

Składowa P50 słuchowych potencjałów wywołanych u chorych na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia¹

P50 component of auditory evoked potentials in persons with schizophrenia and their first degree relatives

Jacek Węgrzyn, Jacek Wciórka

Z I Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

Summary

A pair of auditory stimuli presented in a 0.5 second interval cause a reduction of the P50 auditory evoked potential (P50 AEP) amplitude after the second stimuli in the pair. In some, but not all studies, a clear deficit of such P50 AEP gating was observed in schizophrenic patients. It was present constantly irrespective of the clinical state. This deficit was also found in first degree relatives of schizophrenic patients. However the results of the studies, as well as their interpretation remain controversial.

Aim: To differentiate between P50 AEP in groups of schizophrenic patients, their healthy first degree relatives, as well as those in the control group.

Method: 50 schizophrenic patients (ICD-10 criteria (DCR)) in early clinical improvement phase, 26 healthy first degree relatives, as well as 46 healthy individuals with no psychiatric illness in the self-report and family history. All those studied were stimulated with 120 pairs of auditory stimuli (clicks), each of duration 2 mseconds and a sound intensity of 73dB, with a 500 msecond interval between the stimuli in a pair (S1 and S2) every 8 seconds. A high-end filter of 70Hz and low-end filter of 10Hz were applied. Bio potentials were recorded from the head apex, relatively to the mastoid process (A1 + A2). Eyeball-movement artefacts were registered from the Fp1 – A1 and Fp2 – A2 potentials. The registered bio potentials were evened on-line.

Results: Relative (i.e. evaluated in relation to the potential after S1) lowering of the P50 potential after S2 was the most significant in the healthy control group (75%), in the other groups usually there was an increase in the S2 potential – higher in the schizophrenic patient group (-45%) and lower in their first degree relatives (-11%).

Conclusions: (1) Healthy individuals suppressed the neurophysiologic response to the second pair of auditory stimuli much more than the schizophrenic patients and their healthy families. (2) No difference was seen in the suppression of the response between the schizophrenic patients and their first degree relatives. The results are coherent with the idea of the dysfunction of the P50 gating having endophenotypic traits as far as schizophrenia goes.

Słowa kluczowe: schizofrenia, P50 AEP, pacjenci, krewni pierwszego stopnia

Key words: schizophrenia, P50 AEP, patients, first order relatives

¹ Praca wykonana w ramach projektu badawczego KBN 4 P05B 012 16p01

W przebiegu schizofrenii mamy hipotetycznie do czynienia z niemożnością rozróżnienia bodźców istotnych od nieistotnych. Stały natłok wrażeń, przed którymi niesprawne mechanizmy nie są w stanie uchronić, powoduje ciągłe napięcie uwagi, zalew informacjami („flooding”) i przeciążenie mózgu we wczesnych etapach choroby, co w późniejszym okresie skutkuje wycofaniem się i becznością chorego, jako formą obrony przed nadmiarem informacji [1]. Elektrofizjologicznym przejawem działania filtrów informacyjnych wydaje się zjawisko bramkowania („gating”) potencjałów wywołanych [2, 3]. Polega ono na wytłumianiu odpowiedzi elektrofizjologicznej na kolejne bodźce w serii.

Prezentacja par bodźców słuchowych człowiekowi zdrowemu, z 0,5 sek. przerwą między poszczególnymi bodźcami i 6–10 sek. między kolejnymi parami bodźców, powoduje znaczące zmniejszenie się amplitudy odpowiedzi na drugi bodziec, o co najmniej 80%, w zakresie składowej P50 [4, 5, 6, 7]. Występują niewielkie różnice w opisywanym zjawisku pomiędzy różnopłciowymi grupami badanych osób, lecz ich przyczyną nie są różnice biologiczne generatorów potencjału [8]. Amplituda składowej P50 AEP (również po drugim bodźcu z pary) jest niezależna od natężenia uwagi badanej osoby [9, 10]. Źródłem opisywanego biopotencjału jest hipokamp, prawdopodobnie region CA3 [11, 12, 13, 14, 15, 16], a w mechanizmy filtrowania bodźców najprawdopodobniej zaangażowane są układy GABA-ergiczne oraz cholinergiczne. W strukturze bramki neuronalnej ważną rolę odgrywają interneurony, będące neuronami GABA [17]. Dysfunkcja związanych z neuronami układu GABA receptorów nikotynowych α -7 spowodowana ich nieprawidłową budową może odpowiadać za pojawianie się objawów psychoz schizofrenicznych [18, 19]. U osób chorych na schizofrenię przy zastosowaniu wyżej opisanej metody stymulacji zjawisko bramkowania składowej P50 AEP jest zaburzone [20, 21, 22, 23, 24]. Nieprawidłowości te obserwuje się u ponad 80% osób ze schizofrenią [25], jednakże istnieje grupa pacjentów, którzy przy odstępach 500 msek. pomiędzy bodźcami wykazują prawidłową reakcję neurofizjologiczną, natomiast odstęp 75–150 msek. pomiędzy bodźcami ujawnia zaburzoną funkcję mechanizmów hamujących [26]. Zaburzenia bramkowania składowej P50 AEP obserwuje się też w innych psychozach, zwłaszcza w maniach [27, 28], jednak są to nieprawidłowości wyraźnie związane z nasileniem psychozy [29], natomiast zaburzenia bramkowania P50 AEP w schizofrenii wydają się cechą stałą, niezależną od stanu klinicznego i leczenia klasycznymi neuroleptykami [30, 6, 31]. Normalizację odpowiedzi na drugi bodziec słuchowy w zakresie składowej P50 u osób ze schizofrenią obserwuje się przez około 30 minut po podaniu nikotyny [32], co przemawia za udziałem układów cholinergicznych w filtrowaniu bodźców.

Obserwuje się transmisję deficytu bramkowania potencjału P50 w rodzinach osób chorych na schizofrenię [18]. Opisywany deficyt bramkowania P50 AEP został wykazany u ok. 50% zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi [4]. W tej grupie badanych obserwowano także poprawę bramkowania po podaniu nikotyny [33], co sugeruje takie samo podłoże deficytu neurofizjologicznego jak u osób chorych. Badania pacjentów i ich 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 [34]. Przydatność badania deficytu bramkowania P50 AEP jako cechy fenotypowej wykazywano także

badając bliźnięta zarówno mono-, jak i dzygotyczne [35]. Zaobserwowano związek pomiędzy zaburzonym brankowaniem P50 AEP a występowaniem schizotypii, która miałaby być wyrazem niepełnej ekspresji genów odpowiedzialnych za potencjalne wystąpienie objawów schizofrenii [36], co byłoby zgodne z postulatami Meehla [37]. Pojawiające się wątpliwości co do opisanych powyżej zjawisk, a omawiane w dyskusji, skłoniły autorów do przeprowadzenia niniejszego badania.

Cel

Celem tego badania była ocena różnic brankowania składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych w grupie chorych na schizofrenię i ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z osobami zdrowymi.

Osoby badane

Wśród badanych osób wyróżniono trzy grupy:

- grupa eksperymentalna (P) – 50 chorych z rozpoznaniem schizofrenii wg kryteriów ICD-10 (DCR) we wczesnym okresie poprawy klinicznej
- grupa referencyjna (R) – 26 zdrowych krewnych pierwszego stopnia badanych chorych
- grupa kontrolna (K) – 46 zdrowych ochotników bez wywiadu wskazującego na występowanie chorób psychicznych u nich samych i w ich rodzinach.

W tabeli 1 przedstawiono rozkład płci, wieku, nawyku palenia tytoniu w porównywanych grupach oraz rodzaj leków stosowanych w grupie pacjentów. Osoby palące występowały znacznie częściej w grupie chorych niż w pozostałych. Badani pacjenci otrzymywali przeciwpsychotyczne leki klasyczne lub atypowe nowej generacji mniej więcej z podobną częstością. Innych zmiennych demograficznych (jak np. wykształcenie, zawód) nie analizowano, gdyż są uważane za neutralne w stosunku do badanej cechy biologicznej.

Tabela 1

Płeć i wiek oraz wybrane zmienne kliniczne w porównywanych grupach

Zmienna	Kategoria zmiennej	Badana grupa osób		
		chory na schizofrenię (P) n=50	ich krewni 1 stopnia (R) n=26	osoby zdrowe (K) n=46
Płeć (%)	kobiety mężczyźni	35 65	68 32	76 24
Wiek (średnia ± odchylenie standardowe)		36,8±12,5	48,4±14,5	31,4±8,4
Palenie tytoniu (%)	niepalący palący	49 51	73 27	74 26
Stosowane leki przeciwpsychotyczne (%)	klasyczne nowej generacji	46 48		

Metoda

W przypadku pozytywnego wywiadu w kierunku palenia tytoniu przez badane osoby, warunkiem przystąpienia do rejestracji potencjałów było niepalenie przez co najmniej 30 minut przed badaniem. Słuch badanych był oceniany orientacyjnie oraz za pomocą próby Webera.

Badanym osobom przedstawiano 120 par bodźców słuchowych (kliknięcia) – przerwa pomiędzy bodźcami w parze wynosiła 500 msek., między parami 8 sek. Wybrano następujące właściwości bodźca: czas trwania 2 msek., natężenie dźwięku 73 dB. Bodźce podawano przez słuchawki, dokładnie zakrywające małżowiny uszne. Badana osoba leżała odprężona, z zamkniętymi oczyma. Pomieszczenie, w którym się znajdowała, było wyciszone, zaciemnione. Rejestrowano potencjały ze szczytu głowy (Cz) względem wyrostków sutkowatych (A1+A2). Zgodnie ze spostrzeżeniem Clementza [38] najwyraźniejsze różnice w efekcie bramkowania P50 AEP u osób zdrowych i chorych można zarejestrować w tej właśnie okolicy. Elektroda uziemiająca była umieszczona na czole badanego. W celu identyfikacji artefaktów ruchowych gałek ocznych rejestrowano także ruchy oczu z odprowadzeń Fp1-A1 i Fp2-A2. Do rejestracji zastosowano elektrody miseczkowe Ag-AgCl. Oporność elektrody wynosiła poniżej 10 k Ω . Zastosowano filtry: górnozaporowy (HF) = 70 Hz oraz dolnozaporowy (LF) = 10 Hz. Czynność neurofizjologiczna ocenianej okolicy była rejestrowana przez 50 msek. przed kliknięciem do 400 msek. po bodźcu. Jako źródło bodźców zastosowano stymulator firmy Elmiko (*Elmiko Acoustic Stimulator*, ver. 2). Zarejestrowane biopotencjały były uśredniane „on-line” za pomocą programu komputerowego. Uśredniano po 120 biopotencjałów dla S_1 i S_2 . Uśrednieniu podlegały wszystkie zarejestrowane sygnały. Oceniano średnie wartości bezwzględnych amplitud potencjałów wywołanych dla poszczególnych grup, zarówno po S_1 jak i po S_2 oraz zmiany procentowe średnich amplitud potencjału po S_2 w stosunku do amplitudy potencjału po S_1 w poszczególnych grupach.

Kwalifikacja i ocena biopotencjału. Składową P50 biopotencjału zdefiniowano jako odległość największego dodatniego wychylenia, pomiędzy 40 a 100 msek. od zadziałania bodźca, od poprzedzającego je załamka ujemnego. Na podstawie wzrokowej oceny dokonywano wyboru punktów pomiaru potencjału. Program komputerowy umożliwiał automatycznie pomiar zarówno wychylenia danego punktu krzywej w stosunku do średniej wartości z 50 msek. przed bodźcem, jak i pomiar amplitudy pomiędzy wybranymi punktami. Dyskwalifikowano biopotencjały o takiej samej latencji i takim samym kształcie, jak fale w odprowadzeniach Fp1 i Fp2. Uznawano je za artefakty pochodzące z ruchów oczu.

Analizowano biopotencjały po pierwszym (S_1) oraz po drugim (S_2) bodźcu. W przypadku, gdy po S_2 nie obserwowano wyraźnego biopotencjału P50, oznaczano punkt w tej samej odległości, w jakiej pojawił się biopotencjał S_1 i uznawano, że nastąpiło całkowite zahamowanie odpowiedzi (redukcja biopotencjału 100%).

Analiza statystyczna. W analizie zastosowano metody opisu i analizy statystycznej wg pakietu *Statistica for Windows*. Wykorzystano proste parametry opisu oraz test Studenta (test różnicy między średnimi w porównywanych grupach) jako metodę

sprawdzania hipotez statystycznych, przyjmując, na podstawie testów dwustronnych, poziom istotności $p=0,05$.

Wyniki

Tabela 2 zestawia średnie wartości amplitud biopotencjału P50 po pierwszym i drugim bodźcu z pary. Po bodźcu S_1 najwyższą amplitudę biopotencjału zarejestrowano w grupie chorych, mniejszą – w grupie ich krewnych, a najmniejszą w grupie osób zdrowych. Po drugim bodźcu z pary – amplitudy w grupie chorych i ich krewnych były podobne, natomiast w grupie osób zdrowych wyraźnie niższe.

W efekcie, przeciętna wartość bezwzględnego spadku potencjału ($P50_{S1} - P50_{S2}$)

Średnie amplitudy potencjałów po kolejnych bodźcach (S_1, S_2)

Badana grupa	Amplituda P50 po bodźcu S_1 (średnia ± odchylenie standardowe)	Amplituda P50 po bodźcu S_2 (średnia ± odchylenie standardowe)
	[μV]	[μV]
Chory na schizofrenię (P)	2,74 ± 2,46	1,63 ± 2,63
Krewni pierwszego stopnia (K)	1,91 ± 1,88	1,71 ± 1,94
Zdrowi (Z)	1,75 ± 1,08	0,33 ± 0,60

po drugim bodźcu z pary była w grupie krewnych pierwszego stopnia zdecydowanie niższa niż w grupie chorych i w grupie osób zdrowych (tab. 3). Warto jednak zwrócić uwagę, iż rozrzut wartości wokół średniej mierzony odchyleniem standardowym był znacznie większy w grupie chorych i ich krewnych (co wskazuje na znacznie większe wahania amplitud i różnic między nimi) niż w grupie kontrolnej. Analiza względnego spadku amplitudy potencjału (różnica między amplitudą po S_1 a amplitudą po S_2 oceniana w stosunku do wyjściowej amplitudy po S_1) – ukazuje bardziej przejrzysty obraz. Względna redukcja amplitudy P50 okazała się największa w grupie osób zdrowych nie spokrewnionych z chorymi (74%), mniejsza w grupie krewnych pierwszego stopnia (-11%), a najmniejsza (-42%) w grupie chorych z rozpoznanymi zaburzeniami schizofrenicznymi. W obu grupach, w których można oczekiwać pewnej patogenetycznej podatności na schizofrenię (grupy chorych i ich krewnych), przeciętna wartość tego względnego spadku była ujemna, co wskazuje na przewagę tendencji do wzrostu potencjału obserwowanego po S_1 – mniejszego w grupie krewnych, a większego w grupie osób z rozpoznaną chorobą.

Porównanie opisanych średnich wartości cech biopotencjału P50 w badanych grupach (tab. 4) wskazuje, iż amplituda P50 AEP po bodźcu S_1 różnicowała istotnie jedynie grupę chorych i kontrolną grupę osób zdrowych (nie spokrewnionych z chorymi). Różnice między chorymi a ich krewnymi, jak też między dwiema grupami osób zdrowych (spokrewnionych z chorymi lub nie) okazały się nieistotne. Inaczej w odniesieniu do amplitudy P50 po bodźcu S_2 – nie stwierdzono tu istotnych różnic między grupami osób blisko spokrewnionych (chorych lub nie), natomiast w obu tych grupach amplituda była istotnie wyższa niż w grupie osób zdrowych.

W konsekwencji także amplituda bezwzględnego spadku różnicowała istotnie

tylko obie grupy osób zdrowych (spokrewnionych z chorymi lub nie). Porównanie względnego spadku amplitudy pomiędzy pierwszym a drugim bodźcem z pary dowodzi, że nie różnicował on istotnie grupy chorych oraz ich krewnych pierwszego stopnia, natomiast odróżniał istotnie obie te grupy od grupy osób zdrowych.

Rys. 1 zestawia przykładowe zapisy amplitud potencjału P50 w poszczególnych

Tabela 3

Średnie bezwzględne i procentowe wartości różnicy amplitud

Badana grupa	Bezwzględna różnica (spadek) amplitud $F50_{s1} - F50_{s2}$ (średnia, odchylenie standardowe, μ/σ)	Względna różnica (spadek) amplitud $[(F50_{s1} - F50_{s2})/F50_{s1}] \cdot 100$ (średnia, w procentach)
Chory na schizofrenię (F)	1,11±2,70	-41,7%
Krewni pierwszego stopnia (R)	0,19±2,64	-10,5%
Zdrowi (K)	1,413±1,21	74,8%

Tabela 4

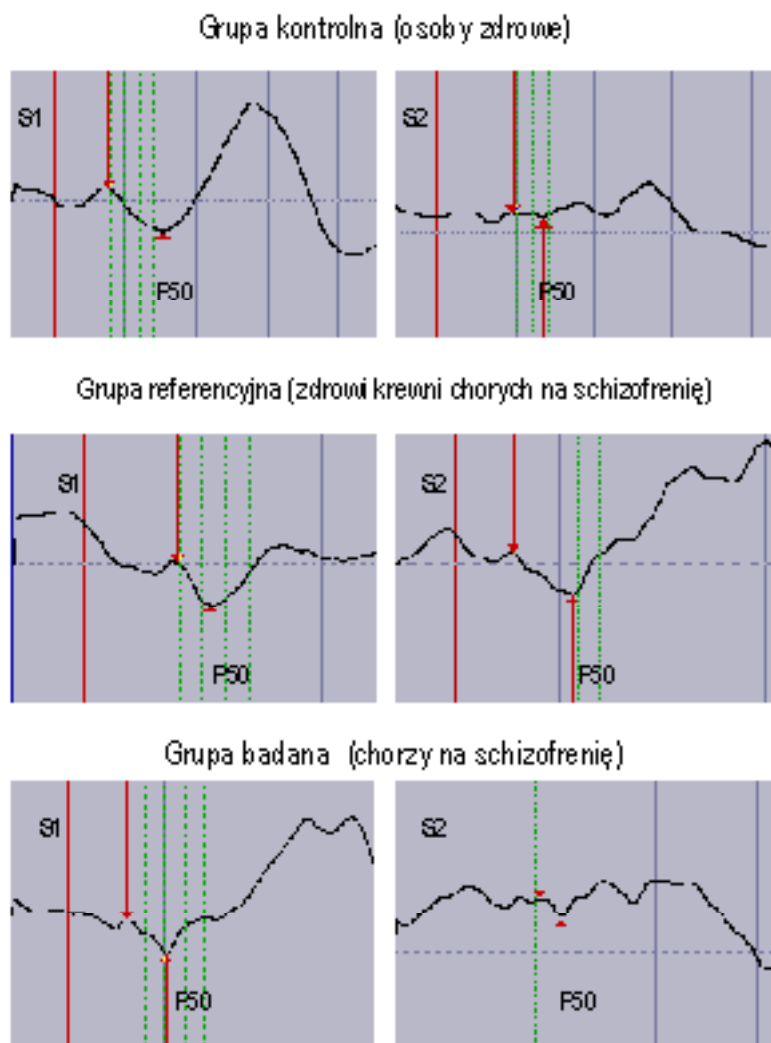
Analiza zależności między amplitudami po S_1 po S_2 oraz różnicami między nimi w porównywanych grupach osób (test t Studenta dla prób niezależnych)

Porównywane wartości średnie	Porównywane grupy badanych osób		
	chory na schizofrenię (F) - osoby zdrowe (K)*	chory na schizofrenię (F) - ich zdrowi krewni (R)	zdrowi krewni chorych (R) - osoby zdrowe (K)*
Amplituda $F50$ po S_1	$t=2,6$; $p=0,011$	$t=1,52$; n.s.	$t=0,39$; n.s.
Amplituda $F50$ po S_2	$t=5,17$; $p<0,000$	$t=0,20$; n.s.	$t=3,56$; $p<0,001$
Różnica (spadek) bezwzględny $F50_{s1} - F50_{s2}$	$t=-0,76$; n.s.	$t=1,48$; n.s.	$t=-2,52$; $p=0,017$
Różnica (spadek) względny $(F50_{s1} - F50_{s2})/F50_{s1}$	$t=-2,22$; $p=0,031$	$t=-0,48$; n.s.	$t=-2,2$; $p=0,043$

*Test Levene'a wskazuje na niejednorodność wariancji

porównywanych grupach badanych osób.

Nie stwierdzono istotnych zależności między średnimi wartościami bezwzględnego i względnego spadku potencjału P50 a płcią badanych osób (odpowiednio: $t=2,45$; $p=0,12$ i $t=1,38$; $p=0,24$), ani nawykiem palenia tytoniu ($t=2,82$; $p=0,10$ i $t=2,30$; $p=0,130$). W grupie chorych nie stwierdzono różnic spadku potencjału zależnych od rodzaju przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych – klasycznych lub nowej generacji (odpowiednio: $t=0,934$; $p=0,34$ i $t=2,49$; $p=0,12$).



Rys.1. Przykłady redukcji składowej P50 słuchowego potencjału wywołanego w porównywanych grupach. Pierwsza pionowa linia z lewej oznacza moment zadziałania bodźca słuchowego. Strzałka w górę wskazuje potencjał P50, strzałka w dół – punkt odniesienia do oznaczenia jego amplitudy

Omówienie

Wyniki przeprowadzonych badań nie odbiegają w przeważającej części od większości rezultatów badań innych autorów. Przedstawione wyniki zwracają uwagę na kilka interesujących spraw, które mogą stanowić przyczynek do dalszych rozważań nad patomechanizmami schizofrenii.

Stwierdziliśmy widoczne różnice, gdy porównywaliśmy średni spadek amplitud

biopotencjałów w badanych grupach. Był on słabszy w grupie chorych oraz ich krewnych pierwszego stopnia niż w kontrolnej grupie osób zdrowych bez pozytywnego wywiadu rodzinnego w kierunku zaburzeń psychicznych. Sugeruje to występowanie w obu tych grupach mechanizmów odpowiedzialnych za niedostateczne tłumienie odpowiedzi elektrofizjologicznej na drugi bodziec z pary. Wyniki te zgadzają się z wynikami autorów wskazujących na przekazywanie fenotypowej (endofenotypowej) cechy deficytu bramkowania składowej P50 AEP w rodzinach osób chorych na schizofrenię, niezależnie od faktu wystąpienia choroby u niektórych jej członków [4, 34]. Interesujące, iż takie endofenotypowe znaczenie dysfunkcji bramkowania P50 wynika jedynie z porównania względnego spadku potencjału po drugim bodźcu z wysokością amplitudy pierwszego bodźca. Nie zaobserwowano takich zależności w przypadku analizy bezwzględnej wartości spadku.

W sumie, przedstawione wyniki potwierdzają występowania u chorych na schizofrenię zjawiska interpretowanego jako deficyt bramkowania oraz sugerują jego endofenotypowy charakter, związany z hipotetycznie zwiększoną podatnością na zachorowanie w rodzinach osób chorych. Jednak niektórzy badacze kwestionują realność tego zjawiska, np. Kathmann i Engel [39], którzy na podstawie swych badań zaprzeczają występowaniu bramkowania P50 AEP u osób zdrowych. W niektórych badaniach nie potwierdzono deficytu bramkowania u osób chorych [40]. Pojawiają się także doniesienia krytyczne wobec dotychczasowych wyników [41], a niektórzy autorzy zauważają, że różne metody badań przyczyniają się do ich zmienności [42]. Trudności w porównywaniu wyników badań pojawiają się na przykład na skutek braku jednolitej definicji biopotencjału P50. Definiowany on bywa jako wychylenie dodatnie pomiędzy np. 25 a 75 msek. po zadziałaniu bodźca [24], 40 a 90 msek. [7] lub 40 a 70 msek. [43]. Freedman i Mirsky [44] twierdzą, że składowa ta powinna pojawiać się pomiędzy 45 a 90 msek., choć jednocześnie zaznaczają, że u osób zdrowych powinna pojawiać się głównie około 54 msek.

Różnią się też metody stymulacji. Przyjęty w naszym badaniu czas trwania bodźca (2 msek.) różnił się od czasu w innych badaniach (do 0,04 msek.) – w toku przygotowań do badania, na podstawie prób, autorzy uznali, że w danych warunkach technicznych jest to optymalny czas trwania bodźca dla uzyskania najwyraźniejszych przebiegów biopotencjałów. Różne natężenia dźwięku stosowane przez autorów nie mają jednak znaczenia dla otrzymanych wyników [45].

Należy również wspomnieć o liczebności badanych grup. W większości podejmowanych badań nie przekracza ona 20 osób w grupie, publikowano też badania na grupach liczących mniej niż 10 osób. Zmniejsza to szansę uzyskania reprezentatywnej zmienności badanej cechy i szansę uzyskania wyniku o koniecznej mocy statystycznej.

Zastosowane przez nas uśrednianie biopotencjałów „on-line” nie jest, niestety, wolne od wpływu artefaktów, które niewątpliwie mogą zaburzać trafność oceny uzyskanych przebiegów, decydować o ich ostatecznym kształcie i amplitudzie, oraz wypaczać analizę otrzymanych wyników. Są one prawdopodobnie powodem niższych wartości średnich amplitud w badanych przez nas grupach w porównaniu z innymi badaniami (np. [5, 10]). Jeśli artefakty pojawiają się losowo, analiza statystyczna odpowiednio

dużych grup powinna takie wpływy znacząco zmniejszać.

W badaniu nie uwzględniono także wpływu leczenia farmakologicznego w grupie pacjentów, chociaż z dotychczasowych doniesień wiadomo, że leczenie klozapiną [46] czy innymi neuroleptykami atypowymi może redukować deficyt bramkowania P50 AEP [47]. Jednak cytowani autorzy zwracają uwagę na małą liczbę przebadanych przez siebie osób (trzynaście), co nie pozwala na wyciąganie stanowczych wniosków i nadaje rezultatom ich badań charakter nader tymczasowy.

Niestety, nie udało się nam zebrać porównywalnej liczby krewnych pierwszego stopnia badanych osób. Powodem tego były odmowy członków rodzin, zrozumiałe w świetle komunikowanego im celu badania oraz popularnych informacji o „nosicielstwie” podatności na zachorowanie. U części osób zapewne nie udało się wyjaśnić i rozproszyć powstałych z tego powodu obaw. Efektem była nie tylko mniejsza liczebność grupy krewnych pierwszego stopnia, lecz także względna przewaga kobiet w tej grupie (zwykle chętniej nawiązujących kontakt z leczącymi i gotowych do współdziałania). Naboru osób do grupy kontrolnej dokonywano głównie spośród personelu kliniki, studentów oraz stażystów (najczęściej kobiet), co również spowodowało podobne zachwianie proporcji płci i nierównowagę porównywanych grup w tym zakresie. Te ograniczenia porównywalności badanych grup mamy nadzieję zmniejszyć w toku dalszych badań, które są kontynuowane.

Wnioski

Wykazano istotne różnice bramkowania składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych w porównywanych grupach:

- osoby zdrowe z grupy kontrolnej istotnie silniej tłumili odpowiedź neurofizjologiczną na drugi bodziec z pary bodźców słuchowych niż osoby chore na schizofrenię bądź ich zdrowi krewni pierwszego stopnia,
- nie zaobserwowano istotnej różnicy tłumienia tej odpowiedzi między osobami chorymi na schizofrenię a ich krewnymi pierwszego stopnia.

Wyniki wspierają pogląd, że składowa P50 słuchowych potencjałów wywołanych może być traktowana jako endofenotypowa cecha podatności na schizofrenię.

**Nínnràè' tūr' Ð50 néóóíáúó áuçáííúó d'ínlióçréíá ó áíèúíúó řççíòdliçlé
č čó đíáññáííçęíá d'ldáíé nńld'lic đíáññár**

Níáíçríçí

Çřáíçí: Áár néóóíáúó đřçáđřçñlé' „d'łäëíçíúú čññéíáíáííéó á d'đéłçóñęł 0,5 nłçóíáú d'đçáíáçčç óéłiúrliçí nńnnràè' tūlé Ð50 néóóíáíáí áuçáííáí d'ínlióçréí (ŘĽÐ) d'ínél áñđíáí đřçáđřçñlé' á đ'đí. Á íłęmđúó, í íł áí áńłó čññéíáíáíç' ó, ó áíèúíúó řççíòdliçlé íñél-íí áúđřçíúúé áłóçčñ nřęíáí çřáíđçčáíç' Ð50 ŘĽÐ, ęíñđíł d'í-áčččéíçó, éřčłń áúñú d'íñńí' ííé -łđńíé, íłçřáçńçéé íñ ęčçíç-łęęíáí nńnn' íç'. Ýñńń áłóçčñ íáířđóçłí nřęçł ó íłęmđúó đíáññáííçęíá d'ldáíé nńld'lic éçó, áíéłtúçó řççíòdliçlé. Íáířęł đłçóéúñńńú čññéíáíáíçé, nřę č čó čńłđ-d'đńřčç', íñńřńń' ęíñđíáíđńçáíúúéç.

Íółięř đřçęç-çé çřáíđäçáíç' Ð50 ŘĽÐ á áđóđ'đ'řó áíèúíúó řççíòdliçlé, čó çáíđíáúó d'đíáññáííçęíá d'ldáíé nńld'lic đíáññár č çáíđíáúó éçó, nńnnràè' tūçó ęíñđíèúíół' áđóđ'đ'ó – áúéç çřáíçíçé ířńńí' úłáí čññéíáíáíç'.

Čnnělaiariíúí: 50 áieüüó řęçiođlicé,áčraíinnčđiariíé d'i eřrněóđęřóčč ICD-10 (DCR) á đřííé d'ldćial eęęic+lnęiaí óóo+řlic' d'nčóč+lnęiaí nřnřn' íc', 26 çaiđiaúó đřiannaliiceęia d'ldáre nřld'lic đřiannár, 46 çaiđiaúó aiđiaieüüia alç d'nčóč+lnęcđó aięlicé á řiręiřl č nřlęiňé đřn-nd'đińl.

Elńia: Čnnělaiariíúé ečóřé d'đlaeicliń 120 d'řd neóoiaúó đřçadřcčnlélé (eęęeč) d'i adřlęic d'điareečnlęüińňé 2 eę/nlę, ó řřđ'đ'člic' çáoęř 7áľóealęe, n d'đielcónęię 500 eę/nlę. ełcáo đřçadřcčnlé eč á đřđl (S₁ č S₂) eřcáúľ 8 nřeóia. Đđčeliliú óčęüńđú áľđořlçřaldcčartúcė 70 Áľđo č řcčilçřaldcčartúcė 10 Áľđo. Ačid'nřliónřeü đlác'nđčđiariú řř řđ'ľęńl aięiaú, řř óđiaľl ačnř-iúó řńđińņeia (R1 č R2). Ačarńleüiľ řđńlęľńü aęřçiuó 'aęię đlác'nđčđiarięcńü eę řńalalicé F đ 1-R1 č F đ2-R2, ř đlác-nđčariíúľ đ'ńliöčřeü řń řđľailé on-line.

Đlçóeüńřńú: Eřńaliíúé (ń.í. řoľicčarlęe d'i nřiřřlicę đ'ńliöčřeó đ'i S₁) nřcčliíúé đ'ęęřmľeüřđ'ęcńó-áü ačid'nřliöčřęř Đ50 đ'i S₁ áüe řřcáđęľl áüńęečé á eřńđieüńe áđóđ'ľ çaiđiaúó ečó (75%), ř á nřřeüiúó áđóđ'řřó řńel-ľiń řđľailľ óalęe-ľicł ačid'nřliöčřęř đ'i S₂ - aięľl áüńęil (-45%) ó áieüüó eęalę, ř aięľl ičęęil (-1%) ó čó đřiannaliiceęia d'ldáre nřld'lic đřiannár.

Áüaiáü: 1. Çaiđiaúľ čnnělaiariíúľ aiđiaieüüü çřaldcčaręč íľęđ'ľ óčęçi-eiáč+lnęcė řńalň řř ańđię eę đřđú neóoiaúó đřçadřcčnlélé nólňńaliń çřř-čęř, íľęčč áieüiľ řęçiođlicé č čó çaiđiaúľ đřiannaliiceč.

2. Íľ řńel-ľiń nólňńaliíúé đřçičóü çřaldcčarič' ýńiaí řńalňř ełcáo áieüiúeč řęçiođlicé č čó çaiđiaúeč đřiannaliiceęeč d'ldáre nřld'lic đřiannár. Đieó-ľiíúľ ařiíúľ 'aę' řńń' nřaęřńiúeč n řilic' eč, đ'đęđ'čńüarřúečč ačńóoieęóč nřđeiclicé' Đ50 đieü ýiařoľińňčđ'ę-ńe -ľđńl á đlçóeüńřńl áieüřľé aińđ'đcčę-čaińňé e çřaięlaričę řęçiođlicé.

Komponente P50 der akustisch evozierten Potentiale bei den Schizophrenkranken und ihren Verwandten ersten Grades

Zusammenfassung

Ein Paar der Schallreize, das dem Untersuchten im Abstand von 0,5 Sekunde vorgespielt wird, verursacht eine Absenkung der Amplitude der Komponente P50 des akustisch evozierten Potentials (AEP) nach dem zweiten Reiz im Paar. In manchen, aber nicht in allen Studien, wurde bei den Schizophrenkranken ein Mangel an solcher Verbrämung P50 der AEP beobachtet, der eine feste Eigenschaft, unabhängig vom klinischen Zustand zu sein scheint. Dieser Mangel wurde auch bei einem Teil der gesunden Verwandten ersten Grades der Schizophrenkranken nachgewiesen. Die Ergebnisse der Studie und ihre Interpretation bleiben kontrovers.

Ziel: Die Beurteilung der Unterschiede der Verbrämung P50 der AEP in den Gruppen: der Schizophrenkranken, ihrer gesunden Verwandten ersten Grades und gesunder Personen, die eine Kontrollgruppe bilden.

Untersuchte: 50 Kranke mit der Diagnose Schizophrenie nach den ICD-10 (DCR) Kriterien der früher Phase der klinischen Besserung, 26 gesunde Verwandte ersten Grades der untersuchten Kranken, 46 gesunde Probanden ohne psychische Krankheiten in der Autoanamnese und Familieninterview.

Methode: Den Untersuchten wurden 120 Paare Schallreize (Klickreize) von 2 Msek und Tonhöhe 73 dB vorgespielt, indem der Abstand zwischen den Schallreizen von 500 Msek im Paar (S1 und S2) jede 8 Sekunden erhalten blieb. Es wurden folgende Filter angewandt: Hoch- 70 Hz und Tiefsperrfilter 10 Hz. Biopotentiale wurden vom Kopf gegenüber dem Warzenfortsatz (A1 - A3) registriert. Die Artefakten der Augenbewegung wurden von den Ableitungen Fp1 - A1 und Fp2 - A2 registriert. Die registrierten Potentiale wurden on-line gemittelt.

Ergebnisse: Relative (dh. in Bezug auf Potential S1 beurteilt) Senkung der Biopotentialamplitude P50 nach S2 zeigte sich als die höchste in der Kontrollgruppe der gesunden Personen (75%), in den übrigen Gruppen wurde durchschnittlich eine Erhöhung des Potentials nach S2 bemerkt - höher (45%) bei den Kranken und niedriger (11%) bei ihren Verwandten ersten

Grades.

Schlussfolgerungen: 1. Die gesunden Personen dämpften die neurophysiologische Antwort auf den zweiten Schallreiz vom Paar signifikant stärker als die Schizophrenkranken und ihre gesunden Verwandten. 2. Es wurde kein signifikanter Unterschied der Dämpfung dieser Antwort zwischen den Schizophrenkranken und ihren gesunden Verwandten des ersten Grades beobachtet. Die Ergebnisse stimmen mit der Ansicht überein, die der Disfunktion der Verbrämung P50 die Rolle der endofenotypen Eigenschaft gegenüber der Schizophrenieanfälligkeit zuschreiben.

La composante P50 des potentiels auditives évoqués des schizophrènes et de leurs parents du premier degré

Résumé

La paire des stimulants auditives présentés au patient dans l'intervalle de 0,5 seconde cause l'abaissement de l'amplitude de la composante P50 des potentiels auditives évoqués (AEP) après le second stimulant de cette paire. Au cours de certains examens on observe chez les schizophrènes le déficit considérable de la formation de la porte de P50 AEP qui semble être stable et indépendant de l'état clinique. Ce déficit se fait voir aussi chez certains parents sains. Pourtant résultats de ces recherches ainsi que leur interprétation restent fort controversables.

Objectif: estimer les différences de la formation de la porte de P50 AEP des schizophrènes, de leurs parents du premier degré sains et des personnes saines formant le groupe de contrôle.

Personnes examinées: 50 schizophrènes diagnostiqués d'après les critères ICD-10 (DCR) examinés au cours de la rémission, 26 leurs parents du premier degré sains, 46 volontaires saines sans maladie psychique dans leur enquête.

Méthode: on présente aux personnes examinées 120 paires des stimulants auditives durant 2 msec et d'intensité 73 dB, dans l'intervalle de 500 msec des stimulants de la paire (S_1 et S_2) par 8 secondes. On utilise des filtres: barrière haute 70 Hz et barrière basse 10 Hz. Les biopotentiels sont enregistrés au sommet de la tête (A1+A2). Les artefacts moteurs des yeux sont enregistrés des reconduites Fp1-A1 et Fp2-A2. Ces potentiels sont notés comme moyens on-line.

Résultats: l'abaissement relatif / estimé en relation au potentiel après S_1 / de l'amplitude de biopotential P50 après S_2 est le plus remarquable dans le groupe de contrôle (75%), dans les autres groupes on note l'accroissement du potentiel après S_2 – plus grand (-45%) chez les malades, moins grand (-11%) chez leurs parents.

Conclusions: 1) les personnes saines affaiblissent d'une manière plus forte la réponse neurophysiologique au second stimulant que les schizophrènes et leurs parents sains. 2) On n'observe de grande différence dans l'affaiblissement de cette réponse ni chez les schizophrènes ni chez leurs parents du premier degré. Ces résultats s'accordent avec l'opinion que le déficit de la formation de la porte P50 joue le rôle de la caractéristique endophénotypique de la susceptibilité à la schizophrénie.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Eccles JC. *The inhibitory pathways of the central nervous system*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1969.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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; 1, 39: 151–158.
9. Jerger K, Biggins Ch, Fein G. *P50 suppression is not affected by attentional manipulations*. Biol. Psychiatry 1992; 31: 365–377.
10. Cardenas VA, Gill P, Fein G. *Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness*. Biol. Psychiatry 1997; 15, 41: 8891–8901.
11. 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.
12. 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.
13. Simpson GV, Knight RT. *Multiple brain systems generating the rat auditory evoked potential: II. Dissociation of auditory cortex and nonlemniscal generator systems*. Brain Research 1993; 602: 251–263.
14. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. *Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus*. Brain Research 1992; 587: 130–136.
15. 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. Neurosc. 1993; 13: 1965–1975.
16. 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.
17. Miller C, Freedman R. *The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli*. Neurosc. 1995; 69: 371–381.
18. 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.
19. 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.
20. 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; 1, 27: 5519–5528.
21. Braff DL, Geyer MA. *Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 181–188.
22. 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: 12114–12121.
23. Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. *Replication and extension of P50 findings in schizophrenia*. Clin. Electroencephalogr. 1991; 22: 140–145.
 24. 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; 27, 64: 2121–2135.
 25. Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. *Sensory gating deficits in schizophrenia: new results*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 4488–4493.
 26. Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto H. *Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia*. Schiz. Res. 1991; 4: 233–243.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R. *Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania*. Psychiatr. Res. 1989; 31: 297–309.
 32. Adler LE, Hoffer LD, Wieser A, Freedman R. *Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 121856–121861.
 33. 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; 1, 32: 7607–7616.
 34. 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.
 35. 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; 33: 3113–3117.
 36. 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.
 37. Meehl PE. *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. Am. Psychol. 1962; 17: 827–838.
 38. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. *Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects*. Schiz. Res. 1998; 27, 30 (1): 71–80.
 39. 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.
 40. Bramon E, Staggis K, Croft RJ, McDonald C, Murray RM. *The P50 wave in schizophrenia: a family study*. Schizophr. Res. 2002; 53(supl. 3): 216.
 41. Light GA, Braff DL. *The „incredible shrinking” P50 event-related potential*. Biol. Psychiatry 1998; 15, 43: 12918–12920.
 42. 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; 5, 70: 271–281.
 43. 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, hippo-*

- campal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings.* Schiz. Res. 1994; 12: 93–106.
44. 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.
45. 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.
46. 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; 1, 40: 3181–3188.
47. 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.

Otrzymano: 25.10.2002

Zrecenzowano: 21.02.2003

Przyjęto do druku: 7.01.2004

Adres: I Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego