujął następująco: „Nie ma części układu nerwowego, której by toczeń nie zaatakował” [za: 1]. Pomimo to, wśród kryteriów diagnostycznych toczenia przyjętych w roku 1982 przez American Rheumatology Association (ARA, obecnie American College of Rheumatology, ACR)

[2], zrewidowanych następnie w roku 1997 [3], uwzględniono jedynie dwa zespoły objawów ze strony układu nerwowego – psychozę i napady padaczkowe – zatem obserwowana bogata symptomatologia neurologiczna i psychiatryczna tru nie znajdowała odzwierciedlenia w stosowanych kryteriach.

W 8 lat później Singer i Denburg [4] opublikowali raport z realizacji wielośrodkowego programu pod nazwą *Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group*, który zaowocował powstaniem zestawienia 33 objawów, bądź zespołów objawów ze strony układu nerwowego oraz uszeregowaniem ich

Tablica 1. Zespoły neuropsychiatryczne obserwowane w toczeniu rumieniowatym układowym wg *American College of Rheumatology* (ACR) [5]

Ośrodkowy układ nerwowy:

- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- choroby naczyniowe
- zespół demielinizacyjny
- bóle głowy
- płasawica
- mielopatia
- napady padaczkowe i zaburzenia napadowe
- ostry stan splątaniowy
- zaburzenia łękowe
- zaburzenia funkcji poznawczych
- zaburzenia nastroju
- psychoza

Obwodowy układ nerwowy:

- zespół Guillain-Barre (ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna)
- neuropatia wegetatywna
- mononeuropatia (pojedyncza lub mnoga)
- miastenia gravis
- uszkodzenia nerwów czaszkowych
- uszkodzenie splotów nerwowych
- polineuropatia

wg nadanej rangi. Za moment przełomowy uznać można usystematyzowanie objawów neurologicznych i psychiatrycznych dokonane dopiero w 1999 r. przez ACR. W opracowaniu: *The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definition for Neuropsychiatric Lupus Syndromes* [5] zamieszczono kryteria diagnostyczne 19 zespołów klinicznych najczęściej obserwowanych w tru (tabl. 1), wraz z zaleceniami dotyczącymi metod ich rozpoznawania. W doniesieniu tym zaproponowano także poszerzenie istniejących kryteriów diagnostycznych tru z roku 1982 o nowe objawy neurologiczne i psychiatryczne z intencją, by toceń neuropsychiatryczny rozpoznawany był, gdy stwierdza się u chorego jeden z 19 zespołów i spełnione są dodatkowo 3 lub więcej spośród pozostałych kryteriów diagnostycznych tru [5].

To stosunkowo późne sformułowanie i przyjęcie wspomnianych kryteriów dla postaci neuropsychiatrycznej tocznia, wydaje się odpowiedzialne za rozbieżności w ocenie częstości objawów ze strony układu nerwowego, która waha się w szerokich granicach – jest bowiem spotykana, jak wynika z badań, u 14% do nawet 80% chorych [6, 7]. W najnowszych badaniach, w których posłużono się klasyfikacją ACR, rozbieżności w tej ocenie nie są już tak znaczne, gdyż częstość omawianych objawów u dorosłych chorych na toceń szacuje się na 72–80% [7, 8, 9], a w badaniu prospektywnym dzieci odsetek ten oceniono na 95% [10].

Wśród badaczy panuje zgodna opinia, że objawy zajęcia układu nerwowego w przebiegu tocznia mogą pojawić się na różnym etapie choroby, nawet jako jej pierwszy przejaw [11]. Podkreśla się wagę wczesnego rozpoznania objawów neurologicznych i psychiatrycznych – a co za tym idzie – wczesnej interwencji terapeutycznej [12], gdyż zajęcie układu nerwowego pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zgonu pacjentów chorujących na toceń [13], a okres przeżycia pacjentów z objawami neurologicznymi

i/lub psychiatrycznymi (N/P) choroby, pozostaje krótszy niż u chorych bez tych objawów [14, 15].

