

# **Demenca v luči kognitivne neurofiziologije**

## **Dementia in the light of cognitive neurophysiology**

**Zvezdan Pirtošek <sup>10</sup>**

### **Izvleček**

Pri elektrofiziološki obravnavi bolnika z demenco sta najpogosteje uporabljani elektrofiziološki metodi elektroencefalografija (EEG) in evocirani potenciali - vidni (VEP) in slušni. EEG: Za demence je na splošno značilna upočasnitev osnovne EEG aktivnosti, ki odseva holinergično disfunkcijo v predelu velikih možganov. Med posameznimi vrstami demenc se nakazujejo elektrofiziološke razlike, ki nam pomagajo pri diferencialni diagnozi. EEG je zelo koristen pri razlikovanju demence z nacepljeno depresijo od psevdodemence. Pri slednji je EEG normalen. Evocirani potenciali: Pri bolnikih z demenco je pri VEP opisana neobičajna kombinacija normalnih odzivov na slikovno draženje in nenormalnih odzivov na bliskovno draženje. Srednjelatenčni slušni evocirani potenciali imajo normalen val P1 pri bolnikih z AD, od poznolatenčnih (P2, N2 in P3) pa raziskujejo predvsem val P3, ki odseva ovrednotenje dražljaja in je močno odvisen od spominskih procesov. Pri kortikalnih demencah je podaljšana latenca vala P3, pri subkortikalnih pa so podaljšane tudi latence zgodnejših valov (N1, P2). Smiselno indicirana elektrofiziološka preiskava lahko pomaga z odgovori na vprašanja: (1) pri diagnozi: ali pri bolniku sploh gre za demenco? (2) pri diferencialni diagnozi: za katere vrste demenco gre? (3) pri opredelitvi topografske prizadetosti: kateri predeli možganov so najbolj prizadeti? (4) pri opredelitvi stopnje prizadetosti, (5) pri napovedi: kakšen bo potek in izid demence? (6) pri spremljanju uspešnosti zdravljenja.

### **Abstract**

The most important electrophysiological methods used in diagnosis of dementia include electroencephalography (EEG) and evoked (visual or auditory event-related) potentials. There is a characteristic decrease in frequency bands in EEG of patients

---

<sup>10</sup> Dr. sc. Zvezdan Pirtošek, dr.med., Inštitut za klinično neurofiziologijo, SPS  
Nevrološka klinika, Klinični center, 1525 Ljubljana

with dementia, reflecting the cerebral cholinergic dysfunction. However, distinctive EEG features can differentiate certain types of dementia. Using the visual evoked potentials (VEPs), an unusual combination of normal pattern VEPs and abnormal flash VEPs can be detected in patients with Alzheimer's dementia. In auditory modality, abnormal mid-latency responses (the P1 wave) and long-latency responses (the N2 and the P3 wave) have been described. A sensible use of electrophysiology can be of help in (i) differentiating dementia from other disorders, (ii) in differential diagnosis of various dementias, (iii) in focusing the topographical distribution of the process, (iv) in assessing the degree of impairment, (v) in prediction of the outcome, and (vi) in the follow-up of the treatment.

## **UVOD**

V kratkem prispevku bom orisal vlogo elektrofiziologije pri obravnavi bolnika z demenco. Omejil se bom le na najpogosteje uporabljene elektrofiziološke metode - elektroencefalografijo (EEG) in evocirane potencialne.

Elektroencefalogram je zapis spontane možganske električne aktivnosti. Opisujemo nekaj značilnih frekvenc: alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), delta (0.5-4 Hz) in theta (4-7 Hz). Ob vzdraženju senzoričnih organov se električna aktivnost možganov izgradi v kompleks valov, ki jih imenujemo evocirani potenciali. Pri njih opisujemo amplitudo, latenco (čas od dražljaja), polarnost in topografijo. Vidni evocirani potenciali (VEP) odsevajo delovanje vidnega sistema, torej struktur od vidnega živca do vidne skorje. VEP v klinični preiskavi izvabljam s slikovnimi dražljaji, najpogosteje s projiciranjem črnobelih polj in z bliski posebnih bliskavic. Slušni evocirani potenciali odsevajo obdelavo slušnega signala v možganskem deblu, talamusu in slušni ter asociativni skorji. Čim kasnejši so vrhovi, tem pomembnejši je v njih delež kognitivnega procesiranja. K slušnim evociranim potencialom srednjih latenc prištevamo val P1, med odzive poznih latenc pa valove P2, N2 in P3.

