

## Psychopatologiczne aspekty choroby Wilsona – przegląd piśmiennictwa

### Psychopathology in Wilson's disease: a review

Magdalena Roessler-Górecka, Joanna Seniów

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2015; 10, 2: 47–54

#### Adres do korespondencji:

mgr Magdalena Roessler-Górecka  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
e-mail: roessler@ipin.edu.pl

#### Streszczenie

Choroba Wilsona (*Wilson's disease* – WD) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolicznym. W jego przebiegu dochodzi do odkładania się miedzi w różnych organach, głównie w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym, co stopniowo prowadzi do ich dysfunkcji. W obrazie klinicznym na różnych etapach mogą dominować objawy wątrobowe, neurologiczne lub psychiatryczne. Łagodne, mało specyficzne zaburzenia w sferze poznawczej i emocjonalnej czasami przez wiele lat poprzedzają wystąpienie jawnych objawów neurologicznych, co opóźnia postawienie prawidłowej diagnozy oraz wdrożenie terapii. Nieleczona WD często prowadzi do śmierci, jednakże nawet u osób prawidłowo i systematycznie poddawanych farmakoterapii mogą się pojawiać pozapiramidowe zaburzenia ruchowe, dysfunkcje poznawcze i psychiczne, a także dyzartryczne zaburzenia mowy. Osłabienie funkcjonowania poznawczego stwierdzone u chorych może dotyczyć zwłaszcza uwagi, pamięci, elastyczności i precyzji czynności kognitywnych, a także kontroli złożonego zachowania celowego (aspekt funkcji wykonawczych). Objawy psychiczne najczęściej mają charakter depresji, czasem są to zaburzenia zachowania i osobowości, nieco rzadziej opisywane są psychozy oraz zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Mechanizm wymienionych symptomów psychopatologicznych wiązany jest głównie z dysfunkcją przedczołowo-podkorowych obwodów neuronalnych, których ważne ogniwo stanowią jądra podstawy, struktury najwcześniej objęte patologią w przypadku mózgowej postaci choroby. W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego częstości występowania, charakterystyki i dynamiki objawów psychopatologicznych, ich korelacji z innymi danymi klinicznymi oraz obrazem neuroradiologicznym.

**Słowa kluczowe:** choroba Wilsona, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne.

#### Choroba Wilsona – charakterystyka kliniczna

Choroba Wilsona (*Wilson's disease* – WD) to rzadkie, uwarunkowane genetycznie zaburzenie

#### Abstract

Wilson's disease (WD) is a rare, genetic, metabolic disorder. The accumulation of copper in various organs, mainly the liver and central nervous system, progressively leads to dysfunction. Clinically, at various stages, hepatic, neurological or psychiatric features of WD may predominate. Mild, non-specific cognitive and emotional disorders may precede overt neurological symptoms by many years, causing a delay of the appropriate diagnosis and treatment. If left untreated, Wilson's disease often leads to death. However, extrapyramidal movement disorders, cognitive and mental disorders, as well as dysarthria, may appear even in those patients who are properly and systematically subjected to pharmacotherapy. The cognitive decline is observed in different domains, mostly attention, memory, as well as flexibility, precision of cognitive activities, and ability to control complex intentional behaviors (aspects of executive function). Psychiatric symptoms often include depression, sometimes abnormal behavior and personality change. Psychoses and bipolar disorder are less frequently reported. The mechanism of psychopathology in WD has been associated mainly with the dysfunction of prefrontal-subcortical brain circuits, which include the basal ganglia, the structures first affected by pathology in the course of the disease. This article presents a review of the literature regarding the prevalence, characteristics and dynamics of psychopathological symptoms, as well as their relationships with other clinical and neuroradiological data.

**Key words:** Wilson's disease, cognitive impairment, psychiatric symptoms.

metaboliczne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Na skutek mutacji genu kodującego biosyntezę ATP-azy typu B – białka odpowiedzialnego za aktywny transport miedzi w hepatocytach, dochodzi do nadmiernego odkładania

się miedzi w różnych narządach, głównie w wątrobie i mózgu (szczególnie w obrębie zwojów podstawy). Stopniowo prowadzi to do ich dysfunkcji. Choroba wykryta w stadium przedklinicznym (dzięki badaniom przesiewowym wśród rodzin) pozwala na wczesne włączenie leczenia, które może zapobiec wystąpieniu lub złagodzić inwalidyzujące objawy. Przeżycie osób z WD stosujących się do zaleceń lekarskich jest obecnie podobne jak w populacji ogólnej (Dzieżyc i wsp. 2014). W przypadkach nieleczonych po okresie asymptotycznym pojawiają się objawy choroby – początkowo zwykle wątrobowe, następnie neurologiczne i psychiatryczne, a także inne, wynikające np. z dysfunkcji nerek czy stawów (Hoogenraad 1996). Ze względu na dość zróżnicowany obraz kliniczny u poszczególnych pacjentów wyodrębnia się postać wątrobową, neuropsychiatryczną oraz asymptotyczną WD.