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

Jednym z najczęstszych objawów N/P obserwowanych u pacjentów cierpiących na toceń rumieniowatym układowym są zaburzenia funkcji poznawczych (kognitywnych) [7, 8, 9]. Stanowią one mogą pierwszy symptom choroby, zarówno odczuwany subiektywnie, jak i stwierdzany obiektywnie, [16]. Początkowo nie wyróżniano zaburzeń funkcji poznawczych spośród innych cech zespołu psychoorganicznego. Dopiero wyniki późniejszych badań, ukierunkowanych na szczegółową ocenę zaburzeń kognitywnych w populacji chorych na tru, zwróciły uwagę na potrzebę i doniosłość oceny subtelnych cech organicznego uszkodzenia mózgu u pacjentów z tru, zarówno na etapie diagnozowania choroby i określania jej postaci, jak też monitorowania jej przebiegu. Zaburzenia funkcji poznawczych znalazły się w obu wspomnianych wyżej klasyfikacjach objawów N/P, obserwowanych w tej populacji [4, 5].

Najistotniejszy wkład w pogłębienie wiedzy na temat zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na tru wniósł zespół badaczy z McMaster University w Kanadzie – Ramone Carbotte, Susan Denburg i Judah Denburg. Przeprowadzone przez nich liczne badania [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24] pozwoliły na głębsze poznanie istoty zaburzeń poznawczych w tej chorobie.

W kontrolowanych badaniach porównawczych pacjentów z toczniem, stwierdzono znacznie częstsze występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na tru, aniżeli w grupie osób zdrowych i pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (rzs) [9, 18, 25, 26, 27, 28, 29]. Carbotte i wsp. stwierdzili zaburzenia poznawcze u 66% [18], a w innym badaniu u 71% pacjentów [20], podczas gdy odsetek osób z tymi zaburzeniami w grupie chorych z rzs wynosił 17%, a w grupie osób zdrowych 14% [18, 20].

Wyniki dotychczasowych badań nad częstością występowania obniżenia funkcjonowania poznawczego u pacjentów z tru nie są jednak jednoznaczne. Wśród ogółu chorych na toceń odsetek osób z różnego stopnia obniżeniem funkcjonowania poznawczego – waha się w szerokich granicach od 21% do 80% [9, 26], w badaniach własnych odsetek ten wyniósł 57% [30]. Znaczące deficyty, jak podkreślają niektórzy autorzy, występują u ok. 6% do 26% chorych [7, 8, 31]. Wspomniane różnice obrazuje tabl. 2, w której przedstawiono wyniki ważniejszych badań prowadzonych na przestrzeni lat 1986–2003. Wydaje się, że wpływ na notowane rozbieżności mogły mieć stosowanie niejednorodnych kryteriów rozpoznawania zaburzeń funkcji poznawczych oraz różnice w zakresie stosowanych testów, a co za tym idzie zakresu ocenianych funkcji, a także różnice w liczebności badanych grup i sposobie doboru pacjentów.

W ostatnich latach dla określenia częstości zaburzeń kognitywnych w tru coraz częściej stosuje się klasyfikację, kryteria oraz baterię testów neuropsychologicznych zaproponowaną przez *American College of Rheumatology*, co sprzyja uzyskiwaniu wyników o wyższej zgodności. Ainiola i wsp. [9] stwierdzili występowanie zaburzeń funkcji poznawczych aż u 80% chorych, Brey i wsp. [7] – u 79%

Tablica 2. Częstość zaburzeń funkcji poznawczych w populacji pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym oraz w grupie chorych z objawami neuropsychiatrycznymi (NP-TRU) i bez tych objawów (TRU bez NP) i grupie kontrolnej osób zdrowych w badaniach różnych ośrodków w latach 1986–2003

Autor, rok publikacji	Liczba badanych TRU / NP-TRU / TRU bez NP	Liczba i odsetek badanych ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych						grupa kontrolna
		TRU		NP-TRU		TRU bez NP		
		n	%	n	%	n	%	
Carbotte 1986 ¹ [17]	62 / 36 / 26	41	66%	30	81% ⁴	11	42% ³	14%
Denburg 1987 ¹ [20]	97 / 50 / 47	69	71%	42	87% ⁵	27	57,4% ³	–
Carbotte 1995 ² [18]	68	–	–	36 43 ¹	53% 62% ¹	–	–	–
Kozora 1996 [27]	51 / – / 51	–	–	–	–	15	29%	11%
Glanz 1997 [25]	58	25	43%	–	–	–	–	19%
Hay 1992 [31]	66 / – / –	36	55% 26% ⁶	–	–	–	–	–
Hanly 1993 [26]	70 / – / –	15	21%	4	26,7% ⁷	11	73,3% ⁷	4%
Sanna 2000 [29]	61 / 24 / 37	18	29,5%	5	20,8% ³	13	35,1% ³	–
Carlomagno 2000 [38]	51 / – / –	15	29,4%	10	66,7% ⁷	5	33,3% ⁷	–
Monastero 2001 [28]	75 / 23 / 52	26	34,7%	12	52,2%	14	26,9% ³	–
Ainiola 2001 ⁹ [9]	46 / – / –	37	80%	–	–	–	–	28%
Brey 2002 ⁹ [7]	67 / – / –	53	79%	–	–	–	–	–
Afeltra 2003 ⁹ [8]	61 / – / –	32	52% 21% ⁸	–	–	–	–	–