## **ELEKTROENCEFALOGRAFIJA**

Pri človeku s histološko dokazano Alzheimerjevo boleznijo je encefalogram prvi opisal oče encefalografije Hans Berger (1). Za demenco je na splošno značilno, da je električna možganska aktivnost upočasnjena, upočasnitev pa je odsev holinergične disfunkcije v predelu velikih možganov.

Pri človeku z Alzheimerjevo boleznijo je v neokorteksu in hipokampusu namreč precej manj holinacetiltransferaze kot pri zdravem človeku, pa tudi število nevronov v bazalnem jedru, glavnem holinergičnem jedru, je izrazito zmanjšano. To jedro dobiva aferentne prilive iz limbične skorje in amigdaloidnih predelov, v neokorteksu in retikularna jedra talamusa pa pošilja eferentna vlakna. Aferentni mehanizmi posredujejo bazalnemu jedru podatke o hedonistični in motivacijski vrednosti dražljajev, eferentni mehanizmi pa sprožajo facilitatorne kortikalne procese, ki jih je mogoče opazovati z EEG. EEG se upočasni po sistemski aplikaciji holinolitikov (2) in po poskusni okvari bazalnega jedra (3). Okvare tega jedra prav tako znižajo aktivnost acetilholinesteraze v likvorju (4), inhibitorji holinesteraze pa, nasprotno, večajo frekvenco EEG (5).

Kot rečeno, za demenco je značilna upočasnjena osnovna možganska aktivnost in tudi sicer večji delež počasnih valov (6); mnogi menijo, da je upočasnitev sorazmerna s stopnjo kognitivnega upada (7), novejša študija (8) pa nakazuje možnost, da spremembe EEG odsevajo zgolj disfunkcijo parietalnega režnja. Od tod priporočilo, naj kognitivnega izpada ne opisujemo kot "diagnozo", ampak kot "možganski sindrom": parietalni (apraksija, senzorična afazija, vidna agnozija, agnozija telesa); frontalni (apatija, perseveracija, osiromašenje govora in jezika, dezinhibicija); subkortikalni (bradifrenija, ekstrapiramidni in piramidni znaki, psevdobulbarna simptomatika); globalni (motnje spomina, dezorientacija, motnje abstraktnega mišljenja, nesposobnost koncentracije).

Med demencami se nakazujejo razlike. Pri Huntingtonovi bolezni hitro izgine aktivnost alfa, močno zmanjšana amplituda možganske aktivnosti pa sovпада s kortikalno atrofijo (9). Pri Alzheimerjevi demenci so nenormalnosti pogoste: prvi znak je običajno povečan delež aktivnosti theta, frontalno pa se občasno javljajo izrazito visokovoltazni valovi delta. V posnetku so včasih razmetani ostrejši grafoelementi, ob fotostimulaciji pa pogosto ni reaktivnosti v spektru alfa.

Kot so v prospektivni študiji ugotovili Soininen in sod. (10), ima EEG napovedno vrednost za razvoj in izid Alzheimerjeve bolezni: avtorji so posneli EEG ob času postavitve diagnoze in tri leta kasneje. Čim počasnejši je EEG v času postavitve diagnoze, tem slabša je prognoza.

Schreiter-Gasser in sod. (11) so ugotavljali napovedno vrednost kliničnih, elektrofizioloških in slikovnih parametrov za stopnjo prizadetosti pri Alzheimerjevi bolezni: največjo napovedno vrednost ima kvantitativni porast spektra delta, sledijo mu trajanje bolezni, kvantitativni porast spektra theta, impresijski pregled EEG, precej za njimi pa je računalniška tomografija. Korelacije so izrazitejše za levo možgansko poloblo, kar

lahko razloži Alzheimerjevo bolezen kot motnjo intelekta in kognitivnega procesiranja.

EEG je odlična diagnostična metoda pri Creutzfeldt-Jakobovi bolezni (12). Možganska aktivnost se najprej upočasni, nato se pojavijo značilni kompleksi periodičnih ostrih valov s frekvenco 1/sek, ki se odzivajo na dinamične spremembe, končno pa aktivnost izgine. Pri bolniku s sumom na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen je treba EEG zato večkrat posneti, ob tem pa opazovati odzivnost možganske aktivnosti na razne dražljaje, zdravila in stopnjo zavesti. Za žilno demenco so značilne precejšnje EEG razlike med poloblama. Pri boksarjih je - kot posledica udarcev v glavo - opisana pugilistična demenca. Več kot 50 % elektroencefalogramov, posnetih po dvoboju, je nenormalnih (13), nekaj manj kot polovica boksarjev pa ima počasne valove nad zadnjimi možganskimi predeli že pred bojem (14). Slednje so avtorji pripisali osebnotni strukturi boksarjev. Progresivna pugilistična encefalopatija se lahko pojavi tudi pri boksarjih, ki so imeli po seriji dvobojev normalne EEG posnetke. Pri Pickovi bolezni je, drugače kot pri Huntingtonovi bolezni, EEG pogosto normalen, zlasti dolgo pa ostane ohranjena aktivnost alfa. EEG je koristen za razlikovanje demence z nacepljeno depresijo od psevdodemence (15). Pri slednji je EEG normalen.

## **VIDNI EVOCIRANI POTENCIALI**

Pri bolnikih z demenco je opisana neobičajna kombinacija normalnih odzivov na slikovno draženje in nenormalnih odzivov na bliskovno draženje. Generatorji bliskovnih odzivov so namreč v predelu asociativnih, z acetilholinom bogatih kortikalnih regij, generatorji slikovnih odzivov pa v predelu genikulostriatnega dotoka v primarno vidno skorjo. Pri razlikovanju bolnikov s cerebralno atrofijo zaradi "presenilne demence" od tistih, pri katerih je atrofija nastala zaradi drugih vzrokov, študije navajajo do 80-odstotno občutljivost in do 100-odstotno specifičnost te metode (16).

## **Srednjelatenčni slušni evocirani potenciali (predvsem val P1)**

Val P1 srednjelatenčnih slušnih potencialov nastaja v poteh, ki povezujejo holinergične celice pedunkolopontinega jedra z intralaminarnimi jedri talamusa. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je ta val nenormalen (17).

## **Poznolatenčni slušni evocirani potenciali (P2, N2 in P3)**

Raziskovalci se ukvarjajo predvsem z valom P3, ki odseva ovrednotenje dražljaja in je močno odvisen od spominskih procesov. Precej je povezan s serotoninergičnim sistemom, saj je dokazana negativna korelacija amplitude vala P3 in ravni presnovkov serotonina v likvorju (18). Pri kortikalnih demencah je podaljšana latenca vala P3, pri subkortikalnih pa so podaljšane tudi latence zgodnejših valov (N1, P2). Razne študije poročajo, da je val P3 nenormalen pri 13-80 % bolnikov z demenco; metoda je tem bolj občutljiva, čim preprostejšo paradigmo uporabljamo in čim skrbneje smo izenačili skupine bolnikov in kontrolnih preiskovancev glede izobrazbe, poklica, starosti in spola (19). Pri skrbno izbranih bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, Huntingtonovo demenco in žilno demenco večina študij navaja 50-odstotno občutljivost metode. Merjenje vala P3 daje vpogled tudi v dinamiko bolezni, saj se z napredovanjem boleznine latenca povečuje.

## **ZAKLJUČEK**

Smiselno indicirana elektrofiziološka preiskava je lahko koristna:

- za pojasnitev patofizioloških mehanizmov demenc, zlasti holinergičnih mehanizmov bazalnega jedra (EEG), pedunkulopontinega jedra (P1) in vidne asociacijske skorje (bliskovni VEP);
- pri diagnostičnem vprašanju, ali pri bolniku sploh gre za demenco; elektrofiziološke metode lahko pomagajo odkriti psevdodemenco, akutno zmedenost v okviru presnovne motnje, epilepsijo in druge motnje;
- pri diferencialnodiagnostičnem vprašanju, za katero vrsto demence gre; EEG lahko odločilno pripomore k diagnozi Creutzfeldt-Jakobove bolezni in pomaga pri razlikovanju Huntingtonove bolezni od Pickove bolezni, val P3 pa pri razlikovanju kortikalne demence od subkortikalne demence;
- pri opredelitvi topografske prizadetosti, t.j. vprašanju, kateri predeli možganov so najbolj prizadeti: nenormalen EEG odseva predvsem disfunkcijo parietalnega režnja;
- pri opredelitvi stopnje prizadetosti, kjer je EEG boljše metoda od računalniške tomografije;

- pri napovedi, kakšen bo potek in izid demence: slabo kaže, če je EEG precej upočasnjena že v trenutku postavitve diagnoze;
- pri spremljanju uspeha zdravljenja: vzpodbudna pokazateljica sta večji delež hitrejših spektrov in skrajšanje latence vala P3.

#### **LITERATURA:**

1. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Fünfte Mitteilung. Arch Psychiat Nervenkr 1932; 98: 231-54.
2. Longo VG. Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioural reactions due to hypothalamic stimulation. J Pharmacol 1966; 116: 198-208.
3. Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R, Gage FH. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. J Neurosci 1988; 8: 4007-26.
4. Riekkinen Jr P, Miettinen R, Sirvio J, Pitkanen A, Riekkinen Jr P. The effects of lesioning the basal forebrain cholinergic neurons on CSF AChE activity. Neurosci Res 1989; 6: 37-40.
5. Shigeta M, Persson A, Viitanen M, Winblad B, Nordberg A. EEG regional changes during long-term treatment with THA in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 1993; Suppl 149: 58-61.
6. Coben LA, Danziger W, Berg L. Frequency analysis of resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. Electroenceph Clin Neurophysiol 1983; 55: 372-80.
7. Penttila M, Partanen VJ, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. Electroenceph Clin Neurophysiol 1985; 60: 1-6.
8. Edman A, Matousek M, Sjogren M, Wallin A. Longitudinal EEG findings in dementia related to the parietal lobe syndrome and the degree of dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9: 199-204.
9. Scott DF, Heathfield WG, Toone B, Margerison JH. The EEG in Huntington's chorea: a clinical and neuropathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 97-102.
10. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Paakkonen A, Helkala EL, Riekkinen PJ. Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. Electroenceph Clin Neurophysiol 1991; 79: 342-8.

11. Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative analysis in early onset Alzheimer's disease: correlations with severity, clinical characteristics, visual EEG and CCT. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 90: 267-72.
12. Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D. Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 90: 323-30.
13. Larsson LE, Melin KA, Nordstrom-Ohrberg G, Silvferskiold BP, Ohrberg K. Acute head injuries in boxers; clinical and electroencephalographic studies. *Acta Psychiat Neurol Scand* 1954; Suppl. 95.
14. Blonstein JL. EEGs of boxers. *Br Med J* 1961; 1: 1174.
15. Brenner RP, Reynolds CF, Ulrich RF. EEG findings in depressive pseudodementia and dementia with secondary depression. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1989; 72: 298-304.
16. Harding GFA, Doggett CE, Orwin A, Smith EJ. Visual evoked potentials in presenile dementia. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981; 27: 193-202.
17. Buchwald JS, Erwin RJ, Read S, Van Lancker D, Cummings JL. Midlatency auditory evoked responses: differential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 74: 378-84.
18. Ito J, Yamao S, Fukuda H, Mimori Y, Nakamura S. The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer's type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 77: 174-8.
19. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 77: 179-89.