

Zaburzenia bramkowania składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych – neurobiologia fil- trów informacyjnych i ich dysfunkcja w schizofrenii

Disordered sensory gating of the P50 component of the auditory evoked potentials (AEP)

Jacek Węgrzyn

Z I Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Wciórka

Summary

The paper presents a review of recent data on research and clinical significance of gating of the P50 component of the auditory evoked potentials (AEP). Information filters are a necessary element for the proper functioning of the brain. It appears as though they have an important role in the information-transfer mechanisms. Neurophysiologically, they appear hypothetically in the sensory gating of the P50 component of the AEP. Schizophrenic patients and their first degree relatives do not have proper sensory gating of the P50 AEP. This suggests that there is a common biological base for these disorders. Some clinical aspects of the schizophrenic psychoses can be linked to this disordered gating. There are also notes which show the contrary. Currently we do not know whether the improper sensory gating of the P50 AEP is a trait endophenotypically linked to schizophrenia, or only something that partially explains the pathophysiology of the illness - especially since the described phenomena may be evoked in healthy persons.

Słowa klucze: bramkowanie sensoryczne, P50, słuchowe potencjały wywołane
Key words: sensory gating, P50, auditory evoked potentials

Deficyty poznawcze w schizofrenii, „zalew informacyjny”

Uwaga związana z procesami poznawczymi jest niezbędna dla właściwego funkcjonowania umysłu. Nie ma, niestety, jednej definicji uwagi, różni badacze, definiując ją, podkreślają nieco inne aspekty. Shalowsky [1] określa uwagę jako zdolność identyfikowania i odrzucania nieistotnych bodźców zewnętrznych, przy ich nadmiarze. Według Broadbenta [2] istotnym mechanizmem pozwalającym na zachowanie uwagi jest swoisty system filtrujący bodźce, wykluczający nieistotne. Postuluje on istnienie układu filtrów, z których pierwszy miałby chronić przed przeciążeniem pamięć krót-

kotrwałą poprzez odcinanie nieistotnych bodźców już na poziomie percepcji dzięki analizowaniu ich właściwości fizycznych w buforze sensorycznym i przepuszczanie tylko niektórych, spełniających określone wymagania. Drugi zestaw filtrów (tzw. „przegródka”) umożliwiałby przechodzenie bodźców mogących wywołać właściwą odpowiedź [3]. Taki system pozwala na wyhamowanie reakcji natychmiastowej na bodźce zakłócające, czy też mało istotne w danym momencie, co potwierdzałyby wyniki badań eksperymentalnych [4, 5]. Shallice postuluje występowanie mechanizmów, które powodują bądź to czasowe tłumienie nieistotnych bodźców w sytuacjach rutynowych (mechanizmy selekcji), bądź to wyhamowanie nieskutecznych dla nowych sytuacji schematów zachowań w nadrzędnym systemie kontroli uwagi [za: 6]. Jak więc widać, dla podtrzymania uwagi, a za tym prawidłowego funkcjonowania poznawczego, niezbędne wydają się m.in. mechanizmy filtrujące bodźce, a także mechanizmy odpowiedzialne za hamowanie reakcji. Kolejnym elementem istotnym dla procesów poznawczych jest pamięć. Pamięć operacyjna [7] zdaje się leżeć u podłoża wielu procesów poznawczych związanych z przechowywaniem i przetwarzaniem informacji. Oprócz rdzenia pamięci operacyjnej (ośrodka centralno-wykonawczego) przechowującego długoterminowo informacje oraz przetwarzającego je, w jej skład wchodzi system peryferyjny (z podsystemem artykulacyjnym), przechowujący informacje krótkotrwale. Prawdopodobnie nieprawidłowe funkcjonowanie tego podsystemu może powodować zaburzenia procesów poznawczych u chorych na schizofrenię (u Broadbenta byłaby to „przegródka”, u Shallice’a nieprawidłowości w funkcjonowaniu mechanizmów selekcji oraz brak mechanizmów hamujących w nadrzędnym systemie kontroli uwagi).

W schizofrenii deficyty funkcji poznawczych pojawiają się dość wcześnie, co najmniej z wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych, w późniejszym okresie życia utrzymują się już na stałym poziomie [8]. Badania poziomu inteligencji u osób chorych na schizofrenię wykazywały także jego obniżenie się wraz z początkiem choroby przynajmniej u części chorych [9]. Również badania bliźniąt monozygotycznych, wśród których jedno chorowało na schizofrenię, potwierdzały istotne obniżenie się tegoż poziomu w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem [10]. Obserwowano u osób chorych na schizofrenię nieprawidłowe funkcjonowanie pamięci operacyjnej [11, 12, 13], co mogłoby potwierdzać, że „miejscem” uszkodzenia mechanizmów poznawczych mogą być u nich mechanizmy filtrujące informacje. Takie uszkodzenie miałoby powodować niemożność odróżnienia bodźców istotnych od nieistotnych, a także oddzielenia zdarzeń zewnętrznych od wewnętrznych (własnych myśli) – zatarcia własnych granic, zwłaszcza we wczesnym okresie schizofrenii [14, 15, 16, 17]. Niemożność selekcjonowania wrażeń powoduje, z psychodynamicznego punktu widzenia, nieprawidłowy rozwój ego na wczesnych etapach, co miałoby wg Chapmana i McGhie mieć istotne znaczenie dla rozwoju schizofrenii. Stały natłok wrażeń, których niesprawne mechanizmy nie są w stanie odciąć, powoduje ciągłe napięcie uwagi, zalew informacjami i przeciążenie mózgu we wczesnych etapach choroby, a to w późniejszym okresie miałoby skutkować wycofaniem się i beczynnością chorego, jako formą obrony przed przeciążeniem informacyjnym (*flooding*) [za: 18].

Filtry informacyjne – neurofizjologia (bramkowanie słuchowych potencjałów wywołanych), lokalizacja, podłoże neuronalne

Jak już wspomniano wyżej, ochroną przed nadmiarem informacji docierających z zewnątrz mają być swoiste filtry odcinające nadmiar nieistotnych bodźców. Badacze próbują znaleźć neurofizjologiczny wykładnik mechanizmów filtrujących docierające informacje [19]. Hipotetycznie, działanie filtrów informacyjnych przejawia się tzw. bramkowaniem potencjałów wywołanych. Zjawisko to stosunkowo łatwo można obserwować na modelach zwierzęcych [20, 21, 22]. Polega ono na wytłumianiu odpowiedzi elektrofizjologicznej na kolejne bodźce w serii. Procedurę badania zjawisk bramkowania zaadaptowano do mierzenia zjawisk hamowania procesów neuronalnych u ludzi [23].

Prezentacja pary bodźców słuchowych człowiekowi zdrowemu, podanych w odstępie 0,5 sek. w parze, gdy kolejne pary bodźców dzieli od siebie 6–10 sek., powoduje zmniejszenie amplitudy odpowiedzi na drugi bodziec o co najmniej 80% w zakresie składowej P50 [24, 25, 26, 27]. Podobne obserwacje poczynili i inni autorzy [28, 29, 30]. Składowa P50 słuchowego potencjału wywołanego (AEP) może być odzwierciedleniem elementarnych mechanizmów neuronalnych u człowieka, gdyż jej amplituda jest niezależna od natężenia uwagi badanej osoby [29, 31]. Wprawdzie opisywano różnice w tym zjawisku pomiędzy grupami badanych osób, różnych płci, jednak nie osiągają one poziomu istotności statystycznej i zdaniem autorów ich przyczyną nie są różnice biologiczne generatorów potencjału [32]. Nie jest jasne, gdzie dokładnie znajdują się generatory potencjału P50. Podejmowane badania przynoszą różne wyniki: lokalizacje te zmieniają się od wzgórza [33] poprzez zakręt skroniowy górny [34] do hipokampa [35]. Rozbieżność wyników badań może wynikać z tego, że projekcje neuronów z zakrętu skroniowego górnego, zbierające informacje czuciowe z innych pól kory, prowadzą bezpośrednio do hipokampa i pobudzenie tych struktur następuje niemal jednocześnie [36]. Najwięcej jednak wyników badań sugeruje hipokampalną lokalizację generatora słuchowego potencjału P50.

Składowa N40 AEP u szczura, uważana za analogiczną do składowej P50 u ludzi, ma swoje źródło w regionie CA3 hipokampa [37]. Zniszczenie tego regionu powoduje zaniknięcie składowej N40 [38]. Z drugiej strony uszkodzenie aferentnych dróg cholinergicznym prowadzących z jądra środkowego przegrody do hipokampa powoduje u szczura utratę hamowania odpowiedzi na bodźce słuchowe w zakresie składowej N40 [39]. Taki sam efekt uzyskuje się poprzez podanie α -bungarotoksyny będącej inhibitorem receptorów nikotynowych o niskim powinowactwie [40]. Receptory te zlokalizowane są głównie w regionie CA3 hipokampa, gdzie obserwuje się występowanie subpopulacji neuronów (tzw. interneuronów) zawierających kwas γ -aminomasłowy [41]. Cholinergiczna inercja tego regionu poprzez aktywację interneuronów może powodować hamowanie neuronów piramidowych, co skutkuje ich długotrwałą niewrażliwością na szybko następujące pobudzenia [42]. Na neuronach wrażliwych na α -bungarotoksynę lokalizuje się podklasę receptorów nikotynowych α -7 [43]. W hipokampie człowieka oraz gryzoni wykazano ekspresję mRNA związanego z syntezą receptorów α -7 [44]. Myszy z osłabioną ekspresją genu kodującego

receptor α -7 wykazywały także spadek poziomu α -bungarotoksyny w hipokampie oraz zaburzenia bramkowania odpowiedzi na bodźce słuchowe w zakresie składowej N40 [45]. Udział receptorów α -7 oraz neuronów cholinergicznycy w funkcjonowaniu filtrów informacyjnych mogą potwierdzać doświadczenia Jessena i wsp. [46] wykazujących zaburzenia bramkowania składowej P50 u osób z rozpoznaniem choroby Alzheimera, w której obserwuje się także nieprawidłowości dotyczące budowy i liczby wymienionych receptorów oraz neuronów.