TRU – toczeń rumieniowaty układowy, TRU-NP – toczeń rumieniowaty układowy z objawami neuropsychiatrycznymi;

TRU bez NP – toczeń rumieniowaty układowy bez objawów neuropsychiatrycznych

¹ w badaniu uwzględniano kryteria jakościowe i ilościowe zaburzeń funkcji poznawczych

² badaniu poddano pacjentów bez objawów NP i pacjentów z nieaktywnym NP-TRU

³ odsetek pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych odpowiednio w grupie NP-TRU lub TRU bez NP

⁴ odsetek pacjentów z aktywnym NP-TRU

⁵ odsetek pacjentów z nieaktywnym NP-TRU

⁶ odsetek pacjentów ze znaczącymi deficytami

⁷ odsetek pacjentów z objawami NP i bez objawów NP w grupie osób ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych

⁸ odsetek pacjentów po wyłączeniu osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych

⁹ badania przy zastosowaniu kryteriów zaproponowanych przez ACR w 1999 r.

badanych, a Sanna u 74,5% chorych [29]. Nieco niższy odsetek (52%) zaobserwowali Afeltra i wsp. [8]. Stwierdzono przy tym również, że zaburzenia kognitywne są najczęściej występującymi objawami neurologiczno-psychiatrycznymi zawartymi w kryteriach ACR [7, 8, 9].

Dotychczasowe badania ujawniły, że pacjenci z tru wykazują istnienie deficytów w zakresie wielu funkcji, przy czym, jak dotąd, nie powiodły się próby ustalenia konkretnego schematu tych deficytów. Autorzy wskazują na dużą różnorodność zaburzeń oraz zwracają uwagę na obserwowane różnice w zakresie głębokości deficytów występujących u poszczególnych pacjentów (od zaburzeń łagodnych do głębokiego otępienia).

Analiza dotychczasowych badań pod kątem funkcji, które ulegają pogorszeniu, ujawniła częste występowanie zaburzeń uwagi i koncentracji [22, 27, 32, 33, 34, 35] oraz sprawności psychomotorycznej [25, 33, 34]. Wielu autorów zwraca także uwagę na deficyty w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych [25, 32] i wzrokowo-konstrukcyjnych [28, 33] oraz deficyty w zakresie uczenia się, zarówno materiału werbalnego jak i niewerbalnego [24, 27]. Autorzy są zgodni również, że zaburzenia funkcjonowania dotyczyć mogą funkcji językowych, takich jak np.: fluen-

cja słowna [22, 27, 34, 35]. Brak natomiast całkowitej zgodności co do zaburzeń pamięci w tru, bowiem wielu autorów stwierdziło zaburzenia pamięci werbalnej i niewerbalnej [17, 22, 24, 25, 28, 33, 36], inni natomiast negują istnienie tego rodzaju deficytów [35]. Często też obserwuje się zaburzenia kognitywne polegające na ograniczeniu plastyczności poznawczej [22, 36], choć nie wszyscy autorzy są zgodni, co do istnienia tego typu dysfunkcji [35]. Wśród wyników badań funkcji kognitywnych, niezgodność wniosków dotyczy także poziomu ogólnego funkcjonowania intelektualnego. Skeel [35] i Turowska [37] w swoich badaniach nie zaobserwowali niższego poziomu inteligencji, co sprzeczne jest z doniesieniami innych badaczy [27]. Dotychczasowe poszukiwania nie przyniosły jasnych odpowiedzi na pytanie o istnienie specyficznego schematu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z tru. Podkreśla się zatem konieczność dalszych poszukiwań, nie tylko samych zaburzeń, ale także czulszych metod diagnostycznych, które służyłyby wczesnemu wykrywaniu tych zaburzeń w populacji pacjentów z toczeniem [35].

