

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии  
Российской академии наук

---

На правах рукописи

ОКНИНА ЛЮБОВЬ БОРИСОВНА

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ  
СЛУХОВОГО ВОСПРИЯТИЯ В НОРМЕ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО  
НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ  
ТРАВМЕ**

03.03.01. – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Москва - 2013

Работа выполнена в Лаборатории Общей и клинической нейрофизиологии (руководитель лаборатории – доктор биологических наук Елена Васильевна Шарова) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (директор – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Павел Милославович Балабан)

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук Олег Семенович Зайцев

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук Павел Леонидович Соколов

Доктор медицинских наук, профессор - Валерия Борисовна Стрелец

Доктор биологических наук Ирина Сергеевна Лебедева


**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой РАН

Защита состоится « 23 » \_\_\_\_\_ мая \_\_\_\_\_ 2013 г. в \_\_\_\_11.00\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д.002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул.Бутлерова, д.5а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ апреля \_\_\_\_\_ 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Доктор биологических наук



В.Н.Иерусалимский

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается резкое повышение интереса к исследованию нейрофизиологических механизмов восприятия слуховой информации в норме и разработке методов коррекции его нарушений при различных заболеваниях. Звуковые сигналы запускают управляющие функции (executive functions), которые включают в себя все сферы высшей нервной деятельности человека: внимание, оценку, переработку, хранение и воспроизведение информации, программирование и контроль действий [Norman & Shallice, 1986, Phan Luu & Don M. Tucker, 2001]. Это делает изучение нейрофизиологических механизмов слухового восприятия и слухового внимания, как его составной части, актуальной проблемой современности [Данилова Н.Н., 1998, Свицерская Н.Е., 1987, Стрелец, 1984, 2005, 2009, Иваницкий А.М., 1976, 1997, Костандов Э. А., 1983, 2004, Ливанов М.Н., 1972, Наатанен Р., 1998, Polich, 2007, Gray Н.М. et.al., 2004 и др.].

Развитие технической мысли способствует не только разработке новых, но и модернизации уже известных методов изучения слухового восприятия у человека, к числу которых относят длиннотентные компоненты слухового вызванного потенциала (СВП), зарегистрированные с использованием методики необычности стимула, или oddball paradigm [Donchin et al. 1978; Pritchard, 1981], называемые также потенциалами, связанными с событиями, или когнитивными вызванными потенциалами [Naatanen and Picton, 1987, Гнездицкий В.В., 1997, Иваницкий А.М. с соавт., 2003, Костандов Э. А. , 2004, Наатанен Р., 1998, Polich, 2007, Gray Н.М. et.al., 2004, Muller-Gass A., Campbell K., 2002, Petel S.H. Azzam P.N., 2005, Seroniene R. et. al. 2008, Сысоева О.В. с соавт., 2004].

Компонент N100 в норме связывают преимущественно с произвольными процессами обработки слуховой информации [Naatanen and Picton, 1987, Наатанен Р., 1998, Polich J., 2004, Seroniene R. et. al. 2008], хотя имеются отдельные указания и на его связь и с произвольными процессами [Иваницкий А.М., 2007]. Компонент P300, зарегистрированный в условиях счета целевых тонов, по мнению большинства авторов отражает произвольные процессы [Гнездицкий В.В., 1997, Иваницкий А.М. с соавт., 1997, Костандов Э.А., 2004, Наатанен Р., 2004, Alho K. et. al., 1999, Polich J. 2004. и многие другие], тогда как компонент P300, зарегистрированный в «пассивных» условиях, т.е. при прослушивании звуков без инструкции, исследован недостаточно. Кроме того, компонент P300 при счете достаточно полно изучен у лиц разного возраста, тогда как изменения «пассивного» P300 в онтогенезе практически не исследованы. Однако, именно «пассивный» P300 используется для оценки сохранности когнитивных функций у пациентов, с которыми невозможна вербальная обратная связь, в частности, при бессознательных состояниях вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [Gott P.S., 1991, Герит Ж.М., 1999, Шарова Е.В. с соавт. 1998].

Компоненту N200 в научной литературе уделяется меньше внимания по сравнению с компонентами N100 и P300. Однако, именно на интервале компонента N200 предположительно происходит процесс перехода от произвольных к произвольным процессам обработки слуховой информации. Компонент N200 является сложным, состоящим как минимум из подкомпонентов MMN [Naatanen R. et al., 1978, 1997] и ND [Giard et al. 2000; Kasai et al. 1999; Woods et al. 1993], первый из которых (MMN) принято связывать в большей степени с произвольными процессами обработки слуховой информации, а второй (ND) – с произвольными. Особый интерес представляет вопрос о структурных особенностях перехода произвольных процессов к произвольным у здоровых испытуемых и о возможных нарушениях данного механизма на отдельных этапах онтогенеза как вследствие дисфункции

структур, где переходит переключение, так и при изменении морфо-функциональных связей между этими отделами, причиной которых могут быть особенности миелинизации в пубертатном периоде [Mukherjee et al., 2002; Schneider et al., 2004; Gao et al., 2009, Schmithorst et al., 2002; Snook et al., 2005, 2007]. В этой связи представляется актуальным сравнительный анализ компонента MMN, у здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста и пациентов в дебюте шизофрении и на фоне длительного течения заболевания. Учитывая, что предположительно подобное переключение происходит в лобных отделах, использование модели шизофрении представляется адекватной, как наиболее связанной с функционированием именно этих отделов мозга [Стрелец В.Б. 2002, 2007, 2010; Meyer-Lindenberg and Weinberger 2006; Meyer-Lindenberg 2010, Лебедева И.С. 2009, R.D.Oades, 1996, 2006].

До настоящего времени не проводилось комплексных одномоментных сопоставлений всех трех длиннотентных компонентов СВП – N100, N200 и P300 в разных экспериментальных ситуациях в молодом и зрелом возрасте. Кроме того, вопрос об идентичности отмеченных компонентов, зарегистрированных в разных методических условиях (прослушивания звуков, счета целевых тонов, с использованием двух- и трехстимульных методик необычности стимулов) и мозговых процессов, которые в разных экспериментальных ситуациях находят в них свое отражение, исследован не полностью. Это затрудняет трактовку ВП, полученных у пациентов, с которыми невозможна вербальная обратная связь, когда корректный анализ компонентов лежит в основе адекватной оценки текущего состояния и точного прогноза исхода заболевания.

Учитывая, что нередко выход из комы ведет к развитию одной из форм бессознательных состояний или различных видов мутизма [Мяги М.А., 1969, Доброхотова Т.А., 1986, Зайцев О.С., 1993, Плеханова С.А., 1998, Bricolo A. et al., 1998, V.Jannet & F.Plum, 1972], при нейрофизиологических исследованиях таких пациентов акцент должен делаться на оценке перспектив восстановления сенсорных и когнитивных функций. Наиболее адекватным инструментом для решения этой задачи на ранних этапах посттравматического восстановления являются длиннотентные компоненты СВП [Plum F., Posner J.V., 1983, Гнездицкий В.В., 1997, Герит, 1999, Щекутьев Г.А. с соавт., 1998, Litscher G. et al., 1995, Mutschler V. et al., 1996, Glass I. et al., 1998, Owen A. et al., 2006]. В последние несколько лет в качестве стимулов применяют отрывки музыкальных мелодий и речь, в частности, имена, включая собственное имя пациента, что дает больше возможностей для оценки сохранности мыслительной деятельности в случае травмы мозга [Owen A. et al., 2006].

Однако, при изучении ответов мозга на сложные звуковые стимулы, такие как музыка и речь, привлечение ВП-метода не представляется возможным из-за длительности стимулов, составляющей несколько секунд, тогда как вызванные потенциалы выявляются на миллисекундных интервалах. При этом короткие ЭЭГ-реакции в ответ на сложные слуховые стимулы (несколько секунд) не обладают достаточной длительностью для привлечения стандартных методов анализа биопотенциалов, требующих минутных интервалов.

Pfurtscheller и Lopes da Silva (1999) предложили анализировать кратковременные изменения ритмов ЭЭГ в ответ на внешние стимулы на основе оценки вызванной синхронизации/десинхронизации паттерна или мощности ЭЭГ. Кроме того, в ряде работ последних лет, помимо традиционного Фурье-анализа, для изучения динамических фоновых или реактивных перестроек ЭЭГ стали применять Вайвлет-анализ [Quian Quiroga R. et al. 2003, Senthil Kumar P., 2008, Stephane G., 2006], который позволяет рассчитать фазовую синхронизацию на коротких интервалах времени [Романов А.С., с соавт., 2011]. Использование

сочетания методов вызванной синхронизации и десинхронизации и вайвлет-синхронности представляется наиболее перспективным в плане оценки возможностей мозговых реакций на сложные слуховые стимулы.

Но научно-технический прогресс, открывая новые возможности, одновременно вносит и дополнительные ограничения в исследованиях. В первую очередь это касается жестких требований к современным условиям регистрации биопотенциалов, и относительно быстрого морального устаревания применяемой для исследований техники. Естественным следствием такой ситуации возникает необходимость преемственности данных, полученных в несколько различающихся методических условиях, а часто и на отличном в техническом плане оборудовании. Это приобретает особую актуальность при регистрации биопотенциалов в клинике у пациентов со сложной патологией, подчас требующей длительного наблюдения, достигающего 10 и более лет. Естественным выходом из данной ситуации может быть проведение мета-исследований и глубокий анализ индивидуальных данных, особенно в тех случаях, когда пациент проходит обследование на протяжении нескольких лет на разном оборудовании.

**Цель исследования:** анализ нейрофизиологических механизмов слухового восприятия простых и сложных стимулов (тоны, музыка) у здоровых испытуемых, при эндогенном (шизофрения) и травматическом (тяжелая черепно-мозговая травма, сопровождающаяся нарушением сознания) поражении мозга.

**Задачи исследования:**

1. Сравнительный анализ амплитудно-временных и топографических особенностей компонентов N100, N200 и P300 СВП при счете и прослушивании звуков в задаче с двухстимульной методикой необычности стимула у испытуемых молодого и зрелого возраста.
2. Сопоставление амплитудно-временных и топографических особенностей компонентов N100, N200 и P300 СВП при счете и прослушивании звуков в задаче с трехстимульной методикой необычности стимула у испытуемых молодого и зрелого возраста.
3. Анализ амплитудно-временных и топографических особенностей компонента MMN СВП у здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста и пациентов с шизофренией (в молодом возрасте в дебюте болезни и в зрелом возрасте - болеющих на протяжении 15 лет).
4. Анализ амплитудно-временных и топографических особенностей параметров компонента ND СВП у здоровых испытуемых.
5. Выявление особенностей и оценка прогностической значимости амплитудно-временных параметров компонентов N100, N200 и P300 СВП при прослушивании звуков и при инструкции считать тоны у пациентов с ЧМТ в вегетативном состоянии и акинетическом мутизме.
6. Анализ особенностей связанной с событиями синхронизации/десинхронизации и вейвлет-синхронности коротких отрезков ЭЭГ при восприятии музыкальных мелодий и имен у здоровых испытуемых.
7. Анализ вайвлет-синхронности коротких отрезков ЭЭГ при восприятии сложных слуховых стимулов (музыка, имена) и оценка ее прогностических возможностей у пациентов с ЧМТ в вегетативном состоянии и акинетическом мутизме.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У здоровых людей амплитудно-временные и топографические особенности длиннотентных компонентов СВП (N100, N200 и P300) отражают различия

нейрофизиологических механизмов слухового восприятия при прослушивании и счете простых звуков (тон). В восприятии простых и сложных (музыка, речь) звуковых стимулов участвуют одни и те же структуры: лобные и височные области.

2. Возрастные отличия амплитудно-временных параметров компонентов N100, N200 и P300 СВП у здоровых испытуемых при прослушивании и счете простых звуков свидетельствуют о разной стратегии переработки слуховой информации в молодом и зрелом возрасте.

3. Функциональная значимость компонентов СВП при разных типах слухового восприятия отлична: при прослушивании звуков без инструкции компоненты N100, N200 и P300, отражают процессы как непроизвольного, так и произвольного восприятия; при счете целевых тонов компоненты N100, N200 и P3b, отражают произвольное восприятие; в ответ на отличный, но нецелевой тон, компонент N100 отражает произвольное, а компоненты N200 и P3a - преимущественно непроизвольное восприятие.

4. Переключение непроизвольного слухового восприятия на произвольные у здоровых испытуемых происходит на временном интервале компонента N200 за счет активации правой лобной области и формирования ее связей с левой цингулярной и обеими височными областями.

5. При прослушивании музыки у здоровых испытуемых выявляется вайвлет-синхронизация ЭЭГ между обеими височными и левой лобной областью, а при прослушивании речи (имен) - между обеими лобными и левой височной областью.

6. При шизофрении меняются механизмы переключения непроизвольных процессов слухового восприятия на произвольные: в дебюте заболевания обнаруживается смещение височных дипольных источников компонента N200 (MMN) в переднем направлении слева и в дорзальном - справа, а на фоне длительного течения заболевания – ростральное смещение левого цингулярного источника.

7. При бессознательном состоянии вследствие черепно-мозговой травмы наличие слухового восприятия может рассматриваться в качестве предиктора дальнейшего восстановления: при благоприятном исходе (в виде восстановления сознания до ясного) уже на стадии вегетативного состояния обнаруживаются нейрофизиологические признаки произвольного слухового восприятия; для пациентов с неполной редукцией бессознательного состояния (оставшихся в состоянии минимальных проявлений сознания), характерно наличие лишь автоматической дифференцировки стимулов; при необратимом бессознательном состоянии обнаруживаются только непроизвольные процессы обработки слуховой информации.

### **Научная новизна работы:**

Впервые проведен одновременный комплексный анализ всех длиннотентных компонентов СВП – N100, N200 и P300, зарегистрированных в разных по сложности экспериментальных ситуациях (прослушивания звуков без какой-либо предварительной инструкции и при счете целевых тонов) у здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста. Выявлена неидентичность процессов, отраженных в параметрах компонентов N100, N200 и P300, зарегистрированных в разных экспериментальных ситуациях.

Впервые проанализированы возрастные (от молодого к зрелому возрасту) изменения «пассивного» компонента P300 СВП, т.е. зарегистрированного в условиях прослушивания звуков без какой-либо предварительной инструкции.

Уточнен временной интервал переключения непроизвольных процессов обработки слуховой информации на произвольные. Установлено, что для переключения необходима

сохранность не только правой лобной области, но и ее морфо-функциональных связей с височными отделами и левой цингулярной областью.

Выявлены специфические патологические изменения локализации эквивалентных дипольных источников компонента MMN, характерные для дебюта и длительного течения шизофрении. Впервые показаны онтогенетические изменения особенностей восприятия слуховой информации: в дебюте заболевания изменения в большей мере затрагивают височные области, тогда как у пациентов, болеющих на протяжении длительного времени, эти изменения более выражены в левой цингулярной области.

Получены новые данные о маркерах, отражающих степень сохранности и возможности протекания произвольных процессов восприятия и обработки слуховой информации у больных с клинически отчетливым нарушением сознания вследствие ЧМТ.

#### **Научно-теоретическое и практическое значение работы:**

Получены новые данные о нейрофизиологических механизмах сохранного и нарушенного слухового восприятия человека и его электрофизиологических маркеров – длиннотентных компонентов слухового вызванного потенциала.

Использованный комплексный анализ компонентов N100, N200, MMN, ND и P300 СВП позволил выявить ранее не описанные особенности произвольных и непроизвольных процессов восприятия слуховой информации, а также структурные и временные особенности перехода непроизвольных процессов в произвольные.

Полученные данные о необходимости сохранности не только структур, участвующих в восприятии слуховой информации, но также наличия морфо-функциональных связей между данными отделами, могут быть использованы для оценки возможности восстановления непроизвольных и произвольных процессов у больных с ЧМТ и нарушением сознания.

Динамические исследования компонентов N100, N200 и P300 СВП у больных с ЧМТ выявили значимые различия параметров компонентов при прослушивании звуков и при инструкции считать тоны в зависимости от исхода заболевания. Описанные изменения могут быть использованы в качестве нейрофизиологических предикторов исхода.

Выявленные особенности восприятия сложных стимулов (музыка, речь) у пациентов с ЧМТ могут быть использованы для подбора адекватной психостимулотерапии и включения пациентов в процесс максимально ранней реабилитации.

#### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на Первой Российской Конференции по Когнитивной науке (Казань, 2004), 8-й Мультидисциплинарной Конференции по Биологической Психиатрии «Стресс и Поведение» (Санкт-Петербург, 2004), Twelfth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia: Schizophrenia Research (Швейцария, Давос, 2004), I Съезде физиологов СНГ (Сочи, Дагомыс, 2005), V Сибирском физиологическом съезде (Томск, 2005), 5-ой Международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века» (Испания, Бенидорм, 2006), 5th International Congress of Pathophysiology (Китай, Пекин, 2006), Всероссийской научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия» (Санкт-Петербург, 2007), XX Съезде Физиологического общества им. И.П.Павлова (Москва, 2007), XVI Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии, экологии» (Украина, Гурзуф, 2008), Третьей Международной Конференции по Когнитивной науке (Москва, 2007), Конференции «Mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach» (Москва, 2008), 14th World Congress of Psychophysiology (Санкт-Петербург, 2008), Второй Съезд физиологов СНГ (Молдова, Кишинев, 2008), Всероссийской конференции с международным

участием "Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности" (Москва, 2008), II Всероссийской научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия» (Санкт-Петербург, 2009), 7th Annual ECNS/ISNIP Conference "Multi-Modal Brain Imaging in Neuropsychiatry" (Турция, Стамбул, 2010), 15-th world congress of psychophysiology of the IOP (Венгрия, Будапешт, 2010), XXI съезда физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010), 14th European Congress on Clinical Neurophysiology and 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (Италия, Рим, 2011), XIX Международной Конференции "Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии (Украина, Гурзуф, 2011), Всероссийской конференции "Функциональная диагностика-2011" (Москва, 2011), 16 World Congress of Psychophysiology (Италия, Пиза, 2012), The 3rd International Conference "Basic and applied aspects of mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach" (Москва, 2012).

### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 62 публикации, из них 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на \_\_\_\_\_ страницах, включает 16 таблиц и 67 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения и списка цитируемой литературы. Список литературы включает \_\_\_\_\_ источников, в том числе \_\_\_\_\_ отечественных и \_\_\_\_\_ зарубежных.

### **МЕТОДИКА**

Анализ когнитивных вызванных потенциалов у здоровых испытуемых и пациентов с ЧМТ выполнен в Лаборатории Общей и клинической нейрофизиологии головного мозга человека Института Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН на клинической базе Института Нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко, руководитель лаборатории д.б.н. Е.В.Шаровой. Анализ негативности рассогласования (MMN) и разностной негативности (ND) у здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией выполнен в Клинике Детской и подростковой психиатрии при Университете г.Эссен, Германия, в группе Нейрофизиологии, возглавляемой проф.Р.Д.Оадсом.

#### **Объект исследования**

Основу работы составили данные анализа СВП у 90 здоровых испытуемых (104 исследования); 73 пациентов с ТЧМТ (157 исследований), где срок наблюдения каждого пациента составил от нескольких дней до десяти лет; 42 пациентов с шизофренией (42 исследования).

Все здоровые испытуемые имели нормальный слух и были правшами. Никто из них не имел диагноза шизофрении, истории неврологических или психиатрических заболеваний, не принимал препаратов, воздействующих на центральную нервную систему, и не переносил ЧМТ. Все проведенные исследования соответствовали положениям Хельсинской декларации о правах человека и были разрешены этическими комитетами учреждений, в которых проводились.



Таблица 1. Возраст и количество здоровых испытуемых и пациентов, привлекавшихся к исследованию.

	Здоровые испытуемые	Пациенты с шизофренией	Пациенты с ЧМТ	Всего
от 9 до 13 лет	-	-	3	3
15-29 лет (молодые)	52	25	29	106
30-59 лет (зрелые)	38	17	39	94
От 60 лет	-	-	2	2
Общее количество испытуемых	90	42	73	205
Количество исследований	104	42	157	303

### Пациенты с черепно-мозговой травмой

Пациенты с ТЧМТ проходили лечение в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН. У них преобладало диффузное поражение головного мозга с преимущественным воздействием на орально-стволовые и подкорковые образования, а также на мозолистое тело. В 62% случаев установлено двухстороннее очаговое поражение полушарий мозга (ушиб мозга, контузионный очаг, гематома) чаще лобно-височной локализации. Они перенесли длительную, не менее 10 суток, кому и на момент первого электрофизиологического исследования находились на одной из ранних стадий посткоматозного восстановления психической деятельности [Доброхотова Т.А., 1986, Зайцев О.С., 1993]: в вегетативном состоянии, начинающимся первым открыванием глаз и заканчивающимся появлением у больного фиксации взора и слежением, и акинетическом мутизме, характеризующимся акинезией и мутизмом.

Совместно с д.м.н. О.С.Зайцевым были выделены варианты исходов посттравматического бессознательного состояния:

- неблагоприятный (отсутствие восстановления сознания, вегетативное состояние) (ВС)
- состояние минимальных проявлений сознания (мутизм: акинетический мутизм (АКМ), акинетический мутизм с эмоциональными реакциями (АКМЭ), мутизм с пониманием обращенной речи (МПР));
- благоприятный исход (восстановление сознания при остаточных когнитивных, эмоционально-личностных и невротоподобных нарушениях).

Наблюдения за пациентами с ЧМТ проводились в 3 этапа. Во время первого этапа были выделены основные закономерности «поведения» «пассивного» компонента Р300 СВП, т.е. зарегистрированного при прослушивании звуков без какой-либо инструкции. Во время второго, помимо компонента Р300, были выделены и проанализированы и другие длиннотентные компоненты ВП – N100 и N200, причем все компоненты регистрировались как при прослушивании звуков, так и при инструкции считать тоны. На третьем этапе, помимо СВП, была проведена регистрация ответов мозга на сложные звуковые стимулы, такие как имена, включая собственное, и отрывки музыкальных мелодий.

На первом этапе был обследован 41 пациент с тяжелой ЧМТ (средний возраст  $31 \pm 17$  лет). У 9 из них бессознательное состояние оказалось необратимым, и у 32 человек бессознательное состояние регрессировало, т.е. имело обратимый характер. Количество исследований каждого больного на данном этапе варьировало от 2 до 6. Всего было проведено 86 исследований за период от 2 до 5 лет после травмы.

В качестве контроля использовали результаты исследования компонента Р300 СВП у здоровых испытуемых, опубликованные ранее, и не вошедшие в настоящую работу [Окнина Л.Б. с соавт., 1999].

На втором этапе было обследовано 22 пациента с ТЧМТ (средний возраст составил  $23,8 \pm 10,4$  года). Необратимое БС было диагностировано у 9 пациентов, восстановление до уровня минимальных проявлений сознания отмечено у 2 пациентов, и у 11 человек БС было полностью обратимым. У пациентов данной группы было проведено 53 исследования биопотенциалов. Кроме того, у 10 из них выполнены сопоставления данных ВП с диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) с количественной и качественной оценкой состояния мозолистого тела и кортикоспинальных трактов [Захарова Н.Е. с соавт., 2010].

На третьем этапе у 10 пациентов в 18 исследованиях регистрировали ответы мозга на сложные слуховые стимулы – отрывки мелодий и имена (включая собственное имя пациента). В данной части работы, учитывая относительно малое число клинических наблюдений, и разную степень восстановления психической деятельности в отдаленном периоде после травмы, акцент был сделан на анализ индивидуальных данных.

### Пациенты в дебюте шизофрении

В данной части работы было обследовано 25 молодых людей, госпитализированных с дебютом заболевания и 17 пациентов, у которых дебют шизофрении произошел в юношеском возрасте за 15 лет до проведения настоящего исследования (Таблица 2). Подтипы шизофрении были выделены по DSM-IV критерию, в то время как недифференцируемый тип был принят как остаточная категория, отличная от параноидного, дезорганизованного (гебефренического) и кататонического подтипов.

Таблица 2. Характеристика пациентов с шизофренией и их контрольных групп

	Пациенты юношеского возраста	Здоровые юноши и девушки	Взрослые пациенты	Здоровые взрослые
Мужчин/женщин	19/6	8/6	11/6	6/9
Возраст (года)	$17,6 \pm 2,4$	$17,2 \pm 1,8$	$32,3 \pm 3,6$	$30 \pm 6,1$
Правшество/левшество <sup>1</sup>	$93,5 \pm 9$	$70,8 \pm 42,3$	$75,0 \pm 50,1$	$79,2 \pm 26,7$
Социальная шкала <sup>2</sup>	$3,6 \pm 1,4$	$2,8 \pm 0,6$	$4,2 \pm 1,4$	$3,3 \pm 1,4$
Краткий IQ <sup>3</sup>	$95 \pm 20,7$	$113 \pm 7,3$	$91 \pm 17,3$	$115 \pm 17,5$
<b>Диагноз (по шкале DSM-IV)</b>				
Параноидная	19		8	
Дезорганизованная (гебефреническая)	4		1	
Недифференцируемый	1		1	
Остаточная	0		5	
Шизоаффективные расстройства	0		2	
Лечение <sup>4</sup>	$609 \pm 335$	нет	$366 \pm 127$	нет
Без лечения (N)	11		3	

<sup>1</sup> - Единбургское соглашение по правшеству/левшеству (-100 (леворукие) до +100 (праворукие), Oldfield, 1971.

<sup>2</sup> - Социо-экономическая шкала (СЭШ, от 1 до 6, Erikson and Goldthorpe 1992). Различия между группами незначимы.

<sup>3</sup> - Короткий IQ-тест, основан на 4 тестах, включающих в себя сбор общей информации о пациенте, задачи на счет и тест «шифровка Векслера»: у пациентов был значительно ниже, чем у здоровых испытуемых ( $t = -2.7$  to  $-3.7$ ,  $p < 0.02$ ).

<sup>4</sup> - Хлорпромазепиновый эквивалент.

Молодые пациенты с дебютом шизофрении тестировались в первые две недели своего пребывания в стационаре, при условии, что психиатр подтверждал способность распознать тесты, и что лечение было стабильным как минимум 3 дня. Антипсихотические препараты назначались в соответствии с клиническими показаниями. Из взрослых пациентов с дебютом шизофрении в юношеском возрасте трое были без лечения, двое получали терапию типичными нейролептиками и 12 – атипичными.

### **Стимульные презентации и экспериментальные ситуации**

*При регистрации компонентов N100, N200 и P300 СВП у здоровых испытуемых* использовали двух- и трехстимульные звуковые последовательности методики необычности стимула (oddball paradigm) [Гнездицкий В.В., 1997, Иваницкий А.М. с соавт., 2003, Костандов Э. А., 2004, Наатанен Р., 1998, Alho K. et al., 1999, Gray H.M. et al., 2004 и др.]. Двухстимульная звуковая последовательность включала в себя стандартный (80%) и целевой (20%) тоны. Трехстимульная последовательность включала стандартный (60%), целевой (20%) и отличный, но не целевой (20%) тоны. Двухстимульная последовательность состояла из 100 звуков, трехстимульная – из 200.

Подаваемые синусоидальные звуки интенсивностью 76 дБ характеризовались следующими параметрами: стандартный (высокий тон) – частотой 800 Гц и длительностью – 80 мс; целевой (низкий тон) – частотой 400 Гц, длительностью 80 мс, отличный нецелевой (короткий высокий тон) – частотой 800 Гц и длительностью 40 мс.

Звуки подавались одновременно на оба уха через наушники в псевдослучайном порядке. Межстимульный интервал варьировал от 0,8 до 1,3 с.

Вначале испытуемым предъявляли двухстимульную звуковую последовательность без какой-либо инструкции – ситуация «прослушивание». Затем им предлагалась та же самая звуковая последовательность с инструкцией считать низкие звуки – ситуация «счет». Данная часть исследования, помимо самостоятельной значимости, служила контролем для пациентов, находящихся в посткоматозном бессознательном состоянии. Этим объясняется короткая длительность исследования и выбор физических параметров стимулов, которые подбирались как по литературным данным [Гнездицкий В.В., 1997, Герит Ж., 1999], так и на основании исследований, которые длительное время проводились в лаборатории [Шарова Е.В., с соавт., 1998, Окнина Л.Б. с соавт., 1999, 2003].

Вторая часть включала как звуковой, так и зрительной стимулы. Зрительное задание было использовано в качестве дополнительной нагрузки для отвлечения внимания испытуемых и включало в себя круги красного и зеленого цвета, появляющиеся на мониторе в соотношении 1:1 в псевдослучайной последовательности каждую 1 с. Начало зрительной и слуховой задач контролировались таким образом, чтобы стимулы не совпадали во времени. В начале испытуемых просили смотреть на экран и считать красные круги. Параллельно в наушники подавалась трехстимульная звуковая последовательность – ситуация «прослушивание». По окончании всех испытуемых опрашивали, какие звуки они слышали и каково соотношение звуков в последовательности. Затем испытуемым предлагали сконцентрироваться на слуховой задаче и считать низкие звуки – ситуация «счет». Необходимо подчеркнуть, что как при прослушивании, так и при счете в задаче с использованием трехстимульной звуковой последовательности регистрировали только слуховые вызванные потенциалы.

Регистрация *компонентов N100, N200 и P300* СВП на простые тоны у *пациентов с ЧМТ*, находящихся в бессознательном состоянии, имела несколько особенностей. Тяжелое состояние пациентов не предполагало длительного исследования в связи с быстрым утомлением пациентов и резким затуханием сигнала, поэтому используемые в эксперименте последовательности по суммарному числу стимулов не превышали 200 тонов и не допускали повторения блоков. Кроме того, учитывая тяжесть состояния пациентов, им предлагали только слуховые последовательности. На первом этапе исследований у пациентов с ЧМТ ВП регистрировали только при прослушивании звуков без инструкции. На втором этапе пациентам дополнительно проводилась регистрация ВП после инструкции считать низкие звуки, которую давали всем пациентам, вне зависимости от тяжести состояния и наличия вербального контакта.

*При регистрации компонента MMN у здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией* использовали только трехстимульную звуковую последовательность. ВП регистрировались при предъявляемой параллельно зрительной задаче. Параметры стимулов и экспериментальные ситуации были сходные с таковыми при регистрации компонентов N100, N200 и P30 СВП у здоровых испытуемых.

*При регистрации компонента ND у здоровых испытуемых* использовали следующие отличия методики необычности стимула. Стандартный тон имел частоту 1000 Гц, длительность 80 мс (составлял 82%). Отличающийся целевой тон имел ту же самую длительность 80 мс, частоту 1500 Гц (6%). Отличающийся нецелевой тон имел частоту 1000 Гц, длительность 40 мс (6%) (не анализировался в рамках данного исследования). Кроме того, в последовательности присутствовал комплекс отсутствия стимула (6%) (не анализировался в рамках данного исследования), который был добавлен для выделения большей амплитуды с более надежной чувствительности повторного теста и соотношения сигнал-шум для вычисления дипольных источников компонента ND.

#### *Стимульная презентация, состоящая из музыкальных отрывков*

Были выбраны две категории музыкальных отрывков, подаваемые отдельными блоками, между которыми был период отдыха. Один блок содержал только инструментальные мелодии – категория «музыка»; второй, помимо музыкального аккомпанемента, включал голосовое сопровождение – категория «песня». Мелодии подбирались с учетом предпочтений здорового испытуемого или пациента с ЧМТ. В последнем случае, учитывая невозможность вербального контакта с пациентами в бессознательном состоянии, проводили опрос их близких родственников для выяснения их музыкальных предпочтений до травмы.

В каждом блоке присутствовала классическая мелодия, которая была одинаковой для всех. Выбор классической мелодии в качестве общей обусловлен имеющимися данными литературы о влиянии классической музыки на человека [Tompson W.F. et.al., 2001, Павлыгина Р.А. с соавт., 2004, Маляренко Т.Н. с соавт., 1996].

Каждый блок содержал 5 мелодий. Число повторений одной мелодии – 11 раз. Длительность представления мелодии - 4 с. Межстимульный интервал варьировал от 7 до 10 с. Мелодии внутри блока предъявлялись в псевдослучайной последовательности. Стимулы подавались одновременно на оба уха.

ЭЭГ-ответы на каждую мелодию усреднялись отдельно. При построении трендов вызванной десинхронизации/синхронизации ERD/ERS (англоязычная транскрипция сокращений оставлена во избежание путаницы с ВС – вегетативное состояние) был

использован интервал от – -1000 до 6000 мс. Эпоха анализа карт составляла 5,5 с. Из них 0,250 с соответствовали предстимульному интервалу. Для усредненного ответа на каждую мелодию по программе Neurobotics вычислялась мощностная потенциал-зависимая синхронизация и десинхронизация [Pfurtscheller G. et al., 1999, 2005]. При дальнейшем анализе использовали категории сравнения: мелодии с голосовым сопровождением («песня») и без голосового сопровождения («музыка»); для здоровых испытуемых также отдельно анализировались узнаваемые/неузнаваемые и понравившиеся/непонравившиеся мелодии.

#### *Стимульная презентация с именами*

В последовательность входило 5 имен. Число повторений каждого имени – 20 раз. Имена подавались в псевдослучайной последовательности. Межстимульный интервал составлял 2 с. В последовательности обязательно присутствовало имя испытуемого или пациента и, предположительно, нейтральные имена.

ЭЭГ-ответы на каждое имя усреднялись отдельно. Строились тренды ERD/ERS на интервале от – -1000 до 2000 мс. Эпоха анализа карт составляла 2,5 с. Из них 0,250 с соответствовали предстимульному интервалу.

#### **Регистрация биопотенциалов:**

Регистрацию компонентов N100, N200 и P300 СВП у здоровых испытуемых и пациентов с ЧМТ проводили:

1. На полисомнографе SAGURA-2000 (фирмы «MKE Medizintechnik für Kinder und Erwachsene GmbH», Германия) от 19 отведений, расположенных по схеме 10-20% в затылочной, теменной, центральной, лобной и височной областях (O2, O1, P4, P3, C4, C3, F4, F3, Fp2, Fp1, T6, T5, T4, T3, F8, F7), а также от лобных, центральных и теменных сагиттальных отведений (Fz, Cz и Pz) - относительно ушных индифферентных электродов. Дополнительно записывали вертикальную и горизонтальную окулограмму для последующей коррекции зрительных артефактов. Использовали постоянную времени 0.3. Верхняя частота пропускания ограничивалась 50Гц при частоте опроса 200 Гц.

2. На оборудовании фирмы Нейроботикс (Россия). Технические характеристики и форматы записи были идентичными таковым при регистрации компонентов MMN (у здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией) и ND (у здоровых испытуемых) на оборудовании фирмы NeuroScan (США), а также при регистрации ответов на сложные слуховые стимулы (у здоровых испытуемых и пациентов с ЧМТ). Регистрация биопотенциалов проводилась от 32 электродов, расположенных по системе 10-20%. Были использованы электроды Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz, F3, F7, F4, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, два мастоидальных электрода, FCz, CPz (сагиттальные электроды), FT7-FT8 (лобно-височные), FC3-FC4 (лобно-центральные), CP3-CP4 (центрально-теменные) и TP7-TP8 (теменно-височные). Вертикальная и горизонтальная окулограмма регистрировали от супра-орбитального гребня и от наружного угла глазной щели правого глаза для мониторинга морганий и глазных движений и последующей коррекции артефактов (>50 мкВ). Регистрацию проводили относительно объединенных ушных электродов. ЭЭГ регистрировали при импедансе менее 5 кОм и частоте пропускания от 0.1 до 100 Гц, использование цифровое на 16-Битах. Частота опроса 1024 Гц. Эпохи, содержащие 100 мс предстимульного интервала, подвергались линейному выпрямлению и цифровой фильтрации с верхней границей 30 Гц, 24 дБ\октава.