Bramkowanie słuchowego potencjału wywołanego P50 w schizofrenii

U osób chorych na schizofrenię, przy zastosowaniu wyżej opisanej metody stymulacji, zjawisko bramkowania składowej P50 AEP jest zaburzone [47]. Oprócz niedostatecznego obniżenia się amplitudy obserwuje się w niektórych przypadkach jej podwyższenie [24, 19]. Nieprawidłowość tę można zaobserwować u ponad 80% osób ze schizofrenią [48], jednakże istnieje grupa pacjentów, którzy przy odstępie 500 msek. między bodźcami wykazywali prawidłową reakcję neurofizjologiczną, natomiast odstęp 75–150 msek. ujawniał zaburzenie funkcji mechanizmów hamujących [49]. Brak wytłumienia odpowiedzi na drugi bodziec u osób ze schizofrenią podczas stymulacji zgodnie z powyższą metodą wykazywano również w innych badaniach [50, 51, 52, 53]. Wykazywano także związek pomiędzy nieprawidłowym bramkowaniem składowej P50 AEP a występowaniem objawów schizofrenii [54], zaburzeniami uwagi w schizofrenii [55]. Zaburzenia bramkowania składowej P50 AEP obserwowano w innych psychozach, zwłaszcza w maniach [56, 57], jednak były to nieprawidłowości wyraźnie związane z nasileniem psychozy [58]. Zaburzenia bramkowania P50 AEP w schizofrenii wydają się cechą stałą, niezależną od stanu klinicznego i leczenia klasycznymi neuroleptykami [59, 26, 60]. Brak wpływu klasycznych neuroleptyków na deficyt bramkowania sugeruje inne niż dopaminergiczne podłoże tych zjawisk. W badaniach pośmiertnych osób chorych na schizofrenię wykazano obniżone stężenie α -bungarotoksyny w opisywanym regionie hipokampa w porównaniu z osobami zdrowymi [44], co sugeruje bądź nieprawidłową budowę receptora nikotynowego, bądź brak neuronu GABA-ergicznego. Może to pociągać za sobą zaburzoną funkcję mechanizmów cholinergicznycy odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej czynności neuronów piramidowych hipokampa. W korze zakrętu obręczy oraz okolicach przedczołowych u pacjentów ze schizofrenią wykazywano także zmniejszoną aktywność neuronów GABA-ergicznycy [61] lub wręcz ich brak [62]. Wykazano także brak ekspresji mRNA dla dekarboksylazy kwasu glutaminowego odpowiedzialnej za powstawanie GABA [63], co może być również potencjalną przyczyną spadku aktywacji interneuronów hamujących. Dysfunkcja receptorów nikotynowych α -7 związanych z układami neuronów hamujących GABA-ergicznycy miałaby odpowiadać za pojawianie się niektórych objawów psychoz schizofrenicznych (zwłaszcza deficytów poznawczych) [64, 65] na skutek nadmiernej stymulacji mózgu i niemożności właściwego przetworzenia nadmiaru informacji. Nieprawidłowa funkcja receptorów nikotynowych oraz zaburzenie aktywności układów cholinergicznycy miałyby przejawiać się neurofizjologicznie zaburzeniami bramkowania P50 AEP. Obserwowano

normalizację odpowiedzi na drugi bodziec słuchowy w zakresie składowej P50, trwającą około 30 minut po podaniu nikotyny, u osób ze schizofrenią [66], po śnie NREM, podczas którego spada aktywność cholinergiczna [67, 68]. Jak się przypuszcza, desensytyzacja receptora α -7 na skutek jego nieprawidłowej budowy patologicznie wzrastająca u osób ze schizofrenią ma być powodem jego dysfunkcji, co przejawiać się ma zaburzeniami bramkowania P50 AEP [69]. Ponadto u osób ze schizofrenią obserwuje się zmniejszoną ekspresję receptora α -7 w hipokampie, co wobec faktu stymulacji interneuronów hamujących w tym regionie przez receptory nikotynowe może wyjaśniać przyczynę zaburzeń filtrowania informacji [65]. Pośrednim dowodem na istnienie „defektu” w strukturze receptora α -7, a co za tym idzie – w funkcji, może być brak korelacji deficytu bramkowania z poziomem metabolitu noradrenaliny – 3-metoksy,4-hydroksyfenyloglikolu (pMHPG) u osób ze schizofrenią w odróżnieniu od osób z manią, w których taka zależność istnieje [57].

Czynniki genetyczne związane z deficytem bramkowania P50 AEP

Wydaje się, że zgodnie z postulatami, które wysuwał Meehl [70], zaburzenia bramkowania składowej P50 AEP mogą być wyrazem nieprawidłowości neuronalnych powodujących nadmierną transmisję synaptyczną bodźców pochodzących z zewnątrz. Należy także przypuszczać, że czynnikiem schizotaksji predysponującym do rozwinięcia się psychozy schizofrenicznej mogą być nieprawidłowości morfologiczne i funkcjonalne w obrębie mechanizmów filtrujących informacje, zwłaszcza że zjawiska neurofizjologiczne podobne do występujących u pacjentów chorych na schizofrenię obserwuje się u ich krewnych pierwszego stopnia.

