

P300 kognityvinio potencialo reikšmė, vertinant sergančiųjų Alzheimerio liga kognityvines funkcijas

A. Vaitkevičius
G. Kaubrys
V. Budrys

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras

Santrauka. Įvadas. Šiuo metu demencijos diagnozė iš esmės remiasi sutrikusių kognityvinių funkcijų požymiais, kurie nustatomi įvairių neuropsichologinių ir klinikinių testų pagalba. Tačiau šie testai yra subjektyvūs, t.y. atspindi kognityvinę elgseną, bet ne realius neurobiologinius procesus. Todėl siekiant objektyviai įvertinti sutrikusias kognityvines funkcijas vis dažniau klinikinėje praktikoje naudojamas P300 kognityvinio potencialo tyrimas. Darbo tikslas buvo nustatyti P300 potencialo parametrų skirtumus sveikiems senyviems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems vėlyvos pradžios Alzheimerio liga (AL) bei įprastų kognityvinių funkcijų klinikinio vertinimo testų ir P300 potencialo parametrų koreliaciją AL sergantiems pacientams.

Pacientai ir tyrimo metodai. Į tyrimą buvo įtraukti 46 sveiki senyvi tiriami asmenys bei 46 VUL Santariškių klinikose tirti ir gydyti AL sergantys pacientai. Visiems pacientams buvo atlikti pasirinkti kognityviniai testai bei P300 kognityvinio potencialo tyrimas (standartizuotomis sąlygomis), nustatytos P300 potencialo latencijos bei amplitudės reikšmės.

Rezultatai. P300 potencialo latencija ir amplitudė statistiškai patikimai skyrėsi sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL, sergančiųjų AL P300 potencialo latencija buvo ženkliai ilgesnė, o amplitudė – mažesnė. Nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp sveikų tiriamųjų amžiaus ir P300 potencialo latencijos. Nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp sergančiųjų AL P300 potencialo latencijos ir MMSE testo įvertinimo bei bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo, taip pat ADAS-Cog žodžių atpažinimo, ADAS-Cog atminties ir ADAS-Cog kalbos įvertinimo.

Išvados. P300 potencialo latencija ir amplitudė statistiškai patikimai skiriasi sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL. P300 potencialo latencija statistiškai patikimai koreliuoja su bendroju kognityvinių funkcijų įvertinimu (kognityvinių funkcijų pažėdimo gyliu) bei trumpalaikės atminties testais. P300 potencialo tyrimas yra objektyvus ir pakankamai paprastas bei nebrangus kognityvinių funkcijų tyrimo metodas.

Raktažodžiai: endogeniniai sukeltieji potencialai, P300 potencialas, Alzheimerio liga, demencija, kognityviniai testai.

Neurologijos seminarai 2007; 11(34): 261-268

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) yra dažniausia suaugusiųjų demencijų priežastis ir tampa vis svarbesne šiuolaikinėje visuomenėje, kadangi vis didesnę dalį populiacijos sudaro vyresnio amžiaus žmonės. Tai progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdingos sutrikusios kognityvinės funkcijos ir kasdienė žmogaus veikla. Pastaruoju metu sukaupta daug žinių apie AL patogenezę, skiriamas

veiksmingas simptominis gydymas, atliekama daug naujų klinikinių tyrimų, taigi būtini diagnostiniai metodai, kurie padėtų tiksliai ir anksti nustatyti AL diagnozę, diferencijuoti ją nuo kitų demencijų priežasčių, padėtų įvertinti demencijos gilumą, progresavimą, gydymo poveikį ir prognozę. Šiuo metu demencijos diagnozė iš esmės remiasi sutrikusių kognityvinių funkcijų požymiais, kurie nustatomi įvairių neuropsichologinių testų pagalba. Tačiau šie testai yra subjektyvūs, t.y. atspindi kognityvinę elgseną, bet ne realius neurobiologinius procesus, kartais būna sunku juos interpretuoti [1]. Todėl siekiant objektyviai įvertinti sutrikusias kognityvines funkcijas vis dažniau naudojama su įvykiu susijusių sukeltųjų potencialų (ĮSSP; angl. *event-related evoked potentials* – ERP) arba endogeninių sukeltųjų potencialų tyrimo metodika. ĮSSP

Adresas:

Arūnas Vaitkevičius
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas: arv@takas.lt

yra tiesiogiai susiję su gautos informacijos analize galvos smegenyse, su tiriamojo asmens savybėmis (dėmesiu, darbine atmintimi, informacijos apdorojimu, sprendimų priėmimo greičiu, t.y. su kognityvinėmis funkcijomis) [2–4].

Klinikinėje praktikoje demencijų diagnostikai dažniausiai naudojamas P300 kognityvinio potencialo tyrimas, kadangi šį potencialą nesunku užregistruoti. P300 potencialo latencija laikoma dirgiklio klasifikavimo greičio matmeniu, nepriklausomu nuo žmogaus elgesio reakcijos laiko [4–6]. Būtent ši savybė svarbi vertinant P300 potencialą kaip kognityvinių funkcijų atspindį. P300 generavime dalyvauja limbinės sistemos frontalinės ir infratemporalinės dalys, temporomezialinė žievė, hipokampus [7–8]. Daugiausia tyrimų atlikta vertinant P300 potencialą AL sergantiems pacientams [5, 9–13].

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas buvo nustatyti P300 potencialo parametrų skirtumus sveikiems senyviems tiriamiesiems asmenims ir sergantiems vėlyvos pradžios AL bei įprastų kognityvinių funkcijų klinikinio vertinimo testų ir P300 potencialo parametrų koreliaciją AL sergantiems pacientams.

PACIENTAI (TIRIAMIEJI) IR TYRIMO METODAI

Tyrimas atliktas VUL Santariškių klinikose Neurologijos centre. Į tyrimą buvo įtraukti 46 sveiki senyvi tiriamieji asmenys bei 46 VUL Santariškių klinikose tirti ir gydyti AL sergantys pacientai. Į tyrimą įtraukti tik davę sutikimą ir Asmens informavimo formą bei Informuoto asmens sutikimo formą pasirašę asmenys. Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas.

Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

- Pacientai, kuriems diagnozuota kliniškai tikėtina vėlyvos pradžios AL, remiantis NINCDS/ADRDA (angl. *The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Diseases and Related Disorders Associations*) kriterijais [14].
- Pacientai, kuriems diagnozuota lengva ir vidutinio sunkumo demencija (įvertinta 14 ir 23 balais pagal Protinės būklės mini tyrimą (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE)); diagnozė taip pat patvirtinta būklę įvertinus pagal Hachinski skalę (įvertinimo balas 4).
- 65 metų ir vyresni pacientai.
- Pacientai, kurių gimtoji kalba yra lietuvių (kadangi kognityviniai testai yra lietuvių kalba).
- Pacientai, kuriems regėjimas ir klausa yra pakankami, kad galėtų tinkamai atlikti testus.

1 lentelė. Demografiniai tiriamų asmenų duomenys.

	Sveiki tiriamieji	Sergantys AL
Skaičius, N	46	46
Amžius (metai), M ± SN	72,57 ± 4,99	74,28 ± 3,76
Išsilavinimas (metai), M ± SN	11,61 ± 4,29	10,83 ± 4,60
AL trukmė (metai), M ± SN	-	3,37 ± 1,72
Lytis, moterų / vyrų skaičius	24/22	23/23

M – vidurkis; SN – standartinis nuokrypis.

- Pacientai, kurių neurologinis ištyrimas nerodo židininės neurologinės simptomatikos (išskyrus tokią, kuri gali būti būdinga AL).
- Pacientai, kurių išsilavinimas yra bent 4 metai.

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:

- Pacientai, sergantys kito tipo demencija (pvz., kraujagysline demencija, Lewy kūnelių demencija, antrine demencija, pseudodemencija ir kt.).
- Pacientai, sergantys kitomis degeneracinėmis centrinės nervų sistemos (CNS) ligomis (pvz., Parkinsono liga ir kt.) arba kitomis pirminėmis nervų sistemos bei sisteminėmis ligomis, kurios gali bloginti kognityvines funkcijas (pvz., epilepsija, infekcinės CNS ligos, demielinizuojančios CNS ligos, CNS augliai, vystimosi ydos, alkoholizmas, sunki galvos trauma su buvusiu sąmonės netekimu).
- Galvos smegenų insultą patyrę pacientai.
- Pacientai, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga depresija (įvertinta pagal Yesavage geriatrinės depresijos skalę, lietuvišką validizuotą versiją).
- Pacientai, kuriems diagnozuoti inkstų ar kepenų nepakankamumas, skydliaukės hipofunkcija, vitamino B12 stoka.
- Pirminėmis psichikos ligomis (pvz., šizofrenija, bipoliniu afektiniu sutrikimu) sergantys pacientai arba kuriems yra sąmonės pritemimo būklės.

Kontroliniai sveiki į tyrimą įtraukti asmenys buvo vyresni kaip 65 metų, nesergantys demencija ar degeneracinėmis CNS ligomis (jų kognityvinių funkcijų įvertinimas pagal MMSE buvo 27–30 balų).

Visi tyrime dalyvavę asmenys buvo apklausti naudojant specialią tyrimo anketą. Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Taip pat buvo įvertinta bendra tiriamųjų būklė, atliktas neurologinis ištyrimas, kognityviniai testai bei P300 potencialo tyrimas.

Kognityviniai testai

Visiems tiriamiems asmenims atlikti šie kognityviniai testai:

- Protinės būklės mini tyrimas (MMSE). Tyrimo rezultatai įvertinami balais (nuo 0 iki 30) ir parodo bendrąjį tiriamųjų kognityvinių funkcijų pajėgumą (0–10 balų – sunki demencija, 11–19 balų – viduti-

nio sunkumo demencija, 20–23 balai – lengva demencija).

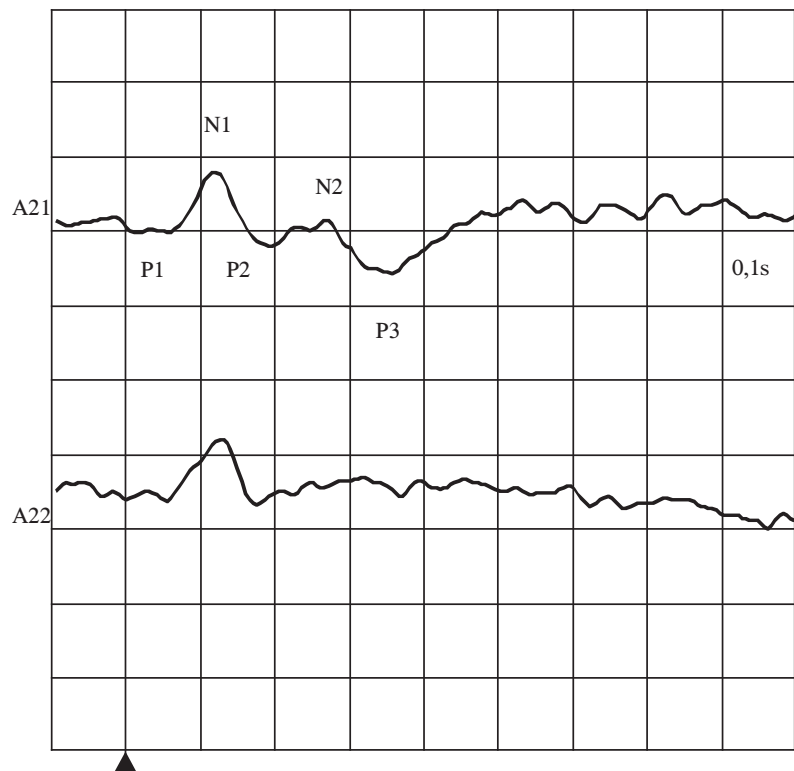
- AL įvertinimo skalės (angl. *Alzheimer's disease assessment scale, ADAS*) kognityvinė dalis (ADAS-Cog) [15, 16]. Šios skalės sudėtyje yra 12 testų kognityvinėms funkcijoms vertinti, ji atspindi svarbiausius AL klinikinius simptomus. ADAS-Cog įvertinimas gali būti nuo 0 iki 70 balų. Didesnis balų skaičius rodo sunkesnę sutrikimą. Atliekant ADAS-Cog testą, be bendrojo įvertinimo balo buvo atskirai suskaičiuoti keturių svarbiausių kognityvinių funkcijų įvertinimo rezultatai: atminties (žodžių atsiminimo, žodžių atpažinimo užduočių ir testo vykdymo instrukcijų prisiminimo sutrikimo įvertinimų suma), orientacijos, praksijs (konstrukcinės praksijs ir ideacinės praksijs įvertinimų suma) bei kalbos (daiktų ir pirštų įvardijimo, nurodymų vykdymo, kalbos sutrikimo, šnekamosios kalbos supratimo sutrikimo ir žodžių parinkimo sutrikimo įvertinimų suma). Ilgalaikio verbalinio atsiminimo testas įtrauktas kaip atminties įvertinimo priemonė, tačiau šio testo rezultatai įvertinti atskirai (jie neįtraukiami į bendrąjį ADAS-Cog skalės rezultatą).
- Skaičių sekos prisiminimo testas (angl. *Digit Span*), atspindintis dėmesį ir darbinę atmintį. Testo rezultatas išreiškiamas balu, kuris lygus ilgiausios prisimintos skaičių sekos narių skaičiui.
- Skaičių sujungimo testas (*Trail Making A*), atspindintis dėmesį ir psichomotorinių reakcijų greitį. Testo rezultatas išreiškiamas sekundėmis (per kiek laiko tiriamasis asmuo sujungia visus skaičius).
- Labirinto testas (*Porteus Maze testas*), atspindintis planavimą, sprendimų priėmimą (t. y. frontales kognityvines funkcijas). Tiriamajam asmeniui duodama užduotis nepadarant klaidų rasti teisingą išėjimą iš labirinto. Testo rezultatas išreiškiamas sekundėmis (per kiek laiko tiriamasis asmuo surado išėjimą iš labirinto) ir padarytų klaidų skaičiumi.
- Taip pat visiems tiriamiesiems buvo įvertinti depresijos reiškiniai naudojant Yesavage geriatrinės depresijos skalę.

P300 potencialo tyrimas

Visiems tiriamiesiems asmenims buvo atliktas P300 klausos kognityvinio potencialo tyrimas. Tyrimo metu naudotas „atsitiktinio įvykio“ (angl. *odd-ball paradigm*) metodas, kai tiriamajam pateikiama atsitiktinė dviejų skirtingų dirgiklių (garso tonų) seka. Tiriamajam duota užduotis iš šio srauto išskirti tik vienos rūšies retesnius dirgiklius (t. y. reikšmingus dirgiklius) ir

juos suskaičiuoti bei atpažinus paspausti specialų mygtuką. Reikšmingas dirgiklis buvo 2000 Hz, o nereikšmingas – 1000 Hz dažnio, jų santykis 1:4; dirgiklių trukmė – 50 ms, intensyvumas – 60 dB, intervalas tarp dirgiklių – 2 sek. Tyrimas atliktas tiriamiesiems gulint užmerktomis akimis. P300 potencialas registruotas aktyviuosius (registruojančiuosius) elektrodus uždėjus ant skalpo Fz, Cz, Pz taškuose pagal tarptautinę „10-20%“ sistemą, palyginamuosius elektrodus – A1/A2, įžeminimo elektrodą – Fpz taške. Elektrodų varža buvo mažesnė nei 5 k Ω . Instruktavus tiriamuosius asmenis, kompiuterinės programos pagalba buvo suvidurkinama 30 atsakų į reikšmingą dirgiklį. Tyrimo patikimumui įvertinti buvo atliktos dvi atskiros tyrimo serijos kiekvienam tiriamajam asmeniui.

Atliekant tyrimą, kiekvieno elektrodo registravimo taške užregistruojamos dvi kreivės: viena kreivė atspindi nervų sistemos atsaką į dažną (nereikšmingą) dirgiklį, o kita – į retą (reikšmingą) dirgiklį (žr. 1 pav.). Atsako į retą (reikšmingą) dirgiklį kreivėje pažymėti išsiskyrę pikai P1, N1, P2, N2 ir P3, iš kurių ryškiausias teigiamas pikas yra P3 (P300), apskaičiuotos šių pikų latencijos bei amplitudės. Tolesniems skaičiavimams naudotos Pz taške registruoto P300 potencialo latencijos ir amplitudės reikšmės. P300 pikas nustatytas kaip labiausiai teigiamas atsako kreivės nuokrypis. Kai kuriais atvejais gautas P300 pikas buvo sudarytas iš dviejų teigiamų pikų (vadinamų P3a ir P3b), tokiu atveju piko latencija buvo nustatoma menamaime nusileidžiančiosios ir kylančiosios kreivės dalių susikirtimo taške.



1 pav. P300 potencialo tyrimas:

viršuje pavaizduota atsako kreivė į reikšmingą dirgiklį ir P3 (P300) pikas, apačioje – atsako kreivė į nereikšmingą dirgiklį (65 metų sveika tiriamoji moteris, P300 latencija 367 ms).

2 lentelė. Neuropsichologinių testų įvertinimo rezultatai.

Testas	Sveiki tiriamieji (n = 46)		Sergantys AL (n = 46)		p reikšmė
	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	
MMSE, balai	29,00 ± 0,94	28,72 - 29,28	19,67 ± 2,69	18,87 - 20,47	< 0,001
„Digit Span“ testas, balai	4,70 ± 0,66	4,50 - 4,89	4,50 ± 0,66	4,30 - 4,70	s.n.
Labirinto testo atlikimo laikas, sek.	174,4 ± 100,9	143,3 - 205,4	245,6 ± 92,5	213,3 - 277,8	< 0,01
Labirinto testo klaidos, kartai	1,64 ± 1,10	1,30 - 1,97	2,50 ± 1,25	2,09 - 2,91	< 0,01
„Trail Making A“ testo atlikimo laikas, sek.	110,6 ± 59,6	92,9 - 128,3	244,7 ± 126,5	207,2 - 282,3	< 0,001
Yesavage depresijos skalė, balai	7,93 ± 5,48	6,31 - 9,56	8,15 ± 5,04	6,66 - 9,65	s. n.
ADAS-Cog žodžių atsiminimas, balai	4,02 ± 1,26	3,65 - 4,39	6,80 ± 1,31	6,42 - 7,19	< 0,001
ADAS-Cog ilgalaikis atsiminimas, balai	4,93 ± 1,65	4,44 - 5,43	8,93 ± 1,37	8,53 - 9,34	< 0,001
ADAS-Cog žodžių atpažinimas, balai	2,57 ± 1,75	2,05 - 3,08	5,74 ± 2,06	5,13 - 6,35	< 0,001
ADAS-Cog atmintis, balai	6,67 ± 2,64	5,89 - 7,46	14,48 ± 3,25	13,51 - 15,44	< 0,001
ADAS-Cog praksija, balai	0,39 ± 0,54	0,23 - 0,55	2,04 ± 1,15	1,70 - 2,39	< 0,001
ADAS-Cog orientacija, balai	0,02 ± 0,15	-0,02 - 0,07	2,76 ± 1,62	2,28 - 3,24	< 0,001
ADAS-Cog kalba, balai	0,85 ± 1,09	0,52 - 1,17	5,72 ± 2,86	4,87 - 6,57	< 0,001
ADAS-Cog bendras įvertinimas, balai	7,93 ± 3,62	6,86 - 9,01	25,00 ± 7,23	22,85 - 27,15	< 0,001

SN - standartinis nuokrypis, s. n. - statistiškai nepatikimas skirtumas.

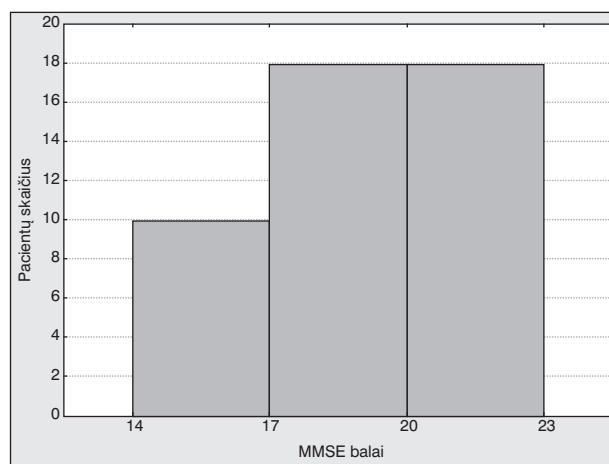
Statistinis duomenų apdorojimas

Demografinių rodiklių, kognityvinių testų bei elektrofiziologinių P300 potencialo parametrų statistinei analizei dvejose tiriamųjų grupėse (sveikų tiriamųjų ir sergančiųjų AL) naudotas Student t-testas, apskaičiuoti minėtų verčių vidurkiai, standartinis nuokrypis, 95% pasikliautinumo intervalai. Statistiškai patikimiems skirtumams įvertinti taip pat apskaičiuota p reikšmė. Kategoriniai kintamieji skirtingose grupėse įvertinti apskaičiuavus χ^2 vertę. Koreliacijai tarp P300 potencialo parametrų ir kognityvinių testų rezultatų įvertinti naudotas Pearsono koreliacijos koeficientas (r), išvestos tiesinės regresijos lygtys, apskaičiuotas koreliacijos ir tiesinės regresijos rezultatų statistinis patikimumas (p reikšmė).

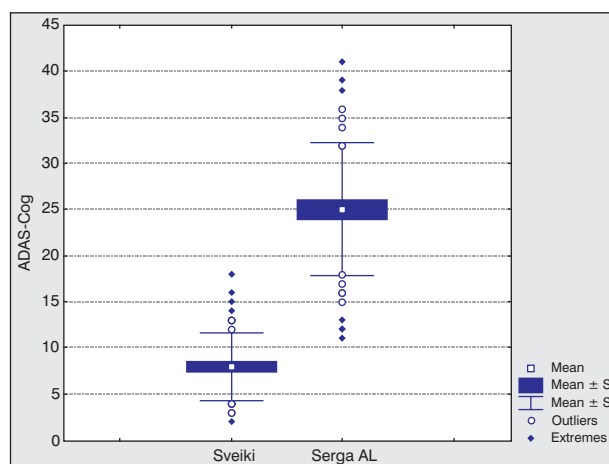
REZULTATAI

Į tyrimą buvo įtraukti 46 sveiki senyvi tiriamieji asmenys bei 46 vėlyvos pradžios AL sergantys pacientai nuo 65 iki 83 metų amžiaus. Vertinant demografinius duomenis (žr. 1 lentelę), stebimas nedidelis tiriamųjų grupių amžiaus skirtumas. Šis skirtumas nėra statistiškai patikimas ($p > 0,05$) ir neturėtų daryti reikšmingą įtaką kognityvinių testų atlikimui ir elektrofiziologiniams parametrms. Tiriamųjų išsilavinimas abejuose grupėse statistiškai nesiskyrė. Nuo pirmųjų demencijos simptomų pasireiškimo pradžios sergantiesiems AL iki įtraukimo į tyrimą vidutiniškai praėjo $3,37 \pm 1,72$ metų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį abejuose grupėse buvo panašus (χ^2 testas $p = 0,8348$).

Sveikų tiriamųjų asmenų (n = 46) ir sergančiųjų AL (n = 46) kognityvinių testų rezultatai pateikiami 2 lentelėje. Labirinto (Porteus Maze) testo neatliko 3 sveiki tiriamieji asmenys ir 12 sergančiųjų AL, kadangi nesuprato ar



2 pav. Sergančiųjų AL pasiskirstymas pagal demencijos gilumą (vertinant MMSE testą balais).



3 pav. Sveikų tiriamųjų asmenų ir sergančiųjų AL pasiskirstymas pagal bendrąjį ADAS-Cog skalės įvertinimą balais.

Paveiksle pateikiama įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinė paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės.

3 lentelė. P300 kognityvinio potencialo parametrų įvertinimas.

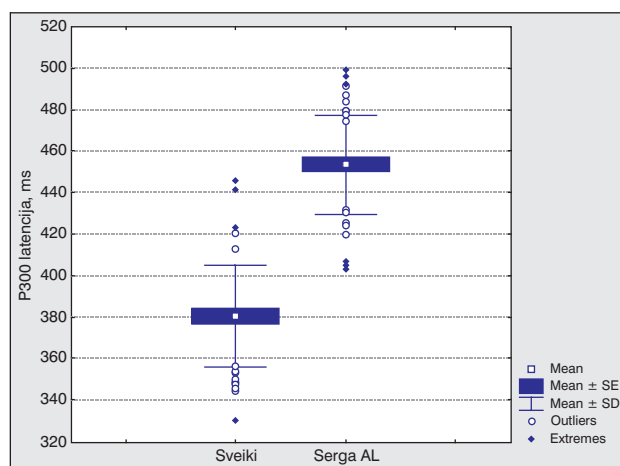
	Sveiki tiriamieji (n = 46)		Sergantys AL (n = 46)		p reikšmė
	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	
P300 latencija Pz, ms	380,4 ± 24,8	373,1 - 387,8	453,6 ± 23,9	451,3 - 466,1	< 0,001
P300 amplitudė Pz, V	14,68 ± 7,04	12,58 - 16,77	11,95 ± 4,33	10,67 - 13,24	< 0,03
P300 atsako laikas, ms	445,1 ± 96,0	416,6 - 473,6	588,7 ± 212,2	524,9 - 652,4	< 0,001

SN – standartinis nuokrypis.

ba nesilaikė testo atlikimo instrukcijų, todėl Labirinto testo atlikimo rezultatai apskaičiuoti tik jį atlikusiems asmenims.

Tiriamųjų grupės statistškai patikimai nesiskyrė įvertinus Yesavage geriatrinės depresijos skalės rezultatus, t. y. tiriamieji statistškai patikimai nesiskyrė pagal depresijos gilumą, taip pat statistškai patikimai nesiskyrė „Digit Span“ testo įvertinimas. Visų kitų kognityvinių testų (taip pat ir atskirų ADAS-Cog skalės užduočių) atlikimo rezultatai statistškai patikimai skyrėsi lyginant sveikus tiriamuosius asmenis ir sergančiuosius AL (pastarųjų kognityvinių funkcijų įvertinimas buvo ženkliai blogesnis). Sergančiųjų AL asmenų pasiskirstymas pagal demencijos gilumą (pagal MMSE testo įvertinimą) pateikiamas 2 pav. Didžiausia tiriamųjų dalis sirgo lengva demencija. Bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo rezultatas sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL pateikiamas 3 pav.

Visiems tiriamiesiems asmenims buvo atliktas P300 potencialo tyrimas, apskaičiuotos P300 potencialo latencija ir amplitudė. Šie parametrai, registruoti Pz taške, pateikiami 3 lentelėje. P300 potencialo latencija ir amplitudė statistškai patikimai skyrėsi sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL, sergančiųjų AL P300 potencialo latencija buvo ženkliai ilgesnė (žr. 4 pav.), o amplitudė – mažesnė. Be to, buvo įvertintas P300 atsako laikas (t. y. per kiek laiko nuo reikšmingo dirgiklio pradžios tiriamasis asmuo paspaudė atsako mygtuką), šis laikas sergan-



4 pav. Sveikų tiriamųjų asmenų ir sergančiųjų AL pasiskirstymas pagal P300 kognityvinio potencialo latenciją.

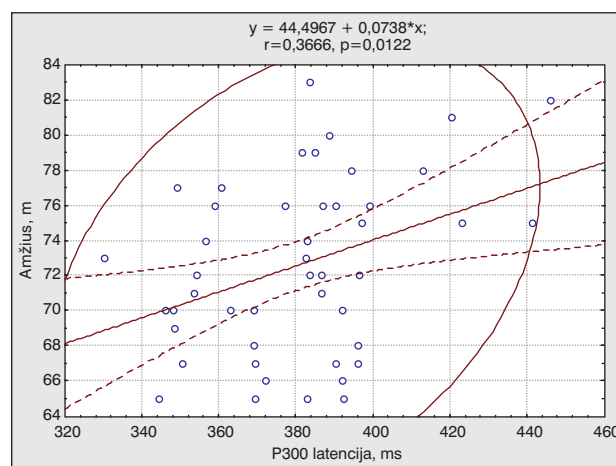
Paveiksle pateikiama įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės.

tiesiems AL buvo statistškai patikimai ilgesnis nei sveikų tiriamųjų asmenų.

Tyrimo metu taip pat buvo nustatyta statistškai patikima koreliacija tarp sveikų tiriamųjų amžiaus ir P300 potencialo latencijos ($r = 0,3666$, $p = 0,0122$; žr. 5 pav.). Statistiškai patikimos P300 potencialo amplitudės koreliacijos su tiriamųjų asmenų amžiumi nenustatyta. Taip pat nenustatyta koreliacijos tarp sergančiųjų AL amžiaus ir jų P300 potencialo latencijos bei amplitudės. Pastaruoju atveju P300 potencialo parametrus labiau įtakoja sutrikusios kognityvinės funkcijos nei tiriamųjų amžius.