У 7 здоровых испытуемых исследования проводили на двух типах оборудования. Отсутствие статистически значимых отличий параметров анализируемых компонентов ВП позволило объединить данные, полученные на разных этапах в единое мета-исследование.

У 41 пациента с ЧМТ на первом этапе исследования ВП регистрировали на 8- или 18-канальном энцефалографе “Nichon Kohden” (Япония) от симметричных лобных, центральных, теменных, затылочных и височных корковых зон, а также в теменной и центральной сагиттальных областей - монополярно, относительно ушных индифферентных электродов, при постоянной времени 0,3 и верхних фильтрах 35 Гц. Количество используемых каналов определялось тяжестью состояния и характером повреждения черепа. Учитывая частоту опроса (100 Гц), а также формат записи, который не позволяет объединить данную часть работы с другими, полученные в данной части результаты анализировались отдельно.

### *Анализ данных*

Поскольку часть исследования проводилась без какой-то предварительной инструкции, и часть была выполнена в условиях концентрации внимания на зрительной задаче, первоначальному анализу подвергались ответы на все тоны (стандартный, отличный нецелевой и целевой тона). Только после выявления четко выраженных анализируемых пиков (N100, N200 и P300) на целевой тон, и отсутствия подобных ответов на стандартный тон, ВП принимали к дальнейшему анализу.

У пациентов с ЧМТ, учитывая длительный период наблюдения (до 10 лет) и возможную смену оборудования для регистрации ВП, первоначально проводили сравнительный анализ изменений СВП одного и того же пациента в процессе обратного развития бессознательного состояния, когда первое исследование служило контролем дальнейшим стадиям восстановления сознания.

Компонент N100 определяли как негативный пик в интервале от 70 до 120 мс, компонент N200 – как негативный пик в интервале от 150 до 280 мс, компонент P300 - как позитивный пик в диапазоне от 250 до 500 мс [Гнездицкий В.В., 1997, Наатанен Р., 1998, Gray H.M. et al., 2004].

Негативность рассогласования, или MMN – это разностный потенциал, традиционно получаемый в результате вычитания ВП на стандартный тон из ВП на целевой тон [Pritchard et al., 1991]. В работе MMN определялся на разностном потенциале как наибольший негативный пик на интервале от 90 до 150 мс.

Разностная негативность, или ND – это потенциал, получаемый в результате вычитания ответа на целевой тон, зарегистрированный в задаче прослушивания звуков, из ответа на целевой тон, зарегистрированный в задаче счета целевых тонов. ND определялся на разностном потенциале как наибольший негативный пик на интервале от 120 до 300 мс.

Эпоха анализа ВП составляла 800 мс, из которых 100 мс – до предъявления стимула и 700 мс – после.

Анализ амплитудно-временных параметров проводили с использованием программ: EEGLAB (в среде MATLAB), Нейроботикс (Россия) и NeuroScan (США). Для компонентов MMN, ND и P300 проводили вычисление локализации эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) по программам EEGLAB и BESA [BESA, Scherg and Berg, 1991].

При вычислении ЭДИ компонента P300 сначала проводили анализ независимых компонент, или ICA- анализ, а затем осуществляли поиск ЭДИ. Использовали модель стационарного диполя. «Качество» найденного источника определялась коэффициентом

сходимости (RV), отражающим процент расхождения зарегистрированного со скальпа потенциала и вычисленной по полученным диполям модели. Для каждого анализируемого ответа было выявлено не более 3-х диполей. Анализировали время активности каждого найденного диполя в пределах исследуемого интервала (250 – 500 мс).

При вычислении локализация ЭДИ компонентов MMN и ND прежде всего проводили вычисление «текущей плотности тока» (source current density), являющейся второй производной потенциала, регистрируемого со скальпа, что позволяет более надежно выявить фокальные источники активности [Pernier et al. 1998]. Затем вычисляли локализацию ЭДИ. «Качество» найденных диполей определялось коэффициентом сходимости (RV). Полученные координаты диполей по программе, разработанной Crottaz-Herbette and Ragot (2000) внедряли в модифицированный Монреальский мозговой атлас. Для более точного вычисления координат ЭДИ для каждого испытуемого и пациента определялось расположение электродов по скальпу на основе ультразвукового метода (Zebris, Munich), основанного на фиксации маркеров, расположенных на носу и справа и слева в ушных точках. Для более точного выявления индивидуальной вариативности локализации диполей, индивидуальные МРТ-сканы были введены в программу BESA. Т.о. реконструкция дипольных источников осуществлялась в каждом случае с использованием реальных снимков участников эксперимента. T1 МРТ-сканы, выполненные в трехмерном 3D разрешении, получены на Siemens 1.5-T sonata с MP RAGE в последовательности 384x384x193 матрикса, дающим 0.5x0.5x1.0 матрикс разрешения (повторяющееся время\эхо-время\угол отражения = 30 мс\10 мс\30° с 256 мм полем просмотра).

#### *Статистический анализ данных*

Результаты статистически обрабатывали при помощи пакетов Statistica 8.0 и SPSS. Проводили многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с учетом факторов: отведение (19 или 32 отведения), экспериментальная ситуация (счет/прослушивание) и парадигма (двух/трехстимульная). При анализе параметров MMN проводили сравнение между четырьмя группами: здоровые подростки, подростки в дебюте шизофрении, взрослые испытуемые и взрослые пациенты с длительным течением шизофренией. Использовали поправку Грингейзера-Гауса ( $\epsilon$ ) для повторяющихся последовательностей. Парное сравнение амплитудно-временных параметров компонентов между одноименными ситуациями в группах разного возраста (счет/прослушивание) и между парадигмами для одной и той же группы (двух-/трехстимульная) осуществляли по T-критерию, предварительно проверив данные на нормальность распределения.

У пациентов с ЧМТ на основе дисперсионного анализа проводили сравнительную оценку амплитудно-временных показателей компонентов N100, N200 и P300 при счете и прослушивании звуков в зависимости от текущего состояния больного и исхода заболевания. Рассчитывали также ранговую корреляцию между исходом и значениями латентности и амплитуды СВП. Расчет производился по формуле ранговой корреляции коэффициента Спирмэна.

После вычисления ЭДИ компонентов, оценивали силу диполей и их латентности с использованием парного T-теста.

#### *Анализ вызванной синхронизации/десинхронизации*

Качественный анализ карт вызванной синхронизации/десинхронизации проводился в двух частотных диапазонах: медленные (регуляторные) ритмы состояния (от 1 до 8 Гц), и

частые “рабочие” ритмы (от 8 до 15 Гц) [F.Lopes da Silva, 2011] – по всем областям коры. На основе этих карт выявляли области потенциал-зависимой синхронизации и десинхронизации. Для статистической оценки по построенным картам составляли таблицы наличия или отсутствия ERS и ERD в каждом отведении. Статистический анализ данных проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат. Полученные данные отображались в виде схем.

#### *Расчет и отображение интегрального коэффициента вейвлет-синхронности (ИКВС)*

Оценивали особенности пространственной синхронизации реактивных изменений ЭЭГ на основе интегрального коэффициента вейвлет-синхронности (ИКВС), рассчитываемого по алгоритму А.С. Романова [2011]. Для этого анализировалась синхронность ответа по конвекситальной поверхности коры по ИКВС. Для вычисления показателя использовался материнский вейвлет Морле с параметрами  $F_b = 1$  и  $F_c = 1$ . Величины ИКВС рассчитывались для всех возможных пар отведений. Расчет ИКВС проводили в диапазоне частот 1-15 Гц.

Величины ИКВС вычислялись для биопотенциалов, полученных при помощи усреднения ответов, соответствующих одной исследуемой ситуации (например, инструментальная музыка) на выбранном интервале (со 100 мс до момента предъявления по 5,4 с после предъявления стимула). Межгрупповые статистические сопоставления полученных величин ИКВС для разных исследуемых ситуаций проводили по критерию Манна-Уитни, с доверительным интервалом от  $p=0.01$  до  $p=0.05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **Амплитудно-временные параметры компонентов N100, N200 И P300 СВП при счете и прослушивании звуков у испытуемых молодого и зрелого возраста, в задачах с использованием двухстимульной методики необычности стимула**

Компоненты N100, N200 и P300 СВП были выделены у всех испытуемых в обеих экспериментальных ситуациях – прослушивания и счета. Многофакторный дисперсионный анализ выявил зависимость значений амплитуды и латентности от локализации электрода: для амплитуды компонента N100  $F(18,654)=6,043$ ,  $p=0,001$  и латентности компонента N200  $F(18,664)=2,850$ ,  $p=0,001$ . Парные сравнения амплитуды и латентности компонентов СВП между одноименными ситуациями у испытуемых разного возраста и между разными экспериментальными ситуациями у испытуемых одной группы показали, что все отличия достигали статистически значимых значений только в лобных, центральных и теменных отведениях, что совпадает с данными литературы [Иваницкий А.М. с соавт., 2003, Наатанен Р., 1998, Alho K. et al., 1999, Deouell L.Y., Knight R.T., 2003, Muller-Gass A., Campbell K., 2002, Окнина Л.Б. с соавт., 2001].

Таблица 3. Значения латентности и амплитуды пиков N100, N200 и P300 на целевой тон при счете и прослушивании звуков у испытуемых младшей возрастной группы (здесь и далее приведены значения, усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 (“GrandMean”)).

	прослушивание, латентность, с	прослушивание, амплитуда, мкВ	счет, латентность, с	счет, амплитуда, мкВ
N100	0,093±0,027	-3,66±4,69	0,107±0,023	-5,30±5,90
N200	0,224±0,019	-10,44±5,47	0,223±0,014	-11,48±6,77
P300	0,398±0,044	8,22±7,01	0,389±0,046	11,67±10,28

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение.



Таблица 4. Значения латентности и амплитуды пиков N100, N200 и P300 на целевой тон при счете и прослушивании звуков у испытуемых старшей возрастной группы (приведены значения, усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 (“GrandMean”)).

	прослушивание, латентность, с	прослушивание, амплитуда, мкВ	счет, латентность, с	счет, амплитуда, мкВ
N100	0,117±0,017	-1,39±2,26	0,110±0,06	-1,72±4,02
N200	0,227±0,029	-7,26±5,40	0,226±0,022	-7,96±6,06
P300	0,389±0,050	5,86±3,09	0,405±0,070	5,01±5,45

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение.

Факторный дисперсионный анализ выявил зависимость параметров **компонента N100** от возраста испытуемых ( $F(1,665)=91,06$ ,  $p<0,01$  – для латентности и  $F(1,654)=17,25$ ,  $p<0,01$  для амплитуды) и сложности задания ( $F(1,665)=30,37$ ,  $p<0,01$  для латентности и  $F(1,654)=22,17$ ,  $p<0,01$  для амплитуды). Было выявлено наличие взаимодействия между отмеченными факторами  $F(1,665)=47,25$ ,  $p<0,01$ . Для детализации полученных данных было проведено попарное сравнение амплитуды и латентности в ситуациях счета и прослушивания внутри групп и между идентичными ситуациями в группах разного возраста.

У испытуемых младшего возраста различия латентности между ситуациями прослушивания и счета целевых звуков не достигали статистически значимых отличий, тогда как амплитуда была выше при счете звуков ( $t(21)=2.35$ ,  $p=0,02$ ). У испытуемых старшего возраста при счете отмечены несколько меньшие значения латентности по сравнению с ситуацией прослушивания, но не достигало статистической значимости. Амплитуда N100 в данной группе в разных задачах не отличалась.

Сопоставление компонента N100 между идентичными ситуациями у лиц разного возраста показало, что в обеих ситуациях у лиц младшего возраста выявлена более короткая латентность ( $t(17)=-2,6$ ,  $p=0,02$ ) по сравнению с лицами старшего возраста. При этом в младшей группе в задаче «счет» выявлена более высокая амплитуда N100, которая достигает статистических отличий в отведении Cz ( $t(18)=-2,6$ ,  $p=0,02$ ).

Факторный дисперсионный анализ выявил, что параметры **компонента N200** характеризуются разной зависимостью от возраста испытуемых и сложности эксперимента. На латентность компонента N200 ни один из отмеченных факторов не оказывал выраженного влияния. Применение критерия Стьюдента также показало, что латентность компонента N200 не отличалась ни у испытуемых разного возраста между одноименными экспериментальными ситуациями, ни между разными экспериментальными ситуациями.

Амплитуда компонента N200, напротив, проявила зависимость как от возраста, так и от экспериментальной ситуации. Было выявлено взаимодействие рассматриваемых факторов  $F(1,650)=6,29$ ,  $p=0,01$ . Кроме того, отмечено сильное влияние возраста испытуемых  $F(1,650)=74,491$ ,  $p=0,001$  на значения данного параметра.

Дальнейший анализ уточнил, что амплитуда N200 выше у лиц младшего возраста по сравнению с испытуемыми старшего возраста: ( $t(19)=-2,39$ ,  $p<0,03$  при прослушивании звуков и  $t(18)=-2,48$ ,  $p<0,02$  – при счете звуков). При сопоставлении ситуаций внутри групп отмечено, что амплитуда компонента N200 выше при счете звуков по сравнению с прослушиванием, однако, эти изменения не достигали статистической значимости ( $p<0,06$ ).

Факторный анализ показал, что амплитуда и латентность **компонента P300** как и компонента N200, проявляли неодинаковую зависимость от возраста и сложности эксперимента. Однако, если у N200 рассматриваемые факторы оказывали большее влияние на

амплитуду волны, то у P300 - на латентность. Для нее выявлена зависимость как от возраста испытуемых  $F(1,685)=24,176$ ,  $p=0,001$ , так и от сложности задания  $F(1,685)=51,752$ ,  $p=0,001$ , тогда как на амплитуду волны оказывал воздействие только возраст  $F(1,685)=18,214$ ,  $p=0,001$ . При этом следует отметить, что ни одного значимого взаимодействия для рассматриваемых факторов (возраст, сложность задания и отведение) для амплитудно-временных параметров P300 выявлено не было.

Дальнейший анализ данных показал, что при прослушивании звуков ни латентность, ни амплитуда P300 не отличались у испытуемых разного возраста. Можно отметить несколько большие значения амплитуды волны у лиц младшего возраста по сравнению со старшими, однако, эти отличия не достигли уровня статистической значимости ( $p<0,08$ ). При счете звуков у испытуемых старшей группы отмечена большая латентность, чем у испытуемых младшего возраста, однако и эти отличия не достигали статистически значимого уровня. Амплитуда волны при счете была выше у испытуемых младшего возраста по сравнению со старшей группой ( $t(22)=2,19$ ,  $p<0,04$ ).

Сравнение амплитудно-временных параметров компонента P300 в разных экспериментальных ситуациях внутри групп показало, что в младшей группе амплитуда была несколько выше при счете звуков по сравнению с прослушиванием, а в старшей группе – несколько выше при прослушивании, но данные отличия были статистически недостоверны. Латентностью волны P300 в младшей группе была больше при прослушивании по сравнению со счетом, тогда как в старшей группе – больше при счете. Однако, отмеченные отличия также не достигали уровня статистической значимости.

#### **Амплитудно-временные параметры компонентов СВП при счете и прослушивании звуков у испытуемых молодого и зрелого возраста, зарегистрированные с использованием трехстимульной методики необычности стимула**

Согласно данным дисперсионного анализа, все три рассматриваемых компонента СВП обнаруживали в разной степени выраженную зависимость амплитудно-временных параметров от экспериментальной ситуации. Для компонента N100 эта зависимость составила:  $F(3,37)=4,49$ ,  $p<0,004$  для латентности и  $F(3,396)=11,094$ ,  $p<0,001$  для амплитуды; для компонента N200:  $F(3,37)=7,01$ ,  $p<0,001$  для латентности и  $F(3,38)=10,35$ ,  $p<0,001$  для амплитуды и для компонента P300  $F(3,39)=19,45$ ,  $p<0,001$  для латентности и  $F(3,39)=31,03$ ,  $p<0,001$  для амплитуды. Дальнейший анализ был направлен на выяснение характера этой зависимости.

Таблица 5. Значения латентности и амплитуды пиков N100, N200 и P300 на целевой тон в задачах с трехстимульной звуковой последовательностью у испытуемых молодого возраста (усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 ("GrandMean")).

	прослушивание, латентность, с	прослушивание, амплитуда, мкВ	счет, латентность, с	счет, амплитуда, мкВ
N100	0,089±0,023	-2,1±3,9	0,096±0,023	-4,37±2,27
N200	0,228±0,031	-8,67±4,42	0,226±0,024	-11,48±4,77
P300	0,358±0,038	4,45±3,12	0,394±0,05	10,96±6,2

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение.

Таблица 6. Значения латентности и амплитуды пиков N100, N200 и P300 на целевой тон задаче с использованием трехстимульной звуковой последовательности у испытуемых зрелого возраста (приведены значения, усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 (“GrandMean”)).

	прослушивание, латентность, с	прослушивание, амплитуда, мкВ	счет, латентность, с	счет, амплитуда, мкВ
N100	0,113±0,039	1,15±0,75	0,110±0,019	-1,7±0,5
N200	0,231±0,025	-4,41±5,3	0,230±0,024	-6,9±4,5
P300	0,341±0,041	5,77±3,874	0,400±0,059	4,8±2,9

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение.

У испытуемых молодого возраста значения латентности **компонента N100** несколько больше при счете звуков по сравнению с прослушиванием, однако эти отличия не достигали уровня статистической значимости ( $p < 0,1$ ). Также можно отметить его большую амплитуду при счете звуков, однако эти отличия так же, как и у латентности, были недостоверны характер ( $p < 0,08$ ). Это, отчасти, могло быть обусловлено значительной вариативностью данных внутри группы.

