

Endogenne potencjały wywołane w ocenie zaburzeń poznawczych u chorych z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu

Event-related potentials in the assessment of cognitive impairment in the patients with cerebrovascular disease

Anna Pokryszko-Dragan, Mieszko M. Zagrajek, Krzysztof Słotwiński

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Naczyniopochodne uszkodzenie mózgu może spowodować izolowane lub uogólnione zaburzenia funkcji poznawczych o różnym stopniu nasilenia. Najbardziej zaawansowaną postać tych zaburzeń stanowi otępienie naczyniowe. W ocenie dysfunkcji poznawczej, oprócz testów neuropsychologicznych, wykorzystywane są także endogenne potencjały wywołane (ERP, *event-related potentials*). Autorzy przedstawili przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastosowania ERP u chorych z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem korelacji kliniczno-elektrofizjologicznych.

Słowa kluczowe: naczyniopochodne uszkodzenie mózgu, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie naczyniowe, endogenne potencjały wywołane

Abstract

Cerebrovascular disease may result in focal or generalized cognitive impairment in various degree. The most advanced form of such cognitive decline is vascular dementia. Apart from neuropsychological tests, event-related potentials (ERP) are also used in the assessment of cognitive impairment. The authors present the review of literature concerning use of ERP in the patients with cerebrovascular disease, with a special regard to the relationships between clinical and electrophysiological aspects.

Key words: cerebrovascular disease, cognitive impairment, vascular dementia, event-related potentials

Następstwa zaburzeń krążenia mózgowego mogą obejmować różne objawy deficytu neurologicznego, a wśród nich także zaburzenia funkcji poznawczych. Choroby naczyń mózgowych stanowią drugą pod względem częstości (po schorzeniach neurozwyrodnieniowych) przyczynę zaburzeń poznawczych. Obraz tych zaburzeń zależy między innymi od dynamiki, rozległości i lokalizacji naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu. Ich zasadniczą cechą jest obniżenie aktywności poznawczej przebiegające z ogólnym spowolnieniem psychoruchowym. Pacjenci z naczyniopochodnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazują między innymi zaburzenia porządkowania i sekwencjonowania informacji, planowania oraz analizy całościowej. Często obserwuje się także

upośledzenie w zakresie: fluencji słownej, pamięci werbalnej, uwagi, myślenia konkretnego i obrazowego, zaburzenia wyższych czynności nerwowych (mowy, prakcji, gnozji). Towarzyszą im nierzadko zaburzenia emocjonalne (osłabienie inicjatywy, apatia, zanik uczuciowości wyższej) [1–3].

Izolowane zaburzenia funkcji poznawczych mogą wystąpić nawet w konsekwencji pojedynczej zmiany niedokrwiennej lub krwotocznej, zlokalizowanej w tak zwanym strategicznym obszarze mózgowia [4]. Do takich obszarów zalicza się: hipokamp, korę przedczołową, zakręt kątowy, zakręt obręczy, wzgórze, ciała suteczkowate i jądro ogoniaste. Znacznie częściej podłoże zaburzeń poznawczych stanowią wieloogniskowe zmiany niedokrwienne. Za czynnik ryzyka deficytu poznawczego uznaje się także rozlane zmiany niedokrwienne, określane w badaniach neuroobrazowych jako leukoarajoza (obniżenie gęstości istoty białej wokół układu komorowego i/lub w obszarach podkorowych) [5, 6] (ryc. 1). Najczęstszy obraz zaburzeń poznawczych w tej grupie chorych, związany z uszkodzeniem struktur podkorowych, obejmuje: spowolnienie psychoruchowe, osłabienie koncen-

Adres do korespondencji:

Dr med. Anna Pokryszko-Dragan
Klinika Neurologii AM
ul. Traugutta 118, 50–420 Wrocław
Tel./faks: 0 71 342 49 19
e-mail: annapd@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30 maja 2007 roku
Zaakceptowano do druku: 1 czerwca 2007 roku



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej: leukoarajozu u pacjenta z zaburzeniami czynności poznawczych

Figure 1. Computed tomography scan: leukoaraiosis in the patient with cognitive dysfunction

tracji i podzielności uwagi, upośledzenie przyswajania nowych wiadomości i przypomnienia (pamięć długoterminowa), znaczne ograniczenie spontaniczności i elastyczności (tzw. funkcje wykonawcze) z labilnością emocjonalną, stopniem afektu i zaburzeniami osobowości, przy równoczesnym zaoszczędzeniu funkcji korowych (np. praktyki czy gnozy) [2, 7, 8]. Charakterystyczny jest nagły początek i skokowy przebieg omawianych zaburzeń, z fluktuacjami związanymi zazwyczaj z kolejnymi incydentami niedokrwienia mózgu [9, 10]. W zależności od stopnia deficytu określa się je jako łagodne zaburzenia poznawcze (VCI, *vascular cognitive impairment*) lub otępienie naczyniowe (VD, *vascular dementia*) [7, 8, 10].

