

## Zaburzenia procesów poznawczych obserwowane u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w trakcie terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną

### Cognitive disturbances observed in chronic hepatitis C patients during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy

Tomasz Pawełczyk<sup>1</sup>, Agnieszka Pawełczyk<sup>3</sup>, Jolanta Białkowska<sup>2</sup>,  
Maciej Jabłkowski<sup>2</sup>, Dominik Strzelecki<sup>1</sup>, Daniela Dworniak<sup>2</sup>,  
Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

<sup>2</sup> Klinika Chorób Zakaźnych UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Dworniak

<sup>3</sup> SPZOZ PALMA w Łodzi

#### Summary

Chronic hepatitis C (CHC) patients treated with peg-interferon alpha and ribavirin (peg-IFN $\alpha$ /RBV) complain of irritability, attention and memory disturbances which may indicate cognitive impairment associated with treatment.

**Aim.** Assessment of the probable connection between peg-IFN $\alpha$ /RBV treatment and the development of cognitive disturbances in CHC patients.

**Method.** 47 CHC patients were divided into two groups: experimental (n=26) and control (n=21). The experimental group patients were given peg-IFN $\alpha$ 2a (n=18) or peg-IFN $\alpha$ 2b (n=8) plus RBV in standard doses as recommended by the manufacturers. Control group patients did not receive the above treatment. Both groups underwent a neuropsychological examination consisting of R. Brickenkamp d2 test, Auditory Verbal Learning Test and Hooper Visual Organization Test at the beginning (t=0) and after 12 weeks of treatment or observation (t=1).

**Results.** The experimental group patients showed significant deterioration in all the measured cognitive functions in t=1 comparing to t=0. Cognitive decline was not seen in the control group. The observed cognitive performance changes could not be correlated sufficiently enough with the presence of organic affective disorders diagnosed according to ICD-10 criteria.

**Conclusions.** The findings suggest that peg-IFN $\alpha$ /RBV therapy of CHC patients is connected with the deterioration in cognitive functioning including attention, auditory verbal memory and visuo-spatial skills. These changes may be the effect of peg-IFN $\alpha$ -induced neurotransmission abnormalities in the dorso-lateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, hippocampus and parieto-orbital cortical regions and can impair patients' ability to drive a motor vehicle, operate machinery, or their engagement in hazardous activities requiring at-

tention and coordination. Medical professionals should thoroughly inform patients about the possibility of cognitive decline associated with peg-IFN $\alpha$ /RBV therapy.

*Słowa klucze:* interferon alfa, rybawiryna, zaburzenia poznawcze

*Key words:* interferon alpha, ribavirin, cognitive disorders

## Wstęp

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest poważnym problemem społecznym, ekonomicznym i medycznym. Eksperti Światowej Organizacji Zdrowia szacują, że na świecie jest około 170–200 milionów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), co stanowi około 3% populacji. Rocznie notuje się 3–4 miliony nowych zakażeń [1]. Ostre zakażenie HCV prowadzi u około 80% pacjentów do rozwoju przewlekłego zapalenia (pzw C), u około 20% pacjentów z pzw C rozwija się marskość wątroby, a u 1–4% rak wątrobowo-komórkowy [2]. Obecnie za tzw. „złoty standard” leczenia pzw C uważa się terapię łączoną, za pomocą pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny (peg-IFN $\alpha$ /RBW), która daje możliwość uzyskania trwałej remisji wirusologicznej (SVR) u około 60% pacjentów z pzw C (genotyp 1 ~46-61%; inne genotypy ~77%) [3]. Pomimo swej skuteczności, terapia łączona peg-IFN $\alpha$ /RBW jest obciążona dużą liczbą działań niepożądanych (ON), wśród których wymienia się najczęściej trzy grupy: objawy rzekomo grypowe, hematologiczne i psychiatryczne. U pacjentów leczonych interferonem zaburzenia i objawy będące obiektem zainteresowania psychiatrów pojawiają się bardzo często; są to zarówno słabo nasilone, nie sprecyzowane stany zmęczenia, pogorszenia koncentracji, uwagi i pamięci, jak i pełnoobjawowe epizody depresji, manii, zaburzenia lękowe, psychozy o obrazie paranooidalnym czy zaburzenia świadomości [4, 5].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań nad częstością występowania zaburzeń poznawczych u pacjentów leczonych IFN $\alpha$  i rybawiryną. Większość z nich dotyczy zaburzeń poznawczych u osób leczonych wysokimi dawkami IFN $\alpha$  z powodu choroby nowotworowej. Wśród zaburzeń poznawczych w tej grupie chorych najczęściej obserwowano: a) trudności z koncentracją, b) obniżoną trwałość uwagi, c) upośledzenie pamięci słownej, d) spowolnienie reakcji na bodźce, e) zaburzenia analizy wzrokowo-przestrzennej, f) persewercje motoryczne, g) upośledzenie powtarzania cyfr wstecz, h) upośledzenie myślenia werbalno-logicznego [6]. Niektóre z nich (b i d) obserwowano nawet po podaniu pojedynczej dawki IFN $\alpha$  zdrowym ochotnikom [7]. W retrospektywnej analizie publikacji dotyczących leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową za pomocą różnych cytokin (interferony, interleukiny i in.) Meyers i Abbruzzese [8] ocenili częstość występowania zaburzeń poznawczych na 53%. W powyższym oraz innym badaniu [9] wykazano, że pacjenci leczeni IFN $\alpha$  z powodu choroby nowotworowej charakteryzowali się wyższym odsetkiem występowania zaburzeń poznawczych pod postacią spowolnienia tempa procesów mnestycznych, upośledzenia zdolności wykonawczych i pamięci werbalnej w porównaniu z grupą pacjentów z tym samym rozpoznaniem i zaawansowaniem choroby, jednak nie leczonych IFN $\alpha$ .

## Grupy badane

Do badania zakwalifikowano 47 pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, spełniających kryteria kwalifikacyjne do leczenia skojarzonego peg-IFN $\alpha$ /RBW, zaproponowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia [10]. Pacjentów podzielono na dwie grupy: kontrolną i badaną. Grupę badaną (oznaczaną dalej jako B; n = 26) stanowili pacjenci zakwalifikowani do leczenia przyczynowego pzw C, natomiast do grupy kontrolnej (oznaczanej dalej jako K; n = 21) włączono pacjentów oczekujących na kwalifikację do leczenia. W każdej z grup: kontrolnej i badanej, były po 2 osoby z genotypem 3 HCV. U pozostałych pacjentów zakażenie było wywołane genotypem 1 HCV. Osoby zakwalifikowane do grupy badanej następnie rozpoczęły skojarzoną terapię przyczynową pzw typu C za pomocą interferonu alfa i rybawiryny. Stosowano pegylowane interferony: peg-IFN $\alpha$ 2a (90–180  $\mu$ g; n = 18) albo peg-IFN $\alpha$ 2b (80–150  $\mu$ g; n = 8), które wstrzykiwano podskórnym raz w tygodniu. Rybawirynę stosowano w dawce 800–1200 mg/dobę. Leki dawkowano w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami producentów [11–14]. Dawki leków modyfikowano w zależności od występowania i nasilenia objawów niepożądanych terapii. Osoby z grupy badanej miały kontrolowane wskaźniki hematologiczne i biochemiczne w trakcie leczenia i były konsultowane przez lekarza specjalistę chorób zakaźnych raz w miesiącu. Długość terapii wynosiła 48 tygodni u pacjentów z pierwszym genotypem HCV i 24 tygodnie u zakażonych typem trzecim. Osoby z grupy kontrolnej również były konsultowane przez lekarzy specjalistów chorób zakaźnych zgodnie z ustalonym przez nich harmonogramem wizyt kontrolnych.

## Metody

Badanie składało się z dwóch etapów. W etapie I (t = 0) dokonano oceny wyjściowych wartości wskaźników sprawności wybranych funkcji poznawczych za pomocą (a) Testu Piętnastu Słów Reya (AVLT), (b) Testu Badania Uwagi d2 i (c) Testu Syntezy Wzrokowo-Przestrzennej Hoopera (HVOT). U wszystkich pacjentów przeprowadzono także (d) badanie psychiatryczne z wykorzystaniem strukturalizowanego wywiadu klinicznego według polskiej adaptacji inwentarza MINI International Neuropsychiatric Inventory, wersja 5.0.0 [15]. Oceniono także (e) nasilenie objawów należących do symptomatologii depresyjnej za pomocą trafnego narzędzia klinicznego: siedemnastopunktowej Skali Depresji Hamiltona (HRSD-17). W etapie I ustalono również zaawansowanie przewlekłego zapalenia wątroby poprzez ocenę: (f) nasilenia cech histologicznych uszkodzenia wątroby w materiale pobranym drogą przezskórnej gruboigłowej biopsji wątroby, (g) wskaźników biochemicznych uszkodzenia hepatocytów za pomocą oznaczenia aminotransferazy alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) – metoda automatyczna z zastosowaniem aparatu Synchron CX (Beckmann), (h) genotypu HCV (INNO-LiPA; Innogenetics), (i) ilościową wirēmii, metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (COBAS AMPLICOR HCV test, Roche). Biopsjaty były oceniane wg skali HAI przez jednego anatomopatologa.

W etapie II, tj. 12 tygodni po rozpoczęciu badania ( $t = 1$ ) powtórnie dokonano przekrojowej oceny stanu psychicznego i sprawności wybranych funkcji poznawczych. Grupa badana była w tym czasie leczona za pomocą peg-IFN $\alpha$ /RBW. Zostały przeprowadzone procedury badawcze wymienione w podpunktach a, b, c, d i e zestawienia przedstawionego dla etapu I. Badanie psychiatryczne i testy oceniające występowanie i nasilenie objawów depresyjnych i zaburzeń poznawczych wykonywano u każdego badanego w losowej kolejności. Testy psychologiczne były wykonywane przez psychologa klinicznego.

### **Opis zastosowanych narzędzi diagnostycznych**

#### **Test Piętnastu Słów Reya (Auditory Verbal Learning Test, AVLT)**

AVLT dostarcza danych umożliwiających ocenę szybkości zapamiętywania oraz zdolności przypominania na podstawie odtwarzania i rozpoznawania materiału słownego [16]. W niniejszym badaniu wykorzystano polską wersję Testu Piętnastu Słów Reya w opracowaniu B. Kostro i M. Choynowskiego [17]. Zadanie badanego polegało na uczeniu się serii wyrazów, piętnastu rzeczowników pospolitych. Test składał się z sześciu prób. W pierwszych pięciu próbach badający czytał głośno serię nie związanych treściowo rzeczowników pospolitych, kontrolując za każdym razem, ile słów badany zdołał zapamiętać. W szóstej próbie badany sam czytał fragment prozy, w którym występowały wszystkie czytane wcześniej wyrazy wraz z rzeczownikami, które nie znalazły się wśród czytanych wcześniej. Zadaniem badanego w szóstej próbie było rozpoznanie wyrazów, które wcześniej słyszał i miał okazję zapamiętać. Sumowano liczbę prawidłowo odtworzonych słów w próbach I–V i liczbę słów prawidłowo rozpoznanych. W  $t = 1$ , tj. 12 tygodni po pierwszym wykonaniu przez pacjentów AVLT, stosowano wersję równoległą testu celem uniknięcia błędu systematycznego tzw. efektu testowania. Obliczając wyniki, postępowano zgodnie z procedurą opisaną przez twórców adaptacji testu [17].

#### **Test Badania Uwagi d2 R. Brickenkampa**

Do oceny uwagi wykorzystano Test Badania Uwagi d2 R. Brickenkampa [18] w adaptacji polskiej, przygotowanej przez E. Dajek [19]. W licznych pracach badawczych, prowadzonych w Instytucie Transportu, szkołach, klinikach psychiatrycznych wśród młodzieży i dorosłych, zweryfikowano obiektywność, rzetelność i trafność tej metody [19]. Test d2 opiera się na definicji uwagi, zgodnie z którą jest to rodzaj selekcji, a koncentracja to ukierunkowana na osiągnięcie, stała i skupiona selekcja bodźców, w konsekwencji – zdolność osoby do pracy bez przerwy, do szybkiego i właściwego analizowania istotnych bodźców wewnętrznych lub zewnętrznych w sposób selektywny, to znaczy bez zwracania uwagi na bodźce nieistotne [20]. Uwzględniając powyższe, w Teście d2 wymagana jest koncentracja na bodźcach wzrokowych zewnętrznych. Jest to funkcja koordynacyjna bodźca i jego kontroli, co może w Teście d2 przejawiać się w następujących zachowaniach: (a) w szybkości, tzn. ilości opracowanego materiału (bodziec) w określonym czasie; (b) w jakości, tzn. dokładności pracy, którą ocenia się w stosunku do popełnionych błędów; (c) w wytrwałości, co pozwala wnioskować o cechach zachowania w czasie pracy, np. początkowe zdenerwowanie, stabilność pracy

lub jej brak, zniechęcenie, zmęczenie itp. Poziom koncentracji jest efektem współdziałania tych zachowań. Wyliczono cztery wskaźniki: (a) WZ – oceniający szybkość pracy badanego (ogólną liczbę opracowanych liter); (b) %B – procent popełnionych błędów (odsetek liczby popełnionych błędów w ogólnej liczbie opracowanych liter), będący wskaźnikiem dokładności pracy; (c) WZ-B – wskaźnik ogólnej zdolności spostrzegania stanowiący różnicę pomiędzy liczbą wszystkich zanalizowanych liter (WZ) a liczbą wszystkich błędów (B); (d) ZK – który otrzymuje się sumując liczbę prawidłowo skreślonych liter pomniejszonych o liczbę popełnionych błędów, wskaźnik ten mówi o zdolności koncentracji badanego. Wskaźniki WZ, %B i ZK odzwierciedlają następujące cechy uwagi: wydolność, dokładność i sprawność.

Wadą wskaźnika WZ-B jest możliwość fałszowania go przez badanego, który nie przestrzega instrukcji (tzw. syndrom „skoczka”, czyli praca polegająca na przeska-kiwaniu wzrokiem po całym wierszu liter). Dlatego też w niniejszej pracy nie brano tego wskaźnika pod uwagę w analizach. Zamiast WZ-B wykorzystano wskaźnik ZK (zdolność koncentracji), który jest w dużym stopniu odporny na zafałszowania i zapobiega nagradzaniu niedokładnej pracy, czyli zaznaczania wszystkich liter.

#### Test Syntezy Wzrokowo-Przestrzennej Hoopera (ang. Hooper Visual Organization Test, HVOT)

Test Syntezy Wzrokowo-Przestrzennej Hoopera [21] jest często wykorzystywanym w USA i Europie Zachodniej przesiewowym narzędziem do rozpoznawania zaburzeń zdolności organizowania i porządkowania bodźców wzrokowych – funkcji wysoce wrażliwej na uszkodzenia o.u.n. Poprawne wykonanie HVOT wymaga sprawnego działania licznych funkcji poznawczych: uwagi, analizy i syntezy wzrokowej, myślenia koncepcyjnego, pamięci krótko – i długotrwałej oraz etykietowania słownego znanych przedmiotów. Wykonywanie HVOT wiąże się ze wzmocnieniem metabolizmu w obrębie następujących okolic mózgu: górnych płacików ciemieniowych, brzusznej części kory skroniowo-potylicznej, tylnych wzrokowych okolic kojarzeniowych i lewostronnej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC) [22]. Test składa się z 30 obrazków przedstawiających pospolite przedmioty, które zostały pocięte i rozrzucone bezładnie jak elementy układanki typu puzzle. Zadaniem badanego jest odpowiedź na pytanie, jaki przedmiot powstałby, gdyby części obrazka zostały właściwie poskładane. Wynikiem testu jest liczba prawidłowo rozpoznanych przedmiotów. HVOT nie angażuje czynności motorycznej i jego wynik jest niezależny od wyrażonego w umiarkowanym stopniu spowolnienia ruchowego [23]. Właściwości psychometryczne HVOT zostały ocenione w badaniach przeprowadzonych w wielu krajach z udziałem osób z różnych grup wiekowych, zdrowych i z zaburzeniami neurologicznymi oraz psychiatrycznymi [24, 25]. Wyniki uzyskane w HVOT korelują z wynikami TMT A i B oraz podtestu „podstawianie” testu inteligencji Wechslera (WAIS-R) oraz testu matryc Ravena [25].

#### Opracowanie statystyczne wyników

Wyniki przeprowadzonych badań oceniano za pomocą metod opisowych i wnioskowania statystycznego. Normalność rozkładów oceniono za pomocą testu Shapiro

-Wilka. Z uwagi na brak normalności rozkładów ocenianych zmiennych zależnych, w opracowaniu wyników wykorzystano nieparametryczne testy istotności. I tak, do oceny istotności różnic rozkładów w dwóch grupach niezależnych oraz w przypadku analiz dotyczących cech mierzonych za pomocą skal porządkowych użyto testu U Manna–Whitneya, a w przypadku prób zależnych (pomiaru skorelowane) – testu Wilcoxon dla par związanych. Dla cech wyrażonych w skali nominalnej badano strukturę i oceniano częstość występowania poszczególnych klas. Porównania między grupami dla danych wyrażonych jako proporcje dokonano za pomocą testu niezależności  $\chi^2$  i testu dokładnego Fishera dla tabel czteropolowych. Obliczono dokładne dwustronne prawdopodobieństwa testowe  $p$ . Analizy i prezentacje graficzne wyników zostały wykonane z wykorzystaniem pakietów statystycznych SPSS 12.0 PL dla Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS, Chicago Il. 1989-2003) i STATISTICA 7.1 PL dla Windows (StatSoft, Inc. 2005).

### Wyniki

Pacjenci zakwalifikowani do grupy badanej i kontrolnej nie różnili się przed rozpoczęciem badania (tj. w  $t = 0$ ) wartościami ani częstościami występowania poszczególnych zmiennych demograficznych i społeczno-ekonomicznych (wiek, płeć, miejsce zamieszkania, stan cywilny, status zatrudnienia, środki utrzymania, wykształcenie), oraz większością zmiennych oceniających zaawansowanie przewlekłego zapalenia wątroby typu C i stanem klinicznym (wcześniejsze leczenie interferonem alfa, dodatni wywiad w kierunku depresji, obecność chorób współistniejących, czas, który minął od momentu rozpoznania infekcji HCV, nasilenie cech zapalenia ocenianego na podstawie biopsji wątroby, genotyp HCV, aktywność AST, ALT, GGTP, wiriemia). Jedyną istotną różnicą dotyczyła zmian histopatologicznych biopunktatu wątroby (test  $\chi^2$ :  $\chi^2 = 8,129$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,025$ ). W grupie kontrolnej u pacjentów istotnie częściej obserwowano zaawansowane zmiany o charakterze włóknienia. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie występowania chorób towarzyszących w obu grupach chorych.

#### Test Piętnastu Słów Reya (AVLT)

Przeciętne wyniki składowych „przypominanie” i „rozpoznawanie” Testu Piętnastu Słów Reya były istotnie wyższe w  $t = 0$  w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. W  $t = 1$  obserwowano także występowanie istotnych różnic pomiędzy przeciętnymi wynikami składowych „przypominanie” i „rozpoznawanie” AVLT. W 12 tygodniu badania osoby z grupy kontrolnej rozpoznawały i przypominały sobie istotnie więcej wyrazów niż te zakwalifikowane do grupy badanej. W  $t = 1$  w porównaniu z  $t = 0$  wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej stwierdzono istotne zmniejszenie się liczby przypominanych (test Wilcoxon,  $Z = 3,94$ ;  $p < 0,001$ ) i rozpoznawanych wyrazów w AVLT (test Wilcoxon,  $Z = 4,158$ ;  $p < 0,001$ ). W grupie kontrolnej zauważono istotny wzrost przeciętnej liczby przypominanych (test Wilcoxon,  $Z = 3,483$ ;  $p = 0,001$ ) i nieistotny rozpoznawanych wyrazów (test Wilcoxon,  $Z = 1,71$ ;  $p = 0,097$ ).

w  $t = 1$  w porównaniu z  $t = 0$ . Uzyskane wyniki oznaczają, że w trakcie badania u pacjentów leczonych peg-IFN $\alpha$ /RBW, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano istotne pogorszenie się zdolności zapamiętywania, przypominania i rozpoznawania usłyszaných wcześniej rzeczowników. Wyniki analiz zamieszczono w tabeli 1.

### Test Hoopera

Przeciętna liczba punktów uzyskanych w Teście Hoopera różniła się istotnie w  $t = 0$  pomiędzy grupami. Osoby zakwalifikowane do grupy badanej uzyskiwały istotnie więcej punktów w porównaniu z kontrolną. W  $t = 1$  nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w przeciętnej liczbie punktów uzyskiwanych w Teście Hoopera. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej obserwowano w  $t = 1$ , w porównaniu z  $t = 0$ , istotne zmniejszenie się przeciętnej liczby punktów uzyskanych w tym teście (test Wilcoxona,  $Z = 4,464$ ;  $p < 0,001$ ). W grupie kontrolnej w  $t = 1$ , w porównaniu z  $t = 0$ , obserwowano istotne zwiększenie się przeciętnej liczby punktów uzyskiwanych w tym teście (test Wilcoxona,  $Z = 2,083$ ;  $p < 0,05$ ). Uzyskane wyniki oznaczają, że w grupie leczonej IFN $\alpha$ /RBW, w porównaniu z kontrolną, w trakcie badania istotnie pogarszały się zdolności syntezy wzrokowo-przestrzennej. Wyniki analiz zamieszczono w tabeli 1.

### Test Badania Uwagi d2 Brickenkampa

Przeciętne wartości składowych WZ i ZK Testu d2 uzyskiwane przez osoby z grupy badanej i kontrolnej nie różniły się istotnie w  $t = 0$ , natomiast obserwowano w tych grupach występowanie istotnych różnic w  $t = 0$  dla składowej %B, przy czym więcej błędów popełniali pacjenci z grupy kontrolnej. W  $t = 1$  nie obserwowano pomiędzy grupami K i B istotnych różnic wartości przeciętnych wszystkich analizowanych składowych Testu d2. W 12 tygodniu badania ( $t = 1$ ), w porównaniu z  $t = 0$ , wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej obserwowano istotny spadek wartości przeciętnych składowej WZ (test Wilcoxona,  $Z = 4,458$ ;  $p < 0,001$ ) i ZK testu uwagi d2 (test Wilcoxona,  $Z = 4,46$ ;  $p < 0,001$ ). Natomiast procent błędów (d2 %B) w grupie badanej był istotnie wyższy w  $t = 1$ , w porównaniu z  $t = 0$  (test Wilcoxona,  $Z = 4,457$ ;  $p < 0,001$ ). W grupie kontrolnej w  $t = 1$  w porównaniu z  $t = 0$ , obserwowano istotny wzrost przeciętnych wartości składowych d2 WZ (test Wilcoxona,  $Z = 2,54$ ;  $p < 0,01$ ). Nie obserwowano istotnych zmian wartości przeciętnych zmiennej d2 ZK (test Wilcoxona,  $Z = 0,04$ ;  $p = 0,977$ ) i d2 %B testu uwagi d2 (test Wilcoxona,  $Z = 1,373$ ;  $p = 0,17$ ). Uzyskane wyniki oznaczają, że w trakcie badania w grupie leczonej IFN $\alpha$ /RBW, w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie malała dokładność pracy, spadało jej tempo oraz pogarszała się zdolność koncentracji. Wyniki analiz zamieszczono w tabeli 1.

**Tabela 1. Funkcje poznawcze: porównanie wyników uzyskanych w Teście Piętnastu Słów Reya (AVLT), Teście Hoopera (HVOT) i Teście Badania Uwagi d2 w  $t = 0$  i  $t = 1$  przez pacjentów włączonych do grupy kontrolnej i badanej; grupa kontrolna –  $N_K = 21$ ; grupa badana –  $N_B = 26$**

| Zmienna                     | Gr.  | Śr.    | Med.   | Min.  | Maks. | S.D.  | U     | Z     | $p < \alpha$ |       |
|-----------------------------|--|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| AVLT [pkt]                  | Przypominanie $t = 0$                            | B      | 48,12  | 49,0  | 32,0  | 71,0  | 8,6   | 155   | 2,519        | 0,05  |
|                             |  | K      | 41,10  | 42,0  | 31,0  | 56,0  | 8,0   |       |              |       |
|                             | Przypominanie $t = 1$                            | B      | 37,08  | 36,5  | 23,0  | 63,0  | 8,5   | 123   | 3,214        | 0,01  |
|                             |  | K      | 44,52  | 45,0  | 30,0  | 60,0  | 7,7   |       |              |       |
|                             | Zmiana składowej „przypominanie” $t = 1 - t = 0$ | B      | -11,04 | -10,5 | -34,0 | 14,0  | 8,3   | 21    | 5,399        | 0,001 |
|                             |  | K      | 3,43   | 4,0   | -2,0  | 7,0   | 2,9   |       |              |       |
|                             | Rozpoznawanie $t = 0$                            | B      | 13,65  | 15,0  | 5,0   | 15,0  | 2,3   | 177   | 2,14         | 0,05  |
|                             |  | K      | 12,71  | 14,0  | 7,0   | 15,0  | 2,3   |       |              |       |
|                             | Rozpoznawanie $t = 1$                            | B      | 10,88  | 11,0  | 4,0   | 15,0  | 2,7   | 137   | 2,934        | 0,01  |
|                             |  | K      | 13,10  | 14,0  | 6,0   | 15,0  | 2,1   |       |              |       |
|                             | Zmiana składowej „rozpoznawanie” $t = 1 - t = 0$ | B      | -2,77  | -3,0  | -8,0  | 0,0   | 2,0   | 42    | 5,038        | 0,001 |
|                             |  | K      | 0,38   | 0,0   | -1,0  | 2,0   | 1,0   |       |              |       |
| HVOT [pkt]                  | $t = 0$  | B      | 21,85  | 22,0  | 15,0  | 27,0  | 3,2   | 171   | 2,185        | 0,05  |
|                             |  | K      | 19,55  | 19,5  | 11,5  | 26,5  | 3,9   |       |              |       |
|                             | $t = 1$  | B      | 17,90  | 18,0  | 10,0  | 24,0  | 3,3   | 191   | 1,759        | ns    |
|                             |  | K      | 20,10  | 20,5  | 11,0  | 28,0  | 4,4   |       |              |       |
|                             | Zmiana $t = 1 - t = 0$                           | B      | -3,94  | -4,0  | -8,0  | -0,5  | 1,8   | 31,5  | 5,182        | 0,001 |
|                             |  | K      | 0,55   | 1,0   | -8,0  | 4,0   | 2,4   |       |              |       |
| Test Badania Uwagi d2 [pkt] | WZ $t = 0$                                       | B      | 409,12 | 443,5 | 211,0 | 555,0 | 101,3 | 195   | 1,659        | ns    |
|                             |  | K      | 353,81 | 358,0 | 182,0 | 545,0 | 98,8  |       |              |       |
|                             | WZ $t = 1$                                       | B      | 350,92 | 381,0 | 177,0 | 500,0 | 92,2  | 269   | 0,075        | ns    |
|                             |  | K      | 359,33 | 371,0 | 180,0 | 561,0 | 102,3 |       |              |       |
|                             | Zmiana WZ $t = 1 - t = 0$                        | B      | -58,19 | -62,0 | -97,0 | -19,0 | 18,9  | 1     | 5,823        | 0,001 |
|                             |  | K      | 5,52   | 7,0   | -25,0 | 25,0  | 10,7  |       |              |       |
|                             | %B $t = 0$                                       | B      | 2,22   | 2,0   | 0,4   | 4,6   | 1,1   | 174   | 2,118        | 0,05  |
|                             |  | K      | 5,53   | 3,7   | 0,0   | 16,0  | 5,1   |       |              |       |
|                             | %B $t = 1$                                       | B      | 4,29   | 3,6   | 0,9   | 14,1  | 2,7   | 255   | 0,374        | ns    |
|                             |  | K      | 4,94   | 3,8   | 0,6   | 17,6  | 4,5   |       |              |       |
|                             | Zmiana %B $t = 1 - t = 0$                        | B      | 2,07   | 1,4   | 0,4   | 9,6   | 2,0   | 41    | 4,964        | 0,001 |
|                             |  | K      | -0,60  | -0,3  | -6,7  | 4,5   | 2,2   |       |              |       |
|                             | ZK $t = 0$                                       | B      | 159,38 | 163,0 | 79,0  | 220,0 | 42,2  | 183   | 1,926        | ns    |
|                             |  | K      | 134,33 | 140,0 | 61,0  | 214,0 | 43,6  |       |              |       |
|                             | ZK $t = 1$                                       | B      | 130,69 | 137,5 | 63,0  | 184,0 | 37,1  | 267   | 0,118        | ns    |
| K                           |  | 134,29 | 143,0  | 43,0  | 217,0 | 45,5  |       |       |              |       |
| Zmiana ZK $t = 1 - t = 0$   | B  | -28,69 | -30,0  | -48,0 | -11,0 | 9,7   | 5,5   | 5,728 | 0,001        |       |
|                             | K  | -0,05  | 0,0    | -19,0 | 19,0  | 8,8   |       |       |              |       |



t = 0 – przed rozpoczęciem badania, t = 1 – w 12 tygodniu badania, N – liczebność, B – grupa badana, K – grupa kontrolna, Śr. – średnia arytmetyczna, Med. – mediana, Min., Maks. – wartość minimalna, maksymalna, S.D. – odchylenie standardowe, U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya, Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya, p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego,  $\alpha$  – poziom istotności statystycznej, ns – brak istotnych różnic między grupami

W t = 0 organiczne depresyjne zaburzenia nastroju (OZN, F06.32) rozpoznano u 2 pacjentów z grupy badanej i 3 z kontrolnej na podstawie badania psychiatrycznego za pomocą inwentarza MINI. Różnica częstości zaburzeń depresyjnych w t = 0 między grupami K i B nie była istotna statystycznie (dokładny test Fishera, p = 0,644). W t = 1, czyli po 12 tygodniach leczenia peg-IFN $\alpha$ /RBW w grupie badanej i obserwacji w grupie kontrolnej, częstość występowania OZN wynosiła odpowiednio 8 i 3, co było różnicą nieistotną statystycznie (dokładny test Fishera, p = 0,3). W grupie badanej obserwowano istotny wzrost częstości występowania zaburzeń depresyjnych w t = 1, w porównaniu z t = 0 (Test McNemara, p < 0,05), czego nie obserwowano w grupie kontrolnej.

Tabela 2. Przeciętne wyniki uzyskane w testach oceniających funkcje poznawcze w grupach pacjentów wyszczególnionych ze względu na diagnozę organicznych depresyjnych zaburzeń nastroju w t = 1 (OZN)

| Zmiana t = 1-<br>t = 0 | OZN<br>t = 1 | N  | Śr.    | S.D.   | Med. | Min. | Maks. | U     | Z     | p < $\alpha$ |
|------------------------|--------------|----|--------|--------|------|------|-------|-------|-------|--------------|
| AVLT<br>Przypominanie  | Nie          | 36 | -3,06  | 9,25   | -2   | -34  | 14    | 119   | 1,985 | 0,05*        |
|                        | Tak          | 11 | -9,55  | 9,91   | -10  | -25  | 6     |       |       |              |
| AVLT<br>Rozpoznawanie  | Nie          | 36 | -1,08  | 1,93   | -1   | -6   | 2     | 156   | 1,055 | ns           |
|                        | Tak          | 11 | -2,27  | 3,04   | -3   | -8   | 2     |       |       |              |
| HVOT                   | Nie          | 36 | -16,94 | 167,82 | -36  | -136 | 930   | 153,5 | 1,118 | ns           |
|                        | Tak          | 11 | -53,09 | 36,35  | -52  | -105 | 30    |       |       |              |
| d2WZ                   | Nie          | 36 | -26,53 | 37,72  | -14  | -97  | 25    | 154   | 1,106 | ns           |
|                        | Tak          | 11 | -40,18 | 26,56  | -42  | -73  | 7     |       |       |              |
| d2B                    | Nie          | 36 | 1,94   | 8,60   | 2    | -17  | 42    | 140,5 | 1,445 | ns           |
|                        | Tak          | 11 | 3,36   | 3,53   | 4    | -4   | 9     |       |       |              |
| d2ZK                   | Nie          | 36 | -12,53 | 16,78  | -10  | -48  | 19    | 103,5 | 2,374 | 0,05         |
|                        | Tak          | 11 | -26,91 | 13,67  | -31  | -48  | -4    |       |       |              |

t = 0 – przed rozpoczęciem badania, t = 1 – w 12 tygodniu badania, N – liczebność, B – grupa badana, K – grupa kontrolna, Śr. – średnia arytmetyczna, Med. – mediana, Min., Maks. – wartość minimalna, maksymalna, S.D. – odchylenie standardowe, U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya, Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya, p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego,  $\alpha$  – poziom istotności statystycznej, ns – brak istotnych różnic między grupami; \* – wartość prawdopodobieństwa testowego p = 0,0475 bliska krytycznemu poziomowi istotności  $\alpha$  = 0,05

Dla większości omawianych testów nie obserwowano istotnych różnic przeciętnej zmiany wartości pomiędzy pomiarami t = 1 i t = 0 w grupach wyróżnionych ze względu na diagnozę organicznych depresyjnych zaburzeń nastroju (OZN, F06.32) postawioną

w  $t = 1$ . Jedynie w zakresie składowych ZK Testu Badania Uwagi d2 (test Manna–Whitneya;  $Z = 2,374$ ;  $p = 0,018$ ) i składowej „przypominanie” Testu Piętnastu Słów Reya (test Manna–Whitneya;  $Z = 1,985$ ;  $p = 0,048$ ) obserwowano w grupie pacjentów z OZN istotnie większe pogorszenie się sprawności wykonywania tych testów. W pozostałych czterech podtestach nie obserwowano istotnego związku diagnozy F06.32 ze zmianą sprawności wykonywania testów badających wybrane funkcje poznawcze. Wyniki opisanych analiz zamieszczono w tabeli 2.

### Omówienie wyników

Zmiany sprawności funkcji poznawczych w przebiegu leczenia pzw typu C za pomocą IFN $\alpha$ /RBW nie były dotychczas intensywnie badane. W niniejszej pracy obserwowano istotne pogorszenie się sprawności wybranych funkcji poznawczych w trakcie leczenia IFN $\alpha$ /RBW – dotyczyło ono: zdolności organizowania i porządkowania bodźców wzrokowych oraz zapamiętywania, przypominania i rozpoznawania, a także wydolności, dokładności i sprawności procesów uwagi. Podobnych zmian nie obserwowano w grupie nie leczonej. W przypadku pewnych zmiennych (składowej „przypominanie” AVLT, HVOT, d2WZ) obserwowano w grupie nie leczonej istotną poprawę związaną prawdopodobnie z efektem testowania (kilkakrotne wykorzystanie tego samego narzędzia) i zmniejszeniem się nasilenia lęku przy powtarzaniu testów psychologicznych.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki pozostają w zgodzie z częścią nielicznych badań dotyczących funkcjonowania poznawczego pacjentów z pzw typu C, leczonych IFN $\alpha$  i RBW, które jednak nie uwzględniały w modelu badawczym grupy kontrolnej chorych z pzw C, co uniemożliwiało wiązanie obserwowanych zmian funkcji poznawczych z działaniem IFN $\alpha$ . Kraus i wsp. [26], po zastosowaniu komputerowej baterii testów neuropsychologicznych, obserwowali w grupie siedemdziesięciu pacjentów z pzw typu C, leczonych różnymi postaciami IFN $\alpha$  i RBW, istotne pogorszenie się sprawności funkcji poznawczych takich, jak: czas reakcji, podzielność uwagi, pamięć operacyjna i in. Kamei i wsp. [27] oceniali kilkakrotnie funkcje poznawcze za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (ang. Mini-Mental State Examination, MMSE) oraz wykonywali ilościową analizę elektroencefalograficzną (EEG) u pięćdziesięciu sześciu pacjentów leczonych konwencjonalnym IFN $\alpha$ . Obserwowali występowanie istotnej korelacji pomiędzy zmniejszeniem liczby punktów uzyskanych w MMSE a nasileniem zmian w EEG. Z kolei Amodio i wsp. [28], badając grupę 20 pacjentów z pzw typu C, leczonych klasycznym IFN $\alpha$  (3-6 MU trzy razy w tygodniu) i RBW, nie stwierdzili występowania istotnych zmian sprawności wybranych funkcji poznawczych w 8 i 24 tygodniu terapii. Wyniki ostatniego badania pozostają w sprzeczności z cytowanymi wcześniej pracami oraz wynikami przedstawionymi w niniejszej pracy. Brak uzyskania istotnych zależności we wspomnianej pracy Amodio i wsp. może być związany z małą liczebnością badanej grupy, zastosowaniem klasycznej postaci IFN $\alpha$  w różnych dawkach oraz możliwymi odchyleniami procedury badawczej, która nie została wystarczająco dokładnie opisana w opublikowanym tekście.

W ostatnich latach Lieb i wsp. [29] wykazali, iż peg-IFN $\alpha$  może indukować pogorszenie się sprawności funkcji poznawczych, niezależne od obecności objawów

depresyjnych. Wśród ograniczeń powyższych badań ich autorzy wymieniali nieuwzględnienie grupy kontrolnej w planie badawczym.

Wyniki czynnościowych badań obrazowych wskazujące na zmiany metabolizmu w obrębie grzbietowo-przedniej części zakrętu obręczy (dACC) [30] oraz grzbietowo-bocznej okolicy przedczołowej (DLPFC) [31], obserwowane w trakcie leczenia IFN $\alpha$ , zdają się potwierdzać możliwość indukcji zaburzeń poznawczych przez IFN $\alpha$ /RBW. Wykazano także istnienie związków pomiędzy wpływem IFN $\alpha$  na neurotransmisję a czynnością hipokampa, którego neurony stanowią strukturalne podłoże procesów uczenia się, pamięci krótkotrwałej i epizodycznej. Zaobserwowano, że IFN $\alpha$ , poprzez interakcje z receptorami opioidowymi, w sposób pośredni działa hamująco na receptor NMDA [32], osłabiając w ten sposób mechanizm długotrwałego wzbudzenia, będącego, jak się uważa, podstawą procesów pamięciowych [33]. Podawanie naltreksonu, antagonisty opioidowego, w jednym z badań powodowało zmniejszenie lub ustąpienie objawów neurotoksycznego wpływu IFN $\alpha$ , szczególnie drażliwości, pogorszenia się koncentracji uwagi i pamięci [34]. Nadmierna stymulacja glutaminianergiczna może doprowadzać do obumierania neuronów w procesie apoptozy, co obserwowano w obrębie hipokampa. IFN $\alpha$  jest sinym induktorem produkcji w o.u.n. innych cytokin, m.in. Il-1, Il-6 oraz TNF $\alpha$ , które z kolei pobudzają aktywność indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO) – enzymu ograniczającego produkcję 5-HT poprzez katalizowanie przekształcenia tryptofanu (TRP) w N-formylokinureninę [35, 36]. To prowadzi do promowania produkcji toksycznych metabolitów: 3-OH-kinureniny (3-OH-KYN) i kwasu chinolinowego (QUINN) – czynników nasilających produkcję wolnych rodników i potencjalnie uszkadzających neurony w mechanizmie stresu oksydacyjnego. QUINN zaś należy do grupy endogennych aminokwasów pobudzających, wykazuje silne powinowactwo do receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA) i jest ich agonistą. Nadmierna stymulacja receptora NMDA powoduje zwiększenie napływu jonów wapniowych do wnętrza neuronów, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia komórek w mechanizmie ekscytotoksyczności [37]. Ponadto, QUIN, zwiększając napływ jonów wapniowych do komórek, potencjalizuje neurotoksyczność 3-OH-KYN, nasila produkcję wolnych rodników i wpływa na przepuszczalność i płynność błon komórkowych [38]. Badacze zaobserwowali również występowanie wprost proporcjonalnego związku nasilenia objawów depresyjnych obserwowanych u chorych z pzw C, leczonych IFN- $\alpha$ , ocenianych za pomocą skali MADRS, ze stężeniem stężeń kinurenina/kwas kinureninowy, co wskazywało na rolę IDO w rozwoju depresji indukowanej leczeniem IFN $\alpha$  [39]. Dowiedziono, iż cytokiny prozapalne (m.in. Il-1), indukowane leczeniem IFN $\alpha$ , hamują wychwytywanie i degradację glutamianu przez astrocyty, co prowadzi do zwiększenia stężeń zewnątrzkomórkowych tego aminokwasu [40]. Wykazano również, że IFN $\alpha$  wpływa na aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), indukując ekspresję kortykoliberyny, co prowadzi do wzrostu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej stężeń hormonów, m.in. warstwy pasmowatej kory nadnerczy. Hiperstymulacja receptorów NMDA przez metabolity szlaku kinureninowego może prowadzić do utraty neuronów hipokampa, szczególnie w warunkach hiperkortyzolemii [41]. Niedobór serotoniny (5-HT) może z kolei hamować produkcję czynników neurotroficznych (BDNF) i antyapoptotycznych

(Bcl-2) [42], co wraz z hiperstymulacją hipokampalnych receptorów NMDA promuje zaburzenia procesów neuroplastyczności neuronalnej [43].

Większość cytokin to polipeptydy lub białka mające zbyt duże cząsteczki, aby móc przenikać przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy. Istnieje jednak kilka sposobów, za pomocą których cytokiny lub sygnały przez nie przekazywane mogą przenikać do mózgu. Wśród nich wymienia się następujące: (a) przenikanie do mózgu przez miejsca zmniejszonej szczelności bariery krew – płyn mózgowo-rdzeniowy, jak narząd przykomorowy; (b) aktywny transport poprzez wiązanie się cytokin ze swoimi białkami transportowymi obecnymi na komórkach endothelium; (c) aktywacja aferentnych włókien nerwu błędnego, którymi sygnały niesione przez cytokiny mogą być przekazywane do jądra pasma samotnego, które działa jak stacja przekaźnikowa w transporcie informacji do innych jąder mózgowych, w tym jądra przykomorowego podwzgórza [44–46]. W samym ośrodkowym układzie nerwowym istnieje sieć komórek złożona z gleju i neuronów mogących wytwarzać cytokiny, odbierać sygnały przez nie przekazywane za pomocą odpowiednich receptorów dla cytokin oraz te sygnały wielokrotnie wzmacniać [47, 48].

Przytoczone powyżej dane wskazują, że IFN $\alpha$  może zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio prowadzić do zaburzeń czynnościowych i strukturalnych obszarów o.u.n. zaangażowanych w procesy poznawcze.

### Wnioski

1. Leczenie przyczynowe przewlekłego zapalenia wątroby typu C peg-IFN $\alpha$  i rybawiryną wiąże się z upośledzeniem sprawności niektórych funkcji poznawczych, w tym zdolności zapamiętywania, przypominania i rozpoznawania materiału słownego, organizowania i porządkowania bodźców wzrokowych oraz wydolności, dokładności i sprawności procesów uwagi.
2. Obserwowane podczas leczenia peg-IFN $\alpha$ /RBW zaburzenia depresyjne oraz upośledzenie sprawności wybranych funkcji poznawczych mogą świadczyć o wpływie IFN $\alpha$  na grzbietowo-boczną okolicę przedczołową, grzbietowo-przednią część zakrętu obręczy związane z procesami uwagi, hipokamp biorący udział w procesach pamięciowych i ciemieniowo-potyliczne okolice korowe związane z funkcjami wzrokowo-przestrzennymi.
3. Opisane zmiany funkcji poznawczych mogą upośledzać zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługi urządzeń pozostających w ruchu, o czym chorzy poddani długotrwałej terapii peg-IFN $\alpha$ /RBW powinni być informowani.

#### **Нарушения мнестических процессов, наблюдаемых у пациентов с хроническим гепатитом типа С во время лечения пегилированным интерфероном альфа и рибавирином**

#### **Содержание**

**Задание.** Во время лечения пег-интерфероном альфа и рибавирином (peg-IFN $\alpha$ /RBV) пациенты с хроническим гепатитом типа С жалуются на раздражительность, нарушения концентрации внимания и памяти, которые могут указывать на нарушение мнестических

функций. Заданием настоящей работы была оценка состояния некоторых мнестических функций у больных хроническим гепатитом типа С во время лечения peg-IFN $\alpha$ /RBV. Метод. В исследование вошло 47 пациентов с хроническим гепатитом типа С, которые были разделены на две группы: исследованная (Б) и контрольная (К). Пациенты из группы Б (26 больных) были peg-IFN $\alpha$ /RBV. Группа К (21 пациент), ждущие лечения, были подвергнуты наблюдению. peg-IFN $\alpha$ /RBV или 2 б и rybаверин в дозах, предлагаемых производителями. В обеих группах оценивалась способность процессов внимания (Тест исследования внимания 2 д), процессов памяти (Тест пятнадцати слов Реа), зрительно-пространственные способности (Тест организации зрительно-пространственный Гупера) перед началом исследования (t = 0) и после 12 недель лечения (Б) или наблюдения (К) t = 1.

**Результаты.** В группе Б, леченной peg-IFN $\alpha$ /RBV наблюдалось в t = 1 существенное ухудшение способностей всех оцениваемых функций мышления. Подобных изменений не отмечено в контрольной группе больных хроническим гепатитом типа С. Для большинства составляющих исполняемых тестов не отмечено существенной связи ухудшения способности избранных мнестических функций с наличием ограниченных депрессивных эпизодов по классификации ИСД-10.

**Выводы.** Полученные результаты исследований указывают на факт, что лечение peg-IFN $\alpha$ /RBV связывается с развитием у значительного числа больных нарушений процессов внимания, памяти и зрительно-пространственных способностей. Наблюдаемые во время лечения peg-IFN $\alpha$ /RBV депрессивные нарушения и ухудшение способности некоторых мнестических функций могут указывать на влияние IFN $\alpha$  на спинно-латеральную предлобную область. Такое же влияние препарата отмечено также в спинно-передней части извилины пояса, связанные с процессами внимания. Гиппокамп, принимающий участие в процессах памяти и теменно-височные области коры головного мозга, связанные со зрительно-пространственными функциями.

Описанные изменения мнестических функций могут нарушать способность проведения механических машин и обслуживания движущихся машин, а об этом больные должны быть проинформированы.

### Störungen der kognitiven Prozesse bei Patienten mit der chronischen Hepatitis C während der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

#### Zusammenfassung

Bei der Behandlung mit Peg-Interferon alpha und Ribavirin (Peg-IFN $\alpha$ /RBV) klagen oft die Patienten mit der chronischen Hepatitis C über Reizbarkeit, Störungen der Konzentration und des Gedächtnisses, die auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen zeigen können.

**Ziel.** Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Fertigkeit der ausgewählten kognitiven Funktionen bei Patienten mit der chronischen Hepatitis C während der Behandlung mit Peg-IFN $\alpha$ /RBV.

**Methode.** An die Studie wurden 47 Patienten mit der chronischen Hepatitis C eingeschlossen, die in zwei Gruppen geteilt wurden: die untersuchte Gruppe (B) und die Kontrollgruppe (K). Die Patienten aus der B - Gruppe (n=26) wurden dann mit peg-IFN $\alpha$ /RBV behandelt. Die K - Gruppe (n=21) - die Patienten, die auf die Behandlung warteten - wurden beobachtet. Eingesetzt wurde peg-IFN $\alpha$ /RBV oder 2b und Ribavirin in der vom Hersteller empfohlenen Dosis. In den beiden Gruppen wurden die Fertigkeit der Aufmerksamkeitprozesse (Test zur Messung der Aufmerksamkeit d2), der Gedächtnisprozesse (Rey - Test), visuell - räumlichen Fertigkeiten (Leistungstest - Hooper Visual Organisation Test) vor dem Beginn der Behandlung (t=0) und nach 12 Therapiewochen oder nach Beobachtung (K) (t=1) beurteilt.

**Ergebnisse.** In der Gruppe, die mit peg-IFN $\alpha$ /RBV behandelt wurde, wurde in t=1 signifikante Verschlechterung der Fertigkeiten aller beurteilten kognitiven Funktionen beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden in der Kontrollgruppe oder in der Gruppe der an chronische Hepatitis C nicht nachgewiesen. Für die meisten Komponente wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Verschlechterung der Fertigkeiten der ausgewählten kognitiven Funktionen mit den organischen depressiven Episoden nach ICD-10 beobachtet

**Schlussfolgerungen.** Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit peg-IFN $\alpha$ /RBV mit der Entwicklung bei bedeutender Gruppe der Patienten der Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und visuell - räumlichen Fertigkeiten zusammenhängt. Die bei der Behandlung mit peg-IFN $\alpha$ /RBV beobachteten depressiven Störungen und die Beeinträchtigung der ausgewählten kognitiven Funktionen können vom Einfluss von peg-IFN $\alpha$ /RBV auf die dorsolaterale Stirngegend, den dorsoanterioren Teil des Gyrus cinguli, der mit den Aufmerksamkeitsprozessen verbunden ist, den Hippokampus, der an Gedächtnisprozessen beteiligt wird, und parietookzipitale Kortikalgegend, die mit den visuell - räumlichen Funktionen verbunden sind, zeugen.

Die beschriebenen Veränderungen der kognitiven Funktionen können die Fahrleistung und Bedienung der Anlagen im Betrieb beeinträchtigen, wovon die Behandelten informiert werden sollten.

### **Les troubles cognitifs observés chez les patients souffrant de l'hépatite chronique C durant la thérapie d'interféron pegyle alpha et de ribavirine (peg-IFN $\alpha$ /RBW)**

#### **Résumé**

Durant la thérapie de interféron pegyle alpha et de ribavirine (peg-IFN $\alpha$ /RBW) les patients avec l'hépatite chronique C se plaignent d'irritabilité, des troubles de concentration et de mémoire et cela peut indiquer l'existence des troubles cognitifs.

**Objectif.** Analyser les fonctions cognitives des patients avec l'hépatite chronique C pendant la thérapie de peg-IFN $\alpha$ /RBW.

**Méthode.** Le groupe examiné de patients-n=47) est divisé en deux : 1) groupe examiné (n=26) et le groupe de contrôle (n=21) formé des patients attendant encore la thérapie. Le groupe analysé suit la thérapie de peg-IFN $\alpha$ /RBW. Dans les deux groupes on analyse : attention (teste d2), mémoire (teste de Rey), perception visuelle-spatiale (Auditory Verbal Learning Test et Hooper Visual Organization Test) avant la thérapie(t=0) et après 12 semaines(t=12) dans le groupe analysé et une semaine d'attente dans le groupe de contrôle (t=1).

**Résultats.** Dans le groupe suivant la thérapie de peg-IFN $\alpha$ /RBW on observe la détérioration de toutes les fonctions cognitives analysées. On n'observe pas cela dans le groupe de contrôle. Les changements observés ne sont pas en relation avec la présence des troubles organiques diagnostiqués d'après les critères d'ICD-10.

**Conclusions.** Ces résultats suggèrent que la thérapie de peg-IFN $\alpha$ /RBW se lie avec le développement des troubles cognitifs (troubles d'attention, de mémoire, de perception visuelle-spatiale) chez la plupart des patients. La présence de ces troubles et la détérioration de certaines fonctions cognitives durant cette thérapie peut attester l'impact négatif de peg-IFN $\alpha$ /RBW sur les parties : dorso latérale et préfrontale du cortex, cingulate antérieure qui se lient avec le fonctionnement de l'attention, d'hippocampe qui se lie avec le fonctionnement de la mémoire et de parties pariétales-orbitales du cortex qui se lient avec le fonctionnement de la perception visuelle-spatiale. La détérioration de ces fonctions cognitives peut influencer défavorablement sur les capacités de conduire les voitures et les autres machines et les patients doivent le savoir.

#### **Piśmiennictwo**

1. *Global prevalence of hepatitis A, B and C.* Weekly Epidemiol. Rec. 2002; 77, 6, 2002.
2. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D i in. *Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study.* Hepatol. 1998; 28 (6): 1687.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R i in. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.* Lancet 2001; 358 (9286): 958.

4. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. *Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers.* Lancet 1987; 2 (8569): 1175.
5. Merimsky O, Chaitchik S. *Neurotoxicity of interferon-alpha.* Anticancer Drugs 1992; 3(6): 567.
6. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. *Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review.* Am. J. Psychiatry 2000; 157 (6): 867.
7. Smith A, Tyrrell D, Coyle K, Higgins P. *Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report.* Psychopharmacol. 1988; 96 (3): 414.
8. Meyers CA, Abbruzzese JL. *Cognitive functioning in cancer patients: effect of previous treatment.* Neurol. 1992; 42 (2): 434–436.
9. Poutiainen E, Hokkanen L, Niemi ML, Farkkila M. *Reversible cognitive decline during high-dose alpha-interferon treatment.* Pharmacol. Biochem. Behav. 1994; 47 (4): 901.
10. Załącznik I D do zarządzenia Nr 49/2005 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2005 r. . 2005. Available from: [http://www.nfz-gdansk.pl/swiadczeniodawcy/konkursy/2005/materialy/2005z49/z49\\_20050729\\_z1d.pdf](http://www.nfz-gdansk.pl/swiadczeniodawcy/konkursy/2005/materialy/2005z49/z49_20050729_z1d.pdf).
11. *Rebetol (ribavirin, USP) capsules (package information).* Kenilworth, N.J.: Schering Corp. Accessed online May 2006. 2003: at: <http://www.spfiles.com/pirebetol.pdf>.
12. *COPEGUS (ribavirin, USP) TABLETS. Product information.* Nutley, New Jersey. Hoffmann-La Roche Inc. Accessed online June 2006. 2005: at: [www.rocheusa.com/products/copegus/pi.pdf](http://www.rocheusa.com/products/copegus/pi.pdf).
13. *PEGASYS (peginterferon alfa-2a). Product information.* Nutley, New Jersey. Hoffmann-La Roche Inc. Accessed online June 2006. 2005: at: [www.rocheusa.com/products/pegasys/pi.pdf](http://www.rocheusa.com/products/pegasys/pi.pdf).
14. *PEG-Intron (Peginterferon alfa-2b) powder for Injection. Product information.* Kenilworth, N.J.: Schering Corp. Accessed online May 2006. 2003: at: <http://www.spfiles.com/pipegintron.pdf>.
15. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E i in. *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.* J. Clin. Psychiatry 1998; 59, suppl. 20: 22–33; quiz 34–57.
16. Welsh KW. *Jak rozumieć uszkodzenia mózgu. Podstawy diagnozy neuropsychologicznej.* Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2001.
17. Choynowski M, Kostro B. *Podręcznik do „Testu Piętnastu Słów”.* W: Choynowski M, red. *Testy psychologiczne w poradnictwie wychowawczo-zawodowym.* 2 ed. Warszawa: PWN; 1977, s. 102–169.
18. Brickenkamp R: *Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2).* 1. Auflage. Gottingen: Hogrefe; 1962.
19. Brickenkamp R: *Test d2. Test badania uwagi. Podręcznik.* Warszawa: ERDA; 2003.
20. Brickenkamp R. *Handbuch apparativer Verfahren in der Psychologie.* Gottingen: Hogrefe; 1986, s. 195.
21. Hooper HE. *The Hooper Visual Organisation Test manual.* Los Angeles; Western Psychological Services 1958.
22. Moritz CH, Johnson SC, McMillan KM, Haughton VM, Meyerand ME. *Functional MRI neuroanatomic correlates of the Hooper Visual Organization Test.* J. Int. Neuropsychol. Soc. 2004; 10 (7): 939–947.
23. *The Hooper Visual Organization Test manual.* (Rev. ed.). Los Angeles: Western Psychological Services; 1983.
24. Lopez MN, Lazar MD, Oh S. *Psychometric properties of the Hooper Visual Organization Test.* Assessm. 2003; 10 (1): 66–70.

25. Merten T. *Factor structure of the Hooper Visual Organization Test: a cross-cultural replication and extension.* Arch. Clin. Neuropsychol. 2005; 20 (1): 123–128.
26. Kraus MR, Schafer A, Wissmann S, Reimer P, Scheurlen M. *Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin.* Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77 (1): 90–100.
27. Kamei S, Sakai T, Matsuura M, Tanaka N, Kojima T, Arakawa Y i in. *Alterations of quantitative EEG and Mini-Mental State Examination in interferon-alpha-treated hepatitis C.* Eur. Neurol. 2002; 48 (2): 102–107.
28. Amodio P, de Toni EN, Cavalletto L, Mapelli D, Bernardinello E, del Piccolo F i in. *Mood, cognition and EEG changes during interferon alpha (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C.* J. Affect. Disord. 2005; 84 (1): 93–98.
29. Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Janssen G i in. *Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from a prospective study.* Eur. Psychiatry 2006; 21 (3): 204–210.
30. Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili M, Woolwine BJ, Nemeroff CB, Berns GS i in. *Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment.* Biol. Psychiatry 2005; 58 (3): 190–196.
31. Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU i in. *Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment.* Psychopharmacol. 2000; 152 (4): 383.
32. Katafuchi T, Take S, Hori T. *Roles of cytokines in the neural-immune interactions: modulation of NMDA responses by IFN-alpha.* Neurobiol. 1995; 3 (3–4): 319.
33. Mendoza-Fernandez V, Andrew RD, Barajas-Lopez C. *Interferon-alpha inhibits long-term potentiation and unmasks a long-term depression in the rat hippocampus.* Brain Res. 2000; 885 (1): 14.
34. Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. *Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone.* Cancer Invest. 1995; 13 (6): 561.
35. Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, Borden EC, Sondel PM, Malone DG. *Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS.* Adv. Exp. Med. Biol. 1991; 294: 425.
36. Takikawa O, Tagawa Y, Iwakura Y, Yoshida R, Truscott RJ. *Interferon-gamma-dependent/independent expression of indoleamine 2,3-dioxygenase. Studies with interferon-gamma-knockout mice.* Adv. Exp. Med. Biol. 1999; 467: 553.
37. Hartley DM, Kurth MC, Bjerkness L, Weiss JH, Choi DW. *Glutamate receptor-induced  $45\text{Ca}^{2+}$  accumulation in cortical cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration.* J. Neurosci. 1993; 13 (5): 1993–2000.
38. Santamaria A, Galvan-Arzate S, Lisy V, Ali SF, Duhart HM, Osorio-Rico L i in. *Quinolinic acid induces oxidative stress in rat brain synaptosomes.* Neurorep. 2001; 12 (4): 871–874.
39. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. *IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity.* Mol. Psychiatry 2005; 10 (6): 538–544.
40. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, Peterson PK, Chao CC. *Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes.* Neuroimmunomod. 2000; 7 (3): 153.
41. McEwen BS. *Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus.* Mol Psychiatry 1997; 2 (3): 255–262.
42. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. *BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders.* Trends Neurosci 2004; 27 (10): 589–594.
43. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. *The pathogenesis of clinical depression: stressor – and cytokine-induced alterations of neuroplasticity.* Neurosci. 2005; 135 (3): 659–678.



44. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D i in. *Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication*. Neurosc. Lett. 1995; 183 (1–2): 27–31.
45. Rivest S, Lacroix S, Vallieres L, Nadeau S, Zhang J, Lafflamme N. *How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 2000; 223 (1): 22–38.
46. Plotkin SR, Banks WA, Kastin AJ. *Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier*. J. Neuroimmunol. 1996; 67 (1): 41–47.
47. Rothwell NJ, Luheshi G, Toulmond S. *Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology*. Pharmacol. Ther. 1996; 69 (2): 85–95.
48. Benveniste EN. *Cytokine actions in the central nervous system*. Cytokine Growth Factor Rev. 1998; 9 (3–4): 259–275.

Adres: Tomasz Pawełczyk  
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 22.05.2007  
Zrecenzowano: 3.09.2007  
Przyjęto do druku: 10.07.2008

# ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

Volume 10 Issue 4 December 2008

## Content

- 5 The outcome of inpatient psychotherapy and the duration of previous psychotherapy treatment**  
Witold Simon, Marek Gajowy, Daniel Mikułowicz, Paweł Sala
- 21 High neuroticism (measured by NEO-FFI) in bipolar disorder is associated with mixed state but not with rapid cycling**  
Iwona Koszewska, Janusz K. Rybakowski
- 27 Changes in defence mechanisms of people suffering from psychotic disorders and receiving therapy in the Day Treatment Centre**  
Łukasz Cichocki
- 33 The study on the occurrence of the 22q11.2 deletion in patients affected with a psychiatric disease**  
Barbara Pawłowska, Anna Tomankiewicz-Zawadzka, Alicja Ilnicka, Joanna Bogdanowicz, Jacek Wciórka, Tomasz Szafranski, Piotr Woźniak, Joanna Meder, Agnieszka Szaniawska-Bartnicka, Elżbieta Zdzienicka, Walentyna Szirkowiec, Jacek Zaremba
- 39 Anorexia nervosa and emotional symptoms: a cross-cultural study**  
Anna Brytek-Matera
- 47 Changes in decision making capacity during illness: a review and case report with implications**  
H. Russel Searight, Audrey Montooth
- 57 Women with breast cancer: relationships between social factors involving anxiety and depression**  
Giedre Bulotiene, Jonas Veseliunas, Valerijus Ostapenko, Tadas Furmanavicius
- 77 Contemporary picture of women's unemployment. Personality conditioning of unemployment and its consequences for psychic health**  
Agnieszka Wilczyńska-Kwiatek, Kamilla Bargiel-Matusiewicz
- 69 Attitudes of doctors and nurses to suffering**  
Ewa Wilczek-Rużyczka, Elżbieta Zajkowska, Katarzyna Wojtas
- 77 KZ-syndrome**  
Antoni Kępiński