У испытуемых зрелого возраста так же, как и у молодых, выявлялись отличия значений амплитуды и латентности всех анализируемых компонентов. Сходно с таковыми у молодых испытуемых, у компонента N100 различий латентности при счете и прослушивании звуков выявлено не было, тогда как его амплитуда имела достоверно большие значения при счете звуков, по сравнению с прослушиванием ( $t(6) = -2.5$ ,  $p < 0.02$ ).

Сопоставления параметров компонента N100 между испытуемыми разных возрастных групп выявило, что латентность волны больше у испытуемых старшего возраста по сравнению с младшей группой. При этом в задаче прослушивания звуков отличия были статистически достоверными ( $t(21) = 2.03$ ,  $p < 0.05$ ), тогда как в ситуации счета - не достигали статистической значимости ( $p < 0,07$ ). Амплитуда волны имела более высокие значения у молодых испытуемых по сравнению с испытуемыми старшего возраста: ( $t(21) = 2.35$ ,  $p < 0,02$  и  $t(19) = -2,39$ ,  $p < 0,03$  соответственно при счете и прослушивании звуков).

**Компонент N200**, так же, как и компонент N100, у испытуемых младшего возраста имел сходную латентность в обеих задачах, тогда как его амплитуда значимо выше при счете звуков по сравнению с прослушиванием ( $t(19) = 2.87$ ,  $p < 0.01$ ).

Аналогичные отличия отмечены и для компонента N200 у испытуемых старшего возраста: отсутствие значимых различий латентности и большие значения амплитуды волны при прослушивании звуков по сравнению со счетом ( $t(6) = -4.4$ ,  $p < 0.001$ ).

Сравнение параметров данного компонента между группами выявило отсутствие отличий латентности волны у испытуемых разного возраста и большие значения амплитуды у лиц молодого возраста по сравнению со старшими испытуемыми ( $p < 0,05$ ).

**Компонент P300** у испытуемых младшего возраста обнаруживал значимые отличия как для латентности, так и для амплитуды волны в разных экспериментальных ситуациях. Выявлялась его большая латентность ( $t(20) = -2.7$ ,  $p < 0.01$ ) и большая амплитуда ( $t(22) = -3.4$ ,  $p < 0.001$ ) при счете звуков по сравнению с прослушиванием.

У испытуемых старшего возраста компонент P300 обнаруживал достоверно большие значения латентности ( $t(11) = 3.2$ ,  $p = 0.004$ ) и меньшие значения амплитуды волны ( $t(13) = -2.2$ ,  $p = 0.05$ ) при счете целевых звуков по сравнению с прослушиванием. Следует особо отметить тот факт, что отличия амплитуды компонента P300 при счете и прослушивании звуков носили реципрокный по отношению к младшей группе испытуемых характер.

При сравнении параметров P300 у испытуемых разного возраста обнаружено, что при прослушивании звуков у испытуемые старшей группы имели несколько (недостаточно:  $p < 0,08$ ) меньшие значения латентности и большие значения амплитуды волны, тогда как при счете у них выявлены большие значения латентности и достаточно ( $p < 0,02$ ) меньшие значения амплитуды.

#### **Сравнение компонентов СВП, зарегистрированных в задачах с использованием двух- и трех-стимульной парадигм**

У испытуемых *младшего возраста* компонент N100 как при прослушивании, так и при счете звуков формально не обнаруживал значимых отличий латентности и амплитуды между двух- и трехстимульной задачами ( $p > 0,2$ ). В ситуации счета целевых тонов в двухстимульной задаче выявлялся четкий пик N100, которому предшествовал отчетливо выраженный пик P50, и за которым следовал пик P200. Данные позитивные пики не анализировались в рамках текущего исследования, однако, следует отметить, что у здоровых испытуемых младшего возраста отмеченные пики выявлялись только в одной ситуации – счета звуков с использованием двухстимульной звуковой последовательности.

Компонент N200 в задаче счета звуков не различался своими параметрами в двух- и трехстимульной парадигмах. При прослушивании звуков его латентность также не имела отличий в разных по сложности задачах, тогда как амплитуда выше в двухстимульной задаче ( $t(21) = -2,14$ ,  $p < 0,04$ ) по сравнению с трехстимульной. Следует отметить, что в наибольшей степени данные отличны в теменной области левого полушария.

Компонент P300 так же, как и N200, не отличался в разных задачах при счете звуков, тогда как при прослушивании звуков выявлена его большая латентность ( $t(21) = 2,53$ ,  $p < 0,01$ ) и большая амплитуда ( $t(21) = 2,03$ ,  $p < 0,05$ ) в задаче с двухстимульной слуховой последовательностью по сравнению с задачей, где была использована трехстимульная последовательность.

У испытуемых *старшего возраста* в ситуации счета целевых тонов, вне зависимости от того, какая звуковая последовательность использовалась – двух- или трехстимульная – так же, как и у лиц младшего возраста, отсутствовали выраженные отличия амплитуды и латентности всех трех рассматриваемых компонентов. Можно отметить несколько меньшие значения амплитуды компонента P300 в ситуации счета, однако, эти отличия носили статистически недостаточный характер ( $p < 0,08$ ).

В задаче прослушивания звуков нужно отметить более четкое выделение пиков ВП в задаче с использованием двухстимульной последовательности. Прежде всего это касается пика N100. Кроме того, в данном случае отчетливо выделялись позитивные пики P100 и P200, которые не анализировались в рамках работы. Это сопровождалось большими значениями амплитуды компонента N100 в задаче с использованием двухстимульной последовательности по сравнению с трехстимульной ( $t(18) = 2,7$ ,  $p = 0,01$ ).

Для компонент N200 статистически значимых отличий амплитуды и латентности выявлено не было.

Компонент P300 в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью обнаруживал более короткую латентность ( $t(20) = 2,3$ ,  $p = 0,03$ ) и большую амплитуду ( $t(21) = -2,1$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с задачей, в которой использована двухстимульная звуковая последовательность.

**Суммируя вышесказанное**, и основываясь на реципрокном характере изменений параметров компонентов N100 и P300 у испытуемых разного возраста в разных

экспериментальных ситуациях, можно предположить, что с возрастом у человека вырабатываются механизмы, способствующие более успешному выполнению задания.

Сопоставляя данные амплитуды P300 при счете и прослушивании, можно выделить общее направление изменений, проявляющееся как в задачах с двух-, так и с трехстимульной звуковой последовательностями. Это большая амплитуда волны при счете звуков по сравнению с прослушиванием у лиц младшего возраста и, напротив, большая амплитуда волны при прослушивании звуков по сравнению со счетом у лиц старшего возраста. Следует отметить, что в задаче с двухстимульной последовательностью данные изменения носили статистически недостоверный характер, тогда как в задачах с трехстимульной последовательностью достигали уровня статистической значимости.

### **Сравнение компонентов ВП, зарегистрированных при прослушивании звуков на целевой тон в задаче с двухстимульной последовательностью и на отличный, но нецелевой тон в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью у здоровых испытуемых**

Учитывая данные литературы о том, что компонент P3a регистрируется на отличный, но нецелевой тон, рассмотрен вопрос об идентичности компонента P300, зарегистрированного при прослушивании звуков с использованием в двухстимульной звуковой последовательности (предположительно P3a) и выделяемого в ответ на отличный, но нецелевой тон в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью.

Анализируя форму волны, прежде всего надо отметить достаточно четкое выделение всех трех пиков ВП на отличный нецелевой тон в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью.

Амплитуда и латентность компонентов N100 и N200 у данных ВП не отличались. Основные отличия касались компонента P300. Так у P300, зарегистрированного на отличный нецелевой тон, отмечались достоверно ( $p < 0,01$ ) меньшие значения латентности и меньшие значения амплитуды волны. Латентность его составила  $0,280 \pm 0,012$  с, и амплитуда –  $2,1 \pm 0,8$  мкВ.

Следует отметить, что большая амплитуда всех трех компонентов, N100, N200 и P300 на отличный, но нецелевой тон регистрировался у испытуемых молодого возраста по сравнению с лицами более старшего возраста ( $t(6) = -4.4$ ,  $p < 0.01$ ). Помимо этого, у испытуемых молодого возраста можно отметить большую латентность компонента N100 ( $t(16) = 2.1$ ,  $p < 0.05$ ) и меньшую компонента P300 ( $t(16) = 2.5$ ,  $p < 0.04$ ) по сравнению с испытуемыми более старшего возраста. Латентность компонента N200 на отличный, но нецелевой тон у лиц разного возраста не отличалась.

### **Локализация эквивалентных дипольных источников компонента P300 в ситуациях счета и прослушивания звуков в задачах с использованием двух- и трехстимульной слуховой последовательности**

В задаче с использованием двухстимульной слуховой последовательности при прослушивании звуков выявлены ЭДИ P300 в височных отделах обеих полушарий и в правой лобной области. При этом вклад правого височного и лобного источников в генерацию P300 примерно одинаков. Наибольший же вклад характерен для диполя, расположенного в левой височной области. Помимо этого у большинства испытуемых в данной экспериментальной

ситуации обнаруживался диполь, локализованный в стволе мозга, определяемый, однако, с низкой достоверностью ( $RV=15-20$ ).

Необходимо отметить схожесть дипольной локализации компонента P300 при прослушивании в задаче с двухстимульной последовательностью и компонента P300 в ответ на отличный, но нецелевой тон в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью.

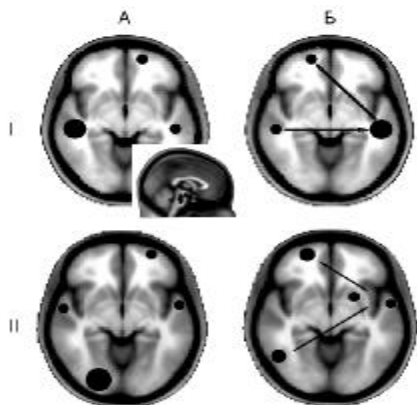


Рис. 1. Локализация и последовательность включения дипольных источников I – в задаче с двухстимульной звуковой последовательностью и II – в задаче с трехстимульной звуковой последовательностью при А – прослушивании и Б – счете звуков. Размер кружочка схематично соответствует «силе» источника.

В задаче с использованием трехстимульной звуковой последовательности при прослушивании звуков также выявлены ЭДИ P300 в височных отделах и правой лобной области. Однако, в отличие от задачи, где использована двухстимульная последовательность, доля всех трех источников в генерации компонента примерно одинакова. Кроме того, выявлен источник, расположенный в левой затылочной области, вклад которого в генерацию ответа в данной ситуации значительно превышал лобный и височный диполи.

При счете целевых стимулов в задаче с двухстимульной последовательностью источники были локализованы в височных отделах обоих полушарий и в левой лобной области. При этом наибольший вклад в генерацию ответа давал источник, расположенный в правой височной области. В задаче с трехстимульной последовательностью выявлены источники в левой теменной и лобной, правой височной и гиппокампальной областях – с практически равновеликим вкладом в генерацию ответа.

#### ***Сопоставление локализации дипольных источников у испытуемых молодого и зрелого возраста***

Несмотря на то, что амплитудно-временные параметры P300 имели отличия у испытуемых разного возраста, дипольные источники данного компонента в своей локализации существенно не отличались. В двухстимульной задаче отличия проявлялись только при прослушивании звуков, что выражалось в наличии у молодых испытуемых источника, локализованного в стволе мозга.

В трехстимульной задаче отличия были более выраженными по сравнению с двухстимульной. При прослушивании звуков так же, как и в случае двухстимульной задачи, у испытуемых молодого возраста отмечалось выделение источника, локализованного в стволе мозга. Кроме того, у младших испытуемых отмечался больший вклад в генерацию волны височных и затылочных источников, тогда как вклад лобного источника преобладал у испытуемых более старшего возраста. При счете звуков выраженных отличий выявлено не было.

***Последовательность включения/выключения дипольных источников P300***, как и ее локализация, при прослушивании звуков оказалась сходной в задачах с двух и трехстимульной

последовательностями. В обоих случаях все выявленные источники включались практически одновременно. Период активности диполей охватывал временной интервал от  $320\pm 20$  мс до  $450\pm 20$  мс. Однако, в задаче с двухстимульной звуковой последовательностью отмечалась несколько более ранняя активизация левого височного источника, и только через 10 мс одновременное включение правого височного и лобных. Тогда как при использовании трехстимульной звуковой последовательности первоначально включался источник, расположенный в левой затылочной области. Он был активным во время всего наблюдения - от  $320\pm 30$  мс до  $450\pm 30$  мс. Затем, через 10 мс, выявлена практически одновременная активность височных и лобного диполей.

При счете целевых стимулов отмечено последовательное включение выявленных диполей. При двухстимульной последовательности в начале активировался левый височный источник - на интервале от  $280\pm 20$  мс до  $370\pm 20$  мс. Спустя 30-40 мс после его «включения» выявлялась активность правого височного источника, работающего на интервале  $320\pm 15$  -  $430\pm 30$  мс. Через 20-30 мс после «включения» правого височного источника отмечено «выключение» левого височного диполя и включение левого лобного, активность которого наиболее отчетливо выражена на интервале  $360\pm 30$  мс –  $450\pm 30$  мс.

При использовании трехстимульной последовательности на протяжении всего времени волны P300 (от  $320\pm 20$  мс до  $450\pm 20$ ) мс наблюдалась активность левого теменного источника. Вслед за его включением отмечено практически одновременное включение правого височного и гиппокампального диполей (время их «включения» составляет  $340\pm 20$  мс и  $345\pm 20$  мс соответственно). И вслед за ними, спустя 10 мс, отмечалась активность левого лобного источника длительностью от  $370\pm 20$  мс до  $460\pm 20$  мс.

У здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста отличий в характере последовательности включения дипольных источников так же выявлено не было. Для лиц старшего возраста характерна описанная выше последовательность, но с учетом временных отличий пиковой латентности компонента P300.

### **Негативность рассогласования, или MMN, у здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией**

Значения суммарной амплитуды MMN были вычислены для 5 последовательных временных окон (90-105, 105-135, 135-165, 165-195, 195-225 мс). Однако, анализ данных выявил, что дальнейшее исследование можно сконцентрировать на интервалах 135-165 и 165-195 мс, перекрывающих пик MMN. Для этих интервалов был использован ANOVA анализ для 4 групп наблюдений по 9 отведениям области интереса. Затем ANOVA был использован для 5 сагиттальных отведений и для 4 отведений по группам: левой - F7, FT7, T3 M1, лево-центральной - F3, FC3, C3, CP3, центральной - Fz, FCz, Cz, CPz, право-центральной - F4, FC4, C4, CP4, правой - F8, FT8, T4, M2.

ANOVA выявил, что значимые отличия амплитуды MMN имеют место только на двух интервалах: 135-165 и 165-195 мс. Причем, на интервале 135-165 мс выявляются значимые взаимодействия электродов [ $F(24,536)=2.2, p=0.048, \epsilon=0.25$ ].

Следует отметить, что у молодых и взрослых пациентов изменения амплитуды по сравнению с нормой носили несколько отличный характер.

Для пациентов младшего возраста было выявлено выраженное взаимодействие электродов на интервале 135-165 мс [ $F(8,296)=2.55, p=0.08, \epsilon=0.27$ ]. Наличие подобного

взаимодействия электродов объясняет тот факт, что у пациентов в дебюте шизофрении амплитуда MMN по сравнению с нормой достоверно снижена не только в лобных отделах [ $t(37)=2.0, p<0.027$ ], но и на мастоидальных электродах [ $t(37)=-2.7, p<0.006$ ]. Следует отметить, что выявленные отличия сохранялись также и на следующем 30 мс временном интервале – 165-195 мс [ $t(37)=-2.2, p<0.018$ ].

Для взрослых пациентов (с длительностью болезни 15 лет) было выявлено умеренное взаимодействие электродов только на временном окне 165-195 мс [ $F(8,240)=3.0, p=0.06, \epsilon=0.23$ ]. В противоположность молодой группе пациентов, для старших лиц на интервале 135-165 мс отмечалась редукция амплитуды только в левом мастоидальном положении [ $t(30)=-1.9, p=0.031$ ]. Тогда как на интервале 165-195 мс этот эффект наблюдался уже на обоих мастоидальных электродах [ $t(30)=-2.5, p=0.01$ ].

Сравнение групп молодых и взрослых пациентов показало отсутствие изменений амплитуды MMN на всех трех интервалах наблюдений (135-195 мс,  $F=1.5-0.9$ ), т.е. выявленное снижение амплитуды с возрастом как не подвергается регрессу, так и не прогрессирует. Однако, тенденция к дальнейшему снижению амплитуды в левом мастоидальной области до 1 мкВ была отмечена у более старших пациентов на интервале 135-165 мс [ $t(40)=2.1, p=0.022$ ].

Учитывая, что значимые взаимодействия и достоверные отличия между группами были выявлены только на двух рассматриваемых интервалах 135-165 и 165-195 мс, именно на этих интервалах проводили сопоставления амплитуды MMN между левыми, сагиттальными и правыми лобно-центрными отведениями.

Прежде всего, топографические изменения были подтверждены ANOVA сравнением сагиттальных линий электродов на обоих временных интервалах ( $F(36,804)=1.78-1.94, p=0.037-0.06, \epsilon=0.28-0.30$ ). Значимые изменения были отмечены у молодых пациентов. Показано, что у них редуцировались лобно-центральные различия амплитуды MMN по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $F(4,148)=3.8, p=0.04, \epsilon=0.58$ ).

Анализ латерального эффекта показал общее направление изменений амплитуды, наиболее выраженных на интервале 135-165 мс [ $F(36,804)=1.8, p=0.065, \epsilon=0.28$ ]. Небольшие отличия амплитуды MMN у пациентов в дебюте шизофрении по сравнению со здоровыми подростками [ $F(12,444)=2.3, p=0.066, \epsilon=0.30$ ] объясняются двумя фактами: отличиями между сагиттальными и правыми рядами электродов [ $F(3,111)=4.8, p=0.015, \epsilon=0.56$ ] и отличиями между электродами, расположенными в правом и левом полушарии (в лобно-центральной области) [ $F(3,111)=2.7, p=0.08, \epsilon=0.56$ ]. При этом отмечается большее снижение амплитуды в правом полушарии по сравнению с левым и сагиттальными областями. Наибольших значений редукция амплитуды достигала в правой мастоидальной области ( $t(37)=-2.68, p=0.005$ ).

