



## Amplitudy załamek wzrokowych potencjałów wywołanych w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

*Amplitudes of visual evoked potentials in a group of patients diagnosed with schizophrenia*

WITOLD PILECKI<sup>1</sup>, KRZYSZTOF MAŁYSZCZAK<sup>2</sup>, MAREK KUBISZEWSKI<sup>2</sup>,  
ANDRZEJ MACIEJOWSKI<sup>1</sup>, MAŁGORZATA SOBIESZCZAŃSKA<sup>1</sup>

Z: 1. Katedry i Zakładu Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
2. Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

**STRESZCZENIE.** Badanie wywołanych potencjałów wzrokowych przeprowadzono w grupie 30 pacjentów (22 kobiet i 8 mężczyzn) ze schizofrenią rozpoznaną wg kryteriów DSM-III-R, (6 - osób schizofrenia zdeorganizowana, 12 - schizofrenia paranoidalna, 6 - schizofrenia rezydualna i 6 - schizofrenia niezróżnicowana). W okresie badania 20 pacjentów było leczonych neuroleptykami, 10 pacjentów nie przyjmowało leków psychotropowych. Grupa kontrolna składała się z 50 zdrowych osób (25 kobiet i 25 mężczyzn). Zastosowano stymulację pełną szachownicą. Rejestrowano różnicę potencjałów pomiędzy elektrodą umieszczoną na szczycie głowy a punktami O1 i O2. Oceniano symetrię wykresów oraz amplitudy załamek i porównywano z wykresami uzyskanymi u osób zdrowych. Wyniki wykazały różnice średniej amplitudy załamek P1, P100 i N2. Średnia amplituda załamek P1 i N2 była większa w grupie chorych, natomiast średnia amplituda P100 była większą w grupie kontrolnej. Różnice amplitud były symetryczne i dotyczyły zarówno załamek prawostronnych, jak i lewostronnych. W przypadku załamek N1 i P300 różnice rozkładu amplitud nie były statystycznie znamienne. Odchylenia standardowe amplitud w grupie chorych były kilkakrotnie większe niż w grupie kontrolnej, co świadczy o większej zmienności międzyosobniczej wzrokowych potencjałów wywołanych u osób z rozpoznaniem schizofrenii.

**SUMMARY.** A study of visual evoked potentials (VEP) was carried out on a group of 30 patients (8 males and 22 females) with a DSM-III-R diagnosis of schizophrenia: disorganised (5 cases), paranoid (12), residual (6), or undifferentiated schizophrenia (6 cases). During the study 20 patients were treated with neuroleptics, while 10 patients received no psychotropic medication. A control group consisted of 50 healthy persons (25 males and 25 females). A full chessboard stimulation was applied. Differences between evoked potentials from electrodes located on the top of the head and in EEG points O1 and O2 were registered. Symmetry of registered VEPs and their amplitudes were assessed and compared with these obtained from healthy controls. Differences in mean amplitudes of P1, P100 and N2 were found. The mean amplitudes of P1 and N2 were higher in the group of schizophrenic patients, while the mean P100 amplitude was higher in the control group. The amplitude differences were symmetrical and pertained both to left- and right-sided VEPs. As regards N1 and P300 amplitudes, the differences in their distribution were statistically insignificant. Standard deviations of amplitudes in the group of schizophrenic patients were much higher than these in the control group, which indicates a much more marked inter-individual VEP variability in patients diagnosed with schizophrenia.

**Słowa kluczowe:** wzrokowe potencjały wywołane / schizofrenia

**Key words:** visual evoked potentials / schizophrenia

Próba zastosowania metody wywołanych potencjałów mózgowych do oceny czynności mózgu u pacjentów ze schizofrenią w celu wykrycia odrębności w jego funkcjonowaniu ma długą tradycję [8, 9]. Przesłankami do prowadzenia tych badań była zwykle chęć sprawdzenia, czy czynność o.u.n. u pacjentów w okresie nasilenia objawów odbiega od czynności u osób zdrowych i chorych w okresie remisji. Stwierdzenie odstępstw w wynikach potencjałów wywołanych u pacjentów z nasilonymi objawami świadczyłoby o zaburzeniach funkcjonalnych zależnych od stanu klinicznego, zaś utrzymywanie się nieprawidłowych wyników w okresach bezobjawowych mogłoby świadczyć o podatności na zachorowanie. Dotychczasowe wyniki badań są jednak niejednoznaczne, a czasem wręcz sprzeczne. Analizy dotyczyły różnych rodzajów badań potencjałów wywołanych oraz różnorodnych parametrów. W niniejszej pracy ograniczono się do opisu amplitud potencjałów wzrokowych.

Ocena wyników badań potencjałów wzrokowych napotyka na większe trudności niż w przypadku potencjałów słuchowych. Wynika to z faktu, że nawet w warunkach fizjologii obserwuje się dość dużą zmienność wykresów zarówno międzyosobniczą, jak też przy powtarzaniu badania u tej samej osoby [4].

Załamki przebiegów potencjałów wywołanych nie zawsze są jednoznaczne (czytelne), czasami mają kilka szczytów, o różnych amplitudach i trudno określić, który z nich należy przyjąć za właściwy. Jeżeli załamek jest nieczytelny, nie można zmierzyć jego parametrów.

Amplituda załameków odpowiedzi wywołanej wskazuje na ilość włókien biorących udział w transmisji pobudzenia [4]. Amplitudy te w grupach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii często wykazują zmiany w porównaniu z grupami osób zdrowych. Najczęściej badano amplitudy załameków P1, N1, P100, N2 i P300. Stosowano rozmaite

sposoby stymulacji, które można ogólnie podzielić na dwie grupy: stymulację prostą, za pomocą powtarzalnego bodźca jednego rodzaju, i stymulację zadaniową (ang. ERP – *Event Related Potentials*), w czasie której badany wykonuje zadanie segregacji bodźców. Wyniki uzyskane przez poszczególnych badaczy odnoszące się do potencjałów wzrokowych są niejednoznaczne. W grupach osób z rozpoznaniem schizofrenii stwierdzono zarówno mniejszą amplitudę załameków P1, N1, P100 i N2 w porównaniu z grupą kontrolną [1, 7, 11, 12], jak i większą [16].

Podobnie zmienne są wyniki porównania amplitud załameków P300. W niektórych badaniach stwierdzano ich zmniejszenie [5, 13] lub nie stwierdzano różnicy [10, 15]. Niektóre badania wykazywały zależność różnicy amplitud załameka P300 od rodzaju stymulacji. Inni, np. Butler i wsp. [2] wykazali, że w grupie osób z rozpoznaniem schizofrenii amplitudy uśrednionych odpowiedzi wzrokowych mogą być w zależności od rodzaju stymulacji prostej mniejsze lub takie same jak w grupie kontrolnej. Heinz i wsp. [8] wykazali mniejszą zależność amplitudy załameka P300 od rodzaju bodźca stymulującego u osób chorych, niż w grupie kontrolnej.

Duncan i wsp. [6] wysunęli hipotezę, że amplituda załameka P300 ERP (czyli różnica odpowiedzi dla dwóch różnych bodźców) maleje wraz z nasileniem psychozy schizofrenicznej i rośnie w miarę poprawy stanu psychicznego, a więc zmienia się w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

W przedstawionej pracy analizy obejmują czytelność wykresu i amplitudy wzrokowych potencjałów wywołanych.

## CEL PRACY

Celem pracy jest porównanie amplitud uśrednionych załameków wzrokowych potencjałów wywołanych w grupie osób z rozpoznaniem schizofrenii i w grupie kontrolnej osób zdrowych, w poszukiwaniu cech charakterystycznych dla tej choroby.

## MATERIAŁ

Grupa chorych ze schizofrenią składała się z 30 osób w wieku od 21 do 72 lat (mediana 31,5 lat) w tym 22 kobiet i 8 mężczyzn. U wszystkich pacjentów rozpoznano schizofrenię wg kryteriów DSM-III-R, w tym u 6 osób – schizofrenię zdezorganizowaną, u 12 osób – schizofrenię paranoidalną, u 6 osób – schizofrenię rezydualną i u 6 osób – schizofrenię niezróżnicowaną. 20 pacjentów było w okresie badania leczonych neuroleptykami, 10 pacjentów w okresie badania nie przyjmowało leków psychotropowych. Grupa kontrolna składała się z 50 zdrowych osób w wieku od 18 do 77 lat (mediana 37 lat) w tym 25 mężczyzn i 25 kobiet.

## METODA

Zastosowano stymulację wzrokową pełną szachownicą, z jednosekundowym okresem

zmian. Analizowano reakcję drogi wzrokowej w 500 ms. po bodźcu. Jako wynik badania uzyskiwano dwa wykresy odpowiadające odpowiednio reakcji prawej i lewej strony mózgu. Dla uzyskania ostatecznej krzywej przebiegu uśredniano 128 pojedynczych odpowiedzi. Rejestrowano różnicę potencjałów pomiędzy elektrodą umieszczoną na szczycie głowy a punktem O1 (dla odpowiedzi prawostronnych) i O2 (dla odpowiedzi lewostronnych) [14]. Kontrolowano, czy osoby badane nie zasypiają w czasie stymulacji. W przypadku zasypiania badanie powtarzano.

## WYNIKI

U wszystkich osób badanych wykresy były jednoznaczne i nie było problemu z uznaniem ich za wykresy typowe. Czytelność załamków wynosiła od 13% do 100% (tabl. 1).

Tablica 1. Czytelność poszczególnych załamków (w procentach), przy uwzględnieniu odpowiedzi prawo- i lewostronnych

Grupa	P1		N1		P100		N2		P300	
	prawy	lewy	prawy	lewy	prawy	lewy	prawy	lewy	prawy	lewy
Chorzy	90	97	67	60	100	100	100	100	90	93
Zdrowi	80	73	23	13	100	100	47	13	33	50

Najlepszą czytelność obserwowano dla załamka P100. W obu grupach – u chorych na schizofrenię jak też w grupie kontrolnej – czytelne były wszystkie załamki P100 zarówno dla rejestracji prawo- jak i lewostronnych. Czytelność pozostałych załamków była większa u chorych i wynosiła od 60% dla lewostronnych załamków N1 do 97% dla lewostronnych załamków P1. U zdrowych czytelność wahała się pomiędzy 13% dla lewostronnych załamków N1 i N2, a 80% dla prawostronnych załamków P1. W obu grupach stwierdzono dobrą czytelność załamka P1, podczas gdy dla załamków N1 i N2 w grupie chorych czytelność jest ponad dwukrotnie większa niż u osób zdrowych.

W analizach obejmujących ocenę amplitudy załamków (tabl. 2) stwierdzono, że statystycznie znamienne różnice amplitud między grupą chorych a grupą kontrolną wystąpiły w przypadku załamków P1, P100 i N2. Średnia amplituda załamków P1 i N2 była większa w grupie chorych, natomiast średnia amplituda P100 była większa w grupie kontrolnej. Statystycznie znamienne różnice rozkładów amplitud były symetryczne i dotyczyły zarówno załamków prawostronnych, jak i lewostronnych. W przypadku załamków N1 i P300 różnice rozkładu amplitud nie były statystycznie znamienne.

