



Otepienie i łagodne zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc*

Dementia and mild cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease

TADEUSZ PIETRAS, MACIEJ CIEBIADA, PAWEŁ GÓRSKI

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel.* Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą związaną z narażeniem na przejściową lub ciągłą hipoksemię. Niska prężność tlenu jest przyczyną zaburzonej czynności mózgu, deficytów neuropsychologicznych doprowadzających do powstania otepienia. Czasami obniżona prężność tlenu i hiperkapnia są przyczyną objawów wytwórczych u chorych z POChP. Jest zatem interesujące, czy w przebiegu POChP rozwijają się zaburzenia funkcji poznawczych i otepienie. **Badani i metody.** W badaniu wzięło udział 36 chorych na POChP, 32 z POChP i towarzyszącą niewydolnością oddechową, oraz 44 zdrowych ochotników. U wszystkich pacjentów wykonywano MMSE, spirometrię i oznaczano prężność tlenu we krwi. **Wyniki.** Otepienie rozpoznano u 6% chorych z grupy pierwszej i u 19% w grupie chorych z niewydolnością oddechową. Nie rozpoznano otepienia u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzono u 22% w obu grupach chorych z POChP i u 2% chorych z grupy kontrolnej. Wynik MMSE wynosił $27,13 \pm 2,54$ w grupie pierwszej, $24,5 \pm 1,07$ w drugiej i $28,5 \pm 1,07$ w kontrolnej. Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych korelowało z wartościami FEV_1 u chorych z pierwszej grupy ($r = 0,79$, $p = 0,049$) i z pO_2 w grupie z niewydolnością oddechową ($r = 0,32$, $p = 0,0004$). **Wnioski.** POChP jest czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otepienia.

SUMMARY. Objective – Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with the risk of temporary or continuous hypoxemia. A low oxygen concentration may result in brain dysfunction and neuropsychological deficits leading to dementia. Sometimes low oxygen concentration and hypercapnia may be the cause of delusions and hallucinations. The aim of this study was to find out whether an impairment of cognitive functions and dementia may develop in the course of COPD and hypoxemia. **Subjects and method.** Participants in the study were 36 patients with COPD, 32 patients with COPD and respiratory insufficiency, and 44 healthy volunteers. All patients were enrolled in the study on the basis of their medical history and physical examination; they were submitted to the Mini-Mental State Examination and spirometry. **Results** – In 6% of the patients from the first group and in 19% of those in the second group dementia was diagnosed. There were no cases of dementia in the control group. A mild cognitive impairment was found in 22% of patients in both COPD groups, and in 2% of the controls. The mean Mini Mental State Examination scores were 27.13 ± 2.54 , 24.5 ± 1.07 , and 28.5 ± 1.07 , respectively. The cognitive impairment severity was correlated with FEV_1 in the first group ($r = .79$, $p < .05$), and with pO_2 in the group with hypoxemia ($r = .32$, $p = .0004$). **Conclusion.** COPD is probably a risk factor for cognitive impairment and dementia.

Słowa kluczowe: otepienie / łagodne zaburzenia funkcji poznawczych / przewlekła obturacyjna choroba płuc / hipoksja

Key words: dementia / mild cognitive impairment / chronic obstructive pulmonary disease / hypoxia

* Praca finansowana z tematu własnego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kliniki Pneumonologii i Alergologii, nr 502-11-046.

Jedną z ważnych funkcji społecznych lekarza psychiatry są konsultacje w klinice chorób wewnętrznych. Wiele spośród chorób somatycznych przebiega z zaburzeniami funkcji poznawczych i nastroju, z ilościowymi zaburzeniami świadomości oraz z lękiem. U niektórych chorych mogą wystąpić objawy wytwórcze, w tym omamy i urojenia, a nawet pełnoobjawowe majaczenie. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania towarzyszące chorobom somatycznym, którymi tradycyjnie zajmuje się lekarz chorób wewnętrznych, wynikają z wielu przyczyn. Wśród nich wymienić należy biosyntezę toksyn zaburzających funkcje ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwienie i niedotlenienie mózgowia, zaburzenia hormonalne oraz adaptacyjne reakcje na ciężki stres jakim jest choroba somatyczna objawiające się depresją i lękiem. Depresja i lęk mogą z kolei mieć ważne znaczenie w patogenezie wielu chorób somatycznych. Wpływem stanu psychicznego na patogenezę i przebieg chorób somatycznych zajmuje się psychosomatyka. Również zastosowane leczenie farmakologiczne może być przyczyną wystąpienia zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania.

