



Zaburzenia funkcji poznawczych w toczeniu rumieniowatym układowym: związek z wybranymi danymi klinicznymi

Cognitive dysfunctions in systemic lupus erythematosus: relationship to selected clinical characteristics

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 przedstawia wyniki badań poszukujących związku zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów chorych na toczeń rumieniowaty układowy (tru) z aktywnością choroby, współwystępującymi objawami neurologicznymi i/lub psychiatrycznymi (N/P), wynikami badań neuroobrazujących, wybranymi wskaźnikami immunologicznymi oraz sterydoterapią.

Poglądy. Zaburzenia funkcji poznawczych (kognitywnych) u chorych na toczeń występują niezależnie od poziomu aktywności choroby, nie są także związane ze stosowaną u tych pacjentów sterydoterapią, często natomiast towarzyszy im podwyższony poziom przeciwciał antykardiolipinowych. Czynnikiem sprzyjającym występowaniu zaburzeń kognitywnych wydaje się być także współistnienie objawów neurologicznych i/lub psychiatrycznych, jakkolwiek nie znaleziono dowodów na to, by deficyty poznawcze w tru związane były z zaburzeniami nastroju. Zwraca uwagę fakt, iż zaburzenia funkcji poznawczych występują także u pacjentów, u których nigdy nie obserwowano objawów N/P. Deficytom poznawczym wydają się towarzyszyć zmiany w rezonansie magnetycznym (MRI), obrazowaniu z transferem magnetyzacji (MTI) oraz pozytronowej tomografii emisyjnej (PET), sprzeczne natomiast są wnioski badań poszukujących korelacji pomiędzy występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych a zaburzeniami przepływu mózgowego badanego metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT).

Wnioski. Zaburzenia funkcji poznawczych są częstą manifestacją tru, obserwowaną zarówno u pacjentów z objawami N/P, jak i bez tych objawów. U tych ostatnich uważane są za symptom podklinicznego zajęcia centralnego układu nerwowego. Ze względu na niejednoznaczność wyników badań zagadnienie to pozostaje nadal przedmiotem wielu poszukiwań.

SUMMARY

Background. The article presents research findings concerning the relationship between cognitive dysfunctions in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and: their disease activity level, concomitant neurological and/or psychiatric (N/P) symptoms, results of neuroimaging scanning, selected immunological indicators, and steroid treatment.

Review. Cognitive dysfunctions in SLE patients are irrespective of either the disease activity level or steroid treatment administered in these cases, but they are often associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. Concomitant neurological and/or psychiatric symptoms seem to be another factor contributing to the presence of cognitive dysfunctions, although no evidence has been found to suggest that cognitive deficits in SLE are associated with mood disorders. It should be noted that cognitive dysfunctions occur also in patients who have never manifested any N/P symptoms. Cognitive deficits seem to be associated with changes in magnetic resonance imaging (MRI), magnetization transfer imaging (MTI) and positron emission tomography (PET) scans. However, conclusions from studies seeking a correlation between cognitive dysfunctions and cerebral blood flow abnormalities measured using the single photon emission tomography (SPECT) are discrepant.

Conclusions. Cognitive dysfunctions are a frequent manifestation in SLE, seen both in patients with N/P symptoms and in those without such symptoms. The dysfunctions in the latter group are regarded as a symptom of subclinical impairment of the central nervous system. Due to discrepancy of research results this problem remains under investigation in many studies.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy / zaburzenia funkcji poznawczych / manifestacja neuropsychiatryczna / aktywność choroby / przeciwciała / sterydoterapia

Key words: systemic lupus erythematosus / cognitive dysfunction / neuropsychiatric manifestation / disease activity level / autoantibodies / steroid usage

Zaburzenia funkcji poznawczych pozostają najczęstszym, spośród zawartych w klasyfikacji *American College of Rheumatology* (ACR) [1], objawów neurologicznych i psychiatrycznych obserwowanych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (tru) [2, 3, 4]. Poszukując odpowiedzi na pytanie o uwarunkowania zaburzeń kognitywnych w tru, badano związki między aktywnością procesu chorobowego, klinicznymi cechami choroby oraz stosowaną terapią a występowaniem tych zaburzeń. Jak wynika

z poniższego przeglądu badań, płynące z nich wnioski pozostają wciąż niejednoznaczne.