Innym kierunkiem podejmowanych poszukiwań są badania podłużne. Ze względu na częste występowanie deficytów poznawczych, które mogą stanowić wczesny objaw

zajęcia układu nerwowego u pacjentów z toczniem oraz w celu monitorowania dynamiki zaburzeń, podejmowano, nieliczne jak dotąd, próby ocen długoterminowych. Badania wskazują, że u większości pacjentów zaburzenia funkcji poznawczych pozostają względnie stabilne [38, 39], choć mogą także wykazywać wahania [39, 40, 41]. Obserwowano również grupę pacjentów, u których deficyty ulegały pogłębieniu [42] oraz pacjentów ze znaczną poprawą funkcjonowania, związaną m.in. z intensyfikacją terapii [21, 32, 39, 40]. Hanly przeprowadził badanie, na które złożyła się trzykrotna ocena funkcji poznawczych [39, 40, 43]. W pierwszym badaniu, w grupie 70 kobiet z trz, ujawniono deficyty u 21% chorych [43], w porównaniu do 4% pacjentów z rzs i 4% osób zdrowych, a następnie po ok. roku stwierdzono, że żaden z pacjentów z grup kontrolnych nie wykazywał zaburzeń, natomiast zaobserwowano je u 12% chorych na trz [40]. U 12 pacjentek z toczniem zanotowano poprawę funkcjonowania, u 3 deficyty były nadal obecne, natomiast po raz pierwszy pojawiły się u 4 osób. W roku 1997 ta sama grupa badaczy [39] opublikowała dalsze wyniki swych badań. Z grupy 70 kobiet chorych na trz, które brały udział w pierwszym badaniu, 53 poddane zostały trzeciej ocenie po ok. 64 miesiącach od badania początkowego. Deficyty poznawcze zanotowano u 13% badanych. Poddano ponadto szczegółowej analizie wyniki 47 osób, które brały udział we wszystkich trzech badaniach. Spośród tych pacjentek, 36% ujawniało zaburzenia przynajmniej w jednej ocenie spośród trzech, u 4% stwierdzono wahania funkcjonowania, u 19% zanotowano poprawę. Zaburzenia pojawiły się u 9%, natomiast stałe deficyty stwierdzono u 4% badanych. Nieco odmienne wyniki odnotowali Carlomagno i wsp. [38]. Stwierdzili oni bowiem, iż spośród 15 osób, u których zdiagnozowano zaburzenia w pierwszej ocenie, aż u 14 (93%) zaburzenia utrzymywały się, ujawniły się natomiast u 4 pacjentów, co stanowiło, podobnie jak w badaniu poprzednim, ok. 8% wszystkich badanych. Waterloo i wsp. [44] poddali dwóm ocenom 28 chorych na toczn w odstępie 60 miesięcy i stwierdzili, że poziom funkcjonowania w zakresie siedmiu spośród dziewięciu ocenianych funkcji (78%) pozostał niezmienny, natomiast w dwóch (22%) zanotowano poprawę.

Ze względu na niewielką liczbę doniesień zawierających wyniki badań prospektywnych w zakresie porównania poziomu funkcjonowania poznawczego, oraz z uwagi na istniejącą niezgodność płynących z nich wniosków, omawiane zagadnienia wydają się wymagać dalszych poszukiwań. Badania o charakterze długoterminowym podjęte zostały także przez autorów niniejszego opracowania.

Częsta obecność zaburzeń funkcji poznawczych w obrębie klinicznym tocznia rumieniowatego układowego oraz umieszczenie tych zaburzeń wśród kryteriów diagnostycznych neuropsychiatrycznej postaci tej choroby spowodowały, iż badanie psychologiczne uznawane jest za rutynowy element procesu diagnostycznego pacjentów z trz oraz monitorowania przebiegu choroby [45].

PIŚMIENNICTWO

1. Bluestein HG. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. W: Lahita RG, red. Systemic Lupus Erythematosus. Wyd. 2. New York: Churchill Livingstone; 1992: 639–55.