Zaburzenia psychiatryczne mają dominujący charakter u ok. 15% chorych (Carta i wsp. 2012). Stanowią niekiedy objawy zwiastunowe, wyprzedzające nawet o kilka lat pojawienie się innych, np. neurologicznych. W psychiatrycznej postaci choroby okres od wystąpienia jej pierwszych objawów do postawienia właściwej diagnozy i wdrożenia leczenia szczególnie często ulega niekorzystnemu wydłużeniu (średnio do 2,4 roku, za: Zimbrea i Schilsky 2014).

Dysfunkcje wątrobowe współwystępują z innymi objawami niemal zawsze, jednak czasami w postaci łagodnej, ujawnianej jedynie na podstawie biopsji lub autopsji. U ok. 40% pacjentów mają zaś charakter nasilony, wyraźnie pierwszoplanowy (Hoogenraad 1996), mogą wówczas powodować łagodne osłabienie funkcji poznawczo-behawioralnych (encefalopatia wątrobowa).

Objawy neurologiczne (dominujące u podobnego odsetka chorych jak objawy ze strony wątroby) dotyczą głównie systemu motorycznego i obejmują zaburzenia pozapiramidowe, ze sztywnością, drżeniem, ruchami atetotycznymi, dystonią i dyzartrią (Członkowska i wsp. 2007; Lorincz 2010), początkowo mogą być przemijające. Niektóre z nich (np. ruchy płasawicze, drżenie) nasilają się, gdy pacjent próbuje wykonać ruch dowolny lub jest wzbudzony emocjonalnie, dlatego w procesie diagnostyki pojawiają się czasem błędne rozpoznania reakcji psychogennych (Walton 1985).

Objawy psychopatologiczne w WD mogą występować, przynajmniej okresowo, w postaci względnie izolowanej, przyjmując rozmaite formy: od łagodnych zmian osobowości i za-

chowania, labilności lub obniżenia nastroju, spadku wydolności intelektualnej po psychozoje oraz otępienie. Zaburzenia te uważa się przede wszystkim za konsekwencję patologicznych zmian mózgowych, ale też – choć w mniejszym stopniu – za skutek niewydolności wątroby (LeWitt i Brewer 1994; Collie 2005; Szutkowska-Hoser i wsp. 2005). Częściej analizuje się skutki psychiczne lub poznawcze w relacji do zmian patologicznych w obrębie jąder podstawy (skorupy, jądra ogoniastego, gałki bladej) i innych struktur mózgowia (kory płatów czołowych, mózdzku, struktur śródmózgowia, mostu i wzgórza) (Starosta-Rubinstein i wsp. 1987; Oder i wsp. 1993).

### Zaburzenia poznawcze i wykonawcze

Według najnowszych szacunków (Carta i wsp. 2012; Frota i wsp. 2013) do 25% pacjentów z WD ujawnia zaburzenia poznawcze różnego stopnia i o różnej charakterystyce szczegółowej. Zwraca się uwagę na ich częste współwystępowanie z objawami neurologicznymi oraz możliwość narastania wraz z postępowaniem choroby. W starszym piśmiennictwie deficyty poznawcze o obrazie zbliżonym do WD określano mało precyzyjnym terminem „demencja podkorowa” (za: Seniów i wsp. 2003; Lorincz 2010), obejmującym uogólnione osłabienie precyzji i dynamiki procesów poznawczych, nieefektywne strategie wykorzystywania posiadanej wiedzy, w połączeniu z takimi dysfunkcjami emocjonalnymi, jak: obniżenie nastroju, apatia, drażliwość, osłabiona kontrola zachowań afektywnych itp. Jednak w WD ani nasilenie objawów (najczęściej łagodne do umiarkowanego, Portala i wsp. 2001a), ani często ich odwracalny charakter nie wydają się uzasadniać użycia wspomnianego terminu (Medalia i wsp. 1988). Zbyt mało przeprowadzono dotychczas systematycznych badań, na podstawie których można by ustalić profil zaburzeń poznawczych specyficzny dla WD. W niektórych ze starszych prac podkreślano relatywnie izolowany i łagodny charakter zaburzeń pamięci oraz fakt negatywnego wpływu niesprawności motorycznej (w tym dyzartrii) na wyniki testów poznawczych osiągane przez badanych pacjentów (Medalia 1988). Zaburzenia motoryczne to czynnik, który można kontrolować przy dobrze zaplanowanym projekcie badawczym (np. wybierając testy poznawcze niewłączające ruchu), jednak nie jest to powszechną zasadą w opisywanych w literaturze badaniach. Należy też zwrócić uwagę, że wiele prób przeprowadzono na nielicznej grupie uczestników – m.in. ze względu na rzadkość

choroby, często nie rozróżniając jej postaci, czasu trwania oraz stopnia zajęcia mózgowia.