Podstawowym problemem współczesnej kliniki chorób płuc jest, obok astmy oskrzelowej i nowotworów, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). POChP rozwija się najczęściej jako powikłanie narządowe zespołu uzależnienia od nikotyny. POChP polega na przebudowie ściany oskrzela (*remodeling*) i miąższu płuc z następczą nieodwracalną obturacją (zwążeniem) dróg oddechowych. Skutkiem tego zważenia jest zaburzony stosunek wentylacji do perfuzji krwi w płucach, a ten staje się przyczyną niewydolności oddechowej (spadek prężności O_2 poniżej 60 mm Hg lub wzrost prężności CO_2 powyżej 45 mm Hg) i zespołu przewlekłego serca płucnego (prawokomorowej niewydolności serca spowodowanej chorobą płuc) [1].

W przebiegu niewydolności oddechowej (szczególnie całkowitej ze wzrostem prężności CO_2) pojawiają się ilościowe zaburzenia świadomości z towarzyszącymi często

objawami wytwórczymi. Hipoksja, która jest podstawowym powikłaniem POChP, uznana została za czynnik ryzyka otępienia, oraz powstania zaburzeń funkcji poznawczych o neuropsychologicznym obrazie uszkodzenia płatów czołowych i skroniowych [2, 3]. POChP jest ciężką ogólnoustrojową chorobą, stąd możliwość wystąpienia w jej przebiegu zarówno depresji, jak i zaburzeń lękowych. Jakość życia w przebiegu POChP jest znacznie upośledzona, co w oczywisty sposób może korelować z nasileniem lęku i obecnością objawów depresji [4, 5]. Zmiany metaboliczne w mózgu powstałe pod wpływem hipoksji i hiperkapni mogą prawdopodobnie sprzyjać rozwojowi lub ujawnieniu się zaburzeń nastroju. Mimo logiki tych patogenezycznych powiązań, literatura omawiająca to zagadnienie jest nadzwyczaj uboga. Należy podkreślić, że badania przeprowadzone w Polsce przez zespół Zielińskiego z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc są, jak dotychczas, jedną z niewielu prób oceny omawianego zagadnienia [6, 7]. Nie istnieją też żadne standardy leczenia zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania przy współistnieniu POChP i niewydolności oddechowej. Wiele tradycyjnych leków psychotropowych (np. benzodiazepiny) jest przeciwwskazanych w leczeniu chorych z niewydolnością oddechową z powodu hamowania aktywności ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie kompleksu oddechowego pnia mózgu. Doustne sterydy stosowane w dużych dawkach mogą sprzyjać ujawnieniu się objawów wytwórczych. Znaczne zainteresowanie budzą zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu POChP. Zagadnienie jakości życia, zaburzeń nastroju i lęku w przebiegu POChP zostało znacznie lepiej opracowane niż deficyty funkcji poznawczych.

CEL

W pracy podjęto próbę oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z POChP, jak i u chorych z POChP z towa-

rzyszącą niewydolnością oddechową, oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych bez chorób płuc. Sformułowano następujące pytania badawcze:

- Czy u chorych z POChP występują zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla otepienia lub łagodne zaburzenia procesów poznawczych?
- Czy zaburzenia funkcji poznawczych korelują z wartościami FEV_1 (natężonej pojemności życiowej jednosekundowej) i prężnością tlenu w surowicy?
- Czy istnieją różnice w nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych pomiędzy grupą chorych bez niewydolności oddechowej a grupą chorych z niewydolnością oddechową hipoksemiczną?

BADANE OSOBY I METODY

Do badań zakwalifikowano 68 pacjentów wybranych spośród ok. 150 pacjentów z rozpoznaniem POChP leczonych w poradni przy Klinice Pneumonologii i Alergologii co najmniej od 8 lat. U każdego chorego w poradni wykonano badanie spirometryczne i badanie gazometryczne z krwi włósniczkowej arterializowanej. Z badań wykluczono pacjentów w okresie zaostrzenia infekcyjnego i z zaostrzeniem innej choroby ogólnoustrojowej. Wykluczono również chorych aktualnie uzależnionych od nikotyny i podejrzanych o współistnienie zespołu snu z bezdechem. Wszyscy chorzy z POChP byli w przeszłości uzależnieni od nikotyny, ale zostali wyleczeni z powodu troski o zdrowie somatyczne. Chorych na POChP podzielono na dwie grupy: z prawidłową gazometrią (36 osób) i z niewydolnością oddechową hipoksemiczną ($pO_2 < 60$ mm Hg) (32 osoby). Nie zgromadzono dostatecznie licznej grupy z całkowitą niewydolnością oddechową bez zaostrzenia infekcyjnego i chorób dodatkowych. Grupę kontrolną (porównawczą) stanowiły 44 zdrowe osoby w podobnym wieku, które nie miały cech obturacji dróg oddechowych ani innej ciężkiej choroby

