

# Geen plaats voor de P300 in de psychiatrie?

Een literatuuronderzoek en eigen ervaringen

door G.H. Visser, P.J.M. van Alphen en P.G.W.M. Wuisman

## Samenvatting

Er wordt een overzicht van de literatuur gegeven over P300-onderzoek bij patiënten met dementie, depressie en schizofrenie. Op grond van het literatuuroverzicht en een evaluatie van eigen P300-onderzoek blijkt de overlap in de P300-resultaten tussen de verschillende diagnostische groepen te groot om op dit moment als hulponderzoek in de dagelijkse praktijk een zinvolle aanvulling te kunnen zijn bij de diagnostiek.

## Inleiding

In aansluiting op een sensorische stimulus zijn er met behulp van schedelhudelektroden verschillende potentiaalgolven te meten (Evoked Potentials). De meest gebruikte Evoked Potentials zijn de Auditory Evoked Potential (AEP), Visual Evoked Potential (VEP) en de Somatosensory Evoked Potential (SSEP).

De Auditory Evoked Potentials zijn op grond van latentietijd te verdelen in vroege, middel-late en late componenten. De late componenten zijn te meten in aansluiting op een aan een opdracht gekoppelde stimulus, de zogenaamde Event Related Potentials (ERP). Van deze lange-latentietijdpotentialen is de P300 (P=positieve golf; latentietijd [p267] 300 msec) de belangrijkste gebleken voor praktische toepassingen van de ERP. De P300 wordt beoordeeld op latentietijd, amplitude en spreiding over het schedeloppervlak. Overigens is de P300 niet afhankelijk van de aard van de stimulus en kan hij ook opgewekt worden met een visuele of sensibele stimulus of een combinatie van sensorische stimuli.

Het opwekbaar zijn van een ERP na een stimulus is afhankelijk van complexe, perceptieve en cognitieve cerebrale processen, betrokken bij het proces van informatieverwerking. Het opwekbaar zijn en de amplitude van de P300 zijn voorts afhankelijk van de objectieve en subjectieve informatie die de stimulus bevat en vooral van de mate van (selectieve)

aandacht voor de stimulus. Hoe meer informatie een stimulus bevat, hetzij door de context of door de emotionele betekenis, hoe groter de P<sub>300</sub>-amplitude. Een stimulus die een grote amplitude teweegbrengt, lijkt door de testpersoon ook beter onthouden te worden. De amplitude zou een maat kunnen zijn voor het vermogen om de stimulusinformatie te verwerken of het vermogen om affectief op een stimulus te reageren. De latentietijd van de P<sub>300</sub> zou meer een maat zijn voor de tijd die het centrale zenuwstelsel nodig heeft om de stimulus te analyseren, waarna een actie ondernomen kan worden (Torello 1989; Polich 1991).

Bij de interpretatie van de P<sub>300</sub> is het van belang rekening te houden met de fysiologische toename van de latentietijd en de afname van de amplitude op oudere leeftijd. Andere factoren waarvan bekend is dat ze de P<sub>300</sub>-registratie beïnvloeden, zijn vooral een recente inname van voeding (sterke verhoging amplitude; lichte afname latentietijd), lichaamstemperatuur (afname latentietijd) en seizoen (grotere amplitude bij langer daglicht) (Polich 1991).

### **De P<sub>300</sub> bij psychiatrische patiënten, een overzicht uit de literatuur**

Het (nog experimentele) klinisch gebruik van de P<sub>300</sub> richt zich onder andere op het kunnen beoordelen van cognitieve functies bij psychiatrische patiënten. Er is met name onderzoek gedaan naar de P<sub>300</sub> bij patiënten met dementie, depressie en schizofrenie. Een vaak beschreven P<sub>300</sub>-verandering is een amplitudeafname of een latentietijdtoename. Als de ERP gemeten wordt met een volledige set EEG-elektroden (10-20 systeem), blijkt dat er tevens een verplaatsing van de te meten maximale amplitude op kan treden (Faux e.a. 1987; Faux e.a. 1988a; Faux e.a. 1990). Een dergelijke verschuiving van het maximum wordt bij gebruik van één elektrode (Heinz en Emser 1987; Blackwood e.a. 1987; StClair e.a. 1989) gemist en geeft het foutieve beeld van een amplitudeafname. Tenzij anders vermeld, betreffen de onderstaande bevindingen de P<sub>300</sub> van de AEP-ERP.

*Latentietijd*—Bij patiënten met dementie is de verlenging van de latentietijd een consistent beschreven P<sub>300</sub>-afwijking, vergeleken met gezonde controlepersonen of patiënten met andere psychiatrische aandoeningen (Pfefferbaum e.a. 1984; Goodin 1990; Pfefferbaum e.a. 1990). Met het toenemen van de ernst van het dementeringsproces neemt ook de latentietijd verder toe (Polich 1991). De diagnostische waarde van een verlengde latentietijd bij dementie wordt wisselend beschreven. De specificiteit is veelal meer dan 80%; de sensitiviteit varieert echter tussen de 13% en 80%! Wel zou de meestal normale P<sub>300</sub>-latentietijd bij depressieve pseudodementie differentiatie met een degeneratieve dementie mogelijk kunnen maken (Goodin 1990; Pfefferbaum e.a. 1990).

De latentietijd van de P300 zou ook te gebruiken zijn om de verschillende vormen van dementie te onderscheiden. De latentietijdverlenging zou vooral optreden bij de subcorticale vormen van dementie, zoals bij Morbus Parkinson of Morbus Huntington (Goodin en Aminoff 1986). In veel onderzoeken worden overigens de verschillende vormen van dementie als één groep beschouwd.

Bij patiënten met depressieve stoornissen wordt veelal een normale latentietijd beschreven (Pfefferbaum e.a. 1984; Blackwood e.a. 1987). In een onderzoek van Schlegel e.a. (1991) bleek er wél een significante relatie tussen de P300-latentietijdverlenging en de ernst van depressie, als gekwantificeerd met behulp van de Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (=BRMS). Er werd geen statistische relatie gevonden tussen de latentietijd en de ernst van depressie zoals gemeten met de Hamilton Rating Scale for Depression (=HRSD). Bij de BRMS is de mate van psychomotorische retardatie een belangrijk test-item, in tegenstelling tot de DSM-III-R-criteria en de veel gebruikte HRSD.

Betreffende de latentietijd van de P300 bij schizofrenie zijn er verschillende resultaten te vinden in de literatuur, variërend van een normale latentietijd (Faux e.a. 1990), een lichte verlenging (Pfefferbaum e.a. 1984; Duncan e.a. 1987; Romani e.a. 1987; Blackwood e.a. 1987) tot een sterk significante verlenging (StClair e.a. 1989; ERP gemeten met één elektrode).

*Amplitude* – Afname van de P300-amplitude wordt gevonden bij de meest dementiële beelden en bij verschillende psychiatrische aandoeningen zoals depressie en schizofrenie (Pfefferbaum e.a. 1984; Duncan e.a. 1987; Romani e.a. 1987; Duncan 1988; Faux e.a. 1988b; StClair e.a. 1989; Pfefferbaum e.a. 1989). Er is veelal een aanzienlijke overlap in de P300-amplitudeverdeling van gezonde personen en de onderzochte patiëntengroep.

Onderzoeken die gebruik maken van meer elektroden en/of topografische 'mapping'-technieken, rapporteren bij patiënten met schizofrenie een amplitudeafname vooral in het linker temporale gebied (Faux e.a. 1987; Faux e.a. 1988a; Faux e.a. 1988b; Faux e.a. 1990). Bij links-handige mensen zou deze asymmetrie juist ten nadele van het rechter temporale gebied zijn (McCarley e.a. 1991). Enkele auteurs beweren dat deze asymmetrie vooral gezien wordt bij schizofrene patiënten met overwegend positieve symptomen (Shenton e.a. 1989; McCarley e.a. 1989). Of er met de P300 een onderscheid te maken is in verschillende vormen van schizofrenie of dementie blijft echter nog controversieel (Pfefferbaum e.a. 1990; Goodin en Aminoff 1986).

*Neuroleptica-gebruik* – Gebruik van neuroleptica bleek bij verschillende onderzoeken de AEP-P300 niet veel te beïnvloeden (Blackwood e.a. 1987; Duncan 1988; StClair e.a. 1989; Faux e.a. 1990). Andere onder-

zoeken laten echter wel een correlatie zien tussen verbetering in klinische symptomen bij gebruik van neuroleptica en een toename van de VEP-P300-amplitude (Duncan 1988) of AEP-P300-amplitude (Duncan e.a. 1987). Het is niet duidelijk of de verbetering van de P300 een afspiegeling is van de klinische vooruitgang en daaraan gekoppeld een betere aandacht, of een direct medicatie-effect op de informatieverwerking (Torello 1989).

