

Received: 2016.01.26
Accepted: 2016.09.01
Published: 2017.01.22

Wzrokowe potencjały wywołane w diagnostyce neuropatii nerwu wzrokowego towarzyszącej chorobom nerek

Visual evoked potentials in diagnostics of optic neuropathy associated with renal failure

Małgorzata Jurys¹, Sebastian Sirek^{1,2}, Aureliusz Kolonko³, Dorota Pojda-Wilczek^{1,2}

¹Uniwersyteckie Centrum Okulistyki i Onkologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki, Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Przewlekłej niewydolności nerek towarzyszy wiele powikłań neurologicznych. Wskutek akumulacji toksyn mocznicowych dochodzi do uszkodzenia aksonów z ich wtórną demielinizacją, co powoduje rozwój polineuropatii u 60-100% chorych. Jedną z najbardziej dotkliwych polineuropatii jest neuropatia nerwu wzrokowego, która niejednokrotnie wiąże się z pogorszeniem ostrości wzroku i obniżeniem jakości życia. Objawy mogą wystąpić zarówno przed, jak i po rozpoczęciu dializoterapii. Nierzadko ulegają one zaostrzeniu po przeszczepieniu nerki, najpewniej pod wpływem niektórych leków immunosupresyjnych. Wczesna diagnostyka neuropatii nerwu wzrokowego stała się możliwa dzięki zastosowaniu wzrokowych potencjałów wywołanych. Ten obiektywny, czuły i nieinwazyjny test elektrofizjologiczny pozwala na wykrycie klinicznie niemych uszkodzeń drogi wzrokowej. U osób poddawanych dializoterapii lub immunosupresji po przeszczepieniu nerki stwierdza się nieprawidłowe parametry wzrokowych potencjałów wywołanych (przede wszystkim wydłużenie latencji fali P100, w mniejszym stopniu wahania jej amplitudy), nawet jeśli badania neurologiczne lub okulistyczne nie wykazują odchylenia od normy. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący zastosowania wzrokowych potencjałów wywołanych w monitorowaniu osób z chorobami nerek.

Słowa kluczowe:

Potencjały wywołane wzrokowe • przewlekła niewydolność nerek • neuropatia nerwu wzrokowego

Summary

Chronic renal failure is associated with many neurological complications. Due to accumulation of uremic neurotoxins axonal degeneration with its secondary demyelination occurs, which results in development of polineuropathy in 60-100% of patients with chronic renal failure. One of the most severe peripheral neuropathy is optic neuropathy. It is associated with visual deterioration and reduction in quality of life. Symptoms of the optic neuropathy may appear either before or after dialysis therapy. They often worsen after renal transplant, probably due to immunosuppressive regimen. Early diagnostics of the optic neuropathy became possible by using visual evoked potentials (VEP). This reliable, sensitive and noninvasive technique

	provides a direct measure of subclinical impairment of visual pathways. Among hemodialysed or immunosuppressed patients one can observe abnormal VEP parameters – especially prolonged latency of the P100 component, less often fluctuation of its amplitude. These alterations are pronounced even if clinical examination reveals no abnormalities. This review presents a summary of current use of visual evoked potentials in monitoring of patients with chronic renal failure.
Keywords:	visual evoked potentials • chronic renal failure • optic neuropathy
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1229345
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3787
Word count:	2908
Tables:	–
Figures:	–
References:	101

Adres autorki: lek. Małgorzata Jurys, Uniwersyteckie Centrum Okulistyki i Onkologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice; e – mail: jurysm@wp.pl

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych i stanowi wyzwanie dla opieki medycznej na całym świecie. Szacuje się, że na PChN cierpi ponad 4 miliony dorosłych Polaków [51]. Początkowo choroba przebiega najczęściej w sposób utajony, a nieleczona prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek (mocznicy). Schyłkowa niewydolność nerek, definiowana jako wielkość przesączania kłębuszkowego (eGFR – glomerular filtration rate) poniżej 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność leczenia nerkozastępczego, wiąże się z utratą homeostazy organizmu, czego skutkiem jest akumulacja toksyn mocznicowych, zaburzenie gospodarki elektrolitowej i hormonalnej, niedokrwistość oraz stopniowo narastająca kwasica nieoddechowa. Mocznicą wiąże się również z występowaniem zaburzeń układu nerwowego. Neurologiczne objawy przewlekłej choroby nerek obejmują m.in. encefalopatię mocznicową i nadciśnieniową, demencję, udar krwotoczny lub niedokrwienność, krwotok podtwardówkowy, drgawki, nadciśnienie śródczaszkowe, centralną mielinolizę mostu, infekcje oportunistyczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN), obecność dodatknych objawów oponowych, polineuropatię obwodową, apatię, bezsenność, zaburzenia świadomości, ze śpiączką włącznie [13,34,54,73]. Występowanie i nasilenie powikłań neurologicznych ściśle koreluje ze stężeniem toksyn mocznicowych we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym [4,41,60,79]. Wprowadzenie terapii nerkozastępczej (renal replacement therapy – RRT) zmniejsza zakres powikłań neurologicznych i spowalnia ich progresję, niestety bez całkowitej ich eliminacji. Co więcej, RRT może dodatkowo nasilić lub wywołać niektóre objawy ze strony układu nerwowego, np. neuropatię związaną z samym zabiegiem hemodializy – DDS (dialysis disequilibrium syndrome) [54].