Ponieważ za powstawanie niektórych objawów schizofrenii może być odpowiedzialna nieprawidłowa struktura i funkcja receptora α -7, oraz ponieważ obserwuje się rodzinne występowanie opisywanych deficytów neurofizjologicznych, przeprowadza się także badania genetyczne regionu 15q14 kodującego ten receptor [71]. Wykazano związek pomiędzy nieprawidłową budową genu kodującego receptor α -7 a rodzinnym występowaniem schizofrenii [72]. Także badania w innych grupach potwierdzają taki związek [73, 74, 75]. Niektóre badania nie potwierdziły jednak istnienia takiego związku [76], wręcz wykazywały silną korelację negatywną [77].

Postuluje się istnienie fenotypu (endofenotypu) schizofrenii, przejawiającego się zaburzeniami bramkowania P50 AEP. Opisywany deficyt został wykazany u ok. 50% zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię, w porównaniu z osobami zdrowymi [24]. Obserwowano u nich także poprawę bramkowania po podaniu nikotyny [78], co sugeruje takie samo podłoże deficytu neurofizjologicznego jak u osób chorych. Co więcej, transmisja deficytu bramkowania potencjału P50 w rodzinach osób chorych na schizofrenię wiążąca się z nieprawidłową ekspresją genu kodującego receptor α -7 może sugerować patogenetyczną rolę tegoż genu w schizofrenii [64]. Badania rodzin, w których wystąpiło kilka zachorowań na schizofrenię (*multiaffected families*), oraz opracowanie modeli matematycznych na tej podstawie sugeruje dziedziczenie opisywanego deficytu oraz jego asocjacje z występowaniem schizofrenii [79]. Przydatność badania deficytu bramkowania P50 AEP jako cechy

fenotypowej wykazywano także badając bliźnięta zarówno mono-, jak i dizygotyczne [80]. Na genetyczne podłoże podatności zachorowania na schizofrenię i jej związku z opisywanymi deficytami może także wskazywać zaobserwowany związek pomiędzy zaburzonym bramkowaniem P50 AEP a występowaniem schizotypii [81].

Pomimo stosunkowo dużej liczby argumentów przemawiających za udziałem układów cholinergicznym i GABA-ergicznym w mechanizmach filtrujących bodźce, wydaje się, że pewną rolę mogą odgrywać także układy dopaminergiczne, choć najprawdopodobniej mezo-kortykalne. Filtry układu mezo- limbicznego najprawdopodobniej funkcjonują na podstawie wymienionych dwóch pierwszych systemów, na co może wskazywać wpływ agonisty dopaminergicznego D2 kwinipirolu na bramkowanie składowych potencjałów zarówno korowych, jak i hipokampalnych, podczas gdy wpływ haloperidolu na składowe hipokampalne jest niezauważalny, a wyraźny w okolicach mezo-kortykalnych [82].

Krytyczne spojrzenie na dotychczasowe wyniki badań nad bramkowaniem P50 AEP

Od przytoczonych rezultatów odbiegają wyniki badań przeprowadzonych przez Kathmanna i Engela [83], którzy w swojej pracy zaprzeczają występowaniu zjawiska bramkowania wymienionych składowych potencjałów wywołanych u osób zdrowych. Pojawiają się także doniesienia krytykujące dotychczasowe wyniki [84] w związku ze zmiennością czasową bramkowania P50. Niektórzy sugerują wręcz, że zmienność czasowa tego zjawiska jest czynnikiem uniemożliwiającym ocenę bramkowania potencjału P50, ponieważ fałszuje dodatnio wyniki, a po wyeliminowaniu tego czynnika nie spostrzegają różnic pomiędzy zdrowymi a chorymi na schizofrenię w bramkowaniu P50 [85]. Inni autorzy zauważają, że zastosowanie różnych metod badania przynosi zmienne wyniki [86]. Trudności w porównywaniu wyników badań pojawiają się również na skutek braku jednolitej definicji potencjału P50. Definiuje się go jako wychylenie dodatnie pomiędzy np. 25 a 75 msec. po zadziałaniu bodźca [53], 40 a 90 msec. [27], 40 a 70 msec. [87]. Freedman i Mirsky [88] twierdzą, że składowa ta powinna pojawiać się pomiędzy 45 a 90 msec, choć jednocześnie zaznaczają, że u osób zdrowych najczęściej powinna pojawiać się głównie około 54 msec. Różnią się też stosowane natężenia dźwięku. Jednak, jak się wydaje, różnice te nie mają znaczenia dla otrzymywanych wyników [89]. Być może, zaburzenia bramkowania P50 AEP są związane raczej z nasilonymi deficytami poznawczymi w schizofrenii niż samą chorobą [90]. Doświadczalnie wywołane zaburzenia bramkowania potencjałów słuchowych P50 mogą świadczyć o tym, że nieprawidłowość ta jest raczej przejawem pewnych zjawisk patofizjologicznych obecnych w schizofrenii niż cechą wyróżniającą [91].

Potencjalne korzyści z badań nad bramkowaniem P50 AEP

Z dotychczasowych doniesień wiadomo, że leczenie klozapiną [92, 93], jak również innymi neuroleptykami atypowymi redukuje deficyt bramkowania P50 AEP [94, 95] proporcjonalnie do stanu klinicznego. Największe efekty zdaje się przynosić

klozapina [96].