Niektórzy autorzy uważali zmiany w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów z WD za wtórne wobec spowolnienia ruchowego, kwestionując istotne obniżenie tempa odbioru i przetwarzania informacji (Littman i wsp. 1995). Przykładowo, w badaniu opartym na baterii testów psychologicznych (*Automated Psychological Test System* – APTS) wykazano, iż pacjenci wypadli znacznie gorzej w zadaniach badających czas reakcji oraz w testach szybkich naprzemiennych ruchów palców (*tapping*), co potwierdza istotny dla wyniku testu element spowolnienia (Portala i wsp. 2001a). Zwraçało jednak uwagę niewspółmierne – w stosunku do czasu reakcji prostej – wydłużenie czasu reakcji złożonej oraz brak korelacji pomiędzy tymi dwoma wynikami (a taką odnotowywano u osób zdrowych). Osłabienie funkcjonowania badanych chorych dotyczyło również pamięci krótkotrwałej, rozumowania na materiale językowym oraz rozwiązywania problemów na materiale bezsłownym (zadania o typie labiryntów). U pacjentów z neurologiczną postacią choroby w testach odnotowano również dużą liczbę błędów związanych z nadmierną impulsywnością. Według autorów cechowała ich ponadto tendencja do bardziej globalnego i powierzchownego sposobu analizy zadań poznawczych wymagających selektywnego przetwarzania informacji. Uzyskane wyniki badacze potraktowali jako dowód na istnienie specyficznych, umiarkowanie nasilonych deficytów poznawczych w WD, innych niż tylko pamięciowe.

Nowsze prace najczęściej potwierdzają relatywnie łagodny i wybiórczy charakter deficytów poznawczych w WD oraz ich powiązanie z patologią neurologiczną, a zatem mózgową. W badaniu Wenisch i wsp. (2013), w którym uczestniczyło 18 pacjentów z objawami neurologicznymi i 13 bez objawów, obie grupy uzyskały prawidłowe wyniki w testach oceniających inteligencję słowną i pamięć epizodyczną, jednak większość badanych wykonała na obniżonym poziomie przynajmniej jeden podtest z zastosowanej baterii (zwykle oceniający funkcje wykonawcze). Pacjenci ujawniający objawy neurologiczne wypadli gorzej w zadaniach angażujących funkcje motoryczne (co można wiązać z podstawowymi deficytami ruchowymi), ale także hamowanie reakcji, pamięć operacyjną i myślenie abstrakcyjne. Zdaniem autorów zakłócenia w zachowaniu (w tym w funkcjonowaniu poznawczym) osób z WD powiązane są najprawdopodobniej z dysfunkcją neuronalnych

obwodów przedczołowo-podkorowych (w tym jąder podstawy) i obejmują przede wszystkim zaburzenia wykonawcze (tj. pamięć operacyjną, planowanie i kontrolę celowych, złożonych zachowań).

Do podobnych wniosków doszli autorzy wcześniejszego badania (Seniów i wsp. 2002), w którym szczegółowo oceniano funkcjonowanie poznawcze 67 pacjentów z WD, podzielonych na 2 grupy: 50 osób z objawami neurologicznymi (w tym podgrupa z uszkodzeniem mózgu ograniczonym do jąder podstawy oraz podgrupa z bardziej rozległymi, wieloogniskowymi uszkodzeniami mózgu) oraz 17 osób z postacią asymptomatyczną choroby. Grupę kontrolną tworzyło 50 zdrowych osób (dobranych parami), zadania diagnostyczne zaplanowano tak, aby słabo angażowały zdolności ruchowe, manualne. Pacjenci z neurologiczną postacią WD (choć nie asymptomatyczni) uzyskali – w porównaniu ze zdrowymi – niższe wyniki w testach oceniających wszystkie domeny poznawcze. Szczególnie osłabione były funkcje pamięciowe i wzrokowo-przestrzenne. Patologia wieloogniskowa wiązała się z głębszymi deficytami niż te stwierdzone w przypadku izolowanych uszkodzeń jąder podstawy. Chorzy niemający objawów pod względem poznawczym nie różnili się natomiast znacząco od osób zdrowych.

Także w innym badaniu, obejmującym grupę 20 pacjentów z WD, dowiedziono związku pomiędzy zaawansowaniem zmian patologicznych w mózgu (uwidocznionych w rezonansie magnetycznym głowy – MRI) a zaburzeniami poznawczymi (Frota i wsp. 2013). Chorzy uzyskali znacząco niższe wyniki od osób zdrowych w *Krótkiej skali oceny stanu umysłowego (Mini-Mental State Examination – MMSE)*, skali demencji (*Dementia Rating Scale*), krótkiej przesiewowej skali funkcjonowania poznawczego (*Brief Cognitive Screening Battery*), w zadaniach do oceny tzw. funkcji czołowych (*Frontal Assessment Battery*), w *Teście fluencji słownej (FAS)*, teście Stroopa, w zadaniach wymagających powtarzania cyfr, jak również wypowiedziania czasowników w określonej jednostce czasu (ocena efektywności strategii przeszukiwania pamięci semantycznej). Wykazano istotną korelację między globalnym wskaźnikiem zaburzeń poznawczych a wielkością patologii w MRI, przy czym była ona silniejsza w przypadku zmian hiperintensywnych współwystępujących z atrofią niż przy zmianach hipointensywnych. Warto zwrócić uwagę, że test Stroopa, oceniający funkcje wykonawcze w aspekcie zdolności hamowania reakcji stereotypowych, okazał się najczulszą z zastosowa-

nych metod diagnostycznych – aż 15 chorych uzyskało w nim wynik obniżony o więcej niż półtora odchylenia standardowego w porównaniu z osobami zdrowymi, co sugeruje wyraźny deficyt kontroli poznawczej w badanej grupie pacjentów.