AKTYWNOŚĆ CHOROBY

Zmienny przebieg toczenia, charakteryzujący się okresami zaostrzeń i remisji, stał się przyczynkiem do poszukiwań korelacji pomiędzy występowaniem zaburzeń poznawczych a aktywnością procesu chorobowego, wyrażoną za pomocą

wskaźników, opracowanych dla oceny tej populacji chorych, takich, jak: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) [5], SLAM (*Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure*) [6] czy ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*) [7]. Większość dotychczasowych badań, niezależnie od zastosowanej skali, nie wykazała związku pomiędzy stopniem aktywności procesu chorobowego a zaburzeniami funkcji poznawczych w tru, ponieważ deficyty obserwowane są zarówno w grupie pacjentów w aktywnym, jak i nieaktywnym okresie choroby [4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. W badaniu Weinera i wsp. [16] rozpiętość wyników w skali SLEDAI w grupie badanych z deficytami poznawczymi wynosiła od 0 (remisja) do 37 punktów (wysoka aktywność choroby). Określeniu rodzaju zależności między poziomem funkcjonowania intelektualnego a aktywnością procesu chorobowego służą także badania obejmujące wyłącznie pacjentów będących w nieaktywnej fazie choroby. Wśród tak wyselekcjonowanych chorych również obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych [17]. Jedynie nieliczne badania wskazują na nasilenie zaburzeń poznawczych przy wzmożonej aktywności tocznia. Gladman [18] zaobserwował związek pomiędzy wynikiem w skali SLEDAI powyżej 10 punktów a obecnością zaburzeń poznawczych. Fisk i wsp. [19] stwierdzili, że wyższa aktywność choroby związana jest z deficytami w zakresie uwagi oraz pamięci bezpośredniej. Wyniki większości badań mogą świadczyć, że założenie, iż bardziej aktywny proces chorobowy może znajdować odzwierciedlenie także w zaburzeniach poznawczych, nie znalazło potwierdzenia, a wnioskowanie o istnieniu zaburzeń funkcji poznawczych jedynie na podstawie informacji o wyższej aktywności choroby, nie jest uzasadnione [9].

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH A WSPÓLISTNIENIE OBJAWÓW NEUROLOGICZNYCH I/LUB PSYCHIATRYCZNYCH

W celu określenia związku deficytów poznawczych z innymi cechami zajęcia układu nerwowego w tru prowadzono badania porównawcze grup chorych z objawami neurologicznymi i/lub psychiatrycznymi oraz bez tych objawów. Badania te obejmowały 3 zasadnicze modele analizy:

- (1) ocenę funkcji poznawczych po wyjściowym podziale pacjentów z toczniem na grupę z objawami neurologicznymi i/lub psychiatrycznymi (N/P) i bez tych objawów, a następnie na porównaniu tych grup między sobą [15, 20, 21],
- (2) poszukiwanie zaburzeń poznawczych w całej grupie chorych z toczniem i późniejszym stwierdzeniu innych objawów N/P w grupie z ww. deficytami [9, 22, 23] oraz
- (3) ocenę funkcjonowania poznawczego tylko w grupie chorych na tru bez N/P [12, 24].

Większość z tych badań, niezależnie od przyjętych założeń metodologicznych, wykazała, że zaburzenia funkcji poznawczych występują zarówno u pacjentów z objawami N/P w przebiegu tru, jak i bez tych objawów [9, 11, 12, 15, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Wśród badaczy panuje zgodność, iż obserwowana częstość deficytów poznawczych w grupie pacjentów bez obja-

wów N/P jest wysoka, bowiem sięga do 57,4% [12, 15, 20, 23, 25], co znalazło potwierdzenie także w badaniach własnych [21], a w przypadku chorych z objawami N/P, odsetek ten jest jeszcze wyższy i wynosi nawet do 87% [20].

