

Kognityvinis klausos sukeltas potencialas P300 ir jo panaudojimas psichiatrinėje praktikoje

Cognitive Auditory Evoked Potential (P300) and its Application in Psychiatric Practice

Milena KOROSTENSKAJA, Kastytis DAPŠYS, Valentinas MAČIULIS
Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė
Vilnius' Mental Hospital

SANTRAUKA

Kognityviniai sukeltieji potencialai (SP) yra funkcinis galvos smegenų tyrimo metodas. Viena iš SP klasifikacijos rūšių gali būti skirstymas į egzogeninius ir endogeninius (nuo įvykio priklausomus) potencialus. Egzogeniniai SP pirmiausia priklauso nuo fizikinių stimulų charakteristikų (pvz., garsinio signalo stiprumo) ir daugiausia naudojami įvairių nervų sistemos dalių funkciniam pažeidimams nustatyti. Endogeniniai SP daugiau priklauso nuo tiriamojo reakcijos į stimulą (dėmesio, motyvacijos, ir t.t.). Šie potencialai gali atspindėti tokius nervų sistemos procesus kaip sprendimo priėmimas, dėmesys, reikšmingos informacijos atskyrimas nuo nereikšmingos, reikšmingos informacijos įsiminimas ir išlaikymas, todėl paskutiniaisiais metais vis plačiau taikomi psichiatrinėje praktikoje. Vienas jų - tai kognityvinis, arba P300 (P3), potencialas, kuris gali atspindėti kognityvines, pažintines nervų sistemos funkcijas. P300 tyrimas gali būti naudojamas įvairiems kognityviniams sutrikimams nustatyti bei ankstyvai diagnostikai. Jis atliekamas esant tokiems sutrikimams kaip įvairių rūšių demencijos, Alzheimerio liga, schizofrenija, depresija, obsesiniai-kompulsiniai sutrikimai, epilepsija; vaikų elgesio, dėmesio sutrikimai, protinis atsilikimas ir kt. Taip pat P300 tyrimas padeda įvertinti, ar pacientui padeda vaistai, intensyvi detoksikacija ir elektros impulsų terapija. 1999 metų rugpjūčio mėnesį Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė pradėjo pirmus Lietuvoje klinikiškus P300 potencialo tyrimo darbus. Straipsnyje pateikiami ir analizuojami P300 taikymo psichiatrijoje pavyzdžiai, paremti Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės elektro-fiziologinių tyrimų ir gydymo metodų skyriuje atliktais tyrimais.

RAKTAŽODŽIAI: kognityviniai sukeltieji potencialai; P300 (P3) potencialas; endogeniniai potencialai; nuo įvykio priklausomi sukeltieji potencialai; psichiatrija.

SUMMARY

Evoked potentials (EPs) is a study of brain function. One of the EPs classifications involves their distinction into two different classes: exogenous and endogenous (event-related - ERPs) potentials. Exogenous potentials, first of all, depend on physical stimulus characteristics (e.g., the loudness of auditory stimulus) and are usually used as a means of identification of functional disability of the nervous system. In contrast, ERPs depend more on the inner subject interaction with the stimulus (his/her attention, motivation, etc.) and can reflect such processes as expectancy, attention, differentiation between meaningful and meaningless information, and remembering as well as storage of meaningful information. Therefore, ERPs can be effectively applied in psychiatric practice. One of them is cognitive evoked potential P300 (P3). It reflects cognitive brain functions of the subject. P300 can be used in such kinds of disorders as various types of dementia, Alzheimer disease, schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, psychopathy; behavioural changes; lack of attention and also epilepsy in children; in monitoring of pharmacotherapy and electroconvulsive therapy as well. In August 1999 Vilnius Republican psychiatric hospital started the first in Lithuania clinical P300 research. By use of the data and examples from the studies conducted by Republican Vilnius Psychiatric Hospital, namely by Electrophysiological Research and Treatment Methods Department, this article presents and examines the possibilities of the application of P300 technique in psychiatric practice.

KEY WORDS: cognitive evoked potentials; P300 (P3) potential, endogenous potentials, ERPs (event-related potentials); psychiatry.

IVADAS

Sukeltųjų potencialų (SP) (angl. *evoked potentials* - EP) tyrimai pasaulyje buvo pradėti 1950 metais, 20 metų po elektroencefalografijos (EEG) tyrimų pradžios. Kaip ir EEG, SP yra funkcinis galvos smegenų tyrimo metodas. Nuo 1970 metų SP jau plačiai taikomi pasaulinėje praktikoje [1, 2, 3]. Lietuvoje tokie tyrimai dar yra retenybė [4].

Jeigu elektroencefalograma yra spontaninio galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo užrašas, tai SP - kūno paviršiuje registruojamas elektrinės reakcijos pakitimas (banga), atsirandantis dėl smegenų bei nervinių pluoštų elektrinės reakcijos į dirgiklį [4]. Reakciją sukeliantys dirgikliai gali būti regos, klausos arba somatosensoriniai. Atitinkamai gaunami regos, klausos arba somatosensoriniai sukeltieji potencialai. Tai yra teigiamų ir neigiamų bangų seka per tam tikrą laiką. Bangos yra charakterizuojamos pagal formą, latenciją (laiko tarpas nuo

dirgiklio pateikimo iki bangos viršūnės) ir amplitudę [2, 5]. Ankstyvosios bangos atspindi sensorinės informacijos perdavimą nuo receptorių iki smegenų žievės. Šių bangų parametrai pakitimai gali būti kai kurių neurologinių ligų požymis (pvz., išsėtinės sklerozės). Vėlesnės bangos atspindi sudėtingesnius smegenyse vykstančius procesus.

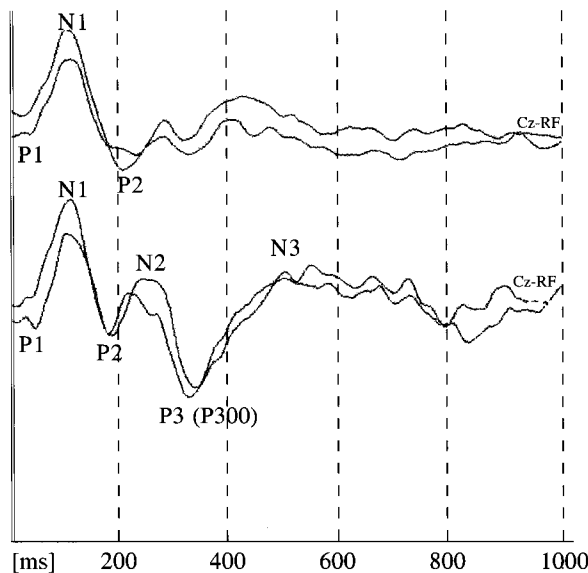
Potencialai, sukelti įvairių rūšių sensorinių išorinių dirgiklių, pirmiausia priklauso nuo fizikinių stimulų parametrai (pvz., garsinio signalo stiprumo) ir tiriamojo dėmesys jiems dažniausiai neturi įtakos [4, 6]. Tokie potencialai vadinami egzogeniniais. Jų tyrimas tapo labai populiariu įvairių centrinės nervų sistemos dalių funkcinio pažeidimų nustatymo metodu.

Praėjus apie 15 metų nuo SP registracijos pradžios išaiškėjo, kad jie gali atspindėti ir aukštesnes nervų sistemos funkcijas, todėl gali būti naudojami psichiatrinėje praktikoje [3, 7, 8]. Ši SP rūšis buvo pavadinta endogeniniais, arba "nuo įvykio

priklausomais" (angl. *event related - ERP*) potencialais [2]. Jie gali būti sukelti bet kurio modalumo stimulo ir daugiau priklauso ne nuo fizikinių stimulo charakteristikų, bet nuo tiriamojo reakcijos į stimulą (dėmesio, motyvacijos ir t.t.) [6, 9, 10]. Jie gali suteikti objektyvią informaciją apie tokius nervų sistemos procesus kaip sprendimo priėmimas, dėmesys, reikšmingos informacijos atskyrimas nuo nereikšmingos, reikšmingos informacijos įsiminimas ir išlaikymas. Yra kelios endogeninių sukeltųjų potencialų rūšys [2, 6], pvz., laukimo banga (angl. *contigent negative variation - CNV* arba *expectancy wave*) [3, 11, 12], pasiruošimo potencialas (angl. *readiness* arba *bereitschafts potential*) [13, 14], nesutapimo negatyvumas (angl. *mis-match negativity - MMN*) [10, 15, 16]. Vienas iš jų – tai potencialas, atspindintis kognityvines, arba pažintines nervų sistemos funkcijas [17]. Jis vadinamas kognityviniu arba P300 potencialu [18, 19].

P300 POTENCIALAS

Pirmi pranešimai apie P300 potencialą pasirodė 1965 m. Mokslininkai Desmedt, Sutton ir Walter pranešė apie vėlyvą pozityvią bangą, kuri atsiradavo kaip reakcija į reikšmingą, su tam tikra užduotimi susijusį stimulą [9, 20]. "P300" pavadinimas atspindi tai, kad ši registruojama endogeninė reakcija paprastai būna stipriausia po 300 ms. Jis dar vadinamas P3, nes tai yra trečias teigiamas (angl. *positive*) pikas sukulto potencialo bangų sekoje (1 pav.) [6].



1 pav. Sveiko 20 metų amžiaus tiriamojo P300 reakcija (viršuje - reakcija į nereikšmingą stimulą; apačioje - į reikšmingą): kaip tiriamojo galvos smegenų reakcija į nereikšmingą stimulą atsiranda sensorinis P1 - N1 - P2 kompleksas, vadinamoji V banga; kaip tiriamojo reakcija į reikšmingą stimulą išryškėja P300 (P3) pikas (kognityvinis N2 - P3 - N3 kompleksas); P300 piko latencija - 321 ms, amplitudė - 18, 9 μV.

Iki šiol nerasta specifinės P300 generacijos vietos. Manoma, kad yra keli šio potencialo generatoriai [9, 21]. Daugelio autorių nuomonė sutampa dėl to, kad pagrindinės struktūros, atsakingos už P300 bangos atsiradimą, yra hipokampus, kaktinė ir momeninė galvos smegenų sritys. Kai kuriuose darbuose

akcentuojama didelė pozievinių struktūrų, gumburo įtaka P300 potencialui.

Šiuo metu apie P300 yra sukaupta daug informacijos, P300 tyrimai pasaulyje yra plačiai naudojami [9, 22], tačiau Lietuvoje šis metodas iki šiol dar nebuvo taikomas. Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės Elektrofiziologinių tyrimų ir gydymo metodų (ETGM) skyriuje P300 potencialų tyrimai buvo pradėti 1999 metų rugpjūtį, įsigijus firmos "Esaote Biomedica" specializuotą sistemą "Galileo Sirius WR". Straipsnyje remsimės skyriuje gautais duomenimis.

P300 REGISTRACIJA.

P300 PARAMETRAI IR JŲ VERTINIMAS

P300 registracijos sąlygos šiuo metu yra standartizuotos ir rekomenduojamos Tarptautinės [22] ir Amerikos [23] klinikinių neurofiziologų asociacijų naudoti pasaulio laboratorijose (1 lentelė).

1 lentelė. Pagrindiniai klausos P300 potencialo registravimo parametrai, naudojami Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (P300 registracijos sąlygos buvo parenkamos pagal pasaulyje priimtus standartus. Sudarant registracijos protokolą buvo atsižvelgiama į Tarptautinės ir Amerikos klinikinių neurofiziologų asociacijų bei kitų pasaulio institucijų ir laboratorijų siūlomus standartus).

