

Stanisław Nowak, Jacek Starzyk

Zakład Chorób Układu Nerwowego
Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Nowak
Dyrektor: prof. zw. dr hab. W. Dutkiewicz
Ośrodek Dializ Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach
Kierownik: dr n. med. J. Starzyk
Dyrektor: dr n. med. S. Góźdź

ENCEFALOPATIA MOCZNICOWA**STRESZCZENIE**

Autorzy opisują patomechanizm i objawy oraz zespoły neurologiczne w encefalopatii mocznicowej.

Słowa kluczowe: mocznicza, encefalopatia, neurotransmitery.

SUMMARY

The authors describe the pathological mechanism and clinical symptoms of uraemic encephalopathy.

Key words: uraemia, encephalopathy, neurotransmitters.

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest zespołem chorobowym charakteryzującym się powolnym, postępującym, zwykle nieodwracalnym zaburzeniem czynności nerek. W zależności od stopnia upośledzenia wielkości przesączania kłębuszkowego (Glomerular Filtration Rate, GFR) rozróżnia się: okres utajonej PNN (GFR 80–40 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała), okres wyrównanej PNN (GFR 40–25 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała), okres niewyrównanej PNN (GFR 25–10 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała) oraz okres schyłkowej PNN (GFR <10 ml/min/m² powierzchni ciała) [1, 2].

W trakcie pogarszania się wydolności nerek ujawniają się i nasilają objawy zespołu mocznicowego, zwłaszcza w okresie schyłkowej PNN. Dotyczą one wszystkich układów i narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Wśród zaburzeń mózgowych często występuje encefalopatia mocznicowa, objawiająca się zaburzeniami sfery emocjonalnej, czynności poznawczych, bólami głowy, aż do splątania i śpiączki włącznie. Pojawiać się mogą także ruchy mimowolne, głównie niesymetryczne, drżenie, również „drżenie metaboliczne” (asterixis), mioklonie, zwykle gwałtowne, asymetryczne, ale nierytmiczne, często jako wieloogniskowe, głównie przy narastających zaburzeniach świadomości, ogniskowe lub

uogólnione napady drgawkowe o charakterze klonicznym lub toniczno-klonicznym. Jednym z prawdopodobnych objawów encefalopatii jest „zespół niespokojnych nóg”, mogący występować u 40% chorych z mocznicą. Wraz z narastającym uszkodzeniem mózgu (pnia, kory), poza zaburzeniami świadomości i wspomnianymi objawami, dochodzić może do objawów odkorowania z możliwością dalszego powikłania zespołem odmóżdzeniowym. Nawet po zakończeniu dializy u około 20% chorych mogą utrzymywać się objawy ruchowe, zwykle o charakterze ogniskowym. W ponad 30% mogą w mocznicy występować objawy oponowe, a w płynie mózgowo-rdzeniowym zwiększona pleocytoza oraz zwiększony poziom białka, zwykle nie przekraczający 100 mg/dl. W mechanizmie tych procesów znaczący udział ma wzmożona przepuszczalność komórek śródbłonka naczyń włosowatych mózgu. Po dializie zmiany te zwykle ustępują lub wyraźnie się zmniejszają. W tzw. zespole dializacyjnym chorzy odczuwają bóle głowy, nudności, napadowe kurcze mięśni, które mogą się pojawiać nie tylko w czasie trwania dializy, ale także przed i po niej. Mimo że nie określono dokładnie substancji osmotycznie czynnych w mózgu, w mocznicy dochodzi do obrzęku mózgu, wzmożenia ciśnienia śródczaszkowego, rzadziej z tarczą zastoinową na dnie oka, wzmożeniem ciśnienia śródocznego. Stosunkowo szybka poprawa w encefalopatii mocznicowej w hemodializie ma zależeć od rozpuszczalnych w wodzie małych i drobnych cząsteczek. Niekorzystną rolę mogą natomiast odgrywać toksyczne kwasy organiczne nadmiernie gromadzące się w mózgu, głównie w zwojach i splotach naczyniastych, utrudniając funkcjonowanie neuroprzekazników. Stosowana w czasie hemodializy erytropoetyna nie tylko działa zapobiegając niedokrwistości, ale w pewnym zakresie zapobiega wystąpieniu większym zaburzeniom poznawczym. Dokładniejszy opis objawów, zespołów neurologicznych i zmian w EEG zawarty jest w innej naszej pracy [3]. Obecnie przy znacznie większej dostępności dializoterapii pełno objawowa encefalopatia mocznicowa występuje rzadko. Niemniej u większości chorych prawidłowo dializowanych nadal występują mniej lub bardziej nasilone zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego [1].

W tomografii komputerowej mózgu stwierdzano zanik korowy i podkorowy u około 50% chorych na PNN leczonych zachowawczo i u 80% chorych leczonych powtarzanymi hemodializami [4].

Zapis EEG i potencjały wywołane wykazywać mogą nieprawidłowości. W EEG stwierdza się zwykle dezorganizację podstawowej czynności bioelektrycznej mózgu z falami wolnymi delta i theta oraz wyładowania napadowe, głównie o charakterze niesynchronicznym [3]. W doświadczeniach na psach z ostrą niewydolnością nerek stwierdzono, że zaburzenia w elektroencefalogramie mogą być następstwem zwiększonej zawartości jonów wapnia w mózgu tych zwierząt i nadmiernej stężenia parathormonu (PTH) we krwi [3, 5, 6].

Zespół mocznicowy jest następstwem gromadzenia w organizmie substancji, które w warunkach zdrowia są wydalane z moczem. Substancje te, które wywołują efekty biochemiczne lub/i biologiczne, określane są toksynami mocznicowymi.

Aktualnie znanych jest około 100 toksyn mocznicowych. W oparciu o własności fizyczno-chemiczne, które wpływają na ich zdolność usuwania przez błony dializacyjne, wyróżnia się:

1. związki o małej masie cząsteczkowej, rozpuszczalne w wodzie, o masie < 300 daltonów (markerem tej grupy związków jest mocznik o masie 60 daltonów),
2. związki o małej masie cząsteczkowej, związane z lipidami i/lub białkami (markerem jest p-krezol o masie 108 daltonów),
3. związki o średniej masie cząsteczkowej, tzw. średnie cząsteczki, o masie > 300 daltonów (markerem jest beta 2-mikroglobulina o masie 11 800 daltonów, PTH o masie 9400 daltonów) [7].

Toksyny mocznicowe wywołują zaburzenia czynności mózgu poprzez wpływ na jego procesy biochemiczne i powodowanie dysfunkcji neurotransmiterów. Mechanizmy zaburzające czynność mózgu w encefalopatii mocznicowej są tylko częściowo poznane. Dane w większości pochodzą z doświadczeń na zwierzętach.

W mózgach psów z PNN stwierdzano prawidłową zawartość sodu, potasu, magnezu, chlorku, dwuwęglanów, wody, stężenia jonów wodoru. Osmolarność mózgu była zwiększona, głównie w następstwie zwiększonej zawartości mocznika i produkcji endogennych osmoli [8]. Rola mocznika jako substancji neurotoksycznej wydaje się być znacząca ze względu na jego zaleganie w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy jego normalizacji w surowicy krwi. Zapewne jest on jedną z przyczyn występowania drgawek nawet w okresie po zakończeniu hemodializy [3].

W synaptosomach mózgowych szczurów z PNN zawartość ATP była obniżona, co wskazuje na obniżenie metabolizmu mózgu [9].

W PNN stwierdza się znaczny wzrost stężenia parathormonu w surowicy krwi i wzrost stężenia jonów wapnia w cytoplazmie wielu komórek, w tym i neurocytów. Wzrost stężenia jonów wapnia w cytoplazmie jest następstwem zarówno zwiększonego napływu tych jonów do wnętrza komórek, jak i jego zmniejszonego z nich wypływu. Napływ jonów wapnia do wnętrza komórek mózgowych jest stymulowany przez PTH, który aktywuje błonowy wymiennik $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, hamowany przez werapamil. Ciągły napływ jonów wapnia do wnętrza komórek powoduje spadek zawartości ATP wskutek zaburzenia czynności mitochondriów, co wywołuje spadek aktywności błonowej Na^+ , $\text{K}^+ - \text{ATPazy}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPazy}$, które uczestniczą w usuwaniu jonów wapnia z wnętrza komórek. W efekcie dochodzi do zmniejszenia wypływu jonów wapnia z komórek [10, 11, 12, 13].

Wzrost stężenia jonów wapnia w cytoplazmie neuronów zaburza metabolizm acetylocholino. Zawartość acetylocholino w synaptosomach szczurów z PNN jest zwiększona. Zawartość choliny i aktywność kinazy cholinowej jest obniżona. Uwalnianie choliny i acetylocholino z zakończeń presynaptycznych do przestrzeni synaptycznej jest zwiększone. Zaburzenia te mogą być podłożem drżeń i drgawek obserwowanych w encefalopatii mocznicowej [14].

Wzrost stężenia jonów wapnia w neuronach zaburza metabolizm innego neurotransmitera – noradrenaliny. Zawartość noradrenaliny w komórkach nerwowych

mózgu szczurów z PNN jest obniżona. Aktywność hydroksylazy tyrozynowej, kluczowego enzymu biorącego udział w syntezie, i oksydazy monoaminowej, enzymu uczestniczącego w degradacji noradrenaliny, jest obniżona. Uwalnianie noradrenaliny do przestrzeni synaptycznej i jej wsteczny wychwyt są w mocznicy upośledzone. Te nieprawidłowości mogą być podłożem m.in. zaburzeń zachowania w encefalopatii mocznicowej [9].

Zawartość kwasu gamma-aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid, GABA) w mózgu ludzi zmarłych z powodu mocznicy była obniżona. Największy spadek dotyczył kory mózgu i podwzgórza. Przyczyną zmniejszonej zawartości GABA w mózgu jest zmniejszony napływ do wnętrza komórek nerwowych prekursora GABA – glutaminy. Także zwiększony wypływ GABA z komórek nerwowych prowadzi do obniżenia zawartości tego neurotransmitera w mózgu. Niedobór GABA może być przyczyną dyskinez obserwowanych w encefalopatii mocznicowej [15, 16].

Zaburzenia neurologiczne w ostrej i przewlekłej niewydolności nerek są różnorodne. Poza wyżej opisanymi występować może jeszcze rzekomy guz mózgu (pseudotumor cerebri) [17], otępienie dializacyjne, neuropatia lub neuromiopia mocznicowa, objawy mieszane mózgowo-rdzeniowe lub nawet mózgowo-rdzeniowo-obwodowe, zwykle z towarzyszącymi zaburzeniami poznawczymi – w mniejszym lub większym stopniu zaznaczonym otępieniem. Encefalopatię mocznicową należy w niektórych przypadkach różnicować z encefalopatią nadciśnieniową [18, 19, 20].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Luciak M.: Przewlekła niewydolność nerek. PZWL. Warszawa 2002.
- [2] Czekalski S., Rutkowski B., Chrzanowski W. i wsp.: Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące postępowania zachowawczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002; 6: 197–204.
- [3] Nowak S., Przybyłowski J., Mierzwa-Ślęfarska A. i wsp.: EEG i stan neurologiczny chorych przewlekle dializowanych. *Wiad. Lek.* 1984; 37: 1502–1506.
- [4] Savazzi G. M., Cusmano F., Musini S.: Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001; 89: 31–36.
- [5] Guisado R., Arieff A. I., Massry S. G.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia. *J. Clin. Invest.* 1974; 55: 738–742.
- [6] Pagani C., Bazzi C., Arrigo G. i wsp.: Evoked potentials (VEPs and BAEPs) in a large cohort of short- and long-term haemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 1124–1129.
- [7] Vanholder R., De Smet R.: Patophysiological effects of uremic retention solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1815–1820.
- [8] Mahoney L. A., Arieff I. A.: Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. *Kidney Int.* 1983; 24: 170–175.

- [9] Smogorzewski M., Campese V. M., Massry S. G.: Abnormal norepinephrine uptake and release in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1989; 36: 458–463.
- [10] Arieff A. I., Massry S. G.: Calcium metabolism of brain in acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 1974; 53: 387–392.
- [11] Fraser C. L., Sarnacki P., Arieff A. I.: Abnormal sodium transport in synaptosomes from brain of uremic rats. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 2014–2019.
- [12] Fraser C. L., Sarnacki P., Arieff A. I.: Calcium transport abnormality in uremic rat brain synaptosomes. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1789–1793.
- [13] Hajjar S. M., Smogorzewski M., Zayed M. A. i wsp.: Effect of chronic renal failure on Ca – ATPase of brain synaptosomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991; 2: 1115–1120.
- [14] Ni Z., Smogorzewski M., Massry S. G.: Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; 44: 630–635.
- [15] Perry T. L., Yong V. W., Kish S. J. i wsp.: Neurochemical abnormalities in brain of renal failure patients treated by repeated hemodialysis. *J. Neurochem.* 1985; 45: 1043–1049.
- [16] Schaefer F., Vogel M., Kerkhoff G. i wsp.: Experimental uremia affects hypothalamic amino acid neurotransmitter milieu. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1218–1223.
- [17] Bolton C. F., Young G. B.: *Neurological complications of renal disease.* London: Butterworths 1990.
- [18] Guy J., Johnston P. K., Corbell J. J. i wsp.: Treatment of visual loss in pseudotumor cerebri with uremia. *Neurology* 1990; 40: 28–32.
- [19] Heaton E. B., Brust J. C. M., Feinfeld D. A., Thomson G. E.: Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 1982; 32: 127–132.
- [20] Raskin N. H.: *Encefalopatia mocznicowa.* W: *Neurologia Merrita*, pod red. L. P. Rowlanda. Wyd. I polskie pod red. H. Kwiecińskiego i A. M. Kamińskiej. Wyd. Med. Urban & Partner. Wrocław 2004; 891–894.