

# Endogenne potencjały wywołane w zaburzeniach poznawczych

Krzysztof Słotwiński, Mieszko Zagrajek

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## STRESZCZENIE

Endogenne potencjały wywołane są nieinwazyjną metodą badania czynności bioelektrycznej mózgu, związanej z procesami przetwarzania informacji na poziomach korowym i podkorowym. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych najczęściej wykorzystuje się potencjały słuchowe o długiej latencji (P300), które należą do grupy wywołanych odpowiedzi endogennych, których parametry w znacznym stopniu zależą od sprawności procesów poznawczych. Zaburzenia tych procesów powodują bądź to brak odpowiedzi endogennej, bądź też patologiczne przedłużenie ich latencji i/lub obniżenie amplitudy. Badanie fali P300 może być przydatne w praktyce klinicznej do oceny zaburzeń poznawczych w przebiegu schorzeń związanych z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (3): 114–119*

**Słowa kluczowe:** endogenne potencjały wywołane, fala P300, procesy poznawcze

## Wprowadzenie

Jedną z nieinwazyjnych metod oceny czynności bioelektrycznej nieswoistych obszarów mózgu, związanych z procesami przetwarzania informacji, jest badanie endogennych potencjałów wywołanych bodźcami o różnej modalności. Zarówno do badań eksperymentalnych, jak i w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się endogenne potencjały słuchowe, określane jako fala P300 [1–3].

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że podstawowe parametry fali P300, jakimi są czas utajenia, czyli latencja bioelektrycznej odpowiedzi mózgowej, oraz jej amplituda, w znacznym stopniu zależą od sprawności czynności poznawczych, przebiegających na poziomie kory mózgowej [4–6]. Zaburzenia tych czynności powodują bądź to brak odpowiedzi endogennych, bądź też patologiczne przedłużenie ich latencji i/lub obniżenie amplitudy [7–9].

W każdym, zarejestrowanym w postaci krzywej potencjału wywołanego można wyróżnić wychylenia pozytywne (dodatnie — ze szczytem skierowanym ku dołowi) i negatywne (ujemne — ze szczytem skierowanym ku górze).

Podstawowe parametry potencjałów wywołanych to:

- latencja (czas utajenia w ms);
- amplituda, określana w  $\mu V$ , najczęściej w stosunku do poprzedzającego szczytu (*peak to peak*);
- kształt, wyznaczający powierzchnię potencjału.

Pozytywne (P) i negatywne (N) maksymalne wychylenia potencjałów często oznacza się kolejnymi numerami (np. P<sub>1</sub>, N<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>...) lub podaje się ich latencję, czyli czas od momentu zadziałania bodźca do pojawienia się odpowiedniego szczytu (np. P100 oznacza falę pozytywną o latencji 100 ms) [1, 2, 10, 11].

W zależności od rodzaju bodźca można wyróżnić trzy najczęściej badane kategorie odpowiedzi korowych: somatosensoryczne potencjały wywołane, słuchowe potencjały wywołane i wzrokowe potencjały wywołane [1, 10–12].

Inny podział korowych potencjałów wywołanych obejmuje odpowiedzi egzogenne i endogenne. Potencjały egzogenne mają charakter swoisty i zależą

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Krzysztof Słotwiński  
Katedra i Klinika Neurologii  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
e-mail: [k.slot@gazeta.pl](mailto:k.slot@gazeta.pl)  
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 3, 114–119  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2012 Via Medica

przede wszystkim od rodzaju i fizycznych parametrów bodźca. Ich latencja jest względnie krótka i z reguły wynosi poniżej 100 ms, z maksimum amplitudy nad projekcyjnymi polami korowymi określonej modalności. Potencjały endogenne są nieswoiste, czyli nie zależą bezpośrednio od rodzaju bodźca, a ich parametry są w znacznym stopniu modulowane przez procesy poznawcze. Ich latencja jest długa, zwykle powyżej 100 ms, a wartości amplitudy nie korelują z rodzajem bodźca i topografią swoistych pól projekcyjnych [1, 5, 11, 13, 14].

### **Podstawowe parametry i metody badania endogennych potencjałów wywołanych**

Endogenne potencjały wywołane (EP, *evoked potentials*) są wyrazem bioelektrycznej aktywności neuronów kory mózgowej, związanej z procesami przetwarzania informacji. Procesy te są stymulowane bodźcami wzrokowymi, słuchowymi lub somatosensorycznymi i przebiegają z udziałem struktur korowych i podkorowych [1, 2, 12]. Konsekwencją takiej definicji jest stwierdzenie, że omawiana kategoria potencjałów wywołanych ma charakter nieswoisty, czyli nie jest ściśle związana z określoną modalnością układu aferentnego i obejmuje szerokie obszary kory mózgowej, zaangażowane w procesy kojarzeniowe (kora II- i III-rzędowa) oraz integracyjne (kora IV-rzędowa).

Do najczęściej badanych potencjałów endogennych należą:

- negatywna fala oczekiwania, którą po raz pierwszy zarejestrowali i opisali Walter i wsp. [15] w warunkach, w których eksponowano badanym dwa bodźce. Pierwszy (oznaczany jako S1) służył jako bodziec ostrzegawczy, drugi (S2) jako bodziec, na który badana osoba miała zareagować tak szybko, jak to jest możliwe (R). W wyniku takiej procedury stwierdzono wzrost wartości uśrednionego potencjału, pojawiającego się jako fala ujemna, powoli narastająca między bodźcem ostrzegawczym a bodźcem zadaniowym;
- potencjał gotowości (poprzedzający), opisany po raz pierwszy w 1965 roku przez Kornhubera i Deecke'a [16], powstaje w fazie przygotowawczej przed wykonaniem czynności motorycznej. Ma postać powoli narastającej fali ujemnej, pojawiającej się około 800 ms przed wykonaniem dowolnego ruchu;
- potencjał niezgodności został po raz pierwszy zarejestrowany w 1978 roku przez Näätänen [17]. Procedura polegająca na prezentacji dwóch bodźców dźwiękowych, różniących się nieznacznie wysokością, powoduje wzrost ampli-

tudy słuchowej odpowiedzi N200 pozostający w związku z tonem pojawiającym się rzadziej;

- endogenne potencjały wywołane związane z wydarzeniem poznawczym (*cognitive event related potentials*) obejmują kompleks odpowiedzi korowych rejestrowanych w postaci fal dodatnich (P) i ujemnych (N) o latencji średnio: 100 ms, 150 ms, 200 ms, 300 ms, 400 ms, oznaczanych jako N1, P2, N2, P3, N4 lub N100, P200, N200, P300, N400 i pojawiających się w związku z czynnościami poznawczymi [1, 18–20]. Fala N100 jest związana ze wstępną identyfikacją bodźca, natomiast fale P200 i N200 wiążą się z wczesną nieświadomą analizą bodźca [21, 22]. Załamki N100, P200 i N200 są pośrednio związane ze stanem jakościowym czynności poznawczych, pochodzących głównie z kory przedczołowej, a pojawiających się zarówno przy biernym, jak i aktywnym odbiorze bodźców [23–25].

Załamek określany powszechnie w piśmiennictwie jako P300 opisał po raz pierwszy Sutton w 1965 roku [26], rejestrując falę o szczycie skierowanym do góry o latencji 350 ms. Pojawiła się ona u osoby, która była stymulowana dwoma rodzajami bodźców akustycznych. Nie jest jasne pochodzenie tej fali; przyjmuje się, że podstawowe znaczenie w jej kształtowaniu mają kora przedczołowa oraz struktury hipokampa [27–29].

Wyróżnia się dwie składowe fale P300 — P300a i P300b [19, 30, 31].

Składowa P300a powstaje przy biernym odbiorze bodźców i jest najwyraźniej widoczna w środkowej okolicy czołowej (Fz) (wg systemu 10–20). Przyjmuje się, że jest ona generowana w korze przedczołowej [3, 32].

Składowa P300b powstaje przy aktywnym odbiorze bodźców (zadanie polegające na identyfikacji właściwego bodźca) i jest najwyraźniej widoczna w środkowej okolicy ciemieniowej (Pz). Generowanie tej składowej jest prawdopodobnie związane ze strukturami hipokampa oraz korą skroniowo-ciemieniową [28, 33].

Formuluje się wiele hipotez dotyczących związku fali P300 z czynnościami poznawczymi. Rösler [14] uważa, że fala P300 jest wyrazem czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), związanej z ukierunkowaniem uwagi na zadanie poznawcze, a im to zadanie jest trudniejsze, tym fala P300 jest silniej wyrażona. W hipotezie przedstawionej przez Verlegera [34] zakłada się, że fala P300 pojawia się dopiero w momencie zakończenia rozwiązywania określonego zadania. Deecke i Lang [35]

stwierdzają natomiast, że warunkiem powstania fali P300 jest zmniejszenie aktywności kory mózgu w okresie poprzedzającym zadziałanie bodźca i dopiero w takich warunkach można tę falę zarejestrować. Próbą połączenia powyższych hipotez jest pogląd reprezentowany przez Schmitta [2], według którego fala P300 powstaje podczas prezentacji bodźca badanemu i wiąże się z aktywacją procesów pamięci niezbędnych do wykonania zadania. Proces przetwarzania informacji kończy się z chwilą rozwiązania zadania i dopiero wówczas pojawia się fala P300. Jeżeli badana osoba ma trudności z rozpoznaniem wzorca i nie jest w stanie rozwiązać problemu, to proces analizy nie może ulec zakończeniu i fala P300 jest o wiele słabiej wyrażona lub w ogóle niewidoczna.

Analizując składowe kompleksu P300, bierze się przede wszystkim pod uwagę dwa podstawowe parametry — latencję oraz amplitudę.

Latencja fali P300 może być traktowana jako czas potrzebny do rozwiązania zadania. Innymi słowy, im większe problemy ma badana osoba z rozpoznaniem i/lub wyszukaniem znaczącego bodźca, tym czas od pojawienia się tego bodźca do zarejestrowania odpowiedzi P300 jest dłuższy. Amplitudę fali P300 można traktować jako subiektywną miarę trudności zadania prezentowanego pacjentowi. Maleje ona wraz ze wzrostem trudności zadań, zwłaszcza pamięciowych [6, 25]. Potwierdzono to, między innymi, w badaniach przeprowadzonych przez Magliero i wsp. [36], w których badani mieli za zadanie rozpoznanie słowa „RIGHT” ukrytego wśród innych znaków. W eksperymencie zastosowano dwa rodzaje znaków maskujących — litery alfabetu oraz obojętne znaki graficzne w kształcie podwójnych równoległych linii krzyżujących się pod kątem prostym. Czas ekspozycji zadania wynosił 400 ms. W tych warunkach fala P300, o prawidłowej latencji i amplitudzie, pojawiała się w typowej formie, po ekspozycji słowa w otoczeniu znaków nieliterowych, natomiast ekspozycja tego słowa wśród innych liter powodowała wydłużenie latencji o około 200 ms. Wyniki tego eksperymentu potwierdzają hipotezę, że fala P300 jest związana ze stopniem trudności zadania, a jej zwiększenie prowadzi do wydłużenia latencji.

W celu uzyskania odpowiedzi P300 najczęściej stosuje się stymulację dźwiękową. Badanej osobie, pozostającej w pozycji siedzącej lub leżącej, prezentowane są obuuszenie przez słuchawki bodźce akustyczne według schematu *oddball paradigm* (seria tonów o 2 różnych częstotliwościach — 1000 Hz i 2000 Hz, czasie trwania ok. 100 ms

i głośności ok. 70 dB, następujących po sobie w przypadkowej kolejności). Częstotliwość bodźców znaczących, pojawiających się rzadziej, wynosi 2000 Hz i stanowią one 15–20% wszystkich prezentowanych bodźców [19, 30, 37].

Odpowiedź P300 rejestruje się za pomocą powierzchniowych elektrod odbiorczych, umieszczonych w punktach Fz, Cz i Pz według międzynarodowego systemu 10–20, z elektrodami odniesienia i uziemiającą na wyrostkach sutkowatych. W celu uzyskania czytelnego zapisu stosuje się zwykle filtr umożliwiający zapis w paśmie 0,3–100 Hz. Matematyczna procedura uśredniania z użyciem komputera obejmuje 30–60 odpowiedzi. Powyższy sposób stymulacji i rejestracji EP ustaliła Międzynarodowa Federacja Neurofizjologii Klinicznej (IFCN, *International Federation Of Clinical Neurophysiology*) w 1994 roku [35].

Do uznania endogennej odpowiedzi korowej jako potencjał P300 muszą zostać spełnione dwa kryteria [2, 19, 37, 38]:

- 1) szczyt dodatniej fali P300 powinien osiągnąć maksymalną amplitudę w czasie 250–600 ms od zadziałania bodźca;
- 2) najwyższa wartość amplitudy fali P300 występuje w odprowadzeniu z linii środkowej w okolicy ciemieniowej (Pz).

### Kliniczne zastosowanie endogennych potencjałów wywołanych P300

Prawidłowa ocena EP, a przede wszystkim fali P300, ze względu na ich dużą intra- oraz interindywidualną zmienność, a także częste występowanie artefaktów, nie jest łatwa i wymaga uwzględnienia wielu czynników pozachorobowych, które mogą wpływać na ich podstawowe parametry tj. latencję i amplitudę [30]. Wyróżnia się wśród nich czynniki naturalne, prowokowane i osobnicze. Spośród naturalnych wymienia się temperaturę ciała, rytm serca oraz poziom aktywności OUN. Wśród czynników prowokowanych wymienia się wysiłek poprzedzający badanie, zmęczenie, stan emocjonalny, wpływ leków, nikotyny oraz alkoholu. Do czynników osobniczych zalicza się wiek, inteligencję i dominację półkulową. Większość autorów jest zgodna, że najistotniejszym z tych czynników jest wiek badanego. Począwszy od wieku dziecięcego do około 20. roku życia, latencja skraca się. Między 20. a 80. rokiem życia latencja odpowiedzi P300, przy zastosowaniu stymulacji bodźcem słuchowym, wydłuża się rocznie o około 1,3 ms. Dane dotyczące zmian amplitudy zależnie od wieku są rozbieżne [19, 37, 39].

Ze względu na duże różnice w sposobie rejestracji fali P300 zalecane jest odwoływanie się do norm opracowanych we własnej pracowni, uwzględniających możliwie jak największą liczbę pozachorobowych czynników wewnętrznych i zewnętrznych, modyfikujących endogenne odpowiedzi korowe. Korzystanie z doświadczeń innych pracowni, ze względu na duży rozrzut prawidłowych wartości, może prowadzić do błędnych wniosków. W eksperymentalnych badaniach fali P300, a szczególnie w praktyce klinicznej, najczęściej stosuje się stymulację słuchową, a załamkiem zależnym od przebiegu czynności poznawczych, a zarazem najmniej podatnym na działanie czynników pozachorobowych, jest fala P300b, najwyraźniej widoczna w odprowadzeniu z okolicy ciemieniowej środkowej (Pz) [1, 2, 11].

Badania potencjału P300 dotyczą głównie zaburzeń funkcji poznawczych towarzyszących schorzeniom OUN o podłożu organicznym. Obejmują także zaburzenia czynnościowe bez strukturalnego uszkodzenia mózgowia, będące przedmiotem zainteresowania psychologów i psychiatrów. Zdecydowanie najwięcej prac poświęconych fali P300 dotyczy zespołów otępiennych o różnej etiologii oraz zaburzeń psychiatrycznych (schizofrenia, depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i in.). Zmiany elektrofizjologicznych parametrów P300 są niespecyficzne i niezależnie od etiologii schorzenia polegają przede wszystkim na patologicznym wydłużeniu latencji, czasem z towarzyszącym obniżeniem amplitudy. Badanie fali P300, mimo jej znacznej fizjologicznej zmienności, stanowi pomocną metodę we wczesnym rozpoznawaniu oraz ocenie postępu zmian otępiennych. Jednak u chorych z głębokim otępieniem ma ograniczone zastosowanie, ponieważ ciężki stan kliniczny uniemożliwia aktywny udział w badaniu, który jest niezbędny do jego wykonania [1, 30, 40, 41].

Najczęściej opisywanymi zmianami potencjału P300 w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) są wydłużenie czasu utajenia oraz redukcja amplitudy, przy czym stopień wydłużenia latencji zwykle koreluje z głębokością otępienia [42, 43]. Niektórzy autorzy wykazywali wpływ AD jedynie na zmniejszenie amplitudy P300, inni obserwowali tylko wydłużenie latencji [44, 45]. Leczenie AD inhibitorami cholinoesterazy (donepezil, riwastygmina) powodowało skracanie się patologicznie wydłużonej latencji P300 proporcjonalnie do poprawy funkcji poznawczych wykazywanych w testach neuropsychologicznych [46]. U chorych z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD, *fronto-*

*temporal dementia*) zmiany parametrów fali P300 są słabiej wyrażone niż w AD; średnia wartość wydłużenia latencji była mniejsza niż w AD, różniła się jednak istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej [47]. Kontrowersyjne pozostają wyniki badań potencjału P300 u chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*). Golob i wsp. [48] obserwowali wydłużenie latencji P300 u osób z MCI, zwłaszcza z postacią amnestyczną, która charakteryzuje się najczęstszą konwersją do AD. Gironell i wsp. [49] stwierdzili patologiczne zmiany P300 we wczesnym etapie AD, nie wykazali ich natomiast u osób z MCI.

W schorzeniach zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego obserwacje dotyczą głównie pacjentów z chorobą Parkinsona oraz płasawicą Huntingtona (HD, *Huntington disease*). Stwierdzono, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, niezależnie od czasu jej trwania, latencja fali P300 jest istotnie wydłużona, zwłaszcza w obszarze czołowym (elektroda Fz) [50]. Także u chorych z HD czas utajenia P300 jest wydłużony, zarówno przy zastosowaniu klasycznej stymulacji słuchowej, jak i bodźców węchowych w ramach procedury badania potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym (OERP, *olfactory event-related potentials*). Nasilenie zmian przy zastosowaniu bodźców węchowych było większe niż podczas rutynowej stymulacji bodźcami słuchowymi, co tłumaczono współistnieniem zaburzeń węchowych w HD [51]. U chorych z łagodną postacią kliniczną HD oraz u bezobjawowych nosicieli zmutowanego genu huntingtyny parametry P300 nie różnią się istotnie w porównaniu z populacją osób zdrowych [52].

W otępieniu naczyniopochodnym stwierdzono wydłużenie latencji fali P300, niekiedy z towarzyszącym obniżeniem amplitudy [53]. Podobne zmiany obserwowano również u chorych z udarami lakunarnymi, wielogniskowym niedokrwinnym uszkodzeniem mózgowia, w chorobie Binswanga oraz u pacjentów z naczyniopochodnym uszkodzeniem pnia mózgu (np. zespół zamknięcia — *locked-in syndrome*) [54–56].

W nielicznych doniesieniach dotyczących badań EP u chorych z leukoarajozą (LA, *leukoaraiosis*) uzyskano niejednoznaczne wyniki. Najczęściej opisywano wydłużenie latencji potencjału P300, które korelowało ze stopniem nasilenia LA. Wskazywano także na tendencję do obniżenia amplitudy [57–59]. Odmienne wyniki uzyskali Yamashita i wsp. [60], którzy nie stwierdzali istotnych zmian parametrów P300 u chorych z LA. Gupta i wsp.



[61], zwrócili natomiast uwagę na zaburzenia morfologii wcześniejszych składowych potencjałów kognitywnych (załamek N200).

Wydłużenie latencji P300 obserwowano w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*), przy czym mogło ono korelować z nasileniem uszkodzenia istoty białej mózgu w przebiegu procesu demielinizacyjnego, głębokością zaburzeń funkcji poznawczych, stopniem niepełnosprawności, czasem trwania choroby oraz współistniejącą często depresją [62, 63]. U chorych z „pierwszym izolowanym zespołem objawów klinicznych” (CIS, *clinically isolated syndrome*), mimo obecności zaburzeń funkcji poznawczych o niewielkim nasileniu, nie wykazano istotnych różnic parametrów potencjału P300 w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono natomiast wydłużenie latencji z towarzyszącym spadkiem amplitudy wcześniejszych załamek endogennych — N200 oraz P200 [64].

U chorych z marskością wątroby o różnej etiologii (alkoholowa, wirusowa, idiopatyczna), a w szczególności w przypadkach z towarzyszącą encefalopatią wątrobową, obserwowano wydłużenie latencji i obniżenie amplitudy potencjału P300 [65]. Według Kuglera i wsp. [66] badanie potencjału P300 wykazuje 2-krotnie wyższą czułość niż wyniki testów psychometrycznych w diagnostyce encefalopatii wątrobowej. Zmiany parametrów P300, analogiczne jak w przypadkach uszkodzenia wątroby, obserwowano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek oraz encefalopatią mocznicową. Po wykonaniu hemodializy latencja ulegała skróceniu, co autorzy tłumaczą eliminacją z organizmu toksyn mocznicowych niekorzystnie wpływających na funkcje poznawcze [67].

W stanie śpiączki obecność endogennych potencjałów wywołanych, zwłaszcza ujemnej fali niezgodności (MMN, *mismatch negativity*) oraz fali P300, ma świadczyć o zachowanej funkcjonalnej integralności wyższych czynności nerwowych i procesów przetwarzania informacji. Punktacja w *Glasgow Coma Scale* jest w tych przypadkach wyższa, a rokowanie — korzystniejsze. Daltrozzo i wsp. [68], na podstawie metaanalizy najważniejszych badań poświęconych zastosowaniu endogennych potencjałów poznawczych u chorych w śpiączce oraz z tak zwanym minimalnym stanem świadomości (*minimal conscious state*), wykazali, że obecność MMN oraz fali P300 jest wiarygodnym wskaźnikiem możliwości przebudzenia się pacjentów ze śpiączki.

Ogawa i wsp. [69] wykazali wydłużenie latencji potencjału P300 u chorych ze sporadyczną posta-

cią stwardnienia bocznego zanikowego (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) z towarzyszącym dyskretnym zespołem czołowym i zaburzeniami funkcji wykonawczych. W tej grupie zaobserwowali również wydłużenie latencji wcześniejszych załamek endogennych — N100 i N200. Wydłużenie latencji P300 może korelować z czasem trwania ALS oraz stopniem nasilenia objawów klinicznych [70].

Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa oraz własnych badań [59, 71, 72] autorzy mogą stwierdzić, że kognitywne potencjały wywołane, a zwłaszcza fala P300, stanowią nieinwazyjną, czułą i obiektywną metodę elektrofizjologicznej oceny zaburzeń funkcji poznawczych, umożliwiając ich monitorowanie. Ograniczeniem tej metody jest jednak duża zmienność intra- oraz interpersonalna, a także mała specyficzność uzyskiwanych wyników.

## PIŚMIENNICTWO

- Chiappa K.H. (red.). Evoked potentials in clinical medicine. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, New York 1997.
- Schmitt R. Aktywność elektryczna mózgu. W: Sosnowski T., Zimmer K. (red.). Metody psychofizjologiczne w badaniach psychologicznych. PWN, Warszawa 1993: 101–134.
- Stapleton J.M., Halgren E. Endogenous potentials evoked in simple cognitive task, depth components and task correlates. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1987; 67: 44–52.
- O'Donnell B.F., Friedman S., Squire N.K., Maloon A. Active and passive P3 latency in dementia. *Neuropsych. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1990; 3: 164–169.
- Polich J., Howard L., Starr A. Effects of age on the P300 component of the event related potential from auditory stimuli, peak definition, variation, and measurement. *J. Gerontol.* 1985; 40: 721–726.
- Wijers A.A., Otten L.J., Feenstra S., Mulder G., Mulder L.J.M. Brain potentials during selective attention, memory, search and mental rotation. *Psychophysiology* 1989; 26: 452–466.
- Ball S.S., Marsh J.T., Schubarth G., Brown W.S., Strandburg R. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J. Gerontol.* 1989; 44: 195–200.
- Syndulko K., Hansch E.C., Cohen S.N. Long latency event related potentials in normal aging and dementia. *Adv. Neurol.* 1982; 32: 279–285.
- Tanaka F., Kachi T., Yamada T., Sobue G. Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with MMSE and Raven's Coloured Progressive Matrices. *J. Neurol. Sci.* 1998; 156: 83–88.
- Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Beutner U.W. *Evozierte Potentiale*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1982.
- Szabela D.A. Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej. ŁTN, Łódź 1999.
- Majkowski J. (red.). *Elektroencefalografia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1989.
- Jones S.J. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J. Neurol.* 1993; 240: 489–494.
- Rösler F. *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Springer, Berlin 1982.
- Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J., Mc Callum W.G., Winter A.L. Contingent negative variation: An electrical sign of sensory motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964; 203: 380–384.
- Kornhuber H.H., Deecke L.: Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1965; 284: 1–17.
- Näätänen R., Gaillard A.W.K., Mäntysalo S. Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* 1978; 42: 313–329.
- Hagoort P., Kutas M. Electrophysiological insights into language deficits. W: Boller F.J. (red.). *Handbook of neuropsychology*. Elsevier, Amsterdam 1995: 105–134.
- Heinze H.J., Münte T.F., Kutas M. i wsp. Cognitive event-related potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1999; 52: 91–95.
- Kutas M., Hillyard S.A. Reading senseless sentences, brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; 207: 203–205.
- Maurer K., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H. Altered P300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in

- dementia and psychoses and to pharmacological conditions. *Psychiatry Res.* 1989; 29: 391–393.
22. Pfefferbaum A., Wenegrat B.G., Ford J.M., Roth W.T., Kopell B.S. Clinical application of the P3 component of event related potentials. *Dementia, depression and schizophrenia. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1984; 59: 104–124.
  23. Brecher M., Porjesz B., Begleiter H. The N2 component of the event related potential in schizophrenic patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1987; 66: 369–375.
  24. Giard M.H., Perrin F., Pernier J. Scalp topographies dissociate attentional ERP components during auditory information processing. *Acta Otolaryngol.* 1991; 469: 168–174.
  25. Pratt H., Michalewski H.J., Barrett G., Starr A. Brain potentials in a memory-scanning task: I-Modality and task effects on potentials to the probes. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1989; 72: 407–421.
  26. Sutton S., Braren M., Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187–1188.
  27. Halgren E., Squires N.K., Wilson C.L., Rohrbaugh J.W., Babb T.L., Crandall P.H. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803–805.
  28. Okada Y.C., Kaufman L., Williamson S.J. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1983; 55: 417–426.
  29. Polich J., Squire L.R. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1993; 86: 408–417.
  30. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998; 15: 14–33.
  31. Squires N.K., Squires K.C., Hillyard S. Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1975; 38: 387–401.
  32. Knight R.T. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1984; 59: 9–20.
  33. Knight R.T., Scabini D., Woods D.L., Clayworth C.C. Contributions of temporal parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res.* 1989; 13: 109–116.
  34. Verleger R. Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav. Brain Sci.* 1988; 11: 343–356.
  35. Deecke L., Lang W. P300 as the resolution of negative cortical DC shifts. *Behav. Brain Sci.* 1988; 11: 379–381.
  36. Magliero A., Bashore T.R., Coles M.G.H., Donchin E. On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology* 1984; 21: 171–186.
  37. Polich J. Meta analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* 1996; 33: 334–353.
  38. Goodin D., Desmedt J., Maurer K., Nuwer M.R. IFCN recommended standards for long latency auditory event related potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994; 91: 18–20.
  39. Martin L., Barajas J.J., Fernandez R., Torres E. Auditory event related potentials in well characterised groups of children. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 71: 375–381.
  40. Burkard F., Manuel D., Eggermont J.J. Auditory evoked potentials — basis principles and clinical application. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007.
  41. Goodin D.S. Clinical utility of long latency “cognitive” event-related potentials (P3): the pros. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 76: 2–5.
  42. Polich J., Ehlers C.L., Otis S., Mandell A.J., Bloom F.E. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1986; 63: 138–144.
  43. Polich J., Ladish C., Bloom F.E. P300 assessment of early Alzheimer’s disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 77: 179–189.
  44. Duffy F.H., Albert M.S., McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 439–448.
  45. Ito J., Yamao S., Fukuda H., Mimori Y., Nakamura S. The P300 event related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 77: 174–178.
  46. Thomas A., Iacono D., Bonanni L., D’Andrea Matteo G., Onofrij M., Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/ neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 31–42.
  47. Jiménez-Escrig A., Fernandez-Lorente J., Herrero A. i wsp. Event-related evoked potential P300 in frontotemporal dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 13: 27–32.
  48. Golob E.J., Irimajiri R., Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 2007; 130: 740–752.
  49. Gironell A., Garcia-Sanchez C., Estevez-Gonzalez A., Boltes A., Kulisevsky J. Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J. Clin. Neurophysiol.* 2005; 22: 279–284.
  50. Stanzione P., Semprini R., Pierantozzi M. i wsp. Age and stage dependency of P300 latency alterations in non-demented Parkinson’s disease patients without therapy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108: 80–91.
  51. Wetter S., Peavy G., Jacobson M. i wsp. Olfactory and auditory event-related potentials in Huntington’s disease. *Neuropsychology* 2005; 19: 428–436.
  52. de Tommaso M., Scirucchio V., Specchio N. i wsp. Early modifications of auditory event-related potentials in carriers of the Huntington’s disease gene. *Acta Neurol. Belg.* 2003; 103: 192–198.
  53. Mecklinger A., König S., Ruffing N. i wsp. Event-related potentials in people at risk for vascular dementia. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 59: 40–48.
  54. Tachibana H., Toda K., Sugita M., Konishi K., Matsunaga I. Computer tomographic findings in relation to event-related potentials during visual discrimination tasks in patients with multiple cerebral infarcts. *Int. J. Neurosci.* 1991; 59: 281–289.
  55. Chen C.F., Jia H.Y., Zhao X.Y. i wsp. Auditory P300, CT scans and cognitive state in Binswanger’s disease. *Chin. J. Physiol.* 1997; 40: 19–24.
  56. Onofrij M., Thomas A., Paci C., Scesis M., Tombari R. Event-related potentials recorded in patients with locked-in syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 759–764.
  57. Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T. Differences in P300 latency in two types of leukoariosis. *J. Neurol.* 1997; 244: 646–650.
  58. Tachibana H., Toda K., Sugita M., Konishi K., Matsunaga I. Computer tomographic findings in relation to event-related potentials during visual discrimination tasks in patients with multiple cerebral infarcts. *Int. J. Neurosci.* 1991; 59: 281–289.
  59. Podemski R., Pokryszko-Dragan A., Zagrajek M. i wsp. Mild cognitive impairment and event-related potentials with cerebral atrophy and leukoariosis. *Neurol. Sci.* 2008; 29: 411–416.
  60. Yamashita K., Kobayashi S., Fukuda H., Yamaguchi S., Koide H. Leukoariosis and event-related potentials (P300) in normal aged subjects. *Gerontology* 1992; 38: 233–240.
  61. Gupta S.R., Naheedy M.H., Young J.C. i wsp. Periventricular white matter changes and dementia — clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 637–641.
  62. Giesser B.S., Schroeder M.M., LaRocca N.G. i wsp. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 82: 320–329.
  63. Aminoff J.C., Goodin D.S. Long-latency cerebral event-related potentials in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurophysiol.* 2001; 18: 372–377.
  64. Kocer B., Unal T., Nazliel B. i wsp. Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol. Sci.* 2008; 29: 435–444.
  65. Saxena B., Bhatia M., Joshi Y.K. i wsp. Electrophysiological and neuropsychological test for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002; 22: 190–197.
  66. Kugler C.F., Lotterer E., Petter J. i wsp. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992; 103: 302–310.
  67. Evers S., Tepel M., Obladen M. i wsp. Influence of end-stage renal failure and hemodialysis on event-related potentials. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998; 15: 58–63.
  68. Daltrozzo J., Wioland N., Mutschler V., Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin. Neurophysiol.* 2007; 118: 606–614.
  69. Ogawa T., Tanaka H., Hirata K. Cognitive deficits in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by event-related potentials. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120: 659–664.
  70. Raggi A., Consonni M., Iannaccone S. i wsp. Auditory event-related potentials in non-demented patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 342–350.
  71. Slotwiński K., Brzecka A., Pokryszko-Dragan A., Podemski R., Budrewicz S., Koszewicz M. Event-related auditory potential in patients with ischemic cerebral lesion. W: Panuszka R. (red.). *Structures — waves — human health. Vol. XIV. Polish Acoustical Society, Kraków* 2005: 149–154.
  72. Pokryszko-Dragan A., Zagrajek M., Slotwiński K., Gruszka E., Bilińska M., Podemski R. Neuropsychological testing and event-related potentials in the assessment of cognitive performance in the patients with multiple sclerosis — a pilot study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111: 503–506.