### Discussie en eigen ervaringen

In een populatie gezonde personen is er een grote variatie in de op te wekken P300-potentiaal. Er zijn vele variabelen die de P300 kunnen beïnvloeden. Alleen al een recente maaltijd geeft een sterke verhoging van de P300-amplitude (met 3-5  $\mu$ V) en een lichte verkorting van de latentietijd (Polich 1991). Dit maakt een nauwkeurige standaardisatie van de gebruikte onderzoeksmethode noodzakelijk. Het ontbreken van standaardisatie in de methoden van EEG/ERP-onderzoek tussen de diverse onderzoekslaboratoria maakt het vergelijken van de resultaten van verschillende onderzoeksgroepen moeilijk (Torello 1989). De omstandigheden waaronder de P300-registratie plaatsvindt, zouden derhalve zoveel mogelijk gestandaardiseerd moeten worden. Op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek wordt in het artikel van Polich (1991) een aanbevolen methode voor P300 opwekken en registratie beschreven.

De beschikbare literatuurgegevens over de te meten afwijkingen bij verschillende psychiatrische beelden zijn controversieel. Veel onderzoeken betreffen kleine aantallen proefpersonen en de resultaten blijken door andere onderzoekers vaak niet reproduceerbaar te zijn. Een aanzienlijke overlap in de verdeling van de amplitude en de latentietijd tussen gezonde personen en patiënten met een bepaalde psychiatrische aandoening maakt het diagnostisch gebruik van de P300 voor een individuele patiënt bij voorbaat al moeilijk. Er zijn nog vele aandoeningen waar de P300 nog nooit werd onderzocht, zodat over de specificiteit van de te vinden afwijkingen nog niets is te zeggen. Een ander probleem is de bevinding dat bij sommige patiënten geen herkenbare of geen reproduceerbare P300-respons op te wekken is. Het percentage hiervan wisselt in de verschillende onderzoeken tussen de circa 5 en 80%! Dit moet voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat alleen al een gebrek aan aandacht, ook bij normale mensen, een geringe of niet op te wekken respons teweegbrengt (Goodin 1990).

In ons ziekenhuis werden bij een groep van 65 psychiatrische patiënten de bevindingen van AEP-P300-onderzoek geëvalueerd. Er resteerde een groep van 30 patiënten bij wie de P300-registratie en psychiatrische diagnose betrouwbaar werden bevonden. Op grond van de DSM-III-R-criteria konden de patiënten worden ingedeeld in zes groepen:

depressieve fase van een bipolaire stoornis ( $n=1$ ), manische fase van een bipolaire stoornis ( $n=3$ ), depressieve stoornis ( $n=11$ ), schizofrenie ( $n=6$ ), psychotische stoornis NAO ( $n=6$ ) en dementie ( $n=3$ ). Tussen de verschillende diagnostische groepen was er een grote overlap in de resultaten van de P300-latentietijd, de amplitude en het spreidingspatroon van de maximale amplitude over het schedeloppervlak. De overlap in de P300-resultaten bleek te groot om als hulponderzoek in de dagelijkse praktijk bij een individuele patiënt een zinvolle aanvulling te kunnen zijn bij de diagnostiek. Als voorbeeld worden twee patiënten genoemd met een depressieve stoornis en een duidelijk verlengde P300-latentietijd (446,60 msec en 473,20 msec bij een leeftijd van 67 respectievelijk 76 jaar). Op grond van de literatuur zou dit wijzen op een dementiële aandoening. Van deze patiënten werden nogmaals de gegevens kritisch beoordeeld met de vraag of er wellicht toch sprake was van een dementieel proces. Er waren in beide gevallen echter geen aanwijzingen voor cognitieve functiestoornissen, anders dan passend bij de leeftijd.

Een opvallende bevinding bij de door ons verrichte P300-onderzoeken was het voorkomen van een asymmetrisch patroon van spreiding van de maximale P300-amplitude bij meerdere diagnostische categorieën, terwijl deze asymmetrie in de literatuur vooral wordt beschreven bij patiënten met schizofrenie.

### Conclusie

Al met al lijkt het ERP/P300-onderzoek voor klinisch diagnostisch gebruik in de psychiatrie nog niet geïndiceerd, zowel op grond van literatuuronderzoek als de resultaten van onze pilot-studie. Denkbaar toekomstige toepassingen zijn (Goodin 1990): (1) differentiëren tussen dementie en pseudodementie (in het kader van een depressie), (2) vervolgen van het klinisch beloop van een dementiële aandoening, (3) differentiëren tussen corticale en subcorticale dementie, of (4) om patiënten te herkennen die een verhoogd risico lopen om een dementieel beleid te ontwikkelen. Meer in het algemeen gesproken zou het evalueren van een bepaalde behandeling bij een patiënt een toepassing kunnen zijn. Wellicht zou de aandacht van toekomstig onderzoek meer gericht moeten zijn op het spreidingspatroon van de P300 dan op de latentietijd of amplitude, waarbij naast een correlatie met diagnostische groepen ook gezocht moet worden naar een correlatie met gedragskenmerken dan wel symptomen.

### Literatuur

- Blackwood, D.H.R., L.J. Whalley, J.E. Christie, I.M. Blackburn, D.M. StClair, A. McInnes (1987), Changes in auditory P3 event-related potentials in schizophrenia and depression. *British Journal of Psychiatry* 150, 154-160.

- Duncan, C.C., W.M. Perlstein, L.M. Morihisa (1987), The P<sub>300</sub> metric in schizophrenia: effects of probability and modality. *EEG Supplement* 40, 670-674.
- Duncan, C.C. (1988), Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14 (2), 199-203.
- Faux, S.F., M.W. Torello, R.W. McCarley, M.E. Shenton en F.H. Duffy (1987), P<sub>300</sub> topographic alterations in schizophrenia: a replication study. *EEG Supplement* 40, 688-694.
- Faux, S.F., M.W. Torello, R.W. McCarley, M.E. Shenton en F.H. Duffy (1988a), P<sub>300</sub> in schizophrenia: confirmation and statistical validation of temporal region deficit in P<sub>300</sub> topography. *Biological Psychiatry* 23, 776-790.
- Faux, S.F., M.E. Shenton, R.W. McCarley, M.W. Torello en F.H. Duffy (1988b), Differentiation of schizophrenics and normal controls in enhanced by the Goodin subtraction procedure. *International Journal of Neuroscience* 39, 117-135.
- Faux, S.F., M.E. Shenton, R.W. McCarley, P.G. Nestor, B. Marcy en A. Ludwig (1990), Preservation of P<sub>300</sub> event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75, 378-391.
- Goodin, D.S., en M.J. Aminoff (1986), Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 109, 1103-1113.
- Goodin, D.S. (1990), Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P<sub>3</sub>); the pros. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 76, 2-5.
- Heinz, G., en W. Emser (1987), The P<sub>300</sub> component of event-related potentials in schizophrenic patients. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 17, 183-191.
- McCarley, R.W., S.F. Faux, M. Shenton, M. LeMay, M. Cane, R. Ballinger en F.H. Duffy (1989), CT abnormalities in schizophrenia. A preliminary study of their correlations with P<sub>300</sub>/P<sub>200</sub> electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Archives of General Psychiatry* 46, 698-708.
- McCarley, R.W., S.F. Faux, M.E. Shenton, P.G. Nestor, D.P. Holinger (1991), Is there P<sub>300</sub> asymmetry in schizophrenia? (letter to editor). *Archives of General Psychiatry* 48, 380-381.
- Pfefferbaum, A., B.G. Wenegrat, J.M. Ford, W.T. Roth en B.S. Kopell (1984), Clinical application of the P<sub>3</sub> component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 59, 104-124.
- Pfefferbaum, A., J.M. Ford, P.M. White en W.T. Roth (1989), P<sub>3</sub> in Schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry* 46, 1035-1044.
- Pfefferbaum, A., J.M. Ford en C. Kraemer (1990), Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P<sub>3</sub>); the cons. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 76, 6-12.
- Polich, J. (1991), P<sub>300</sub> in clinical applications: meaning, method, and measurement. *American Journal of EEG Technology* 31, 201-231.
- Romani, A., S. Merello, L. Gozzoli, F. Zerbi, M. Grassi, V. Cosi (1987), P<sub>300</sub> and CT scan in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 151, 506-513.
- Schlegel, S., D. Nieber, C. Herrmann en E. Bakauski (1991), Latencies of the P<sub>300</sub> component of the auditory event-related potential in depression are related to the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 83, 438-440.
- Shenton, M.E., S.F. Faux, R.W. McCarley, R. Ballinger, M. Coleman, M. Torello

- en F.H. Duffy (1989), Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biological Psychiatry* 25, 710-716.
- StClair, D., D. Blackwood en W. Muir (1989), P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *Journal of Psychiatric Research* 23 (1), 49-55.
- Torello, M.W. (1989), Topographic mapping of EEG and evoked potentials in psychiatry: delusions, illusions, and realities. *Brain Topography* 1 (3), 157-174.

### Summary

A review of the P300 investigation in patients with dementia, a depressive disorder and schizophrenia: according to the literature and an evaluation of our own results it appears that the overlap in P300 results between the different diagnostic groups is too large to be of any use at the moment as a diagnostic tool in the daily psychiatric practice.

---

G.H. Visser was destijds als arts-assistent psychiatrie werkzaam in het Maaslandziekenhuis te Sittard, dr. P.J.M. van Alphen als psychiater bij de PAAZ-Westelijke Mijnstreek te Sittard en P.G.W.M. Wuisman als klinisch neurofysioloog in het Maaslandziekenhuis te Sittard. Correspondentieadres: G.H. Visser, PAAZ-Westelijke Mijnstreek, Postbus 5500, 6130 MB Sittard.