ogólnoustrojowej (niewydolności serca, niewydolności nerek, układowej choroby tkanki łącznej, choroby nowotworowej, zaburzeń endokrynologicznych). Osoby te nigdy nie paliły. U wszystkich osób w celu wstępnego rozpoznania otepienia wykonano „Krótką skalę oceny otepienia” (*Mini Mental State Examination – MMSE*), wersję tłumaczoną na język polski [8, 9]. Za chorych z otepieniem uznano tych, którzy osiągnęli mniej niż 24 punkty. Chorzy, którzy osiągnęli 24–26 punktów uznano jako cierpiących na łagodne zaburzenia poznawcze. Rozpoznanie otepienia weryfikowano następnie przy pomocy kryteriów badawczych ICD-10 [10]. Wyniki badań poddano analizie statystycznej obliczając średnie i odchylenia standardowe dla badanych. Obliczenia współczynników korelacji i statystycznej zmienności różnic analizowano testami nieparametrycznymi przy użyciu programu Statistica v. 6.0 firmy StatSoftInc.

WYNIKI

Charakterystyka grup

Średni wiek we wszystkich trzech grupach był zbliżony, a różnice nie uzyskały znamienności statystycznej (61,25±7,05, 58,28±6,23, 60,13±5,91). Najmłodsza osoba w grupie osób zdrowych miała 52 lata, najstarsza 75 lat, w grupie chorych bez obniżonej prężności tlenu odpowiednio 51 i 72, a w grupie chorych z niewydolnością oddechową 53 i 70. We wszystkich grupach przeważali mężczyźni. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił odpowiednio 36:8, 28:8, 26:6. Średnia wartość FEV_1 wyrażona jako procent wartości należnych wyniosła odpowiednio: 44±6 u chorych z niewydolnością hipoksemiczną, 62±7 u chorych z POChP bez niewydolności oddechowej i 89±4,6 u chorych z grupy kontrolnej.

W grupie chorych na POChP bez niewydolności oddechowej wszyscy chorzy mieli stopień łagodny i umiarkowany zaawansowania POChP (wartości FEV_1 zawierały

Tablica 1. Ważniejsze wyniki mierzonych parametrów uzyskane u chorych na POChP z niewydolnością oddechową, u chorych z POChP bez niewydolności oddechowej oraz u osób zdrowych

Analizowane zmienne	Chorzy z POChP i niewydolnością oddechową	Chorzy z POChP bez niewydolności oddechowej	Grupa kontrolna
Liczba osób	32	36	44
Średni wiek w latach	60,13±5,91	58,28±6,23	61,25±7,05
Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn	26:6	28:8	36:8
Wynik MMSE (średnia±odchylenie standard.)	24,5±1,07	27,13±2,54	28,5±1,07
Procent normy natężonej pojemności życiowej jednosekundowej (średnia±odchylenie standard.)	44±6	62±7	89±4,6
Prężność tlenu [mm Hg] (średnia±odchylenie standard.)	52±4,4	72±5,3	80±7,2
Liczba (%) osób z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych	7 (22%)	8 (22%)	1 (2%)
Liczba (%) osób z otępieniem wg kryteriów ICD-10	6 (19%)	2 (6%)	0

się pomiędzy 50% wartości normy a 80% wartości normy). Chorzy z niewydolnością hipoksemiczną mieli postać umiarkowaną (8 osób) i postać średnio ciężką z wartościami FEV₁ mieszczącymi się pomiędzy 30% normy a 50% normy FEV₁ (26 osób). Charakterystykę grup i ważniejsze wyniki przedstawia tablica 1.