2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–7.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (9): 1725.
4. Singer J, Denburg JA. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: The results of a consensus meeting. *J Rheumatol* 1990; 17: 1397–402.
5. The American College of Rheumatology nomenclature and case definition for neuropsychiatric lupus syndromes, ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599–608.
6. Asherson RA, Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM, Futrell N. Current concepts of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NP-SLE). *Postgrad Med J* 1993; 69: 602–8.
7. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth GL, Valdez CR, Escalante A, del Rincón I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214–20.
8. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, Finamore L, Pascucci S, Gasparini M, Lagana B, Caccavo D, Ferri GM, Amoroso A, Francia A. Neuropsychiatric lupus syndromes. Relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003; 61: 108–10.
9. Ainiala H, Hietahajru A, Loukkola J, Peltola J, Kornela M, Metsanoja R, Auvinen A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 419–23.
10. Sibbit WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, Bankhurst AD, Brooks WM. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1536–42.
11. Banecka-Majkutewicz Z. Przydatność badań klinicznych i elektrofizjologicznych dla wczesnej diagnostyki uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u chorych z toczniem rumieniowatym układowym. *Ann Acad Med Gedan* 1995; 25: 195–208.
12. Koseda-Dragan M, Hebanowski M, Badzio-Jagiello H, Lass P, Banecka-Majkutewicz Z, Krześniak-Bohdan M, Nowicka-Sauer K. Nowe kryteria diagnostyczne neurologiczno-psychiatrycznej postaci tocznia rumieniowatego układowego. *Psychiatr Pol* 2000; 34: 993–1005.
13. Van Dam AP. Diagnosis and Pathogenesis of CNS Lupus. *Rheumatol Int* 1991; 11: 1–11.
14. Karassa FB, Ioannidis JPA, Boki KA, Touloumi G, Argyropoulou MI, Strigaris KA, Moutsopoulos HM. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000; 109: 628–34.
15. Tokano Y, Morimoto S, Amano H, Kawanishi T, Yano T, Tomyo M, Sugawara M, Kobayashi S, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H. The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 275–82.
16. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA, Baer L, Gomes RE, Ferreira de Sa LC, Hirsch R, de Barros NG, de Navarro JM, Gentil V. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Clinical features, symptoms and sings of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine* 1994; 73: 224–32.
17. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 357–64.
18. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol* 1995; 25: 863–7.

19. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA, Nahmias C, Garnett ES. Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1054–9.
20. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987; 37: 464–7.
21. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1311–20.
22. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: Cognitive function, mood and self-report. *J Rheumatol* 1997; 24: 998–1003.
23. Denburg SD, Stewart KE, Hart LE, Denburg JA. How “Soft” are soft neurological signs? The relationship of subjective neuropsychiatric complaints to cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1006–10.
24. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. The role of memory impairment and neuronal antibody status in the prediction of neuropsychiatric SLE. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 178.
25. Glanz BI, Slomin D, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 232–8.
26. Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, Eastwood B, Hong C, Sherwood G, Jones JV, Jones E, Elkon K. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 291–6.
27. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996; 12: 2035–45.
28. Monastero R, Bettini P, del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, Cattaneo R, Camarda R, Vignolo LA, Padovani A. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci* 2001; 184: 33–9.
29. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, Ahmed A, Cauli A, Montaldo C, Passiu G, Peter JB, Shoenfeld Y, Mathieu A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9: 573–83.
30. Nowicka-Sauer K. Przydatność kliniczna oceny funkcji poznawczych w toczeniu rumieniowatym układowym. Niepublikowana rozprawa doktorska. Gdańsk: Akademia Medyczna; 2004.
31. Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, Holt L. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 411–6.
32. Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Albert M, Schur PH, Liang MH. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 776–82.
33. Holliday SL, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Valdez CR, Saklad AR, Escalante A, Brey RL. Validating of computerized neuropsychological test battery for mixed ethnic lupus patients. *Lupus* 2003; 12: 697–703.
34. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 735–41.
35. Skeel RL, Johnstone B. Neuropsychological deficit profiles in systemic lupus erythematosus. *Appl Neuropsychol* 2000; 7: 96–102.
36. Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly JG. Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 458–62.
37. Turowska A, Rostropowicz-Denisiewicz K. Przystosowanie społeczne i funkcjonowanie intelektualne młodzieży uczącej się w liceum ogólnokształcącym chorej na toczeń rumieniowaty układowy i młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów. *Reumatologia* 1991; 39: 183–8.
38. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A follow-up study. *J Neurol* 2000; 247: 273–9.
39. Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: Results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1542–3.
40. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1825–31.
41. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 728–34.
42. Fukui T. Multiple cognitive impairments associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome: A form of progressive dementia? *Eur Neurol* 2000; 43: 115.
43. Hanly JG, Fisk JD, Scherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 562–7.
44. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in sle. A 5-year longitudinal study. *Lupus* 2001; 10 (supl 1): S35.
45. Hanly J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31 (2): 273–98.

Adres: Dr Katarzyna Nowicka-Sauer, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej, ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk, e-mail: kpsauer@amg.gda.pl