Odchylenia standardowe amplitud załamków w grupie chorych były większe niż

Tablica 2. Porównanie amplitud wzrokowych potencjałów wywołanych w grupie chorych i grupie kontrolnej

Załamek	Grupa chorych N=30		Grupa kontrolna N=50		p <sub>1</sub> (test U Manna- Whitnea)	p <sub>2</sub> (test znaków Walda- Wolfowitza)
	średnia amplituda [mV]	odchylenie standardowe [mV]	średnia amplituda [mV]	odchylenie standardowe [mV]		
Załamki prawostronne						
P1	7,76	5,43	4,40	1,67	0,005	0,003
N1	5,14	3,81	3,00	1,18	0,029	0,176
P100	6,47	4,42	8,44	2,28	0,003	0,002
N2	10,86	4,34	5,00	2,58	0,000	0,000
P300	4,57	2,06	4,71	1,71	0,974	0,577
Załamki lewostronne						
P1	7,40	5,09	4,73	1,25	0,010	0,000
N1	4,04	3,25	2,91	1,34	0,482	0,067
P100	6,77	4,21	8,52	2,19	0,000	0,000
N2	9,36	3,77	5,74	1,10	0,000	0,000
P300	4,45	2,05	4,74	1,88	0,579	0,679

Tablica 3. Porównanie symetrii amplitud wzrokowych potencjałów wywołanych w grupie chorych i grupie kontrolnej. Znak minus (-) oznacza przesunięcie w lewo

Załamek	Grupa chorych N=30		Grupa kontrolna N=50		p <sub>1</sub> (test U Manna- Whitnea)	p <sub>2</sub> (test znaków Walda- Wolfowitza)
	różnica amplitud [mV]	odchylenie standardowe [mV]	średnia amplituda [mV]	odchylenie standardowe [mV]		
P1	-0,10	3,34	-0,14	1,22	0,77	0,04
N1	1,35	3,47	0,41	1,25	0,28	0,38
P100	-0,30	3,97	-3,81	12,79	0,02	0,004
N2	1,51	3,60	-0,84	1,19	0,002	0,05
P300	0,09	1,61	-0,07	1,15	0,87	0,12

w grupie kontrolnej. Różnice w odchyleniu standardowym były duże, co świadczy o większej zmienności międzyosobniczej wzrokowych potencjałów wywołanych u osób z rozpoznaniem schizofrenii.

Tabl. 3 przedstawia porównanie symetrii odpowiedzi wzrokowych. Statystycznie znamienne różnice dotyczą załamek P100 i N2, dla których różnica amplitud w grupie chorych jest przesunięta na prawo (mniejsza przewaga lewej półkuli) w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica amplitud załamek P1, N1 i N2 w grupie chorych charakteryzuje się większą zmiennością (większe

odchylenie standardowe) niż w grupie kontrolnej. Zmienność asymetrii załamek P300 jest podobna.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Stwierdzono wyraźną różnicę w czytelności poszczególnych załamek pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię a zdrowymi. U chorych, w przypadku niektórych załamek przewaga czytelności jest ponad dwukrotna. Cecha ta nie była zwykle opisywana przez innych autorów. Różnica czytelności wskazuje na to, że kształt niektórych

załamków u chorych jest bardziej regularny niż u zdrowych. Może to wynikać ze zaburzenia procesu poznawczego u chorych na schizofrenię. Należy jednak zachować ostrożność w interpretowaniu tych różnic, ponieważ badania grup były przeprowadzone w innym okresie czasu (z półroczną przerwą), co mogło mieć wpływ na wyniki, pomimo zachowania tych samych warunków pomiaru.

Wyniki porównania amplitud załamków nie są jednorodne. W przypadku większości załamków, u chorych amplituda jest wyższa niż u zdrowych. Przy porównywaniu amplitud należy jednak wziąć pod uwagę małą czytelność załamków w grupie kontrolnej, szczególnie w przypadku N1 i lewostronnego N2. Czytelność np. 20% oznacza, że jedynie co piąta osoba z grupy kontrolnej jest brana pod uwagę, przez co uzyskany wynik średni może nie być reprezentatywny dla osób zdrowych. Wyjątek stanowi załamek P100, czytelny w 100%, który u chorych ma zniżej niższą amplitudę. Obserwacja dotycząca P100 jest zgodna z badaniami Ochi, który prowadząc badania VEP stosując bodziec w postaci błysku stwierdzał u pacjentów ze schizofrenią wyraźny spadek amplitudy załamka P100, podczas gdy u pacjentów z atypową psychozą endogenną stwierdzał wzrost amplitudy tego załamka [12]. Podobne spostrzeżenia przedstawił Chen, który stwierdzał, że amplituda P100 zmniejsza się u 57% pacjentów ze schizofrenią. Różnica między średnimi w obu grupach wynosi 16% [3]. Stopień redukcji w naszych badaniach był zbliżony do przedstawionego przez Chena i wynosił średnio 20% (dla odpowiedzi prawostronnych – 23%, dla lewostronnych – 18%). Obniżenie amplitudy załamka P100 jest cechą charakterystyczną dla grupy chorych.

W odniesieniu do załamków N1 i N300 wyniki odmienne w stosunku do naszych przedstawił Ford. Według tego autora amplituda załamka N1 ulega redukcji tylko w schizofrenii, zaś w innych jednostkach

(np. „padaczkę schizofrenopodobną”) nie zmienia się, jednocześnie załamek P300 ulega redukcji w obu tych jednostkach. Według Forda wytłumaczenie zjawiska jest następujące: objawy analogiczne jak w schizofrenii obserwowane w padaczkę są wyrazem fenokopii schizofrenii ze wspólnymi pewnymi cechami, lecz różną etiologią. Na podstawie swoich analiz Ford uważa zatem, że zmiany N1 mogą być genetycznym markerem obciążenia chorobą [7]. Nasze badania nie pozwalają potwierdzić tego przypuszczenia ze względu na małą czytelność tego załamka w grupie kontrolnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bruder G, Kayser J, Tenke C, Rabinowicz E, Friedman M, Amador X, Sharif Z, Gorman J. The time course of visuospatial processing deficits in schizophrenia: an event-related brain potential study. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 399-411.
2. Butler PD, Schechter I, Zemon V, Schwartz SG, Greenstein VC, Gordon J, Schroeder CE, Javitt DC. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1126-33.
3. Chen X, Zhang M, Wang J. Brain evoked potentials in patients with Alzheimer's disease and schizophrenia: a comparative study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1998; 78: 674-6.
4. Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. New York: Raven Press; 1990.
5. Contreras CM, Garnica R, Torres-Ruiz A, Arenas C, Marvan ML, Lara H, Vazquez M. Visual evoked potentials in a sample of schizophrenic patients. *Biol Estud Med Biol* 1990; 38: 22-8.
6. Duncan CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 199-203.
7. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and

- epilepsy with schizophrenia like features. *Biol Psychiatry* 2001; 15 (49): 848-60.
8. Heinz G, Emser W. The P300 component of event-related potentials in schizophrenic patients. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1987; 17: 183-91.
  9. Kubiszewski M, Hein-Antonik K, Maciejowski A, Kiejna A, Sobieszczanska-Lampika M. Brain evoked potential in schizophrenic patients. *Psychiatr Pol* 1993; 27: 407-22.
  10. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 434-49.
  11. Matsuoka H, Saito H, Ueno T, Sato M. Altered endogenous negativities of the visual event-related potential in remitted schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100: 18-24.
  12. Ochi H. A visual evoked potential study of atypical endogenous psychoses. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1996; 63: 39-47.
  13. Saito H, Matsuoka H, Ueno T, Fuse Y, Sato M. Information processing deficits in depression in terms of event-related potentials: in comparison with schizophrenics and normal controls. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1997; 99: 555-74.
  14. Sobieszczanska M, Pilecki W, Kalka D, Jagielski J. Influence of pattern stimulus modality on visual evoked potentials. *Klin Oczna* 1995; 97: 353-5.
  15. Squires-Wheeler E, Friedman D, Skodol AE, Erlenmeyer-Kimling L. A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 774-85.
  16. Van Sweden B, Van Erp MG, Mesotten F, Crevits L. Impaired early visual processing in disorganised schizophrenia. *Acta Neurol Belg* 1998; 98: 17-20.

*Adres: Dr Witold Pilecki, Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej,  
ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław*