
Apgintų disertacinių darbų santraukos

Pažintinių funkcijų sutrikimų, P300 potencialo rodiklių ir cholinerginio gydymo ryšys sergant Alzheimerio liga

(Medicinos daktaro disertacija, apginta Vilniuje 2008 09 26)

A. Vaitkevičius

Disertacija rengta 2004–2008 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre. Mokslinis vadovas doc. dr. Gintaras Kaubrys (Vilniaus universitetas), mokslinis konsultantas prof. dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas). Disertacija buvo ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2008 m. rugsėjo 26 d. Tarybos pirmininkė prof. habil. dr. Regina Parnarauskienė (Vilniaus universitetas); nariai: prof. habil. dr. Gintautas Česnys (Vilniaus universitetas), doc. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas), doc. dr. Antanas Vaitkus (Kauno medicinos universitetas) ir doc. dr. Jūratė Macijauskienė (Kauno medicinos universitetas); oponentai: doc. dr. Vita Danilevičiūtė (Vilniaus universitetas) ir dr. Dalia Mickevičienė (Kauno medicinos universitetas).

Įvadas

Pastaraisiais metais vyresnių žmonių pažintinių funkcijų sutrikimai tampa vis aktualesne medicinos ir socialine problema. Pažintinės funkcijos gali sutrikti dėl skirtingų fiziologinių ir patologinių būklių, tačiau ryškiausiai jos sutrinka sergantiesiems demencija. Apie 60–75% vyresnių kaip 65 metų pacientų, kuriems yra demencijos sindromas, serga Alzheimerio liga (AL). AL diagnozė daugiausia remiasi sutrikusių pažintinių funkcijų požymiais, kurie nustatomi įvairiais kognityviniais neurologiniais ir neuropsichologiniais testais. Tačiau šie testai yra subjektyvūs, t. y. atspindi kognityvinę elgseną, bet ne realius neurobiologinius centrines nervų sistemos procesus. Be to, kartais sunku juos interpretuoti. Todėl labai svarbūs būtų objektyvūs neurobiologiniai diagnostikos metodai, kurie padėtų tiksliau diagnozuoti AL, įvertinti demencijos gylį ir progresavimą.

Būtent todėl, siekiant objektyviai įvertinti sutrikusias pažintines funkcijas, vis dažniau taikoma su įvykiu susijusių sukeltųjų potencialų (ĮSSP; ang. *event-related evoked potentials – ERP*) arba endogeninių sukeltųjų potencialų tyrimo metodika. ĮSSP yra tiesiogiai susiję su gautos informacijos analize galvos smegenyse, su tiriamojo savybėmis (dėmesiu, darbine atmintimi, informacijos apdorojimu, sprendimų priėmimo greičiu, t. y. su pažintinėmis funkcijomis). Klinikinėje praktikoje kaip vienas tokių objektyvių tyrimo metodų pažintinėms funkcijoms vertinti dažnai taikomas P300 kognityvinio potencialo tyrimas. Siekis nustatyti tikslesnę P300 potencialo sukūrimo vietą galvos smegenyse, specifinius jautrius jo rodiklius, kurie būtų būdingi tik tam tikrai pažintinių funkcijų patologijai (arba ikiklinikinei demencijos stadijai) bei kurie padėtų diferencijuoti skirtingas demencijos sindromą sukeliančias ligas, ir paskatino atlikti šį darbą.

