

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Monika Przybyła¹, Andrzej Klimek¹, Henryk Chmielewski¹,
Bogdan Błaszczuk², Beata Kaczorowska¹

Received: 16.05.2006

Accepted: 07.06.2006

Published: 30.06.2006

Potencjał P300 jako czynnik diagnostyczny zmian OUN osób uzależnionych od alkoholu

P300 potential as a diagnostic factor of central nervous system changes in subjects addicted to alcohol

¹ Klinika Neurologii i Epileptologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej USK nr 2 w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: 042 639 35 44

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Potencjał P300 należy do potencjałów endogennych i jest związany z funkcjami poznawczymi. Stanowi on bioelektryczny wskaźnik procesów poznawczych i dlatego znalazł zastosowanie w diagnostyce chorób nerwowych i psychicznych. Liczne badania potencjału P300 wykonano u osób uzależnionych od alkoholu. **Cel:** Celem pracy była ocena przydatności potencjału P300 jako wykładnika diagnostycznego zmian OUN u osób przewlekle nadużywających alkoholu i osób w okresie abstynencji oraz zbadanie u tych osób korelacji między zmianami parametrów P300 a radiologicznymi wskaźnikami zaniku mózgu. **Materiał:** Grupa I składała się z 30 mężczyzn spełniających kryteria zespołu zależności alkoholowej (ZZA) z rozpoznaniem toksycznym uszkodzeniem wątroby na tle alkoholowym. Grupa II składała się z 30 mężczyzn z wywiadem alkoholowym, którzy spełniali kryteria zespołu zależności alkoholowej bez cech toksycznego uszkodzenia wątroby, pozostających w abstynencji minimum 1 rok. Grupa porównawcza – stanowiła ją 30 mężczyzn zdrowych fizycznie i psychicznie, u których nie występował ZZA. **Metody:** U wszystkich badanych przeprowadzono badania: słuchowego potencjału P300, badanie tomografii komputerowej głowy. **Wyniki:** Stwierdzono istnienie różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami – różnice te dotyczyły parametrów P300 oraz wskaźników radiologicznych zaniku mózgu (F/A, A+B, C, SW). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie wskaźnika D/A między badanymi grupami ($p > 0,05$). Badanie korelacji liniowej metodą najmniejszych kwadratów wykazało zależność pomiędzy latencją P300, a wskaźnikiem SW ($R = 0,45$) oraz wskaźnikiem C ($R = 0,49$), pomiędzy amplitudą P300 a wskaźnikiem SW ($R = -0,51$). **Wnioski:** Potwierdzono wartość diagnostyczną P300 jako elektrofizjologicznego wykładnika zaburzeń funkcji poznawczych u osób uzależnionych od alkoholu – także w okresie abstynencji. Obniżenie amplitudy P300 u alkoholików można uznać za trwały wynik nadużywania alkoholu. U osób przewlekle nadużywających alkoholu, również w okresie abstynencji, stwierdzono korelację między latencją P300 a radiologicznymi wskaźnikami zaniku mózgu: SW (szerokością bruzd na powierzchni mózgu) i C (szerokością trzeciej komory) oraz amplitudą P300 a wskaźnikiem SW.

SŁOWA KLUCZOWE: endogenne potencjały wywołane P300, uzależnienie od alkoholu, funkcje poznawcze, radiologiczne wskaźniki zaniku mózgu

Summary

Introduction: P300 potential belongs to endogenic potentials associated with cognitive functions. It constitutes a bioelectric indicator of cognitive processes and that is why it found application in the diagnostics of nervous and mental diseases. Numerous investigations of P300 potential have been carried out in subjects addicted to alcohol. **Aim:** The aim of the study was to evaluate the usefulness of P300 potential as a diagnostic exponent of central nervous system changes in subjects chronically abusing alcohol and subjects in the period of abstinence and also to find the correlation between the changes of parameters of P300 potential and radiological indicators of brain atrophy in these subjects. **Material:** The material comprised three groups of men aged 30-55 years. Group I consisted of 30 men meeting the criteria of alcohol dependency syndrome, with diagnosed alcohol-related toxic liver damage. Group II consisted of 30 men with alcoholic history, meeting the criteria of alcohol dependency syndrome, with no traits of toxic liver damage, remaining abstinent for at least one year. Control group consisted of 30 physically and mentally healthy men, with no alcohol dependency syndrome. **Methods:** The following were carried out in all the examined: examination of auditory endogenic P300 potential, cerebral computed tomography. **Results:** Between the studied groups the existence of statistically significant differences concerning parameters of P300 and radiologic indices of brain atrophy (F/A, A+B, C, SW) was found; no statistical significance of D/A index was found between the studied groups ($p>0,05$). **Conclusions:** The diagnostic value of endogenic P300 potential as an electrophysiologic exponent of cognitive dysfunction in subjects addicted to alcohol, also in the period of abstinence, has been confirmed. The decrease of P300 amplitude in alcoholics may be acknowledged as a permanent feature of alcohol abuse. In subjects abusing alcohol chronically, also in the period of abstinence, there has been found a correlation between latency of P300 and radiological indicators of brain atrophy: SW (width of sulci on the surface of brain) and C (width of the third ventricle) and between P300 amplitude and SW index.

KEY WORDS: event-related P300 potential, addiction to alcohol, cognitive functions, radiological indicators of brain atrophy

Długotrwałe spożywanie alkoholu prowadzi do powikłań ze strony całego organizmu, a przede wszystkim układu nerwowego. Poszukuje się zatem nowych metod umożliwiających szybkie wykrycie powikłań związanych z uzależnieniem od alkoholu. W alkoholizmie dochodzi do zaburzeń funkcji poznawczych. Potencjały P300 są jedną z metod, które służą do oceny deficytów funkcji poznawczych. Badania potencjałów to nieinwazyjna metoda stosowana w diagnostyce wybranych schorzeń neurologicznych. Potencjał P300 został odkryty przez Suttona i wsp. w 1965 r. Zarejestrowali oni falę o szczycie skierowanym ku górze i latencji 350 ms w trakcie stymulacji dwoma rodzajami dźwięków. Sutton i wsp. wysunęli przypuszczenie, iż jest ona związana z redukcją stopnia niepewności osoby badanej⁽¹⁾.

CEL

Celem pracy była ocena przydatności potencjału endogenego P300 jako wykładnika diagnostycznego zmian OUN u osób przewlekle nadużywających alkoholu i osób w okresie abstynencji, ocena zaburzeń funkcji poznawczych u osób badanych dokonana na podstawie analizy zapisu endogenego słuchowego potencjału P300 oraz zbadanie korelacji między zmianami parametrów potencjału P300 (latencji i amplitudy) u osób przewlekle nadużywających alkoholu oraz u osób w okresie abstynencji a radiologicznymi wskaźnikami zaniku mózgu.

MATERIAŁ

Materiał stanowiły trzy grupy mężczyzn w wieku 30-55 lat. **Grupa I** składała się z 30 mężczyzn (średnia wieku 43,2 roku), którzy spełniali kryteria zespołu zależności alkoholowej (ZZA) ICD-10 z rozpoznaniem toksycznym uszkodzeniem wątroby na tle alkoholowym, hospitalizowanych i leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Grupa II składała się z 30 mężczyzn (średnia wieku 45,4 roku) z wywiadem alkoholowym, spełniających kryteria zespołu zależności alkoholowej wg ICD-10, bez cech toksycznego uszkodzenia wątroby, pozostających w abstynencji minimum rok.

Grupa porównawcza – stanowiło ją 30 mężczyzn (średnia wieku 43 lata) hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Epileptologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu np. bólów głowy lub osób zdrowych fizycznie i psychicznie, u których nie występował ZZA.

Żaden pacjent nie był leczony farmakologicznie co najmniej na 5 dni przed wykonaniem badania potencjału P300.

Kwalifikację do grup przeprowadzano na podstawie: badania przedmiotowego i podmiotowego (wywiad lekarski od pacjenta i/lub bliskich w celu ustalenia czasu nadużywania alkoholu – minimum 10 lat oraz wykluczenia rodzinnego tła uzależnienia), testu MAST (Michigan Alcoholism Screening Test). Grupa I – rozpoznanie to-

ksycznego uszkodzenia wątroby na tle alkoholowym ustalone na podstawie badań i rozpoznania z karty wypisowej z Kliniki Chorób Zakaźnych UM w Łodzi, maksymalnie 21 dni abstynencji od alkoholu (chorzy bezpośrednio po detoksykacji). Przynależność do grupy II – wykluczenie toksycznego uszkodzenia wątroby dokonane na podstawie wyników badań dodatkowych (morfologia krwi, AspAT, AlAT, GGT, USG jamy brzusznej), a także abstynencja od alkoholu trwająca minimum rok.

Z badań wykluczono osoby z uszkodzeniem wątroby w przebiegu innych chorób (np. WZW), ze zmianami ogniskowymi mózgowia w badaniu KT oraz ze znacznym upośledzeniem słuchu lub z zaburzeniami komunikacji słownej, które uniemożliwiałyby porozumiewanie się.

METODY

U wszystkich badanych przeprowadzono badania:

1. Słuchowego potencjału endogenego P300.

Wykonano je w Pracowni Elektrofizjologicznej Kliniki Neurologii i Epileptologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi aparatem Spirit firmy Nicolet, używając stymulacji słuchowej na podstawie schematu *oddball paradigm*.

Do rejestracji zapisu stosowano elektrody powierzchniowe miseczkowe. Elektrody umieszczono na głowie zgodnie z układem 10-20 i zasadami Międzynarodowej Federacji Elektroencefalografii i Neurofizjologii Klinicznej. Impedancja elektrod nie przekraczała 2,5 k Ω . Stosowano filtr 0,5-30 Hz.

Badany, w pozycji leżącej, słyszy przez słuchawki w jednym uchu dwa rodzaje dźwięków o natężeniu 60 dB powyżej progu słyszalności. Jeden dźwięk – bodziec standardowy o częstotliwości 1000 Hz (stanowi tzw. tła), drugi – tzw. bodziec celowy o częstotliwości 2000 Hz.

Zadaniem badanego było zliczanie bodźców celowych, różniących się od tła. Każde badanie było wykonane dwukrotnie, by sprawdzić powtarzalność odpowiedzi. Stan skupienia uwagi badanych kontrolowano poprzez zliczanie bodźców celowych. Falę P300 identyfikowano jako składową o maksymalnym wychyleniu pozytywnym w zakresie latencji 250-450 ms.

U 30% badanych potencjał P300 występuje pod postacią zapisu o podwójnym (rozdwojonym) szczycie, tzw. załamki P3a i P3b.

Wczesna komponenta rozdwojenia (czas latencji 250-350 ms) określana jest mianem załamka P3a. Jego maksymalna amplituda rejestrowana jest w odprowadzeniach czołowych oraz centralnych. Późniejszy szczyt ww. rozdwojenia nosi nazwę załamka P3b, pojawia się w czasie 350-700 ms od zadziałania bodźca. Jego maksymalna amplituda jest rejestrowana w obszarze centralno-ciemieniowym. Uważa

się, że załamek P3a przedstawia wczesną manifestację pobudzenia mózgu przez bodziec przy biernym odbiorze bodźca. Załamek P3b odpowiada za jego dalsze opracowanie, tj. późniejsze przetwarzanie i zapamiętywanie^(2,3).

Oceniano następujące parametry zapisu potencjału P300:

- **morfologię zapisu** – oceniano obecność załamków zapisu, kształt, wyrazistość szczytów poszczególnych komponentów, powtarzalność zapisu;
- **latencję załamka P300** (normy latencji ustalono na podstawie własnych badań w pracowni);
- **amplitudę załamka P300** – amplitudę mierząno od szczytu załamka N do szczytu załamka P – *peak to peak* (w przypadku gdy istniały trudności z lokalizacją wyraźnego szczytu załamka, wyznaczono go poprzez skrzyżowanie linii będących przedłużeniem ramienia zstępującego i wstępującego kompleksu załamków N-P-N, amplitudę maksymalną oceniano pomiędzy komponentami zapisu najbardziej oddalonymi od siebie).

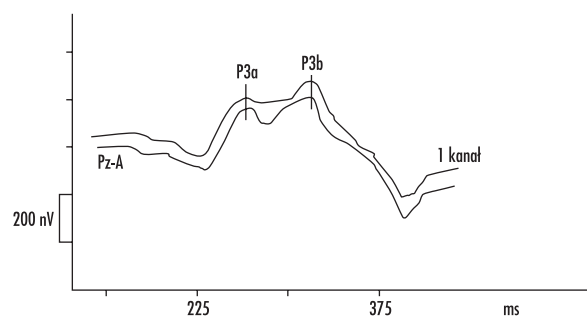
2. Badanie tomografii komputerowej głowy (KT).

Badanie KT głowy wykonano w Zakładzie Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej USK nr 2 im. WAM aparatem SCT 6800TXL/TX/TH.

Do oceny zaniku mózgu wykorzystano metodę subiektywną, która opierała się na porównaniu kształtu, szerokości układu komorowego i przestrzeni podpajęczyny z obrazem osób grupy porównawczej, oraz metodę obiektywną, tj. ocenę radiologicznych wskaźników mózgu. Pomiar przeprowadzono samodzielnie w odniesieniu do norm zaproponowanych przez Kuśmiderskiego⁽⁵⁾.

Obliczono następujące wskaźniki radiologiczne⁽⁵⁾:

- wskaźnik Huckmana (A+B) – największa szerokość rogów czołowych plus szerokość komór bocznych na wysokości jądra ogoniastego;
- wskaźnik F/A – stosunek największej odległości między kośćmi czołowymi zewnętrznymi (na poziomie rogów czołowych komór bocznych) do największej odległości między rogami czołowymi komór bocznych;



Rys. 1. Potencjał P300⁽⁴⁾

Morfologia potencjału P300	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa porównawcza (n=30)
Prawidłowa	27	28	30
Brak odpowiedzi	3	2	0

Tabela 1. Morfologia zapisu P300

- wskaźnik D/A – wskaźnik komorowy – stosunek odległości między splotami naczyńkowymi do największej odległości między rogami czołowymi komór bocznych;
- wskaźnik C – największa szerokość komory trzeciej;
- wskaźnik SW – szerokość bruzd na powierzchni mózgu – wartość średnia z trzech pomiarów.

W badaniu KT głowy oceniano obecność:

- zaników korowo-podkorowych;
- zmian o charakterze ogniskowym.

Z dalszych badań wykluczano osoby ze zmianami ogniskowymi mózgowia i pourazowymi.

Na wykonanie powyższej pracy uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wyniki badań poddano **analizie statystycznej**.

1. Wyliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, medianę oraz określono wartość minimalną i maksymalną.
2. Średnie arytmetyczne w poszczególnych grupach badanych porównywano nieparametrycznym testem U Manna-Whitneya dla prób o nieznanym rozkładzie.
3. Badano istnienie zależności liniowej metodą najmniejszych kwadratów.

Wyliczono współczynnik korelacji R.

WYNIKI

Wyniki badań zostały przedstawione w tabelach 1-10.

Analizując morfologię potencjału P300 zarejestrowano:

- w grupie badanej **I** – 27 odpowiedzi prawidłowych, u 3 osób brak odpowiedzi;
- w grupie **II** – 28 odpowiedzi prawidłowych, nie zarejestrowano odpowiedzi u 2 osób;
- w grupie porównawczej (**III**) – uzyskano 30 prawidłowych odpowiedzi.

Dane te przedstawia tabela 1.

Latencję i amplitudę potencjału P300 oznaczono u chorych, u których uzyskano odpowiedzi.

Średnia arytmetyczna latencji fali P300 w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 378,1 ms, w grupie **II** – 342,7 ms, w grupie **porównawczej** – 317,6 ms. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 2.

Średnia arytmetyczna amplitudy potencjału P300 w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 4,41 μ V, w grupie **II** – 5,20 μ V, w grupie **porównawczej** – 10,8 μ V. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 3.

Ocena wskaźników radiologicznych mózgu:

Średnia arytmetyczna wskaźnika F/A w badanych grupach wynosiła: w grupie **I** – 3,16 mm, w grupie **II** – 3,37 mm, w grupie **porównawczej** – 3,61 mm. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 4.

Średnia arytmetyczna wskaźnika D/A w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 1,48 mm, w grupie **II** – 1,46 mm, w grupie **porównawczej** – 1,50 mm. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 5.

Średnia arytmetyczna wskaźnika A+B w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 55,8 mm, w grupie **II** – 53,2 mm, w grupie **porównawczej** – 49,1 mm. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 6.

Średnia arytmetyczna wskaźnika C w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 7,49 mm, w grupie **II** – 5,98 mm, w grupie **porównawczej** – 4,67 mm.

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 7.

Średnia arytmetyczna wskaźnika SW w grupach badanych wynosiła: w grupie **I** – 5,48 mm, w grupie **II** – 4,46 mm, w grupie **porównawczej** – 2,72 mm.

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 8.

Dokonano oceny korelacji pomiędzy parametrami P300 (latencją i amplitudą) a wskaźnikami radiologicznymi mózgu.

Badanie korelacji liniowej pomiędzy latencją i amplitudą potencjału P300 a wskaźnikami radiologicznymi

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=27)	Grupa badana II (n=28)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	315,5-420,0	294,0-381,0	283,0-342,5
Mediana	379,0	360,0	315,8
Średnia arytmetyczna*	378,1	342,7	317,6
Odchylenie standardowe	27,8	69,2	17,4
Analiza statystyczna*		Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya I/II p<0,001	

Tabela 2. Latencja załamka P300 w badanych grupach

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=27)	Grupa badana II (n=28)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	2,14-11,6	2,94-10,25	5,94-20,5
Mediana	3,85	5,04	10,4
Średnia arytmetyczna*	4,41	5,20	10,8
Odchylenie standardowe	1,90	1,53	3,79
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya I/II p<0,05		

Tabela 3. Amplituda załamka P300 w badanych grupach

mózgu (dokonane metodą pomiarów liniowych) w poszczególnych grupach nie wykazało istotnych zależności. Badanie korelacji liniowej metodą najmniejszych kwadratów wykazało zależności pomiędzy latencją P300 a wskaźnikiem radiologicznym mózgu SW ($R=0,45$), pomiędzy latencją P300 a wskaźnikiem radiologicznym mózgu C ($R=0,49$). Stwierdzono największą ujemną korelację między amplitudą P300 a wskaźnikiem mózgu SW ($R=-0,51$).

Reasumując, na podstawie wyników własnych stwierdzono:

1. U osób przewlekle nadużywających alkoholu z rozpoznaniem toksycznym uszkodzeniem wątroby oraz u osób w okresie abstynencji od alkoholu w porównaniu z grupą porównawczą istotne statystycznie wydłużenie latencji, jak również redukcję amplitudy (tabele 2, 3).
2. Istnienie różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami – różnice te dotyczyły parametrów P300 oraz wskaźników radiologicznych zaniku mózgu (F/A, A+B, C, SW). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie wskaźnika D/A między badanymi grupami (tabele 2-8).
3. Badanie korelacji liniowej metodą najmniejszych kwadratów wykazało zależność pomiędzy latencją potencjału P300 a wskaźnikiem SW ($R=0,45$) oraz wskaźnikiem C ($R=0,49$), pomiędzy amplitudą P300 a wskaźnikiem SW ($R=-0,51$) (tabele 9, 10).

OMOWIENIE

Powszechną i potencjalnie groźną konsekwencją długotrwałego picia alkoholu jest uszkodzenie mózgu. Nawet picie łagodne i umiarkowane może niekorzystnie wpłynąć na funkcje poznawcze. Zmiany w OUN są odpowiedzialne za nieprawidłowości w badaniach P300. Zarówno picie długotrwałe, jak i ostra intoksykacja powodują deficyt funkcji poznawczych i intelektualnych. Dotyczy to pamięci, uczenia się, przewidywania, planowania oraz orientacji przestrzennej.

Jedną z metod służących do oceny funkcji poznawczych jest potencjał P300. Należy on do potencjałów skojarzonych z wydarzeniem poznawczym (ERP). Potencjał P300 jest przedmiotem ciągłych dyskusji. Przeprowadzono liczne badania tego potencjału u osób uzależnionych od alkoholu, jak i u osób będących w okresie abstynencji.

Zespół uzależnienia od alkoholu ma zazwyczaj tło rodzinne, mniej jednak oczywiste jest to, co rodzice przekazują potomstwu. Badania nad uwarunkowaniami genetycznymi uzależnienia od alkoholu umożliwiają badaczom przewidywanie genetycznego zagrożenia w powstawaniu uzależnienia i przyczyniają się do poznania możliwych źródeł i mechanizmów odpowiedzialnych za to ryzyko⁽⁶⁾. U osób uzależnionych od alkoholu fala P300 charakteryzuje się niższą amplitudą niż u osoby zdrowej. Uważa się, że fala ta jest bardziej zredukowana u osób z uzależnieniem alkoholowym, które pochodzą z rodzin wy-

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	2,64-3,68	2,43-3,97	3,24-4,18
Mediana	3,15	3,41	3,64
Średnia arytmetyczna*	3,16	3,37	3,61
Odchylenie standardowe	0,26	0,38	0,19
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,01 Test U Manna-Whitneya I/II p<0,05		

Tabela 4. Wskaźnik F/A w grupach badanych

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	1,13-1,70	1,11-2,11	1,29-1,75
Mediana	1,48	1,45	1,48
Średnia arytmetyczna*	1,48	1,46	1,50
Odchylenie standardowe	0,13	0,19	0,08
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p>0,05 Test U Manna-Whitneya II/III p>0,05 Test U Manna-Whitneya I/II p>0,05		

Tabela 5. Wskaźnik D/A w grupach badanych

sokiego ryzyka, niż u tych chorych, w których rodzinie nie ma wywiadu nadużywania alkoholu^(7,8).

Badani z grup I i II w 91,7% negowali wywiad rodzinny dotyczący uzależnienia alkoholowego.

W badaniach własnych potencjału P300 stwierdzono obniżoną amplitudę w grupach I i II. Wartości te różniły się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą porównawczą ($p<0,001$), co pozwala uznać również, że osoby z grupy III najprawdopodobniej nie mają obciążenia rodzinnego.

Istnieją znaczące dowody świadczące o redukcji amplitudy i zwiększonej latencji P300 u czynnych alkoholików^(2,9,10,11).

Wyniki badań własnych są zbieżne z rezultatami ww. autorów. W badanym materiale grupy I stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie latencji P300 oraz obniżenie amplitudy P300 w grupie I w porównaniu z grupą porównawczą oraz grupą II ($p<0,001$; $p<0,05$).

W początkowych pracach Porjesz i Begleitera stwierdzono, że amplituda P300 jest znacząco niższa u alkoholików zachowujących abstynencję niż u osób zdrowych. W toku dalszych oznaczeń okazało się, że fala P300 pozostaje u alkoholików obniżona nawet po dłuższym okresie abstynencji. Obserwowano także jej obniżenie u członków Anonimowych Alkoholików zachowujących abstynencję od 10 lat⁽¹²⁾.

W uzyskanych wynikach stwierdzono istotną statystycznie redukcję amplitudy fali P300 w grupach I i II w odniesieniu do grupy porównawczej. Uważa się, że wysoka amplituda świadczy o zaangażowaniu struktur poznawczych. Wynika z tego, że w grupie II najprawdopodobniej podczas badania dochodziło do uaktywnienia funkcji poznawczych w znacznie większym stopniu niż u badanych z grupy I. Latencja u badanych z grupy II była istotnie statystycznie krótsza, niż w grupie I, ale w odniesieniu do grupy porównawczej odnotowano istotne jej wydłużenie.

Pfefferbaum i wsp. sugerują jednak, że amplituda P300 związana jest bardziej z rodzinnym tłem uzależnienia niż z historią picia samego badanego (tzn. z ilością wypijanego przez niego w przeszłości alkoholu oraz częstotliwością picia). Wyniki badaczy wskazują na to, że niska amplituda P300 nie jest konsekwencją długotrwałego intensywnego picia, lecz przeciwnie – poprzedza rozwój alkoholizmu⁽²⁾.

Przeprowadzono liczne badania przy stymulacji wzrokowej i słuchowej P300 u dzieci alkoholików. Sugerują one, że amplituda P300 u synów ojców uzależnionych jest niższa niż u synów ojców nieuzależnionych⁽¹³⁾.

To zmniejszenie amplitudy obserwowane jest również u osób z grup wysokiego ryzyka. Jest ono wyraźne nawet u osób, które nie zaczęły pić regularnie. Uważa

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	44,9-72,4	42,2-68,1	42,4-55,5
Mediana	53,2	51,7	49,2
Średnia arytmetyczna*	55,8	53,2	49,1
Odchylenie standardowe	7,02	6,02	2,79
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,01 Test U Manna-Whitneya I/II p>0,05		

Tabela 6. Wskaźnik A+B w grupach badanych

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	3,59-12,10	3,20-10,4	3,20-6,86
Mediana	7,43	5,88	4,53
Średnia arytmetyczna*	7,49	5,98	4,67
Odchylenie standardowe	2,19	1,56	1,02
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya I/II p<0,01		

Tabela 7. Wskaźnik C w grupach badanych

się, że jej wartości są zbliżone do osób uzależnionych od alkoholu^(6,14).

Liczne eksperymenty sugerują, że obniżona amplituda P300 może mieć związek z ryzykiem alkoholizmu. Badania przeprowadzone przez Carlsona, Bermana, Hilla wykazują, że ryzyko to istnieje, nawet jeżeli nie występują inne, bardziej znaczące klinicznie lub rodzinne czynniki ryzyka. Redukcja amplitudy jest uważana przez niektórych autorów za endofenotyp alkoholizmu⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Nie wiadomo, w jaki sposób czynniki te przyczyniają się do rozwoju choroby alkoholowej. Różnice między grupami nie są odbiciem indywidualnego ryzyka. Nawet jeżeli jednostka dziedziczy cechy, które przyczyniają się do wystąpienia zespołu uzależnienia od alkoholu, nie jest pewne, czy u takiej osoby rozwinię się choroba alkoholowa⁽⁶⁾. W naszym materiale badawczym główną przyczyną sięgnięcia po alkohol, jak twierdzili badani, był wpływ środowiska, istotna też była sytuacja rodzinna i zawodowa. Uzależnienie rodzinne, do którego się przyznawali badani, wystąpiło tylko u kilku osób z każdej grupy: w grupie I (osób przewlekłe pijących alkohol) 2 osoby, w grupie II (abstynentów) – 3 osoby.

Od dawna podejmowane są badania neuroradiologiczne nad odwracalnością zmian w obrazie zaniku mózgu u chorych uzależnionych od alkoholu.

Ze względu na niejednorodność badanych grup alkoholików, w piśmiennictwie istnieje duża rozbieżność dotycząca zmian zanikowych mózgu stwierdzonych w KT⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Nie można wykluczyć wpływu błędu oceny, sugestii, artefaktów, a nawet stanu technicznego aparatury podczas ich analizy.

Oceniając zaniki mózgu (na podstawie wskaźników radiologicznych mózgu), posługiwano się normami zaproponowanymi przez Kuśmiderskiego⁽⁵⁾.

W materiale badawczym na podstawie KT stwierdzono zaniki mózgu w grupie I u 70% badanych, natomiast w grupie II – u 43,3% badanych. Niewielkie zaniki mózgu odnotowano również w grupie porównawczej – 6,66% badanych.

Na podstawie wskaźników radiologicznych mózgu w KT stwierdzono w pracy zaniki mózgu – na podstawie wskaźnika **F/A** (stosunek największej odległości między kośćmi czołowymi zewnętrznymi do największej odległości między rogami czołowymi komór bocznych): w grupie I – u 86,6% badanych, w grupie II – u 50%; wskaźnika **D/A** (wskaźnik komorowy): w grupie I – u 64%, w grupie II – u 65%; wskaźnika **A+B** (wskaźnik Huckmana): w grupie I – u 66%, w grupie II – u 40%; wskaźnika **C** (szerokość trzeciej komory): w grupie I – u 63%, w grupie II – u 37%; wskaźnika **SW** (szerokość bruzd na powierzchni mózgu): w grupie I – u 34%, w grupie II – u 20% badanych.

Bergman i wsp. przeprowadzili u pacjentów będących alkoholikami (n=106 osób) badania za pomocą KT, które oceniały zaniki mózgu. Korowe zaniki stwierdzili u 59,6% badanych pacjentów, poszerzenie komór bocz-

Wyszczególnienie	Grupa badana I (n=30)	Grupa badana II (n=30)	Grupa III – porównawcza (n=30)
Min-max	2,21-8,35	1,07-7,38	0,56-5,25
Mediana	5,93	4,25	2,61
Średnia arytmetyczna*	5,48	4,46	2,72
Odchylenie standardowe	1,50	1,68	1,21
Analiza statystyczna*	Test U Manna-Whitneya I/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya II/III p<0,001 Test U Manna-Whitneya I/II p<0,05		

Tabela 8. Wskaźnik SW w grupach badanych

Wskaźniki radiologiczne mózgu	R
SW	0,45
F/A	-0,28
D/A	-0,04
A+B	0,23
C	0,49

Tabela 9. Współczynnik korelacji liniowej R metodą najmniejszych kwadratów między latencją P300 (ms) a wskaźnikami radiologicznymi zaniku mózgu

nych – u 33,3%, poszerzenie trzeciej komory – u 48,3% badanych⁽²²⁾.

W materiale własnym odnotowano istotne różnice statystyczne w średniej wartości wskaźników radiologicznych mózgu – F/A, C, SW między badanymi grupami ($p < 0,01$). Stwierdzono istotny statystycznie wzrost wskaźnika A+B w grupach badanych I i II w odniesieniu do grupy porównawczej, lecz nie w zestawieniu grup I i II. Nie odnotowano istotnej różnicy wartości wskaźnika D/A pomiędzy badanymi grupami ($p > 0,05$).

W badaniach przeprowadzonych przez Jaremeę średnie wartości wskaźnika Ewansa, liczby Huckmana (A+B) oraz wymiar trzeciej komory (C) u alkoholików (z psychozami i bez psychoz) były istotnie wyższe niż u osób nieuzależnionych. Zanik mózgu u alkoholików był wyraźniejszy niż u pacjentów nieuzależnionych, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów^(13,23).

Sidorowicz i wsp. w swoich badaniach wykonywali dwukrotnie badanie KT u osób z zespołem zależności alkoholowej. Pierwsze badania przeprowadzono po ustąpieniu zaburzeń psychotycznych i abstynencyjnych, po wyrównaniu stanu psychicznego i fizycznego (mniej więcej 30 dni po hospitalizacji).

W badaniu KT stwierdzili poszerzenie przestrzeni płynowych mózgu i/lub mózdzku. Po upływie około 16 miesięcy wykonano powtórne badania. Wówczas ujawniono znaczne zmniejszenie wymiarów trzeciej komory i bruzd kory mózgu ($p < 0,01$, $p < 0,02$). Pozostałe wymiary KT mózgu nie różniły się istotnie między pierwszym a drugim badaniem. Wymiary trzeciej komory i bruzd, mimo poprawy, nie wracały do normy w drugim badaniu i nadal były znacząco większe niż u osób zdrowych ($p < 0,01$). Badania Sidorowicza potwierdziły doniesienia innych badaczy, którzy wskazują na możliwość cofania zmian mózgu, dotąd uznawanych za nieodwracalne^(23,24).

W naszej pracy uwzględniono głównie osoby pijące ciągami w sposób intensywny. Stwierdzono u tych osób istotne nasilenie zaników podkorowych i korowych, które w okresie abstynencji uległy zmniejszeniu (ale były większe niż w grupie porównawczej – $p < 0,01$).

Cofanie się poszerzonych przestrzeni płynowych mózgu, pod warunkiem ograniczenia picia alkoholu, stwierdzano na podstawie powtarzalnych badań KT⁽²¹⁾. Według niektórych autorów cofanie się zmian było wyraźniejsze w korze niż w obrębie komór mózgu. Zmiany te ulegają regresji przy utrzymywaniu abstynencji przynajmniej przez rok⁽²¹⁾.

W wynikach własnych ujawniono w grupie II (abstynentów) istotne statystycznie różnice średnich wartości wskaźników radiologicznych mózgu – F/A, C, SW w odniesieniu do grupy czynnych alkoholików (grupa I). Z kolei w odniesieniu do grupy porównawczej różnice te dotyczyły wskaźników mózgu – F/A, A+B, C, SW ($p < 0,01$, $p < 0,001$).

Różnice pomiędzy uzyskanymi wynikami badań poszczególnych autorów prawdopodobnie można wiązać z różnymi kryteriami doboru pacjentów, różną techniką i oceną wykonanych badań.

W badaniach własnych stwierdzono korelację między latencją, a wskaźnikiem mózgu SW (szerokością bruzd na powierzchni mózgu) oraz wskaźnikiem mózgu C (szerokością trzeciej komory), także ujemną korelację między amplitudą, a wskaźnikiem mózgu SW (szerokością bruzd na powierzchni mózgu).

W trakcie przewlekłego nadużywania alkoholu dochodzi do zaników korowych, głównie okolicy czołowej oraz zaników w istocie białej. Według George i wsp. spadek amplitudy P300 znacząco koreluje z zanikami korowymi okolicy czołowej oraz uszkodzeniem płatów czołowych u alkoholików⁽²⁵⁾.

Wskaźniki radiologiczne mózgu	R
SW	-0,51
F/A	0,31
D/A	0,10
A+B	-0,31
C	-0,36

Tabela 10. Współczynnik korelacji liniowej R metodą najmniejszych kwadratów między amplitudą P300 (μV) a wskaźnikami radiologicznymi zaniku mózgu

W badaniach przeprowadzonych przez Kasedę i wsp. oceniono zaniki w badaniu MRI głowy u alkoholików będących w abstynencji – stwierdzono zależność między amplitudą P300 a wielkością komór oraz szerokością brzd korowych. Badacze wykazali zależność między amplitudą P300, a zmianami zanikowymi struktur korowych i podkorowych u alkoholików⁽²⁶⁾. Uważa się, że dla poprawy funkcji poznawczych większe znaczenie miało zmniejszenie wymiarów trzeciej komory niż cofnięcie się poszerzenia brzd kory mózgu.

Istnieją wyniki badań, które wskazują na korelacje między obkurczaniem struktur mózgu związanych z pamięcią (np. ciałami suteczkowatymi) a upośledzeniem pamięci⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Wiele czynników wpływa na to, w jaki sposób alkohol uszkadza mózg.

Należą do nich m.in.:

- ilość wypitego alkoholu i częstość picia;
- wiek inicjacji alkoholowej i czas picia;
- wiek, wykształcenie, płeć, uwarunkowanie genetyczne, rodzinna historia uzależnienia od alkoholu;
- obecność ryzyka wynikającego z prenatalnej ekspozycji na alkohol;
- ogólny stan zdrowia.

Każdy z ww. czynników może wpływać na funkcje poznawcze oraz strukturę mózgowia, a przez to na parametry P300 i KT.

Dobierając materiał badawczy, starano się ujednoczyć grupy badane pod względem ww. cech. Stan neurologiczny badanych był prawidłowy. Poza tym badani byli do siebie zbliżeni pod względem średniej wieku, wykształcenia, stanu cywilnego, miejsca zamieszkania, spowodowania wypadków drogowych, a nawet łamania przepisów prawa oraz zwolnień z pracy. Inni autorzy nie zawsze zwracali na to uwagę.

Stwierdzenie nadużywania alkoholu opierało się na samoocenie i kwestionariuszu wypełnianym przez pacjenta. Być może nie otrzymaliśmy prawdziwych danych o niepożądanych zachowaniach społecznych osób uzależnionych. Jednakże samoocenę uważa się za metodę bardziej dokładną niż ocena markerów biochemicznych, zaś kwestionariusze charakteryzują się większą czułością i lepszą przewidywalnością niż badania biochemiczne krwi w diagnostyce choroby alkoholowej⁽³⁰⁾.

PODSUMOWANIE

Alkoholizm jest bardzo istotnym problemem w populacji polskiej. Ze względu na wzrastający problem uzależnienia od alkoholu oraz związane z nim szkody zdrowotne i trudności w rozpoznawaniu i diagnostyce każda metoda diagnostyczna, nawet jeśli jest uzupełniająca, stanowi cenny wkład w badania nad alkoholizmem. Badanie potencjału P300 jest metodą nieinwazyjną, powtarzalną, dość prostą w wykonaniu i interpretacji wyników. Dlatego też warto ją wykorzystać w diagnostyce

zaburzeń funkcji poznawczych. Badanie potencjału endogenego P300 może służyć jako dodatkowy czynnik diagnostyczny osób nadużywających alkoholu we wczesnym stadium, w przypadkach trudnych do oceny ze względu na częste negowanie przez osoby uzależnione nadużywania alkoholu.

WNIOSKI

1. Potwierdzono wartość diagnostyczną potencjału endogenego P300 jako elektrofizjologicznego wykładnika zaburzeń funkcji poznawczych u osób uzależnionych od alkoholu, także w okresie abstynencji.
2. Obniżenie amplitudy P300 u alkoholików można uznać za trwały wynik nadużywania alkoholu.
3. U osób przewlekle nadużywających alkoholu, również w okresie abstynencji, stwierdzono korelację między latencją P300 a radiologicznymi wskaźnikami zaniku mózgu – SW (szerokością brzd na powierzchni mózgu) i C (szerokością trzeciej komory) oraz amplitudą P300 a wskaźnikiem SW.

PIŚMIENNICTWO:

1. Sutton S., Braren M., Zubin J. i wsp.: Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-1188.
2. Pfefferbaum A., Ford J.M., White P.M. i wsp.: Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991; 15: 839-850.
3. Verleger R.: Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Beh. Brain Scienc.* 1988; 11: 343-427.
4. Szabela A.D.: Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej. *Łódzkie Towarzystwo Naukowe, Łódź* 1999; 201-221.
5. Kroch S., Kuśmiderski J., Urbanik A.: Progress in the CT evaluation of the cerebral atrophy in acute poisoning with carbon monoxide. *Przegl. Lek.* 1995; 52: 267-270.
6. O'Connor S., Hasselbrock V., Bauer I.: Układ nerwowy a podatność na uzależnienie od alkoholu. W: Durda R. (red.): *Alkohol a zdrowie. Alkohol i mózg. PARPA, Warszawa* 1998: 20-21.
7. Porjesz B., Begleiter H.: Genetic basis of event-related potentials and their relationship to alcoholism and alcohol use. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998; 15: 44-57.
8. Taber H., Hurley R.A., Abi-Dargham A., Porjesz B.: Cortical inhibition in alcohol dependence. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 12: 173-176.
9. Begleiter H., Porjesz B.: What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999; 23: 1125-1135.
10. Parsons O.A., Sinha R., Williams H.L.: Relationships between neuropsychological test performance and event-related potentials in alcoholic and nonalcoholic samples. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1990; 14: 746-755.
11. Patterson B.W., Williams H.L., McLean G.A. i wsp.: Alcoholism and family history of alcoholism: effects on visual and auditory event related potentials. *Alcohol* 1987; 4: 265-274.

12. Porjesz B., Begleiter H.: Potencjały wywołane u dzieci alkoholików. W: Durda R. (red.): Alkohol a zdrowie. Badania nad dziećmi alkoholików. PARPA, Warszawa 2000: 139-140.
13. Jarema M., Miazgowska B., Kruszyński S.: Próba oceny zależności między nasileniem objawów psychoorganicznych i zanikaniem mózgu w alkoholizmie. Psychiatr. Pol. 1986; 6: 449-453.
14. Begleiter H., Porjesz B., Bihari B., Kissin B.: Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. Science 1984; 225: 1493-1496.
15. Berman S.M., Whipple S.C., Fitch R.J., Noble E.P.: P3 in young boys as a predictor of adolescent substance use. Alcohol 1993; 10: 69-76.
16. Carlson S.R., Iacono W.G., McGue M.: P300 amplitude in nonalcoholic adolescents twin pairs who become discordant for alcoholism as adults. Psychophysiol. 2004; 41: 841-844.
17. Hill S.Y., Steinhauer S., Park J., Zubin J.: Event-related potential characteristics in children of alcoholics from high density families. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1990; 14: 6-16.
18. Jacono W.G., Carlson S.R., Malone S.M. i wsp.: P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 750-755.
19. Cala L.A., Jones B., Wiley B., Mastaglia F.L.: A computerized axial tomography (C.A.T.) study of alcohol induced cerebral atrophy – in conjunction with other correlates. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1980; 286: 31-40.
20. Lusins J., Zimberg S., Smokler H. i wsp.: Alcoholism and cerebral atrophy: a study of 50 patients with CT-scan and psychologic testing. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1980; 4: 406-411.
21. Sidorowicz S.: Przydatność badań neuropsychologicznych i tomokomputerowych mózgowia w zespole uzależnienia od alkoholu. Praca habilitacyjna, AM, Wrocław, 1991.
22. Bergman H., Borg S., Hindmarsh T. i wsp.: Computed-tomography of the brain and neuropsychological assessment of alcoholic patients. Adv. Exp. Med. Biol. 1980; 126: 771-786.
23. Cala L.A.: Is CT scan a valid indicator of brain atrophy in alcoholism? Acta Med. Scand. 1987; suppl. 717: 27-32.
24. Sidorowicz S., Bem Z., Wasik A., Szaśniadek M.: Badania odwracalności zmian obrazu tomokomputerowego mózgowia chorych z zespołem uzależnienia od alkoholu. Psychiatr. Pol. 1992; 26: 431-437.
25. George M.R., Potts G., Kothman D. i wsp.: Frontal deficits in alcoholism: an ERP study. Brain Cogn. 2004; 54: 245-247.
26. Kaseda Y., Miyazato Y., Ogura C. i wsp.: Correlation between event-related potentials and MR measurements in chronic alcoholic patients. Jpn. J. Psychiatry Neurol. 1994; 48: 23-32.
27. Oscar-Berman M.: Poważne zaburzenia funkcji mózgu. Alkoholowy zespół Korsakowa. W: Durda R. (red.): Alkohol a zdrowie. Alkohol i mózg. PARPA, Warszawa 1998; 20-21.
28. Sullivan E.V., Lane B., Deshmukh A. i wsp.: *In vivo* mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23: 1629-1636.
29. Sullivan E.V., Rosenbloom M.J., Lim K.U., Pfefferbaum A.: Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholics men. Relationships to changes in brain structure. Neuropsychol. 2000; 14: 178-188.
30. Bernadt M.W., Mumford J., Taylor C. i wsp.: Comparison of questionnaire and laboratory tests in the detection of excessive drinking and alcoholism. Lancet 1982; 1: 325-328.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.