Parametrai	Įprasta registracija	"pasyvi" registracija
Analizės periodas	1000 ms	1000 ms
Reakcijų skaičius	30	15
Intervalas tarp stimulių	1500 ms	1500 ms
Stimulo rūšis	garso tonas	garso tonas
Stimulo dažnis:		
Retas (reikšmingas) stimulus	2000 Hz	1000 Hz
Dažnas (nereikšmingas) stimulus	1000 Hz	500 Hz
Stimulo pasirodymo tikimybė		
Reto (reikšmingo) stimulus	20%	10%
Dažno (nereikšmingo) stimulus	80%	90%
Reto ir dažno stimulių santykis	1:4	1:9
Stimulo intensyvumo stiprumas		
Reto (reikšmingo) stimulus	60 db abiejų stimulių atvejų	60 db
Dažno (nereikšmingo) stimulus	90 db	
Stimulo trukmė	50 ms	50 ms
Jungimas	monopolinė derivacija	
Aktyvūs elektrodai	Fz, Cz, Pz (arba 19 elektrodų atvejų topografinėi analizei)	
Įžeminimo elektrodas	Fpz	Fpz
Palyginamieji elektrodai	A1, A2	A1, A2
Artefaktų panaikinimas	>100 μv	>100 μv
Dažnių juosta	0.01-0.05Hz - 30 Hz	
Registracijos sąlygos:	Tiriamasis sėdi	
Kūno padėtis	Užmerktos*	
Akių padėtis	Tiriamasis pra-	
Pateikiama užduotis	rašomas suskai-	miai sėdi ir
	čiuoti jam pa-	klauso jam
	teikiamus re-	pateikiamus
	tus signalus	signalus

* esant padidėjusiam paciento galvos smegenų bioelektriniam alfa aktyvumui, akių galima neužmerkti

Tyrimo metu paprastai naudojamas "atsitiktinio įvykio" metodas (angl. *odd-ball paradigm*). Pacientui pateikiami dvie-

jų rūšių, skirtingo dažnio (1000 Hz ir 2000 Hz) garsiniai stimulai (tonai). Vadinamojo "dažno" stimulo pasirodymo tikimybė (80 proc.) yra didesnė negu "reto" (20 proc.). Pacientas paprašomas suskaičiuoti jam pateikiamus retus (reikšmingus) signalus, o dažnus (nereikšmingus) ignoruoti. Atskirai nustatomas reakcijų į reikšmingą ir į nereikšmingą stimulus vidurkis. Tokiu būdu gaunamos dviejų tipų kreivės: kaip reakcija į nereikšmingą stimulą išryškėja standartinis ilgo latentinio periodo klausos SP (KSP) su sensoriniu kompleksu P1-N1-P2; o į reikšmingą - bangos grupė, susidedanti iš dviejų kompleksų - sensorinio (pikai P1-N1-P2) ir kognityvinio (pikai N2-P3-N3) (1 pav.). Kartais P3 pikas gali susidėti iš kelių dalių - P3a, P3b ir lėtos bangos [9]. Pagrindiniu laikomas P3b.

Pacientams, kurie negali atlikti standartinio P300 tyrimo metu pateikiamos užduoties, siūlomos specialiai sukurtos registracijos "pasyviomis sąlygomis" metodikos [24, 25]. Ypač populiarūs paskutiniaisiais metais yra dviejų stimulų (1 lentelė) [24] ir vieno stimulo (angl. *single-stimulus paradigm*) [25] metodikos. Dviejų stimulų metodika skiriasi nuo įprastos P300 registracijos tuo, kad ją naudojant keičiamos reikšmingo ir nereikšmingo stimulų pasirodymo tikimybės, taip pat fizikinės stimulų charakteristikos (1 lentelė). Vieno stimulo metodikos reto stimulo charakteristikos nesiskiria nuo paprastai naudojamos P300 metodikos, bet jos metu dažnas stimulus nepateikiamas. Optimaliausia laikoma tokia registracija "pasyviomis sąlygomis", kurios metu gauti P300 potencialo parametrai neskirti nuo gautų įprastomis sąlygomis. Šiuo metu vieningos nuomonės dėl vieno iš šių dviejų "pasyvių sąlygų" metodų pirmenybės nėra.

Vertinant P300 tyrimo metu gautus duomenis ypač svarbūs kognityvinio komplekso komponentų parametrai (latencija bei amplitudė). Iš šių dviejų parametrų pagrindinis yra latencija, nes amplitudė gali labai kisti tiek sveikų, tiek sergančių žmonių populiacijose.

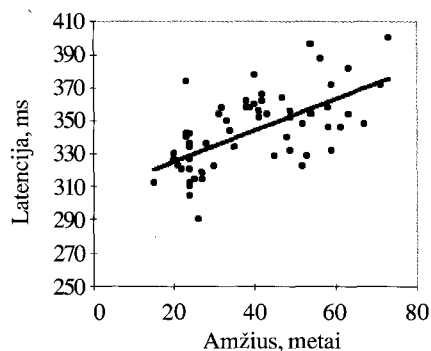
Paprastai P300 vidutinis latentinis periodas sveikųjų populiacijoje sudaro apie 312-352 ms (2 lentelė), tačiau senstant jis keičiasi [2, 9, 18, 26, 27, 28].

2 lentelė. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje ištirtos sveikų žmonių grupės (66 tiriamieji nuo 15 iki 73 metų, kuriems nėra psichikos sutrikimų, vidutinis amžius - 39,5 metų) **pagrindiniai P300 piko parametrai.**

	Vidutinė reikšmė	Minimali reikšmė	Maksimali reikšmė	Sigma
Latencija, ms	347	290	403	25
Amplitudė, μ V	14	3,38	37,7	7,5

Yra stipri teigiama koreliacija tarp žmogaus amžiaus ir P300 piko latencijos, taip pat neigiama koreliacija tarp amžiaus ir P300 piko amplitudės [29]. Yra nemažai "senėjimo" kreivės ir priklausomybės tarp amžiaus ir P300 piko latentinio periodo pavyzdžių įvairių tyrimų metu (2 pav.).

Vidutinis P300 latencijos didėjimo senstant koeficientas ("senėjimo koeficientas") paprastai būna nuo 0,9 iki 1,8 ms/per metus [2, 9]. Standartinė paklaida šiuo atveju paprastai yra gana riboto diapazono - nuo 21 iki 36 ms [2]. P300 latentinio periodo padidėjimas senstant siejamas su informacijos apdorojimo procesų sulėtėjimu, o amplitudės sumažėjimas - su neuro-



2 pav. Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje ištirtos sveikų žmonių grupės (64 tiriamieji nuo 15 iki 73 metų; psichikos sutrikimų nėra; vidutinis amžius - 38,84 metų) **P300 latentinio periodo priklausomybė nuo amžiaus - "senėjimo kreivė".**

nų resursų, dalyvaujančių nervinėje reakcijoje, sumažėjimu. Svarbu pažymėti, kad vaikų P300 latentinio periodo kitimas bręstant skiriasi nuo suaugusiųjų. Vaikų P300 piko latencija iki 16-17 metų mažėja ir tik po to pradeda didėti [2, 9]. "Senėjimo kreivės" yra sudarytos iš įvairių modalumų stimulams, pvz., regimajam [30] ir somatosensoriniam.

Atsižvelgiant į skirtingų amžiaus grupių P300 normos reikšmes, galima atskirti natūralų, būdingą normaliai senatvei kognityvinių funkcijų susilpnėjimą nuo pataloginių pakitimų. P300 tyrimas leidžia objektyviau įvertinti kognityvines funkcijas. Ypač tai yra svarbu, kai paciento neįmanoma tirti naudojant klasikinius testus (pacientas nebenori arba nesugeba atsakinėti į jam užduodamus klausimus, atlikinėti jam pateikiamų užduočių) arba esant prieštarangiems paciento kognityvinių funkcijų įvertinimo rezultatams. Didesnė negu 2 ss nukrypimai nuo P300 nustatytos parametrų normos (ss - tai reikšmių diapazonas, už kurio ribų gali patekti ne daugiau nei 5 proc. sveikų žmonių parametrų reikšmių) gali būti vertinami kaip paciento kognityvinių funkcijų patologija [22, 23].

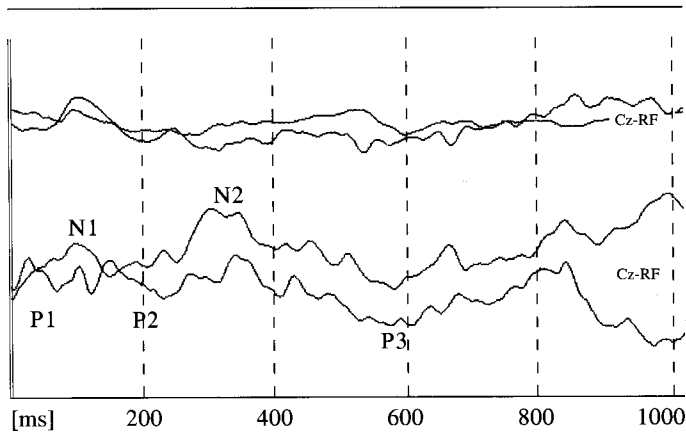
P300 PANAUDOJIMAS PSICHIATRINĖJE PRAKTIKOJE

Pirmiausia P300 tyrimas padeda nustatyti kognityvinius sutrikimus ir patvirtinti diagnozę esant įvairių tipų demencijoms [9, 23, 29, 31], pvz., organinei, kraujagyslinei ir kt. (3 pav.), Alzheimerio ligos atveju [32, 33], nes P300 potencialas gali rodyti ankstyvus, dar kliniškai nepasireiškančius kognityvinių funkcijų sutrikimus [34]. Daugelis darbų parodė, kad daugumos sutrikimų (įvairūs demencijos tipai, Alzheimerio liga, išsėtinė sklerozė, Parkinsono liga ir kt.) atvejais kognityvinių pakitimų sunkumo laipsnis koreliuoja su P3 piko latencijos padidėjimu ir amplitudės sumažėjimu dydžiu [29].

Antra P300 pritaikymo sritis - padeda atskirti depresinę pseudodemenciją nuo demencijos [23]. Daugelis darbų parodė, kad esant depresinei pseudodemencijai P300 piko latencijos nukrypimo nuo normos nebūna [32].

Depresija sergančių žmonių P300 potencialo pakitimas paprastai pasireiškia P3 piko amplitudės sumažėjimu [31, 32].

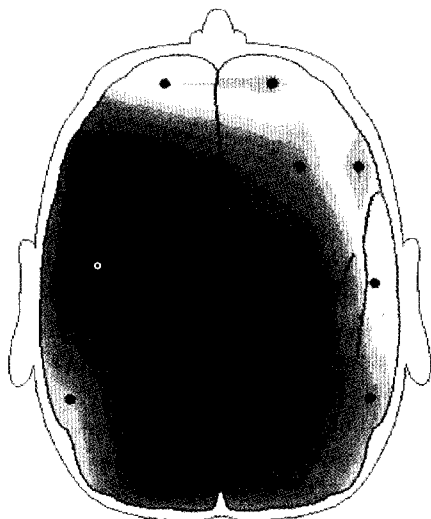
P300 tyrimas vis plačiau naudojamas kognityvinėms funkcijoms įvertinti sergant schizofrenija [32, 35, 36, 37, 38, 39, 40,



3 pav. P300 tyrimo rezultatai. Pacientas (74 metai) serga Alzheimerio liga. Viršuje - reakcija į nereikšmingą stimulą; apačioje - į reikšmingą. Tyrimo metu gauto P300 piko parametrai: kreivė išžesta, viršūnė neaiški; latencija yra labai padidėjusi $L_{P300} = 572$ ms (normos grupės latencijos vidutinė reikšmė 395 ms, $\sigma = 7,07$); $A_{P300} = 7,64$ μ V (normos grupės amplitudės vidutinė reikšmė 9,18 ms, $\sigma = 2,1$).

