

## Глава 17.

# Синдром нарушения внимания с гиперактивностью

### I. Клинические симптомы

#### A. Процессы управления и компоненты когнитивных вызванных потенциалов

Рассмотрим расстройства системы управления. Основные операции системы управления — это рабочая память и внимание, процессы вовлечения в действие, контроля и подавления действий. Компоненты когнитивных ВП соответствуют этим процессам. В табл. 17.1 перечислены тесты, в которых генерируются эти компоненты. Вспомните, что компонента ВП отражает ответ определенной системы мозга (например, нейронной сети управления) на адекватный стимул в соответствующей поведенческой парадигме. Видно, что ни один отдельно выбранный тест не может использоваться в качестве «золотого стандарта» для оценки работы системы управления. Однако некоторые варианты двухстимульного GO/NOGO-теста можно рассматривать как приближение к «золотому стандарту».

Таблица 17.1. Компоненты когнитивных вызванных потенциалов как показатели процессов в системе управления

Операции управления	Вовлечение	Рабочая память/внимание	Подавление ответа	Контроль
Компонента когнитивных вызванных потенциалов и психологический тест	P3b на значимые стимулы в тестах Oddball и GO/NOGO	Компонента сравнения P2 в GO/NOGO-тесте и в тестах с отсроченным ответом	N2 на стоп-стимул в стоп-сигнал тестах или компонента подавления действия на NOGO-стимул в GO/NOGO-тестах	Компонента мониторинга P4NOGO в GO/NOGO-тестах, негативностью, связанной с ошибкой (НСО), в тестах на непрерывное выполнение

*Симптомы СНВГ согласно DSM-IV и ICD-10.* Вообразите, что вы находитесь в быстро движущемся калейдоскопе, где окружающие предметы постоянно перемещаются и ваше внимание переключается с одного образа, звука или впечатления на другой. Представьте себе также, что вы легко отвлекаетесь на несущественные звуки и явления, ощущая скуку и беспомощность при выполнении данного вам задания. Это то, что испытывают дети с СНВГ<sup>11</sup>.

Синдром нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) — одно из самых распространенных расстройств в детской психиатрии<sup>12</sup>. В прошлом для его обо-

<sup>11</sup> Литература изобилует описаниями подобных характеров. В 1845 г. немецкий доктор Г. Гофман дал портрет мальчика с СНВГ в «Истории непоседы Филиппа». Другой пример ребенка с СНВГ описан известным русским писателем Н. Носовым в его прекрасной книге «Приключения Незнайки и его друзей». Незнайка противопоставлен Знайке, которого можно назвать нормальным, здоровым ребенком. Интересно, что среди российских детей Незнайка пользуется большей популярностью, чем Знайка.

<sup>12</sup> По осторожным оценкам, он встречается у 3–7,5 % детей повсеместно.

значения использовались другие названия: синдром нарушения внимания, СНВ, гиперактивность, гиперкинез, гиперкинетический синдром, минимальная мозговая дисфункция и минимальное мозговое поражение<sup>13</sup>. В DSM-IV СНВГ разделен на три типа: с преобладанием невнимательности, с преобладанием гиперактивности и импульсивности и смешанный тип. Эта классификация базируется на трех группах симптомов: невнимательности, гиперактивности и импульсивности<sup>14</sup>. Основания для клинического использования этих типов недостаточны и спорны. До настоящего времени не решен вопрос, должен ли тип с преобладанием невнимательности рассматриваться самостоятельно или в составе СНВГ.

Несмотря на то что СНВГ — одно из самых распространенных расстройств, подходы к его диагностике довольно противоречивы. Эти противоречия состоят, например, в разнице между американскими критериями для СНВГ, по данным DSM-IV, и европейскими диагностическими критериями для гиперкинетического расстройства (ГКР, по определению ICD-10). Обе классификации включают детей с не соответствующими возрасту уровнями невнимательности, гиперактивности и импульсивности, обуславливающими низкую успеваемость в школе и впоследствии оказывающими негативное влияние на интеллектуальную и профессиональную деятельность и социальные взаимоотношения. Но критерии ICD-10 строже и требуют большей выраженности симптоматики для постановки диагноза по сравнению с критериями DSM-IV<sup>15</sup>. По данным клинических работ, преобладание этого расстройства у мальчиков по сравнению с девочками выражено меньше, чем по результатам социальных исследований. Это может быть связано с тем, что у женщин СНВГ оказывает менее разрушительное влияние на жизнь, к тому же мужчины больше подвержены несчастным случаям, например черепно-мозговым травмам.

Несмотря на то что и DSM-IV и ICD-10 содержат хорошо структурированные, основанные на четких критериях диагностики для СНВГ и ГКР, они имеют ряд недостатков. Диагностические критерии не позволяют разграничить симптомы СНВГ и проявления невнимательности, гиперактивности и импульсивности у здоровых детей, обусловленные особенностями созревания. Клиницисты получают данные для диагностики из многих источников (например, от родителей и учителей), но ни одно из руководств не дает указаний на то, как интегрировать эту информацию. Недостатки диагностической системы СНВГ вызвали критическое отношение к ней, как к субъективной, и инициировали поиск объективных маркеров эндотипов этого расстройства<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Описание СНВГ в DSM-IV можно найти по адресу [http://en.wikipedia.org/wiki/DSM-IV\\_Codes](http://en.wikipedia.org/wiki/DSM-IV_Codes).

<sup>14</sup> Невнимательным детям трудно сосредоточиться на одном задании дольше нескольких минут, они испытывают сложности с концентрацией внимания, организацией и выполнением дел. Гиперактивные дети все время в движении, они не могут сидеть спокойно, пытаются все потрогать и говорят без умолку, могут испытывать беспокойство, хватаясь за несколько дел сразу и перескакивая с одного на другое. Импульсивные личности не способны сдерживать свои непосредственные реакции, не могут думать перед тем, как действовать, им трудно дожидаться получения желаемого, например своей очереди в играх.

<sup>15</sup> Поэтому при использовании DSM-IV, включающей «невнимательный» тип, СНВГ выявляется чаще, чем ГКР — при использовании ICD. В связи с этим иногда создается ложное впечатление, что в США СНВГ распространен в большей степени, чем в странах, где диагностика основывается на критериях ICD. Однако при использовании одних и тех же критериев частота встречаемости СНВГ одинакова повсеместно.

<sup>16</sup> Впервые понятие «эндотипов» как основанный на нейронауке маркер СНВГ предложили К. Каstellанос и Р. Таннок в 2002 г. Они представили три эндотипа, которые могли бы лежать в основе СНВГ: 1) специфическая аномалия нейронных сетей, связанных с механизмами подкрепления; 2) временной дефицит в обработке информации; 3) нарушения рабочей памяти (Castellanos, Tanock, 2002).

## II. Генетические и внешние факторы

### A. Комплексное генетическое расстройство

СНВГ прослеживается в поколениях, и приблизительно у половины родителей с СНВГ рождаются дети с этим расстройством. Согласно исследованиям у близнецов, гены играют важную роль в передаче СНВГ по наследству, и наследуемость СНВГ оценивается как 0,76. В то же время, по данным генетических исследований, СНВГ, как и большинство психических расстройств, не следует законам наследования Менделя и должен расцениваться как комплексное генетическое заболевание<sup>17</sup>.

### B. Внешние факторы риска

Хотя предположения о причинной связи между возникновением СНВГ и некоторыми видами пищи или пищевых добавок активно обсуждались средствами массовой информации, современная наука не подтвердила основных посылок этих теорий. Однако установлено, что воздействие свинца способствует возникновению этого расстройства.

Установлено, что осложненное протекание беременности и родов повышает риск развития СНВГ. Базальные ганглии — один из отделов мозга с наиболее активным метаболизмом и поэтому уязвимый для гипоксии — как правило, вовлечены в процесс при СНВГ. Многими исследованиями подтверждено, что недоношенность — фактор риска в возникновении СНВГ. Выявлено, что употребление матерью алкоголя во время беременности ведет к поведенческим и когнитивным нарушениям и проблемам в обучении у ребенка, которые могут рассматриваться как проявления СНВГ. Подверженность плода воздействию никотина в критические стадии развития при курении во время беременности также может вызвать поражение мозга. К другим факторам внешней среды можно отнести эмоциональную депривацию, неблагоприятную обстановку в семье, черепно-мозговые травмы и кровоизлияния в мозг, особенно в случае поражения базальных ганглиев.

### B. Коморбидность

Многочисленные данные клинических и эпидемиологических исследований демонстрируют подверженность детей с СНВГ риску развития других психических расстройств, включая наркотическую зависимость. Данные некоторых работ позволяют предположить, что СНВГ ведет к риску формирования личностных расстройств. Во все времена СНВГ ассоциировался с функциональными нарушениями, приводящими к проблемам в школе и во взаимоотношениях со сверстниками, конфликтам в семье, неудачам в профессиональной деятельности, травмам, антисоциальному поведению, нарушениям дорожных правил и авариям. Продолженные наблюдения показывают, что проявления СНВГ сохраняются при взрослении. С возрастом симптомы сглаживаются, но даже в случае, если они недостаточно выражены

<sup>17</sup> У детей с тяжелыми формами СНВГ выявлена аномалия гена транспорта дофамина (DAT1), локализованного в 5-й хромосоме. Известно, что психостимуляторы, эффективные при СНВГ, блокируют перенос дофамина. Этот факт позволил предположить, что гены рецепторов дофамина D4 и D5 и гены, имеющие отношение к реализации их свойств, имеют отношение к СНВГ.

для постановки диагноза, они нередко свидетельствуют о значительных клинических нарушениях.