Ocena zaburzeń funkcji poznawczych

U chorych z POChP stwierdzono zaburzenia funkcji poznawczych. U osób zdrowych tylko jedna osoba uzyskała 26 punktów. Wśród chorych bez niewydolności oddechowej u 8 osób stwierdzono łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i u 2 otępienie. Średni wynik uzyskany za pomocą testu MMSE wyniósł 27,13 ± 2,54 i był statystycznie niższy niż u osób zdrowych (28,50 ± 1,07, p = 0,00185). U chorych z niewydolnością oddechową hipoksemiczną u 7 osób stwierdzono łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i u 6 otępienie. Najniższa wartość wyniku uzyskanego za pomocą MMSE wyniosła 19. Średnia wartość uzyskana u osób z niewydolnością oddechową wyniosła 24,75 ± 3,23 i była istotnie mniejsza niż u zdrowych (p < 0,001) i niż u chorych bez niewydolności oddechowej (p = 0,0191).

W grupie chorych bez niewydolności oddechowej wyniki uzyskane przy pomocy MMSE korelują z wartościami FEV₁ (r = 0,79, p = 0,049). W grupie chorych z niewydolnością oddechową hipoksemiczną wyniki uzyskane w MMSE korelują z wartościami prężności tlenu (r = 0,32, p = 0,00043). Nie stwierdzono natomiast w tej grupie korelacji pomiędzy uzyskanymi wartościami procentu normy FEV₁ a liczbą punktów MMSE (r = 0,41, p = 0,13), ani pomiędzy wartościami FEV₁ a prężnością tlenu (r = 0,24, p = 0,96).

OMÓWIENIE

Uzyskane przez nas wyniki jednoznacznie wskazują na związek zaburzeń funkcji poznawczych z rozwojem POChP. Są zgodne z doniesieniami wielu innych badaczy. Antonelli i wsp. [2] zaobserwowali metodą pozytronowej tomografii emisyjnej, że u osób z POChP zmniejsza się przepływ krwi przez płaty czołowe i w mniejszym stopniu skroniowe dominującej półkuli. Podobne zjawisko ci sami autorzy zaobserwowali u chorych na otępienie. Pozytronowa tomografia emisyjna okazała się znacznie bardziej czułą metodą, niż testy neuropsychologiczne

ne. Wszyscy przebadani pacjenci z POChP (15 osób) wykazywali nieprawidłowości w przepływie krwi przez przednią część mózgowia. Ranieri i wsp. [11] wykazali również, że mała liczba punktów uzyskanych za pomocą *MMSE* jest czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu POChP w ciągu roku. Etnier i wsp. [12] wykazali, że prężność tlenu we krwi koreluje z wynikami testów oceniającymi inteligencję płynną u chorych na POChP. Incalzi i wsp. [13] obserwowali grupę pacjentów z POChP z hipoksemiczną niewydolnością oddechową. W pracy stwierdzono, że spadek liczby punktów uzyskanych w *MMSE* przez pacjentów korelował ze spadkiem wartości FEV_1 , natężonej pojemności życiowej, oraz z liczbą punktów uzyskanych przez chorych przy użyciu „Geriatrycznej skali depresji”. Kozora i wsp. [14] uzyskali odmienne wyniki od naszych i cytowanych wcześniej. Wykazali, że wyniki 11 testów psychologicznych nie różniły się pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na POChP z wyjątkiem wyników testów mierzących fluencję słowną. Wyniki testów mierzących fluencję słowną normalizowały się po długotrwałej tlenoterapii domowej. Należy jednak podkreślić, że w badaniach zespołu Kozora prężność tlenu była nieznacznie niższa, niż 60 mm Hg, a dobór grupy był inny. Należy podkreślić, że badania wykonane przez nas nie są próbą losową. Mała liczebność grup, dobór z poradni specjalistycznej wg kryterium klinicznego nie upoważniają do wysnucia wniosków natury epidemiologicznej, stąd różnice w stosunku do badań innych autorów. Z drugiej strony polska populacja wydaje się być bardziej zaniedbana zdrowotnie niż populacje w zachodniej Europie i USA, stąd możliwa nadreprezentacja zaburzeń funkcji poznawczych w stosunku do wyników badań wykonanych przez innych autorów. Nadreprezentacja ta może również wynikać z dłuższego czasu życia chorych z niewydolnością hipoksemiczną pozostających pod opieką poradni i stosujących się ściśle do wskazań lekarzy. W populacji ogólnej chorzy tacy umierają

z powodu powikłań POChP i otepienie nie zdąży się u nich rozwinąć. Jakość życia u chorych z POChP jest tak mała, samodzielność w zaawansowanym stadium niewielka, toteż rodziny zazwyczaj nie zauważają zaburzeń funkcji poznawczych [dane niepublikowane].