Również Hedge i wsp. (2012) ocenili funkcje poznawcze i wykonawcze, a także badania neuroobrazujące (MRI) u 12 pacjentów z WD, z zastosowaniem testów mierzących tempo przetwarzania informacji, tempo motoryczne, koncentrację i podtrzymywanie uwagi, uczenie się i pamięć materiału słownego oraz wzrokowego, słowną pamięć operacyjną, fluencję słowną wg kryterium semantycznego, hamowanie reakcji, planowanie, tworzenie pojęć oraz elastyczność zmiany nastawienia poznawczego. Tylko u jednego pacjenta (z prawidłowym wynikiem MRI) nie wykazano deficytów poznawczych. U pozostałych odnotowano je w kilku ocenianych domenach: szybkości psychomotorycznej (73% badanych), operacyjnej pamięci słownej, koncentracji i podtrzymywania uwagi (50%), uczenia się materiału językowego (42%), zdolności wzrokowo-konstrukcyjnych, zapamiętywania informacji słownych oraz tempa przetwarzania informacji (odpowiednio 33% i 34%), fluencji słownej, elastyczności poznawczej, pamięci wzrokowej i słownej (25% i 27%), rozpoznawania zapamiętanego materiału językowego (17%). Badanie MRI było prawidłowe w przypadku trzech pacjentów, jednak mimo to dwóch z nich ujawniało deficyty poznawcze, na co zwracają uwagę autorzy. U 9 pozostałych pacjentów MRI wykazało zróżnicowane nieprawidłowości: zanik w obrębie kory półkul i/lub pnia mózgu, ogniskowe zmiany w jądrach podstawy i/lub w pniu mózgu. U żadnego z badanych nie ujawniono natomiast zmian w istocie białej.

Bardziej wąski, ale szczegółowy cel miało badanie Iwańskiego i wsp. (2015), w którym analizowano u chorych z WD wzorzec deficytów w podsystemach uwagi, tzn. selektywności, podtrzymywania, podzielności oraz przełączania uwagi. Zaburzenia w tym zakresie mogą wtórnie zakłócać sprawność poznawczą, m.in. wskutek obniżenia kontroli wykonywanych zadań. Za pomocą *Testu uwagi codziennej (Test of Everyday Attention)* zbadano 67 pacjentów – 33 z objawami neurologicznymi i 34 bez objawów neurologicznych, lecz przeważnie z łagodnymi dysfunkcjami wątroby. Grupa kontrolna obejmowała 43 osoby zdrowe. U pacjentów z neurologiczną postacią WD odnotowano istotne obniżenie dotyczące wszystkich badanych funkcji uwagi w porównaniu z osobami zdrowymi. W największym

stopniu zaburzona była najczęściej zdolność przełączania uwagi, stosunkowo łagodniejsze deficyty dotyczyły podzielności, selektywności i podtrzymywania uwagi. Pacjenci bez objawów ujawniali znaczący deficyt tylko w podtrzymywaniu uwagi, co może nasuwać przypuszczenie, że ten objaw jest bardzo wczesny w dynamice rozwoju psychopatologii w WD. Żaden z wyników podtestów *Testu uwagi codziennej* nie korelował z wynikiem *Ujednoliconej skali oceny zaawansowania choroby Wilsona (Unified Wilson's Disease Rating Scale)*, co może sugerować relatywną niezależność przynajmniej niektórych deficytów poznawczych i dysfunkcji neurologicznych. Wybiórczy deficyt podtrzymywania uwagi u pacjentów neurologicznie bezobjawowych, bez zmian mózgowych w neuroobrazowaniu, może stanowić sygnał łagodnej encefalopatii wątrobowej. Według autorów zaś najsilniej zaznaczone u chorych neurologicznych osłabienie elastycznego przełączania uwagi dotyczy funkcji rdzennej dla systemu wykonawczego, regulowanego przez przedczołowo-podkorowe obwody neuronalne, zwykle w dominujący sposób zakłócone w WD.

Badanie naceLOWANE na ocenę różnych zdolności wykonawczych przeprowadzili u 30 leczonych pacjentów z neurologiczną postacią WD i nieprawidłowościami w MRI Ma i wsp. (2013). W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych chorzy uzyskali znacząco niższe wyniki w *Teście fluencji słownej* (badającym skuteczność strategii przeszukiwania zasobów pamięci semantycznej), *Teście powtarzania cyfr* (zapamiętywanie bezpośrednio/pamięć operacyjna), *teście Stroopa* (zdolność hamowania) oraz *Teście sortowania kart z Wisconsin* (tworzenie nowych pojęć, pamięć operacyjna i elastyczność zmian nastawienia). Znaczącą różnicę zaobserwowano również w zadaniu wymagającym podejmowania decyzji w sytuacji ryzyka (*gambling task*). Pomimo ponoszonych strat chorzy istotnie częściej obstawiali zakłady z niskim prawdopodobieństwem trafienia, ale związane z wysoką nagrodą (czyli ujawniali zachowania ryzykowne), słabiej wykorzystywali też negatywne informacje zwrotne o przegranej w celu zmiany sposobu reagowania na bardziej korzystny dla siebie. Jest to zachowanie często opisywane u pacjentów z dysfunkcjami wykonawczymi o różnej przyczynie, według autorów w przypadku WD silnie powiązane z dysfunkcją neuronalnych obwodów przedczołowo-podkorowych.