Анализ латерального эффекта на интервале 165-195 мс также выявил наличие достоверных изменений амплитуды MMN [ $F(12,444)=2.6, p=0.05, \epsilon=0.27$ ]. Однако, на данном интервале отмечено только влияние латерализации на изменение амплитуды. Так, амплитуда была выше в сагиттальных отведениях по сравнению с локализованными в правом полушарии ( $F(3,111)=6.4, p=0.005, \epsilon=0.54$ ). Наибольшая степень редукции амплитуды была отмечена на мастоидах [ $t(37)=-2.19, p=0.018$ ].

Суммируя изменения амплитуды MMN, можно предположить наличие как минимум двух источников активности, в которых могут располагаться эквивалентные дипольные источники данного компонента. Выявленные отличия волны у пациентов по сравнению со



здоровыми испытуемыми в лобной области могут быть отражением нарушений работы предполагаемого лобного генератора. Вторые различия более выражены на мастоидальных положениях, справа у молодых пациентов и менее выражены слева – у старших пациентов, что может отражать активность височного генератора.

#### **Анализ дипольных источников MMN**

В полученной 4-х дипольной модели два задних диполя расположены билатерально в задней височной извилине (Поля Бродмана (ПБ) 41/22). Однако, в левой гемисфере диполь расположен более дорзально и более каудально, чем тот же самый диполь в правом полушарии. Левый лобный диполь расположен в передней цингулярной извилине (ПБ 24), правый лобный диполь располагается в передне-медиальной лобной извилине (ПБ 10). Были выявлены отличия ЭДИ в пределах отмеченных областей, характерные для пациентов и здоровых испытуемых разного возраста.

#### *Сравнение локализации дипольных источников в разных группах наблюдений*

По сравнению со здоровыми испытуемыми молодого возраста у молодых пациентов в дебюте шизофрении правый височный источник располагался на 6-12 мм более дорзально [Wilks  $L=0.55$ ,  $F(3,25)=6.7$ ,  $p=0.032$ ] [ $F(1,27)=6.1$ ,  $p<0.02$ ]. Между взрослыми пациентами и их контрольной группой различия отмечены для двух лобных диполей [ $L_s=0.22-0.39$ ,  $F_s(3,22)=11.5-26.6$ ,  $p<0.002$ ]. Кроме того, у взрослых пациентов левый цингулярный источник расположен в на 16 мм в более передней области [ $F(1,24)=68.5$ ,  $p<0.002$ ], тогда как правый лобный источник расположен на 8-11 мм более вентрально [ $F(1,24)=16.9$ ,  $p<0.002$ ].

Левый височный источник у старших пациентов смещается в более медиальную область на 8-10 мм относительно аналогичного источника у пациентов в дебюте заболевания [ $F(1,24)=14.9$ ,  $p<0.02$ ]. Кроме того, у старших пациентов правый лобный источник расположен в более каудальной области по сравнению с недавно заболевшими пациентами [ $L=0.72$ ,  $F(3,28)=3.7$ ,  $p<0.05$ ;  $F(1,30)=11.0$ ,  $p=0.032$ ].

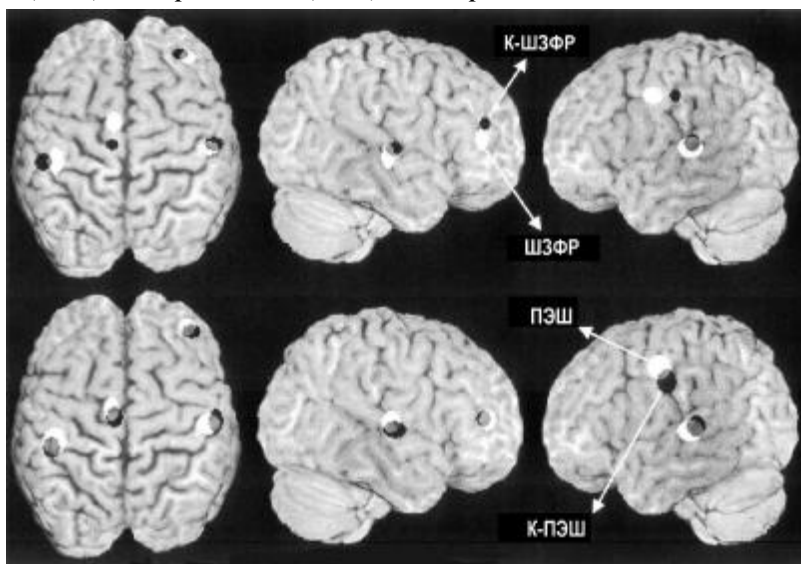


Рис.2. Область разброса индивидуальных положений диполей MMN для всех групп наблюдений. Область разброса соответствует 2 стандартным отклонениями. Данные представлены на модели мозга здорового испытуемого. Найденное положение диполей в индивидуальных данных описывает не менее 96% потенциала ( $RV<4\%$ ). ПЭШ – пациенты в дебюте шизофрении, К-ПЭШ – здоровые испытуемые молодого возраста, ШЗФР – взрослые пациенты, имевшие дебют шизофрении в юношеском возрасте, К-ШЗФР – здоровые испытуемые взрослые.

Следует отметить, что левый цингулярный источник всегда выявлялся более рострально у пациентов с шизофренией по сравнению с нормой. Вместе с тем, у взрослых пациентов был еще на 3-7 мм более рострально по сравнению с пациентами младшего возраста [ $L=0.62$ ,  $F(3,28)=5.7$ ,  $p<0.05$ ].

При этом правый височный источник у взрослых пациентов не отличался от таковой у контрольной группы того же возраста. Можно предположить, что с длительным течением заболевания этот источник может смещаться на 9-14 мм из области, характерной для пациентов в дебюте заболевания, в более вентральную область, характерную для здоровых испытуемых [ $L=0.63$ ,  $F(3,28)=5.5$ ,  $p=0.064$ ;  $F(1,30)=14.4$ ,  $p<0.02$ ].

#### *Влияние лечения на параметры компонента MMN*

Часть пациентов подвергалась медикаментозному лечению, тогда как другие оставались без лечения. Амплитуда компонент N100 на стандартный и целевой тона не отличалась у 13 пациентов в дебюте шизофрении, подвергавшихся лечению, и 11 пациентов, обследованных без лечения ( $F<1.5$ ). Амплитуда MMN также была сходна у пациентов с лечением (в отведении Fz:  $A=-4.8 \pm 1.7$  мкВ) и без лечения (в отведении Fz:  $A=-4.2 \pm 2.9$  мкВ) ( $F<1.0$ ). У леченных пациентов была отмечена несколько более короткая латентность MMN по сравнению с нелеченными, однако, выявленные отличия не достигали уровня статистической значимости ( $L=124 \pm 20$  мс у леченых и  $L=156 \pm 37$  мс у нелеченных).

Суммарная амплитуда MMN на временном интервале 135-165 мс значимо не отличалась ( $F<1.0$ ). Однако, в следующем окне (165-195 ms) морфология волны показала меньшее падение негативности пика по направлению к нулевой линии у нелеченных пациентов, и эти отличия достигали статистической значимости только во временном окне 195-215 мс ( $F(8,176)=4.8$ ,  $p=0.016$ ,  $\epsilon=0.23$ ).

#### **Компонент ND слухового вызванного потенциала у здоровых испытуемых**

Была получена локализация 4 диполей во временном окне всего компонента ND - 180-228 мс ( $RV<1\%$ ).

Височные и лобные корковые источники были вычислены с приближением в 3 мм для положения в сером веществе. Правый лобный диполь располагался в среднелобной извилине (ПБ 10), левый лобный – в верхней лобной извилине (ПБ 8), височные источники располагались на границе теменной и височной долей (ПБ 39).

Выявлено, что правый лобный источник активировался первым - 186 мс, вслед за ним активировался левый лобный источник - 202 мс, а затем активировались височные источники - 208-218 мс:  $t=3.14 - 3.89$ ,  $p=0.002 - 0.008$ . При этом по своей силе лобные источники значительно превышали височными источниками: справа  $t=-2.31$ ,  $p=0.03$ , и слева  $t=-1.9$ ,  $p=0.08$ .

Исследуя изменения локализации в трех направлениях, была выявлена область активации около 5 мм в диаметре в центрально-лобной извилине справа, и верхней лобной извилине слева. В височных долях выявлено более обширное плато активации, распространяющееся на 0,5 мм в глубину, на 2 см латерально и на 3 см кзади.

#### **Динамика «пассивного» компонента P300 СВП при посттравматическом бессознательном состоянии.**

У больных с длительным бессознательным состоянием "пассивный" компонент P300 СВП, т.е. зарегистрированный без какой-то предварительной инструкции, характеризовался упрощением формы, увеличением латентности, снижением амплитуды и полупериода, изменение топографии ответа и редукцией дипольных источников (по данным программы BrainLoc, Россия) по сравнению с нормой.

Для больных с необратимым бессознательным состоянием (НБС) была характерна сниженная более, чем в три раза по сравнению с нормой, амплитуды P300, увеличенная до 470

и более мс латентность, амплитудный максимум в лобно-полюсной и/или височной области, редукция стволовых эквивалентных дипольных источников - при достоверном участии в генерации ответа только глубинно-базальных отделов лобной доли. Анализ амплитудно-временных показателей P300 СВП на разных стадиях восстановления сознания выявил, что амплитуда и латентность P300 значимо ( $P < 0.01$ ) и почти линейно коррелировали с динамикой психического состояния больных в рамках ПБС, оставаясь при этом достоверно отличными от нормы и варьируя в пределах относительно небольшого "коридора".

У больных с обратимым бессознательным состоянием (ОБС) в процессе динамического наблюдения выявлена тенденция к нормализации всех параметров P300 СВП. Но даже при значительном регрессе психических нарушений в отдаленном периоде после травмы, амплитудно-временные параметры не достигали значений, характерных для здоровых испытуемых. У больных с ОБС выявлен не постепенный, а "скачкообразный" характер изменений амплитудно-временных параметров (и прежде всего амплитуды ответа) P300 СВП при переходе от одной формы БС в другой. Это может указывать на вероятные качественные различия между этими состояниями и может отражать включение и/или изменения различных функциональных систем мозга в процесс формирования исследуемого феномена по мере восстановления сознания.

Можно предположить, что выявленные особенности «пассивного» P300 СВП на разных стадиях восстановления сознания у больных с ОБС отражают соотношение вклада функциональных систем мозга (активирующей, лимбической и др.), что определяет разное "качество" этой переработки, тогда как при НБС изменения параметров P300 СВП обусловлены уменьшением числа активных элементов в рамках одной и той же функциональной системы.

#### **Длиннолатентные компоненты слухового вызванного потенциала (N100, N200 И P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой ЧМТ**

У всех пациентов с ОБС уже в первых исследованиях, на стадии ВС (от нескольких дней до 3 мес. после травмы), отмечено четкое выделение всех трех рассматриваемых компонентов СВП (N100, N200 и P300) при прослушивании звуков, хотя и со снижением амплитуды наряду с увеличением латентности по сравнению с нормой.

Таблица 7. Значения амплитудно-временных параметров при прослушивании звуков на разных стадиях восстановления сознания.

	ВС латентность, с	ВС амплитуда, мкВ	АКМ латентность, с	АКМ амплитуда, мкВ	МПП латентность, с	МПП амплитуда, мкВ
N100	0,100 ± 0,076	-1,6 ± 0,84	0,110 ± 0,018	-1,8 ± 1,7	0,086 ± 0,006	-2,01 ± 0,91
N200	0,256 ± 0,034	-3,72 ± 2,72	0,232 ± 0,017	-2,7 ± 0,8	0,249 ± 0,019	-5,8 ± 2,4
P300	0,407 ± 0,036	3,6 ± 1,4	0,375 ± 0,028	3,2 ± 1,2	0,462 ± 0,030	2,9 ± 1,1

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение

Таблица 8. Значения амплитудно-временных параметров при счете звуков на разных стадиях восстановления сознания.

	ВС латентность, с	ВС амплитуда, мкВ	АКМ латентность, с	АКМ амплитуда, мкВ	МПП латентность, с	МПП амплитуда, мкВ
N100	0,091 ± 0,010	-1,7 ± 0,9	0,112 ± 0,024	-1,9 ± 1,5	0,096 ± 0,006	-1,8 ± 1,19
N200	0,227 ± 0,026	-2,5 ± 1,4	0,308 ± 0,048	-2,6 ± 1,5	0,235 ± 0,003	-5,9 ± 9,18
P300	0,426 ± 0,054	2,7 ± 0,9	0,418 ± 0,022	4,01 ± 2,06	0,434 ± 0,021	4,12 ± 1,9

( $m \pm n$ ), где  $m$  – среднее значение,  $n$  – стандартное отклонение

Введение инструкции «считать низкие звуки» приводило к изменению значений латентности и амплитуды компонентов на всех стадиях восстановления сознания. Наиболее «реактивной» была латентность. Для компонента N100 ее различия между ситуациями прослушивания и счета достигали статистически значимых величин: на стадии ВС она достоверно уменьшалась ( $t(30)=-2,73$ ,  $p<0,01$ ) и на стадии МПР – увеличивалась ( $t(33)=4,99$ ,  $p<0,001$ ) при «счете» по сравнению с прослушиванием. Для N200 - на всех стадиях восстановления сознания, уменьшаясь на стадии ВС ( $t(30)=-2,82$ ,  $p<0,01$ ) и МПР ( $t(33)=-2,63$ ,  $p<0,01$ ) и увеличиваясь на стадии АКМ ( $t(27)=8,1$ ,  $p<0,001$ ) в задаче «счета» по сравнению с прослушиванием. У компонента P300 на стадиях АКМ отмечено достоверное уменьшение латентности ( $t(27)=4,6$ ,  $p<0,01$ ) и на стадии МПР ее увеличение ( $t(33)=-3,19$ ,  $p<0,003$ ) при инструкции считать. Кроме того, у компонента P300 на стадии МПР отмечено достоверное увеличение амплитуды при введении инструкции «считать» звуки ( $t(33)=2,7$ ,  $p<0,01$ ), тогда как для N100 и N200 достоверных различий амплитуды между экспериментальными ситуациями не выявлено.

Наличие покомпонентных амплитудно-временных различий параметров компонентов СВП между состояниями, хотя и отличные от нормы, свидетельствует о специфических нейродинамических изменениях ЦНС, не исключающих внутреннюю деятельность (счет) пациентов.

По характеру проявления СВП на стадии ВС можно отметить особенности амплитудно-временных показателей ответа, свойственные разной степени последующего восстановления сознания. У пациентов с последующим относительно быстрым восстановлением сознания до ясного СВП уже в первом исследовании в период от 1 до 4 месяца после травмы характеризовались наличием всех компонентов N100, N200 и P300 в обеих ситуациях. Следует отметить, что наибольшие изменения характерны для компонента N100 и P300 в виде достоверного снижения латентности компонентов. В отдаленном периоде после травмы (несколько лет после травмы) СВП также характеризовались наличием всех трех компонентов, при этом при инструкции считать, по сравнению с прослушиванием, отмечено уменьшение латентности N100 и увеличение амплитуды P300.

У пациентов с крайне замедленным и неполным восстановлением сознания (до дезинтеграции речи) СВП также характеризовался наличием всех трех компонентов. Однако при инструкции «считать» отмечено увеличение латентности компонентов N100 и P300.

МР-трактография пациентов данной группы свидетельствовала о дегенерации волокон мозолистого тела разной степени, а также кортикоспинального тракта, более выраженной на контролатеральной по отношению к пирамидной симптоматике стороне.

У пациентов с последующим восстановлением сознания лишь до уровня понимания речи (МПР), все рассматриваемые компоненты СВП хотя и выделялись на стадии ВС, различия их характеристик на стандартный и целевой тона отсутствовали. Инструкция «считать» приводила к некоторому улучшению выделения компонента N100 – как на стандартный, так и на целевой тоны. Однако отмечаемая при этом большая амплитуда ответа носила статистически незначимый характер. При этом характеристики компонентов N200 и P300 оставались без

изменения. На стадии фиксации взора и слежения (АКМ) у таких больных появлялись различия СВП между целевым и стандартным тоном с улучшением выделения на целевой тон в ситуации «прослушивания» звуков. Введение инструкции «читать» вело к более отчетливому выделению компонентов N100, N200 и P300 в ответ на стандартный тон, тогда как на целевой они или не менялись, или проявлялись менее отчетливо.

У больных с необратимым БС (оставшихся в ВС или АКМ) наблюдалась вариативная динамика изменений СВП. У одного пациента в первом исследовании длиннотентные компоненты СВП выделить не удалось. В последующем, через полтора года после травмы, хотя пациент оставался в состоянии акинетического мутизма, обнаруживались компоненты N100 и N200 в правой лобно-центральной области при прослушивании звуков – в ответ на стандартный тон, однако, на целевой тон ни один из рассматриваемых компонентов выделен не был.

У остальных пациентов в первом исследовании (на стадии ВС) рассматриваемые компоненты СВП выделялись достаточно отчетливо в обеих ситуациях. Однако, при динамическом наблюдении отмечено, что введение инструкции «читать» вело к ухудшению выделения ответа, хотя при прослушивании звуков регистрировались практически идентичные ответы на целевой и на стандартный тон. Подобные изменения сохранялись на протяжении длительного времени.

При МРТ-трактографии пациентов с хроническим бессознательным состоянием выявлено истончение и обеднение волокон мозолистого тела (феномен тотального “облысения” мозолистого тела), а также кортикоспинальных трактов [Захарова Н.Е. с соавт., 2010]).