Interesujące wydają się rezultaty badań Carbotte i wsp. [20], którzy, w celu głębszej analizy problemu współistnienia deficytów poznawczych z objawami neurologicznymi i/lub psychiatrycznymi, podzielili badanych pacjentów na trzy grupy: grupę pierwszą stanowili chorzy z tzw. „aktywnym NP-tru” (*active NP-SLE*), u których w czasie przeprowadzania badań neuropsychologicznych występowały objawy N/P, grupę drugą stanowili pacjenci z „nieaktywnym NP-tru” (*inactive NP-SLE*), a więc chorzy, z postacią neuropsychiatryczną tocznia, u których objawy N/P w okresie prowadzenia badań nie były obserwowane, do grupy trzeciej określanej mianem „nigdy NP-tru” (*never NP-SLE*) zaliczono pacjentów, u których nigdy, także przed zdiagnozowaniem tocznia, nie występowały objawy neurologiczne ani psychiatryczne. Badacze stwierdzili deficyty poznawcze u 81% pacjentów z grupy pierwszej – z „aktywnym NP-tru”, u 87% badanych z grupy z „nieaktywnym NP-tru” oraz u 42% osób z grupy „nigdy NP-tru”. Wydaje się zatem, że o częstszym występowaniu zaburzeń funkcji poznawczych decydowało współistnienie objawów neurologicznych i/lub psychiatrycznych, niezależnie od tego, czy były one obecne w momencie dokonywania oceny neuropsychologicznej. Analiza jakościowa zaburzeń pozwoliła ponadto stwierdzić, iż u pacjentów, u których współistnieją objawy neuropsychiatryczne, występują głębsze deficyty poznawcze niż w grupie pacjentów bez tych objawów [21, 32]. Obserwowane zaburzenia funkcji poznawczych u 55% pacjentów z objawami neurologicznymi i/lub psychiatrycznymi określane są jako głębokie, u 5% jako łagodne, podczas gdy u pacjentów bez manifestacji ze strony układu nerwowego łagodne zaburzenia występują u 32% badanych, zaś głębokie u 17% [32].

Wyniki przedstawionych badań pozwalają sądzić, iż deficyty poznawcze występują u znacznego odsetka pacjentów z klinicznymi objawami zajęcia układu nerwowego w przebiegu tru, jak również u wysokiego odsetka chorych, u których w czasie choroby, jak i we wcześniejszym okresie, nie obserwowano żadnych epizodów neuropsychiatrycznych. Według Carbotte i wsp. [20] zaburzenia poznawcze obserwowane w tej ostatniej grupie pacjentów, mogą jednak stanowić symptom podklinicznego zajęcia układu nerwowego.

Zaburzenia funkcji poznawczych często towarzyszą zaburzeniom nastroju powszechnie obserwowanym u pacjentów chorych przewlekłe, zatem także i chorych na toczeń. Podejmowane w tym zakresie badania, zmierzające do wyjaśnienia podłoża zaburzeń poznawczych, nie potwierdziły przyczynowego związku między zaburzeniami depresyjnymi i/lub lękowymi a istnieniem deficytów w zakresie funkcjonowania poznawczego u pacjentów z tru. Deficyty te występują bowiem u wielu chorych, u których nie stwierdza się podwyższonego poziomu distressu [20, 32], czy jak wynika z badań własnych, lęku i depresji, mierzonych skalą *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [21]. Ciekawe wydają się wstępne wyniki badań Denburg [32], w których porównano pacjentów z tru i z klinicznie stwierdzoną depresją, pacjentów z toczniem bez depresji, pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i depresją oraz pacjentów psychiatrycznych, nieobciążonych żadną

z ww. chorób somatycznych. Zaobserwowano m.in., że pacjenci chorzy na tru, ze współistniejącą depresją uzyskali gorsze wyniki w zakresie niektórych testów niż badani z obu grup kontrolnych. Według Denburg [32] wyniki te potwierdzają hipotezę, iż zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów chorych na toczeń stanowiącą mogą pierwotną manifestację neuropsychiatrycznej postaci toczenia.

BADANIA NEUROOBRAZUJĄCE

Wśród metod wykorzystywanych nie tylko w diagnozowaniu pacjentów z tru, ale także w celu monitorowania przebiegu tej choroby oraz efektów leczenia, ważne miejsce zajmują badania neuroobrazujące, takie, jak m.in.: rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI), obrazowanie z transferem magnetyzacji (*magnetization transfer imaging*, MTI), spektroskopia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography*, SPECT) czy pozytronowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*, PET) – najrzadziej wykorzystywana, ze względu na bardzo wysoki koszt badania [33, 34, 35, 36]. Doniesienia poszukujące związku zmian, czy zaburzeń, ujawnianych dzięki zastosowaniu tych metod, z zaburzeniami funkcji poznawczych, są nieliczne, a płynące z nich wnioski – niejasne. Istnieją bowiem doniesienia mówiące o braku związku zmian w MRI czy MRS z występowaniem deficytów poznawczych [24, 37], jednakże prowadzone w ostatnim okresie badania z wykorzystaniem tych metod pozwoliły zaobserwować związek pomiędzy stwierdzonymi nieprawidłowościami a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z toczeniem [38, 39, 40]. Apenzeller [41] stwierdziła, iż u pacjentów z tru zaburzenia funkcji poznawczych korelują ze zmniejszeniem objętości mózgu, w tym ciała modzelowatego. Bosma i wsp. [42] natomiast odnotowali korelację wyniku badania MTI z zaburzeniami funkcjonowania poznawczego u chorych na toczeń.