СНВГ часто сочетается с другими расстройствами: специфическими трудностями в обучении, оппозиционно-девиантным поведением, синдромом Туретта, тревожностью и депрессией (рис. 17.1). Оппозиционно-девиантное поведение и синдром Туретта — проявления дисфункции системы управления. Тревожность и депрессия обусловлены нарушениями в эмоциональной системе, а трудности в обучении (например, дислексия) связаны с вовлечением сенсорной системы.



Рисунок 17.1. Заболевания, коморбидные с СНВГ

Тревожность и депрессия обусловлены нарушениями в эмоциональной системе, а трудности в обучении (например, дислексия) связаны с вовлечением сенсорной системы.

### III. Структурные и физиологические корреляты

#### А. ПЭТ и МРТ

Является ли СНВГ крайним вариантом нормы, декомпенсирующимся под влиянием неблагоприятных внешних факторов, или же это заболевание, связанное с дисфункцией определенных мозговых систем? Методы нейронауки помогают ответить на этот вопрос. Однако, как и для любого другого психического расстройства, начальная фаза исследования нейробиологии СНВГ основывается на чисто описательных методах. Нейроанатомические и нейрофизиологические параметры мозга пациентов с СНВГ сравниваются с группой контроля здоровых лиц, при этом наибольшее внимание, как правило, вызывают базальные ганглии и префронтальные отделы коры. В ходе сравнения обнаружены следующие факты:

1. При МРТ-исследовании обнаружено уменьшение размеров хвостатого ядра, бледного шара и префронтальных отделов коры. В частности, группа ученых из Национального института здоровья (НИН) в Бетезде, США (Catellanos et al., 2003), изучала МРТ-изображения мозга монозиготных близнецов, дискордантных по СНВГ. У близнецов с проявлениями этого расстройства отмечено значительное уменьшение объема хвостатого ядра<sup>18</sup>. Эти данные подтверждают вовлечение стриатума — структуры, входящей в состав базальных ганглиев, в патофизиологию СНВГ. Стоит упомянуть и другую работу, выполненную объединенной группой исследователей из НИИ и Медицинского института Джона Хопкинса в Балтиморе. Анализировались МРТ детей без проявлений СНВГ в анамнезе спустя три месяца после закрытой черепно-мозговой травмы. У детей с последующим развитием вторичного (индуцированного травмой) СНВГ были

<sup>18</sup> Например, у одного из близнецов с симптомами СНВГ неожиданно была обнаружена аномалия хвостатого ядра, скорлупы и близлежащего белого вещества слева.

выявлены более выраженные повреждения скорлупы справа по сравнению с теми, у кого вторичный СНВГ не возник<sup>19</sup>.

2. Согласно данным фМРТ- и ПЭТ-исследований, у детей с СНВГ при сравнении с нормой обнаружено снижение уровня потребления глюкозы в лобной коре и базальных ганглиях, в особенности во время выполнения заданий.

Хотя величина эффекта сравнений данных МРТ и ПЭТ была качественно (статистически) значимой, она была небольшой в количественном выражении: разница между группами пациентов с СНВГ и здоровых детей составляла около 6 % (этот параметр называется величиной эффекта), что сопоставимо с величиной стандартного отклонения в нормативной группе. Два десятилетия исследований в области психиатрической генетики, проводимых примерно в то же время, также не принесли заметных успехов. Неудовлетворенность результатами этих работ способствовала пробуждению интереса к изучению количественных индексов предрасположенности к заболеваниям — эндофенотипов — по данным ЭЭГ и когнитивных ВП. Предполагается, что эндофенотипы определяют риск формирования СНВГ подобно тому, как наличие спайковой активности в ЭЭГ говорит о риске возникновения эпилепсии. Эндофенотипы должны поддаваться количественному определению и предсказывать вероятность развития заболевания.

## **Б. Количественная ЭЭГ**

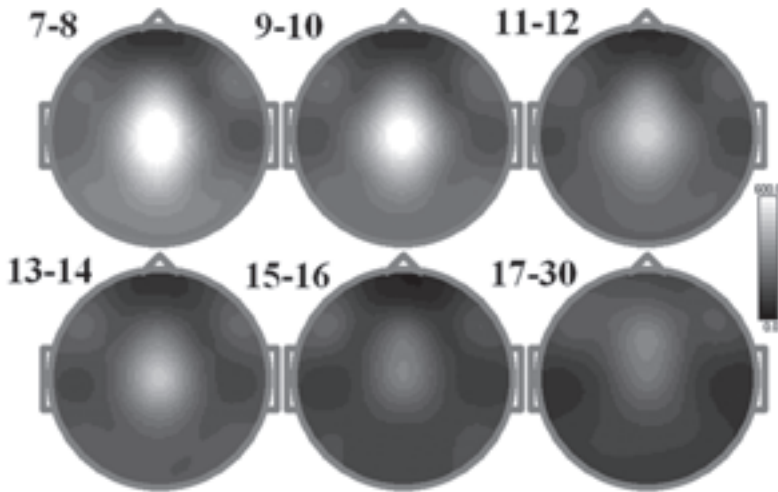
Ниже мы даем обзор литературы и наших собственных работ в рамках теории, приведенной во 2-й части. Мы предполагаем, что при СНВГ основная дисфункция касается системы управления. Система управления характеризуется двумя параметрами: уровнем общей активации и амплитудой ответа, связанной с четырьмя различными процессами: рабочей памятью, выбором действий, подавлением действий и контролем действий. Позвольте начать с описания спонтанной электрической активности в ЭЭГ, которую можно рассматривать в качестве показателя общей активации системы управления и, следовательно, фона для процессов управления.

Как было показано в 1-й части этой книги, ЭЭГ, зарегистрированная при открытых и закрытых глазах, является хорошим индикатором метаболической активности коры. Локальное увеличение медленной активности и уменьшение бета-активности говорит о снижении уровня метаболизма в соответствующей области коры. Эти отклонения чаще всего встречаются при СНВГ.

## **В. Отношение «тета/бета» как показатель невнимательности**

В большей части работ по изучению количественной ЭЭГ сообщается об увеличении мощности медленноволновой активности при СНВГ по сравнению с нор-

<sup>19</sup> Базальные ганглии — по-видимому, не единственная структура, вовлеченная в патогенез СНВГ. В исследовании, проведенном недавно в Медицинском колледже Стэнфордского университета (Tamm et al., 2004), сравнивались данные фМРТ в процессе выполнения GO/NOGO-теста у группы подростков с СНВГ и у их здоровых сверстников. У пациентов с СНВГ были обнаружены явные отклонения в уровне активации мозга при предъявлении NOGO-проб, включающие гипоактивацию передних/средних отделов цингулярной коры, распространяющуюся на дополнительную моторную зону.



**Рисунок 17.2. Топограммы индекса невнимательности**

Данные взяты из нормативной НВБ базы данных. Использован монтаж с локальным средневзвешенным референтом (Lemos). Индекс рассчитан как отношение мощностей тета/бета, где тета — 4–8 Гц, бета — 13–21 Гц.

мой<sup>20</sup>. В связи с тем, что показатели абсолютной мощности спектров сильно варьируют в зависимости от нескольких факторов, не связанных с активностью мозга (например, толщина костей черепа), был предложен к использованию относительный параметр: отношение мощности диапазонов «тета/бета». Этот параметр был назван индексом невнимательности группой участников межуниверситетских исследований в США (Monastra et al., 1999)<sup>21</sup>. Наш опыт анализа количественной ЭЭГ у более чем 1000 детей с проявлениями СНВГ показывает, что индекс невнимательности является надежным электроэнцефалографическим критерием по меньшей мере у части детей с этим диагнозом. Следует отметить, что картирование этого индекса у здоровых лиц выявило значимое смещение максимума этого показателя из центрально-теменных отделов у 7–8-летних детей в лобно-центральные отделы у взрослых (рис. 17.2). Это наблюдение показывает, что для более надежного разграничения СНВГ и нормы этот показатель должен оцениваться в разных точках расположения электродов в зависимости от возраста.

Касательно параметра когерентности Р. Барри и его коллеги из университета Воллонгонга (Австралия) на основе собственного опыта и анализа литературы пришли к выводу о том, что в настоящее время не имеется достаточных данных

<sup>20</sup> Одна из самых ранних работ по выявлению отклонений в ЭЭГ у детей с минимальной мозговой дисфункцией (синоним СНВГ в 1930–1950-х годах) относится к 1938 г. (Jaspre et al., 1938). Подобные исследования проводились позднее, в 1950-х и 1960-х годах при использовании визуального анализа чернильной записи ЭЭГ. Наиболее частой качественной находкой было повышение активности дельта- и тета-диапазонов. В 1970-х годах и позднее это явление нашло подтверждение при количественном анализе ЭЭГ.

<sup>21</sup> Так называемый индекс невнимательности определялся как отношение мощности тета-ритма (4–8 Гц) к мощности бета-ритма (13–21 Гц). Использовался монополярный монтаж с активным электродом в отведении Cz и объединенным ушным электродом в качестве референта. У 6–7-летних детей с преимущественно невнимательным и смешанным типом СНВГ отношение «тета/бета» в 3 раза превышало норму. Чувствительность этого индекса (процент детей с диагнозом СНВГ с превышающими норму значениями этого показателя) составляла 86 %, а его специфичность (процент детей без признаков СНВГ с нормальными значениями этого отношения) — 98 % (Monastra et al., 1999).

для оценки надежности показателя когерентности в диагностике СНВГ (Barry et al., 2003)<sup>22</sup>.

#### **IV. Корреляты когнитивных вызванных потенциалов**

Существует большое число эмпирических работ, посвященных изучению когнитивных ВП при СНВГ. Как и исследования показателей количественной ЭЭГ, они до недавнего времени носили чисто описательный характер. Основные задачи состояли: 1) в подборе поведенческой парадигмы, которая могла бы отражать процессы, предположительно нарушенные при СНВГ; 2) в выборе компоненты ВП, рассчитанного как разностная волна между двумя условиями теста<sup>23</sup>; 3) в измерении этой компоненты в двух группах (СНВГ по сравнению с нормой) или при разных типах СНВГ («невнимательный» или комбинированный тип по сравнению с нормой); 4) в оценке величины эффекта, т.е. относительных различий между средними значениями величин, рассчитанных для каждой из групп.

Начало исследованиям когнитивных ВП при СНВГ положила в 1970-х работа Саттерфилда и его группы (Satterfield et al., 1972). Огромное число работ, посвященных когнитивным ВП при СНВГ, породило многообразие результатов, порой противоречивых. Полный обзор статей по этой теме недавно был опубликован в *Clinical Neurophysiology Journal* (Barry et al., 2003). В этой книге мы представляем только исследования с устойчивыми результатами. Эти работы сгруппированы в соответствии с психологическими процессами, предположительно нарушенными при СНВГ.

##### **A. Селективное внимание**

Селективное внимание исследуется в тестах с пространственной сигнализацией. Вспомните, что в этой парадигме значимым стимулам предшествуют условные стимулы, достоверно или ложно указывающие на локализацию последующего значимого стимула. Предполагается, что эффект достоверности, измеряемый как разница в скорости и точности ответа на значимые стимулы между достоверными и недостоверными пробами, отражает процесс концентрации внимания на определении местоположения стимула. Однако результаты исследований, использующих эту парадигму у детей с СНВ/СНВГ, противоречивы. Недавно Хуанг-Поллок и Нигг (2003) провели метаанализ экспериментальных находок и не обнаружили достоверного дефицита зрительно-пространственной ориентации ни при СНВГ в целом и ни при одном из типов СНВГ в отдельности.

<sup>22</sup> С точки зрения статистики при оценке значений когерентности присутствует систематическая ошибка. Эта ошибка зависит от числа эпох, используемых для расчета параметра. Строго говоря, для статистически надежной оценки параметра когерентности и возможности его сравнения с базой данных необходимо наличие равного числа ЭЭГ-эпох в нормативной базе данных и в сравниваемой с нею индивидуальной ЭЭГ.

<sup>23</sup> Эта волна, например, может быть получена как разность когнитивных ВП на стандартные и девиантные стимулы в Oddball-парадигме, на значимые и незначимые стимулы в тесте на селективное внимание или как разность NOGO- и GO-компонент в GO/NOGO-парадигме.

Другая парадигма, используемая при изучении селективного внимания, — дихотический слуховой тест или его зрительный аналог. Недавно при пространственно-временном, с высокой степенью разрешения картировании когнитивных ВП в зрительной парадигме теста на селективное внимание в группе детей с СНВГ были выявлены отклонения (Jonkman et al., 2004)<sup>24</sup>. У этих пациентов отмечалось уменьшение так называемой лобной негативности выбора — компоненты ВП, отражающей процессы селекции сенсорной информации. Однако в предыдущем исследовании, использовавшем процессную негативность в качестве показателя селективного внимания, не было выявлено различий между пациентами с разными типами СНВГ и здоровыми испытуемыми (Rothenberger et al., 2000). Разногласия в работах по изучению механизмов селективного внимания при СНВГ могут объясняться гетерогенностью популяций СНВГ. Мы можем только предположить, что подгруппа детей с повреждением механизмов селективного внимания сравнительно невелика.

## Б. Рабочая память

Как мы узнали из 2-й части этой книги, рабочая память — это операция управления, обеспечиваемая сложной системой, и один из ее элементов — базальные ганглии.

При очень грубом упрощении (которое мы допускаем лишь из дидактических соображений) рабочая память может рассматриваться как активный след, характеризующийся определенной амплитудой и степенью угасания (рис. 17.3). Чем выше амплитуда следа и чем дольше он сохраняется, тем лучше рабочая память. Мы предполагаем, что при СНВГ начало следа рабочей памяти не отличается от нормы, однако его угасание происходит гораздо быстрее, чем у здоровых лиц (рис. 17.3)<sup>25</sup>.

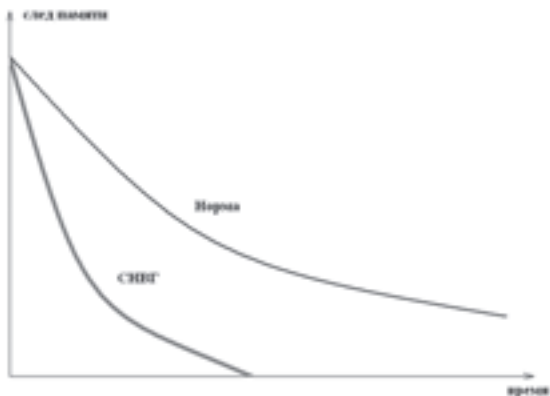


Рисунок 17.3. Гипотетическое угасание следов рабочей памяти в норме и в популяции СНВГ

следа рабочей памяти не отличается от нормы, однако его угасание происходит гораздо быстрее, чем у здоровых лиц (рис. 17.3)<sup>25</sup>.

Существует несколько параметров ВП, связанных с рабочей памятью. Это: 1) условное негативное отклонение (contingent negative variation, CNV)

<sup>24</sup> В этом исследовании участникам предъявлялись изображения красных и желтых прямоугольников в случайной последовательности. Инструкция заключалась в наблюдении за прямоугольниками только одного цвета при случайном изменении их положения и игнорировании прямоугольников другого цвета. Чуть больше чем через 100 мс у детей из группы контроля возникала модуляция потенциала лобных отделов мозга, сохранявшаяся в течение нескольких сотен миллисекунд, — феномен, названный лобной негативностью выбора.

<sup>25</sup> Существует несколько фактов, подтверждающих это предположение. Один из них — увеличение числа рецепторов в стриатуме, выявленное в подгруппе детей с СНВГ. Повышенная плотность этих рецепторов ведет к ускоренному вымыванию дофамина из синаптической щели. Быстрое снижение уровня дофамина в стриатуме может привести к дефициту рабочей памяти, обеспечиваемой петлями обратной связи, включающими базальные ганглии, таламус и кору.



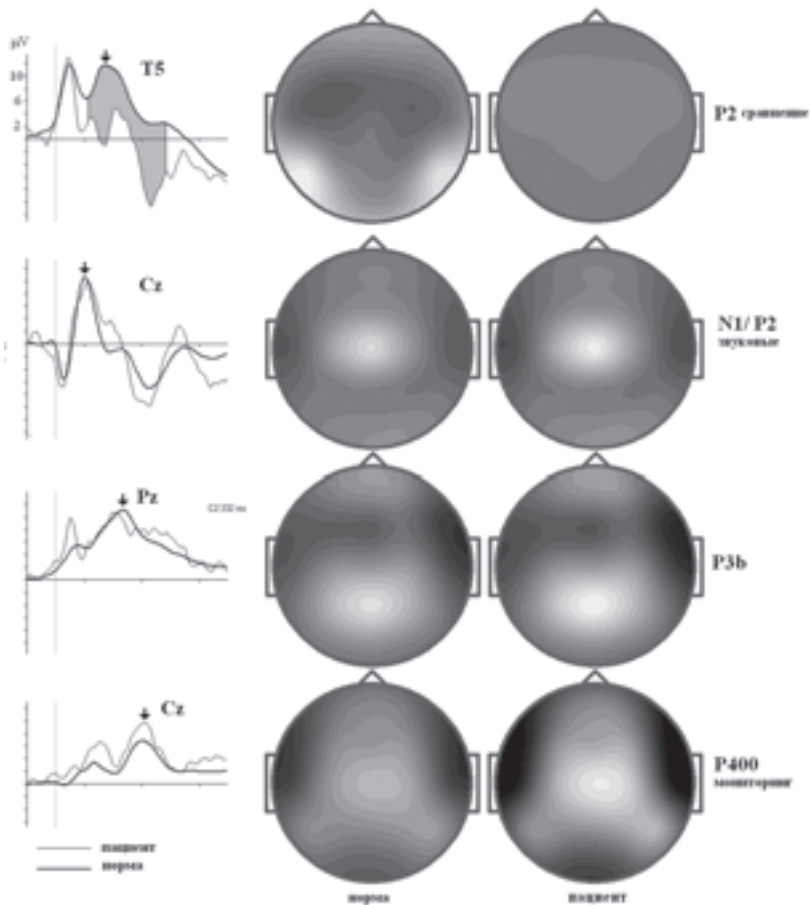


Рисунок 17.4. Избирательное нарушение компоненты сравнения P2 у ребенка с СНВГ

Слева — сопоставление четырех независимых компонент индивидуального когнитивного ВП с нормой; сверху вниз: P2-сравнения, N1/P1-слуховой, P3b- и P4-мониторинга. Тонкая линия — индивидуальная компонента ребенка с СНВГ, толстая линия — компонента, усредненная для группы здоровых сверстников. Справа — топограммы компонент пациента и нормативной группы.

в двустимульном тесте как показатель активации мозга во время ожидания<sup>26</sup>; 2) негативность рассогласования (mismatch negativity, MMN) в oddball-тесте как индекс следа памяти о регулярности повторяющегося стимула; 3) компонента сравнения P2 в GO/NOGO-тесте как показатель отличий текущего стимула от следа, хранящегося в рабочей памяти.

В нескольких работах оценивалась амплитуда «условного негативного отклонения у детей с СНВГ», и результаты этих работ противо-

<sup>26</sup> Напомним, что условное негативное отклонение может быть разделено на две компоненты: одна связана с подготовкой к восприятию стимула, а другая — с подготовкой к выполнению движения. В исследованиях СНВГ эти компоненты не различаются, что приводит к противоречиям в результатах этих работ.

речивы: в одних выявлено снижение амплитуды «условное негативное отклонение у пациентов с СНВГ» по сравнению с контрольной группой, в то время как в других не обнаружено различий. Исследования негативности рассогласования при СНВГ, по последним литературным данным, также содержат разногласия. Хотя в некоторых из них сообщается о снижении амплитуды «негативности рассогласования» в группе пациентов с СНВГ по сравнению со здоровыми лицами, в других не найдено этих различий. Следует, однако, иметь в виду, что негативность рассогласования может рассматриваться только как косвенный критерий рабочей памяти или, точнее говоря, ее автоматической составляющей<sup>27</sup>.

Другой косвенный показатель рабочей памяти — компонента сравнения, возникающая в GO/NOGO-тесте. Эта компонента наблюдается в ответ на второй стимул в условии NOGO, когда предъявляемый стимул не совпадает с ожидаемым по параметрам сенсорной физической или семантической модальности. В нашей работе принимали участие 150 детей с диагнозом СНВГ. Пространственные фильтры для компоненты сравнения P2 были получены при обработке 500 когнитивных ВП (для GO- и NOGO-условий) у группы здоровых детей. Затем пространственной фильтрации подвергались ВП детей с СНВГ и результирующая компонента сравнения P2 каждого пациента сопоставлялась с нормативной базой данных для соответствующей возрастной группы. Результаты такого сравнения для одного из пациентов представлены на рис. 17.4. Показаны четыре независимые компоненты: компонента сравнения P2, компонента N1/P2, вызванная слуховыми новыми стимулами, P3b- и P4-компоненты мониторинга. Обратите внимание на то, что у этого пациента отмечается снижение амплитуды только компоненты сравнения P2. Это избирательное снижение амплитуды компоненты сравнения может служить показателем уменьшения следа стимула в рабочей памяти. Действительно, сокращение следа памяти может вести к менее эффективному выявлению отличий и, следовательно, к уменьшению компоненты сравнения P2<sup>28</sup>.

## **В. Операция вовлечения**

С нейрофизиологической точки зрения операция вовлечения связана с активацией корковых и подкорковых структур, вовлеченных в выполнение выбранного действия. С психологической, функциональной точки зрения операция вовлечения обусловлена объединением всех мозговых ресурсов для выполнения данного действия. Коррелят этой операции — компонента P3b. Oddball-парадигма — простейший и чаще всего используемый поведенческий тест для его получения. В этом тесте компонента P3b определяется как разностная волна между ВП на значимые (т.е. со-

<sup>27</sup> Негативность рассогласования возникает при сравнении предъявляемого стимула со следом памяти, не связана с вниманием и, предположительно, формируется автоматически.

<sup>28</sup> У 36 пациентов (25 % всей группы) обнаружено избирательное уменьшение компоненты сравнения P2. Пока не выявлены отличия в поведении у этой подгруппы детей с СНВГ по сравнению с нормой.

проводящиеся действием) и стандартные (т.е. не требующие последующего ответа) стимулы. Не будет преувеличением сказать, что большинство клинических исследований когнитивных ВП при СНВГ использует oddball-парадигму<sup>29</sup>.

В большинстве работ сообщается о снижении амплитуды компоненты P3b в популяции СНВГ по сравнению со здоровыми сверстниками (см., например, одну из наших ранних работ, Kropotova et al., 1995). Из дедуктивных соображений стоит упомянуть работу, сопоставляющую компоненты P3b и P3 при оценке различий между пациентами с СНВГ и здоровыми детьми (Jonkman et al., 2000). В этом исследовании трехстимульный зрительный oddball-тест (предъявление стандартных, девиантных и «новых» (неожиданных) стимулов) был основой для двух зрительных тестов меняющейся степени сложности. Компоненты P3b и P3 рассчитывались как разностные волны. Было показано, что амплитуда компоненты P3b была ниже в группе СНВГ; при сложных заданиях компонента P3b увеличивалась в контрольной группе, чего не происходило в группе СНВГ. Напротив, амплитуда компоненты P3a при выполнении сложных заданий уменьшалась в обеих группах и не различалась между группами. Метилфенидат увеличивал компоненту P3b, но не влиял на компоненту P3a. Был сделан вывод о том, что у детей с СНВГ нет дефицита объема внимания, связанного, по-видимому, с компонентой P3a<sup>30</sup>.

## Г. Подавление ответа

С нейрофизиологической точки зрения подавление ответа вовлекает отдельный участок в петле обратной связи: вентральная префронтальная кора справа — базальные ганглии — таламус. Вентральная префронтальная кора получает информацию из систем, связанных с восприятием и определяющих рассогласование между ожидаемым и реальным сенсорными стимулами. Например, она получает входные сигналы из зрительных областей вентрального зрительного пути, а также из передней цингулярной коры — области, вовлеченной в сопоставление выполняемых и подготовленных действий. В обоих случаях вентральная префронтальная кора активируется при необходимости прервать или подавить осуществляющийся поведенческий паттерн. Операция подавления также вовлекает соответствующую петлю: базальные ганглии — таламус — кора. С тех пор как в 1970-х японские исследователи Гемба и Сасаки обнаружили электрофизиологические корреляты операции подавления у обезьян и человека, считается, что этот процесс

<sup>29</sup> Следует отметить, что слуховая oddball-парадигма используется чаще, чем зрительная. Единственное преимущество использования слуховой модальности этой парадигмы состоит в меньшем количестве глазных движений во время теста. Однако применение методов пространственной фильтрации при коррекции артефактов позволяет не думать об артефактах движения глаз в ЭЭГ. Более того, компоненты когнитивных ВП при использовании зрительной модальности (включая компоненту P3b) по величине превосходят соответствующие компоненты при использовании слуховой модальности, возможно, в связи с тем, что в обработку зрительной информации вовлечены более обширные зоны коры по сравнению с теми, что участвуют в обработке слуховой информации. Таким образом, зрительный oddball-тест следует считать предпочтительным для изучения компоненты P3b.

<sup>30</sup> Согласно нашей теории, эти результаты показывают, что операция переключения, т.е. способность перемещать внимание на новые стимулы, не страдает при СНВГ, в то время как операция вовлечения, т.е. способность к объединению мозговых ресурсов для выполнения конкретного действия, явно ослаблена.

отражает компоненту N2, зарегистрированную в лобных отделах в процессе выполнения GO/NOGO-теста<sup>31</sup>.

По мнению многих авторов, включая Р. Баркли, лидера в области изучения СНВГ, в основе этого расстройства лежит нарушение операции подавления ответа. Однако попытки проверить эту гипотезу в эксперименте привели к противоречивым результатам. Недавно международная группа исследователей из Геттингенского университета в Германии и университета г. Цюрих (Banaschewski et al., 2004) сообщила об отсутствии различий в параметрах компоненты N2, зарегистрированной в варианте GO/NOGO-парадигмы — тесте А-Х (см. описание теста в методах 2-й части) между группой пациентов с СНВГ и контрольной группой. Напротив, исследование когнитивных ВП, выполненное в Техасском университете в другой разновидности GO/NOGO-парадигмы — тесте «Стоп-сигнал» — выявило заметное снижение амплитуды компоненты N2 в группе СНВГ по сравнению со здоровыми испытуемыми. В ответ на все «стоп-сигналы» у участников контрольной группы возникала выраженная негативная волна с латентностью 200 мс (N200) над областью нижней лобной коры справа. У детей с СНВГ эта волна была заметно редуцирована. Амплитуда волны N200 значимо коррелировала со способностью подавить подготовленный ответ. Согласно этой работе, у детей с СНВГ, по-видимому, имеется аномалия компоненты обработки информации, необходимой для подавления действий.

Противоречие между вышеупомянутыми работами показывает важность выбора адекватной парадигмы для получения надежных величин эффекта. В целом то обстоятельство, что некоторые тесты не выявляют различий между группами пациентов (например, с СНВГ) и здоровых испытуемых (возможно, чересчур легкие при выполнении, или компонента, генерируемая в данной психологической операции, слишком мала по величине), в то время как другие тесты выявляют статистически значимые отличия от нормы (возможно, эти тесты более сложные или генерирующие более надежные компоненты с большими амплитудными значениями) — это обычное явление при изучении когнитивных ВП<sup>32</sup>.

#### **Д. Операция мониторинга**

Операция мониторинга — это процесс управления, необходимый, например, для коррекции ошибок. С нейрофизиологической точки зрения операция мониторинга, по-видимому, основывается на общих нейрональных механизмах сравнения ожидаемого и реального событий. Раз-

<sup>31</sup>Следует подчеркнуть, что применение метода независимых компонент при анализе когнитивных ВП нормативной базы данных Института мозга человека позволило выявить несколько компонент, предположительно связанных с подавлением подготовленного действия (подробнее см. 3-ю главу 2-й части).

<sup>32</sup>Вспомните, что некоторые неполадки в работе автомобиля можно выявить только при движении на высокой скорости. Эта метафора подчеркивает важность выбора подходящего теста для получения надежной величины эффекта при сравнении группы пациентов с группой контроля. В целом тест должен быть достаточно сложным, и компоненты, генерируемые при предъявлении стимулов, должны быть достаточной величины, чтобы обеспечить надежную воспроизводимость результатов.

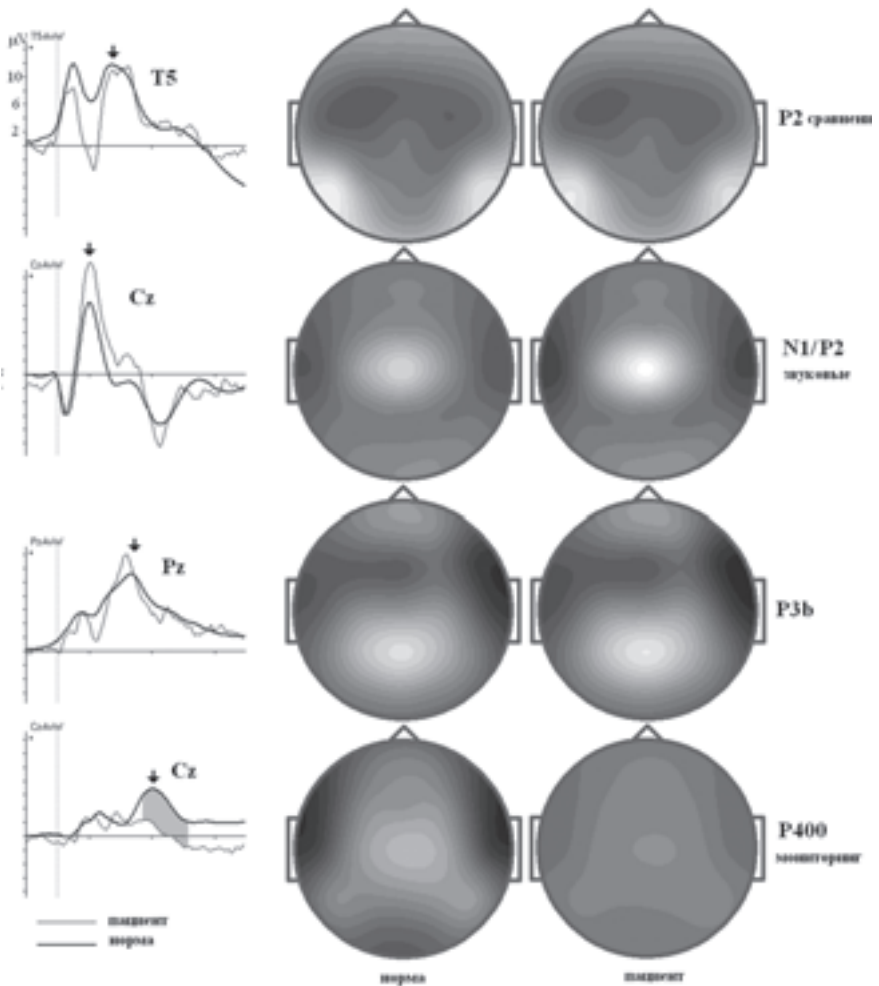


Рисунок 17.5. Избирательное нарушение компоненты мониторинга P400 у ребенка с СНВГ

Слева — сопоставление четырех независимых компонент индивидуального когнитивного ВП с нормой; сверху вниз: P2-сравнения, N1/P1-слуховой, P3b- и P4-мониторинга. Тонкая линия — индивидуальная компонента ребенка с СНВГ, толстая линия — компонента, усредненная для группы здоровых сверстников. Справа — топограммы компонент пациента и нормативной группы.

ница состоит лишь в том, что в случае операции мониторинга с фактическим поведенческим ответом сравнивается не сенсорный след (как для компоненты детекции различий P2), а ожидаемое действие. Если выполняемое или подавляемое действие не соответствует ожиданиям, результат сравнения инициирует изменение поведенческого паттерна с целью коррекции этого расхождения. Этот процесс непосредственно можно оценить с помощью негативности, связанной с ошибкой, и последующей по-

зитивности (Pe) — компонент ВП, генерируемых мозгом сразу же после совершения ошибки<sup>33</sup>.

Другой параметр, связанный с процессом контроля, — поздняя компонента P400, выявляющаяся в ответ на NOGO-стимулы и генерируемый передней цингулярной корой. В нашей работе принимали участие 150 детей с диагнозом СНВГ. Пространственные фильтры для компоненты сравнения P4 были получены при обработке 500 когнитивных ВП (для GO- и NOGO-условий) у группы здоровых детей. Затем пространственной фильтрации подвергались ВП детей с СНВГ, и результирующая компонента сравнения P4 каждого пациента сравнивалась с нормативной базой данных для соответствующей возрастной группы. Результаты такого сравнения для одного из пациентов представлены на рис. 17.5. Показаны четыре независимые компоненты: компонента сравнения P2, компонента N1/P2, вызванная слуховыми новыми стимулами, P3b- и P4-компоненты мониторинга. Обратите внимание на то, что у этого пациента отмечается снижение амплитуды только компоненты мониторинга P4 и что эта компонента имеет то же пространственное распределение, что и негативность, связанная с ошибкой, и, согласно данным LORETA, генерируется передней цингулярной корой.

## V. Дофаминовая гипотеза СНВГ

Дофамин — один из основных медиаторов системы управления. Как мы показали в главе 12, дофамин регулирует уровень возбудимости нейронов стриатума и, следовательно, играет решающую роль в селекции действий. Дофаминовая гипотеза СНВГ очень популярна и получает все больше научных подтверждений. Она основывается на веских экспериментальных доказательствах, например на том обстоятельстве, что симптомы СНВГ хорошо поддаются лечению психостимуляторами, подавляющими механизм обратного захвата дофамина, а также на том факте, что у детей с тяжелыми проявлениями СНВГ обнаружены аномалии генов, ответственных за регуляцию работы дофаминергической системы.

### A. Повышение уровня DAT

Для непосредственной проверки дофаминовой гипотезы СНВГ было проведено несколько исследований с использованием фотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) и позитронной эмиссионной томографии у детей, подростков и взрослых. На основе данных СПЕКТ и использования различных радиолигандов три независимые группы сообщили о повышении плотности DAT в скорлупе и хвостом

<sup>33</sup> Недавно ученые из университета Гента в Бельгии (Wiersma et al., 2005) применили GO/NOGO-тест с 25 % NOGO-проб для изучения отличий когнитивных ВП при СНВГ от нормы. Авторы показали, что дети с СНВГ делали в два раза больше ошибок по сравнению со здоровыми сверстниками и не могли регулировать скорость ответа после совершения ошибки. Изучение потенциалов, связанных с ошибками, выявило, что негативность, связанная с ошибкой, не отличалась в обеих группах, но у детей с СНВГ отмечалось уменьшение связанной с ошибкой позитивности (Pe). На основе этих находок авторы делают вывод о том, что процессы контроля ошибок на ранних этапах, связанные с детекцией ошибок, у детей с СНВГ не нарушены, но у них имеются отклонения в мониторинге ошибок на поздних этапах, связанном с субъективной эмоциональной и сознательной оценкой ошибок.

ядре у детей и взрослых, однако эти результаты не были воспроизведены двумя другими независимыми группами, не выявившими нарушения связывания DAT. Несогласованность результатов может быть обусловлена гетерогенностью популяции СНВГ, где некоторые подтипы связаны с повышением уровня рецепторов обратного захвата дофамина, а у других нет зависимости симптомов от нарушений регуляции дофаминергической системы<sup>34</sup>.

## **Б. Переносчик норадреналина**

Следует заметить, что в то время как система управления модулируется дофамином, система внимания модулируется норадреналином (NE) — медиатором, отличающимся от дофамина и по распространению, и по функциональному значению. Подобно тому как уровень дофамина в синаптической щели контролируется переносчиком дофамина, уровень норадреналина контролируется переносчиком норадреналина (NET). Самая высокая степень плотности NET в коре обнаружена в премоторной зоне и в теменных отделах мозга<sup>35</sup>. В течение последних тридцати лет некоторые исследователи предполагали, что в патофизиологии СНВГ решающую роль играет дизрегуляция норадреналиновой системы. Изобретение препарата атомоксетин, эффективного при лечении СНВГ, по-видимому, подтверждает это предположение. Действительно, атомоксетин обладает 300-кратной селективностью к NET по сравнению с DAT и преимущественно воздействует на норадренергическую систему мозга.

# **VI. Лечение**

## **А. Психостимуляторы**

Большинство фармакопрепаратов, уменьшающих поведенческие нарушения при СНВГ, воздействуют на дофаминергическую или норадренергическую системы. В течение более чем 60 лет для краткосрочного подавления симптомов СНВГ в клинической практике успешно используются психостимуляторы<sup>36</sup>. Эффективность этих средств подтверждена многочисленными исследованиями с использованием случайных выборок и методов двойного слепого и плацебо-контроля. Метилфенидат — наиболее часто используемый психостимулятор. Он блокирует обратный захват дофамина (и отчасти — норадреналина) переносчиками DAT и NET. Амфетамины повышают устойчивость переносчиков дофамина и норадреналина. Уменьшение симптоматики начинается приблизительно через 30 мин после приема препарата внутрь. Внутривенное же введение метилфенида-

<sup>34</sup> Тем, кто интересуется этой работой, мы рекомендуем обратиться к статье К.-Х. Краузе и его коллег из Университета Людвиг-Максимилиана (Krause et al., 2000).

<sup>35</sup> Вспомните: уровень норадреналина в коре значительно выше, чем в стриатуме.

<sup>36</sup> Психостимуляторы — это препараты, повышающие психическую и двигательную активность. К этому классу относятся амфетамины, метамфетамин, кокаин и метилфенидат. Психостимуляторы часто воздействуют на механизмы регуляции уровня дофамина в мозге.

та вызывает эйфорические переживания, сходные с ощущениями, индуцируемыми кокаином.

Несмотря на довольно отчетливую эффективность стимуляторов в лечении СНВГ, около 30 % детей с этим заболеванием не отвечают на эти препараты или не могут их принимать в связи с побочными эффектами. К тому же СНВГ часто сочетается с другими психическими расстройствами. В таких случаях применение стимуляторов ЦНС может усилить проявления сопутствующих заболеваний, например коморбидных тиков или эмоциональных расстройств. Стимуляторы оказывают побочные эффекты. Наиболее частыми из них являются головные боли, боли в животе, снижение аппетита, раздражительность, бессонница, гипертензия<sup>37</sup>.

## Б. ЭЭГ-биоуправление

То обстоятельство, что 30 % пациентов с СНВГ не может использовать психостимуляторы, побудило исследователей к поиску альтернативных методов лечения. Метод ЭЭГ-биоуправления основан на данных многочисленных нейрофизиологических исследований и анализе количественной ЭЭГ у пациентов с СНВГ. Один из ведущих ученых в этой области, Б. Стерман, в своем обзоре (Sterman, 1996) указал, что «изменения уровня бодрствования и контроль поведения, по-видимому, напрямую связаны со специфическими таламокортикальными механизмами генерации ритмов и эти изменения проявляются определенными ритмами ЭЭГ, регистрирующимися над конкретными областями мозга». Он предположил, что психопатология (например, СНВГ) может коррелировать с изменением этих ритмов и что ЭЭГ-БОС, направленная на их нормализацию, может обусловить стойкий положительный клинический эффект.

Отклонения параметров количественной ЭЭГ от нормы при СНВГ описаны в данной главе. Ориентировочно можно выделить четыре различных вида этих отклонений<sup>38</sup>: 1) повышение уровня медленной активности (дельта-, тета-диапазонов) в центральных или лобно-центральных отделах; 2) аномальное увеличение продолжительности (более 1 с) всплеск тета-ритма частотой 5,5–8 Гц, максимально выраженного в Fz (лобный тета-ритм средней линии), усугубляющееся при усложнении заданий; 3) чрезмерное увеличение уровня бета-активности (13–30 Гц) в лобных отделах; 4) повышение уровня альфа-активности в задних, центральных или лобных (реже) отведениях, например: аномальное увеличение мю-ритма в С3 и С4 — паттерн «лицо обезьяны», названный так Б. Стерманом<sup>39</sup>. Обратите внимание: в первых двух группах отношение мощности «тета/бета» увеличено, что не характерно для 3-й группы. Очевидно, что каждой из этих подгрупп свойственно специфичное нарушение ме-

<sup>37</sup> Мнения о возможной связи задержки роста с приемом стимуляторов противоречивы.

<sup>38</sup> Выводы сделаны на основе нашего опыта использования нормативной базы данных HBI Database для оценки нейрофизиологических коррелятов СНВГ.

<sup>39</sup> Основываясь на данных литературы и собственном опыте, Б. Стерман (Sterman, 1996) выделил следующие отклонения в ЭЭГ у детей с СНВГ: 1) локальное увеличение тета-активности частотой 4–8 Гц в префронтальной, лобной и сенсомоторной коре; 2) диффузное увеличение тета- или медленной альфа-активности, более выраженное при выполнении тестов; 3) значительное увеличение мощности альфа-ритма в передних отделах коры; 4) выраженное уменьшение ритмичной активности частотой 12–20 Гц в сенсомоторной зоне; 5) гиперкогерентность ЭЭГ между лобными областями правого и левого полушарий и между лобными и височными отделами одного полушария, а также межполушарная асимметрия мощности ЭЭГ в задневисочных и теменных областях.



ханизмов регуляции работы мозга и, следовательно, для коррекции нарушений в каждом случае нужен особый протокол ЭЭГ-биоуправления. Необходимость в выборе протоколов на основе данных количественной ЭЭГ была осознана довольно давно, но лишь недавно это стало нормой.

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным за последнее десятилетие, теперь мы знаем о существовании разных ЭЭГ-подтипов при СНВГ и осознаем необходимость использования разных протоколов ЭЭГ-БОС, но в первые годы эпохи ЭЭГ-биоуправления выбор протоколов основывался на эмпирическом подходе, а не на знании об ЭЭГ-подтипах СНВГ. Обычно пациенты, отобранные для исследования, выполняли один определенный вид тренинга, получая положительное подкрепление (слуховой или зрительный сигнал) в случае изменения активности коры в заданном направлении (например, при уменьшении низкочастотной активности или повышении уровня быстрых частот). Для получения подкрепления пациенты должны были удерживать заданные изменения в течение 0,5 с.

Как упоминалось ранее, в основе ЭЭГ-биоуправления лежит гипотеза, согласно которой способность пациента «нормализовать» паттерн ЭЭГ в областях, отвечающих за внимание и контроль поведения, дает ему возможность улучшить концентрацию внимания и поведенческий контроль. Впервые продемонстрировать, что ЭЭГ-биоуправление может вызвать изменение активности коры, сопровождающееся заметным улучшением поведения/функций, удалось Стерману и его коллегам<sup>40</sup>.

Большинство известных нам протоколов биоуправления, используемых в лечении СНВГ, было разработано и протестировано в лабораториях США. В эти протоколы традиционно были включены частоты ЭЭГ выше 0,1 Гц. ЭЭГ в низкочастотных диапазонах (называемых медленными корковыми потенциалами — SCP) использовалась в работах группы немецких ученых из Университета г. Тюбнген. Тренинг (сдвиг постоянного потенциала в положительном или отрицательном направлении) проводился для оптимизации функций лобных долей у детей с СНВГ<sup>41</sup>.

## **В. Повышение мощности бета-активности/подавление тета-активности**

Этот протокол связан с именем Б. Стермана. В 1960-х в экспериментах с кошками он выявил «сенсомоторный ритм» (СМР), генерируемый над роландической корой. Пиковая частота СМР у кошек составляла 12–14 Гц<sup>42</sup>. Б. Стерман и его сотрудники обнаружили, что путем тренинга можно обучить животных генерировать этот ритм произвольно. Позднее они применили этот тип условно-рефлекторной связи для лечения пациентов с некоторыми формами эпилепсии. В своем обзоре (2000) Стерман сообщает, что этот тип ЭЭГ-биоуправления был, в частности, эффективен у пациентов с судорожными расстройствами, резистентными к фармакотерапии. В

<sup>40</sup> В этом обзоре Б. Стерман обобщил свой опыт изучения аномалий количественной ЭЭГ, разработки протоколов для ЭЭГ-биоуправления, а также использования фармакопрепаратов у детей с СНВГ (Sterman, 2000).

<sup>41</sup> А также для снижения частоты эпилептических приступов у больных эпилепсией.

<sup>42</sup> У человека частота альфа-активности, соответствующей холостому режиму работы сенсомоторной коры, находится в пределах 9–13 Гц у детей и взрослых (согласно нормативной базе данных HBI Database).

1970-х Д. Любар впервые использовал СМР-тренинг в лечении СНВГ. Эффективность этого вида тренинга в коррекции гиперактивности стимулировала заметный интерес к нему как к потенциальному средству в лечении СНВГ.

Позднее, в 1980-х годах, после получения данных о выраженном замедлении активности коры при СНВГ в лобных и центральных отделах, Любар и его коллеги добавили к протоколам ЭЭГ-биоуправления повышение мощности активности в более высоких частотных диапазонах (бета 16–20 Гц) при одновременном подавлении низкочастотной активности (тета 4–8 Гц)<sup>43</sup>. В дальнейшем этот протокол использовался в нескольких контрольных групповых исследованиях эффективности ЭЭГ-БОС в лечении СНВГ<sup>44</sup>. При этом виде тренинга задача пациентов заключается в увеличении выработки бета-1-активности (16–20 Гц) и подавлении тета-активности (4–8 Гц). Активность регистрировалась в отведении Cz относительно ушного референта (см. Monastra et al., 2005)<sup>45</sup>.

### Г. Относительный бета-тренинг

Общим процессом для вышеупомянутых протоколов является повышение мощности активности в высокочастотных диапазонах и подавление — в низкочастотных. В верхней части рис. 17.6 представлено сравнение спектров мощности ЭЭГ у группы пациентов с СНВГ и контрольной группы. ЭЭГ зарегистрирована в области Fz-Cz. Схематично представлены спектры мощности пациентов с наиболее распространенным (избыток тета-активности) типом СНВГ. Видно, что для группы СНВГ характерно повышение мощности ЭЭГ в низкочастотном (тета) диапазоне и снижение (по сравнению с нормой) мощности в бета-диапазоне. В результате отмечается снижение относительной мощности бета-активности по сравнению с нормой, что показано в нижней части рис. 17.6, где представлены инвертированные карты относительной мощности бета-активности для группы пациентов с СНВГ и контрольной группы.

### Д. Нормализация компонент ВП, отражающих работу системы управления

В нашей работе, выполненной недавно (Kropotov et al., 2005), при ЭЭГ-биоуправлении мы использовали относительный бета-тренинг<sup>46</sup>. ЭЭГ регистрировалась в биполярном монтаже C3-Fz в соответствии с международной системой 10–20. Обычно сеанс включал 20 минут относительного бета-тренинга. Спектры мощности рассчитывались для 1-секундной эпохи каждые 250 мс с помощью быстрого преобразования Фурье. Сигналом обратной связи служило предъявление на экране компьютера столбика голубого цвета на сером фоне. Высота столбика отражала динамику управляемого параметра. Задача пациента

<sup>43</sup> Обычно ЭЭГ регистрировалась с одного активного электрода относительно объединенного ушного референта, с частотой дискретизации не менее 128 Гц. Слуховая (тон) и зрительная (движение элементов пазлов, графики или мультипликация) обратная связь основывалась на успешности пациента в контроле мощности или амплитуды соответствующего ритма, или процентного отношения времени, в течение которого этот ритм не превышал заданных пороговых значений.

<sup>44</sup> Хотя недавнее обнаружение подтипа пациентов с СНВГ, характеризующегося увеличением мощности бета-активности в лобных областях, пробудило интерес к созданию протоколов, направленных на подавление избыточной бета-активности, пока нет сообщений о контрольных групповых исследованиях этого типа ЭЭГ-биоуправления.

<sup>45</sup> В некоторых вариантах этого протокола использовался биполярный монтаж, например FCz-PCz или Cz-PCz.

<sup>46</sup> Параметром ЭЭГ-биоуправления служило отношение мощности ЭЭГ в бета-диапазоне (15–18 Гц) к суммарной мощности остальной части ЭЭГ-спектра, т.е. диапазоном 4–14 Гц и 19–30 Гц.

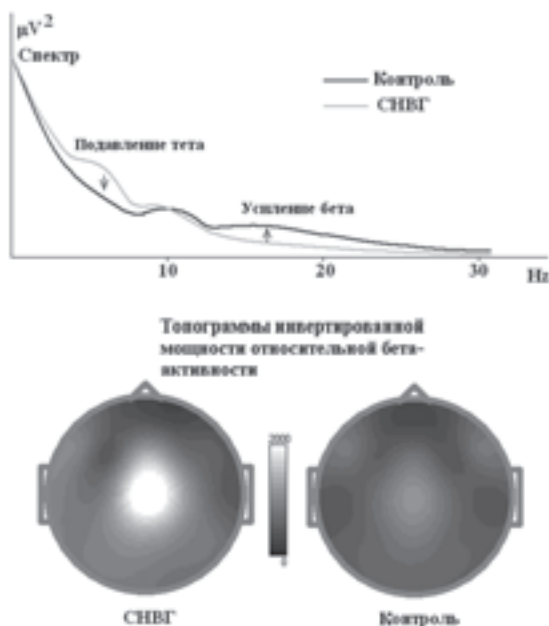


Рисунок 17.6. Обоснование относительного бета-протокола. Схематично представлены спектры ЭЭГ группы контроля (жирная линия) и пациентов с CNBG и соответствующие им карты отношения мощностей тета/бета.

значениях параметра биоуправления и постепенно снижалась до нулевых значений при приближении параметра к порогу. Шум смешивался с видеосигналом видеоплеера и поступал на экран телевизора. Таким образом, пациент контролировал качество изображения на экране с помощью электрической активности своего мозга: если параметр биоуправления превышал порог, изображение было четким, в противном случае оно искажалось шумом.

Обычно в течение первых 5–8 сеансов пациенты выполняли тренинг со столбиком — простым сигналом зрительной обратной связи — для получения представления о процедуре<sup>47</sup>. Выбор порога зависел от уровня тренируемой активности в ЭЭГ пациента, регистрируемой в течение 2 минут перед тренингом при открытых глазах. Порог обычно устанавливался в пределах 0,03–0,05 и 0,05–0,1 соответственно для младшей и старшей воз-

<sup>47</sup> Пациенту предоставлялись необходимые сведения о процедуре, объяснялась зависимость параметров сигнала обратной связи от состояния мозга, уровня внимания. Перед процедурой пациенту предлагали расслабиться, постараться уменьшить мышечное напряжение, стремиться поддерживать медленное спокойное диафрагмальное дыхание. Перед ним ставилась задача постараться осознать свое внутреннее состояние, ощущения в моменты, когда высота столбца превышает порог, запомнить это состояние, научиться воспроизводить его и удерживать в течение периода тренинга. Разные пациенты использовали различные стратегии достижения этой цели. Для инициации состояния сосредоточения им рекомендовалось сфокусировать внимание на какой-либо точке вблизи от монитора, но так, чтобы при этом видеть сигнал обратной связи. Сеансы проводились от двух до пяти раз в неделю в течение 5–8 недель. Число сеансов для каждого пациента зависело от нескольких факторов, таких как возраст, тип CNBG, характер кривых тренинга, отчеты родителей о состоянии ребенка, и составляло от 15 до 22 (в среднем 17). Критериями для завершения курса были: 1) стабилизация результатов в процессе тренинга в течение последних 3–5 сеансов; 2) стабилизация клинических симптомов пациента согласно мнению родителей.

стояла в удержании столбика выше порогового уровня, выбранного на основе 2-минутной предтренинговой регистрации ЭЭГ.

В дополнение к простому сигналу зрительной обратной связи использовалась так называемая видеомода. В этом случае параметр ЭЭГ-биоуправления контролировал уровень шума, генерируемого специальным электронным прибором (Jammer), созданным в нашей лаборатории. Амплитуда шума достигала максимума при минимальных

растной групп. Динамика управляемого параметра (кривая тренинга) регистрировалась для каждого сеанса у каждого пациента. В верхней части рис. 17.7 представлена характерная кривая динамики параметра БОС в процессе одного сеанса у одного из испытуемых. Видно, что во время тренировки относительная бета-активность существенно возрастает по сравнению с таковой во время отдыха.

В нижней части рис.17.7 показано сравнение средних значений относительной мощности бета-активности (усредненной у 22 пациента) в периоды тренировки и отдыха для 19 отведений. Записи были выполнены во время одного из сеансов в конце курса лечения. Регистрация ЭЭГ с 19 электродов во время сеанса — длительная процедура; поэтому для этого исследования мы случайно выбрали 22 пациента. Видно статистически значимое отличие мощности ЭЭГ в бета-диапазоне между периодами тренировки и отдыха во всех отведениях, с максимальной выраженностью — в лобных.

Следует отметить, что не все пациенты могли увеличивать относительную мощность бета-активности даже после 10–20 сеансов. Мы проводили оценку успешности тренинга, т.е. способности пациента повышать управляемый параметр во время периодов тренировки. Мы считали тренинг успешным, если пациент увеличивал этот параметр во время периодов тренировки не менее чем на 25 % по сравнению с периодами отдыха. Успешными пациентами мы считали тех, кто справился с этой задачей не менее чем в 60 % сеансов, и к их числу мы отнесли 71 пациента (82,5 %). Тех же, кто выполнил тренинг успешно менее чем в 60 % сеансов, мы отнесли к группе неуспешных, и их число составило 15 (17,5 %). Эту группу мы рассматривали как контрольную при последующем анализе данных.

Работу системы управления мы оценивали с помощью когнитивных ВП, зарегистрированных в двухстимульном слуховом GO/NOGO-тесте до лечения и после курса ЭЭГ-биоуправления. На рис. 17.8 представлены когнитивные ВП для NOGO-проб, зарегистрированные до и после курса

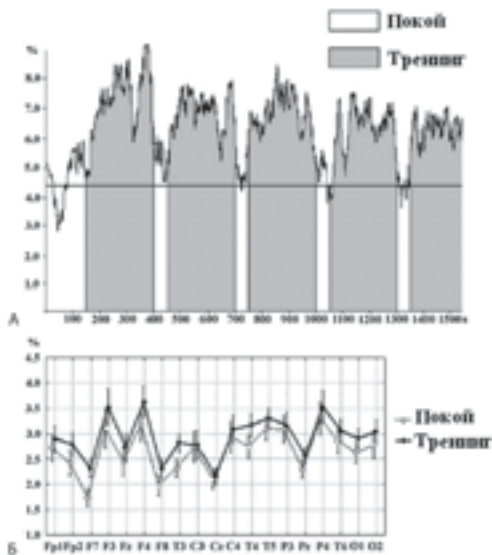


Рисунок 17.7. Относительный бета-тренинг

А. Кривая тренинга во время отдельного сеанса у пациента с СНВГ (вертикальная ось — параметр ЭЭГ-биоуправления, горизонтальная ось — время в секундах). Б. Средние значения относительной мощности бета-активности в течение периодов тренировки и отдыха во время отдельных сеансов, рассчитанные для 19 электродов и усредненные для 22 пациентов.

ЭЭГ-БОС. Видно увеличение положительной компоненты в лобных отведениях после 20 сеансов относительного бета-тренинга.

На рис.17.9 показана разность усредненных значений когнитивных ВП и карты разностных кривых, рассчитанные путем вычитания ВП, полученных до тренинга из показателей ВП после 20 сеансов относительного бета-тренинга. Для сравнения приведены те же данные для группы неуспешных пациентов. Обратите внимание на статистически значимое увеличение амплитуды когнитивных ВП в ответ на NOGO-стимулы в группе успешных пациентов при отсутствии существенной динамики этого показателя в группе неуспешных пациентов. В нашей работе для объективной оценки параметров внимания мы использовали двухстимульный GO/NOGO-тест. Следует отметить, что относительный бета-тренинг не влияет на ранние (с латентностью 80–180 мс) компоненты ВП, но вызывает значительное увеличение поздних положительных компонент. Таким образом, наше исследование показывает, что относительный бета-тренинг не влияет на обработку слуховой информации в мозге человека, в то время как он значительно изменяет работу системы управления, что

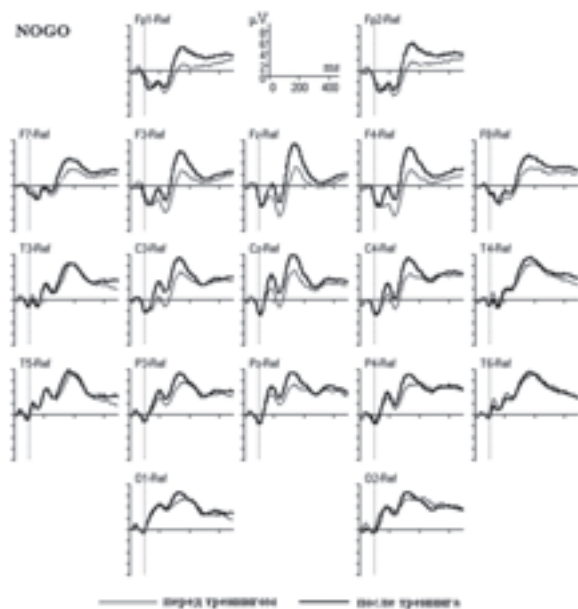


Рисунок 17.8. Увеличение поздних положительных компонент когнитивных ВП в ответ на NOGO-пробы после относительного бета-тренинга

Усредненные когнитивные ВП в ответ на NOGO-стимулы в двухстимульном слуховом GO/NOGO-тесте в группе успешных пациентов до и после 20 сеансов относительного бета-тренинга. Тонкая линия — когнитивные ВП до тренинга; жирная линия — когнитивные ВП, зарегистрированные после 20 сеансов тренинга. Заимствовано из Kropotov et al. (2005).

находит отражение в поздних компонентах ВП.

Теоретически наш протокол отличается от общепринятых протоколов, т.к. увеличение значений управляемого параметра в нашем исследовании достигалось при повышении мощности бета-активности и/или при уменьшении мощности тета- а также альфа-активности. Но результаты нашей работы показывают, что относительный бета-тренинг так же эффективен, как и общепринятые протоколы. В самом деле, 80 % наших пациентов могли значительно повысить параметр ЭЭГ-

биоуправления более чем в 60 % сеансов. Более того, согласно результатам опроса родителей с помощью шкалы SNAP-IV, после курса ЭЭГ-БОС значительно улучшилось поведение детей, снизились показатели невнимательности и импульсивности.

**Е. Транскраниальная микрополяризация**

В нашей лаборатории помимо ЭЭГ-БОС для коррекции симптомов СДВГ мы используем транскраниальную микрополяризацию. История этого метода восходит к 1960-м, когда катодная микрополя-

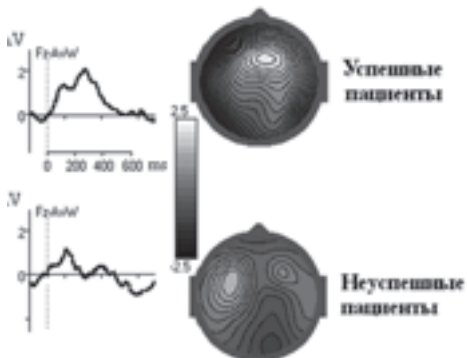


Рисунок 17.9. Увеличение поздних положительных компонент когнитивных ВП после курса ЭЭГ-биоуправления обнаружено только в группе успешных пациентов. Вверху — разностные кривые когнитивных ВП до и после 20 сеансов ЭЭГ-биоуправления (слева) и их топограммы (справа) у группы успешных пациентов. Внизу — разностные кривые когнитивных ВП до и после 20 сеансов ЭЭГ-биоуправления (слева) и их топограммы (справа) у группы неуспешных пациентов. Заимствовано из Kropotov et al. (2005).

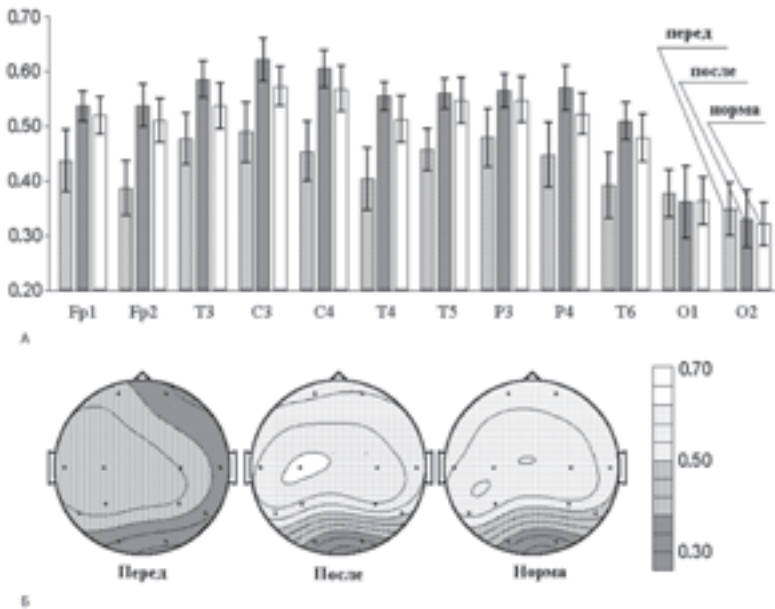


Рисунок 17.10. Нормализация показателей ЭЭГ-когерентности после курса ТКМП. А. Значения когерентности, усредненные для группы (N = 12) детей с СДВГ в возрасте 7–12 лет. Значения ЭЭГ-когерентности для каждого электрода со всеми остальными электродами усреднились для каждого пациента, а затем — для всех 12 пациентов. Б. Карты усредненных значений ЭЭГ-когерентности до и после 7 сеансов ТКМП по сравнению с контрольной группой.

ризация впервые была применена для подавления патологических ритмичных нейронных разрядов в подкорковых структурах у пациентов с болезнью Паркинсона<sup>48</sup>. Несколько лет экспериментов на кошках и собаках в 1970-х подтвердили, что подача отрицательных постоянных потенциалов к электродам, имплантированным в глубокие структуры, подавляет импульсную активность нейронов вблизи электрода, в то время как применение анодного тока вызывает противоположный эффект<sup>49</sup>. После экспериментов на животных метод был введен в клиническую практику для лечения различных неврологических дисфункций у взрослых. Недавно мы стали использовать слабую анодную стимуляцию у детей с СНВГ.

В работах одного из моих коллег, С. Сараева<sup>50</sup>, проводимых в 1990-х, анод устанавливался в зоне F8, а катод — поблизости от Fp2. Сила тока в пределах 700–1000  $\mu$ A подбиралась индивидуально, с тем чтобы пациент не ощущал воздействия тока. Сеансы ТКМП продолжительностью 20 минут проводились каждые 2–3 дня, курс состоял из 7 сеансов. В качестве показателя функционирования мозга использовалась когерентность ЭЭГ в альфа-диапазоне. Усредненная когерентность рассчитывалась для каждого электрода как отношение ее значения под данным электродом к среднему значению под всеми остальными электродами. На рис. 17.10 приведены результаты этого исследования. Видно, что 7 сеансов ТКМП нормализовали показатели когерентности. Также психологическая оценка внимания (с помощью опросника SNAP-IV и корректурной пробы) выявила улучшение показателей внимания в группе СНВГ. Невролог Л.С. Чутко продолжает использовать ТКМП в нашей лаборатории не только в лечении СНВГ, но и при задержках речевого и психического развития у детей, используя модификацию метода, предложенного С. Сараевым, и расположение электродов: F7 — сосцевидный отросток слева и F8 — сосцевидный отросток справа.

## VII. Заключение

Синдром нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) — одно из самых распространенных психических расстройств детского возраста. В DSM-IV СНВГ разделен на три типа: с преобладанием невнимательности, с преобладанием гиперактивности и импульсивности и смешанный тип. Эта классификация базируется на трех группах симптомов: невнима-

<sup>48</sup> Мы подавали электрический ток к электродам, имплантированным с лечебной и диагностической целью пациентам с болезнью Паркинсона. Регистрация импульсной активности нейронов с этих электродов показала уменьшение степени спайковой активности нейронной популяции в случае, если электрод служил катодом, и увеличение спайковой активности, если электрод служил анодом. Профессор Бехтерева предложила использовать этот метод в диагностических целях.

<sup>49</sup> Я хочу упомянуть имена И. Данилова, Г. Галдинова и Г. Вартапяна, внесших большой вклад в понимание механизма влияния транскраниальной микрополяризации на нейрофизиологию мозга.

<sup>50</sup> К несчастью, С. Сараев погиб в авткатастрофе и не смог опубликовать результаты своих исследований. Здесь я привожу данные нашей неопубликованной статьи.

тельности, гиперактивности и импульсивности. По данным генетических исследований, СНВГ не следует законам наследования Менделя и должен расцениваться как комплексное генетическое заболевание. Внешние факторы, такие как осложнения течения беременности и родов, повышают риск возникновения СНВГ. СНВГ часто сочетается с другими расстройствами: специфическими трудностями в обучении, оппозиционно-девиантным поведением, синдромом Туретта, тревожностью и депрессией. По данным МРТ-исследований, при СНВГ отмечается уменьшение размеров хвостатого ядра, бледного шара и префронтальной коры, в то время как ПЭТ- и фМРТ-исследования показали снижение уровня метаболизма в этих структурах. В большинстве работ по изучению количественной ЭЭГ сообщается об увеличении мощности медленноволновой активности в популяции СНВГ по сравнению с нормой. Как следствие этого при СНВГ повышено отношение мощностей «тета/бета» (обозначаемое как индекс невнимательности). В нескольких работах оценивалась амплитуда условно негативного отклонения у детей с СНВГ, и их результаты не согласуются. Данные исследований негативности рассогласования при СНВГ также противоречивы. Показано избирательное уменьшение компоненты P2, полученной в двухстимульном тесте GO/NOGO и связанной с детекцией отличий, у детей с СНВГ. Неоднократно подтверждалось, что компонента P3b, как параметр процесса вовлечения в действие, редуцирован при СНВГ. Метилфенидат увеличивает амплитуду P3b-компоненты, но не влияет на P3a-компоненту. В некоторых исследованиях обнаружена редукция компоненты N2 в GO/NOGO-тесте, что можно интерпретировать как дисфункцию подавления движений в популяции СНВГ. Снижение амплитуды компоненты мониторинга P400 найдено в одной из подгрупп детей с СНВГ. Дофаминовая гипотеза СНВГ основана на том факте, что симптомы СНВГ хорошо поддаются лечению психостимуляторами, блокирующими рецепторы обратного захвата дофамина. Большая часть фармакопрепаратов, уменьшающих поведенческую симптоматику СНВГ, воздействует на дофаминергическую или норадренергическую систему. В течение более чем 60 лет для краткосрочного подавления симптомов СНВГ в клинической практике успешно используются психостимуляторы. Однако то обстоятельство, что 30 % пациентов с СНВГ не могут использовать эти препараты, побудило исследователей к поиску альтернативных методов лечения. Это ЭЭГ-биоуправление и транскраниальная микрополяризация. Метод ЭЭГ-биоуправления основан на данных многочисленных нейрофизиологических исследований и анализе количественной ЭЭГ у пациентов с СНВГ. В ЭЭГ-биоуправлении при СНВГ используется несколько протоколов, например повышение мощности бета-активности/подавление тета-активности и относительный бета-тренинг. Показано, что они уменьшают симптомы СНВГ, а также нормализуют спектральные характеристики ЭЭГ и компоненты когнитивных ВП, связанные с работой системы управления.