Niestety, niewielka jak dotychczas liczba tych badań oraz ich skromna wartość metodologiczna nie pozwalają na właściwą ocenę tego zjawiska. Jeśliby te wnioski potwierdzono, otworzyłyby się nowe możliwości oceny skuteczności nowych leków przeciwpsychotycznych, jak też dostęp do nowego narzędzia służącego poszukiwaniu substancji mogących być źródłem nowych leków. Z drugiej strony, opisane zjawisko utrudniałoby prowadzenie badań, gdyż w obecnej dobie znacznie zwiększa się liczba pacjentów stosujących neuroleptyki II generacji. Może to prowadzić do wyników fałszywych, o czym należałoby pamiętać.

**Írdórlíe' çrd'ídr nínñràë' ùlé Ð50 néóóíáúó áúçáííúó d'íñíóçrëá. Íléðíáçíëíäç'
çíóíðéróçííúó óçëüñðíá ç çó äçñóóíçöç' d'dç řççíðdlíçç**

Níáldçríçl

Çíóíðéróçííúó Óçëüñðú 'äë'ññ' äë' d'ðrácëüííáí óóíçöçííçðíáíç' ëíçáí ííáóíäçëüë ýëléííñë. Ííç, d'í-äçäçëíëó, çäðíñ nóúíññáííóç ðíëü á ðráníl éíóíççëíá, d'díñáíð' ùçó çíóíðéróçí. Íléðíóççéíëíäç-íñççë d'dí'äëíçlé çó äléññäç', íññü äçd'íñíç-íí, çrd'ídr néóóíáúó áúçáííúó d'íñíóçrëá Ð50 (ŘĽÐ). Ó áíëüíúó řççíðdlíççé ç ó ílëñíðúó çó ðíáññáííççéíá d'íðáíáí ðíáññáí íráçtáííññ' íññóññáçl d'ðrácëüííáí çrd'ídr Ð50 ŘĽÐ. Ýñí íáññí'ñléüññáí ëíçlñ óçřçáííñü íí náëíñíóçt äçíëíäç-íñççë ñðláó ýñçó írdórlíçç. Èðíçl ñíáí, ýñí ëíçlñ óçřçáííñü íí ná'çé írdórlíçç' çrd'ídr Ð50 ŘĽÐ í ílëñíðúëç çëçíç-íñççëç ñð'íñçéç d'ñçóíçíá řççíðdlíííáí ñçd'r. Á ëçñíðíóçl çéíñ' ñíáúíçç', d'íñáíðçáííççéí çíççl íráçtáííçç'. Á íññí' úíl äðlé' ílñ d'd'ëüó äíçřçíñléüññá, -ñí írdórlíçç' çrd'ídr Ð50 ŘĽÐ 'äë'ññ' ýíáíóííñçd'ç-íñççëç -íðñíé, ná'çíííé í řççíðdlíççé, çëç éí ñëüçí 'äëíçlé, íáú'íí' ùççé d'íñíóççéíëíäçt ýñíé äíççíçç. Ýñí íráçtáííççé íñáííí ólííí, ñ.ç. óáííññ' ýñíñ íð'ññ d'dç d'dí'äëíçç ýñíáí ólííçl íí ó çáíðíáúó ëçó.

Störung beim Gating der Komponente P50 der akustisch evozierten Potentiale

Zusammenfassung

Die Informationsfilter bilden für die richtige Funktionsweise des Gehirns ein unentbehrliches Element. Wie es scheint, spielen sie eine wichtige Rolle beim Funktionieren der die Daten bearbeitenden Mechanismen. Das neurophysiologische Symptom ihrer Wirkung ist, hypothetisch, das Gating der akustisch evozierten Potentiale P50 (AEP). Bei den Schizophrenkranken und bei einem Teil ihrer gesunden Verwandten des ersten Grades beobachtet man Mangel an das richtige Gating P50 der AEP. Es suggeriert eine gemeinsame biologische Grundlage dieser Störungen. Man weist auf die Zusammenhänge der Störungen beim Gating von P50 der AEP mit manchen klinischen Aspekten der schizophrenen Psychosen hin. Es gibt auch Meldungen, die diese Beobachtungen in die Frage stellen. Es ist zur Zeit nicht klar, ob die Störungen beim Gating von P50 der AEP eine endophenotype mit Schizophrenie verbundene Eigenschaft sind, oder ist es eine Erscheinung, die teilweise Pathophysiologie dieser Krankheit erklärt, um so mehr, als es gelingt, diese beschriebenen Erscheinungen bei den gesunden Personen experimentell hervorzurufen.

Les troubles d'amorçage de la composante P50 des potentiels auditifs évoqués – la neurobiologie des filtres d'information et leur dysfonction dans la schizophrénie

Résumé

Cet article donne une revue de littérature présentant les récentes données concernant l'importance clinique et cognitive de l'amorçage de la composante P50 des potentiels auditifs évoqués (AEP).