41]. Visų autorių nuomonė sutampa dėl to, kad paprastai sergant schizofrenija sumažėja P300 potencialo amplitudė [9]. Jos sumažėjimas būna proporcingas schizofrenijos sunkumo laipsniui [42]. Paskutinių tyrimų duomenimis, P300 amplitudės pasiskirstymas schizofrenija sergančių asmenų galvos smegenų paviršiuje yra asimetrinis - dažniausiai P300 amplitudė yra sumažėjusi kairėje smilkininėje srityje [43]. Informacija apie tai gaunama sudarant specifines galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo kartogramas (4 pav.) [9, 44].

Kita P300 tyrimo panaudojimo sritis yra kognityvinių funkcijų įvertinimas pasireiškiant vaikų elgesio, dėmesio sutrikimams [9] bei epilepsijai [45]. Tais atvejais P300 potencialas leidžia nustatyti, ar šie elgesio sutrikimai nulemti kognityvinių funkcijų susilpnėjimo. Tokia diferenciacija padeda psichiatrai vaiką tinkamai gydyti. Paprastai vaikams, kuriems pasireiškia įvairių rūšių kognityvinių sutrikimų, būna patologiškai užžesta P300 piko latencija ir labai sumažėjusi amplitudė.

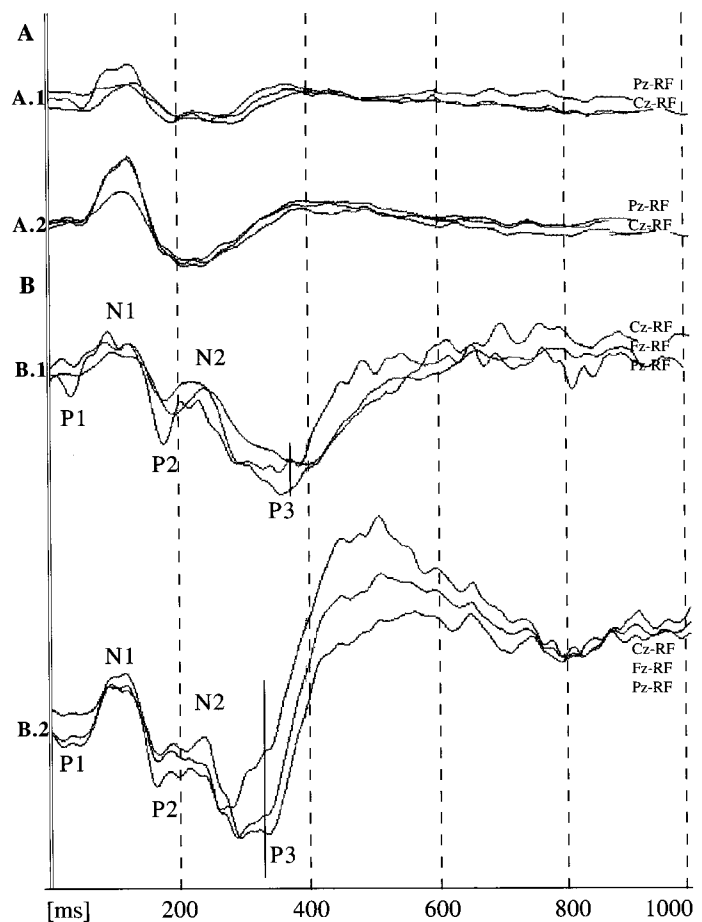


4 pav. P300 potencialo amplitudės pasiskirstymas galvos smegenų paviršiuje. Pacientė (52 metai) serga paranoidine schizofrenija. P300 potencialo amplitudės pasiskirstymas asimetrinis - labai sumažėja kairiojoje smilkininėje pusėje.

Vaikų dėmesio stoka dažniausiai pasireiškia P300 amplitudės sumažėjimu. Esant disleksijai, vaikų P300 piko latencija būna padidėjusi, o amplitudė sumažėjusi. Autizmo atveju P300 piko amplitudė paprastai taip pat būna sumažėjusi [9].

Viena iš labai svarbių P300 tyrimo pritaikymo sričių yra vaistų poveikio kognityvinių funkcijų dinamikai įvertinimas (5 pav.).

Vis dažniau pateikiami rezultatai tarptautinių tyrimų, kurių metu stebima kognityvinių funkcijų dinamika veikiant vaistams ir kaip metodas naudojamas P300 tyrimas [2, 9, 46, 47]. Vieno iš tokių tyrimų nustatyta, kad vartojant nootropinį vaistą tanakaną atsiranda stipri teigiama kognityvinių funkcijų dinamika [2, 46]: P300 reakcija tampa daug stabilesnė, labai padidėja P3 piko amplitudė, labai sumažėja jo latencija, pagerėja forma. Be P3 piko teigiamos dinamikos ir kitų kognityvinių kompleksų sudedamųjų dalių (pvz., mažėja N2 piko latencija), keičiasi ir sensorinės reakcijos komponentai - mažėja N1

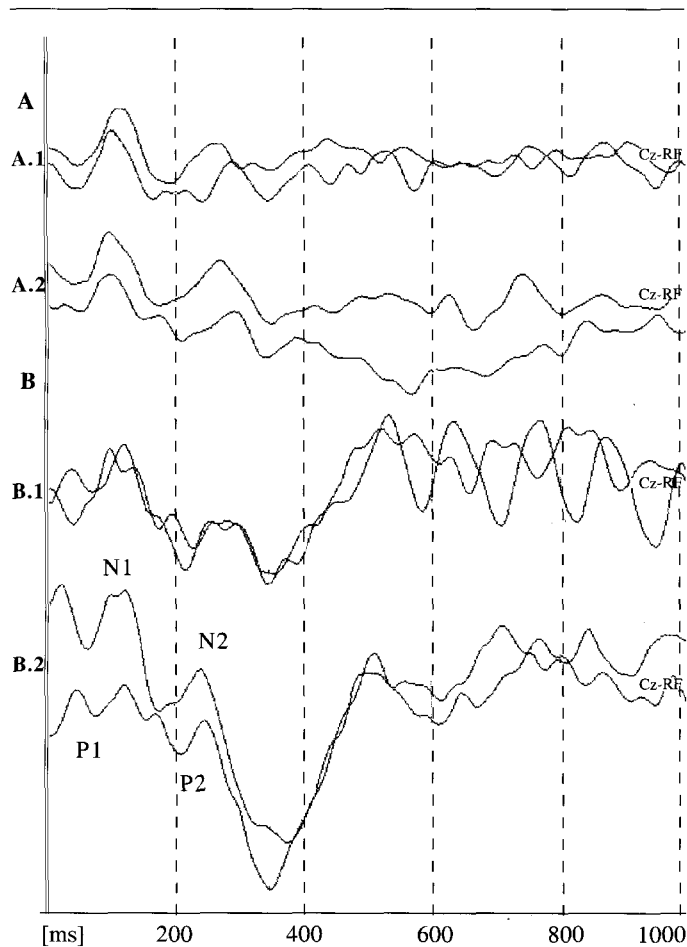


5 pav. P300 tyrimo rezultatai vartojant risperidoną. Tyrimas atliktas "pasyvios" registracijos sąlygomis. Pacientė (52 metai) serga paranoidine schizofrenija. A - reakcija į nereikšmingą stimulą; B - reakcija į reikšmingą stimulą. A.1, B.1. Tyrimo metu gauto P300 piko parametrai prieš pradėdant terapiją vaistu: kreivė išžesta, latencija labai padidėjusi $L_{P300} = 372$ ms (sveikųjų grupės latencijos vidutinė reikšmė 338 ms, $\sigma = 30,87$), amplitudė neįsėina už normos ribų $A_{P300} = 11,3$ μ V (sveikųjų grupės amplitudės vidutinė reikšmė 16,27 mV, $\sigma = 18,48$); A.2, B.2. P300 piko parametrai po 2-jų savaičių vaisto vartojimo: pikas tapo aiškesnis, latencija sumažėjo, $L_{P300} = 320$ ms, amplitudė beveik nepasikeitė $A_{P300} = 10,1$ μ V. Pasikeitė ne tik P300 piko parametrai, bet ir labiau išryškėjo sensorinė reakcija į nereikšmingą stimulą po vaistų vartojimo procedūros, padidėjo N1-P2 kompleksų amplitudė.

piko latencija, didėja N1-P2 komplekso amplitudė. Cerebroliuzino įtakos P300 potencialui nenustatyta [2, 46]. Panašus tyrimas buvo atliktas su vaistu nuo psichozės klozapinu. Jam veikiant labai padidėdavo P3 piko amplitudė [47].

P300 potencialas gali būti naudojamas paciento kognityvinėms funkcijoms įvertinti po elektroimpulsų terapijos (EIT) [48] (6 pav.), po intensyvios detoksikacijos procedūros ir t.t. Pvz., P300 parametrai, nustatyti prieš EIT, gali padėti iš anksto prognozuoti EIT poveikį pacientams, sergantiems afektiniais sutrikimais. Taip buvo parodyta, kad jeigu prieš taikant EIT paciento P300 piko amplitudė nėra sumažėjusi, EIT seansų reiks daug mažiau ir jie bus efektyvesni negu tuo atveju, kai prieš EIT pradžią P300 piko amplitudė būna labai sumažėjusi [48].

Be aukščiau paminėtų sričių, P300 tyrimas naudojamas kognityviniams sutrikimams esant epilepsijai, alkoholinei psichozei, obsesiniams-kompulsiniams sutrikimams, psichopatijai, Parkinsono ligai, Piko ligai, išsėtinei sklerozei, Hantingtono chorėjai, hepatocerebrinei distrofijai, limbinės sistemos pažeidimams, smegenų žievės pažeidimams ir t.t. nustatyti.



6 pav. P300 tyrimo rezultatai prieš ir po 5-ių EIT seansų. Pacientas (51 metai) serga schizoafektinio sutrikimo depresiniu tipu. **A** - reakcija į nereikšmingą stimulą; **B** - reakcija į reikšmingą stimulą. **A.1**, **B.1**. Tyrimo metu gauto P300 piko parametrai prieš EIT: latencija bei amplitudė neišeina už normos ribų $L_{P300} = 344$ ms (sveikųjų grupės latencijos vidutinė reikšmė 358 ms, $\sigma = 26,27$), $A_{P300} = 9,66$ μ V (sveikųjų grupės amplitudės vidutinė reikšmė 15,049 μ V, $\sigma = 9,84$); **A.2**, **B.2**. P300 piko parametrai po 5-ių EIT seansų: latencija beveik nepasikeitė $L_{P300} = 350$ ms, amplitudė labai padidėjo $A_{P300} = 25,4$ μ V. Svarbu pažymėti, kad sensorinė reakcija į dažną stimulą beveik nepasikeitė (**A1**, **A2**).

ENDOGENINIŲ POTENCIALŲ NAUDOJIMO PSICHIATRINĖJE PRAKTIKOJE ATEITIES GALIMYBĖS LIETUVOJE

Šiuo metu Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje P300 darbai sėkmingai tęsiasi. Pagal Tarptautinės neurofiziologų asociacijos reikalavimus [22] kiekviena laboratorija prieš panaudodama P300 tyrimą klinikinėje praktikoje turi surinkti statistinės normos (sveikų žmonių parametų) grupę. Mūsų laboratorijoje statistinės normos grupė jau yra surinkta ir šiuo metu aktyviai pildoma. Pagrindiniai statistinės normos grupės P300 potencialo parametrai pateikti 2 lentelėje. Ypač svarbu įtraukti į tyrimus vyresnio amžiaus (nuo 40 metų) žmonių.

Taip pat planuojama pradėti ir kitų "nuo įvykio priklausomų" potencialų registraciją. Vienas iš artimiausių planų yra "nesutapimo negatyvumo", kuris daugiausiai taikomas vaikams, kuriems pasireiškia disleksija ir elgesio sutrikimai, registravimas. Taip pat tikimasi artimiausiu metu pradėti "laukimo bangos", kuri plačiai taikoma pacientams, sergantiems schizofrenija, registraciją. Mes ruošiamės kurti ir tobulinti endogeninių sukeltų potencialų metodikas ir naudoti juos psichiatrinėje praktikoje.

Dėl iki šiol išliekančių neaiškumų dėl P300 generacijos vietos vertinant paciento kognityvines funkcijas nepatariama apsiriboti vien tik P300 tyrimu [9]. Viena iš galimybių yra polimodalinių SP tyrimų panaudojimas - endogeninių ir egzogeninių potencialų sujungimas. Pvz., demencijos atveju P300 tyrimas gali būti sujungiamas su regos sukeltaisiais potencialais į šviesos blyksnį (RSP į šviesos blyksnį); toks tyrimas gali padėti atskirti demenciją, kurios metu pasireiškia poževinių struktūrų pokyčiai, nuo demencijos, kai yra smegenų žievės pažeidimų [29, 46]. Išsėtinės sklerozės atveju kartu dažnai yra sujungiami RSP į rašto poslinkį (RPRSP), somatosensoriniai sukeltieji potencialai [4] ir P300 potencialas [2]. Neseniai buvo parodyta, kad hepatocerebrinės distrofijos atveju pagal ligos sunkumą keičiasi P300 ir klausos sukeltųjų kamieno potencialų parametrai [49]. Parkinsono ligos atveju dažnai būna patologiškai pasikeitę RPRSP ir P300 [9]. Yra nemažai duomenų ir apie kitų polimodalinių SP tyrimų naudą vertinant kognityvinių funkcijų kitimą įvairių ligų atvejais.

Taip pat endogeninių P300 tyrimas gali būti atliekamas kartu su neuropsichologiniais testais. Šie du kognityvinių funkcijų tyrimo metodai sėkmingai papildo vienas kitą ir jų derinys padeda visapusiškai įvertinti paciento kognityvines funkcijas ir jų pažeidimus. Šiuo metu yra nustatyti trys pagrindiniai P300 ir neuropsichologinių tyrimų tarpusavio ryšiai [9, 29]:

- 1) stipri neigiama koreliacija tarp P300 piko latencijos ir trumpalaikės atminties;
- 2) neigiama koreliacija tarp P300 piko latencijos ir paciento sugebėjimo atlikti jam pateikiamus nesudėtingus uždavinius;
- 3) nėra ryšio tarp P300 piko latencijos ir ilgalaikės atminties testų rezultatų.

Šiame straipsnyje mes norėjome parodyti kognityvinių SP panaudojimo klinikinėje praktikoje galimybes. Kaip buvo galima pastebėti, jos iš tikrųjų yra didelės. Tikimės, kad Lietuvoje dar naujas P300 metodas padės tiksliau diagnozuoti, lengviau pasirinkti tinkamus vaistus ir atvers naujas psichikos ligonių būklės sekimo galimybes.

PADEKA

Autoriai dėkoja visiems savanoriams, kurie su tokiu dideliu entuziazmu dalyvavo P300 tyrimuose, atrenkant normos grupę. Taip pat dėkojame ligoninės ETGM skyriaus slaugėms

Valentinai Syščikovai ir Anželikai Kliučnikovienei už jų kruopščiai atliktą darbą bei Vilniaus universiteto filologijos katedros anglų kalbos doktorantei Julijai Televnajai už jos vertingą pagalbą.