Šiame darbe išsamiai įvertinti senyvų (vyresnių kaip 65 metų) asmenų P300 potencialo rodikliai. Darbo metu buvo lyginami elektrofiziologiniai dviejų tiriamųjų grupių – gaunančių specifinį cholinerginį gydymą ir dar negydomų AL sergančių pacientų – kurių pažintinių funkcijų sutrikimo gylis, nustatomas kognityviniais testais, yra panašus, rodikliai. Taip pat buvo mėginama atsakyti į klausimą, ar P300 potencialo tyrimo rezultatai tokie pat informatyvūs kaip ir kognityviniai testai, ar iš P300 potencialo tyrimo galima tikėtis papildomos (neurobiologinės, elektrofiziologinės) informacijos apie sergančiųjų AL galvos smegenų funkciją, kuri neatsispindi tiriant kognityviniais testais. Darbo metu taip pat išsamiai išanalizuoti AL sergančių pacientų ir kontrolinės grupės asmenų N200 piko latencijos, N200–P300 tarppikinės latencijos ir pastarosios santykio su P300 piko amplitude rodikliai.

Darbo tikslas

Šio darbo tikslas yra nustatyti vėlyvą AL sergančių pacientų ir sveikų senyvų tiriamųjų P300 potencialo rodiklių skirtumus bei sergančiųjų AL įprastinių pažintinių funkcijų klinikinio vertinimo testų ir P300 potencialo rodiklių koreliaciją, taip pat nustatyti elektrofiziologinius sergančiųjų AL, gydomų stabilia donepezilio hidrochlorido doze ir dar negydomų (kuriems tik nustatyta AL diagnozė ir dar nepradėtas specifinis gydymas), skirtumus.

Darbo uždaviniai

1. Nustatyti sergančiųjų AL ir kontrolinių tiriamųjų P300 potencialo rodiklių (amplitudės ir latencijos) skirtumus.
2. Nustatyti sergančiųjų AL ir kontrolinių tiriamųjų užduoties įvykdymo (P300 atsako) laiko skirtumus.
3. Įvertinti P300 potencialo rodiklių koreliaciją su pažintinių funkcijų sutrikimo gyliu (lyginant su pažintinių funkcijų klinikinio vertinimo testų rezultatais).
4. Įvertinti P300 potencialo rodiklių ryšį su skirtingomis pažintinėmis funkcijomis (trumpalaikė bei ilgalaikė atmintimi, dėmesio sutelkimu, kalbos funkcija, orientacija, praksija, frontalinėmis funkcijomis).
5. Nustatyti dviejų AL sergančių pacientų grupių (gydomų specifiniais cholinerginiais vaistais ir dar nepradėtų gydyti) P300 potencialo rodiklių skirtumus.

Svarbiausi darbo rezultatai

Į tyrimą buvo įtraukta ir ištirta 121 tiriamasis, iš jų 71 sergo AL, o 50 buvo sveiki (nesergantys demencija ar kitomis neurodegeneracinėmis ligomis) kontroliniai asmenys. Tyrime dalyvavo 60 moterų ir 61 vyras. Tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes: pirmoji grupė – tai pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota AL ir dar nepradėtas gydymas specifiniais vaistais (toliau tekste žymima AL-O grupė, N = 41), antroji grupė – tai stabilia donepezilio hidrochlorido doze ne mažiau kaip 3 mėnesius gydomi pacientai (toliau tekste žymima AL-G grupė, N = 30), trečioji grupė – tai sveiki kontroliniai asmenys (toliau tekste žymima kontrolinė grupė, N = 50). Buvo įvertinta visų tiriamųjų bendroji ir neurologinė būklė, surinkta anamnezė apie pažintinių funkcijų sutrikimų trukmę, kitas persirgintas ligas bei vartojamus vaistus (naudojant specialią tyrimo anketą), atlikti kognityviniai testai bei P300 potencialo tyrimas. Visų grupių tiriamieji buvo panašaus amžiaus ir išsilavinimo. Pasiskirstymas pagal lytį bei kitus demografinius rodiklius taip pat statistiškai patikimai nesiskyrė.

Visų tiriamųjų asmenų pažintinės funkcijos įvertintos atliekant kognityvinius testus. 31 pacientui buvo lengva demencija (jų MMSE testo įvertinimas buvo 21–23 balai), kitų 40 pacientų pažintinių funkcijų sutrikimas buvo vidutinio sunkumo (jų MMSE testo įvertinimas buvo 14–20 balų). Kontrolinės grupės tiriamieji nesirgo demencija (jų MMSE testo įvertinimas atitiko normos ribas, t. y. buvo 27–30 balų). Lyginant atskirai AL-O ir AL-G grupių pa-

cientus su kontrolinės grupės asmenimis, stebimi statistiškai patikimi beveik visų atliktų kognityvinių testų įvertinimo rezultatų skirtumai (daugeliu atvejų $p < 0,00001$). AL sergančių pacientų pažintinių funkcijų įvertinimas buvo gerokai blogesnis negu kontrolinės grupės asmenų. Tuo tarpu lyginant AL-O ir AL-G grupes, pacientų įprastų kognityvinių testų rezultatai statistiškai patikimai nesiskyrė, t. y. abiejų grupių pacientų pažintinės funkcijos buvo pažeistos panašiai (atsižvelgiant į naudotų kognityvinių testų ir skalų rezultatus) ir nepriklausė nuo to, kad viena pacientų grupė vartojo cholinerginį preparatą, o kitos grupės pacientams specifinis gydymas dar nebuvo pradėtas. Kognityviniai testai ir skalės atspindi tik galutinius tiriamųjų asmenų kognityvinės elgsenos rezultatus, kurie mūsų tiriamųjų grupių pacientų buvo vienodi, tačiau tai nerodo, kad šie vienodi kognityviniai rezultatai yra pasiekti vienodais neurobiologiniais smegenų mechanizmais. Vienas iš mūsų darbo uždavinių buvo įvertinti elektrofiziologinius AL-O ir AL-G grupių pacientų skirtumus, kai jų pažintinių funkcijų sutrikimas (remiantis kognityvinių testų rezultatais) yra panašus.

Visiems tiriamiesiems buvo tirtas P300 kognityvinis klausos potencialas, apskaičiuoti N200 ir P300 pikų latencijos, amplitudės, kiti elektrofiziologiniai rodikliai bei P300 atsako laikas. Lyginant AL-O grupės ir kontrolinės grupės asmenų elektrofiziologinius rodiklius, statistiškai patikimai skyrėsi P300 piko latencija ir amplitudė bei N200 piko ir N200–P300 tarpikinė latencijos. Sergančiųjų AL P300 ir N200 pikų latencija yra gerokai ilgesnė, o P300 piko amplitudė – mažesnė lyginant su sveikais kontrolinės grupės asmenimis. Sutrikus pažintinėms funkcijoms, P300 piko latencija ilgėja, o amplitudė mažėja. Lyginant AL-G grupės ir kontrolinės grupės asmenų elektrofiziologinius rodiklius, taip pat nustatyti statistiškai patikimi P300 ir N200 pikų latencijos skirtumai, t. y. AL-G grupės pacientų ši latencija yra gerokai ilgesnė. Tačiau statistiškai patikimo P300 piko amplitudės bei N200–P300 tarpikinė latencijos skirtumo tarp šių grupių pacientų nestebima. Be to, lyginant AL-O grupės ir kontrolinės grupės asmenų bei AL-G grupės ir kontrolinės grupės asmenų P300 atsako laiką, nustatyta, kad šis laikas sergantiesiems AL buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu kontrolinės grupės asmenų (t. y. sergantieji AL, išgirdę reikšmingą dirgiklį, gerokai vėliau paspausdavo atsako mygtuką).

Siekdami nustatyti, ar kognityviniu aspektu vienodų AL sergančiųjų grupių pacientų elektrofiziologinė smegenų veikla gali būti skirtinga, lyginome AL-O ir AL-G grupių tiriamųjų elektrofiziologinius P300 potencialo rodiklius. Statistiškai patikimų P300 piko latencijos ir amplitudės skirtumų tarp AL-O ir AL-G grupių pacientų neišryškėjo. Nenustatę įprastų elektrofiziologinių rodiklių (P300 piko latencijos ir amplitudės) skirtumų, bandėme rasti kitokius jautresnius rodiklius, kurie atskleistų dviejų sergančiųjų AL grupių skirtumus. Buvo apskaičiuota vadinamoji N200–P300 tarpikinė latencija (intervalas tarp N200 ir P300 pikų), nes būtent šis intervalas atspindi reikšmingo dirgiklio atpažinimo trukmę (t. y. laiko intervalą nuo dirgiklio atpažinimo iki sprendimo priėmimo). Nusta-

tyta, kad AL-G grupės pacientų šis intervalas yra gerokai trumpesnis lyginant su AL-O grupės pacientais ($p = 0,0024$). Taip pat buvo apskaičiuotas šio intervalo ir P300 piko amplitudės santykis: nustatyta, kad AL-G grupės pacientų šis santykis statistiškai patikimai mažesnis negu AL-O grupės ($p = 0,0091$). Taigi galima daryti prielaidą, kad cholinerginė stimuliacija sumažina reikšmingo dirgiklio atpažinimo trukmę (mažėja tarpikinė N200–P300 latencija) ir paskatina didesnio neuronų kiekio atsaką (didėja P300 potencialo amplitudė), o apskaičiuotus latencijos ir amplitudės santykių, tai tampa aiškiu statistiškai patikimu skirtumu tarp cholinerginiu vaistu negydytų ir šiuo vaistu gydomų pacientų (nors jų pažintinių funkcijų sutrikimo gylis yra panašus). Šie duomenys suteikia svarbios papildomos informacijos apie cholinerginės stimuliacijos įtaką neurobiologiniams procesams. Lyginant AL-O ir AL-G grupių pacientų P300 atsako laiką, nustatytas statistiškai patikimas skirtumas: šis laikas cholinerginiu vaistu gydomiems pacientams buvo statistiškai patikimai trumpesnis ($p = 0,0015$). AL-G grupės pacientų šis laikas artėja prie sveikų tiriamųjų rodiklių, tačiau statistinis skirtumas, lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais, išlieka.

Tyrimo metu buvo nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp sveikų tiriamųjų amžiaus ir P300 piko latencijos ($r = 0,4469$, $p = 0,0011$). Be to, nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp sveikų tiriamųjų amžiaus ir N200 piko latencijos bei P300 atsako laiko. Didėjant tiriamųjų amžiui, P300 bei N200 pikų latencijos bei P300 atsako laikas ilgėja.

Analizuojant sergančiųjų AL grupę, nustatyta statistiškai patikima koreliacija tarp P300 piko latencijos ir MMSE testo rezultato ($r = -0,3886$, $p = 0,0012$), taip pat bendrojo ADAS-Cog skalės balo ($r = 0,4321$, $p = 0,0002$), ADAS-Cog žodžių atpažinimo ($r = 0,3508$, $p = 0,0036$), ADAS-Cog atminties ($r = 0,4263$, $p = 0,0003$) ir ADAS-Cog kalbos ($r = 0,3648$, $p = 0,0024$) įvertinimo rezultatų. Įdomu tai, kad statistiškai patikima P300 piko amplitudės koreliacija nustatyta tik su „Digit Span“ testo rezultatais ($r = 0,3298$, $p = 0,0089$) ir klaidų, atliekant Labirinto testą, skaičiumi. Statistiškai patikimos koreliacijos tarp P300 piko latencijos ar amplitudės ir ilgalaikės atminties (ADAS-Cog ilgalaikio atsiminimo užduoties įvertinimo rezultatų) nenustatėme. Taigi P300 potencialo latencija yra jautrus matmuo, susijęs su dėmesio sutelkimu ir trumpalaikės atmintimi.

P300 potencialo rodiklių kitimas priklauso nuo sergančiųjų AL pažintinių funkcijų ir nuo jiems skiriamo gydymo. Gauti duomenys įrodo P300 potencialo tyrimo svarbą klinikinėje praktikoje: šis tyrimas turėtų padėti nustatyti sutrikusias pažintines funkcijas, jų pažeidimo gylį, taip pat įvertinti ligos progresavimo laipsnį ir greitį bei specifinio AL gydymo veiksmingumą. Mūsų gauti duomenys taip pat įrodo, kad P300 potencialui atsirasti yra svarbūs cholinerginiai neuronai ir tam tikri jautresni elektrofiziologiniai rodikliai (tarpikinė latencija, latencijos ir amplitudės santy-

kis) priklauso nuo cholinerginės stimuliacijos stiprumo. Tuo paaiškinamas cholinerginių vaistų poveikis ne tik pažintinėms funkcijoms, bet ir tik neurobiologiniams elektrofiziologiniams rodikliams.

Taigi P300 potencialo tyrimas pasiteisina klinikinėje praktikoje ir ateityje jis turėtų būti naudingas tiriant ir AL sergančius pacientus, ir asmenis, turinčius riziką susirgti šia liga. Tai yra pagalbinė priemonė diagnozei nustatyti, gydymo veiksmingumui vertinti ir prognozei numatyti. P300 potencialo tyrimas yra objektyvus ir pakankamai paprastas bei nebrangus pažintinių funkcijų tyrimo metodas, todėl klinikinėje praktikoje gali būti svarbus demencijai diagnozuoti ir gydymo rezultatams stebėti.

Išvados

1. Statistiškai patikimai skiriasi sveikų tiriamųjų ir sergančiųjų Alzheimerio liga P300 piko latencija ir amplitudė: sergančiųjų Alzheimerio liga P300 piko latencija yra statistiškai patikimai ilgesnė, o amplitudė – mažesnė.
2. Statistiškai patikimai skiriasi sveikų tiriamųjų ir sergančiųjų Alzheimerio liga užduoties įvykdymo (P300 atsako) laikas: sergančiųjų Alzheimerio liga šis laikas yra statistiškai patikimai ilgesnis.
3. Sergančiųjų Alzheimerio liga P300 piko latencija statistiškai patikimai koreliuoja su pažintinių funkcijų sutrikimo gyliu (MMSE testo ir bendrojo ADAS-Cog skalės įvertinimo rezultatais).
4. Sergančiųjų Alzheimerio liga P300 piko latencija statistiškai patikimai koreliuoja su trumpalaikės atminties ir kalbos funkcijos įvertinimo testų rezultatais, o P300 piko amplitudė – su dėmesio sutelkimo ir trumpalaikės atminties testų rezultatais. Statistiškai patikimos koreliacijos tarp P300 potencialo rodiklių ir ilgalaikės atminties nenustatyta.
5. Statistiškai patikimo dviejų Alzheimerio liga sergančiųjų pacientų grupių (gydomų specifiniais cholinerginiais vaistais ir dar nepradėtų gydyti) P300 piko latencijos ir amplitudės skirtumo nenustatyta. Tačiau nustatyta, kad gydomų specifiniais cholinerginiais vaistais pacientų tarpikinė N200–P300 latencija yra statistiškai patikimai trumpesnė, o N200-P300 latencijos bei P300 piko amplitudės santykis – mažesnis lyginant su dar nepradėtų gydyti pacientų rodikliais (t. y. cholinerginė stimuliacija sutrumpina reikšmingo dirgiklio atpažinimo laiką ir skatina didesnio neuronų kiekio atsaką). Specifiniai cholinerginiai vaistai turi įtakos pacientų elgsenai, greitina neurofiziologinius procesus, spartina sprendimų priėmimą (statistiškai patikimai sutrumpėja P300 atsako laikas).

Dr. Arūnas Vaitkevičius

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas: arv@takas.lt