Należy zastanowić się, dlaczego w przebiegu POChP dochodzi do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych. W grupie z niewydolnością oddechową hipoksemiczną dochodzi do niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego [2]. Już kilkuminutowe niedotlenienie podczas nieskutecznej resuscytacji doprowadza do rozwoju trwałych zaburzeń funkcji poznawczych [15]. Mózgowie, obok serca, jest narządem najbardziej wrażliwym na brak podaży tlenu [15]. W badaniach *in vitro* wykazano, że brak tlenu hamuje aktywność białek łańcucha oddechowego w mitochondriach z powodu zahamowania kompleksu IV oksydazy cytochromowej [16]. Dochodzi do zmniejszenia biosyntezy ATP, zmniejszenia aktywności pomp jonowych i zahamowania przewodzenia impulsów nerwowych, oraz uwalniania neuromediatorów [17]. Nieodwracalne uszkodzenie komórek w mózgu wywołane jest prawdopodobnie nie przez niedobór ATP, lecz przez uszkodzenie mitochondriów na skutek stresu oksydacyjnego związanego z przerwaniem podaży tlenu [17]. Nagłe przerwanie aktywności łańcucha oddechowego naraża mitochondria na wolne elektrony i paradoksalnie na stres oksydacyjny. Uwolnione z uszkodzonych mitochondriów enzymy (np. kaspazy, cytochrom C) aktywują apoptozę doprowadzając do śmierci komórek [16, 17]. Szczegółne znaczenie przypisuje się kaspazie 9 – enzymowi proteolitycznemu aktywowanemu przez uwolniony z mitochondrium cytochrom C [18]. Wykazano, że nawet już chwilowe niedokrwienie sprzyja powstawaniu złogów beta-amyloidu związanemu z aktywacją kaspazy [17]. Ma to oczywisty związek z zaburzeniem degradacji proteolitycznej białek przez mediatory pochodzące z mitochondriów i przez stres oksydacyjny [16, 17].

Niska prężność tlenu indukuje w komórkach aktywację czynników transkrypcyjnych [17]. Czynniki te wpływają na aktywację wielu kinaz białkowych, na metabolizm białka tau i na aktywność proteasomów, w których zachodzi degradacja białek. Szczególne znaczenie posiada czynnik transkrypcyjny indukowany przez hipoksję (*HIF-1 transcription factor hypoxia inducible factor 1*), którego aktywność wzrasta w niedotlenionym mózgu [19]. Ergashira i wsp. [20] wykazali, że hipoksja nasila apoptozę indukowaną przez amyloid beta w komórkach hipokampa. Wykazano również, że hipoksja hamuje aktywność alfa sekretazy kierując degradację proteolityczną białka prekursora amyloidu na szlak amyloidogenny z tworzeniem się złogów amyloidu beta [21]. W komórkach PC12 hipoksja nasila napływ wapnia do komórki, wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu i odkładanie się złogów amyloidu beta [22]. Opiszano również, że w komórkach hipokampa hipoksja nasila ekspresję następujących białek indukowaną podaniem interleukiny jeden beta: cyklooksygenazy II, preseniliny pierwszej, białka AP-1 i czynnika transkrypcyjnego NF kappa B [23]. Presenilina pierwsza odgrywa ważną rolę w patogenezie choroby Alzheimera jako podjednostka gamma-sekretazy – kluczowego enzymu w powstawaniu złogów beta-amyloidu [24]. Z drugiej strony w ostrej hipoksji, np. w czasie zawału serca ze wstrząsem kardiogenym, spotyka się uszkodzenie mózgu o charakterze licznych ognisk zawałowych krwotocznych. Sugeruje to możliwość rozwoju otępienia wielozawałowego w przebiegu przewlekłej niewydolności oddechowej, otępienia nie związanej z tworzeniem patologicznych złogów białkowych. Nie można jednak porównywać nagłego obniżenia prężności tlenu trwającego sekundy do przewlekłej niewydolności oddechowej trwającej lata. Machaalani i wsp. [25] wykazali, że w czasie przewlekłej hipoksji zmienia się w ośrodkowym układzie nerwowym metabolizm N-metylo-D-asparginianu, co może mieć znaczenie w wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych. Zmniejsza się