Сравнительный анализ корреляции амплитудно-временных показателей СВП с исходом БС по коэффициенту Спирмэна показал, что она несколько чаще проявляется по амплитуде компонентов по сравнению с латентностью. Больше значимых корреляций выявляется для амплитудно-временных характеристик компонентов N100 и N200. Кроме того, значения коэффициентов корреляции в задачах активного счета несколько выше, чем при пассивном прослушивании. Связь с исходом при инструкции считать звуки характерна для показателей СВП, зарегистрированных в левом полушарии, тогда как при прослушивании звуков без инструкции – для сагиттальных.

### **Сравнительный анализ вызванной синхронизации и десинхронизации и вейвлет-синхронности коротких отрезков ЭЭГ при восприятии музыкальных отрывков у здоровых испытуемых**

Анализ потенциал-зависимой вызванной синхронизации/десинхронизации (ERS/ERD) у здоровых испытуемых показал, что в диапазоне медленных (регуляторных) ритмов состояния (от 1 до 8 Гц) значимых отличий между знакомыми и незнакомыми мелодиями не было, тогда как в диапазоне частых “рабочих” ритмов (от 8 до 15 Гц) [F.Lopes da Silva, 2011] они проявлялись в определенных корковых областях преимущественно левого полушария. При прослушивании знакомой мелодии в группе испытуемых выявлена достоверно большая десинхронизация в левой лобно-височной области ( $\chi^2=4,35$ ,  $df=1$ ,  $p=0,04$ ), левой теменно-височной области ( $\chi^2=6,93$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ) и левой височной области ( $\chi^2=7,38$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ) по

сравнению с прослушиванием незнакомой мелодии. Причем это характерно как для инструментальных мелодий, так и для песен.

Анализ ERS/ERD при эмоциональной оценке мелодий выявил три категории изменений, которые имеют специфические особенности: понравилась, не понравилась и оставила равнодушной. Причем, полученное распределение также, как и в случае «смысловой» оценки, характерно и для инструментальных, и для песенных мелодий. Если мелодия не нравится или оставляет равнодушной, то синхронизации в обеих анализируемых частотных полосах преобладает в левой лобно-височной области ( $\chi^2=6,25$ ,  $df=2$ ,  $p=0,04$ ). Когда мелодия вызывает положительные эмоции (нравится), то более часто отмечается десинхронизация также в обеих анализируемых частотных полосах в левой височной области ( $\chi^2=7,25$ ,  $df=2$ ,  $p=0,03$ ).

Кроме того, если мелодия оставляет равнодушной, выявляется десинхронизация в альфа-бета-полосе ЭЭГ в затылочной области. Синхронизации же в данном регионе совпадает с наличием положительных эмоций в оценке мелодии ( $\chi^2 = 6,81$ ,  $df=2$ ,  $p=0,03$ ).

### **Особенности вайвлет-синхронности при прослушивании мелодий у здоровых испытуемых**

У здоровых испытуемых при прослушивании инструментальной мелодии отмечается большие, по сравнению с фоном, показатели вайвлет-синхронности в левой лобной и правой теменной области. Абсолютные значения вайвлет-синхронности имеют максимальные значения в правой задневисочной области. Анализ индивидуальных особенностей интегрального коэффициента вайвлет-синхронности (ИКВС) выявил, что при прослушивании песенных мелодий отмечалось повышение связей между лобными и височными отделами левого полушария. Это соответствовало усилению синхронности в правых височных областях и лобно-центральной области.

При узнавании песенной мелодии так же, как и в случае инструментальной мелодии, отмечено сходное расположение топографии вайвлет-связей во всех наблюдениях с большими значениями в лобных отделах при прослушивании тех мелодий, которые имели негативные характеристики, т.е. «не узнаны» и «не понравились».

### **Специфические изменения вайвлет-синхронности у пациентов с нарушением сознания**

Индивидуальный анализ ответов на сложные слуховые стимулы у пациентов с выявил определенные закономерности, которые могут быть отправной точкой дальнейших исследований.

*При обратимом бессознательном состоянии* при прослушивании музыкальных отрывков усиление вайвлет-связей происходило с тех же зонах, что и у здоровых испытуемых. Однако, количество этих связей больше в случае наиболее благоприятного исхода болезни. Так же, как и при более благоприятном исходе наблюдалась их большая структурированность.

Абсолютные значения вайвлет-синхронности обнаруживали более низкие, по сравнению с нормой, значения. В случае наиболее благоприятного исхода ВС на топограммах абсолютных значений синхронности ее максимум располагался в более задних отделах (теменная область)

по сравнению с менее благоприятным, хотя и обратимым ВС, где усиленная синхронность тяготела к передним областям.

**В состоянии минимальных проявлений сознания** значения ИКВС по сравнению с фоном имели сходные показатели на все предъявляемые музыкальные отрывки. Выявлено очень локальное повышение связей относительно фона в левой височно-теменной области при диффузном снижении всех остальных связей. Анализ абсолютных значений синхронности выявил достаточно локальное увеличение синхронности в левой лобно-височной области. При этом также невозможно выделить отличия между значениями и топографией вайвлет-синхронности, выявляемой при прослушивании разных мелодий.

При прослушивании песенных мелодий также отмечался достаточно сходный тип реагирования на все предъявляемые мелодии. Следует отметить, что в отличие от инструментальных мелодий, при прослушивании песен отмечалось увеличение связей левой лобно-височной области (что, вероятно, соответствует речевым зонам) с другими областями коры. Наибольшее число связей отмечалось между левой лобно-височной и правой теменной областями. Вместе с тем, стоит отметить отсутствие различий вайвлет-связей при прослушивании разных мелодий.

Анализ абсолютных значений вайвлет-синхронности выявил, что ее увеличение происходит в правой височно-лобной области. При этом так же, как и в случае инструментальных мелодий, отличий между ответами на разные песенные мелодии не было.

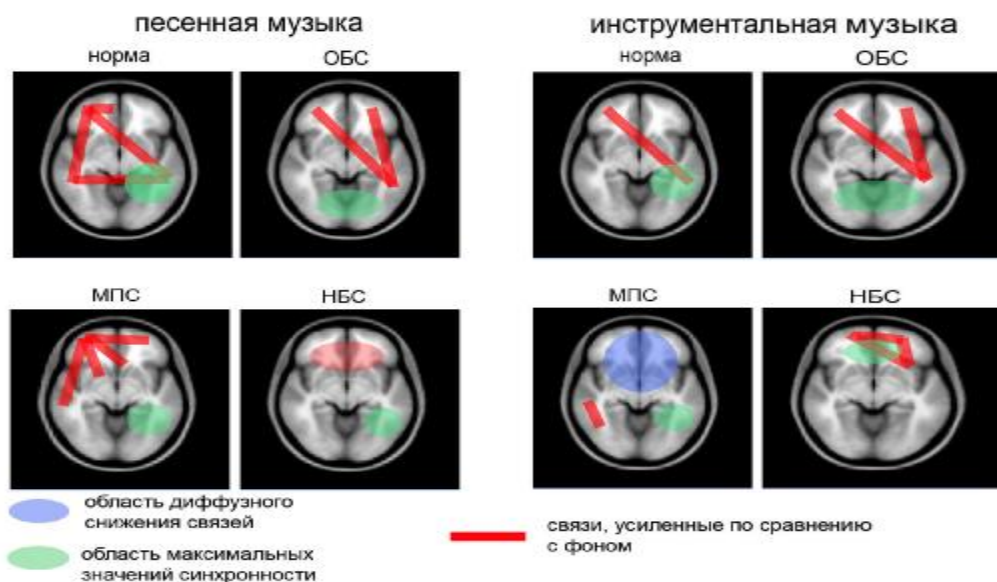


Рисунок 3. Схематичное изображения изменения ИКВС и абсолютных значений синхронности при прослушивании музыки в норме и при разном исходе травматической болезни: ОБС – обратимое бессознательное состояние, НБС – необратимое бессознательное состояние, МПС – минимальные проявления сознания (неполный регресс бессознательного состояния).

**При необратимом бессознательном состоянии** при прослушивании инструментальных мелодий отмечается усиление вайвлет-связей между левой лобной и правой височной областями. Причем, подобное усиление вайвлет-связи отмечалось на все предъявляемые мелодии. Подобное усиление вайвлет-связей наблюдалось так же и у здоровых

испытуемых. Однако, если в норме при этом абсолютные значения вайвлет-синхронности имели максимальные значения в правой височной области, то при НБС максимальные значения вайвлет-синхронности наблюдались в лобной и лобно-полюсной области.

При прослушивании песенных мелодий отмечалось усиление вайвлет-связей между лобной областью, преимущественно правого полушария, и теменной областью правого полушария. Это сопровождалось резким снижением связей в левой теменной области. Только на одну из мелодий отмечалось формирование связей, сходных к таковым у нормы. Однако, во всех случаях абсолютные значения синхронности имели наибольшие значения в передних отделах полушарий.

#### **Анализ вейвлет-синхронности коротких отрезков ЭЭГ при восприятии имен у здоровых испытуемых и пациентов с посттравматическим угнетением сознания**

Поскольку собственное имя может быть особо значимым для пациентов с угнетением сознания, именно на оценку реакции на свое имя делался акцент и у здоровых испытуемых.

##### ***Анализ вайвлет-синхронности в ответ на имена у здоровых испытуемых***

Анализ ИКВС выявил, что в ответ на все имена, включая собственное, у здоровых испытуемых происходило усиление связей между правой лобной и левой теменной областью по сравнению с фоном. В случае же прослушивания имени, вызывающего отрицательные ассоциации, дополнительно отмечается снижение связи между височными областями обоих полушарий. Анализ абсолютных значений вайвлет-синхронности выявил ее более высокие значения на собственное имя, и имя, оцененное положительное. Хотя область наиболее выраженных значений была во всех случаях идентична – лобно-центральная и правая височная.

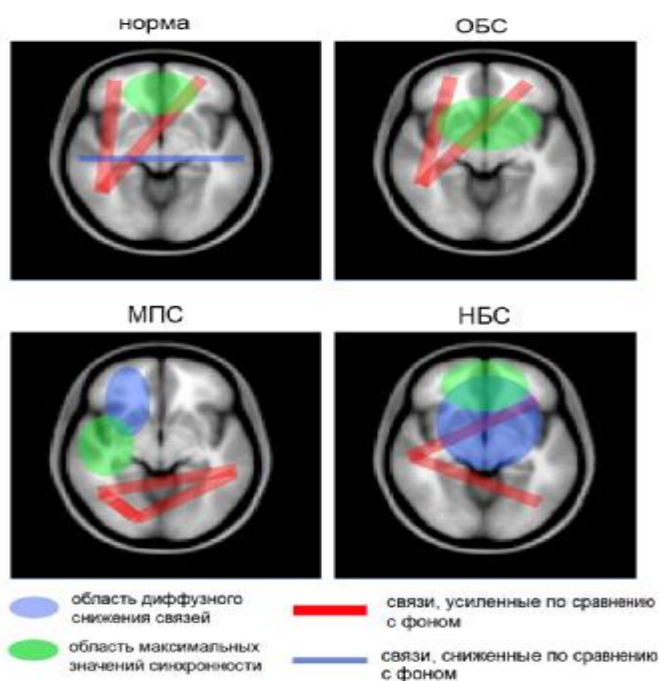


Рисунок 4. Схематичное изображения изменения ИКВС и абсолютных значений синхронности в ответ на прослушиванием имен (включая собственное) в норме и при разном исходе травматической болезни: ОБС – обратимое бессознательное состояние, НБС – необратимое бессознательное состояние, МПС – минимальные проявления сознания.

#### ***Анализ вайвлет-синхронности в ответ на имена у пациентов с посттравматическим угнетением сознания***

При обратимом бессознательном состоянии оценка ИКВС выявила усиление вайвлет-связей, характерных также для нормы: между лобной и теменной областями. Однако, в отличие от таковых у здоровых испытуемых, выявленные вайвлет-связи носили хаотичный характер. Топография абсолютных значений вайвлет-синхронности выявила ее увеличение в областях,



также характерных для нормы, однако, с более низкими значениями, чем у здоровых испытуемых. Кроме того, у пациентов с ОБС отмечены вайвлет-связи между лобной и теменной областью, что так же имело место у здоровых испытуемых. При этом в большей степени выражены вайвлет-связи между левой лобной и левой теменной областями, тогда как в норме преобладали диагональные связи между правой лобной и левой теменной зонами.

**При состоянии минимальных проявлений сознания** анализ изменений вайвлет-связей по сравнению с фоном выявил снижение вайвлет-связей лобных отделов с другими областями и повышение вайвлет-связей теменной области левого полушария с теменной и височной областью правого полушария. Анализ абсолютных значений вайвлет-синхронности показал, что на все имена выявлялась вайвлет-синхронность в теменно-височной области левого полушария. Отличия синхронности на разные имена носили только количественный характер – максимальные значения на собственное имя, тогда как качественно (топография) она не отличалась.

**При необратимом бессознательном состоянии** анализ изменений абсолютных значений вайвлет-синхронности по сравнению с фоном выявил диффузное снижение регистрируемых вайвлет-связей на все предъявляемые имена. Кроме того, в ответ на некоторые имена отмечено повышение вайвлет-связей между левой височной и правой лобной и теменной областями. Анализ абсолютных значений вайвлет-синхронности выявил диффузное усиление вайвлет-связей, с некоторой большей выраженностью в задних отделах – на имена, отличные от своего, и на свое имя – в лобной области.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Суммируя данные, полученные путем анализа компонентов N100, N200 и P300 СВП в разных экспериментальных ситуациях (прослушивание и счет простых звуков), можно разбить весь путь осознания слуховой информации на три этапа, соответствующие вышеотмеченным компонентам. Причем, основываясь на меньших, по сравнению с N100 и P300, изменениях параметров компонента N200 СВП, можно предположить, что это звено является наиболее стабильным в структурном и функциональном плане. Учитывая, что в компоненте N200 выделяют подкомпоненты MMN и MD, можно предполагать, что эта стабильность обеспечивается разным соотношением автоматических и произвольных процессов, отраженных, соответственно, в негативности рассогласования (MMN) и разностной негативности (ND).

То, какое из соотношений подкомпонентов N200 будет активизировано, предположительно, должно определяться на предыдущем этапе, т.е. на временном интервале, соответствующим компоненту N100 СВП. И, по-видимому, именно этот же этап является определяющим для последнего этапа, соответствующего компоненту P300.

В случае задачи неопределенности, возникающей при прослушивании двухстимульной звуковой последовательности без какой-либо предварительной инструкции, выявляется неспецифический компонент N100, который запускает механизм равновеликой оценки обоих стимулов. Отличия оценки каждого из стимулов в данной ситуации, вероятно, носят количественный характер.

Учитывая, что компонент MMN может затрагивать задний фронт компонента N100 [Oades R.D., 1997, Наатанен Р., 1998], то цингулярный источник, активный во время генерации компонентов N100 и MMN, по-видимому, идентичен. С учетом того, что во время генерации

MMN после цингулярного источника практически одновременно включаются височные источники, можно предполагать цепь активности: цингулярная кора – височные области (проекция слухового анализатора) – цингулярная кора.

И только после этого происходит активация лобного источника. Активность лобного источника в данном случае обеспечивает уровень распознавания и оценки стимулов. Однако, учитывая ситуацию неопределенности, лобная область в данной задаче не будет доминировать. Вероятно, именно это отражает доминирующий височный источник волны P300 при прослушивании звуков без инструкции – максимальное распознавание стимулов, при отсутствии четко определенной цели реагирования.

Следует отметить, что компонент P300 при прослушивании звуков без инструкции, вероятно, не является полностью идентичным описанному в литературе компоненту P3a, который выделяется в условиях достаточной определенности (слуховые стимулы) и низкой значимости (отличный, но нецелевой) стимула, что задается инструкцией считать целевые и игнорировать стандартные тона, хотя эквивалентные дипольные источники этих двух компонентов локализованы в одних и тех же структурах. Однако, при генерации компонента P300 в задаче прослушивания с использованием двухстимульной методики необычности стимула доминирует левый височный источник, тогда как при генерации P3a активность всех трех источников одинаково низкая.

Кроме того, при формировании ВП в ответ на отличный нецелевой тон в генерации специфического компонента N100 принимают участие преимущественно височные доли. Вклад лобных долей, если и присутствует, то, вероятно, минимален, что позволяет отфиксировать анализируемый фон, но полностью его игнорировать. Это, предположительно, отражается в значительном преобладании вклада MMN в волну N200 по отношению к ND. И, как следствие, на конечном этапе будет регистрироваться компонент P3a. Вероятно, он будет сходен с описанным выше P300, однако в нем будет отражена меньшая активация всех отмеченных источников. Это обусловлено тем, что в P300 при прослушивании звуков без инструкции отражена неопределенность задания при возможной необходимости реагировать на любой из подаваемых стимулов, тогда как в компоненте P3a отражено опознание целевого стимула при заложенной в условиях эксперимента к нему индифферентности.

В условиях определенности и наличия цели (счет целевых тонов), в генерации волны N100 СВП, вероятно, в равной степени активируются лобные и височные области, что на следующем этапе отражается в преобладании вклада компонента ND в генерацию компонента N200. И это, в свою очередь, ведет к активации структур гиппокампа и левой лобной доли и, как следствие, осознание цели и принятие решения о значимости стимула – генерации волны P3b.

Учитывая описанную в литературе связь компонента P300 с медиаторными системами, стоит отметить, что одной из структур, входящих в состав дофаминэргической системы, является цингулярная кора. Кроме того, в литературе отмечена связь компонента P3a с Д-эргической системой. Нельзя исключить, что влияние Д начинается на этапе, отраженном в компоненте N100, во время автоматической обработки стимула. Достигнет ли это влияние времени компонента P300 или нет, вероятно, зависит от начальной точки активации и пути ее передачи, т.е. соотношение вклада MMN и ND в генерацию компонента N200.

В данной работе прямого влияния дофаминолитических препаратов на пиковую латентность компонента MMN отмечено не было. Вместе с тем, в обнаружено, что лечение изменяет задний фронт волны MMN, что может соответствовать более длительной активности цингулярного источника.

Учитывая стабильность латентности компонента N200 у испытуемых разного возраста и в разных экспериментальных ситуациях, можно предположить, что данный этап с одной стороны, является наиболее стабильным в структурном и функциональном плане, а с другой, благодаря своей сложной структуре, наиболее чувствительным к нарушениям, возникающим на первом этапе. Т.е., вероятнее всего, второй этап – это своеобразное реле, которое может работать в нескольких режимах интенсивности, определяемых соотношением процессов, отраженных в компонентах MMN (непроизвольные автоматические) и ND (произвольные сознательные). Интенсивность второго сигнала обеспечивается путем, по которому к нему приходит информация. И именно это же и обеспечивает конечную инстанцию передачи информации.

Полученные данные согласуются с МРТ-исследованиями, согласно которым возникает исключительно лобная активация во время распознавания отличных нецелевых тонов в трехстимульной методике необычности стимула, тогда как целевой тон вызывает активацию как теменной, так и лобной областей [Bledowski et al., 2004]. Отмеченные области ассоциированы с компонентами P3a и P3b. Хотя фМРТ сигналы, отражающие последствия быстрых нейроэлектрических тормозных механизмов, неизвестны, необходимо отметить сходство магнитных и электрических сигналов.

Схема возможного соотношения процессов и путей генерации разных компонентов отображена на рис.5.

Анализируя компоненты N100, N200 и P300 СВП у пациентов на ранних стадиях восстановления сознания и учитывая полученную у здоровых испытуемых «неоднородность» рассматриваемых компонентов СВП в зависимости от экспериментальной ситуации, можно предполагать, что у пациентов в бессознательном состоянии происходит неидентичное восстановление (или разная степень сохранности) функции внимания при разной степени восстановления сознания.

Так, при обратимом бессознательном состоянии отмечается сходное со здоровыми выделение всех трех компонентов ВП. Причем, инструкция «считать» приводит к улучшению выделения всех трех компонентов. Можно предполагать, что у таких пациентов начинают восстанавливаться (сохранны) процессы как непроизвольного, так и произвольного внимания. Именно эта способность к анализу поступающей информации (даже при невозможности вербального контакта с пациентом) является существенно важной для последующего включения пациента в процессы реабилитации и более успешного и быстрого восстановления психических функций.

Наличие лишь компонентов N100 и N200 в ответ на стандартный тон в задачах прослушивания и счета звуков может свидетельствовать о том, что у данных пациентов сохранным (полностью или частично) являются только непроизвольные процессы анализа информации – непроизвольное слуховое внимание. Учитывая, что у здоровых испытуемых процесс перехода от непроизвольных процессов к произвольным происходит на временном интервале компонента N200, данное предположение представляется вполне обоснованным.

Можно предполагать, что у данных пациентов в волне N200 в большей степени отражены автоматические процессы (MMN), которые дают возможность дифференцировать стимулы, но при этом не происходит их осознания.

Учитывая, что для перехода от произвольных к произвольным процессам необходима сохранность связей между правой лобной областью и левой и правой височными областями, можно предположить, что у пациентов с неблагоприятным течением травматической болезни нарушены проводящие пути. Это согласуется с данными ДТ-МРТ, проводимой у пациентов с нарушением сознания, выявившей разную степень «облысения» мозолистого тела при хроническом вегетативном состоянии [Захарова Н.Е. с соавт. 2010].

В случаях же благоприятного исхода травматической болезни, отмеченные различия параметров компонентов N100, N200 и P300, по-видимому, отражают большее включение произвольных процессов. И, если по мнению Герит Ж.М.(1999), наличие комплекса N200-P300 у больных в бессознательном состоянии свидетельствует о том, что мозг способен дифференцировать стимулы, но не позволяет утверждать, что эта дифференцировка сознательна, то согласно данным, полученным в настоящей работе, отличие параметров компонентов N200 и P300 при прослушивании звуков и с инструкцией считать, предполагает у таких пациентов именно сознательную обработку слуховой информации, требующей включения произвольных процессов.

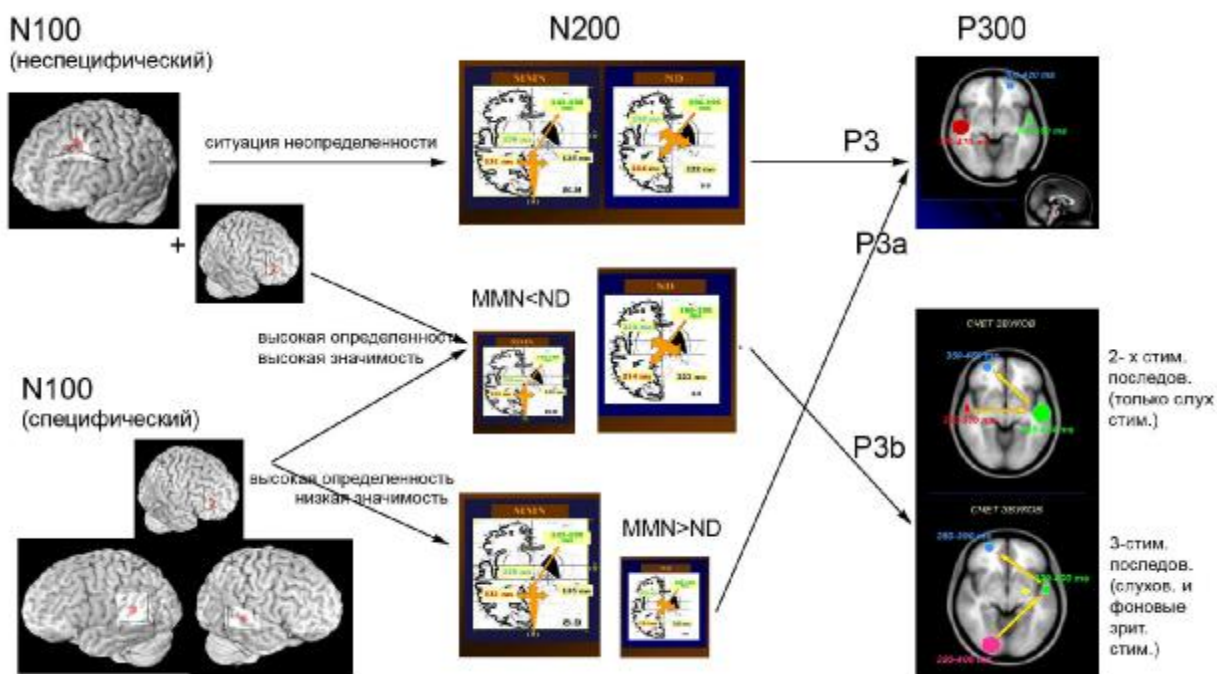


Рисунок. 5. Схематическое изображение структур и соотношения процессов, участвующих в генерации компонентов СВП в разных экспериментальных ситуациях.

Несмотря на то, что изучение восприятия простых тонов рассматривают в очень многих электрофизиологических исследованиях, необходимо отметить, что все эти исследования дают очень мало информации о том, как происходит восприятие целостного образа слуховой информации, из которой состоит речь, музыка и звуки окружающей среды. А ведь именно на основании анализа и оценки таких звуков происходит восприятие окружающей действительности, без адекватной оценки которой невозможно быстрое и четкое реагирование на изменения среды и коммуникация.

В связи с этим в работе рассмотрены особенности восприятия музыкальных отрывков, включающих инструментальные и песенные мелодии.

У здоровых испытуемых при прослушивании инструментальной музыки отмечено усиление связи между левой лобной и правой височной областями, а при прослушивании песенной музыки отмечается дополнительное усиление связей между левой лобной и левой височной областями, вероятно, обеспечивающей узнавание лексических структур и возможное проговаривание (внутреннее подпевание) и между височными отделами, что согласуется с данными литературы об активации структур, участвующих в распознавании речи [Borod J.C. et al., 1992, Perez A., 1990, Corballis M.C., 1999, Хомская Е.Д., Батова Н.Я., 1998] и мелодий [Jausovec N., 2003, Павлыгина Р.А. с соавт., 2004, Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988, Ehrlicman H., 1987, Corballis M.C., 1999]. Кроме того, отмечается дополнительное усиление этих связей при неузнавании мелодии, что может говорить о дополнительном вовлечении этих структур в процессы распознавания информации. Несомненно, подобная активация является одним из важных процессов, обеспечивающих функцию слуха и слухового восприятия. Следует отметить, что в тех же самых областях мозга выявлены и анализируемые в работе эквивалентные дипольные источники компонентов СВП при восприятии простых тонов.

В литературе, посвященной исследованию проводящих путей мозга, описано расположение дугообразного пучка мозга, являющегося первой частью верхних продольных путей. Он располагается на верхней границе лобной-теменной долей. Вторая часть верхних продольных путей соединяет область Вернике, а также нижнюю и среднюю часть височной области с теменной долей, располагается в глубоких отделах внутри лобного дугообразного пучка как проекции в лобные отделы. Недавние исследования показали, что эти две области кортикального серого вещества вовлекаются в процессы звукового восприятия [Lahav et al., 2007]. В исследовании Oeshlin et al. [2010] показано, что эти две области активируются одновременно, когда идет прослушивание новой незнакомой музыки. Можно предположить, что в выявленных в настоящей работе связях находит отражение активация именно этого мозгового отдела, связанного с восприятием музыки.

Третья часть верхних продольных волокон функционально ассоциирована с задней слуховой корой, и проецируется на верхнюю височную извилину, верхнюю височную борозду и среднюю височную извилину [Oeshlin et al., 2010]. Роль отмеченных выше структур в процессах восприятия звуков и речи в данных отделах мозга не ставится под сомнение [Buchsbaum et al., 2001; Vigneau et al., 2006]. Имеются указания, что существуют два отдельных пути, входящих в состав верхних продольных волокон в левом полушарии мозга, проецирующиеся как на речь-зависимые корковые области, так и на нижнюю лобную область с задней частью области Вернике и средне-височную область [Glasser and Rilling, 2008, Oeshlin et al. 2010].

Вместе с тем в литературе имеются указания на выраженную латерализацию функций. Oeshlin et al. (2010), проводя ДТ-МРТ исследования показали, что связи между верхней височной извилиной и верхней лобной выявляются только в левом полушарии. Сходным образом было показано, что связи со средней височной извилиной выявляются строго в левом полушарии, перекрываясь в этой области со структурами, ответственными за лексическое восприятие. Авторами было сделано предположение о модуляции областей мозга, вовлеченных в процессы речевого и музыкального восприятия. Исходя из того, что в литературе также

имеются указания на изменения в задней части левополушарной центральной височной извилины и верхней височной борозды, можно предположить, что именно в этих областях происходит разделение музыкальных и речевых процессов.

Это согласуется и с результатами настоящей работы, согласно которым левая височная область или вовлекается в процесс формирования связей – при прослушивании песенных мелодий, или не вовлекается – при прослушивании инструментальной мелодии.

При этом следует отметить, что поскольку наибольшие значения синхронности выявлены в правой височной области, то, вероятно, именно эта зона является пусковой для вовлечения левой лобной и височной области.

У пациентов с обратимым бессознательным состоянием, так же, как и у здоровых испытуемых, отмечено усиление связи между правой височной и левой лобной областью. Однако, у них при этом присутствует усиленная связь между правой лобной и правой височной областью. Вероятно, это может отражать необходимость дополнительной активации процессов, связанных с произвольным вниманием, для вовлечения в процесс анализа информации. Вместе с тем, область абсолютных значений синхронности у них смещается в задние отделы, что может отражать усиленное стволовое влияние, необходимое для создания должного фонового уровня активации, позволяющего перейти пороговый уровень, необходимый для вовлечения других структур в процессы активации. Это согласуется с данными литературы [Шарова Е.В. с соавт., 2008, Hellige J.B., 1993] о функциональной роли ствола мозга в этих процессах.

При неполной редукции бессознательного состояния (динамика только до уровня минимальных проявлений сознания) отмечается активация левого полушария мозга – лобных (при прослушивании песенных мелодий) или височных (при прослушивании инструментальных мелодий) отделов. Однако, эта область повышения вайвлет-связей носит очень локальный характер. И при этом отсутствуют межполушарные вайвлет-связи. Следует отметить, что область абсолютных значений вайвлет-синхронности при этом соответствует таковой у здоровых испытуемых (правая височная область). Отсутствие же вайвлет-связей этой области с другими отделами мозга, вероятно, отражает «запирание» там сигнала, что не дает возможность установиться вайвлет-связям, необходимым для осознания стимула. Причем, если в случае прослушивания песенных мелодий, образующиеся вайвлет-связи в левой лобной области потенциально могут быть усилены до достижения нужного уровня, то при прослушивании инструментальной мелодии отмечается резкое диффузное снижение вайвлет-связей в лобных областях. Это, с одной стороны, противоречит описанному в литературе «эффекту Моцарта» об активации связей при прослушивании классической музыки [Tompson W.F. et al., 2001, Jausovec N., Nabe K., 2003], однако, с другой стороны, если в норме «эффект Моцарта» рассматривается как неспецифическое влияние, можно предположить, что эффект вызывает снижение «лишних» для текущей деятельности связей, создавая «активацию настроения». Возможно, что в случае нарушения сознания необходима, напротив, стимуляция вайвлет-связей, чтобы в дальнейшем из большого числа хаотически возникающих комбинаций, при достижении определенного уровня активации, могли стабилизироваться те, что необходимы для вовлечения произвольных процессов и выполнения текущей задачи.

Критическое значение неспецифического влияния инструментальной музыки отмечено в случае необратимого бессознательного состояния, когда возникшее в правой лобной области некоторое усиление вайвлет-связей не выходит за ее пределы. Причем это соответствует и

области абсолютных значений синхронности. Это согласуется с данными анализа дипольных источников компонента P300 СВП, где структуры лобной области преобладают в генерации компонента. Надо отметить, что у данных пациентов отмечается нарушение проводящих путей на уровне мозолистого тела (тотальное «облысение») [Захарова Н.Е., 2010]. Рассматривая полученные данные в контексте теории информационного синтеза А.М.Иваницкого (2007) можно предположить, что возбуждение, попадая в лобную область, и при отсутствии кортико-фугальных и межполушарных связей, остается там «запертым», что делает невозможным ни осознание информации, ни включение процессов внимания, необходимых для запуска процессов осознания.

Следует отметить, что травма – это комплексное поражение, затрагивающее все отделы мозга. Выделяющееся при этом диффузное аксональное повреждение затрагивает проводящие пути, также без четкого выделения какой-то одной структуры. В литературе отмечена корреляция между степенью дегенерации мозолистого тела и уровнем восстановления сознания [Зайцев О.С., 2010]. И хотя в настоящей работе подобных корреляций проведено не было, можно отметить тенденцию, что по мере усиления дегенерации проводящих путей, ухудшается как выделение длиннолатентных компонентов ВП, так и восприятие музыкальных отрывков и имен. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, какой из участков проводящих путей является критичным для процессов обработки информации, поскольку в отдельных случаях возможны относительная сохранность функций при достаточно сильной дегенерации проводящих путей мозга, в частности – мозолистого тела. Подобные ситуации могут быть объяснены с точки зрения «теории первого аксона», которая касается процессов миелинизации волокон во время созревания мозга [Oeshlin et al. (2010)]. Согласно этой теории, первый миелинизированный аксон может появиться в любом участке будущего белого вещества. Именно по пути этого «первого» аксона в дальнейшем будет происходить наиболее «легкое» развитие функции. Учитывая, что теория была выдвинута авторами при изучении возможных морфо-функциональных отличий у музыкантов с абсолютным и относительным слухом, данная теория может быть вполне обоснованной.

Принципы аксонального созревания сформулированы многими авторами [Sperry, 1963; Tessier-Lavigne and Goodman, 1996; Yu and Bargmann, 2001; Guan and Rao, 2003]. Однако, до настоящего времени не проводилось никаких исследований миелинизации волокон в критичные для созревания мозга периоды, и вопрос об архитектурном расположении волокон только начинает изучаться. Вместе с тем, имеются данные отдельных ДТ-МРТ исследований, основанных на изучении белых волокон мозга у недоношенных новорожденных [Partridge et al., 2004, 2005], во время первых 2-х лет жизни [Mukherjee et al., 2002; Schneider et al., 2004; Gao et al., 2009], и в юношеском возрасте [Schmithorst et al., 2002; Snook et al., 2005, 2007], которые прослеживают изменения белого вещества во время взросления мозга. Цитологические исследования, проводимые на каллозальных аксонах у резус-макак, показали, что каллозальные аксоны появляются исключительно в период с середины беременности до родов, после родов происходит их исчезновение до 70% от начального уровня [LaMantia and Rakic, 1990]. Кроме того, исследования, фокусирующиеся на изучении лобных и височных отделов мозга, отмечают дегенерацию белого вещества, происходящую на пятом десятилетии жизни [Bartzokis et al., 2001].

Очень важным является то, что области, связанные с восприятием речи, включая заднюю сильвиеву борозду, область Брока, первичную моторную зону, первичную зрительную зону, первичную слуховую зону и зону зрительно-слуховой интеграции, созревают последними [Su et al., 2008]. Это связано с достаточно медленной миелинизацией дугообразного пучка, которая завершается при увеличении словарного запаса человека и постоянных речевых тренировках [Kuhl, 2004; Pujol et al., 2006; Zhang et al., 2007].

Следует отметить, что при восприятии слуховой информации особую роль играет процесс перехода от произвольных процессов к произвольным. При этом для корректной обработки поступающей информации необходима как сохранность областей, где происходит данный процесс, так и проводящих путей, обеспечивающих связь между данными областями.

Данные научной литературы, показывающие, что прогресс заболевания у пациентов с шизофренией во времени обусловлен как функциональными, так и структурными изменениями, в настоящее время противоречивы [Catts et al 1995; Hirayasu et al 1998; Kasai et al 2003; Sauer et al 1997, Gogtay et al., 2004, DeLisi et al., 2004]. Потенциальная часть структурных изменений отражается, по-видимому, в выявленном в настоящей работе более ростральном расположении левого цингулярного источника и более вентро-каудальном расположении правого лобного MMN источника у пациентов с длительным течением болезни по сравнению с больными, находящимися в ее дебюте. Сходство подчеркивается активностью в правой лобной области, с пиком точно в том временном интервале, когда отмечены различия в ВП. Изменения в цингулярной области также сопровождаются изменением ориентации диполей между пациентами в дебюте болезни и на фоне ее длительного течения.

Незначительные структурные и функциональные изменения были также отмечены в левой височной области. Область источника сохраняет более медиальное положение, тогда как у здоровых испытуемых она занимает более латеральную позицию. Более того, дипольный момент был значимо более слабым у старших пациентов по сравнению с молодыми. Сходные изменения в левом полушарии были выявлены у старших пациентов при MMN исследовании [Catts et al 1995; Hirayasu et al 1998; Kasai et al 2003; Sauer et al 1997]. Полученные данные соответствуют выявленным структурным изменениям мозга у лиц юного возраста [Gogtay et al., 2004], которые проявляются в следующие десять лет [DeLisi et al., 2004]. Более поздние изменения в задней височной и лобной области также отмечены и становятся более выраженными с возрастом [Thompson et al., 2001], и могут косвенно влиять на изменения локализации генераторов, отмеченных в настоящем исследовании. Подобные изменения, усиливающиеся с возрастом, отражают различия в соотношении белого и серого вещества, проявляющиеся у подростков в большем количестве белого вещества [Bartzokis et al., 2003]. Функциональные изменения могут проявляться изменениями регуляторных функций при одновременном нарушении памяти [Hoff et al., 1999]. Теоретически оба аспекта нарушений могут находить свое отражение в выявленных генераторах MMN.

В настоящей работе изменения слухового восприятия мелодий исследовались также у пациентов с ЧМТ, причем у всех пациентов было диагностировано ДАП (диффузное аксональное повреждение мозга). Можно предположить, что в этом случае сохранность функции может обеспечиваться не только полностью сохранным путем, но и в случае неполного повреждения, достаточным является сохраненный «первый аксон», вокруг которого шло формирование функции в онтогенезе. Это может играть ключевую роль в процессе



восстановления функции в период реинтеграции сознания. Это может объяснять отдельные случаи, когда обеднение связей по данным ДТ-МРТ, сопровождается относительно хорошим восстановлением психических функций.

В отдельных работах при исследовании компактного белого вещества (мозолистое тело, внутренняя капсула и ножки мозга), авторы пришли к выводу, что миелинизация компактного белого вещества изначально больше по сравнению с некомпактным белым веществом [McGraw et al., 2002]. Вполне вероятно, что повреждения данных путей во взрослом состоянии могут быть более критичными для функций, связанных с данными структурами.

По-видимому, сохранность морфо-функциональной целостности правой лобной области является важным как для перехода от автоматических к контролируемым процессам анализа слуховой информации, так и для осознания сложных звуковых стимулов. Следует отметить, что травма всегда является достаточно сложным и диффузным поражением. С учетом дефицита дипольных источников в определенных областях мозга при анализе компонента P300, можно предположить, низкий уровень переработки информации может быть также следствием нарушений не только в определенной области, но и в определенных системах мозга. В частности, в литературе имеется ограниченное число исследований, которые показывают, что после ЧМТ возникают нарушения длительной потенциации в гиппокампальной области [Reeves et al., 1995; Sanders et al., 2000]. Причина отмеченных нарушений до настоящего времени не является полностью изученной. Falo et al. (2006, 2008) предположили, что подобные нарушения могут возникать вследствие изменений синаптических композиций и дисфункции молекулярных процессов, которые влияют на синаптическую пластичность к гиппокампе. В этом процессе предположительно играет роль Д-система. Известно, что блокада D1/D5 рецепторов может ликвидировать позднюю длительную потенциацию, и даже влиять на раннюю длительную потенциацию, предполагая, что синаптическая пластичность в гиппокампе зависит от синергичного взаимодействия глутамата и дофамина [Frey et al., 1991; Granado et al., 2008]. Это в свою очередь ставит вопрос, какие еще структуры и функции, кроме нейронов гиппокампа, могут быть вовлечены в данный процесс. Учитывая, что в Д-систему мозга входит и лобная область, можно предполагать, что выявленные изменения компонентов MMN и P300 отражают разную степень и характер нарушений данной системы. Однако, как изменения MMN при шизофрении, так и максимальные нарушения, вплоть до полного отсутствия, компонента P300 СВП, могут отражать участие Д-трансмиссии в когнитивных процессах. Это согласуется с Д-теорией нарушения когнитивных функций при ЧМТ [Bales J. et.al., 2009] и с дофаминовой теорией развития шизофрении [Carlsson, 1977, 2001, Meyer-Lindenberg et al. 2005, Meyer-Lindenberg and Weinberger 2006, Poewe 2008, Meyer-Lindenberg 2010].

Учитывая тотальное обеднение связей мозолистого тела («облысение»), можно предположить, что у пациентов с отсутствием восстановления сознания нарушаются также связи между лобными и височными отделами, которые являются одним из основных звеньев Д-системы. Это может быть косвенно подтверждено наличием у таких пациентов неврологических симптомов поражения Д-эргической системы.

Несмотря на то, структуры, между которыми возникают вайвлет-связи при прослушивании мелодий и имен, одни и те же, характер вайвлет-связей при этом обнаруживается отличный. При прослушивании музыки у здоровых испытуемых усиливались вайвлет-связи лобных областей с правой височной областью, тогда как при прослушивании имен – с левой лобной областью, которая в большей степени вовлечена в процессы распознавания лексических структур. Наибольшие значения синхронности были выявлены в лобных отделах.

Подобная топограмма отмечена и у пациентов с обратимым БС. Причем, чем более благоприятным в дальнейшем было восстановление сознания, тем более структурированы были и усиленные по сравнению с фоном связи, и тем больше их топограмма приближалась к таковой в норме. Значения синхронности имели более каудальное расположение при менее благоприятном восстановлении и более ростральное – при восстановлении в дальнейшем до ясного сознания.

При минимальном уровне сознания отмечалось усиление вайвлет-связей в теменно-затылочной области и их снижение в левой лобной области, связанной с распознаванием речи.

При отсутствии восстановления сознания отмечалось резкое снижение вайвлет-связей в передних отделах при наличии синхронности так же в передних отделах.

## **ВЫВОДЫ**

1. Анализ параметров длиннотентных компонентов СВП — N100, N200 и P300, зарегистрированных в ситуациях прослушивания и счета звуков у здоровых испытуемых, отражает произвольное и непроизвольное восприятие слуховой информации и может быть использован для прогноза восстановления сознания у пациентов с церебральной патологией.
2. В норме в задачах с двухстимульной звуковой последовательностью компонент N100 при счете целевых тонов у лиц старшего возраста имеет большую латентность по сравнению с молодыми испытуемыми. Компонент N200 имеет сходную латентность в обеих возрастных группах; амплитуда компонента N200 выше у молодых испытуемых по сравнению с лицами старшего возраста. Компонент P300 при прослушивании звуков по амплитуде и латентности не имеет возрастных различий.
3. В задачах с трехстимульной звуковой последовательностью компонент N100 у здоровых испытуемых зрелого возраста имеет большую латентность и меньшую амплитуду по сравнению с молодыми. Латентность компонента N200 не имеет возрастных различий, тогда как амплитуда N200 ниже у лиц старшего возраста. Компонент P300 при счете звуков имеет меньшую амплитуду в зрелом возрасте по сравнению с молодыми испытуемыми.
4. В разных возрастных группах здоровых людей при счете целевых тонов амплитудно-временные параметры компонентов N100, N200 и P300 СВП не отличаются в задачах с двух- и трехстимульной звуковыми последовательностями.
5. Для здоровых испытуемых при прослушивании звуков характерно одновременное включение эквивалентных дипольных источников компонента P300 СВП, локализованных в височных отделах обоих полушарий и правой лобной области, а при счете звуков - последовательное включение источников этого компонента в левой височной, правой височной (с вовлечением гиппокампа) и левой лобной области.

6. В норме источники компонента MMN СВП локализованы в правой средне-височной и средне-лобной, левой верхневисочной и цингулярной корковых зонах. Источники компонента ND СВП локализованы в правой среднелобной извилине, левой верхней лобной извилине и на границе обеих теменной и височной областей.

7. В дебюте шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми отмечается более антеро-(вентральное) положение левого височного источника и более дорзальное расположение правого височного источника MMN. У пациентов с длительным течением заболевания выявляется более ростральное положение левого цингулярного и более вентральное расположение правого лобного источников MMN. В онтогенезе пациентов с шизофренией выявляется смещение левого цингулярного источника в более ростральное положение в отличие от здоровых испытуемых, у которых этого смещения не происходит.

8. У пациентов с ЧМТ на стадии вегетативного состояния компоненты СВП имеют специфические особенности, коррелирующие с исходом заболевания: при восстановлении сознания до ясного выделяются компоненты N100, N200 и P300 СВП на целевой тон; при неполной редукции бессознательного состояния при прослушивании звуков выявляются все компоненты и при инструкции считать - только компоненты N100 и N200 на стандартный тон; при необратимом бессознательном состоянии отмечается редукция всех компонентов, вплоть до полного отсутствия.

9. У здоровых испытуемых узнавание мелодии сопровождается потенциал-зависимой десинхронизацией ЭЭГ в левой лобно-теменно-височной области. При прослушивании понравившихся мелодий отмечается потенциал-зависимая синхронизация ЭЭГ в левой лобно-височной области, непонравившихся - десинхронизация в височной области, и мелодий, не вызывающих эмоционального отклика - десинхронизация в затылочной области.

10. У пациентов с ТЧМТ на ранних стадиях восстановления сознания (вегетативное состояние, мутизм) благоприятным прогностическим признаком при прослушивании музыки является наличие вайвлет-связи между правой височной и левой лобной областью, левой височной и лобной областью; при прослушивании имен - вайвлет-связи между левой височной и правой лобной, а также височной и лобной областью левого полушария.

#### **Основные работы, опубликованные по теме диссертации:**

1. Jemel, J., Oades, R. D., Oknina, L., Achenbach, C. Röpcke, B., Frontal and temporal lobe sources for a marker of controlled auditory attention: The negative difference (Nd) event-related potential // Brain Topography, 2003, 15, 249-262 .
2. Oades, R. D., Röpcke, B., & Oknina, L. Context, connection and co-ordination: the need to switch. Commentary on "Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia" W. A. Phillips, and S. M. Silverstein. // The Behavioral and Brain Sciences, 2003, 26, 65-(97)-125.
3. Oknina, L. B., Wild-Wall, N., Oades, R. D., Juran, S. A., Röpcke, B., Pfueller, U., Weisbrod, M., Chan, E., & Chen, E. Y. H., Frontal and temporal sources of mismatch negativity in healthy controls, patients at onset of schizophrenia in adolescence and others at 15 years after onset // 2005, Schizophrenia Research. 76, 25-41.
4. Nele Wild-Wall, Stephanie A. Juran, Robert D. Oades, Jan Sachsse, Ljubov B. Oknina, Bernd Röpcke Auditory change detection in schizophrenia: sources of activity in patients with a first episode in adolescence, and patients 14 years after an adolescent illness-onset // BiomedCentral (BMC), 2006, Psychiatry, 6,7.
5. Oknina Л.Б., Шарова Е.В., Матюшина Н.А., Куликов М.А., Зайцев О.С., Болдырева Г.Н., Машеров Е.Л. Динамика компонента P300 АВП при посттравматическом бессознательном состоянии // Журнал высшей нервной деятельности, №6, 2006. С. 757-766.
6. Oknina L.B., Sharova E.V., Zaitsev O.S. Uncouncios state outcome prediction using event-related potentials: a P300 study // Chinese Journal of Pathophysiology, June 2006, Volume 22, No.13 (Supplement), p.131. (Materials of 5th International Congress of Pathophysiology, June 28 – July 1, 2006 Beijing, China).

7. Шарова Е.В., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Трошина Е.М. Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях // Научно-практический журнал "Доктор.ру". 2008. №4. С.30-37.
8. Шарова Е.В., Зайцев О.С., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Трошина Е.М. ЭЭГ и ВП в прогнозировании развития посттравматических бессознательных состояний после тяжелой травмы мозга // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. Т.4. №2. 2008. С. 83-90.
9. Шарова Е.В., Ениколопова Е.В., Зайцев О.С., Болдырева Г.Н., Трошина Е.М., Окнина Л.Б. Приемы исследования и оценки функциональной асимметрии мозга человека в норме и патологии // С Сб. "Руководство по функциональной межполушарной асимметрии". Глава 22. С. 617-637. М: Научный мир. 2009. 835 с.
10. Окнина Л.Б., Кузнецова О.А., Ениколопова Е.В. Временные особенности включения дипольных источников P300 акустического вызванного потенциала в задачах разной степени сложности у здоровых испытуемых // Физиология человека, 2009, Т. 35, №3, с. 1-8.
11. Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Куликов М.А., Волинский П.Е., Котенев А.В., Окнина Л.Б. ЭЭГ-корреляты состояний зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых // Физиология человека, 2009. Т.35. №1. с.5-13.
12. Романов А.С., Шарова Е.В., Кузнецова О.А., Окнина Л.Б., Волинский П.Е., Щекутьев Г.А. Возможности метода вайвлет-синхронизации в оценке длиннотентных компонентов акустического вызванного потенциала здорового человека // Журн. Высш. Нервн. Деятельности им.И.П.Павлова. 2010. Т.60. № 6. С.777-783.
13. Окнина Л.Б., Sharova E.V., Grigorieva O.A., Zaitsev O.S., Konyshov V.A. Acoustic evoked potentials (AEP) caused by different complexity stimuli in prognosis of mental recovery in posttraumatic unconscious state // Int. Journal of psychophysiology (Proceedings of the 15-th world congress of psychophysiology of the IOP, Budapest), 2010. V.77, № 3, P.338-339.
14. Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Куликов М.А., Окнина Л.Б., Холодова Н.Б., Купцова С.В. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии. Сообщение I. Анализ раннего N1 компонента. // Физиология человека. 2010. Т.36. №2. С.32-43.
15. Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Куликов М.А., Купцова С.В., Холодова Н.Б., Окнина Л.Б. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии. Сообщение II. Анализ позднего компонента P300. // Физиология человека. 2010. Т.36. №4. С.22-33.
16. Шарова Е.В., Романов А.С., Куликов М.А., Коробкова М.В., Окнина Л.Б., Воронов В.Г., Зайцев О.С. Изменения межполушарной ЭЭГ и ВП-синхронизации, сопровождающие активизацию внимания в норме и при посттравматическом угнетении сознания. (7 стр.) // Материалы Всероссийской Конференции "Современные направления в исследовании функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга" декабрь 2010, Москва
17. L.B.Oknina, E.V.Sharova, O.S.Zaitsev, N.E.Zakharova, E.L.Masherov Prognostic role of N100, N250, P300 components of the acoustic evoked potential (AEP) in successful mental recovery after severe head injury // Clinical Neurophysiology, 2011, vol. 122, suppl. 1, P.104. (Materials of 14th European Congress on Clinical Neurophysiology and 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation. Rom. Italy. 21-25 June. 2011).
18. Окнина Л.Б., Кузнецова О.А., Белостоцкий А.В., Нечаева Н.Л., Кутакова Е.В., Машеров Е.Л., Романов А.С. Амлитудно-временные параметры длиннотентных компонентов АВП (N1, N2 и P300) у здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста при счете и прослушивании звуков // Физиология человека, 2011, Т.37. № 1. С. 49-56.
19. Романов А.С., Шарова Е.В., Окнина Л.Б. Оценка синхронности вызванной активности мозга человека в норме и при посттравматическом угнетении сознания на основе вейвлет анализа // ж.Функциональная диагностика, 2011, №1, С. 47 (Материалы Всероссийской конференции "Функциональная диагностика-2011", Москва).
20. Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Машеров Е.Л., Щекутьев Г.А., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Длиннотентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Ж.Вопросы нейрохирургии 2011.№3. С.19-30.
21. Sharova E.V., Окнина Л.Б., Boldyreva G.N., Portnova G.V., Romanov A.S., Kornienko V.N., Zaitsev O.S. Brain potential reactivity at posttraumatic unconsciousness // Materials of The IIIrd International Conference "Basic and applied aspects of mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach", 21-22 September, Moscow, Russia, 2012. P.55.
22. Окнина Л.Б., Купцова С.В., Романов А.С., Машеров Е.Л., Кузнецова О.А., Шарова Е.В. Сравнительный анализ изменений коротких отрезков ЭЭГ при восприятии музыки на основе методов вызванной синхронизации - десинхронизации и вайвлет-синхронности // Ж. Физиология человека. 2012, Т. 38, No. 4, С. 348-353.

### **Список сокращений**

- ERD – вызванная десинхронизация  
ERS – вызванная синхронизация (сокращения оставлены в англоязычной транскрипции, чтобы избежать путаницы с ВС – вегетативное состояние)  
ICA-анализ (Independent Component Analysis) – анализ независимых компонент  
MMN – mismatch negativity, негативность рассогласования  
ND – negative difference, разностная негативность  
АКМ – акинетический мутизм  
АКМЭ – акинетический мутизм с эмоциональными реакциями  
БС – бессознательное состояние  
ВП – вызванный потенциал  
ВС – вегетативное состояние  
Д – дофамин  
ДАП – диффузно-аксональное повреждение  
ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография  
ИКВС – интегральный коэффициент вайвлет-синхронности  
КТ – компьютерная томография  
МПР – мутизм с пониманием речи  
МПС – минимальные проявления сознания  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НБС – необратимое бессознательное состояние  
ОБС – обратимое бессознательное состояние  
ПБ – поле Бродмана  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
СВП – слуховой вызванный потенциал  
ССП – потенциалы, связанные с событиями  
ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма  
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография  
ЧМТ – черепно-мозговая травма  
ЭДИ – эквивалентный дипольный источник  
ЭЭГ – электроэнцефалограмма