Na rolę dysfunkcji jąder podstawy zwracają uwagę niektórzy badacze analizujący również nieprawidłowości okoruchowe u pacjentów z WD, szczególnie te zauważalne w zadaniach

wymagających dowolnej kontroli fiksacji wzroku. Już Wilson opisywał zakłócenia w podtrzymywaniu fiksacji na bodźcu (Wilson 1912). Podobne zaburzenia w WD relacjonowali Lennox i Jones (1989), wiążąc je z uszkodzeniem płatów czołowych. Leigh i Zee (2006) zwracali uwagę na rolę neuronalnych obwodów korowo-podstawnych i jako pierwszoplanowy objaw ich dysfunkcji wskazywali deficyt hamowania regulowanego przez sieć połączeń z jąder podstawy do wzgórków górnych. Takahashi i wsp. (1993) odnotowali także izolowane zaburzenia sakad przy normalnych parametrach pozostałych typów ruchów gałek ocznych. Leśniak i wsp. (2008) przeprowadzili badanie mające na celu ocenę skokowych (sakadycznych) i śledzących (wodzących) ruchów oczu u 50 pacjentów z WD (29 chorych z objawami neurologicznymi oraz 21 bez takich objawów), grupa kontrolna obejmowała 29 zdrowych osób. Oczekiwano, iż u pacjentów neurologicznych nastąpi wyraźniejsze, w porównaniu z pozostałymi grupami, wydłużenie czasu reakcji okoruchowej (latencji ruchu) oraz wzrost liczby błędnych reakcji, gdy wywoływane ruchy sakadyczne będą miały charakter dowolny (badanie w tzw. paradygmacie antysakadycznym). Zakładano też, że w przeciwieństwie do ruchów dowolnych parametry sakad odruchowych (automatycznych) oraz efekt przerwy czasowej nie będą różnicować grup osób badanych. Potwierdzono to w badaniu. Pacjenci neurologiczni ujawniali również nieprawidłowości w zakresie ruchów śledzących (obniżony wskaźnik dopasowania prędkości ruchów oczu do czasu trwania bodźca oraz zwiększona liczba wtrętów sakadycznych). Nieprawidłowości te nie wiązały się jednak z deficytami w zakresie kontroli sakad. Podgrupa pacjentów z izolowanymi uszkodzeniami jąder podstawy przejawiała także osłabione tłumienie odruchowych sakad w zadaniu antysakadycznym. Sugeruje to – zdaniem autorów – że w przebiegu WD może dochodzić do zaburzeń dotyczących przede wszystkim dowolnej kontroli ruchów gałek ocznych.

## Zaburzenia psychiczne

Zagadnienie zaburzeń psychicznych w WD jest nieco częściej i obszerniej opisywane w literaturze niż problem deficytów poznawczych (Zimbrea i Schilsky 2014). Na te pierwsze zwracał uwagę już sam Wilson, stwierdzając u 8 spośród 12 przedstawianych w 1912 r. pacjentów wahania nastroju, nadreaktywność emocjonalną, drażliwość, reakcje histeryczne, hebefrenię oraz – sporadycznie – psychozy. Pod-

kreślał, że symptomatologia psychiczna w WD jest zmienna: objawy mogą się pojawiać na różnych etapach choroby i ulegać spontanicznemu złagodzeniu lub ustąpić. Potwierdzają to badania współczesne (Zimbrea i Schilsky 2014). Odsetek chorych prezentujących jakiś rodzaj omawianych problemów w większości analiz okazywał się zbliżony do połowy populacji osób z WD, w badaniu przeprowadzonym w grupie 195 pacjentów wyniósł 51% (Denning i Berrios 1989a), w mniejszych próbach – 48% (Pandey i wsp. 1981 – 21 chorych), 58% (Kumar i wsp. 1996 – 31 chorych) i 46% (Portala i wsp. 2000 – 29 chorych). Według niektórych badaczy są to oceny zaniżone, a przede wszystkim niedzwierciedlające specyfiki i dynamiki objawów. Sternberg i Sternlieb (1984, za: Portala i wsp. 2001b) wyrażają opinię, że niemal każdy chory z objawową WD na pewnym jej etapie cierpi z powodu zaburzeń psychicznych.

W badaniu Svetel i wsp. (2009) zastosowano ustrukturyzowany wywiad psychiatryczny (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*) oraz kwestionariusz zaburzeń neuropsychiatrycznych (*Neuropsychiatric Inventory – NPI*) w celu określenia najczęściej zgłaszanych objawów. Dziewięciu spośród 50 badanych chorych (leczonych, w stanie stabilnym) prezentowało jeden, 7 – dwa, a 20 – trzy objawy neuropsychiatryczne. Do najczęstszych należały: lęk, obniżenie nastroju, drażliwość, słaba kontrola zachowania (rozhamowanie) i apatia. Dwudziestu dwóch pacjentów (44%) uzyskało wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty (w 5-punktowej skali nasilenia objawu) w jednym lub więcej pytań NPI, najczęściej dotyczących lęku (17 osób, 34%), depresji (13 osób, 26%) i apatii (9 osób, 18%). Autorzy konkludują, że nawet przy prawidłowym leczeniu i stabilnym stanie klinicznym częstość występowania objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów może sięgać 70%. Powszechnie podkreśla się, że głębsze zaburzenia psychiczne, podobnie jak deficyty poznawcze, częściej współwystępują z objawami neurologicznymi (neuropsychiatryczna postać choroby), rzadziej zaś towarzyszą postaci wątrobowej, szczególnie jeśli patologia tego narządu nie jest zaawansowana (Zimbrea i Schilsky 2014).