Podobne niejasności dotyczą kwestii badań przepływu mózgowego ocenianego metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) i związku jego zaburzeń z deficytami w zakresie funkcjonowania poznawczego. W jednym z badań zaobserwowano, iż zaburzenia przepływu występowały znacznie częściej u pacjentów z deficytami w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych i pamięci krótkoterminowej [13], podczas gdy inne badanie nie potwierdziło związku zaburzeń funkcji poznawczych z wynikiem omawianego badania [38, 43, 44].

W badaniu z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) [16], zaobserwowano regionalny hipometabolizm u wszystkich 28 badanych pacjentek, u których występowały symptomy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), w tym także zaburzenia funkcji poznawczych [16]. Carbotte [45] w podłużnym badaniu trzech pacjentek z toczeniem stwierdziła związek zmian w obrazie PET z deficytami poznawczymi obserwowanymi u tych chorych. Ponadto, stwierdzono, iż poprawa w zakresie funkcjonowania poznawczego korelowała z poprawą wyniku badania PET. Podobnych obserwacji dokonał także Menon [46]. Jedynie Sailer [31] nie zaobserwował korelacji pomiędzy wynikiem badania za pomocą PET a cechami zajęcia o.u.n.

NIEKTÓRE WSKAŹNIKI IMMUNOLOGICZNE A ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W TRU

Ze względu na immunologiczne podłoże tru, próbowano określić znaczenie przeciwciał w patogenezie dysfunkcji poznawczych, a pytanie o ewentualne zależności wyznacza nadal jeden z ważnych i aktualnych kierunków badań. Nie w pełni zgodne są doniesienia o związku deficytów poznawczych z podwyższonym poziomem przeciwciał antyneuronalnych czy limfocytotoksycznych [22, 25, 47, 48]. Podkreślany jest natomiast związek przeciwciał antyfosfolipidowych, bądź zdiagnozowanego zespołu antyfosfolipidowego z zaburzeniami kognitywnymi [49, 50, 51, 52]. W badaniu długoterminowym Hanly [50] stwierdził, że stale podwyższony poziom przeciwciał antykardiolipinowych może być związany z długotrwałymi zaburzeniami funkcji poznawczych w tru. Podobne wyniki, przy wykorzystaniu odmiennych metod służących ocenie funkcjonowania poznawczego, uzyskał także Menon [53]. Nie potwierdzono natomiast związku podwyższonego poziomu przeciwciał antyrybosomalnych-P z zaburzeniami kognitywnymi u pacjentów z tru [54]. Niejednoznaczność wyników dotychczasowych doniesień sprawiła, że nadal poszukuje się wskaźników immunologicznych specyficznych dla postaci neurologiczno-psychiatrycznej toczenia, w tym także zaburzeń kognitywnych obserwowanych u chorych na tru [55, 56, 57].

STERYDOTERAPIA A ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W TRU

Przewlekła sterydoterapia, której poddawani są pacjenci z tru oraz doniesienia o negatywnym wpływie przyjmowania kortykoidów na funkcjonowanie poznawcze, skłoniło do poszukiwania związku przyczynowego między sterydoterapią i występowaniem deficytów kognitywnych, także u pacjentów z toczeniem. Z większości badań wynika, że nie ma negatywnej korelacji pomiędzy przyjmowaniem sterydów a funkcjonowaniem poznawczym w tej grupie pacjentów [9, 17, 20, 27, 38, 58] oraz pomiędzy wysokością dawki leku a poziomem wykonania testów [20], czy też występowaniem lub brakiem deficytów [24]. Odnotowano nawet pozytywny wpływ sterydoterapii na funkcjonowanie poznawcze pacjentów z tru. Carbotte [20] zaobserwowała łagodniejsze deficyty u chorych na toczeń przyjmujących sterydy.