LITERATŪRA

1. Brazier MAB. Pioneers in the discovery of evoked potentials // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1984, vol. 59, p. 2-8.
2. Гнездицкий ВВ. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. - Таганрог, 1997.
3. Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии. - Москва, 1975.
4. I. Ulozienė, K. Šeštakauskas. Sukeltųjų potencialų naudojimas klinikoje // *Neurologijos seminarai*. - 1998, vol. 2(4), p. 80-87.
5. Spehlmann H, Rainer S. Evoked potential primer. - Stoneham, 1985.
6. Binnie CD et al. Event-related and cognitive potentials. In: *Clinical neurophysiology*. - Heinemann, Butterworth publishers, 1996, p. 510-511.
7. Binnie CD et al. Cognitive slow potentials in psychiatry. In: *Clinical neurophysiology*. - Heinemann, Butterworth publishers, 1996, p. 421-428.
8. Buchsbaum MS, Coppola R, Gershon ES, Van Kammen DP, Nurnberger JL. Evoked potential measures of attention and psychopathology // *Adv Biol Psychiat*. - 1981, vol. 6, p.186-194.
9. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential // *Journal of clinical neurophysiology*. - 1992, vol. 9(4), p. 456-479.
10. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. Москва, 1998.
11. Timsit-Berthier M, Delaunoy J, Koninckx N, Rousseau JC. Slow potential changes in psychiatry. I. Contingent negative variation // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1973, vol. 35, p. 355-361.
12. Слезин ВВ. Диагностические параметры условно-негативной волны, используемой при определении состояния психоневрологических больных. Труды международной конференции. - Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 1997. - 75-76.
13. Böcker KBE, Brunia CHM, Cluitmans PJM. A spatio-temporal dipole model of the readiness potential in humans. I. Finger movements // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1994, vol. 91, p. 275-285.
14. Böcker KBE, Brunia CHM, Cluitmans PJM. A spatio-temporal dipole model of the readiness potential in humans. II. Foot movement // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1994, vol. 91, p. 268-294.
15. Kraus N, McGee T, Sharma A, Carrell T, Nicon T. Mismatch negativity event-related potential elicited by speech stimuli // *Ear and Hearing*. - 1992, vol.13(3), p.158-164.
16. Pekkonen E, Rinne T, Näätänen R. Variability and replicability of the mismatch negativity // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1995, vol. 96, p. 546-554.
17. Hillyard SA, Wolfgan A T-S, McInte ThF. Temporal dynamics of early perceptual processing // *Current Opinion in Neurobiology*. - 1998, vol. 8, p. 202-210.
18. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1978, vol. 44, p. 447-458.
19. Katayama J, Polich J. P300, probability, and the tone-paradigm // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1996, vol. 100, p. 555-562.
20. Neshige R, Lüder H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex // *Journal of clinical neurophysiology*. - 1992, vol. 9(2), p. 294-298.
21. Tarkka IM, Stokic DS, Basile LFH, Papanicolaou AC. Electric source localisation of the auditory P300 agrees with magnetic source localization // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1995, vol. 96, p.538-545.
22. Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer MR. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. - 1996, vol. 91, p. 18-20.
23. Heinze HJ, Münte TF, Kutas M, Butler SR, Näätänen R, Nuwer MR, Goodin DS. Cognitive event-related potentials. *Recommendations for Practice of Clinical Neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Physiology*. - 1999, EEG suppl. 52, p. 91-95.
24. Polich J. P300 from a passive auditory paradigm // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1989, vol. 74, p. 312-320.
25. Mertens R, Polich J. P300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1997, vol. 104, p. 488-497.
26. Brown WS, Maesh JT, LaRue A. Exponential electrophysiological aging: P3 latency // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1983, vol. 55, p. 277-285.
27. Osawa M, Mitsumi I, Yasuhiro N, Rysuke U, Makoto I (1996). Neurophysiological correlates of event-related potentials (ERPs) in normal aging. In: ed. Kimura J, Shibasaki H. Recent advances in clinical neurophysiology; 698-703. Elsevier Science B. V.
28. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1984, vol. 59, p. 85-103.
29. Ревенко ЕВ. Когнитивные нарушения коркового и подкоркового типов при сосудистых заболеваниях головного мозга (нейропсихологическое и электрофизиологическое исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва, 1999.
30. Tachibana H, Aragane K, Sugita M. Age-related changes in event-related potentials in visual discrimination tasks // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1996, vol. 100, p. 299-309.
31. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1984, vol. 59, p. 104-124.
32. Bilsackwood DH, Muir WJ. Cognitive brain potentials and their application // *British Journal of Psychiatry*. - 1990, vol. 157 (suppl. 9), p. 96-101.
33. Ito J, Yamato S, Fukuda H, Mimori Y, Nakamura Sh. The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1990, vol. 77, p. 174-178.
34. Polich J, Ladish Chr, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1990, vol. 77, p. 179-189.
35. Aikawa H, Ota T, Toyoshima R, Yamauchi T (1996). Late positive components of ERPs and arousal level in schizophrenia. In: ed. Kimura J, Shibasaki H. Recent advances in clinical neurophysiology. - Elsevier Science B. V., p. 715-719.
36. Baribeau-Braun J, Picton TW, Gosselin J-Y. Schizophrenia: A neurophysiological evaluation of abnormal information processing // *Science*. - 1982, vol. 219, p. 874-876.
37. Blackwood DHR, Glabus MF, Muir WJ, Goodwin GM, Ebmeier KP (1996). P300 event-related potential and brain imaging using SPET in schizophrenia. In: ed. Kimura J, Shibasaki H. Recent advances in clinical neurophysiology. - Elsevier Science B.V., p. 720-722.
38. Freedman R, Adler LE, Worsley MM, Nagamoto HT, Miller Chr, Kiskey M, McRae K, Cawthra E, Waldo M. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in Schizophrenic and normal subjects // *Arch Gen Psychiatry*. - 1996, vol. 53, p. 1114-1121.
39. Niwa SI, Takeuchi S, Yoshiaki S, Hoshino K, Tomohiko M (1996). Clinical and experimental observations on the relationship between P300 and catecholamines for schizophrenia research. In: ed. Kimura J, Shibasaki H. Recent advances in clinical neurophysiology. - Elsevier Science B. V., p. 723-726.
40. Roth WT, Horvath TB, Pfefferbaum A, Kopel BS. Event-related potentials in schizophrenics // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1980, vol. 48, p. 127-139.
41. Алфимова МВ, Уварова ЛГ, Трубников ВИ. Метод вызванных потенциалов в исследовании познавательных процессов при шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 1999, . 1, . 62-68.
42. Olichney JM, Iragui VJ, Kutas M, Nowacki R, Morriss Sh, Jeste DV. Relationship between auditory P300 amplitude and age of onset of schizophrenia in older patients // *Psychiatry Research*. - 1998, vol. 79, p. 241-254.
43. Weir N, Fiaschi K, Machin D. The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression // *Schizophrenia Research*. - 1998, vol. 31, p. 151-158.
44. Morstyn R, Duffy FH, McCarty RW. Altered P300 topography in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. - 1983, vol. 40, p. 729-734.
45. Nagamuna Y, Konishi T, Ilongou K, Okada T, tohyama Y, Lichyama M. Event-related potential (P300) and EEG activity in childhood partial epilepsy // *Brain and Development*. - 1997, vol. 19, p. 117-121.
46. Корепина ОС. Пространственно-временной анализ сенсорных и когнитивных составляющих слуховых и зрительных вызванных потенциалов в норме и при поражениях головного мозга. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. - Москва, 1999.
47. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Polack S, Lieberman J, Kane J. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia // *Biological Psychiatry*. - 1998, vol. 44, p. 716-725.
48. Ancy J, Ganggsdhar BN, Janakiramaiah N. "Normal" P300 amplitude predicts rapid response to EST in melancholia // *Journal of Affective Disorders*. - 1996, vol. 41, p. 211-213.
49. Гнездицкий ВВ, Федин ПА, Полещук ВВ, Маркова ЕД, Иванова-Смоленская ИА. Акустические стволовые и когнитивные вызванные потенциалы (P300) у больных гепатодуоденальной дегенерацией // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 2000, vol. 2, p. 31-35.

Gauta: 2000 06 09

Priimta spaudai: 2000 09 05