Les filtres d'information forment un élément constitutif du fonctionnement normal du cerveau. Il semble qu'ils jouent un rôle décisif dans le fonctionnement des mécanismes de transformation des informations. L'amorçage des potentiels auditifs évoqués P50 (AEP) semble être, hypothétiquement, le symptôme neurophysiologique de leur activité. Chez les schizophrènes et chez leurs sains parents du premier degré on observe le déficit d'amorçage normal de P50 AEP. Cela suggère la base biologique commune de ces troubles. On souligne aussi les corrélations des troubles d'amorçage de P50 AEP et de certains aspects cliniques des psychoses schizophréniques. Pourtant il y a aussi des données qui contestent ces observations. Aujourd'hui il n'est pas clair si les troubles d'amorçage de P50 AEP constituent un trait endophénotypique de la schizophrénie ou s'ils expliquent partiellement la pathophysiologie de cette maladie d'autant plus qu'on réussisse à les évoquer d'une manière expérimentale chez les personnes saines.

Piśmiennictwo

1. Shakow D. *Kent-Rosanoff association test and its implications for segmental set theory*. *Schizophr. Bull.* 1980; 6, 4: 676–685.
2. Broadbent DE. *Perception and communication*. New York: Pergamon; 1958.
3. Broadbent DE. *Decision and stress*. London: Academic Press; 1971.
4. Umiltà C. *Orienting and attention*. *Handbook of neuropsychology*, vol. 1. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1994, s. 175–193.
5. Van Zomeren AH, Brouwer WH. *Clinical neuropsychology of attention*. New York, Oxford: Oxford Univ. Press; 1994.
6. Wrońska A. *Współczesne poglądy na procesy pamięci i uwagi u chorych na schizofrenię*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1998; 4: 42–50.
7. Baddeley AD. *Working memory*. Oxford: Clarendon; 1986.
8. Randolph Ch, Goldberg TE, Weinberger DR. *The neuropsychology of schizophrenia*. W: Heilmann K, Valenstein E, red. *Clinical neuropsychology*. Oxford Univ. Press; 1993, s. 499–521.
9. Goldberg TE, Hyde TH, Kleinman JE, Weinberger DR. *Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy*. *Schizophr. Bull.* 1993; 19: 797–804.
10. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. *Neuropsychological assesment of monozygotic twins discordant for schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 1066–1072.
11. Fleming K, Goldberg TE, Gold JM. *Applying working memory constructs to schizophrenic cognitive impairment*. W: David AS, Cutting JC. *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove (UK), Hillsdale (USA): 1994, s. 197–208.
12. Weinberger DR, Gallhoffer B. *Cognitive function in schizophrenia*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12 (supl. 4): 29–36.
13. Knott V, Mahoney C, Labelle A, Ripley C, Cavazzoni P, Jones B. *Event-related potentials in schizophrenic patients during a degraded stimulus version of the visual continuous performance task*. *Schiz. Res.* 1999; 35, 3: 263–278.
14. Payne RW. *Cognitive abnormalities*. W: Eysenck HJ, red. *Handbook of abnormal psychology*. New York: Basic Books; 1961, s.193–261.
15. McGhie A, Chapman JS. *Disorders of attention and perception in early schizophrenia*. *Brit. J. Med. Psychol.* 1961; 34: 103–115.
16. Payne RW, Matussek P, George EI. *An experimental study of schizophrenic thought disorder*. *J. Ment. Sc.* 1959; 105: 627–639.
17. McGhie A. *Attention and perception in schizophrenia*. W: Maher BA, red. *Progress in experi-*

- mental personality research*. Vol. 5. New York: Academic Press; 1970, s. 1–38.
18. Venables PH. *Input dysfunction in schizophrenia*. W: Maher BA, red. *Progress in experimental personality research*. Vol. 1. New York: Academic Press; 1964, s. 1–48.
 19. Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, Drebing C, Nagamoto H, Bickford-Wimer P, Franks R. *Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia*. *Schizophr. Bull.* 1987; 13: 4669–4678.
 20. Eccles JC. *The inhibitory pathways of the central nervous system*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1969.
 21. Davis H, Mast T, Yoshie N, Zerlin S. *The slow response of the human cortex to auditory stimuli: recovery cycle proces*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1966; 21: 105–113.
 22. Adler LE, Rose GM, Freedman R. *Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effect of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol*. *Biol. Psychiatry* 1986; 21: 787–798.
 23. Roth WT, Kopell BS. *The auditory evoked response to repeated stimuli during a vigilance task*. *Psychophysiol.* 1969; 6: 301–309.
 24. Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. *Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 6607–6612.
 25. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. *Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms in sensory gating in schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 1982; 17: 639–654.
 26. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. *Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug free patients*. *Biol. Psychiatry* 1983; 18: 537–551.
 27. Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. *Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave*. *Schiz. Res.* 1991; 4: 31–40.
 28. Erwin RJ, Buchwald JS. *Midlatency auditory evoked responses: Differential recovery cycle characteristics*. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1986; 64: 417–423.
 29. Jerger K, Biggins Ch, Fein G. *P50 suppression is not affected by attentional manipulations*. *Biol. Psychiatry* 1992; 31: 365–377.
 30. Papanicolaou AC, Loring DW, Eisenberg HM. *Evoked potential attenuation in two-tone paradigm*. *Int. J. Psychobiol.* 1985; 3: 23–28.
 31. Cardenas VA, Gill P, Fein G. *Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness*. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 8891–8901.
 32. Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. *Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects*. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 151–158.
 33. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. *Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 1991; 30: 5430–5442.
 34. Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth C. *The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP*. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1988; 70: 499–509.
 35. Reite M, Teak P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J. *Source location of a 50 msec latency auditory evoked field component*. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1988; 70: 490–498.
 36. Amaral DG, Cowan MW. *Evidence for a direct projection from the superior temporal gyrus to the entorhinal cortex in the monkey*. *J. Comp. Neurol.* 1980; 189: 573–591.
 37. Bickford-Wimer P, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. *Auditory sensory gating in hippocampal neuron: a model system in the rat*. *Biol. Psychiatry* 1990; 27: 183–192.
 38. Simpson GV, Knight RT. *Multiple brain systems generating the rat auditory evoked potential:*