Jedynie Hanly [28] zanotował negatywny związek sterydoterapii z deficytami poznawczymi u pacjentów z tru, jednakże w badaniu longitudinalnym tej samej grupy pacjentów, związek ten nie został potwierdzony [14]. Co więcej, okazało się, że większa część pacjentów, u których zanotowano poprawę w zakresie funkcjonowania poznawczego w porównaniu z osobami, u których wystąpiło pogorszenie funkcjonowania, przyjmowała sterydy.

PODSUMOWANIE

Jak wynika z powyższego przeglądu badań, przyczyny istnienia deficytów kognitywnych u pacjentów chorych na tru pozostają niejasne. Postuluje się uznanie wieloczynnikowego modelu etiopatogenetycznego zaburzeń poznawczych

u tych chorych oraz prowadzenie dalszych badań zmierzających do wyodrębnienia czynników odpowiedzialnych za ich występowanie [24, 59].

Przedstawiony przegląd badań dotyczący problematyki występowania zaburzeń funkcji poznawczych w populacji chorych na toczeń rumieniowaty układowy, nie wyczerpuje zagadnienia. Pozwala jednak na stwierdzenie, iż pomimo dokonanych uregulowań formalnych w postaci klasyfikacji objawów N/P w przebiegu tru oraz wzrostu liczby badań poświęconych omawianemu zagadnieniu, wiele pytań, szczególnie w zakresie patogenezy tych objawów, pozostaje nadal bez odpowiedzi i wymaga dalszych badań. Wydaje się jednakże, że większość wyników wskazuje na słuszność hipotezy, iż deficyty poznawcze w tru odzwierciedlają zajęcie centralnego układu nerwowego w toczniu. Stąd wynika wniosek o przydatności badań neuropsychologicznych w diagnozowaniu i monitorowaniu przebiegu tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. 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 (4): 599–608.
2. 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.
3. 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 (5): 419–23.
4. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermsillo-Romo D, Stallworth GL, Valdez CR, Escalante A, delRincon I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214–20.
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (6): 630–40.
6. Hrycek A, Pochopień-Kenig G. Skale oceny aktywności choroby stosowane w toczniu rumieniowatym układowym. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 3: 367–74.
7. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Neri R, Bombardier S. European Consensus Study Group for disease activity in SLE: Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10 (5): 541–7.
8. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol* 1995; 25 (5): 863–7.
9. 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.
10. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: Cognitive function, mood and self-report. *J Rheumatol* 1997; 24 (5): 998–1003.
11. Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Berstein RM, Holt L. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (4): 411–6.
12. 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; 39 (12): 2035–45.
13. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, Origgi L, Vanoli M, Gambini O, Vanzulli L, Croce D, Campana A, Messa C, Fazio F, Tincani A, Anzola G, Cattaneo R, Padovani A, Gasparotti R, Gerli R, Quartesan R, Piccirilli M, Farsi A, Emmi E, Passaleva A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999; 8 (1): 11–9.
14. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21 (10): 1825–31.
15. 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.
16. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, Otto P, Nitzsche EU, Moser E, Peter HH. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (5): 377–85.
17. 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 (4): 232–8.
18. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, Glanz B, Carlen P, Noldy N, Gough J, Puzner R, Heslegrave R, Darby P, MacKinnon A. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27 (10): 2367–71.
19. 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.
20. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (6): 357–64.
21. Nowicka-Sauer K. Przydatność kliniczna oceny funkcji poznawczych w toczniu rumieniowatym układowym. Niepublikowana praca doktorska. Gdańsk: Akademia Medyczna; 2004.
22. Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, Eastwood B, Hong C, Sherwood G, Jones JV, Jones E, Elkon K. Cognitive impairment and auto-antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (4): 291–6.
23. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, Ahmed A, Cauli A, Montaldo C, Passio 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 (8): 573–83.
24. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (1): 41–7.
25. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987; 37 (3): 464–7.
26. Denburg SD, Stewart KE, Hart LE, Denburg JA. How “Soft” are soft neurological signs? The relationship of subjective function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30 (5): 1006–10.
27. 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 (7): 776–82.
28. Hanly JG, Fisk JD, Scherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19 (4): 562–7.
29. Leritz E, Brandt J, Minor M, Reis-Jensen F, Petri M. “Subcortical” cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6 (7): 821–5.
30. Spangenberg JJ, Moller AT, Hugo FJ, Halland AM, Whitelaw DA. The nature and prevalence of neuropsychological impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Studia Psychologica* 2000; 42 (1–2): 123–34.
31. Sailer M, Burchert W, Ehrenheim C, Smid HGOM, Haas J, Wildhagen K, Wurster U, Deicher H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1997; 244 (3): 186–93.
32. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognition and mood in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 823 (1): 44–59.
33. Borchers AT, Aoki ChA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin E. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 329–44.
34. Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borelli M, Trotta F. Recent advances and future perspectives in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13 (3): 149–58.
35. Hanly J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31 (2): 273–98.
36. Lass P, Krajka-Lauer J, Koseda-Dragan M, Łyczak P, Stępień E. Metody radioizotopowe w ocenie powikłań neurologicznych i psychiatrycznych toczenia rumieniowatego układowego. *Probl Med Nukl* 1998; 12 (24): 183–9.
37. Davie CA, Feinstein A, Kartsounis LD, Barker GJ, McHugh NJ, Walport MJ, Ron MA, Moseley IF, McDonald WI, Miller DH. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *J Neurol* 1995; 242 (8): 522–8.
38. Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Sundsfjord JA, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248 (7): 595–602.
39. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Korpela M, Peltola J, Hietahjru A. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestation in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005; 24 (5): 376–82.
40. Kozora E, Arciniegas DB, Filley ChM, Ellison MC, West SG, Brown MS, Simon JH. Cognition, MRS neurometabolites, and MRI volumetrics in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: preliminary data. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18 (3): 159–62.
41. Appenzeller S, Rondina JM, Li LM, Costallat LTL, Cendes F. Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): 2783–9.
42. Bosma GP, Middelkoop HA, Rood MJ, Bollen EL, Huizinga TW, vanBuchem MA. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (10): 2665–72.
43. Lopez-Longo FJ, Caro N, Almoguera MI, Olazaran J, Alonso-Farto JC, Ortega A, Monteagudo I, Gonzales CM, Carreno L. Cerebral hypoperfusion by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. *Lupus* 2003; 12: 813–9.
44. van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int* 1991; 11: 1–11.
45. Carbotte RM. Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 55 (11): 1054–9.
46. Menon Y, McCarthy K, McGrath Jr H. Reversal of brain dysfunction with UV-A1 irradiation in a patient with systemic lupus. *Lupus* 2003; 12 (6): 479–82.
47. Denburg SD, Behmann SA, Carbotte RM, Denburg JA. Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (3): 369–75.
48. Hanly JG, Behmann S, Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. The association between sequential changes in serum antineuronal antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1989; 65: 622–7.
49. Fukui T. Multiple cognitive impairments associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome: A form of progressive vascular dementia? *Eur Neurol* 2000; 43 (2): 115–6.
50. 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 (4): 728–34.
51. Leritz E, Brandt J, Minor M, Reis-Jensen F, Petri M. Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24 (4): 527–33.
52. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, Hugo FH, Roberts M. The association between antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus* 1999; 8 (6): 444–8.
53. 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 (4): 735–41.
54. Teh LS, Hay M, Amos N, Black D, Huddy A, Creed F, Bernstein RM, Holt PJJ, Williams BD. Anti-P antibodies are associated with psychiatric and focal disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (4): 287–90.
55. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Med* 2001; 7 (11): 1189–93.
56. Kotzin BL, Kozora E. Anti-DNA meets NMDA in neuropsychiatric lupus. *Nat Med* 2001; 7 (11): 1175–6.
57. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005; 12 (5): 392–8.
58. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1311–20.
59. Skeel RL, Johnstone B. Neuropsychological deficit profiles in systemic lupus erythematosus. *Appl Neuropsychol* 2000; 7 (2): 96–102.

ERRATA

Do angielskiego streszczenia artykułu Katarzyny Nowickiej-Sauer i Zbigniewa Nowickiego opublikowanego w poprzednim zeszycie PPIŃ (2006, 15(3): 179–183 zakradł się błąd polegający na zmianie akronimu oznaczającego *systemic lupus erythematosus*. Zamiast SLE w znacznej części tłumaczenia występuje SLA. Poniżej przytoczono prawidłowe brzmienie tego fragmentu artykułu. Autorów i Czytelników przepraszamy (red.).

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

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 autoimmunological 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.