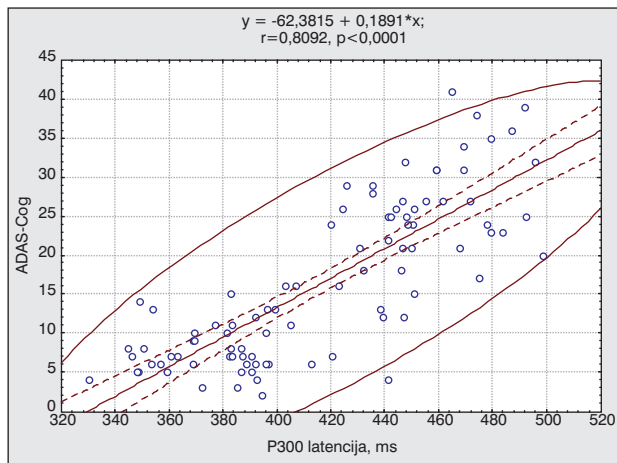
Kognityvinių testų rezultatų koreliacija su P300 potencialo parametrais

Kognityvinių testų rezultatų ir P300 potencialo latencijos bei amplitudės koreliacija buvo įvertinta naudojant tiesinę regresiją. Visus tirtus asmenis apjungus į vieną grupę, nustatyta statistškai patikima koreliacija tarp bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo ir P300 potencialo latencijos ($r = 0,8092$, $p < 0,0001$; žr. 6 pav.). 6 pav. taip pat galima pastebėti dvi aiškiai išsiskiriančias atvejų grupes: viena grupė išsidėsčiusi kairiajame apatiniame grafiko kampe (tai sveiki tiriamieji asmenys, kurių kognityvinės funkcijos nėra sutrikusios, t. y. bendrojo ADAS-Cog įvertinimo balas nedidelis, ir P300 potencialo latencija yra mažesnė), o antroji grupė – dešiniajame viršutiniame grafiko kampe (tai sergantieji AL, kuriems būdingos ženkliai sutrikusios



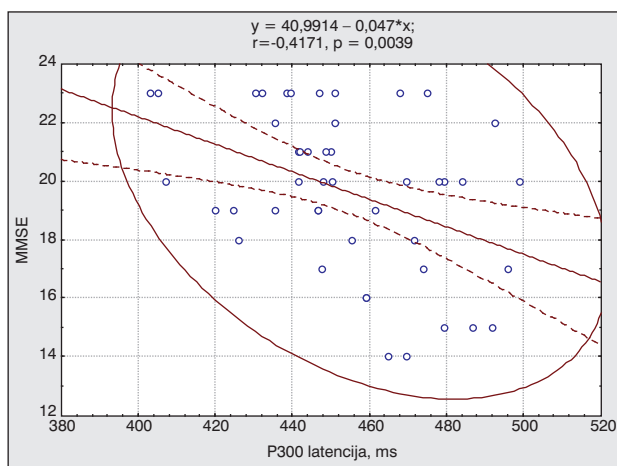
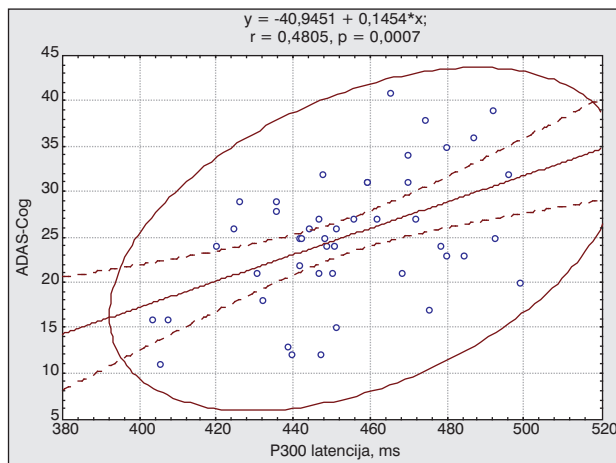
5 pav. Sveikų tiriamųjų asmenų P300 kognityvinio potencialo latencijos koreliacija su amžiumi, tiesinė regresija.

Paveiksle pateikiama tiesinės regresijos lygtis, Pearsono koreliacijos koeficientas r bei p reikšmė.



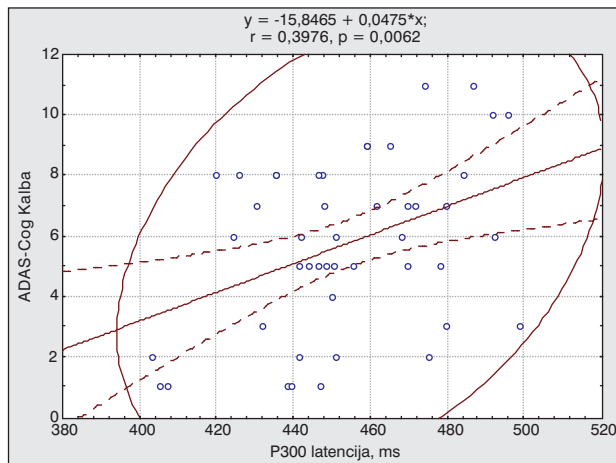
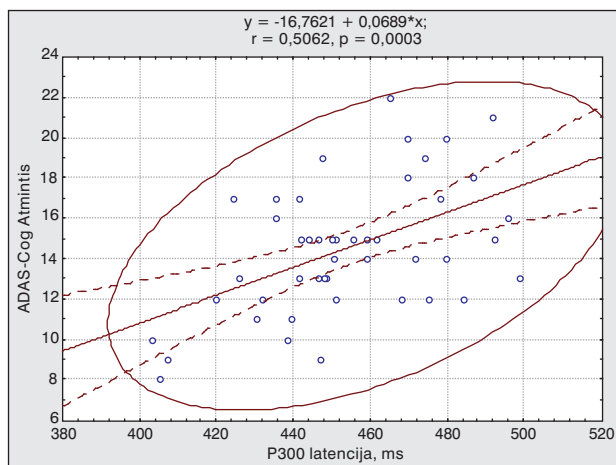
6 pav. Sveikų tiriamųjų ir sergančių AL asmenų P300 kognityvinio potencialo latencijos koreliacija su bendroju ADAS-Cog skalės įvertinimu balais, tiesinė regresija.

Paveiksle pateikiama tiesinės regresijos lygtis, Pearsono koreliacijos koeficientas r bei p reikšmė.



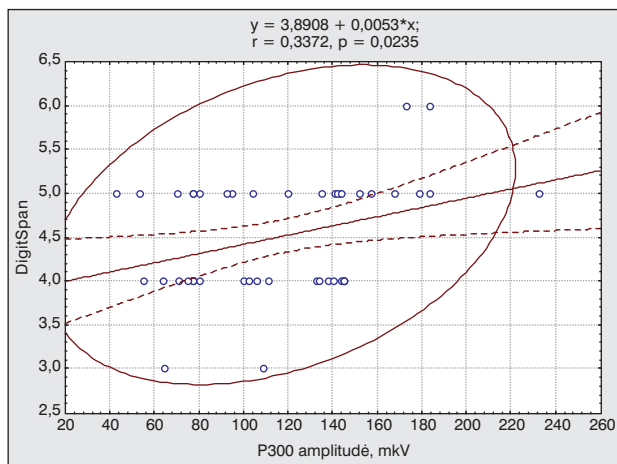
7 pav. Sergančiųjų AL P300 kognityvinio potencialo latencijos koreliacija su MMSE testo įvertinimu balais, tiesinė regresija.

Paveiksle pateikiama tiesinės regresijos lygtis, Pearsono koreliacijos koeficientas r bei p reikšmė.



8 pav. Sergančiųjų AL P300 kognityvinio potencialo latencijos koreliacija su atitinkamai ADAS-Cog skalės bendroju, atminties ir kalbos įvertinimu balais, tiesinė regresija.

Paveiksle pateikiama tiesinės regresijos lygtis, Pearsono koreliacijos koeficientai r bei p reikšmės.



9 pav. Sergančiųjų AL P300 kognityvinio potencialo amplitudės koreliacija su DigitSpan testo įvertinimu balais, tiesinė regresija.

Paveiksle pateikiama tiesinės regresijos lygtis, Pearsono koreliacijos koeficientas r bei p reikšmė.

kognityvinės funkcijos, didesnis bendrasis ADAS-Cog balas ir pailgėjusi P300 potencialo latencija).

Analizuojant tik sergančių AL pacientų grupę, nustatyta statistškai patikima koreliacija tarp P300 potencialo latencijos ir MMSE testo įvertinimo ($r = -0,4171$, $p = 0,0039$; žr. 7 pav.), taip pat bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo ($r = 0,4805$, $p = 0,0007$), ADAS-Cog žodžių atpažinimo

($r = 0,4158$, $p = 0,0041$), ADAS-Cog atminties ($r = 0,5062$, $p = 0,0003$) ir ADAS-Cog kalbos ($r = 0,3976$, $p = 0,0062$; žr. 8 pav.) įvertinimo. Statistiškai patikimos P300 potencialo amplitudės ir minėtų kognityvinių testų koreliacijos nenustatyta. Įdomu pažymėti, kad statistiškai patikima P300 potencialo amplitudės koreliacija nustatyta tik su „Digit Span“ testo įvertinimu ($r = 0,3372$, $p = 0,0235$; žr. 9 pav.).

REZULTATŲ APTARIMAS

Tiriant kognityvines funkcijas sveikiems senyviems asmenims ir sergantiesiems AL nustatėme statistiškai patikimus skirtumus vertinant visų kognityvinių testų rezultatus (išskyrus „Digit Span“ testą). Taip pat nustatėme statistiškai patikimus P300 potencialo latencijos ir amplitudės skirtumus tarp abiejų tiriamųjų grupių. Šiuos radinius patvirtina ir įvairūs literatūros šaltiniai [5, 9–13].

Sveikų tiriamųjų asmenų grupėje nustatėme statistiškai patikimą koreliaciją tarp P300 potencialo latencijos ir amžiaus: didėjant tiriamųjų amžiui P300 potencialo latencija tiesiškai ilgėja. Įrodėme, kad tiriamojo amžius turi svarbią įtaką P300 potencialo parametrams. Vyresniems žmonėms kognityvinės funkcijos lėtėja (atitinkamai ilgėja P300 potencialo latencija). Gautus duomenis patvirtina ir kiti P300 potencialo ir su amžiumi susijusių kognityvinių disfunkcijų tyrimai [17–20]. Statistiškai patikimos P300 potencialo amplitudės koreliacijos su tiriamųjų amžiumi nenustatėme. Kitų autorių duomenimis, P300 potencialo amplitudei būdingas žymus kitimas lyginant skirtingų tyrimų rezultatus su sveikais žmonėmis ir sergančiaisiais. Dėl tokio didelio amplitudės kintamumo, jos nustatymo vertė klinikinėje praktikoje nedidelė [6, 17]. P300 potencialo latencijos reikšmė klinikinėje praktikoje žymiai svarbesnė. Tyrimo metu gauti duomenys padės nustatant senyvų sveikų asmenų P300 potencialo parametrų normos vertes Lietuvos populiacijoje.

Sergančiųjų AL grupėje nenustatėme statistiškai patikimos koreliacijos tarp P300 potencialo latencijos ir tiriamųjų amžiaus. Šiuo atveju sveikiems tiriamiesiems stebima tiesinė amžiaus ir P300 potencialo latencijos priklausomybė prarandama susirgus AL. Specifiniai ligos neurodegeneraciniai procesai sutrikdo kognityvines funkcijas ir todėl šių funkcijų elektrofiziologinis atspindys visiškai skiriasi nuo normalaus senėjimo procesų.

Analizuojant tik sergančių AL pacientų grupę, nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp P300 potencialo latencijos ir bendrojo kognityvinių funkcijų įvertinimo (MMSE testo įvertinimo, bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo). Taigi, P300 potencialo latencija yra patikimas elektrofiziologinis rodiklis, atspindintis bendrąjį tiriamojo asmens kognityvinių pajėgumą ir tiesiškai priklausantis nuo kognityvinių funkcijų pažeidimo gylio. Taip pat nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp P300 potencialo latencijos ir ADAS-Cog žodžių atpažinimo, ADAS-Cog atminties ir ADAS-Cog kalbos įvertinimo. Šie duomenys patvirtina tai, kad P300 potencialo latencija labiausiai atspindi

trumpalaikės atminties procesus. Statistiškai patikimos koreliacijos tarp P300 potencialo latencijos ir ilgalaikės atminties nenustatėme. Taigi, P300 potencialo latencija yra jautrus matmuo, susijęs su dėmesio sutelkimo ir trumpalaikės atminties procesais. Kiti autoriai taip pat įrodė, kad P300 potencialo parametrai priklauso nuo kognityvinės disfunkcijos, todėl šis tyrimo metodas yra objektyvus elektrofiziologinis matas, apibūdinantis demencijos gilumą [13]. Žinoma, kad P300 latencija susijusi būtent su kognityvinių funkcijų savybėmis, o ne su bendromis tiriamojo intelekto galimybėmis.

Statistiškai patikima P300 potencialo amplitudės koreliacija nustatyta tik su „Digit Span“ testo įvertinimu. Skaičių sekos prisiminimo („Digit Span“) testas atspindi dėmesį ir darbinę atmintį, o, žinoma, kad P300 potencialo amplitudė tiesiogiai proporcinga užduočiai atlikti skiriamų nervinių ląstelių resursų kiekiui, taigi susijusi su darbine atmintimi bei žmogaus dėmesingumu [6].

IŠVADOS

1. Nustatytos senyvų sveikų asmenų P300 potencialo parametrų normos vertės Lietuvos populiacijoje, P300 potencialo latencijos koreliacija su amžiumi.
2. P300 potencialo latencija ir amplitudė statistiškai patikimai skiriasi sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL.
3. P300 potencialo latencija statistiškai patikimai koreliuoja su bendroju kognityvinių funkcijų įvertinimu (kognityvinių funkcijų pažeidimo gyliu).
4. P300 potencialo latencija statistiškai patikimai koreliuoja su trumpalaikės atminties testais. Statistiškai patikimos koreliacijos tarp P300 potencialo latencijos ir ilgalaikės atminties nenustatyta.
5. P300 potencialo tyrimas yra objektyvus ir pakankamai paprastas bei nebrangus kognityvinių funkcijų tyrimo metodas.

Siekiant nustatyti P300 potencialo parametrų ir kognityvinių disfunkcijos koreliaciją, būtina tiksliai laikytis standartizuotos tyrimo metodikos. Gauti duomenys įrodo P300 potencialo tyrimo svarbą klinikinėje praktikoje: šis tyrimas padėtų nustatyti sutrikusias kognityvines funkcijas, jų pažeidimo gylį, taip pat įvertinti ligos progresavimo laipsnį ir greitį.

Be abejo, būtina ieškoti kitų objektyvių elektrofiziologinių kognityvinių funkcijų tyrimų parametrų, kurie būtų jautrus ir specifiniai tik tam tikrai kognityvinei patologijai.

Gauta:
2007 12 02

Priimta spaudai:
2007 12 12

Literatūra

1. Katada E, Sato K, Ojika K, Ueda R. Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1: 63–9.

2. Halliday AM. Evoked potentials in clinical testing. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
3. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 1995; 41: 103–46.
4. Vaitkevičius A, Kaubrys G, Klimašauskienė A, Budrys V. Kognityvinių sukeltųjų potencialų tyrimai: P300 potencialo svarba klinicinei praktikai. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(32): 86–94.
5. Comi G, Leocani L. Electrophysiological correlates of dementia. In: Ambler Z, Nevsimalova S, Kadanka Z, Rossini PM, eds. *Clinical neurophysiology at the beginning of the 21st century*. Chapter 45. Elsevier, 2000; 53: 331–6.
6. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3–19.
7. Knight RT, Scabini D. Anatomic basis of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 3.
8. Tarkka IM, Stokic DS, Basile LFH, Papanicolaou AC. Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 538–45.
9. Goodin DS. Electrophysiologic evaluation of dementia. *Neurol Clin* 1985; 3: 633.
10. Green J, Levey AI. Event-related potential changes in groups at increased risk for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1398–403.
11. Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2(5): 515–25.
12. Muscoso EG, Costanzo E, Daniele O, Maugeri D, Natale E, Caravaglios G. Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006; 113: 1779–86.
13. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 179–89.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939–44.
15. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356–64.
16. Alzheimerio ligos įvertinimo skalė (ADAS). *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 21–38.
17. Johnson R. Event-related potential insights into altered sensory and cognitive processing in dementia. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*, Vol. 10. Elsevier, 1995; 241–67.
18. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, et al. The effects of age on the human event-related potential. *Psychophysiology* 1984; 21: 312.
19. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* 1996; 33: 334.
20. Polich J. EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104: 244–56.

A. Vaitkevičius, G. Kaubrys, V. Budrys

P300 EVOKED POTENTIAL AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN ALZHEIMER'S DISEASE

Summary

Background. Diagnosis of dementia is based on the cognitive dysfunction. Various neuropsychological tests are used as indexes of cognitive function. However these tests are subjective and are often difficult to interpret. Cognitive event-related potentials (in particular P300 potential) have been used in clinical practice as objective marker of cognitive function. The aim of our study was to compare the P300 potential profile in healthy elderly controls and in patients with Alzheimer's disease (AD) and to assess correlation between various cognitive tests and the P300 potential profile in patients with AD.

Materials and methods. 46 healthy elderly controls and 46 patients with AD were enrolled in the study. Various cognitive tests were performed and P300 potential examination was performed (P300 peak latency and amplitude were calculated) for all patients.

Results. Statistical significant difference was found between P300 potential latency and amplitude in healthy elderly controls and patients with AD (in the AD group, patients had longer P300 latency and smaller amplitude). Significant correlation was found between healthy controls age and P300 latency. Significant relationship was found between P300 latency and the following test scores: MMSE, overall ADAS-Cog scale score and also ADAS-Cog word recognition, ADAS-Cog memory total and ADAS-Cog language total score.

Conclusions. P300 potential latency and amplitude significantly differs in healthy elderly controls and patients with AD. There is significant relationship between P300 latency and overall cognitive dysfunction and working memory tests. The P300 potential is objective and simple method and can be used for the evaluation of cognitive functions.

Keywords: event-related potentials, P300 potential, Alzheimer's disease, dementia, cognitive tests.