- II. Dissociation of auditory cortex and nonlemniscal generator systems.* Brain Res. 1993; 602: 251–263.
39. Vinogradova O. *Functional organisation of the limbic system in the process of registration of information.* W: Isaacson RL, Pribram KH, red. *The hippocampus: neurophysiology and behavior.* Vol. 1. New York, NY: Plenum Press; 1975, s. 3–69.
 40. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. *Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus.* Brain Res. 1992; 587: 130–136.
 41. Freedman R, Wetmore C, Stromberg I, Leonard S, Olson L. *A-bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effect on growth factor expression.* J. Neurosci. 1993; 13: 1965–1975.
 42. Miller C, Freedman R. *The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli.* Neurosci. 1995; 69: 371–381.
 43. Schoepfer R, Conroy WG, Whiting P, Gore M, Lindstrom J. *Brain-bungarotoxin binding protein cDNAs and MAbs reveal subtypes of this branch of the liganded ion channel gene superfamily.* Neur. 1990; 5: 35–48.
 44. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. *Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia.* Biol. Psychiatry 1995; 38: 22–33.
 45. Stevens KE, Freedman R, Collins AC, Hall M, Leonard S, Marks MJ, Rose GM. *Genetic correlation of inhibitory gating of hippocampal auditory evoked response and alpha-bungarotoxin-binding nicotinic cholinergic receptors in inbred mouse strains.* Neuropsychopharmacol. 1996; 15(2): 152–162.
 46. Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. *Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease.* Am. J. Psychiatry 2001; 158(8): 1319–1321.
 47. Braff DL, Geyer MA. *Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies.* Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 181–188.
 48. Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto H. *Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia.* Schiz. Res. 1991; 4: 233–243.
 49. Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R. *Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effect of changing stimulation interval.* Biol. Psychiatry 1989; 25: 549–561.
 50. Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ, Catts SV, O'Donnell M, Adler LE. *Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia.* Psychiatry Res. 1996; 64: 2121–2135.
 51. Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, McRae K, Cawthra E, Waldo M. *Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model.* Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 121114–121121.
 52. Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. *Replication and extension of P50 findings in schizophrenia.* Clin. Electroencephal. 1991; 22: 140–145.
 53. Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. *Sensory gating deficits in schizophrenia: new results.* Am. J. Psychiatry 1992; 149: 4488–4493.
 54. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. *Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects.* Schizophr. Res. 1998; 30 (1): 71–80.
 55. Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P, Gur RC, Gur RE. *P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neuropsychological indices of attention.* Schizophr. Res. 1998; 33(3): 157–167.
 56. Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. *Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia.* Biol. Psychiatry 1983; 18: 989–1005.
 57. Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo M, Nagamoto H, Freedman

- R. *Sensory gating deficits in psychiatric inpatients: relation to catecholamine metabolites in different diagnostic groups*. Biol. Psychiatry 1990; 27: 5519–5528.
58. Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R. *Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses*. Biol. Psychiatry 1987; 22: 5603–5617.
 59. Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. *The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia*. Psychiatry Res. 1993; 47: 3243–3254.
 60. Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R. *Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania*. Psychiatric Res. 1989; 31: 297–309.
 61. Benes FM, Vincent SL, Altsterberg O, Bird ED, SanGiovanni JP. *Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex of schizophrenics*. J. Neurosci. 1992; 12: 924–929.
 62. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. *Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients*. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 996–1001.
 63. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE jr, Jones EG. *Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 258–266.
 64. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. *Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors*. Schizophr. Bull. 1998; 24: 2189–2202.
 65. Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. *Nicotinic receptor function in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1996; 22: 3431–3445.
 66. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. *Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 121856–121861.
 67. Szymusiak R, Moriarity S, McGinty D. *Excitation of basal forebrain neurons by pedunculopontine stimulation*. Abstracts: Society for Neuroscience 1991, 345.
 68. Griffith J, Hoffer LD, Adler LE, Zerbe GO, Freedman R. *Effects of sound intensity on a midlatency evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects*. Psychophysiol. 1995; 32: 5460–5466.
 69. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. *Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1998; 44: 298–106.
 70. Meehl PE. *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. Am. Psychol. 1962; 17: 827–838.
 71. Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretto M, Heinemann S. *Molecular cloning and chromosomal localization of the human 7-nicotinic receptor subunit gene [CHRNA 7]*. Genom. 1994; 19: 379–381.
 72. Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann C.A., Tsuang M.T., Faraone S.V., Malaspina D., Svrakic D.M., Freedman R.: *Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative*. Am. J. Med. Genet. 1998; 81: 4308–4312.
 73. Riley BP, Makoff A, Moguid-Carter M, Jenkins T, Williamson R, Collier D, Murray R. *Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHRNA 7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families*. Am. J. Med. Genet., 2000; 96: 196–201.
 74. Stassen HH, Bridler R, Hagele S. *Schizophrenia and smoking: evidence for common neurobiological basis?* Am. J. Med. Genet. 2000; 96: 173–177.
 75. Kaufmann CA, Suarez B, Malaspina D, Pepple J, Svrakic D, Markel PD, Meyer J, Zambuto CT, Schmitt K, Matise TC, Harkavy Friedman JM, Hampe C, Lee H, Shore D, Wynne D, Faraone SV, Tsuang MT, Cloninger CR. *NIMH genetic initiative millenium schizophrenia consortium:*

- linkage analysis of African-American pedigrees.* Am. J. Med. Genet. 1998; 81 (4): 282–289.
76. Curtis L, Blouin JL, Radhakrishna U, Gehrig C, Lasseter VK, Wolyniec P, Nestadt G, Dombroski B, Kazazian HH, Pulver AE, Housman D, Bertrand D, Antonarakis SE. *No evidence for linkage between schizophrenia and markers at chromosome 15q13-14.* Am. J. Med. Genet. 1999; 88: 2109–2112.
 77. Neves-Pereira M, Bassett AS, Honer WG, Lang D, King NA, Kennedy JL. *No evidence for linkage of the CHRNA 7 gene region in Canadian schizophrenia families.* Am. J. Med. Genet. 1998; 81: 361–363.
 78. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. *Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics.* Biol. Psychiatry 1992; 32: 7607–7616.
 79. Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M, Cawthra E, Adler LE, Nagamoto HT, Wender P, Byerley W, Plaetke R, Freedman R. *Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families.* Psychiatry Res. 1991; 39: 3257–3268.
 80. Young DA, Waldo M, Rutledge JH 3rd, Freedman R. *Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins.* Neuropsychobiol. 1996.
 81. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. *Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 155–159.
 82. de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Luijtelaa EL, Cools AR, Stevens KE. *Hippocampal and cortical sensory gating in rats: effects of quinpirole microinjections in nucleus accumbens core and shell.* Neurosc. 2001; 105(1): 169–180.
 83. Kathmann N, Engel RR. *Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals.* Biol. Psychiatry 1990; 27: 1216–1226.
 84. Light GA, Braff DL. *The „incredible shrinking” P50 event-related potential.* Biol. Psychiatry 1998; 43: 12918–12920.
 85. Patterson JV, Jin Y, Gierczak M, Hetrick WP, Potkin S, Bunney WE jr, Sandman CA. *Effects of temporal variability on P50 and the gating ratio in schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 57–64.
 86. Jin Y, Potkin SG, Patterson JV, Sandman CA, Hetrick WP, Bunney WE. *Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia.* J. Psychiatry Res. 1997 May; 70: 271–281.
 87. Waldo MC, Cawthra E, Adler LE, Dubester S, Staunton M, Nagamoto H, Baker N, Madison A, Simon J, Scherzinger A, Drebing C, Gerhardt G, Freedman R. *Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings.* Schiz. Res. 1994; 12: 93–106.
 88. Freedman R, Mirsky AF. *Event related potentials: exogenous components.* W: Nasrallah HA, red. *Handbook of schizophrenia.* Vol. 5. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Elsevier; 1991, s. 71–90.
 89. Griffith JM, Freedman R. *Normalization of the auditory P50 gating deficit of schizophrenic patients after non-REM but not REM sleep.* Psychiatry Res. 1995; 56: 3271–3278.
 90. Jin Y, Bunney WE jr, Sandman CA, Patterson JV, Fleming K, Moenter JR. *Is P50 suppression a measure of sensory gating in schizophrenia?* Biol. Psychiatry 1998; 43: 873–878.
 91. Oranje B, Gispens-de Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS. *Modulating sensory gating in healthy volunteers: The effects of ketamine and haloperidol.* Biol. Psychiatry 2002; 52, 9: 887–895.
 92. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. *Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine.* Biol. Psychiatry 1996; 40: 3181–3188.
 93. Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huettl P, Cawthra E, Gerhardt G, Hea R, Griffith J. *Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol.* Neuropsychobiol. 1999; 39: 10–17.
 94. Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. *Normal P50 suppression in*

schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 5767–5771.

95. Yee CM, Neuchterlein KH, Morris SE, White PM. *P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects.* J. Abnorm. Psychol. 1998; 107: 691–698.

96. Adler LE, Cawthra EM, Nagamoto HT, MaRae KA, Waldo MC. *Atypical antipsychotics differ in effect on P50 auditory sensory gating.* Schiz. Res. 2003; 60: 1, supl. 248.

Otrzymano: 25.10.2002

Zrecenzowano: 21.02.2003

Przyjęto do druku: 24.05.2004

Adres: I Klinika Psychiatryczna IPiN
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego

