

Elektrofiziologiniai sergančiųjų Alzheimerio liga kognityvinių funkcijų skirtumai: P300 kognityvinio potencialo tyrimas ir gydymas cholinerginiais vaistais

A. Vaitkevičius

G. Kaubrys

V. Budrys

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

Santrauka. *Įvadas.* P300 kognityvinio potencialo tyrimas dažnai naudojamas klinikinėje praktikoje kaip vienas objektyvių tyrimo metodų sergančiųjų Alzheimerio liga (AL) kognityvinei funkcijai vertinti. P300 potencialas yra tiesiogiai susijęs su gautos informacijos analize galvos smegenyse, su tiriamojo asmens kognityvinėmis funkcijomis, taip pat atspindi kognityvinių funkcijų kitimą skiriant specifinį gydymą. Šio darbo tikslas buvo nustatyti elektrofiziologinius sergančiųjų AL, gydomų stabilia donepezilio hidrochlorido doze ir negydytų (kuriems tik nustatyta AL diagnozė ir dar nepradėtas specifinis gydymas), P300 potencialo tyrimo rodiklių skirtumus.

Pacientai ir tyrimo metodai. Į tyrimą buvo įtraukti 68 VUL Santariškių klinikose tirti ir gydyti AL sergantys pacientai, kurie buvo suskirstyti į dvi grupes: pirmoji grupė – tai pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota AL ir dar nepradėtas gydymas specifiniais vaistais (N = 44), antroji grupė – tai stabilia donepezilio hidrochlorido doze ne mažiau kaip 3 mėnesius gydomi AL sergantys pacientai (N = 24). Palyginimui išanalizuoti 46 sveikų senyvų tiriamųjų asmenų duomenys. Visiems tiriamiems asmenims buvo atlikti pasirinkti kognityviniai testai bei P300 kognityvinio potencialo tyrimas (standartizuotomis sąlygomis).

Rezultatai. P300 potencialo latencija tarp gydomų donepezilio hidrochloridu ir negydomų AL sergančių pacientų statistiškai patikimai nesiskyrė. Nustatytas statistiškai patikimas P300 potencialo amplitudės Fz taške skirtumas ($p < 0,02$): tarp gydomų pacientų P300 potencialo amplitudė Fz taške buvo didesnė nei negydomų pacientų. Tarpikinės P300–N200 latencijos ir P300 piko amplitudės santykis bei P300 atsako laikas tarp gydomų pacientų buvo statistiškai patikimai mažesni nei negydomų pacientų.

Išvados. P300 potencialo latencijos kitimas atitinka donepezilio hidrochloridu gydomų pacientų kognityvinių funkcijų kitimą. Cholinerginė stimuliacija sutrumpina reikšmingo dirgiklio atpažinimą ir paskatina didesnio neuronų kiekio atsaką (tai atspindi latencijos ir amplitudės santykio skirtumai). Gydymas donepezilio hidrochloridu turi įtakos pacientų elgsenai, pagreitina neurofiziologinius procesus, paspartina sprendimų priėmimą (sutrumpėja P300 atsako laikas). P300 potencialo tyrimas yra objektyvus ir pakankamai paprastas bei nebrangus kognityvinių funkcijų tyrimo metodas, todėl svarbus klinikinėje praktikoje demencijų diagnostikai ir gydymo efektyvumo monitoravimui.

Raktažodžiai: P300 potencialas, Alzheimerio liga, demencija, kognityviniai testai, donepezilio hidrochloridas.

Neurologijos seminarai 2008; 12(35): 26–34

Adresas:

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

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL), dažniausia senyvų asmenų demencijos priežastis, yra progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdingos sutrikusios kognityvinės ir nekognityvinės funkcijos. Nepaisant sukauptų šiuolaikinių žinių, AL etiologija nėra tiksliai žinoma. Patofiziologinis AL klininių simptomų pagrindas yra dėl cholinerginių neuronų degeneracijos sutrikę žievės neuronų tarpusavio ryšiai. Re-

miantis šiais duomenimis, buvo suformuota vadinamoji „cholinerginio deficito“ teorija, pagal kurią viena svarbiausių AL patogenezės grandžių yra neuromediatoriaus acetilcholino trūkumas galvos smegenyse. Tai patvirtina acetilcholino metabolizmo smegenyse sutrikimo tyrimai bei centrinio poveikio cholinesterazės inhibitorių veiksmingumo, gerinant sergančiųjų AL kognityvines funkcijas, tyrimai [1]. Šiuo metu demencijos diagnozė iš esmės remiasi sutrikusių kognityvinių funkcijų požymiais, kurie nustatomi įvairiais kognityviniais neurologiniais ir neuropsichologiniais testais. Tačiau labai svarbūs būtų objektyvūs neurobiologiniai diagnostiniai metodai, kurie padėtų tiksliau nustatyti AL diagnozę, diferencijuoti ją nuo kitų demencijų priežasčių, padėtų įvertinti demencijos gilumą, progresavimą ir gydymo poveikį. Klinikinėje praktikoje dažnai naudojamas P300 kognityvinio potencialo tyrimas, kaip vienas tokių objektyvių tyrimo metodų kognityvinei funkcijai vertinti. P300 potencialas yra tiesiogiai susijęs su gautos informacijos analize galvos smegenyse, su tiriamojo asmens kognityvinėmis funkcijomis [2–3]. Svarbiausi vertinami P300 potencialo rodikliai yra jo latencija ir amplitudė. Mūsų tyrimų rezultatai rodo, kad P300 potencialo latencija ir amplitudė statistiškai patikimai skiriasi sveikiems tiriamiesiems asmenims ir sergantiesiems AL, kad P300 potencialo latencija statistiškai patikimai koreliuoja su bendroju kognityvinių funkcijų įvertinimu (kognityvinių funkcijų pažeidimo gyliu) bei su trumpalaikės atminties testais [4]. Tą patvirtina ir kitų autorių duomenys [5–12].