także ekspresja białek podjednostek receptorów serotoninowych 5-HT1A i 5-HT2 [26]. Zjawisko to może mieć związek z obserwowanymi zaburzeniami nastroju i lękiem w przebiegu POChP, jak i z zaburzeniami funkcji poznawczych. Również Mitchell i wsp. [27] zaobserwowali, że hipoksja wpływa na plastyczność neuronów serotoninergetycznych w obrębie kompleksu oddechowego pnia mózgu u wielu gatunków ssaków. W chwili obecnej uważa się, że nawet chwilowa hipoksja lub niedokrwienie mózgu są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju otępień, w tym otępienia w chorobie Alzheimera [17]. Jeżeli jednak przyjąć, że niedotlenienie tkanek przyspiesza starzenie poprzez stres oksydacyjny i uszkodzenie mitochondriów, związek obniżonej prężności tlenu z ryzykiem otępienia wydaje się logiczny. Starzenie się jest bowiem najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i wystąpienia zespołów otępiennych [19].

Obserwowane w naszym badaniu zaburzenia funkcji poznawczych u osób z prawidłową prężnością tlenu należy tłumaczyć możliwością okresowego wystąpienia hipoksemii w okresie częstych zaostrzeń infekcyjnych [28]. Obniżona wartość FEV₁ przy prawidłowej prężności tlenu świadczy, że wymiana gazowa jest dostateczna w okresie dobrostanu. Wymiana ta nie musi być jednak równie sprawna w okresie zaostrzenia infekcyjnego, stąd możliwość wystąpienia hipoksemii uszkadzającej ośrodkowy układ nerwowy. Zjawisko to opisywane w literaturze powszechnie spotyka się w praktyce klinicznej [28]. Uzyskane w pracy wyniki oraz cytowane wcześniej prace przeczą obserwowanemu epidemiologicznie i budzącemu kontrowersje zjawisku ochronnej roli zespołu uzależnienia od nikotyny w zapadalności na otępienia [29, 30]. Sprzeczność ta może być jednak pozorna, albowiem na POChP zapada tylko 15% palaczy, stąd w skali populacji palenie tytoniu może zmniejszać ryzyko wystąpienia otępienia [31]. U palaczy bez POChP nie ma zaburzo-

nego stosunku wentylacji do perfuzji, nie ma więc okresów obniżonej prężności tlenu. Zagadnienie to wymaga dalszych wnikliwych badań zwłaszcza, że niektórzy postulują, że osoby podatne na rozwój zespołu uzależnienia od nikotyny rzadziej zapadają na choroby neurodegeneracyjne [30].

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest obraz morfologiczny mózgowia w przebiegu zaburzeń funkcji poznawczych w POChP. Nie ma żadnej publikacji omawiającej postmiernie zmiany w mózgach osób z POChP i otępieniem. Można tylko spekulować, że miały one taki czy inny charakter na podstawie obrazu klinicznego. Podłużne badania nad zaburzeniami funkcji poznawczych u chorych na POChP sugerują odwracalność powstałych deficytów pod wpływem tlenoterapii domowej [7, 13, 14, 28, 32]. Odwracalność deficytów sugeruje, że zmiany neuropatologiczne nie mają charakteru tworzenia się złożeń. Typowe otępienie jest chorobą postępującą. Hjalmsen i wsp. [32] zauważyli, że już po trzech miesiącach stosowania tlenoterapii domowej poprawiają się funkcje poznawcze mierzone za pomocą *MMSE* i ustępują niektóre objawy neurologiczne. Borson i wsp. [33] przeprowadzili ciekawe badania, w których wykazali, że poprawa funkcji poznawczych (*MMSE*) pod wpływem tlenoterapii koreluje z poprawą nastroju. Uważa się, że zaburzenia nastroju w przebiegu POChP są czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Nie wiadomo również, czy u chorych na POChP łagodne zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzone stosunkowo często mogą z czasem przejść w otępienie. Zagadnienie to budzi również kontrowersje w odniesieniu do populacji ludzi starych bez towarzyszących chorób [34, 35]. Pojęcie łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*) nie jest precyzyjnie zdefiniowane, stąd brak jednolitych danych co do częstości występowania tego zaburzenia w populacji i jego patogenety. Bez wątpienia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia otępienia lub jego wczesną fazę [34, 35]. Busse i wsp. [36]

podają, że w populacji ogólnej u chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych u ok. 23–47% rozwija się w ciągu trzech lat obserwacji otępienie. Tym trudniej ustosunkować się do wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z POChP i niewydolnością oddechową. W naszym materiale klinicznym są one częstsze, niż w pełni rozwinięte otępienie. Nie wiadomo, czy są odwracalnym czynnościowym zaburzeniem funkcji poznawczych i wykonawczych powstałym na skutek braku tlenu, czy wyrazem nieodwracalnego hipoksemicznego uszkodzenia mózgu, które rozwinię się w przyszłości w otępienie. Zagadnienie to wymaga dalszych badań, zwłaszcza że tlenoterapia domowa jest jedynym leczeniem przedłużającym życie chorych na POChP z nadciśnieniem płucnym i niewydolnością oddechową [28].

Niedociągnięciem naszych badań jest brak zastosowania innych narzędzi psychometrycznych stosowanych do oceny funkcji poznawczych w przebiegu otępienia. Z drugiej strony wiele ze stosowanych narzędzi psychometrycznych wykazuje znaczną korelację z *MMSE*. Np. współczynnik korelacji pomiędzy wynikami *MMSE* a *ADAS – Cog* wynosi ok. $r = -0,8$ [37]. Wynik uzyskany w *MMSE* nie koreluje ani z czasem trwania choroby, ani z rodzajem zmian neuropatologicznych w mózgowiu. Wynik skali *MMSE* różnicuje osoby zdrowe i chore oraz daje dość powierzchowny obraz zaburzenia wybranych procesów poznawczych. Kolejnym niedociągnięciem naszych badań jest brak podłużnych obserwacji zaburzeń funkcji poznawczych w czasie u chorych na POChP. Nie wiemy, czy zaburzenia funkcji poznawczych w przebadanej grupie są tylko wynikiem obniżonej prężności tlenu, czy też u części chorych współistnieją pierwotne otępienie i POChP. Przeczy jednak tej tezie stosunkowo młody wiek przebadanych grup. Wniosków wysnutych na podstawie przeprowadzonych przez nas badań nie można odnieść do populacji chorych na POChP. Do badań zakwalifikowano chorych dobranych

wg stanu klinicznego i określonych kryteriów. Również pacjenci poradni są już grupą wyselekcjonowaną i niereprezentatywną dla populacji chorych. Większość łagodnie przebiegających przypadków POChP we wczesnej fazie choroby pozostaje poza zasięgiem oddziaływania leczenia specjalistycznego. Z przedstawionych badań wynika jednak, że otępienie pojawia się w przebiegu POChP i przewlekłej niewydolności oddechowej. Celem uzyskania rzetelnego obrazu powinny być wykonane badania epidemiologiczne.

Nie uwzględniono również stosowanego leczenia farmakologicznego, zwłaszcza stosowania wziewnych beta-2-mimetyków, doustnych sterydów, teofiliny i ipratropium. Ipratropium jako cholinolityk może, przynajmniej teoretycznie, wpływać na funkcje poznawcze. Nie wydaje się to jednak prawdopodobne z powodu zbyt małej dawki wziewnego preparatu działającego miejscowo. Zaburzenia nastroju, lęk jako cecha i lęk jako stan, oraz jakość życia w omawianej grupie są tematem osobnej pracy przygotowywanej do druku. Artykuł nasz sygnalizuje raczej poważny społecznie problem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z ciężką obturacyjną chorobą płuc

WNIOSKI

1. W przebadanej grupie wystąpienie POChP jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zaburzeń funkcji poznawczych pod postacią łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych lub otępienia.
2. U chorych z POChP bez towarzyszącej niewydolności oddechowej, w okresie dobrostanu klinicznego nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych mierzone za pomocą *MMSE* koreluje z wartością procentu normy natężonej pojemności życiowej jednosekundowej.
3. W grupie chorych na POChP z hipoksemiczną niewydolnością oddechową wynik *MMSE* koreluje z wartością prężności tlenu w surowicy, nie koreluje natomiast

z wartością procentu normy natężonej pojemności życiowej jednosekundowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Zieliński J, Górecka D, Śliwiński P. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.
2. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, Calcagni ML, Cappa A, Basso S, Pagliari G, Fuso L. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease – a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003; 250: 325–32.
3. Bazan NG, Lukiw WJ. Cyclooxygenase-2 and presenilin-1 gene expression induced by interleukin-1 beta and amyloid beta 42 peptide is potentiated by hypoxia in primary human neural cells. *J Biol Chem* 2002a; 277: 30359–67.
4. Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122: 1633–7.
5. Stage KB, Middelboe T, Pisinger C. Measurement of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nord J Psychiatry* 2003; 57: 297–301.
6. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, Gorecka D, Zielinski J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 7–11.
7. Borak J, Chodosowska E, Matuszewski A, Zielinski J. Emotional status does not alter exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 370–3.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
9. Cockrell JR, Folstein MF. Mini Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacology* 1988; 24: 689–92.
10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Kraków-Warszawa: Univ Wyd Med „Vesalius”, IPiN; 1998.
11. Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S, Trabucchi M, Clini E. One-year mortality in elderly stable

- patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 481–5.
12. Etnier J, Johnston R, Dagenbach D, Pollard RJ, Rejeski WJ, Berry M. The relationships among pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD patients. *Chest* 1999; 116: 953–60.
 13. Incalzi RA, Chiappini F, Fusco L, Torrice MP, Gemma A, Pistelli R. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1998; 92: 527–33.
 14. Kozora E, Filley CM, Julian LJ, Cullum CM. Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and normal controls. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12: 178–83.
 15. de Vos R, de Haes HC, Koster RW, de Haan RJ. Quality of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 249–54.
 16. Schild L, Huppelsberg J, Kahlert S, Keilhoff G, Reiser G. Brain mitochondria are primed by moderate Ca²⁺ rise upon hypoxia/reoxygenation for functional breakdown and morphological disintegration. *J Biol Chem* 2003; 278: 25454–60.
 17. Chen GJ, Xu J, Lahousse SA, Caggiano NL, De La Monte SM. Transient hypoxia causes Alzheimer-type molecular and biochemical abnormalities in cortical neurons: Potential strategies for neuroprotection. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 209–28.
 18. Kim JY, Park JH. ROS-dependent caspase-9 activation in hypoxic cell death. *FEBS Lett* 2003; 549: 94–8.
 19. Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron* 2003; 39: 43–56.
 20. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi M, Hatip-Al-Khatib I, Wolozin B, Mishima K, Irie K, Fujiwara M. Hypoxia enhances beta-amyloid-induced apoptosis in rat cultured hippocampal neurons. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 321–7.
 21. Webster NJ, Green KN, Peers C, Vaughan PF. Altered processing of amyloid precursor protein in the human neuroblastoma SH-SY5Y by chronic hypoxia. *J Neurochem* 2002; 83: 1262–71.
 22. Green KN, Boyle JP, Peers C. Hypoxia potentiates exocytosis and Ca²⁺ channels in PC12 cells via increased amyloid beta peptide formation and reactive oxygen species generation. *J Physiol* 2002; 541: 1013–23.
 23. Bazan NG, Palacios-Pelaez R, Lukiw WJ. Hypoxia signalling to genes: significance in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2002b; 26: 283–98.
 24. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, Ye W, Diehl TS, Selkoe DJ, Wolfe MS. Activity-dependent isolation of the presenilin – gamma – secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2720–5.
 25. Machaalani R, Waters KA. Correlations between brainstem NMDA receptor changes and active neuronal cell death after intermittent hypercapnic hypoxia in the developing piglet. *Brain Res* 2003; 975: 141–8.
 26. Ozawa Y, Okado N. Alteration of serotonergic receptors in the brain stems of human patients with respiratory disorders. *Neuropediatrics* 2002; 33: 142–9.
 27. Mitchell GS, Baker TL, Nanda SA, Fuller DD, Zabka AG, Hodgeman BA, Bavis RW, Mack KJ, Olson EB Jr. Invited review: Intermittent hypoxia and respiratory plasticity. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2466–75.
 28. Zielinski J. Indications for long-term oxygen therapy: a reappraisal. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 178–82.
 29. Jarvis MJ, Wardle J, Waller J, Owen L. Prevalence of hardcore smoking in England, and associated attitudes and beliefs: cross sectional study. *BMJ*; 326: 1061–5.
 30. Sabbagh MN, Lukas RJ, Sparks DL, Reid RT. The nicotinic acetylcholine receptor, smoking, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 317–25.
 31. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–5.
 32. Hjalmarson A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999; 42: 27–35.

33. Borson S, Claypoole K, McDonald GJ. Depression and chronic obstructive pulmonary disease: treatment trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3: 115–30.
34. Bennett DA. Update on mild cognitive impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 379–84.
35. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology* 2003; 61: 438–44.
36. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 71–81.
37. Tsolaki M, Fountoulakis K, Nakopoulou E, Kazis A, Mohs RC. Alzheimer's Disease Assessment Scale: the validation of the scale in Greece in elderly demented patients and normal subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 273–80.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. (0-42) 6787505, fax: 6782129*