Medalia i Scheinberg (1989) ocenili wiele czynników emocjonalno-osobowościowych w grupie 16 pacjentów z postacią neurologiczną WD oraz 8 osób bez objawów za pomocą samoopisowego narzędzia psychometrycznego – *Minnesockiego wielowymiarowego kwestionariusza osobowości (Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI)*. Chorzy neurologiczni uży-

skali znacząco wyższe wyniki w dwóch skalach: depresji i schizofrenii. U 44% tych pacjentów wyniki w skali depresji wykraczały poza górną granicę przeciętnych norm, czego nie odnotowano u żadnej badanej osoby niemającej objawów. W skali schizofrenii 5 chorych z neurologiczną postacią WD osiągnęło wynik lekko przewyższający punkt krytyczny dla normy (65 ten), co może wskazywać na schizoidalne cechy osobowości, napięcie wewnętrzne, tendencje izolacyjne, nierealistyczne postawy wobec rzeczywistości, apatię i zmienność nastroju. Wśród pacjentów bez objawów nawet najwyższy uzyskany wynik w skali schizofrenii mieścił się w przeciętnej normie. Związek cech psychopatologicznych z objawami neurologicznymi sugerowały nie tylko wyniki testu MMPI, lecz także dane z historii choroby: 14 pacjentów neurologicznych miało w wywiadzie zaburzenia psychiczne, w tym trzy osoby były w przeszłości hospitalizowane z tego powodu. W grupie chorych niemających objawów tylko jedna osoba ujawniała w okresie wczesnoszkolnym przemijające, izolowane dysfunkcje uwagi.

O ile część prac potwierdza tendencję do ustępowania zaburzeń poznawczych i niektórych zmian zachowania w toku prawidłowej i systematycznej farmakoterapii WD, o tyle depresja wydaje się wymagać dodatkowego leczenia psychiatrycznego. W prospektywnym badaniu Deninga i Berriosa (1989b), w którym monitorowano od przyjęcia funkcjonowanie 129 pacjentów w dwóch sesjach kontrolnych w ciągu kilku lat leczenia, najczęstsze symptomy początkowe obejmowały depresję (30%), zakłócenia zachowania (30%), zaburzenia poznawcze (28%) oraz drażliwość (22%). Zaburzenia poznawcze odnotowane podczas drugiej wizyty kontrolnej zmniejszyły się do 5% przypadków leczonych chorych, podobnie zmniejszyła się częstość nieadekwatnych zachowań. Objawy depresji były natomiast mniej podatne na leczenie, rejestrowano je nadal u 25% badanych.

Machado i wsp. (2006) w badaniu mającym na celu głównie opis objawów neurologicznych w grupie 119 pacjentów odnotowali jednak szereg innych współwystępujących symptomów psychopatologicznych (pobudzenie, agresję, myśli urojeniowe, katatonię oraz manię). Autorzy ci zwracają uwagę na możliwość występowania w WD nie tylko depresji, lecz także zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Według analizy Zimbrea i Schilsky'ego (2014) można je stwierdzić nawet u 18–39% chorych na WD z objawami psychiatrycznymi. Patomechanizm tych zaburzeń prawdopodobnie wiąże się z dysfunkcją

neuralnych obwodów przedczołowo-limbicznych regulujących emocje (Srinivas i wsp. 2008).

Inni autorzy zwracali szczególną uwagę na powszechne wśród badanych zaburzenia zachowania i zmiany osobowości zbliżone do tych obserwowanych przy dysfunkcjach przedczołowych. Przykładowo, Dening i Berrios (1989a) na podstawie analizy 195 przypadków WD zauważyli, że pacjenci byli impulsywni, słabo kontrolowali zachowanie względem norm społecznych i byli skłonni do nadużywania uzależniających substancji. Znacząca ich część leczyla się psychiatrycznie jeszcze przed rozpoznaniem WD. Zmiany zachowania najczęściej współwystępowały z zaburzeniami neurologicznymi, głównie z objawami dystonicznymi i opuszkowymi, w mniejszym stopniu – z drżeniem. Autorzy zaznaczyli, że w badanej próbie rejestrowano zaburzenia afektu, jednak pełnoobjawowy zespół depresyjny stwierdzono tylko u 8 pacjentów. Jawne objawy psychotyczne (urojenia i halucynacje) odnotowano zaledwie u trzech osób. Nie wykazano istotnych zaburzeń psychicznych u chorych z objawami wyłącznie wątrobowymi.

W innej pracy, w której analizowano profil objawów psychopatologicznych u 31 pacjentów z WD, tylko jeden chory ujawniał symptomy psychotyczne (Kumar i wsp. 1996), zaburzenia afektywne różnego typu dotyczyły 41,9% chorych, a zaburzenia zachowania – 29% badanych.

Objawy psychopatologiczne (często zwiewne, zatem trudno rozpoznawalne) mogą stanowić pierwszy sygnał rozwijającej się WD. Najczęściej jest to tylko obniżenie nastroju, choć w literaturze można znaleźć kilka opisów przypadków, w których były to zaburzenia afektywne dwubiegunowe (Kumar i wsp. 2006; Machado i wsp. 2008). Wśród innych dość częstych zwiastunów choroby wymienia się zmiany osobowości (w kierunku osobowości antyspołecznej i psychopatycznej), drażliwość, rozhamowanie seksualne, zachowania słabo dostosowane do reguł społecznych (Akil i Brewer 1995; Kaul i McMahon 1993; Dening i Berrios 1989a). Pełnoobjawowe psychozy jako pierwsze manifestacje choroby opisywane są stosunkowo rzadko (Dening i Berrios 1990; Srinivas i wsp. 2008; Wichowicz i wsp. 2006). Dane na ten temat nie są jednak spójne. Przykładowo, w najnowszej pracy przeglądowej na temat zaburzeń psychicznych w WD częstość psychoz oceniono jako przewyższającą nawet występowanie niepsychotycznej depresji (36,11% vs 22,2%: Zimbrea i Schilsky 2014). Rozbieżność wyników prawdopodobnie może być związana z heterogenicznymi grupami chorych, diagnozowanych na różnych oddziałach:

psychiatrycznych, neurologicznych lub gastroenterologicznych. Zróznicowane mogły być zatem postaci choroby oraz wnikliwość oceny stanu psychicznego pacjentów.

Jak już wspomniano, zaburzenia neuropsychiatryczne mogą wyprzedzać objawy neurologiczne nawet o kilka lat (Brewer 2005), mogą też jednak występować na każdym etapie choroby. Sternlieb i Scheinberg (1964) w grupie 33 chorych ujawnili je jako początkowe u 15% pacjentów, natomiast u 25% osób rozwinęły się one wraz z narastającymi objawami neurologicznymi.

## Podsumowanie

Jak wykazano wyżej, objawy psychopatologiczne w WD stanowią istotny, choć niejednorodny element obrazu klinicznego. Dening (1991), podsumowując przegląd 650 opisanych przypadków WD, wyodrębnił trzy grupy najczęstszych objawów: a) zaburzenia zachowania i osobowości (zachowania antyspołeczne, wzmożona agresywność, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, trudności szkolne i zawodowe itp.), b) zaburzenia afektywne (labilność emocjonalna, impulsywność, drażliwość, depresja, rzadziej mania), c) zaburzenia poznawcze (głównie spowolnienie i osłabienie precyzji wszystkich funkcji poznawczych, z dominującym osłabieniem pamięci). W ostatnich dekadach rozpoznaje się dodatkowy, ważny element patologii zachowania chorych z WD, czyli dysfunkcje wykonawcze. Funkcje wykonawcze (*executive functions*) regulują z najwyższego poziomu hierarchicznie zarządzanego celowego zachowania jego programowanie, organizację i kontrolę. Lokalizacyjnie związane są szczególnie z grzbietowo-boczną korą przedczołową. Wchodzi ona w skład jednego z 5 ważnych dla zachowania funkcjonalnych neuronalnych obwodów przedczołowo-podstawnych, których znaczącym ogniwem są jądra podstawy (Alexander i wsp. 1986). W przebiegu WD (zwłaszcza postaci neurologicznej) dochodzi jednak prawdopodobnie do dysfunkcji wszystkich wymienianych przez Alexandra obwodów przedczołowo-podstawnych.

Badania nad neurologiczną postacią WD pokazują, że zaburzenia ruchowe, poznawcze oraz emocjonalno-afektywne nie są silnie współzależne. Chociaż często współwystępują, to stopień deficytu w każdej wymienionej sferze nie koreluje z nasileniem dysfunkcji w innej. Inwalidztwo ruchowe prawdopodobnie nie jest wiodącym powodem tworzenia się psychopatologii (jako reakcji psychologicznej na niepełnosprawność i związane z nią cierpienie) (Medalia i wsp. 1992).

Ponadto objawy psychopatologiczne utrzymują się czasem pomimo stosowania farmakoterapii skutecznej w wypadku somatycznych aspektów choroby (Akil 1995; Dening i Berrios 1990; Gunther i Hermann 2012; Svetel i wsp. 2009). Wyniki niektórych badań sugerują również słaby wgląd pacjentów z WD w swoje funkcjonowanie psychiczne (Seniów i wsp. 2003; Portala i wsp. 2000). Stosowanie zatem w tej populacji tzw. samoopisowych narzędzi pomiaru wydaje się nie dawać w pełni rzetelnych wyników. Ograniczenie samoświadomości pacjenta odnośnie do swoich dysfunkcji może obniżać wiarygodność wywiadu, czasem też zakłócać rozumienie i stosowanie się do zaleceń lekarskich, co w omawianej chorobie jest zasadnicze.

Podsumowując – heterogeniczność grupy osób z WD, a przede wszystkim stosowanie przez badaczy odmiennych (a zatem nieporównywalnych między sobą) narzędzi pomiaru zmiennych psychopatologicznych utrudniają szczegółową charakterystykę tego aspektu choroby. Należy przyjąć, że jest on wysoce zróżnicowany i trudny do przewidzenia u określonego pacjenta. Tym bardziej warto postulować ustalenie jednej, wszechstronnej baterii narzędzi pomiaru funkcji psychicznych i poznawczych w WD.

## Piśmiennictwo

1. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 171-178.
2. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
3. Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 262-274.
4. Carta M, Mura G, Sorbello O, et al. Quality of life and psychiatric symptoms in Wilson's disease: the relevance of bipolar disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012; 8: 102-109.
5. Collie A. Cognition in liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 1-8.
6. Członkowska A, Tarnacka B, Moeller C i wsp. Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 1-12.
7. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989a; 46: 1126-1134.
8. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: A longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 1989b; 28: 255-265.
9. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 255-265.
10. Dening TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 135-148.
11. Dzieżyc K, Karliński M, Litwin T, Członkowska A. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol* 2014; 12: 332-337.

12. Frola NA, Barbosa ER, Porto CS, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlations in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 391-398.
13. Günther P, Hermann W. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in patients with Wilson's disease under long-term therapy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80: 149-153.
14. Hegde S, Sinha S, Rao SL, et al. Cognitive profile and structural findings in Wilson's disease: a neuropsychological and MRI-based study. *Neurol India* 2012; 58: 708-713.
15. Hoogenraad TU. Wilson's disease. W.B. Saunders Company Ltd, London 1996.
16. Iwański S, Seniów J, Leśniak M, et al. Diverse attention deficits in patients with neurologically symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *Neuropsychology* 2015; 29: 25-30.
17. Kaul A, McMahon D. Wilson's disease and offending behaviour – a case rapport. *Med Sci Law* 1993; 33: 353-358.
18. Kumar Chand P, Murthy P. Mania as a presenting symptom of Wilson's disease. *Acta Neuropsychiatr* 2006; 18: 47-49.
19. Kumar R, Datta S, Jayaseelan L, et al. The psychiatric aspects of Wilson's disease – a study from a neurology unit. *Indian J Psychiatry* 1996; 38: 208-211.
20. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. Oxford University Press, Oxford 2006.
21. Lennox G, Jones R. Gaze distractibility in Wilson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 415-427.
22. Leśniak M, Członkowska A, Seniów J. Abnormal antisaccades and smooth pursuit eye movements in patients with Wilson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2067-2073.
23. LeWitt PA, Brewer GJ. Wilson's disease (Progressive hepatolenticular degeneration). W: Neurodegenerative diseases. Calne DB (red.). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, pp. 667-683.
24. Littman E, Medalia A, Senior G, Scheinberg IH. Rate of information processing in patients with Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 68-71.
25. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184: 173-187.
26. Ma H, Lv X, Han Y, et al. Decision-making impairments in patients with Wilson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35: 472-479.
27. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21: 2192-2196.
28. Machado AC, Deguti MM, Caixeta L, et al. Mania as the first manifestation of Wilson's disease. *Bipolar Disord* 2008; 10: 447-450.
29. Medalia A, Isaacs-Glaberman K, Scheinberg IH. Neuropsychological impairment in Wilson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 502-504.
30. Medalia A, Galynker I, Scheinberg IH. The interaction of motor, memory, and emotional dysfunction in Wilson's disease. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 823-826.
31. Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 662-664.
32. Oder W, Prayer L, Grimm G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. *Neurology* 1993; 43: 120-124.
33. Pandey RS, Swamy HS, Sreenivas KN, John CJ. Depression in Wilson's disease. *Indian J Psychiatry* 1981; 23: 82-85.
34. Portala K, Westermark K, von Knorring L, Ekselius L. Psychopathology in treated Wilson's disease determined by means of CPRS expert and self-ratings. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 104-109.
35. Portala K, Levander S, Westermark K, et al. Pattern of neuropsychological deficits in patients with treated Wilson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001a; 251: 262-268.
36. Portala K, Westermark K, Ekselius L, von Knorring L. Personality traits in treated Wilson's disease determined by means of the Karolinska Scales of Personality (KSP). *Eur Psychiatry* 2001b; 16: 362-371.
37. Seniów J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1077-1083.
38. Seniów J, Mroziak B, Członkowska A, Jedryka-Góral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 367-373.
39. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008; 266: 104-108.
40. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365-370.
41. Sternlieb I, Scheinberg I. Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. *JAMA* 1964; 189: 748-754.
42. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 772-775.
43. Szutkowska-Hoser J, Seniów J, Członkowska A, Laudanski K. Cognitive functioning and life activity in patients with hepatic form of Wilson's disease. *Pol Psychol Bull* 2005; 36: 234-238.
44. Takahashi M, Kaneko M, Hattori T, et al. Slow eye movements (slow saccades) in Wilson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 1993; 33: 652-656.
45. Walton J. Brain's diseases of the nervous system. Oxford University Press, Oxford 1985.
46. Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, et al. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169: 944-949.
47. Wichowicz HM, Cabała WJ, Sławek J. Wilson's disease associated with delusional disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 758-760.
48. Wilson SA. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 20-59.
49. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 53-62.