Poza poważnymi powikłaniami neurologicznymi, w przebiegu PChN występują również takie, które bezpośrednio nie zagrażają życiu, ale wpływają negatywnie na jego jakość. Przykładem jest polineuropatia, której częstość występowania w tej grupie chorych szacuje się na 60-100% [25,32,92], szczególnie u chorych z zaawansowaną mocznicą [49]. Mechanizm neuropatii w przebiegu PChN nie jest wyjaśniony. Podejrzewa się, że przyczyną może być utrata aksonów, dysfunkcja wydzielania neuroprzekazników, wtórna demielinizacja oraz rozpad ciała komórkowych wskutek akumulacji toksyn mocznicowych, m.in. mocznicą, kwasu moczowego, związków guanidyny, mioinozytolu, fosforanów, acetonu, tzw. średnich cząstek oraz jonów wapnia [6,40,59,79,92]. Neuropatia najczęściej dotyczy kończyn (dolnych częściej niż górnych), ale może również obejmować nerwy czaszkowe (nerw trójdzielny, wzrokowy) [2,63,99]. Progresa neuropatii może zostać zahamowana prawidłowo prowadzoną, regularną dializoterapią [53,65]. Niestety, uszkodzenie nerwów obwodowych wydaje się nieuniknione, szczególnie u osób starszych ze współistniejącą cukrzycą i dializowanych powyżej 5 lat [13,27]. Objawy neuropatii, trudne do „zmierzenia” w badaniu fizykalnym, są często bagatelizowane przez lekarzy i pacjentów, jednak wczesne wykrycie powikłań neurologicznych stało się możliwe dzięki narzędziom diagnostycznym. Już w latach 40 ub.w. Romano i Engel, a potem inni badacze [2,16,76,84] zauważyli uogólnione spowolnienie zapisu EEG u pacjentów z mocznicą. Dekadę wcześniej z encefalogramu wyizolowano niskowoltażowe zapisy, uzyskane w odpowiedzi na konkretne bodźce – wzrokowe lub dźwiękowe. Nazwano je potencjałami wywołanymi (EP, evoked potentials).

WZROKOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE

Wzrokowe potencjały wywołane (VEP, visual evoked potentials) są testem elektrofizjologicznym, odzwierciedlającym integralność całej drogi wzrokowej: od siatkówki centralnej do kory wzrokowej. Weszły do użytku jako stosunkowo tanie i czułe narzędzie do wykrywania „niemych” klinicznie uszkodzeń na różnych poziomach drogi wzrokowej. VEP rejestruje się za pomocą elektrod przyklejonych do skóry głowy w okolicy potylicznej, w rzucie bruzdy ostrogowej, co stanowi obszar najbliższy pierwotnej korze wzrokowej (pole 17 wg Brodmanna). Wywołuje się je ściśle określonymi bodźcami: błyskiem białego światła (flash VEP, FVEP) lub naprzemiennym wzorcem czarno-białej szachownicy o różnej wielkości kątowej (pattern VEP, PVEP). Częstość bodźca na sekundę pozwala podzielić PVEP na zapis typu *transient* (przejściowy) oraz *steady-state* (stanu ustalonego). Kluczowa w analizie zapisu PVEP jest fala P100, tj. maksymalne dodatnie wychylenie krzywej, pojawiające się około 100 milisekund od początku stymulacji. Interpretacji podlega zarówno latencja fali P100, jak i jej amplituda – przy czym ta druga wykazuje dużą zmienność osobniczą (do 25%) i jest mniej użyteczna klinicznie [68]. Morfologia krzywej ściśle zależy od parametrów otoczenia (oświetlenie, rozmiar bodźca, rozmieszczenie elektrod) oraz cech osoby badanej (wiek, ostrość wzroku, stopień koncentracji). Badanie cechuje się wysoką powtarzalnością i czułością – każde opóźnienie przewodnictwa na drodze wzrokowej, niezależnie od etiologii, ujawnia się w postaci patologicznego zapisu. Dzięki temu VEP są niezwykle pomocnym badaniem przy podejrzeniu ostrych i przewlekłych neuropatii nerwu wzrokowego obok oftalmoskopowej oceny wyglądu tarczy nerwu wzrokowego i perymetrii. Znalazły również zastosowanie w diagnostyce neuropatii towarzyszącej chorobom nerek.

NEUROPATIA NERWU WZROKOWEGO TOWARZYSZĄCA PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

W przebiegu PChN najpierw dochodzi do spowolnienia przewodnictwa w nerwach obwodowych [101]. Polineuropatia jest powszechna ze względu na brak ochronnych mechanizmów w nerwach obwodowych, takich jak np. bariera krew-mózg [61,71,93]. Sprzyja to uszkodzeniu aksonów z ich odcinkową demielinizacją, widoczną w elektromiografii i badaniu bioptycznym nerwu [50,69,96,98]. Przewlekła depolaryzacja aksonów powoduje powstanie neuropatii, która często dotyczy nerwów czaszkowych [47,56,86]. Neuropatia nerwu wzrokowego może się rozwinąć w każdym stadium PChN, jej objawy mogą zatem wystąpić zarówno przed, jak i po rozpoczęciu dializoterapii. Nierzadko ulegają dalszemu zaostrzeniu po przeszczepieniu nerki, najpewniej pod wpływem ubocznego działania niektórych leków immunosupresyjnych. Pacjenci dotknięci neuropatią nerwu wzrokowego skarżą się na obniżenie ostrości wzroku, mroczki w polu widzenia, zaburzone widzenie barw, obniżone poczucie kontrastu. Wyjściowo niska jakość życia u chorych z PChN pogarsza się jeszcze bardziej wskutek obaw zwią-

zanych z utratą widzenia i ograniczeniem samodzielności. VEP umożliwiają uchwycenie neuropatii nerwu wzrokowego na jej wczesnym etapie, kiedy pacjent nie sygnalizuje jeszcze pogorszenia widzenia. Wczesna diagnoza i monitorowanie są podstawowe, szczególnie u chorych niewspółpracujących (dzieci, pacjenci demencyjni) oraz u osób z prawidłowym obrazem dna oka

WZROKOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ PRZEWLEKŁĄ CHOROBAJĄ NEREK