Głębokość i profil zaburzeń poznawczych oceniane są przede wszystkim za pomocą testów neuropsychologicznych. Testy przesiewowe, służące do wstępnej oceny globalnego funkcjonowania poznawczego, to między innymi *Mini Mental State Examination* (MMSE — test Folsteinów), *Global Deterioration Score*, *Geriatric Mental State Schedule* [11, 12]. Przydatnym narzędziem do różnicowania otępienia naczyniopochodnego, alzheimerowskiego i mieszanego jest Skala Hachinskiego [13]. Do najczęściej stosowanych testów oceniających poszczególne sprawności poznawcze należą [14]:

- w zakresie pamięci: test uczenia się nowych słów (AVLT, *Auditory Verbal Learning Test*),

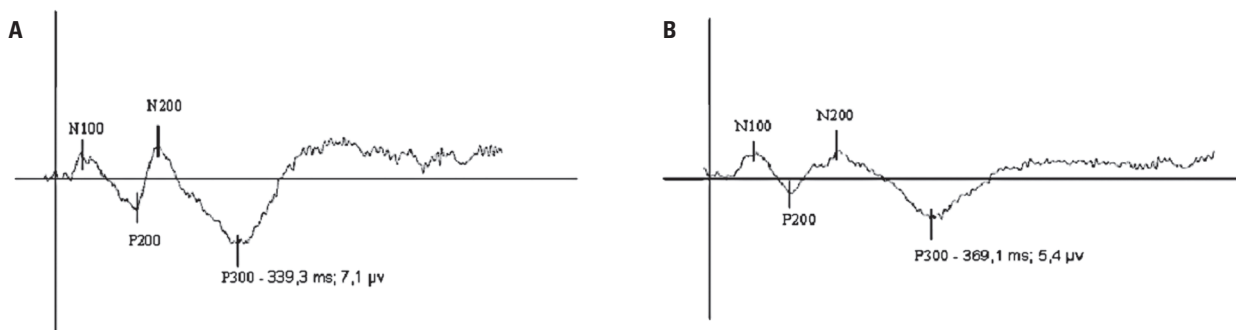
skala pamięci Wechslera (WMS-R, *Wechsler Memory Scale-Revised*);

- w zakresie koncentracji uwagi: test kreślenia drogi (TMT, *Trial Making Test*), test wyodrębniania liter z tła (*Concentration Endurance Test — d2*);
- w zakresie myślenia: skala inteligencji Wechslera (WAIS-R, *Wechsler Intelligence Scale-Revised*), test matryc Ravena (RPM, *Raven's Progressive Matrices*);
- w zakresie funkcji wykonawczych: Test Stroopa, Test Sortowania Kart (WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*);
- w zakresie mowy: Bostoński Test Diagnostyki Afazji (BDAE, *Boston Diagnostic Aphasia Examination*), test „żetonów” (TT, *Token Test*).

Istotna jest również ocena stanu emocjonalnego, na przykład przy użyciu Skali Hamiltona, Skali Becka, Skali Lęku (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*) [14].

Oprócz testów neuropsychologicznych, w ocenie funkcji poznawczych stosuje się endogenne potencjały wywołane (ERP, *event-related potentials*). Metoda ERP wymaga aktywnego udziału osoby badanej i wykonania zadania związanego z bodźcem o określonej modalności. Uśrednione odpowiedzi korowe obejmują kompleks składowych, odpowiadających kolejnym etapom rozpoznania i analizy bodźca i kształtujących się pod wpływem zdefiniowanych czynności poznawczych [15, 16]. Najpowszechniej stosowaną odmianą ERP jest analiza potencjału P300. Odpowiedź ta wywoływana jest najczęściej stymulacją według schematu *oddball paradigm* (badany ma za zadanie wyróżnić bodźce tzw. znaczące, przypadkowo rozmieszczone wśród obojętnych, o odmiennych parametrach) [17]. Potencjał P300 jest generowany w korze przedczołowej, skroniowo-ciemniowej, a także w obszarze hipokampa i wykazuje związek głównie z takimi procesami poznawczymi, jak pamięć krótkoterminowa i uwaga [18, 19]. W ocenie potencjału P300 uwzględnia się dwa jego parametry — latencję oraz amplitudę. Latencja traktowana jest jako miara czasu potrzebnego do przeanalizowania i rozwiązania zadania, amplituda natomiast ma odpowiadać subiektywnej mierze trudności zadania. W schorzeniach przebiegających z zaburzeniami funkcji poznawczych opisywano przedłużenie latencji i/lub obniżenie amplitudy P300 [18, 20] (ryc. 2). Oceniane są także parametry wcześniejszych składowych odpowiedzi wywołanej (m.in. N100, P200, N200), odzwierciedlających procesy wstępnej (często nieuświadomionej) identyfikacji i analizy bodźca [17].

Do innych często stosowanych ERP należą: potencjał niezgodności (*mismatch negativity*),



Rycina 2. Endogenny potencjał P300: **A.** U osoby zdrowej; **B.** U pacjenta z leukoarajozą i zaburzeniami czynności poznawczych

Figure 2. Event-related potential P300: **A.** In healthy person; **B.** In the patient with leukoaraiosis and cognitive dysfunction

wykorzystujący schemat *oddball paradigm* przy równoczesnym zaangażowaniu badanego w inne zadanie niż rozróżnianie bodźców; potencjał gotowości (*Bereitschaftspotential*), poprzedzający wykonanie ruchu dowolnego oraz odpowiedź N400, związana z reakcją na niezgodności semantyczne (rozróżnianie zdań logicznych i nonsensownych) [15, 16].

W pracach dotyczących zaburzeń poznawczych u chorych z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu najczęściej analizowano parametry potencjału P300, wywołanego bodźcami o różnej modalności (wzrokowe, słuchowe, rzadziej somatosensoryczne), niekiedy uwzględniano także wcześniejsze składowe odpowiedzi wywołanej (N100, N200, N250-270). W przebiegu zmian naczyniopochodnych w OUN obserwowano przede wszystkim przedłużenie latencji ERP [21–26], w części doniesień współistniejące z obniżeniem amplitudy [27–30]. Jedynie Gummow i wsp. [31] stwierdzili nieprawidłowości w grupie chorych z udarem niedokrwiennym w przednim obszarze unaczynienia wyłącznie w zakresie amplitudy ERP, przy prawidłowej latencji wszystkich potencjałów. Niektórzy autorzy wykazali, że zmiany parametrów w większym stopniu dotyczyły wcześniejszych składowych odpowiedzi niż P300 [27, 29] i uznali, że zależność taka może być charakterystyczna dla naczyniopochodnych zaburzeń poznawczych. Ito [27] sugerował wykorzystanie oceny poszczególnych składowych ERP do różnicowania otępienia naczyniowego i alzheimerowskiego. W większości prac nieprawidłowości ERP nie przypisuje się jednak charakteru specyficznego dla etiologii schorzeń OUN (np. naczyniowej, zwyrodnieniowej czy zapalnej) [16, 20].

Zmiany parametrów ERP stanowią miarę głębokości zaburzeń poznawczych, niejednoznaczny natomiast pozostaje ich związek z rozległością i nasileniem zmian naczyniopochodnych w OUN. Wykazano zależność latencji P300 od stopnia na-

silenia rozlanych zmian typu leukoarajozы [25, 26], czego jednak nie potwierdzono w niektórych doniesieniach [32]. Nie stwierdzono związku tego parametru z liczbą ognisk niedokrwiennych [26]. Latencja P300 korelowała z parametrami przepływu mózgowego, określanymi w badaniach ultrasonograficznych [22] oraz w badaniu tomografii komputerowej z zastosowaniem izotopu ksenonu; zależność ta była szczególnie wyraźna w pewnych obszarach mózgowia (wzgorze, płaty czołowe i ciemieniowe) [26, 33].

Mimo licznych prac analizujących zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a wynikami testów neuropsychologicznych nie wyodrębniono konkretnych testów, oceniających na przykład pamięć czy uwagę, które by najlepiej korespondowały z wynikami ERP. Spośród cytowanych doniesień Taghavy i wsp. [30] wykazali korelację latencji P300 i N250 z *Cognitive Performance Test*, a Mochizuki i wsp. [33] i Oishi i wsp. [25] — z *Mini Mental State Examination*. Wymienione testy służą głównie do oceny globalnego funkcjonowania poznawczego. Również parametry ERP (mimo określonych struktur OUN, generujących poszczególne składowe) uznaje się za odzwierciedlenie ogólnego funkcjonowania rozległych sieci neuronalnych. Być może z tego względu, analizując wyniki ERP w kontekście lokalizacji zmian naczyniopochodnych w mózgowiu, autorzy omawianych prac obserwowali zróżnicowane i nierzadko sprzeczne ze sobą zależności. Onofrij i wsp. [23] stwierdzili prawidłowe parametry P300 u chorych z udarem niedokrwiennym pnia mózgu, natomiast Korpelainen i wsp. [21] wykazali przedłużoną latencję tej odpowiedzi zarówno u chorych z półkulową, jak i pniową lokalizacją udaru. Gummow i wsp. [31] odnotowali większe zróżnicowanie amplitudy P300, rejestrowanego z poszczególnych odprowadzeń, u chorych z udarem niedokrwiennym prawej półkuli mózgu. Korpelainen i wsp. [21]

natomiast stwierdzili zbliżone zmiany parametrów ERP w przypadku udaru prawej lub lewej półkuli, a Taghavy i wsp. [30] u chorych z jednostronnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej wykazali porównywalne zmiany parametrów ERP rejestrowanych z nad obu półkul. Interesujące jest spostrzeżenie Oishi i wsp. [25] dotyczące chorych z rozlanymi zmianami naczyniopochodnymi typu leuko- arazozy, u których lokalizacja tych zmian w centrum *semiovale* wiązała się z gorszymi wynikami zarówno w przypadku MMSE, jak i ERP w porównaniu z ich występowaniem wokół układu komorowego.

Interpretując wyniki cytowanych doniesień, oprócz różnic metodologicznych, należy brać pod uwagę różne postacie naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu u pacjentów badanych przez poszczególnych autorów. W większości prac przedstawiono badania obejmujące chorych z wieloogniskowym lub rozlanym niedokrwieniem mózgu, w kilku badaniach analizowano ERP u chorych po udarze niedokrwinnym półkulowym lub pnio- wym [21, 23, 31], w nielicznych — u chorych wyłącznie z incydentami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) [24, 29, 30]. Szczególnie interesujące wydają się wyniki badań Taghavy i wsp. [30] oraz Mao i wsp. [24], którzy stwierdzili cechy dyskretne deficytu poznawczego oraz nieprawidłowe parametry P300 i N270 nie tylko w grupie chorych z TIA, ale także u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA, *internal carotid artery*). Przydatność badania ERP w diagnozowaniu wczesnego etapu zaburzeń poznawczych wielokrotnie kwestionowano, przynajmniej w odniesieniu do schorzeń o podłożu zwyrodnieniowym (otępienie alzheimerowskie) [18, 20]. Fakt, że ERP ulegają istotnym zmianom nie tylko u chorych z VD, ale i z VCI [28, 29, 34], a także z bardzo dyskretnym deficytem pamięci i uwagi [24, 30], może przemawiać za większą czułością tej metody w ocenie następstw naczyniowego uszkodzenia mózgu.

Obok charakterystyki deficytu poznawczego u chorych z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu, ERP znalazły zastosowanie także w monitorowaniu przebiegu tych zaburzeń, a także w ocenie skuteczności stosowanego leczenia. Paci i wsp. [35] obserwowali normalizację latencji P300 u chorych z otępieniem naczyniowym po miesiącu leczenia donepezilem, a Kugler i wsp. [28] u chorych ze zwężeniem ICA — w ciągu 1–2 tygodni od zabiegu endarteriektomii. Przeprowadzane równoległe z testami rozumienia mowy ERP mogą służyć także ocenie postępu rehabilitacji u chorych z afazją w następstwie udaru półkuli dominującej.

Oprócz P300 (którego latencja stopniowo ulegała skróceniu w ciągu kilku miesięcy u pacjentów ocenianych przez Cobianchi i wsp. [36]), stosowano w tym celu także potencjał niezgodności (*mismatch negativity*) [37] oraz potencjał N400 [36]. Oceniając przydatność ERP w monitorowaniu przebiegu zaburzeń poznawczych, należy jednak brać pod uwagę znaczną zmienność tych odpowiedzi, zarówno osobniczą, jak i u tego samego badanego.

Podsumowując, ERP ulegają istotnym zmianom u chorych z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu i mogą — obok badań neuropsychologicznych — stanowić istotny element charakterystyki funkcji poznawczych w tej grupie chorych. Obserwowane zależności między parametrami ERP a elementami obrazu klinicznego oraz zmianami w OUN uwidocznionymi w badaniach obrazowych uzasadniają dalsze badania w tym kierunku.

Piśmiennictwo

1. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K., Ozawa T.: Silent cerebrovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1990, 16, 692–699.
2. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V.: Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000, 54, 447–451.
3. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. i wsp.: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003, 2, 89–98.
4. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Paik M. i wsp.: Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann. Neurol.* 1993, 33, 568–575.
5. Pantoni L., Garcia J.H.: The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 1995, 26, 1293–1301.
6. Steingart A., Hachinski V.C., Lau C. i wsp.: Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leukoaraiosis). *Arch. Neurol.* 1987, 44, 36–39.
7. Cummings J.L.: Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994, 5 (3–4), 177–180.
8. Starkstein S.E., Sabe L., Vazquez S. Neuro-psychological, psychiatric and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 1996, 27, 408–414.
9. Reed B.R.: Vascular dementia. *Arch. Neurol.* 2004, 61, 433–435.
10. Roman C.G., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. i wsp.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology* 1993, 43, 250–260.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.: "Mini-Mental State". A practical method for grading the state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189–198.
12. Lezak M.D.: Neuropsychological assessment. Oxford University Press, Oxford 1995.
13. Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E. i wsp.: Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol.* 1975, 32, 632–637.
14. Spreen O., Strauss E.: A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, Oxford 1998.
15. Chiappa K.H.: Evoked potentials in clinical medicine. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1997.
16. Heinze H.J., Münte T.F., Kutas M. i wsp.: Cognitive event-related potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1999, 52, 91–95.
17. 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. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1994, 91, 18–20.
18. Polich J.: P300 clinical utility and control of variability. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998, 15, 14–33.
19. 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.

20. 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.
21. Korpelainen J.T., Kauhanen M.L., Tolonen U. i wsp.: Auditory P300 event-related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2000, 101, 202–208.
22. Mecklinger A., Konig S., Ruffing N. i wsp.: Event-related potentials in people at risk for vascular dementia. *Int. J. Psychophysiol.* 2006, 59, 40–48.
23. 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.
24. Mao W., Yang J., Wang M. i wsp.: Event-related potential N270 in detecting cognitive impairment in patients with transient ischemic attack. *J. Clin. Neurophysiol.* 2006, 23, 559–564.
25. Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T.: Differences in P300 latency in two types of leukoaraiosis. *J. Neurol.* 1997, 244, 646–650.
26. Tachibana H., Toda K., Sugita M., Konishi K., Matsunaga I.: Computed 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.
27. Ito J.: Somatosensory event-related potentials (ERP) in patients with different types of dementia. *J. Neurol. Sci.* 1994, 121, 139–146.
28. Kugler C.F., Vlajic P., Funk H., Raithel D., Platt D.: The event-related P300 potential approach to cognitive functions of non-demented patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995, 43, 1228–1236.
29. van Harten B., Laman D.M., Van Duijn H. i wsp.: The auditory oddball paradigm in patients with vascular cognitive impairment: a prolonged latency of the N2 complex. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006, 21, 322–327.
30. Taghavy A., Hamer H.: Symptomatic and asymptomatic high-grade unilateral internal carotid artery stenosis: scalp topography of event-related potentials (P300) and psychometric testing. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995, 94, 163–174.
31. Gummow L.J., Dustman R.E., Keaney R.P.: Cerebrovascular accident alters P300 event-related potential characteristics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1986, 63, 128–137.
32. Yamashita K., Kobayashi S., Fukuda H., Yamaguchi S., Koide H.: Leukoaraiosis and event-related potentials (P300) in normal aged subjects. *Gerontology* 1992, 38, 233–240.
33. Mochizuki Y., Oishi M., Takasu T.: Correlations between P300 component and regional cerebral blood flow (rCBF). *J. Clin. Neurosci.* 2001, 8, 407–410.
34. Muscoso E.G., Constaro E., Daniele O., Mangari D., Natale E., Caravaglios G.: Auditory ERPs in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Trans.* 2006, 113, 1779–1786.
35. 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, 435–437.
36. Cobiauchi A., Giaguinto S.: Can we exploit ERPs for retraining language after stroke. *Disab. Reh.* 2000, 9, 427–434.
37. Ilvonen T.M., Kujala T., Kiesilainen A. i wsp.: Auditory discrimination after left-hemisphere stroke; a mismatch negativity follow-up study. *Stroke* 2003, 34, 1746–1749.