Pastaruoju metu atlikti tyrimai įrodo, kad specifinis sergančiųjų AL gydymas cholinesterazės inhibitoriais pagerina ne tik tiriamųjų asmenų kognityvines funkcijas (t. y. kognityvinių neurologinių ir neuropsichologinių testų įvertinimo rezultatus), bet ir elektroфизиologinius rodiklius (gydant sumažėja P300 potencialo latencija, padidėja jo amplitudė). Be to, nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp kognityvinių testų ir P300 potencialo latencijos pokyčių skiriant specifinį gydymą, t. y. kad P300 potencialas atspindi kognityvinių funkcijų kitimą gydymo eigoje [13–18]. Taigi P300 potencialo tyrimas yra tikslus ir objektyvus tyrimo metodas vertinant gydymo veiksmingumą bei kognityvinių funkcijų gerėjimą [5].

Šiame straipsnyje pateikiame mūsų darbo, kuriuo siekėme palyginti gydomų specifiniais vaistais ir negydomų AL sergančiųjų pacientų elektroфизиologinius rodiklius, duomenis.

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas buvo nustatyti elektroфизиologinius sergančiųjų AL, gydomų stabilia donepezilio hidrochlorido doze ir negydomų (kuriems tik nustatyta AL diagnozė ir dar nepradėtas specifinis gydymas), skirtumus. Mūsų tyrimo palyginami elektroфизиologiniai rodikliai skirtingų grupių pacientams, kai jiems skiriamas specifinis gydymas arba gydymas dar nepradėtas ir kai jų kognityvinių funkcijų

rodikliai, nustatomi kognityviniais testais, yra panašūs. Šie duomenys padėtų tiksliau nustatyti galimą P300 potencialo generavimo vietą ir cholinerginių procesų įtaką šio potencialo atsiradimui. Taip pat tyrime bandoma atsakyti į klausimą, ar P300 potencialo tyrimo rezultatai suteikia tą pačią informaciją, kaip ir kognityviniai testai, ar iš P300 potencialo tyrimo galima tikėtis papildomos (neurobiologinės, elektroфизиologinės) informacijos apie sergančiųjų AL smegenų funkcionavimą, kuri neatsispindi tyrime naudotuose kognityviniuose testuose.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre. Į tyrimą buvo įtraukti 46 sveiki senyvi tiriami asmenys bei 68 VUL Santariškių klinikose tirti ir gydyti AL sergantys pacientai. Tyrime dalyvavo tik davę sutikimą ir Asmens informavimo bei Informuoto asmens sutikimo formas pasirašę asmenys. Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas.

Svarbiausi įtraukimo kriterijai

Į tyrimą įtraukti 65 metų ir vyresni 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 [19], bei kuriems diagnozuota lengva ir vidutinio sunkumo demencija (įvertinta nuo 14 iki 23 balų pagal Protinės būklės mini tyrimą (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE)). Kadangi tyrimo metu naudoti kognityviniai testai yra lietuvių kalba, į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių gimtoji kalba yra lietuvių, taip pat tie, kuriems regėjimo ir klausos funkcijos buvo pakankamos tinkamai atlikti testus ir kurių išsilavinimas yra bent 4 metų.

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys kito tipo demencija (pvz., kraujagysline demencija, Lewy kūnelių demencija, antrine demencija ir kt.), 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, infekcinėmis CNS ligomis, demielinizuojančiomis CNS ligomis, CNS augliais, inkstų ar kepenų nepakankamumu, skydliaukės hipofunkcija ir kt.), taip pat sunkią galvos traumą su buvusiu sąmonės netekimu ar galvos smegenų insultą patyrę pacientai. Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga depresija (įvertinta pagal Yesavage geriatrinės depresijos skalę, lietuvišką validizuotą versiją), ir pirminėmis psichikos ligomis (pvz., šizofrenija, bipoliniu afektiniu sutrikimu) sergantys pacientai.

1 lentelė. Demografiniai tiriamųjų asmenų duomenys.

	AL-O pacientai, N = 44		AL-G pacientai, N = 24	
	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas
Amžius (metais)	76,36 ± 4,64	74,95 – 77,77	75,83 ± 4,57	73,90 – 77,77
Išsilavinimas (metais)	10,30 ± 4,70	8,87 – 11,72	12,17 ± 4,30	10,35 – 13,98
AL trukmė (metais)	2,93 ± 1,62	2,44 – 3,42	3,75 ± 1,73	3,02 – 4,48
Gydymo trukmė (metais)	-		1,79 ± 1,14	1,31 – 2,27
Lytis, moterų / vyrų skaičius	20 / 24		12 / 12	

SN – standartinis nuokrypis.

AL sergančius pacientus suskirstėme į dvi grupes: pirmoji grupė – pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota AL ir dar nepradėtas gydymas specifiniais vaistais (toliau tekste žymima AL-O, N = 44), antroji grupė – stabilia donepezilio hidrochlorido doze (10 mg per parą) ne mažiau kaip 3 mėnesius gydomi AL sergantys pacientai (toliau tekste žymima AL-G, N = 24). Pastaruoju atveju gydymas buvo pradėtas gydančio gydytojo sprendimu remiantis įprastine klinicine praktika, tyrėjai gydymui įtakos neturėjo. Donepezilio hidrochloridas yra dažniausiai vartojamas specifinis centrinio veikimo cholinesterazės inhibitorius AL gydyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti kitais kognityvines funkcijas gerinančiais vaistais (memantinu, EGb761) gydomi pacientai, siekiant homogenizuoti AL-G grupę.

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). Jų amžius, išsilavinimas ir pasiskirstymas pagal lytį atitiko sergančiųjų AL grupes.

Visi tyrime dalyvavę asmenys buvo apklausti naudojant specialią tyrimo anketą. Taip pat buvo įvertinta bendra tiriamųjų būklė, atliktas neurologinis ištyrimas, kognityviniai testai bei P300 potencialo tyrimas. Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Kognityviniai testai

Visiems tiriamiesiems asmenims atlikti šie kognityviniai testai:

- Protinės būklės mini tyrimas (MMSE). Tyrimo rezultatas įvertinamas balais nuo 0 iki 30 ir parodo bendrąjį tiriamųjų kognityvinių funkcijų pajėgumą (0–10 balų – sunki demencija, 11–19 balų – vidutinio sunkumo demencija, 20–23 balai – lengva demencija).

- AL įvertinimo skalės (angl. *Alzheimer's disease assessment scale, ADAS*) kognityvinė dalis (ADAS-Cog) [20]. 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, orientacijos, praksišios bei kalbos. 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*“ test), 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.

P300 potencialo tyrimas

Visiems tiriamiesiems asmenims standartinėmis sąlygomis 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 asmeniui buvo duota užduotis iš šio srauto išskirti tik vienos rūšies retesnius dirgiklius (t. y. reikšmingus dirgiklius) ir juos mintyse 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. P300 potencialas registruotas aktyviusius (registruojančius) elektrodus uždėjus ant skalpo Fz, Cz, Pz taškuose pagal tarptautinę „10–20%“ sistemą, palyginamuosius elektrodus – A1/A2, įžeminimo elektroda – Fpz taške. Instruktaivus tiriamas asmuo, kompiuterine programa buvo suvidurkinama 30 atsakų į reikšmingą dirgiklį. Tyrimo patikimumui įvertinti buvo atliktos dvi atskiros tyrimo serijos kiekvienam tiriamam 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. Atsako į retą (reikšmingą) dirgiklių kreivėje pažymėti išsiskyre pikai P1, N1, P2, N2 ir P3. P1-N1-P2 pikų kompleksas atspindi nervų sistemos reakciją į bet kurį dirgiklį, tuo tarpu vėlesnis P2-N2-P3 pikų

kompleksas registruojamas tik tuomet, kai tiriamas asmuo atlieka tam tikrą jam skirtą užduotį. Pastarieji pikai atspindi reikšmingo dirgiklio atpažinimo, išskyrimo iš kitų dirgiklių srauto, įsiminimo, informacijos apdorojimo ir sprendimo priėmimo procesus, kurie tiesiogiai susiję su kognityvinėmis funkcijomis. Ryškiausias iš jų teigiamas pikas yra P3 (P300). N2 piko susidarymas siejamas su dirgiklio atpažinimo tikslumu, o P3 piko – su sprendimo priėmimu ir atsakomuoju veiksmu [21–22]. Tyrimo metu buvo apskaičiuotos N2 (N200) ir P3 (P300) pikų latencijos bei amplitudės visuose trijuose registravimo taškuose (Fz, Cz, Pz).

Statistinis duomenų apdorojimas

Demografinių rodiklių, kognityvinių testų bei elektrofiologinių P300 potencialo rodiklių statistinei analizei dviejose tiriamųjų grupėse (AL-O ir AL-G grupėse) naudotas Student t-testas, apskaičiuoti minėtų verčių vidurkiai, standartinis nuokrypis, 95% pasikliautinumo intervalai. Statistiškai patikimiams skirtumams įvertinti taip pat apskaičiuota p reikšmė. Kategoriniai kintamieji skirtingose grupėse įvertinti apskaičiuavus ² vertę. Duomenys apdoroti „Statistica 7“ kompiuterine programa.

REZULTATAI

Į tyrimą buvo įtraukti 44 AL-O grupės tiriamieji ir 24 AL-G grupės tiriamieji nuo 65 iki 83 metų amžiaus. Vertinant demografinius duomenis (žr. 1 lentelę), abiejų grupių tiriamieji buvo panašaus amžiaus ir išsilavinimo, laikas nuo pirmųjų AL simptomų pasireiškimo pradžios iki įtraukimo į tyrimą jiems taip pat buvo panašus (statistiškai patikimų šių duomenų skirtumų nenustatyta). AL-G grupės tiriamųjų vidutinė gydymo stabilia donepezilio hidroklorido doze trukmė buvo 1,79 ± 1,14 metų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį abiejose grupėse statistiškai nesiskyrė (² testas, p = 0,7197).

AL-O (N = 44) ir AL-G (N = 24) grupių tiriamųjų kognityvinių testų rezultatai pateikiami 2 lentelėje. Pažymėtina, kad Labirinto („Porteus Maze“) testo neatliko 14 AL-O grupės pacientų ir 4 AL-G grupės pacientai, kadangi nesuprato arba nesilaikė testo atlikimo instrukcijų, todėl Labirinto testo rezultatai apskaičiuoti tik jį atlikusiems asmenims.

Įvertinus kognityvinių testų rezultatus, tiriamųjų grupės statistiškai patikimai nesiskyrė, t. y. abiejų grupių pacientų kognityvinės funkcijos buvo pažeistos panašiai, jei

2 lentelė. Kognityvinių testų įvertinimo rezultatai.

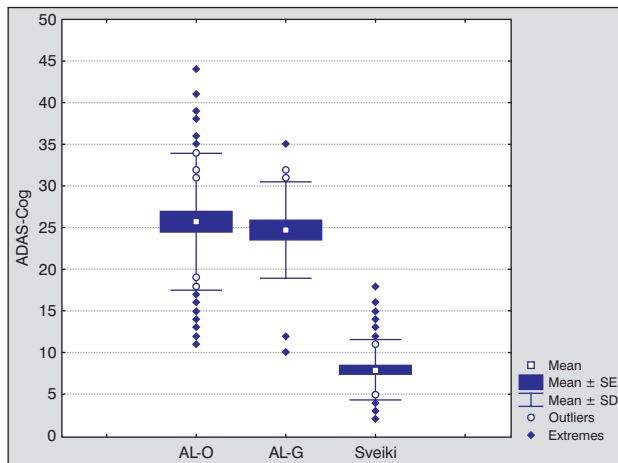
Testas	AL-O pacientai, N = 44		AL-G pacientai, N = 24		p reikšmė
	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	
MMSE, balai	19,57 ± 2,98	18,66 – 20,48	19,96 ± 2,18	19,04 – 20,88	s. n.
„Digit Span“ testas, balai	4,59 ± 0,73	4,37 – 4,81	4,58 ± 0,65	4,31 – 4,86	s. n.
Labirinto testo atlikimo laikas, sek.	237,23 ± 112,22	195,33 – 279,14	289,10 ± 92,49	245,81 – 332,39	s. n.
Labirinto testo klaidos, kartai	2,67 ± 1,69	2,07 – 3,27	2,48 ± 0,99	2,05 – 2,91	s. n.
„Trail Making A“ testo atlikimo laikas, sek.	260,35 ± 158,09	211,70 – 309,00	232,67 ± 83,18	197,54 – 267,79	s. n.
ADAS-Cog ilgalaikis atsiminimas, balai	9,07 ± 1,21	8,70 – 9,44	8,88 ± 1,45	8,26 – 9,49	s. n.
ADAS-Cog atmintis, balai	14,73 ± 3,47	13,67 – 15,78	14,58 ± 3,13	13,26 – 15,91	s. n.
ADAS-Cog praksija, balai	2,14 ± 1,30	1,74 – 2,53	2,00 ± 1,14	1,52 – 2,48	s. n.
ADAS-Cog orientacija, balai	2,95 ± 1,89	2,38 – 3,53	2,04 ± 1,16	1,55 – 2,53	< 0,05
ADAS-Cog kalba, balai	5,89 ± 3,30	4,88 – 6,89	6,08 ± 1,98	5,25 – 6,92	s. n.
ADAS-Cog bendras įvertinimas, balai	25,70 ± 8,22	23,21 – 28,20	24,71 ± 5,78	22,27 – 27,15	s. n.

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

3 lentelė. P300 kognityvinio potencialo parametrų įvertinimas.

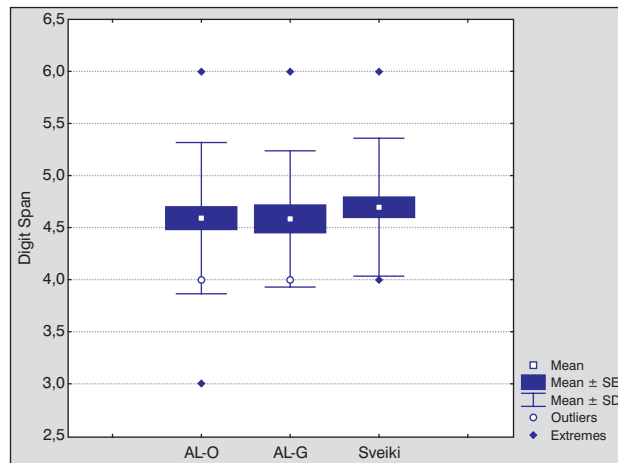
	AL-O pacientai, N = 44		AL-G pacientai, N = 24		p reikšmė
	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	Vidurkis ± SN	95% pasikliautinumo intervalas	
P300 latencija Pz, ms	457,80 ± 31,76	448,14 – 467,45	455,42 ± 20,59	446,72 – 464,11	s. n.
N200 latencija Pz, ms	300,72 ± 41,80	288,00 – 313,42	318,98 ± 30,31	306,18 – 331,78	s. n.
P300-N200 tarppikinė latencija Pz, ms	157,08 ± 48,63	142,29 – 171,87	136,44 ± 32,58	122,68 – 150,20	= 0,067
P300 amplitudė Pz, V	11,48 ± 4,34	10,16 – 12,80	12,66 ± 3,77	11,04 – 14,29	s. n.
P300 amplitudė Fz, V	13,62 ± 5,26	12,00 – 15,24	17,23 ± 5,93	14,67 – 19,79	< 0,02
P300-N200 tarppikinės latencijos ir amplitudės santykis, ms/ V	16,97 ± 11,16	13,53 – 20,40	11,92 ± 6,16	9,25 – 14,58	< 0,05
P300 atsako laikas, ms	646,47 ± 224,06	577,51 – 715,42	486,54 ± 70,62	456,72 – 516,36	< 0,01

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



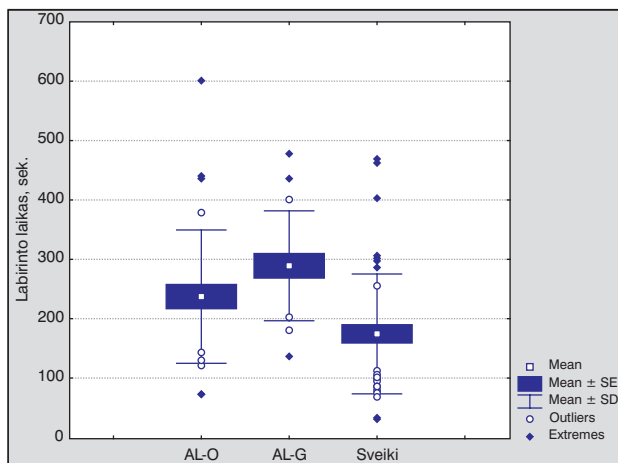
1 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų bendras ADAS-Cog skalės rezultatas (balais).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



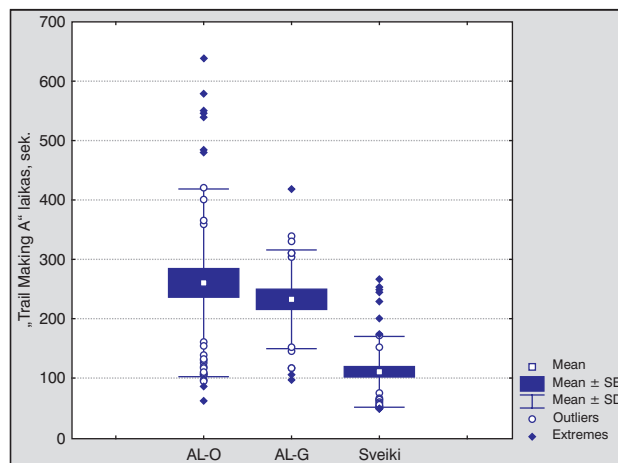
2 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų „Digit Span“ testo rezultatas.

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



3 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų Labirinto testo atlikimo laikas (sek.).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



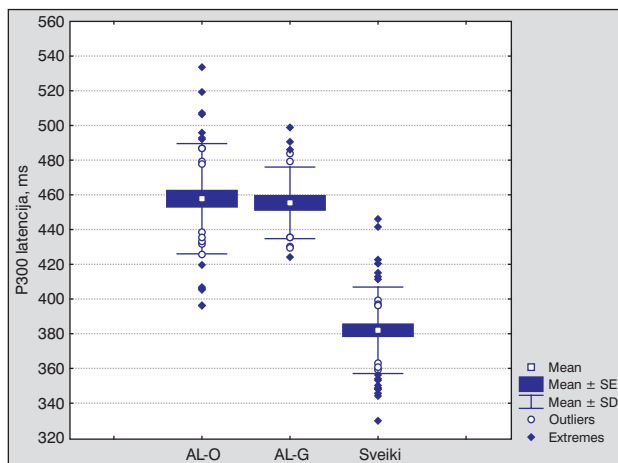
4 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų „Trail Making A“ testo atlikimo laikas (sek.).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.

atsižvelgti į taikytų kognityvinių testų ir skalių rezultatus. Nustatytas tik vienintelis statistiškai patikimas skirtumas vertinant orientaciją pagal ADAS-Cog skalės dalį, tačiau bendrasis ADAS-Cog įvertinimas statistiškai nesiskyrė. Tiriamųjų asmenų pasiskirstymas pagal kognityvinių testų rezultatų įvertinimą pateikiamas 1–4 pav. Kartu šiuose paveikslėliuose palyginti pateikiami ir sveikų tiriamųjų duomenys, apskaičiuoti ankstesniame mūsų darbe [4]: pastaruoju darbu nustatėme statistiškai patikimus skirtumus tarp bendros AL sergančių pacientų grupės ir sveikų tiriamųjų asmenų (N = 46) kognityvinių funkcijų (išskyrus „Di-

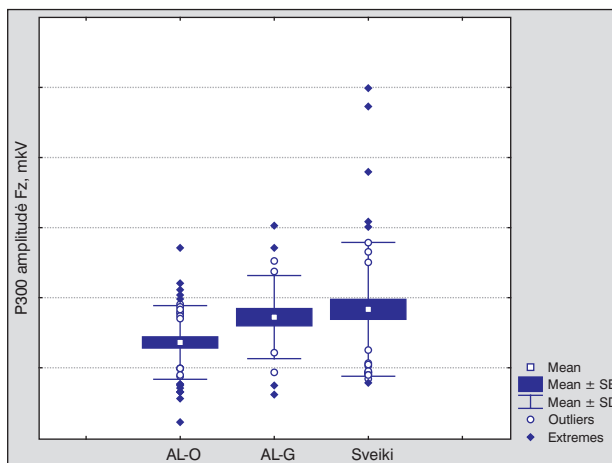
git Span“ testo rezultatus, kai statistiškai patikimo skirtumo nebuvo rasta).

Visiems tiriamiems asmenims buvo atliktas P300 kognityvinio potencialo tyrimas, apskaičiuotos N200 ir P300 potencialų latencijos, amplitudės bei kiti elektrofiziologiniai rodikliai. Šie rodikliai pateikiami 3 lentelėje. Nors ankstesniame darbe nustatėme statistiškai patikimus P300 potencialo Pz registravimo taške latencijos ir amplitudės skirtumus sveikiems tiriamiems asmenims ir sergantiesiems AL (sergančiųjų AL P300 potencialo latencija buvo daug ilgesnė, o amplitudė – mažesnė), šiuo atveju statistiškai patikimų skirtumų tarp



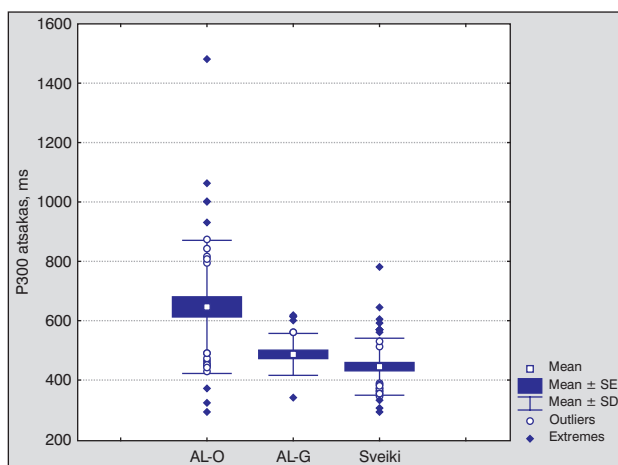
5 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų P300 potencialo latencija (ms).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



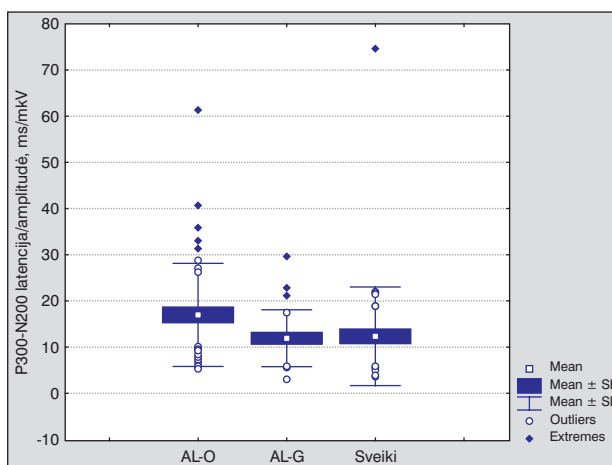
6 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų P300 potencialo amplitudė Fz registravimo taške (mkV).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



7 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų P300 atsako laikas (ms).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.



8 pav. Gydomų ir negydomų AL sergančių pacientų P300-N200 latencijos ir amplitudės santykis (ms/mkV).

Šalia palyginti pateikiami sveikų tiriamų asmenų duomenys. Paveiksle pateikiami įvertinimo vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, standartinės paklaidos ir užribinės bei ekstremalios vertės. AL-O – sergantieji AL, kuriems dar nepradėtas specifinis gydymas, AL-G – sergantieji AL, kurie gydomi stabilia donepezilio hidrochlorido doze, Sveiki – sveiki palyginami asmenys.

AL-O ir AL-G grupių pacientų neišryškėjo. Nustatytas statistškai patikimas P300 potencialo amplitudės Fz taške skirtumas ($p < 0,02$), t. y. AL-G grupės pacientams P300 potencialo amplitudė Fz taške buvo didesnė nei AL-O grupės pacientų.

Buvo apskaičiuota vadinamoji tarpikinė latencija (intervalas tarp N200 ir P300 pikų). Nustatyta, kad AL-G grupės pacientams šis intervalas yra daug trumpesnis, tačiau statistinio patikimumo ribos nesiekė ($p = 0,067$). Taip pat buvo apskaičiuotas šio intervalo ir P300 piko amplitudės santykis: nustatyta, kad AL-G grupės pacientams šis santykis statistškai patikimai mažesnis nei AL-O grupėje.

Buvo įvertintas P300 atsako laikas (t. y. per kiek laiko nuo reikšmingo dirgiklio pradžios tiriamasis asmuo paspaudė specialų atsako mygtuką) ir nustatytas statistškai patikimas skirtumas tarp AL-O ir AL-G grupių pacientų: šis laikas, gydant donepezilio hidrochloridu, statistškai patikimai trumpesnis. Tiriamų asmenų pasiskirstymas pagal elektrofiziologinių P300 potencialo tyrimo rodiklių įvertinimą pateikiamas 5–8 pav. Kartu šiuose paveikslėliuose palyginti pateikiami ir sveikų tiriamųjų duomenys, apskaičiuoti ankstesniame mūsų darbe.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šio darbo metu nebuvo nustatyta statistiškai patikimų skirtumų tarp dviejų AL sergančių pacientų grupių (AL-O ir AL-G) demografinių rodiklių ir jiems atliktų kognityvinių testų rezultatų. Tai rodo, kad šios dvi AL sergančių pacientų grupės buvo panašios savo kognityvinės disfunkcijos gilumu. Šių grupių pacientai tarpusavyje skyrėsi tik tuo, kad vienai grupei nebuvo skiriamas specifinis AL gydymas, o kitai – skiriama stabili donepezilio hidrochlorido dozė ne trumpiau kaip 3 mėnesius (toks laikotarpis pasirinktas dėl to, kad būtų pasiektas stabilus cholinerginis poveikis centrinėje nervų sistemoje). Kognityviniai testai ir skalės atspindi tik galutinius tiriamųjų asmenų kognityvinės elgsenos rezultatus, kurie mūsų tirtose grupėse buvo vienodi, tačiau tai nereiškia, kad šie vienodi kognityviniai rezultatai yra pasiekti vienodais neurobiologiniais smegenų mechanizmais. Taip pat minėti vienodi kognityviniai rezultatai nereiškia, kad tirtose grupėse elgsenos ir veiklos sutrikimai bus vienodi. Siekdami nustatyti, ar kognityviniu aspektu vienodose tiriamųjų grupėse gali būti elektrofiziologinių smegenų veiklos skirtumų, palyginome šių grupių tiriamųjų elektrofiziologinius P300 kognityvinio potencialo rodiklius. Buvo tikimasi, kad AL-G grupės pacientams (kurių kognityvinės funkcijos pažeistos vienodai kaip ir AL-O grupės pacientų) dėl cholinerginės stimuliacijos gali būti registruojami kitokie elektrofiziologiniai rodikliai. Nustatytas statistiškai patikimas P300 potencialo amplitudės Fz taške skirtumas ($p < 0,02$), t. y. AL-G grupės pacientams P300 potencialo amplitudė Fz taške yra didesnė nei AL-O grupės pacientų. Tai rodytų, kad gydymas donepezilio hidrochloridu (farmakologinė cholinerginė stimuliacija) galimai turi įtakos frontalinėse skiltyse vykstantiems neurofiziologiniams procesams (tikėtina, kartu pagerindama „frontalines“ kognityvines funkcijas, sprendimų priėmimą). Tačiau įprastinių rodiklių (P300 potencialo latencijos ir amplitudės Pz registravimo taške), kurie statistiškai patikimai skyrėsi sergantiesiems AL ir sveikiems tiriamiems asmenims (įrodyta ankstesniame mūsų darbe), statistinių skirtumų tarp AL-O ir AL-G grupių pacientų nenustatėme. Tai galima būtų paaiškinti tuo, kad P300 potencialo latencijos ir amplitudės rodikliai Pz taške labiau atspindi bendrąjį tiriamojo asmens kognityvinį pajėgumą [5, 12]. Be to, šiuos rezultatus patvirtina ir kitų autorių duomenys, kuriais remiantis nustatyta, kad, gydant cholinesterazės inhibitoriais, P300 potencialo rodiklių kitimas statistiškai patikimai koreliuoja su pacientų kognityvinių funkcijų pagerėjimu [14–15, 18]. Taigi, atrodytų, kad, nepaisant skiriamo gydymo, akivaizdžių P300 potencialo pirminių rodiklių (latencijos ir amplitudės Pz taške) skirtumų mūsų tirtose pacientų grupėse nėra.

Kadangi P300 potencialo pirminiai rodikliai atspindi bendruosius kognityvinio pajėgumo rodiklius, įvairūs autoriai bando ieškoti specifiskesnių ir jautresnių P300 potencialo pokyčių, kurie atspindėtų tik tam tikrą kognityvinę funkciją arba kurie būtų būdingi tik tam tikros rūšies sutrikimui, pvz., tiriami tokie rodikliai: tarppikinė latencija, latencijos ir amplitudžių santykiai, kognityvinio komplek-

so ilgis, plotas ar kritimo statumas ir kt. [23–24]. Atkreiptas dėmesys, kad N200 pikas daugiau susijęs su teisingu atpažinimu, o P300 – su sprendimo priėmimu ir atsakomuoju veiksmu [21–22]. Yra duomenų, kad kognityvinio komplekso kreivės statumas ar ilgis yra nulemtas tiriamojo asmens darbinės atminties lygio. Analizuojant P300 potencialo kreivę, svarbi tarppikinė P300-N200 latencija, būtent šis intervalas atspindi reikšmingo dirgiklio atpažinimo trukmę. Savo darbe nustatėme, kad AL-G grupės pacientams šis intervalas yra daug trumpesnis nei AL-O pacientams, tačiau statistinio patikimumo ribos šio rodiklio skirtumas nesiekė ($p = 0,067$).

Sergant demencija, ilgėja P300 piko latencija ir mažėja amplitudė, tai ypač ryšku analizuojant latencijos ir amplitudės santykį (ms/mkV), kuris parodo ne tik atpažinimo ar sprendimo priėmimo funkciją, bet ir testinei užduočiai atlikti skiriamų neuronų išteklių kiekį [7]. Savo darbe apskaičiavome tarppikinę P300-N200 latencijos ir P300 piko amplitudės santykį: nustatėme, kad AL-G grupės pacientams šis santykis statistiškai patikimai mažesnis nei AL-O grupėje. Be to, įdomu tai, kad AL-G grupės pacientams šis santykis statistiškai nesiskiria nuo santykio, apskaičiuoto sveikiems tiriamiems asmenims (žr. 8 pav.). Taigi galima daryti prielaidą, kad cholinerginė stimuliacija sutrumpina reikšmingo dirgiklio atpažinimą (trumpėja tarppikinė P300-N200 latencija) ir paskatina didesnio neuronų kiekio atsaką (didėja P300 piko amplitudė), o apskaičiuotus latencijos ir amplitudės santykį, tai tampa statistiškai patikimu skirtumu tarp donepeziliu negydytų ir šiuo vaistu gydomų pacientų.

Gauti įdomūs rezultatai, kad P300 atsako laikas (t. y. per kiek laiko nuo reikšmingo dirgiklio pateikimo pradžios tiriamasis asmuo paspaudė atsako mygtuką) statistiškai patikimai skiriasi AL-O ir AL-G grupių pacientams: šis laikas, gydant donepezilio hidrochloridu, statistiškai patikimai trumpesnis ($p < 0,01$). AL-G grupės pacientams šis laikas artėja prie sveikų tiriamųjų rodiklių (žr. 7 pav.), tačiau statistinis skirtumas išlieka. Šis rezultatas rodytų, kad gydymas donepezilio hidrochloridu turi įtakos pacientų elgsenai, pagreitina neurofiziologinius procesus, paspartina sprendimų priėmimą, ir tai atitiktų gautus latencijos bei amplitudės santykio skirtumus.

P300 potencialo rodikliai kinta pagal kognityvinę sergančiųjų AL būklę ir pagal jiems skiriamą gydymą. Taigi P300 potencialo tyrimas gali būti naudingas vertinant specifinio gydymo nuo AL veiksmingumą konkrečiam pacientui arba vertinant santykinį skirtingų vaistų veiksmingumą tam tikrai AL sergančių pacientų grupei. Mūsų gauti duomenys taip pat įrodo, kad P300 potencialo generavime svarbūs cholinerginiai neuronai ir kad tam tikri jautresni elektrofiziologiniai rodikliai (tarppikinė latencija, latencijos ir amplitudės santykis) priklauso nuo cholinerginės stimuliacijos stiprumo. Tuo paaiškinamas cholinerginių vaistų poveikis ne tik kognityvinėms funkcijoms įvertinti, bet ir grynai biologinio pobūdžio elektrofiziologiniams rodikliams [3, 25–26].

Taigi P300 potencialo tyrimas pasiteisina klinikinėje praktikoje ir ateityje toks tyrimas turėtų būti naudingas ti-

riant tiek AL sergančius pacientus, tiek asmenis turinčius riziką susirgti šia liga, kaip pagalbinę priemonę diagnozei nustatyti, gydymo veiksmingumui vertinti ir prognozei numatyti.

IŠVADOS

1. Statistiškai patikimo P300 potencialo latencijos skirtumo tarp AL-O ir AL-G grupių tiriamųjų nenustatyta. Gydančiam donepezilio hidrochloridu, P300 potencialo rodiklių kitimas atitinka pacientų kognityvinių funkcijų kitimą, vertinant kognityviniais testais.

2. P300 potencialo generavime svarbūs cholinerginiai neuronai. Cholinerginė stimuliacija sutrumpina reikšmingo dirgiklio atpažinimą (trumpėja tarpikinė P300-N200 latencija) ir paskatina didesnio neuronų kiekio atsaką (didėja P300 piko amplitudė), o apskaičiavus latencijos ir amplitudės santykį, tai tampa statistiškai patikimu skirtumu tarp donepeziliu negydytų ir gydomų pacientų.

3. Gydymas donepezilio hidrochloridu turi įtakos pacientų elgsenai, pagreitina neurofiziologinius procesus, paspartina sprendimų priėmimą (sutrumpėja P300 atsako laikas).

4. P300 potencialo tyrimas yra objektyvus ir pakankamai paprastas bei nebrangus kognityvinių funkcijų tyrimo metodas, todėl klinikinėje praktikoje gali būti svarbus demencijų diagnostikai ir gydymo rezultatų monitoravimui. Būtina ieškoti jautresnių šio tyrimo rodiklių, kurie atspindėtų tam tikras kognityvines funkcijas ar būtų specifiški tik tam tikrai kognityvinei patologijai. Šių rodiklių patikimumą ir ryšį su kognityvine disfunkcija būtina įrodyti atliekant papildomus tyrimus.

Gauta:
2008 02 24

Priimta spaudai:
2008 03 07

Literatūra

- Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *NEJM* 2000; 341: 1670–9.
- Halliday AM. Evoked potentials in clinical testing. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
- Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 1995; 41: 103–46.
- Vaitkevičius A, Kaubrys G, Budrys V. P300 kognityvinio potencialo reikšmė, vertinant sergančiųjų Alzheimerio liga kognityvines funkcijas. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(34): 261–8.
- 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.
- 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.
- Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3–19.
- Goodin DS. Electrophysiological evaluation of dementia. *Neurol Clin* 1985, 3: 633.
- Green J, Levey AI. Event-related potential changes in groups at increased risk for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1398–403.
- 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.
- Muscioso 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.
- Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 179–89.
- Boeijinga PH. Objective markers of drugs effects on brain function from recording of scalp potential in healthy volunteers. In: Macher JP, ed. *Dialogues in clinical neuroscience*. Drug development 2002; 4: 388–94.
- Katada E, Sato K, Sawaki A, Dohi Y, Ueda R, Ojika K. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16(1): 39–43.
- Werber AE, Klein C, Rabey JM. Evaluation of cholinergic treatment in demented patients by P300 evoked related potentials. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35(Suppl 3): 37–43.
- Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andrea Matteo G, Onofri M. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(1): 31–42.
- Paci C, Gobbato R, Carboni T, Sanguigni S, Santone A, Curatola L. P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia. *Neurol Sci* 2006; 26: 435–37.
- Werber EA, Gandelman-Marton R, Klein C, Rabey JM. The clinical use of P300 event related potentials for the evaluation of cholinesterase inhibitors treatment in demented patients. *J Neural Transm* 2003; 110: 659–9.
- 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.
- Alzheimerio ligos įvertinimo skalė (ADAS). *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 21–38.
- Vaitkevičius A, Kaubrys G, Klimašauskienė A, Budrys V. Kognityvinių sukeltųjų potencialų tyrimai: P300 potencialo svarba klinicinei praktikai. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(32): 86–94.
- Gnezdickij VV. Vyzvannye potencialy mozga. *Taganrog*, 1997.
- Korostenskaja M, Dapšys K, Mačiulis V, Rukšėnas O. Su įvykiais susijęs P300 potencialas: naujų vertinimo parametru paieška. *Psichologija* 2003; 27: 53–63.
- Barrett G. Clinical application of event-related potentials in dementing illness: issues and problems. *Int J Psychophysiol* 2000; 37: 49–53.
- Dierks T, Frolich L, Ihl R, Maurer K. Event-related potentials and psychopharmacology. Cholinergic modulation of P300. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 72–4.
- Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 86–94.

A. Vaitkevičius, G. Kaubrys, V. Budrys

ELECTROPHYSIOLOGICAL DIFFERENCES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE: P300 EVENT-RELATED POTENTIAL AND CHOLINERGIC TREATMENT

Summary

Background. Cognitive event-related potentials (in particular P300 potential) have been used in clinical practice as objective marker of cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). In general, P300 potential is considered a measure of the analysis of information in human brain related to the cognitive functions. Also it is an additional objective tool for the evaluation of the response to specific treatment. The aim of our study was to assess the electrophysiological differences of P300 potential profile in two groups of patients with AD – either treated with stable dose of donepezil or treatment-naïve.

Materials and methods. 68 patients with AD were enrolled into the study and divided into two groups: 1) patients recently diagnosed with AD and still treatment-naïve (N=44); 2) patients treated with stable dose of donepezil at least for 3 months (N=24).

Also 46 healthy elderly controls were enrolled into the study. Various cognitive tests were performed as well as P300 potential recording was performed for all subjects.

Results. There was no statistically significant difference for P300 potential latency found between two groups of patients with AD. The statistically significant difference for P300 potential amplitude recorded at Fz position was found: the P300 potential amplitude at Fz was larger in patients treated with donepezil ($p<0.02$). The ratio of interpeak P300-N200 latency and P300 amplitude and P300 response time were significantly lower in patients treated with donepezil compared with treatment-naïve patients.

Conclusions. The change in P300 potential latency correlates with improvement of cognitive functions in patients treated with donepezil. Cholinergic stimulation reduces the recognition time of target stimulus and enhances neural activity. Donepezil has an impact on the patients' behavior; it accelerates some neurophysiological processes and reduces response time to target stimulus. P300 potential is objective, simple and reliable instrument for the assessment of cognitive function in demented patients and cognitive response to specific treatment.

Keywords: P300 potential, Alzheimer's disease, dementia, cognitive tests, donepezil.