Ze wszystkich badań odzwierciedlających integralność układu nerwowego (EEG, VEP, somatosensory EP, long latency-even related potentials), PVEP najczęściej i najwcześniej zmieniają się w przebiegu mocznicy [18,24,77]. U chorych z niewydolnością nerek należy się spodziewać istotnego, najczęściej trwałego wydłużenia latencji fali VEP w porównaniu z dobraną pod względem płci i wieku grupą kontrolną. W 1976 r. Hamel i wsp. [38] odkryli, że u osób z PChN latencja wydłuża się wraz z narastającą azotemią i skraca jednocześnie z poprawą stanu klinicznego. Od lat 70 ub.w. po współczesność wielu autorów analizowało wpływ dializoterapii na morfologię krzywej VEP. Ejma i wsp. [26] opisali u 46% dializowanych pacjentów nieprawidłowe (nawet do 130 ms) wydłużenie latencji P100, najczęściej obuoczne. Co ważne, międzyoczne różnice latencji wystąpiły u 5 z 22 badanych i osiągnęły wartości rzędu 10-32 ms. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach amplitud między grupą chorych z PChN a grupą kontrolną. Yu i wsp. [101] zbadali 36 chorych z terminalną niewydolnością nerek, wykazując obniżenie amplitudy aż o 35,7 % w porównaniu z grupą kontrolną i wydłużenie latencji o 4,8%. Rizzo i wsp. [75] zauważyli, że u połowy chorych z moczną chorobą PVEP ujawniło wydłużone latencje, mimo braku odchyień w badaniu neurologicznym. Talebi i wsp. [82] zaobserwowali nieprawidłowości PVEP u 40%, natomiast Mutlu i wsp [64] u 23,5% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Rossini i wsp. [77] zbadali wzrokowe potencjały wywołane u 43 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, z których 11 było dializowanych. W badaniu FVEP opóźnienie latencji wystąpiło u 53,6% chorych, natomiast w PVEP typu *steady-state* – u 58%. Nie we wszystkich pracach podawany odsetek nieprawidłowych zapisów jest tak wysoki. Lee i wsp. [57] wykryli je np. tylko u 5% chorych oczekujących na przeszczepienie nerki. Pagani i wsp. [67] wykonali PVEP u 86 pacjentów, podzielonych na trzy grupy na podstawie czasu trwania dializoterapii (poniżej 5 lat, 5-10 lat i ponad 10 lat). U 41,7% chorych wynik był nieprawidłowy, jednak nie uwidoczniono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Wyniki te są sprzeczne z powszechnym przekonaniem (przytaczanym we wstępie), że im dłuższy czas dializoterapii, tym częstsze powikłania ze strony układu nerwowego.

Derici i wsp. [23] opisali grupę 24 dializowanych pacjentów, którym wykonywano PVEP tuż przed hemodializą (HD) oraz 24 h po niej. U ośmiu pacjentów, niezgłaszających dotychczas pogorszenia widzenia, zaobserwowano

wydłużone latencje P100 w badaniu poprzedzającym HD. Po przeprowadzeniu dializy latencje wróciły do normy u 75%. Podobne badania w grupie 20 dializowanych dzieci przeprowadzili Ducati i wsp. [24]. Tuż przed hemodializą latencje PVEP były wydłużone u 66% dzieci, a po 3 h od zakończenia hemodializy nieprawidłowe zapisy stanowiły już tylko 22%. Lewis i wsp. [58] również zauważyli, że latencje tuż przed dializą były znacząco dłuższe niż te zarejestrowane godzinę po niej. Niestety poprawa była czasowa – w ciągu pierwszej doby latencje systematycznie się wydłużały. Co ciekawe, w badaniu Lewisa amplitudy VEP były znacznie wyższe u osób dializowanych niż u zdrowych z grupy kontrolnej. Również Hyman i Kooi [43] oraz Ejma i wsp. [26] zauważyli, że wydłużonym latencjom VEP towarzyszyły podwyższone amplitudy, choć różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej. Niektórzy tłumaczą to zjawisko zablokowaniem podkorowych ośrodków hamujących oraz redukcją tłumienia drogi aferentnej, co prawidłowo odbywa się za pośrednictwem wzgórzowego układu siatkowego i jąder podstawnych [11,17,80]. Powyższe zjawiska mają złożony mechanizm i są prawdopodobnie rezultatem uszkodzenia tych struktur w przebiegu mocznicy, spadku przepływu krwi w mózgu podczas zabiegu hemodializy lub częstych zmian stężenia toksyn mocznicowych we krwi [58]. Inni autorzy, m.in. Yu, Kuba, Walser lub Rossini [52,77,94,101] wskazują na obniżenie amplitudy VEP u chorych z niewydolnością nerek. Tłumaczy się to uszkodzeniem drogi wzrokowej na różnych jej poziomach [20,35,48]. Do takich uszkodzeń dochodzi w przebiegu niedotlenienia (na tle miażdżycy oraz niedokrwistości) lub encefalopatii związanej z akumulacją neurotoksyn czy naczyniopochodnym obrzękiem mózgu [1,46,70].

Na podstawie cytowanych wyżej doniesień można wnioskować, że zapis VEP w przebiegu mocznicy zawsze cechuje się wydłużeniem latencji, a przeprowadzenie dializy jedynie czasowo zmniejsza to zjawisko. Co zastanawiające, w części dotychczas opublikowanych prac przedstawiono inne wyniki. Lowitzsch [59] wykonał PVEP u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek. Badania trzykrotnie powtarzano w odstępie tygodnia. W trakcie każdej próby latencje, amplitudy i kształt krzywej pozostały prawidłowe u dwóch pacjentów, zarówno godzinę przed, jak 2 h po dializie. Podobne spostrzeżenia potwierdził Brown [14], podkreślając brak różnic w latencjach u pacjentów przed i po hemodializie. Uzyskany wynik tłumaczył wykonaniem PVEP po zbyt długim czasie (>24 h) od zakończenia dializy. Natomiast Demirbilek [22] zbadał 19 zdrowych neurologicznie dzieci, poddawanych dializie otrzewnowej lub hemodializie. Latencje i amplitudy P100 u dializowanych dzieci nie wykazywały istotnych odchyżeń od normy w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Rozeman [78] przeprowadził badanie, dzieląc 121 badanych na trzy grupy: chorych będących w okresie przeddializacyjnym, chorych hemodializowanych i tych poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dia-

lizie otrzewnowej (CADO). Analiza PVEP wykazała, że we wszystkich trzech grupach latencje były znacząco wydłużone w porównaniu z grupą kontrolną, ale między grupami nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w długości latencji. Analogiczne spostrzeżenia zaprezentował Seymen i wsp. [79], badając 59 chorych podzielonych według podobnych kryteriów. Wydłużone latencje P2 i N2 w stosunku do grupy kontrolnej zestawił z brakiem różnic parametrów FVEP między grupami CADO i HD. Należy tutaj podkreślić, że doniesienia kilku autorów mówią o przewodze CADO nad HD – pacjenci poddawani dializie otrzewnowej rzadziej cierpią na neuropatie, mają mniej zaburzeń poznawczych, a ich wyniki potencjałów wywołanych (VEP, ale też ERP-P300, event-related potential; ABR, auditory brainstem response) są bliższe normie, niż u pacjentów hemodializowanych [15,87]. Jeszcze inni badacze, również opierając się na badaniach elektrofizjologicznych, nie wykryli różnic między tymi rodzajami leczenia nerkozastępczego [21,42].

Ważnym zagadnieniem klinicznym jest poszukiwanie wiarygodnych czynników prognostycznych, pozwalających szybko i rzetelnie ocenić skuteczność leczenia nerkozastępczego. Zainteresowania klinicystów skupiły się na markerach wydolności nerek, takich jak eGFR, mikroalbuminuria, stężenie kreatyniny, azotu mocznika i fosforanów w surowicy krwi. Okazało się, że ich monitorowanie nie wystarczy do wychycenia wszystkich powikłań metabolicznych, np. bezobjawowej neuropatii. Dalszą konsekwencją dociekań było sprawdzenie, czy wyniki oznaczeń markerów biochemicznych korelują z wynikami badań o wysokiej czułości, m.in. VEP. Wysłunęto hipotezę, iż parametry VEP będą tym bardziej oddalone od normy, im większy będzie stopień zaburzeń biochemicznych wtórnych do zaawansowanej mocznicy. W literaturze poświęconej temu zagadnieniu nie udowodniono jednoznacznie powyższej tezy. Liczni autorzy [18,20,23,24,52,58,101] nie potwierdzili istnienia korelacji między wydłużeniem latencji P100, a stężeniem azotu mocznika, PTH (parathormonu) lub kreatyniny w surowicy. Kilku badaczy [39,77,85] dowodziło istnienia związku między odchyleniami w badaniu VEP a podwyższonym stężeniem wybranych markerów biochemicznych. Jeszcze inni autorzy otrzymali niejednoznaczne wyniki. I tak, Demirbilek i wsp. [22] zauważyli, że amplituda fali P100 była wyższa u pacjentów z niższym poziomem kreatyniny, w porównaniu z grupą kontrolną i grupą z wysokim stężeniem kreatyniny. Nie odnotowali natomiast żadnych korelacji między PVEP a poziomem PTH w surowicy. Inne parametry, m.in. stężenie glukozy we krwi, również istotnie modyfikowały parametry VEP. Talebi i wsp. [82] odnotowali, że amplituda wzrasta, a latencja wydłuża się wraz ze wzrostem glikemii. Brown i wsp. [14] również zaobserwowali większą amplitudę VEP u chorych z mocznicą na tle cukrzycy w porównaniu do chorych bez cukrzycy. Przed przeszczepieniem nerki amplitudy P100 były u cukrzyków niższe, a po przeszczepieniu wyższe – odwrotnie niż u chorych bez cukrzycy.

WZROKOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI

Przeszczepienie nerki jest uważane za optymalną metodę leczenia schyłkowej niewydolności nerek. W tej sytuacji należałoby oczekiwać, że przy efektywnym usuwaniu toksyn mocznicowych powikłania metaboliczne wycofają się, a parametry VEP ulegną normalizacji. Brown i wsp. [14] zbadali wzrokowe potencjały wywołane z użyciem wysokich, średnich i niskich częstotliwości przestrzennych bezpośrednio przed zabiegiem oraz po przeszczepieniu nerki. Na 24-48 h przed transplantacją średnia latencja fali P100 wynosiła 107 ms. Dziesięć tygodni po zabiegu latencja P100 skróciła się znacznie u pacjentów bez cukrzycy, podczas gdy latencja składowej N75 nie uległa zmianie. U pacjentów z cukrzycą powtarzalność morfologii załamka P100 poprawiła się z 62% wszystkich VEP wykonanych przed przeszczepieniem, do 85% po zabiegu. Obserwacje Browna i wsp. dotyczące skrócenia latencji po przeszczepieniu nerki zostały potwierdzone przez innych autorów [38,58,85]. Teschan i wsp. [85] zauważyli, że po obniżeniu stężenia kreatyniny poniżej wartości 2 mg/dl, latencja głównego negatywnego załamka VEP poprawiła się, a jego morfologia stała się bardziej czytelna. Zespół ze Szpitala Uniwersyteckiego w Montrealu [30] przedstawił opis przypadku dwójki dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, u których wykonano PVEP w trakcie dializoterapii oraz po przeszczepieniu nerki. U pacjentów oczekujących na przeszczepienie latencja P100 była opóźniona w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast wartość amplitudy – obniżona. Po przeszczepieniu wartości obu parametrów powróciły do normy, mimo wieloletniego wpływu gromadzących się toksyn mocznicowych na struktury mózgowia. Wartości amplitud u pacjentów przed zabiegiem wynosiły średnio 2,7 mV i 5,9 mV, natomiast po przeszczepieniu nastąpiło istotne zwiększenie ich wartości, odpowiednio do 14,4 oraz 11,5 mV. Również Lewis, Kuba i Seymen [52,58,79] opisywali normalizację wartości amplitud po transplantacji nerki. Cytowane badania dowodzą, że dysfunkcja drogi wzrokowej jest odwracalna i ustępuje po podjęciu przez przeszczepioną nerkę prawidłowej czynności wydalniczej. Jednak nie wszyscy autorzy potwierdzili te optymistyczne obserwacje. Talebi i wsp. [82] porównali parametry PVEP u 40 pacjentów przed i trzy miesiące po przeszczepieniu nerki. Odnotowali niewielką poprawę parametrów VEP po zabiegu, ale nie była istotna statystycznie. Przypuszczalnie było to spowodowane nieodwracalnym uszkodzeniem OUN wskutek długotrwałej mocznicy u większości biorców. Autorzy zbadali również związek między parametrami VEP a hiperglikemią i zwrócili uwagę, że uszkodzenia nerwu wzrokowego wywołane cukrzycą i PNN sumują się.

NEUROTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Mimo dobrze funkcjonującego przeszczepu, wielu biorców nerki nadal cierpi z powodu powikłań neurologicznych. Do najczęstszych komplikacji zalicza się: udar

mózgu, infekcje oportunistyczne OUN, polineuropatie i nowotwory [72]. Niektóre z nich mogą się ujawnić lub zaostrzyć pod wpływem niezbędnego po zabiegu leczenia immunosupresyjnego. Istotnym działaniem niepożądanym leków immunosupresyjnych jest ich neurotoksyczność [93,97]. Wśród leków stosowanych po przeszczepieniu nerki, inhibitory kalcyneuryny (calcineurin inhibitors, CNI) są szczególnie związane z polekowym uszkodzeniem układu nerwowego [5,83,97]. CNI i ich metabolity są lipofilnymi związkami, przenikającymi barierę krew-mózg poprzez uszkodzone kapilary i kumulującymi się w tkance mózgowej oraz płynie mózgowo-rdzeniowym [12,55]. Mechanizm neurotoksyczności nie jest jeszcze wyjaśniony – prawdopodobnie dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów, gleju i śródbłonna naczyń [9,62,83]. Wiele czynników, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hipomagnezemia, wzrost stężenia CNI we krwi, stosowanie dużych dawek metyloprednizolonu i długotrwałe leczenie preparatami zawierającymi aluminium może zainicjować wystąpienie neurotoksyczności [5,36]. 10-28% pacjentów zażywających cyklosporynę (CsA) lub takrolimus (FK-506) doświadcza powikłań ze strony układu nerwowego [8,29]. Ich zakres jest zróżnicowany, od subtelnych drżeń (najczęstszy skutek stosowania CNI) do ciężkiej postaci encefalopatii [37,83,93]. Uszkodzenie drogi wzrokowej podczas stosowania CNI może wystąpić na wszystkich jej poziomach: od retinopatii niedokrwiennej [66], przez obrzęk tarczy [7] i neuropatię nerwu wzrokowego [10,95], aż do ślepoty korowej włącznie. Ostatnie schorzenie, choć niezwykle rzadkie, zostało dobrze opisane w literaturze [29,31,33,89]. Ślepota korowa jest nagłą, bezbolesną utratą widzenia, która wiąże się z uszkodzeniem istoty białej w tylnej części płatów potylicznych [19,31]. Diagnozę stawia się przez wykluczenie innych przyczyn nagłego zaniewidzenia i potwierdzenie tylnej leukoencefalopatii w badaniach obrazowych (T2-MRI). U ponad połowy chorych stwierdza się współistnienie nadciśnienia, hipomagnezemu, hipocholesterolemii i przekroczenie terapeutycznego stężenia CNI we krwi [36]. Stan niektórych pacjentów jest ciężki, często występują drgawki, obrzęk mózgu i śpiączka [28,62,81]. Po obniżeniu stężenia CNI we krwi u większości pacjentów dochodzi do wycofania uszkodzeń i poprawy ostrości wzroku, stąd nazwa schorzenia: odwracalna tylna leukoencefalopatia (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) [88,100]. Nasilenie objawów PRES wydaje się korelować ze stężeniem CNI we krwi, choć neurotoksyczność ujawnia się również u chorych zażywających niewielkie dawki tych leków, a nawet po jednorazowym ich podaniu. Esterl i wsp. [29] opisali pacjenta po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki, u którego rozwinęła się nagła, nieodwracalna ślepota w 36 h po dożylnym podaniu CsA. Donoszono także o innych przypadkach trwałej utraty widzenia, mimo normalizacji ciśnienia tętniczego i stężenia CNI w osoczu [62,91]. Warto nadmienić, że do nieodwracalnej ślepoty u pacjentów po transplantacji nerki może dochodzić również z powodu innego mechanizmu (zamknięcie głównych naczyń siatkówki, AION – anterior ischemic optic neuropathy, wtórna jaskra), przy prawidłowym stężeniu CNI we krwi

[44,45,91]. U osób przyjmujących leki immunosupresyjne udokumentowano ponadto liczne przypadki zamazanego widzenia, ubytków w polu widzenia, zaburzenia ruchomości gałek ocznych oraz halucynacji wzrokowych [3,28,90].

Podsumowując, VEP wydają się wartościowym narzędziem do wykrywania i monitorowania zaburzeń drogi wzrokowej u pacjentów poddawanych immunosupresji i dializoterapii. Niestety, klinicyści rzadko wykorzystują badania elektrofizjologiczne w tym celu. W światowej literaturze brak publikacji porównujących neurotoksyczność różnych schematów immunosupresji z użyciem VEP. Wzrokowe potencjały wywołane powinny zna-

leżć miejsce w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów przed i po przeszczepieniu nerki. Badanie jest obiektywne, powtarzalne i precyzyjne. Nie stanowi obciążenia dla badanego i może być wielokrotnie powtarzane, nawet u dzieci i niemowląt. VEP znajduje zastosowanie w wykrywaniu zarówno ostrej, jak i przewlekłej dysfunkcji drogi wzrokowej – z powodzeniem uzupełniając inne badania, takie jak rezonans magnetyczny lub perymetrię. Nierzadko rozstrzyga o rozpoznaniu neuropatii, mimo iż chory nie odczuwa pogorszenia widzenia, a wyniki badań laboratoryjnych i oftalmoskopowych są prawidłowe.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abramson J.L., Jurkowitz C.T., Vaccarino V., Weintraub W.S., McClellan W.: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.*, 2003; 64: 610-615
- [2] Aminoff M.J.: *Neurology and general medicine*. W: Raskin N.H. (red.), Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995, 303-319
- [3] Apsner R., Schulenburg A., Steinhoff N., Keil F., Janata K., Kalhs P., Greinix H.: Cyclosporin A-induced ocular flutter after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1997; 20: 255-256
- [4] Arieff A.I.: *Neurological complications of uremia*. Philadelphia, W.B. Saunders, 2nd ed., Kidney, 1981; 2306-2343
- [5] Arnold R., Pussell B.A., Pianta T.J., Lin C.S., Kiernan M.C., Krishnan A.V.: Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2013; 13: 2426-2432
- [6] Asbury A.K.: *Uremic neuropathy. Peripheral neuropathy*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1975; 1: 982-992
- [7] Avery R., Jabs D.A., Wingard J.R., Vogelsang G., Saral R., Santos G.: Optic disc edema after bone marrow transplantation. Possible role of cyclosporine toxicity. *Ophthalmology*, 1991; 98: 1294-1301
- [8] Bechstein W.O.: Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl. Int.*, 2000; 13: 313-326
- [9] Bloom I.T., Bentley F.R., Garrison R.N.: Acute cyclosporine-induced renal vasoconstriction is mediated by endothelin-1. *Surgery*, 1993; 114: 480-487
- [10] Brazis P.W., Spivey J.R., Bolling J.P., Steers J.L.: A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK506) therapy after liver transplantation. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000; 129: 536-538
- [11] Brezny I., Gaziova M.: Late high voltage EEG responses to slowly repeated flashes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1964; 16: 383-387
- [12] Bronster D.J., Emre S., Mor E., Sheiner P., Miller C.M., Schwartz M.E.: Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mt. Sinai J. Med.*, 1994; 61: 63-69
- [13] Brouns R., De Deyn P.P.: Neurological complications in renal failure: a review. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2004; 107: 1-16
- [14] Brown J.J., Sufit R.L., Sollinger H.W.: Visual evoked potential changes following renal transplantation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1987; 66: 101-107
- [15] Buonocristiani U., Alberti A., Gubbiotti G., Mazzotta G., Gallai V., Quintaliani G., Gaburri M.: Better preservation of cognitive faculty in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.*, 1993; 13 (Suppl. 2): S202-S205
- [16] Burn D.J., Bates D.: Neurology and the kidney. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998; 65: 810-821
- [17] Cantor F.K., Ilbag F.: Facilitation of photic response by focal lesions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1973; 34: 77-79
- [18] Cohen S.N., Syndulko K., Rever B., Kraut J., Coburn J., Tourtelotte W.W.: Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology*, 1983; 33: 1219-1222
- [19] Coley S.C., Porter D.A., Calamante F., Chong W.K., Connelly A.: Quantitative MR diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1999; 20: 1507-1510
- [20] Crighel E., Botez M.I.: Photic evoked potentials in man in lesions of the occipital lobes. Comments on some electrographic phenomena pointing to the existence of a vicarious function. *Brain*, 1966; 89: 311-316
- [21] Cueoglu S., Osma U., Alkaya Z., Sari Y., Meric F., Topcu I., Yilmaz M.E.: The comparison of dialysis types' effects on hearing acuity and baer findings in patients with chronic renal failure. *Nagoya Med. J.*, 1999, 43: 27-33
- [22] Demirbilek V., Calişkan S., Cokar O., Angay A., Sever L., Dervent A.: A study on visual evoked responses in children with chronic renal failure. *Neurophysiol. Clin.*, 2005; 35: 135-141
- [23] Deric U., Nazliel B., Ircek C., Sindel S., Arinsoy T., Bali M.: Effect of haemodialysis on visual-evoked potential parameters. *Nephrology*, 2003; 8: 11-15
- [24] Ducati A., Cattarelli D., Cenzato M., Landi A., Edefonti A., Capitanio L., Pavani M., Villani R.: Changes in visual evoked potentials in children on chronic dialysis treatment. *Childs Nerv. Syst.*, 1985; 1: 282-287
- [25] Dumitru D., Amato A.A., Zwartz M.J.: *Nerve conduction studies. Electrodiagnostic*. Med. Philadelphia: Hanley & Belfus. 2002; 159-223
- [26] Ejma M., Szymańska G., Podemski R., Klinger M., Piechocki D., Weyde W.: Analysis of bioelectrical cerebral function based on visual and brain stem auditory evoked potentials in patients with chronic renal failure. *Med. Sci. Monit.*, 1999; 5: MT318-MT323
- [27] el Aklouk I., Basić Kes V., Basić-Jukić N., Brunetta B., Kes P.: Uremic polyneuropathy. *Acta Med. Croatica*, 2004; 58: 59-61
- [28] Erer B., Polchi P., Lucarelli G., Angelucci E., Baronciani D., Galimberti M., Giardini C., Gaziev D., Maiello A.: CsA-associated neurotoxicity and ineffective prophylaxis with clonazepam in patients

- transplanted for thalassemia major: analysis of risk factors. *Bone Marrow Transplant.*, 1996; 18: 157-162
- [29] Esterl R.M. Jr., Gupta N., Garvin P.J.: Permanent blindness after cyclosporine neurotoxicity in a kidney-pancreas transplant recipient. *Clin. Neuropharmacol.*, 1996; 19: 259-266
- [30] Ethier A.A., Lippé S., Mérouani A., Lassonde M., Saint-Amour D.: Reversible visual evoked potential abnormalities in uremic children. *Pediatr. Neurol.*, 2012; 46: 390-392
- [31] Fiorani L., Bandini G., D'Alessandro R., Rosti G.: Cyclosporin A neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1994; 14: 175-176
- [32] Galassi G., Ferrari S., Cobelli M., Rizzuto N.: Neuromuscular complications of kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13 (Suppl. 7): 41-47
- [33] Ghalie R., Fitzsimmons W.E., Bennett D., Kaizer H.: Cortical blindness: a rare complication of cyclosporine therapy. *Bone Marrow Transplant.*, 1990; 6: 147-149
- [34] Giannotta S.L., Delaney-Harder J.: Neurologic complications of renal failure, dialysis, and renal transplantation. W: Wilson S.E. (red.), *Vascular access surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979: 321-335
- [35] Giblin D.R.: Somatosensory evoked potentials in healthy subjects and in patients with lesions of the nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1964; 112: 93-142
- [36] Gijtenbeek J.M., van den Bent M.J., Vecht C.J.: Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J. Neurol.*, 1999; 246: 339-346
- [37] Gopal A.K., Thorning D.R., Back A.L.: Fatal outcome due to cyclosporine neurotoxicity with associated pathological findings. *Bone Marrow Transplant.*, 1999; 23: 191-193
- [38] Hamel B., Bourne J.R., Ward J.W., Teschan P.E.: Transient and steady-state visually evoked cortical potentials in renal disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1976; 40
- [39] Hamel B., Bourne J.R., Ward J.W., Teschan P.E.: Visually evoked cortical potentials in renal failure: transient potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1978; 44: 606-616
- [40] Ho D.T., Rodig N.M., Kim H.B., Lidov H.G., Shapiro F.D., Raju G.P., Kang P.B.: Rapid reversal of uremic neuropathy following renal transplantation in an adolescent. *Pediatr. Transplant.*, 2012; 16: E296-E300
- [41] Hosoya K., Tachikawa M.: Roles of organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2011; 15: 478-485
- [42] Hurkx W., Hulstijn-Dirkmaat I., Pasman J., Rotteveel J., Visco Y., Schröder C.: Evoked potentials in children with chronic renal failure, treated conservatively or by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.*, 1995; 9: 325-328
- [43] Hyman P.R., Kooi K.A.: Visually evoked cortical responses in renal insufficiency. *Univ. Mich. Med. Cent. J.*, 1969; 35: 177-179
- [44] Jahadi-Hosseini H.R., Rahmani B., Karbassi A., Mehrian M., Medghalchi A.R.: Ocular complications in renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, 2003; 35: 309-310
- [45] Jayamanne D.G., Porter R.: Ocular morbidity following renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 2070-2073
- [46] Jungers P., Chauveau P., Bandin O., Chadefaux B., Aupetit J., Labrunie M., Descamps-Latscha B., Kamoun P.: Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1997; 23: 170-173
- [47] Kiernan M.C., Bostock H.: Effects of membrane polarization and ischaemia on the excitability properties of human motor axons. *Brain*, 2000; 123: 2542-2551
- [48] Kooi K.A., Guevener A.M., Bagchi B.K.: Visual evoked responses in lesions of the higher optic pathways. *Neurology*, 1965; 15: 841-854
- [49] Krishnan A.V., Kiernan M.C.: Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*, 2007; 35: 273-290
- [50] Krishnan A.V., Lin C.S., Park S.B., Kiernan M.C.: Assessment of nerve excitability in toxic and metabolic neuropathies. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2008; 13: 7-26
- [51] Król E., Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrol.*, 2008; 1: 1-6
- [52] Kuba M., Peregrin J., Vít F., Hanusová I., Erben J.: Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with chronic renal insufficiency. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1983; 56: 438-442
- [53] Laaksonen S., Voipio-Pulkki L., Erkinjuntti M., Asola M., Falck B.: Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J. Intern. Med.*, 2000; 248: 21-26
- [54] Lacerda G., Krummel T., Hirsch E.: Neurologic presentations of renal diseases. *Neurol. Clin.*, 2010; 28: 45-59
- [55] Lane R.J., Roche S.W., Leung A.A., Greco A., Lange L.S.: Cyclosporin neurotoxicity in cardiac transplant recipients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988; 51: 1434-1437
- [56] Lea J.P., Sands J.M., McMahon S.J., Tumlin J.A.: Evidence that the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. *Kidney Int.*, 1994; 46: 647-652
- [57] Lee D.K., Park Y.C.: Alteration of multimodal evoked potentials before and after renal transplantation in chronic renal failure. *J. Korean Neurol. Ass.*, 1992; 10: 465-479
- [58] Lewis E.G., Dustman R.E., Beck E.C.: Visual and somatosensory evoked potentials characteristics of patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1978; 44: 223-231
- [59] Lowitzsch K., Göhring U., Hecking E., Köhler H.: Refractory period, sensory conduction velocity and visual evoked potentials before and after haemodialysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1981; 44: 121-128
- [60] Mahoney C.A., Arief A.I.: Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am. J. Kidney Dis.*, 1982; 2: 324-336
- [61] McDiarmid S.V., Busuttill R.W., Ascher N.L., Burdick J., D'Alessandro A.M., Esquivel C., Kalayoglu M., Klein A.S., Marsh J.W., Miller C.M., Schwartz M.E., Shaw B.W., So S. K.: FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation*, 1995; 59: 530-536
- [62] McDonald J.W., Goldberg M.P., Gwag B.J., Chi S.I., Choi D.W.: Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann. Neurol.*, 1996; 40: 750-758
- [63] Mitz M., Prakash A.S., Melvin J., Piering W.: Motor nerve conduction indicators in uremic neuropathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1980; 61: 45-48
- [64] Mutlu A., Çelik M., Karakullukçu F., Forta H.: Visual evoked potentials in hemodialysis patients. *Marmara Med. J.*, 1999; 12: 122-125
- [65] Ogura T., Makinodan A., Kubo T., Hayashida T., Hirasawa Y.: Electrophysiological course of uraemic neuropathy in haemodialysis patients. *Postgrad. Med. J.*, 2001; 77: 451-454
- [66] O'Riordan J.M., FitzSimon S., O'Connor M., McCann S.R.: Retinal microvascular changes following bone marrow transplantation: the role of cyclosporine. *Bone Marrow Transplant.*, 1994; 13: 101-104
- [67] Pagani C., Bazzi C., Arrigo G., Venturini C.T., D'Amico G.: Evoked potentials (VEPs and BAEPs) in a large cohort of short- and long-term haemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; 8: 1124-1128
- [68] Palacz O., Lubiński W., Penkala K.: *Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego*. Ofal Warszawa 2003, wyd.1, ISBN: 83-912787-5-1

- [69] Palmer B.F., Toto R.D.: Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1991; 18: 116-121
- [70] Peppia M., Uribarri J., Cai W., Lu M., Vlassara H.: Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 690-695
- [71] Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H., Vincenti F., Filo R.S.: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 1997; 63: 977-983
- [72] Ponticelli C., Campise M.R.: Neurological complications in kidney transplant recipients. *J Nephrol.*, 2005; 18: 521-528
- [73] Raskin N.H., Fishman R.A.: Neurologic disorders in renal failure (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1976; 294: 143-148
- [74] Reece D.E., Frei-Lahr D.A., Shepherd J.D., Dorovini-Zis K., Gascoyne R.D., Graeb D.A., Spinelli J.J., Barnett M.J., Klingemann H.G., Herzig G.P. i wsp.: Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant.*, 1991; 8: 393-401
- [75] Rizzo P.A., Pierelli F., Pozzessere G., Verardi S., Casciani C.U., Morocutti C.: Pattern visual evoked potentials and brainstem auditory evoked responses in uremic patients. *Acta Neurol. Belg.*, 1982; 82: 72-79
- [76] Romano J., Engel G.L.: Delirium: I. Electroencephalographic data. *Arch. Neur. Psych.*, 1944; 51: 356-377
- [77] Rossini P.M., Pirchio M., Treviso M., Gambi D., Di Paolo B., Albertazzi A.: Checkerboard reversal pattern and flash VEPs in dialysed and non-dialysed subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1981; 52: 435-444
- [78] Rozeman C.A., Jonkman E.J., Poortvliet D.C., Emmen H.H., de Weerd A.W., van der Maas A.P., Tjandra Y.I., Beermann E.M.: Encephalopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and patients on chronic haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1992; 7: 1213-1218
- [79] Seymen P., Selamet U., Aytac E., Trabulus S., Seymen H.O.: Evaluation of visual evoked potentials in chronic renal failure patients with different treatment modalities. *J. Nephrol.*, 2010; 23: 705-710
- [80] Skinner J.E., Lindsley D.B.: Enhancement of visual and auditory evoked potentials during blockade of the non-specific thalamo-cortical system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1971; 31: 1-6
- [81] Sloane J.P., Lwin K.Y., Gore M.E., Powles R.L., Smith J.F.: Disturbance of blood-brain barrier after bone-marrow transplantation. *Lancet*, 1985; 2: 280-281
- [82] Talebi M., Sayadnasiri M., Azar S.A.: Effect of renal transplantation on visual evoked potential abnormalities of chronic renal failure. *Transplant. Proc.*, 2010; 42: 3994-3997
- [83] Tan T.C., Robinson P.J.: Mechanisms of calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *Transplantation Rev.*, 2006; 20: 49-60
- [84] Teschan P.E.: Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney Int. Suppl.*, 1975; 2: 210-216
- [85] Teschan P.E., Ginn H.E., Bourne J.R., Ward J.W., Hamel B., Nunnally J.C., Musso M., Vaughn W.K.: Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney Int.*, 1979; 15: 676-697
- [86] Textor S.C., Taler S.J., Canzanello V.J., Schwartz L., Augustine J.E.: Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.*, 2000; 6: 521-530
- [87] Tilki H.E., Akpolat T., Tunali G., Kara A., Onar M.K.: Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. *Ups. J. Med. Sci.*, 2004; 109: 43-48
- [88] Truwit C.L., Denaro C.P., Lake J.R., DeMarco T.: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am. J. Neuro-radiol.*, 1991; 12: 651-659
- [89] Van Leeuwen M.L., Van Gelder T., Van Gemert H.M., Weimar W.: Cortical blindness due to cyclosporin. *Neth. J. Med.*, 1993; 43: 69-70
- [90] Vázquez de Prada J.A., Martín-Duran R., García-Monco C., Calvo J.R., Olalla J.J., González-Vilchez F., Gutierrez J.A.: Cyclosporine neurotoxicity in heart transplantation. *J. Heart Transplant.*, 1990; 9: 581-583
- [91] Venneti S., Moss H.E., Levin M.H., Vagefi M.R., Brozena S.C., Pruitt A.A., Mourelatos Z., Trojanowski J.Q., Galetta S.L., Balcer L.J.: Asymmetric bilateral demyelinating optic neuropathy from tacrolimus toxicity. *J. Neurol. Sci.*, 2011; 301: 112-115
- [92] Victor M., Ropper A.: The acquired metabolic disorders of the nervous system. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, New York: McGraw-Hill, 2001; 7: 1184-1190
- [93] Walker R.W., Brochstein J.A.: Neurologic complications of immunosuppressive agents. *Neurol. Clin.*, 1988; 6: 261-278
- [94] Walser H., Kriss A., Cunningham K., Halliday A.M., Jones S.J., Taube D.: A multimodal evoked potential assesment of uraemia. W: Nodar Barber (red.), *Evoked Potentials II*. Boston. 1984: 643-649
- [95] Walter S.H., Bertz H., Gerling J.: Bilateral optic neuropathy after bone marrow transplantation and cyclosporin A therapy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2000; 238: 472-476
- [96] Weerdt de A., Claeys K.G., De Jonghe P., Ysebaert D., Chapelle T., Roeyen G., Jorens P.G.: Tacrolimus-related polyneuropathy: case report and review of the literature. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2008; 110: 291-294
- [97] Wijdicks E.F.: Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl.*, 2001; 7: 937-942
- [98] Wilson J.R., Conwit R.A., Eidelman B.H., Starzl T., Abu-Elmagd K.: Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve*, 1994; 17: 528-532
- [99] Winkelmayer W.C., Eigner M., Berger O., Grisold W., Leithner C.: Optic neuropathy in uremia: an interdisciplinary emergency. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37: E23
- [100] Yilmaz S., Gokben S., Arikan C., Calli C., Serdaroglu G.: Reversibility of cytotoxic edema in tacrolimus leukoencephalopathy. *Pediatr. Neurol.*, 2010; 43: 359-362
- [101] Yu Y.L., Cheng I.K., Chang C.M., Bruce I.C., Mok K.Y., Zhong W.Y., Chan Y.W.: A multimodal neurophysiological assessment in terminal renal failure. *Acta Neurol. Scand.*, 1991; 83: 89-95

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.