

Ю.Д. КРОПОТОВ

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
НЕЙРОМАРКЕРЫ
В ПСИХИАТРИИ**

Применение
в диагностике и лечении



ШИКО

УДК 616.89-008
ББК 56.14(2Рос=Рус)6-5
К 83

Кропотов Юрий Дмитриевич

К 83 Функциональные нейромаркеры в психиатрии. Применение в диагностике и лечении. — Севастополь: Изд-во «Шико-Севастополь», 2019.

ISBN 978-5-6040337-6-0

© Юрий Дмитриевич Кропотов,
авторские права
© Издательство «Шико-Севастополь», 2019

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОЙ РЕДАКЦИИ КНИГИ

«Нет пророков в своем отечестве». Выход этой книги «Functional neuromarkers for psychiatry» в Academic Press, Elsevier на английском языке в 2016 году явился наглядной иллюстрацией этой прописной истины. Публикации книги предшествовали многочисленные десятилетние клинические исследования в центрах различных стран мира: в Швейцарии, Норвегии, Польше, Австралии, Англии, Испании, США и, конечно, в России. В нашей стране эти исследования проводились на базе отделений психиатрии (зав. проф. Ю. И. Поляков) и неврологии (зав. проф. И. Г. Заволоков) клиники Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой (директор академик С. В. Медведев). Уже в те годы эти клинические, а также и теоретические исследования были встречены за рубежом с большим энтузиазмом. Они печатались в престижных зарубежных журналах, получали премии за лучшие публикации (премии Diamond Pen, премия от Association of Applied Physiology and Biofeedback), престижные зарубежные премии (Премия Коперника), легли в основу многочисленных докторских диссертаций, а сам автор книги был удостоен звания Почетный профессор Гданьской Академии спорта. Сразу после выхода книги я получил несколько предложений выступить с пленарными докладами на престижных конференциях в данной области, провел более десятка школ (workshops) в Швейцарии, Германии, Норвегии, Испании, Австралии, Англии, США.

На постсоветском пространстве реакция на выход книги на английском языке была более чем скромной. Но все же реакция была. Здесь я хочу отметить бескорыстную помощь Павла Геннадиевича Зубова, энтузиаста клинической нейрофизиологии, рассмотревшего в методологии, описанной в книге, будущее клинической нейронауки. Он организовал международную конференцию в 2011 году в Харькове и привлёк большое количество специалистов к участию в этой конференции. Однако после известных событий на Украине он вынужден был покинуть Луганск и перебраться в Одессу. Здесь, в Одессе, он получил уникальную возможность использовать опи-

санную в книге нейротехнологию в клинической практике. Четыре года назад он начал с нуля, а сейчас в его клинике запись на несколько месяцев вперед.

Методология работает! Нет сомнения. Из чего она состоит? Из двух частей — диагностической и модуляционной. Диагностическая часть основывается на современных достижениях нейронаук относительно «электрического языка» мозга, включая 1) новые представления о механизмах генерации различных электрических осцилляций мозга, начиная от сверхмедленных процессов до гамма ритмов в норме и патологии, 2) современные теории об отражении стадий переработки информации головным мозгом в компонентах потенциалов, связанных с событиями (ПСС), как в мозгу здоровых людей, так и при различных психических расстройствах. Следует отметить, что для определения патологической биоэлектрической активности необходима нормативная база, включающая тысячи записей ЭЭГ и ПСС у психически и неврологически здоровых людей. И такая база была создана в ходе совместных исследований российских и швейцарских ученых (<https://www.hbimed.com/>).

Правильная объективная диагностика является необходимым условием успешности клинической работы, но не достаточным. Мало диагностировать патологический элемент в электрической активности, надо еще уметь его целенаправленно изменить, модулировать. Здесь клиницисту приходит на помощь вторая часть нейротехнологии, часто обозначаемая термином нейромодуляция (neuromodulation, neurotherapy). Современная нейромодуляционная технология включает в себя много отдельных методик, основные из которых — биологическая обратная связь (БОС) по биоэлектрическим мозговым показателям (за рубежом ее называют neurofeedback), микрополяризация мозга (за рубежом она выступает под именем tDCS — transcranial Direct Current Stimulation), магнитная стимуляция мозга (Transcranial Magnetic Stimulation — TMS). Современный успех нейромодуляции отражается в экспоненциальном росте научных статей и еще более крутом росте клинических центров нейромодуляции. И это уже не экспериментальные попытки, а часть доказательной медицины, утвержденная в США Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Отечественные компании, такие как Мицар из Санкт-Петербурга, производят все необходимое оборудование и имеют на это оборудование не только российские сертификаты, но европейские и американские разрешения.

3-5 октября 2018 года в Алматы пройдет 1 международный конгресс по клинической нейрофизиологии стран СНГ и ШОС, в работе которого примут участие врачи — нейрофизиологи, нейрохирурги, неврологи, психиатры, специалисты по функциональной диагностике, генетики и нейрореабилитологи из более чем 20 стран. Перевод предлагаемой книги приурочен к этому событию.

В заключение я хотел бы поблагодарить П. Г. Зубова за организацию перевода книги и компанию Мицар из Санкт-Петербурга за финансовую поддержку.

*Сентябрь, 2018 год
Санкт-Петербург.*

ВВЕДЕНИЕ

ДВА НЕДАВНИХ СОБЫТИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ ИЗМЕНИТЬ ПСИХИАТРИЮ

Два важнейших события недавно имели место в психиатрии: 1. Выпуск пятого издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), опубликованного Американской Психиатрической Ассоциацией и 2. Принятие Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) первого основанного на ЭЭГ биомаркера синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ). Руководство DSM-5 было опубликовано 18 мая 2013 и многократно критиковалось за недостаточность эмпирических данных и за неясную связь с производством психотропных препаратов (ответное письмо Коалиции на принятие DSM-5 <http://dsm5-reform.com/>). Это событие разочаровало психиатров, которые надеялись получить биомаркеры психических расстройств.

Второе событие имело место 15 июля 2013, когда Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов разрешило продажи первого медицинского прибора для регистрации ЭЭГ, который использовался для диагностики СНВГ у детей и подростков от 6 до 17 лет. Этот прибор, Нейропсихиатрическая система оценки, основанная на ЭЭГ (NEBA), регистрирует ЭЭГ в течение 15-20 минут, проводя расчет соотношения мощности ЭЭГ в тета и бета диапазонах. Как было показано, значение этого параметра выше у детей и подростков с СНВГ по сравнению со здоровыми сверстниками.

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ВЫЗОВ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Психические расстройства представляют собой глобальную проблему и являются одной из наиболее сложных задач для здравоохранения. В мире около 500 миллионов людей страдают психическими заболеваниями. В Евросоюзе психические расстройства составляют большую часть всех заболеваний. Ухудшает ситуацию про-

гноз о дальнейшем росте количества психических расстройств по разным причинам, включая старение всей популяции и обострение экономических проблем, таких как нарушение безопасности труда и его интенсификация, а также усиление стресса.

DSM И ICD КАК РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОПАТОЛОГИИ

Несмотря на то, что книга называется «Функциональные маркеры в психиатрии», ее основной целью является введение методологии нейронауки в психиатрическую практику, т. е. описание биотехнологии. Таким образом, исторически эта книга может рассматриваться как отражение нейронаучного подхода в психиатрии.

В прошлом психические расстройства определялись по отсутствию органических повреждений. При нахождении повреждения мозга психическое заболевание становилось неврологическим. Так как традиционными клиническими методами 19-го и 20-го веков обычно никаких очевидных повреждений мозга при психических расстройствах обнаружить не удавалось, психиатрия прошлого основывалась не на маркерах повреждений мозга, а на описании симптомов и признаков.

При таком описательном подходе главы DSM и Международной Классификации Болезней (ICD), посвященные психическим и поведенческим расстройствам, были значительным шагом вперед. Психопатология была разделена на отдельные заболевания. Предполагается, что DSM-5 будет универсальным руководством, «библией» для психиатрической диагностики, по крайней мере, в США. Его практическая ценность заключается в том, что психиатрический диагноз определяет рекомендации по лечению для врачей и стратегии оплаты для страховых компаний.

Однако, в отличие от других передовых областей медицинской науки, таких как кардиология и онкология, эти руководства основаны не на объективных лабораторных исследованиях, а на приблизительной договоренности о наборе клинических симптомов. В то же время, как мы можем видеть на примере других областей медицины, симптомы сами по себе редко позволяют назначить наилучшее лечение, только знания о причинах возникновения симптомов, полученные лабораторными методами, обеспечивают выбор оптимальных методов терапии.

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

Если кардиолог осматривает пациента с болями в груди, то всегда назначает электрокардиограмму (ЭКГ) — запись электрических сигналов сердца. ЭКГ регистрирует электрические импульсы, генерируемые за счет поляризации и деполяризации ткани сердечной мышцы, в виде специфических волн. Эта информация прямо используется для измерения частоты и ритмичности сердечных сокращений и косвенно — для оценки размера и положения камер сердца и наличия повреждений ткани. В частности ЭКГ может дать подсказку, имела ли место ишемия.

Однако, психиатр, осматривающий пациента, скажем, с симптомами, похожими на шизофрению, не назначил бы регистрацию и анализ ЭЭГ в качестве первого исследования. И это несмотря на тот факт, что ЭЭГ регистрирует электрическую активность мозга и теоретически может многое рассказать о причине возникновения

симптомов. Это вызывает вопрос: почему мы используем записи электрических сигналов для диагностики сердечных болезней, но не используем в психиатрии? Есть несколько причин для этого.

Во-первых, разная сложность объектов. Мозг гораздо более сложно устроен, чем сердце. Физиология сердца предполагает сравнительно небольшое количество параметров ЭКГ, которые могут использоваться для диагностики. Параметры ЭКГ включают только пять волн, которые можно легко распознать у каждого испытуемого и которые имеют понятное функциональное значение. Напротив, количество параметров, которое можно выделить в многоканальной ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования, огромно. Если еще и включить в анализ вызванные потенциалы (ВП), количество и качество информации чрезвычайно возрастет.

Во-вторых, волны ЭКГ сравнительно мало варьируют от испытуемого к испытуемому и имеют четкое диагностическое значение. Напротив, параметры ЭЭГ и, особенно, ВП демонстрируют значительную вариабельность у разных испытуемых. Кроме того, показатели ЭЭГ/ВП очень чувствительны к изменениям состояния субъекта. Оказывается, популяция здоровых людей крайне гетерогенна в смысле функционирования мозга. Если мы примем во внимание гетерогенность каждой диагностической категории для психических заболеваний, то становятся очевидными сложности в разделении пациентов и здоровых испытуемых.

В-третьих, процедуры регистрации и анализа ЭКГ полностью стандартизированы. Напротив, в регистрации ЭЭГ стандартизировано только положение электродов, другие параметры, особенно условия записи ВП, не стандартизированы. Как следствие, создание баз данных для клинического применения в случае ЭЭГ ограничено, а в случае ВП практически отсутствует.

В-четвертых, сердце — довольно простой орган тела (помпа), в то время как мозг — самый сложный объект в мире, который не только саморегулируется, но и обрабатывает внешние и внутренние стимулы осознанно и бессознательно. Кардиолог в своей клинической практике полагается на хорошо описанную теорию работы сердца. Никакой теории работы мозга пока не создано.

Похожие причины могут объяснить, почему другие функциональные нейромаркеры, извлекаемые с помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ), функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), также не используются в психиатрической практике.

ОТ СИМПТОМОВ К НЕЙРОННЫМ СЕТЯМ

Диагностические категории психических заболеваний, описанные в DSM и МКБ, определены совсем не в соответствии с нарушением работы мозговых систем. Но, с точки зрения нейропсихологии, схожие симптомы могут вызываться как локальными повреждениями в широко распределенной нейронной сети мозга, так и нарушениями работы функционально различных систем. Это предположение подтверждается результатами исследований различий функциональной активности мозга (такими как ВП, фМРТ, ПЭТ), зарегистрированной у пациентов с психическими заболеваниями и здоровых испытуемых. Все больше и больше исследований с помощью методов

нейронаук наглядно показывают, что паттерны мозговой активности при выполнении определенных функциональных тестов могут иметь диагностическую ценность, так же как исследование сердца во время стресс-теста используется для диагностики заболеваний коронарной артерии. Перспективным направлением является открытие биомаркеров, основанное на применении методов распознавания паттернов к нейрофизиологическим данным.

В работе 2015 года Томас Вулферс (Thomas Wolfers) из Университета Редбауда, Нидерланды, и его коллеги представили обзор литературы по использованию распознавания паттернов для диагностики психических заболеваний в МРТ-данных, и оценили текущее состояние дел по внедрению МРТ данных в клиническую практику. В 2014 Граин МакЛафлин (Grainne McLoughlin), Скотт Макейг (Scott Makeig) и Минг Цуанг (Ming Tsuang) из Университета Калифорнии, Сан-Диего, продемонстрировали убедительное подтверждение того, что применение новых математических подходов в ЭЭГ исследованиях, таких как метод независимых компонент, может дать мощный инструмент для анализа активности конкретных корковых источников, которая чувствительна и специфична для патофизиологии психических расстройств.

ОТ «ДЕКАДЫ МОЗГА» К «ДЕКАДЕ ТРАНСЛЯЦИИ»

1990 годы были названы «Декадой мозга», в течение которой на основании накопленных данных были сформулированы новые концепции функционирования мозга (Рис. 1.1). Также в этот период были разработаны новые методологические подходы, такие как методы слепого разделения источников для выделения отдельных источников мозговой активности. Начало этого века (2000-2010 гг.) можно назвать «Декадой открытий», в течение которой были обнаружены нейронные сети нормального и ненормального функционирования мозга. Это было время, когда новые нефармакологические методы лечения, такие как транскраниальная микрополяризация, транскраниальная магнитная стимуляция и другие виды нейромодуляции, тестировались в клинической практике. За «Декадой открытий» последует «Декада трансляции»,

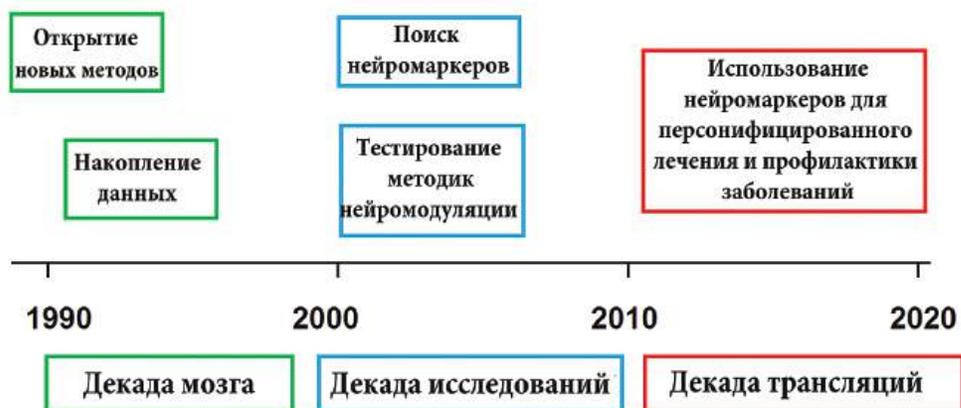


Рис. 1.1 Развитие нейронауки психических заболеваний.

которая будет направлена на применение нейромаркеров для ранней диагностики, профилактики и индивидуализированной терапии большинства психических заболеваний. Раннее обнаружение нейромаркеров психического расстройства потребует развития профилактических воздействий.

В США — **BRAIN Initiative** (Проект исследования мозга с помощью продвинутых инновационных нейротехнологий, также известный как Проект «Карта мозговой активности»), целью которого являлось определение активности каждого нейрона человеческого мозга, был предложен администрацией Обамы 2 апреля 2013. В Европе в 2013 году была запущена большая 10-летняя научно-исследовательская программа, названная Проект «Мозг человека», которую возглавляет Политехнический Институт Лозанны и в значительной мере финансирует Евросоюз. Целью проекта является создание полной модели человеческого мозга на суперкомпьютере, чтобы лучше понять принципы его функционирования и иметь возможность моделировать действие лекарственных препаратов.

КОНЦЕПЦИЯ БИОМАРКЕРОВ

Интуитивно биомаркер (или биологический маркер) это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормального биологического процесса, патогенетического процесса или фармакологического ответа на лечебные воздействия (Рабочая группа определения биомаркеров, 2001). В соответствии с типом представляемой информации нейромаркеры заболеваний ЦНС можно разделить на клинические, нейровизуализационные, биохимические, генетические или протеомные. Возможности развития направления биомаркеров высоки, так как они могут значительно улучшить диагностику и профилактику неврологических и психических заболеваний.

В соответствии с положениями 2012 года Всемирной организации по СНВГ (см. Йоханнес Том (Johannes Thome) и коллеги из Университета Росток) идеальный биомаркер для СНВГ должен иметь 1) диагностическую чувствительность для определения СНВГ >80% и 2) диагностическую специфичность для разделения СНВГ и СНВГ-подобных симптомов > 80%. Кроме того, биомаркер должен быть 3) надежным, воспроизводимым, неинвазивным и получаемым не дорогой и не сложной методикой, 4) подтвержденным как минимум двумя независимыми исследованиями, проведенными квалифицированными специалистами и с результатами, опубликованными в рецензируемых журналах. Это определение идеального биомаркера распространяется на все психические расстройства.

НЕЙРОМАРКЕРЫ И НЕЙРОИМИДЖИНГ

В этой книге под нейроимиджингом мы понимаем набор методов для исследования работы мозга, включая МРТ, фМРТ, ПЭТ, а также измерение параметров ЭЭГ и МЭГ, таких как количественные характеристики ЭЭГ, вызванной синхронизации/десинхронизации и вызванных потенциалов мозга. С помощью этих методов может быть получено множество объективных параметров анатомии и физиологии мозга.

Эти объективные параметры называются нейромаркерами. Термин «нейромаркер» впервые был использован Эвианом Гордоном (Evian Gordon) из Университета Сиднея в 2007 году. Он может означать любой нейропсихологический параметр поведения, любой структурный или функциональный индекс мозга. Структурные параметры включают анатомические измерения мозга и нервных путей, сделанные на посмертных препаратах или на живом мозге с помощью МРТ и диффузионно-тензорного имиджинга (ДТИ). ПЭТ используется для визуализации нейромедиаторных систем *in vivo*. Функциональные параметры включают как динамические измерения метаболической активности мозга с временным разрешением в секунды/десятки секунд с помощью фМРТ и ПЭТ, так и динамические измерения электрической активности мозга с временным разрешением в миллисекунды с помощью ЭЭГ и МЭГ.

Термин «нейромаркер» является более узким по сравнению с термином «биомаркер». Биомаркером может быть любой ген, биохимическое соединение, структурный индекс, физиологическая характеристика или поведенческий параметр, указывающий на наличие заболевания. Биомаркеры используются для определения начала и развития заболевания или эффективности лечения. Хотя термин «биомаркер» сравнительно новый, под другими именами он довольно часто использовался в клинической практике. Например, температура — хорошо известный биомаркер лихорадки. Измерение давления используется для определения риска инсульта. Количество холестерина является биомаркером и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При эпилепсии спайки в ЭЭГ считаются биомаркерами коркового очага.

Существующие диагностические категории для психических заболеваний были сформулированы 100 лет назад небольшой группой психиатров, таких как Блейлер (1911) и Ясперс (1923). При формулировании этих категорий они основывались на сходстве поведенческих синдромов и клинической динамики пациентов. Основатели психиатрии были в курсе, что выдвигаемые ими категории отражают только поведение, а не нарушение работы определенного анатомо-физиологического субстрата. По аналогии, поломка разных систем автомобиля (электрической системы, включающей в себя свечи зажигания, провода аккумулятора и др. и топливной системы, включающей множество составляющих) может приводить к одинаковому результату — машина не заводится. Будет сложно определить, в какой системе произошла поломка, и починить ее, не имея возможности заглянуть под капот машины. Измерение нейромаркеров заболеваний позволяет нам «заглянуть под капот» сознания и определить, работа каких систем нарушается при конкретном расстройстве.

ЭНДОФЕНОТИПЫ В ПСИХИАТРИИ

В современной психиатрии термин «эндофенотип» довольно популярен. Он был предложен Ирвингом Готтесманом (Irving Gottesman) из медицинской школы Университета Миннесоты и Дж. Шилдсом (J. Shields) в 1973 как ответ на неудачную попытку однозначно связать гены с наиболее распространенными психическими расстройствами. Целью создания концепции было разделение поведенческих симптомов при психических заболеваниях на более стабильные фенотипы, связанные с определенными нейрофизиологическими системами, которые, в свою очередь, более четко

привязаны к генам. В этом контексте эндофенотипы считаются подмножеством нейромаркеров.

Эндофенотипы — это промежуточные фенотипы, часто незаметные невооруженным глазом, которые связывают изменения генетической последовательности (такие как аллели) с низкоуровневыми биологическими процессами, а далее с наблюдаемыми синдромами, которые составляют диагностические категории психических расстройств.

По общему соглашению применимый эндофенотип должен 1) наблюдаться при заболевании, 2) надежно оцениваться, 3) быть наследуемым и 4) выявляться у всех родственников.

Последнее свойство существенно, так как без него мы можем найти гены для биологического фенотипа, но они могут не являться генами интересующего заболевания. Так как эндофенотип рассматривается как проявление генетической предрасположенности к заболеванию, он должен выявляться у людей, которые являются носителями генов болезни, но не имеют ее симптомов, то есть у здоровых родственников пациентов.

Нарушения, выявляемые у больных и не наблюдаемые у их здоровых родственников, указывают на взаимодействие генетических факторов и условий окружающей среды в развитии заболевания.

РАСШИРЕННЫЙ ЭНДОФЕНОТИП

Существует несколько уровней эндофенотипов, от анатомических показателей до функций нейронального уровня и психологических функций. Например, у пациентов с шизофренией наблюдается уменьшение объема дорзолатеральной префронтальной коры (анатомия), снижение уровня метаболической активности при выполнении тестов с вовлечением рабочей памяти (нейрофизиология) и снижение успешности выполнения таких тестов (поведение). Для таких функционально связанных наборов эндофенотипов в 2008 году Конасале Прасад (Konasale Prasad) и Мачери Кешаван (Matcheri Keshavan) из Медицинской школы Университета Питтсбурга был предложен термин «расширенные эндофенотипы».

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Наиболее распространенные психические расстройства имеют семейную историю, что предполагает генетический фактор их развития. Результаты генеалогических исследований выявляют высокий риск развития такого же заболевания у родителей, братьев и сестер пациентов. Однако, генеалогические исследования не могут разделить вклады генов и условий окружающей среды на этиологию заболевания. Исследования на близнецах могут помочь разделить, хотя и не полностью, влияние генов и факторов окружающей среды.

Другой генетический подход условно называется «ген-кандидат», который выбирает гены-кандидаты на основании имеющихся знаний о заболевании. Например, мы знаем, что препараты, которые блокируют обратный захват дофамина и норадреналина,

эффективны для лечения СНВГ, а значит гены, отвечающие за регуляцию этих нейромедиаторов, представляют значительный интерес для генетических исследований СНВГ.

Исследования связи и ассоциаций позволяют выявить гены, которые сопровождают заболевания с семейной историей. Принцип исследований связи следующий: если заболевание наблюдается у нескольких членов семьи, то нужно искать генетические маркеры, которые наследуются аналогичным образом (например, от бабушки к отцу и далее к ребенку). Если такой маркер найдется, мы полагаем, что ген, который вызывает заболевание, находится в той же части генома, что и маркер. На практике, распространенным исследованием является генотипирование больных близнецов. Далее применяется следующая логика: каждый из близнецов имеет две копии каждого участка хромосомы, одну от отца, другую от матери. Если оба близнеца унаследовали одинаковые последовательности от каждого родителя, то более вероятно, что эта область вовлечена в развитие заболевания, чем в случае, когда последовательности у близнецов разные.

Исследования ассоциаций представляют другой подход. Принцип исследования ассоциаций прост — собирают группу больных людей и группу здоровых и оценивают частоту встречаемости определенного генотипа в каждой группе. Если аллель вовлечен в развитие болезни или сцеплен с вовлеченным аллелем, его частота встречаемости будет выше в группе больных, чем в группе здоровых. Сравнивая частоту мутаций в гене между группами больных и здоровых, мы можем определить, связан ли он с исследуемым психическим расстройством.

Исследования геномных ассоциаций стали возможными благодаря проекту Геном Человека, целью которого стало определение источников генетической изменчивости, которые могут использоваться для картирования различных заболеваний, включая психические расстройства. У этого исследования нет нулевой гипотезы, это означает, что не обязательно иметь предварительные знания о гене, для того чтобы связать его с заболеванием.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ МЕНДЕЛЕВСКИМИ

Можно выделить два типа генетически наследуемых психических заболеваний: менделевские и не-менделевские. Пример менделевского заболевания — болезнь Гентингтона. Наиболее распространенные психические расстройства не являются менделевскими. Менделевские заболевания определяются наследованием только одной или двух мутаций (редких аллелей). Распространенные психические расстройства, напротив, встречаются гораздо чаще, чем менделевские, и являются следствием сложного взаимодействия многих генов с факторами окружающей среды, влияющими на развитие каждого заболевания. Другими словами, распространенные психические расстройства, такие как шизофрения, биполярное расстройство и депрессия вызываются многочисленными генетическими факторами и факторами внешней среды, каждый из которых оказывает небольшое влияние, которое приводит к выраженным проявлениям заболевания только если общая сумма всех влияний превышает гипотетический порог.

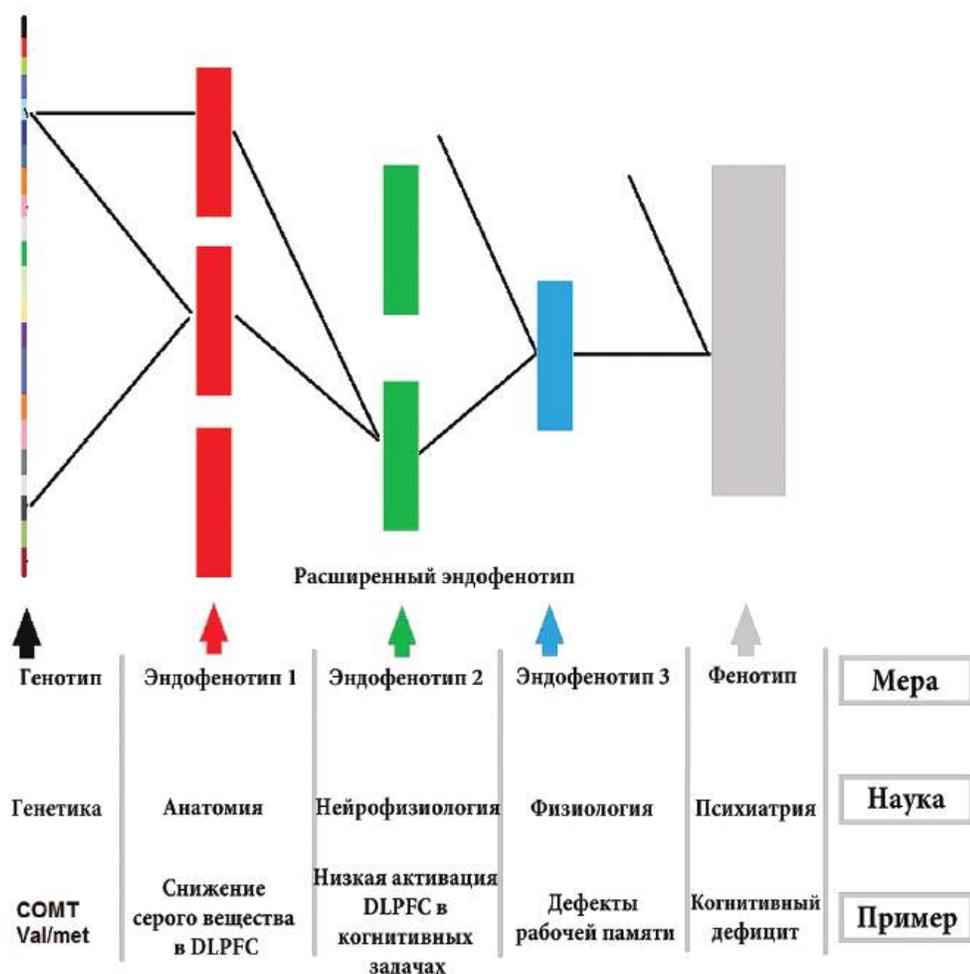


Рис. 1.2 От генов к фенотипу через низкоуровневые (L) и высокоуровневые (H) эндофенотипы.

Гены, влияющие на эту предрасположенность к заболеванию оказывают влияние на широко распределенные системы организма, в том числе сенсорную, аффективную, исполнительную системы и память. Каждая из этих систем включает комбинацию нейромедиаторов и нейромодуляторов, таких как глутамат, ГАМК, дофамин и серотонин. Идея концепции эндофенотипа состоит в том, что нарушение работы этих высокоуровневых систем мозга может быть более прямо связано с фенотипами психических расстройств, чем нейротрансмиттеры и нейромодуляторы (Рис. 1.2). Некоторые гены могут считаться причиной развития заболевания (например, COMT при шизофрении). Гены отвечают за синтез белка и, вместе с факторами окружающей среды, определяют анатомию структур (например, серое вещество дорзолатеральной префронтальной коры, измеряемое методом МРТ) — эндофенотип 1. Взаимодействие

генетических, анатомических и внешних факторов отражается в метаболической активности дорзолатеральной префронтальной коры во время когнитивных тестов (например, GO/NOGO теста), измеряемой методом фМРТ — эндофенотип 2. Уровень активации дорзолатеральной префронтальной коры коррелирует с поведенческими показателями (например, временем реакции на стимулы-мишени) — эндофенотип 3. Наконец, плохое выполнение когнитивных тестов связано с когнитивными нарушениями, которые обнаруживаются у пациентов с фенотипом шизофрении. Эндофенотипы 1,2 и 3 изучаемые разными науками, составляют расширенный эндофенотип.

ФАКТОРЫ РИСКА

Наиболее распространенные психические заболевания имеют градацию тяжести, по которой люди распределяются от здоровых (не больных) до пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания. У пациента диагностируется психическое заболевание, когда его поведенческий паттерн (фенотип) «превышает» некоторый порог, определенный диагностическим руководством. Определение такого диагностического порога является субъективной оценкой.

Эндофенотип количественно определяет некоторые структуры и функции мозга. При измерении в популяции людей он непрерывно варьирует от испытуемого к испытуемому. Однако, значения эндофенотипа в клинической популяции по определению должны отличаться от соответствующих показателей среди здоровых. Рис. 1.3. схематически представляет связь между эндофенотипом и фенотипом. Регулярные измерения могут оценить предрасположенность в здоровой популяции.

ПОИСК НЕФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Исторически, золотой век психофармакологии был вызван случайными открытиями новых препаратов, таких как антипсихотиков, антидепрессантов и анксиолитиков. Однако, попытки найти эффективные препараты для лечения пациентов отдельной диагностической категории, например, шизофрении, были недостаточно успешны из-за ограниченной эффективности фармакологического лечения и значительных побочных эффектов. Одной из основных проблем применения лекарств было то, что они широко распространяются в мозге за счет циркуляции крови и их воздействия не локальны и могут вызвать нежелательные побочные эффекты. В результате многочисленных неудачных попыток многие фармакологические компании закрыли свои программы исследований препаратов для лечения психических расстройств.

Вместо этого, значительные усилия направлены на исследования нефармакологических методов лечения, включая методы, которые используют электрическое воздействие, например, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), транскраниальная микрополяризация (ТКМП), глубокая стимуляция мозга (DBS) (Рис. 1.4). Эти методы, как предполагается, изменяют нейронные сети мозга путем локального воздействия электрического тока.

Другим новым подходом является оптогенетика. Она предполагает введение нейронов с доброкачественным вирусом, содержащим генетический код белков, чув-

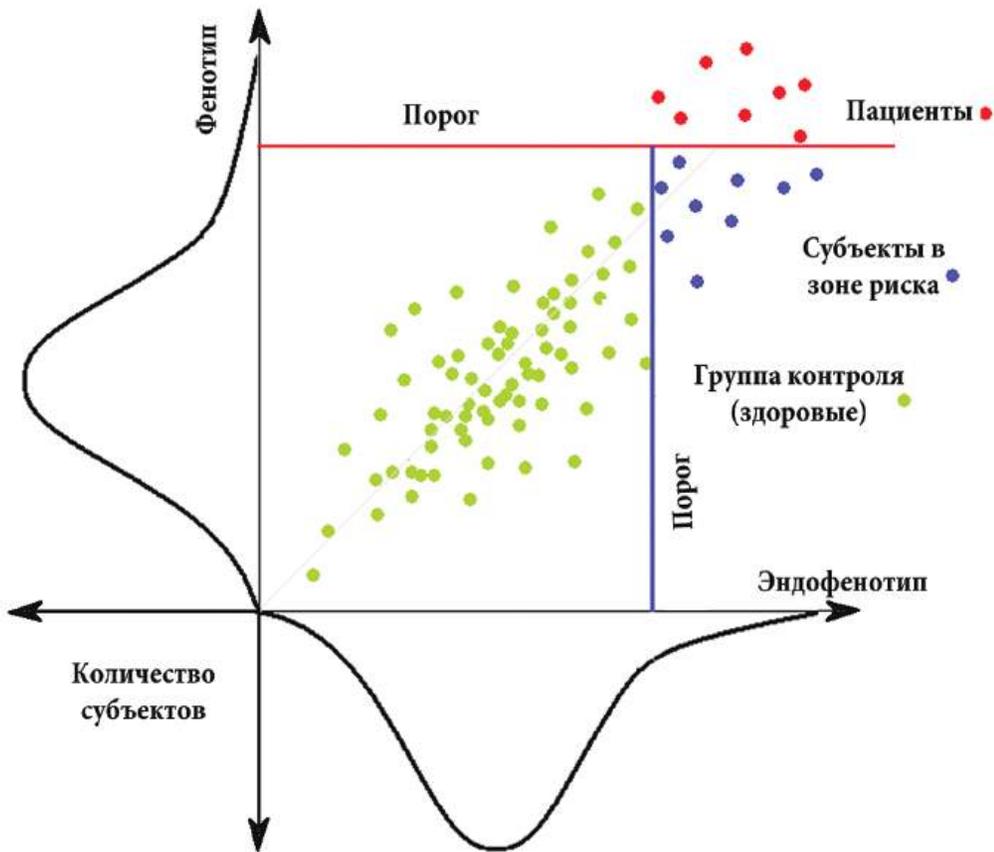


Рис. 1.3 Комбинация эндотипов определяет вероятность развития психического заболевания. Эндотип распределен в популяции и коррелирует с фенотипом (поведенческий паттерн) заболевания. Увеличение фенотипической тяжести отмечено вертикальной стрелкой. Соответствующий диагноз определяется порогом (порог развития психического заболевания, отмеченный красной горизонтальной линией), над которым, как считается (в соответствии с диагностическими критериями), возникают поведенческие проблемы, требующие вмешательства. «Здоровые» субъекты (в соответствии с диагностическими критериями) отмечены зелеными кружками; «больные» субъекты отмечены красными кружками; субъекты с риском развития заболеваний отмечены голубыми кружками.

ствительных к свету. Эти клетки, в свою очередь, можно контролировать с помощью вспышек света, посылаемых через живявленные тонкие оптические кабели. Хотя метод использовался только на животных, есть надежда, что он может быть использован на людях в будущем.

Нефармакологические методы лечения основаны на идее о том, что основной причиной развития психических расстройств являются не нейромедиаторы, а на-

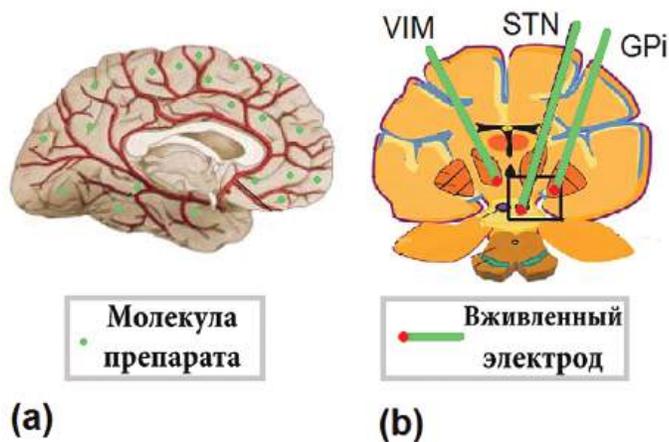


РИС. 1.4 Распределенное действие медикаментозного лечения (а) психических заболеваний. Локальное действие стимуляции мозга через вживленные электроды эффект DBS при болезни Паркинсона (б).

рушения работы специфических нейронных систем. Эта идея находится в рамках нейронаучной концепции о том, что для лучшего понимания человеческих эмоций и сознания необходимо понимать нейронные сети их обслуживающие. Для изучения таких систем необходимо использовать методы визуализации, такие как ПЭТ, фМРТ и вызванные потенциалы в условиях, когда пациент выполняет определенные задания. Одним из базовых достижений современной нейронауки является разделение (дифференцирование) мозга на анатомически и функционально разделенные (разграниченные) нейронные сети, такие как сенсорная, аффективная системы, память и система когнитивного контроля. В свою очередь, нейропсихология как часть нейронауки, показывает, что сходные симптомы могут наблюдаться как следствие нарушений в различных звеньях определенной системы.

ПСИХИАТРИЯ КАК КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОНАУКА

Психиатры (и неврологи) будущего вероятно будут считаться клиническими нейрофизиологами в результате внедрения новых методов нейронауки в лечение пациентов с психическими расстройствами. Следовательно, психиатры будущего должны будут получать образование как представители клинической нейронауки. Например, в прошлом неосознаваемые процессы и мотивация были объектами для психоанализа. Теперь эти процессы исследуются когнитивной нейронаукой и, в будущем, они изменят наше понимание психических расстройств.

НОРМАТИВНАЯ БАЗА ДАННЫХ КАК ИСТОЧНИК РЕФЕРЕНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Эта монография основана на моих попытках найти нейромаркеры здорового и больного мозга человека. В течение последних 15 лет я анализировал ЭЭГ и ВП данные тысяч здоровых испытуемых и тысяч пациентов с разными диагнозами (иногда неясного происхождения). Для сравнения пациентов и здоровых испытуемых в 2003-2005 гг. была создана Нормативная база данных NVIDatabase. Эта база данных была создана с использованием методологии, разработанной в Институте мозга человека Российской академии наук и Институте экспериментальной медицины Российской академии медицинских наук. В нормативной базе представлены данные регистрации поведенческих реакций и 19-канальной ЭЭГ у 1000 здоровых испытуемых без неврологических и психиатрических заболеваний в анамнезе у них или их семей.

Сбор данных был инициирован швейцарским психологом доктором Андреасом Мюллером из Brain and Trauma Foundation. Он был вдохновлен методологией количественной ЭЭГ и ВП, которую Джей Гункельман (Jay Gunkelman) и автор этой книги представляли на воркшопе (семинаре) в 2002 в Cascais, прекрасном курорте в Португалии. Этот воркшоп (семинар) был организован Джонел Виллар (Jonelle Villar) и Патрицией Беллингаузен (Patricia Bellinghausen) — энтузиастами европейского отделения Международного Сообщества Нейрональной Регуляции, которое позже было переименовано в Европейское Сообщество Прикладных Нейронаук.

При сборе данных практически у каждого испытуемого регистрировалась 19-канальная ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми и закрытыми глазами и во время 6 тестовых заданий (пассивный трехстимульный тест с предъявлением стандартного, девиантного и «нового» звуков; активный слуховой оддболл тест; два двустимульных GO/NOGO теста с изображениями животных/растений и сердитых/веселых лиц в качестве GO/NOGO стимулов; математический тест с арифметическими операциями над числами на картинках; и задание на чтение с сопоставлением зрительных и слуховых стимулов). Возраст испытуемых составлял от 7 до 90 лет так, что все испытуемые могли выполнять тесты со сравнительно небольшим количеством ошибок (Рис. 1.5). Для улучшения соотношения сигнал-шум для вызванных потенциалов количество проб каждой категории было равно 100, кроме пассивного слухового трехстимульного теста, в котором количество стандартных стимулов было 2000.

Обработка данных проводилась с помощью оригинального программного обеспечения, созданного доктором Валерием Пономаревым, старшим научным сотрудником моей лаборатории в Санкт-Петербурге. Программное обеспечение включало почти все методы анализа ЭЭГ и ВП, описанные в этой книге.

Оригинальные данные, представленные в этой книге, являются результатом совместной работы нескольких групп исследователей в разных странах на трех континентах (Рис. 1.6).

Нормативные данные европейской популяции собирались в Швейцарии, России и Норвегии (Андреас Мюллер- Andreas Mueller, Юрий Кропотов, Ян Бруннер — Jan Brunner, Анне Лизе Хойленд — Anne Lise Høyland). Нормативные данные азиатской популяции были набраны в Южной Корее (Сьунг Вах Хан — Seung Wan Khan). Дан-



Рис. 1.5 База данных НВИ поведенческих показателей, количественной ЭЭГ и когнитивных ВП. База данных состоит из двух частей: исходные записи ЭЭГ около 1000 здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении различных тестов, а также обработанные данные. Обработанные поведенческие и электрофизиологические параметры получены методами, описанными в этой книге. База данных включает программное обеспечение, которое позволяет пользователю оценить параметры (такие как время реакции, дисперсия времени реакции, количество ошибок пропуска и ложных нажатий в тестах, спектры и когерентность ЭЭГ, ВП и скрытые компоненты ВП) для индивидуальных или групповых данных и сравнить их с нормативными показателями и данными пациентов, содержащимися в базе данных или с индивидуальными/групповыми данными, собранными пользователем.

ные пациентов с СНВГ были набраны международным коллективом из Швейцарии (Андреас Мюллер — Andreas Mueller), Норвегии (Венке Арнсберг Грейн — Venke Arntsberg Grane, Гейр Оgrim- Geir Ogrim) и России (Юрий Кропотов). Данные пациентов с шизофренией были собраны в России (Марина Пронина). Данные пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством были набраны в России и Англии (Марина Пронина, Антонио Мартинс-Мурао — Antonio Martins-Mourao). Данные пациентов с депрессией были собраны в России, Бельгии и Англии (Галина Полякова, Вера Гринь-Яценко, Колин Робертсон — Colin Robertson). Данные пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) набирались в Австралии (Мирьяна

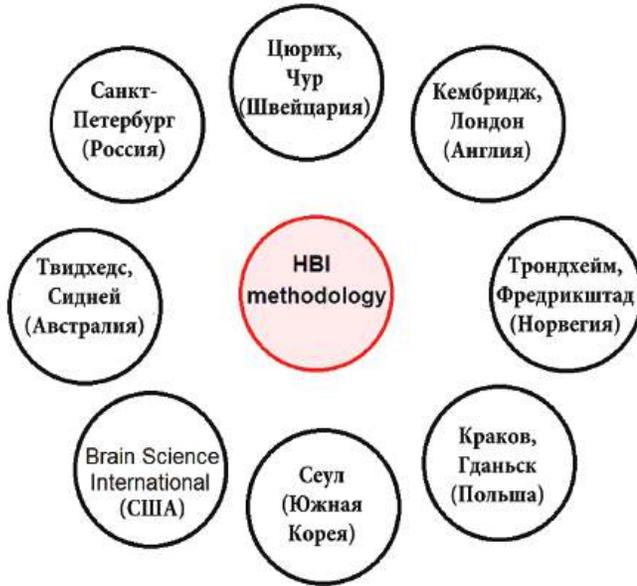


Рис. 1.6 Места, где проводился сбор данных для базы данных пациентов и где используют методологию НБИ в клинической практике.

Аскович — Mirjana Askovic, Рассел Даунхэм — Russell Downham, Нерида Сондерс — Nerida Saunders и Рустам Юмаш — Rustam Yumash).

Здесь надо отметить, что эта книга не включает данные, полученные на пациентах с различными заболеваниями, в Центрах мозга в Куре и Цюрихе (Швейцария) (Андреас Мюллер — Andreas Mueller), на кафедре нейропсихологии Университета Кракова (Мария Пахальска — Maria Pachalska) и в лаборатории коррекции психического развития (Леонид Чутко). Результаты исследований этих пациентов были представлены в ряде книг: (1) Mueller, A., Candrian, G., Kropotov J. D. *ADHS: Neurodiagnostik in der Praxis*; (2) Pachalska, M., Kachmarek, B., Kropotov J. D. *Neuropsychologia kliniczna*; (3) Кротов Ю. Д., Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания, опубликованных, соответственно, на немецком, польском и русском языках.

Начало этой работы датируется 1990-ми годами, когда Ристо Наатанен (Risto Näätänen) из Университета Хельсинки пригласил сотрудников моей лаборатории к участию в совместном проекте по внутримозговым коррелятам негативности рассогласования (НР) — автоматического ответа мозга на девиантный (отличающийся) стимул, предъявляемый в тестах слуховой оддболл парадигмы. В этом проекте мы регистрировали НР-подобные ответы с вживленных электродов, имплантированных с диагностическими и терапевтическими целями пациентам с различными неврологическими и психическими заболеваниями. Мы обнаружили, что НР, регистрируемая на поверхности головы, представляет собой не единый ответ, а сумму ответов от нескольких источников, имеющих различную локализацию и функциональные свойства.

На основании данных по внутримозговым исследованиям локальных полевых потенциалов (local field potentials), мы разработали слуховые и зрительные двустимульные GO/NOGO тесты и начали долгий путь к выделению функциональных нейромаркеров из вызванных потенциалов, зарегистрированных в этих тестах с поведности кожи головы. Были обнаружены интракраниальные корреляты гипотетических операций сравнения с рабочей памятью, подавления ответа и детекции конфликта. Киммо Алхо (Kimmo Alho) из Университета Хельсинки и доктора Андре Севостьянов, Олег Коржуков и Ольга Дубровская из моей лаборатории принимали участие в этих исследованиях. Несколько лет спустя вызванные потенциалы и вызванная синхронизация/десинхронизация ЭЭГ в двустимульном GO/NOGO тесте использовались Ольгой Дубровской и Еленой Яковенко для разделения групп детей с СНВГ и здоровых. Исследования эффективности биологической обратной связи и ТКМП для лечения детей с СНВГ и расстройствами аутистического спектра начались с работ Веры Гринь-Яценко, Инны Никишеной, Надежды Кожушко и Леонида Чутко. Эти методы нейромодуляции сейчас успешно применяются в двух лечебно-диагностических центрах Института мозга человека, возглавляемых Леонидом Чутко и Надеждой Кожушко.

В 2003 Кнут Хестада (Knut Hestad) из Института психологии Норвежского университета естественных и технических наук в Тронхейме пригласил меня читать курсы лекций по нейронауке и организовать лабораторию ЭЭГ. Методология, использованная в нормативной базе данных, вдохновила нейропсихологов Яна Ференца Бруннера (Jan Ferenc Brunner) из отделения физической медицины и реабилитации Университетской больницы Св. Олафа в Тронхейме и Венке Арнтсберг Грейн (Venke Arntsberg Grane) из Нейропсихологической службы больницы Хельгеланда, Мушёэн (Норвегия). Ян провел исследование воспроизводимости когнитивных вызванных потенциалов и исследование связи выделенных компонент ВП с показателями нейропсихологических доменов. Венке принимала участие в исследовании вызванных потенциалов у взрослых пациентов с СНВГ. Недавно Ида Эмилия Аасен (Ida Emilia Aasen) стала членом команды и аспирантом в Норвежском университете естественных и технических наук с целью исследования коррелят вызванных потенциалов при травме мозга. Психолог Гейр Огрим (Geir Ogrim) из нейропсихиатрического подразделения Клиники Эстфолл, Фредрикстад (Норвегия) провел исследование для своей докторской диссертации на большой группе детей с СНВГ. Он использовал методологию количественной ЭЭГ/ВП для предсказания эффективности приема препаратов на основе выделенных нейрофизиологических компонент. Психиатр Анне Лизе Хойленд (Anne Lise Hoyland) из Норвежского университета естественных и технических наук в настоящее время пишет диссертацию по группе детей с высокофункциональным аутизмом.

Европейская команда имеет широкие связи с Австралией и США. В Австралии Мирьяна Аскович (Mirjana Askovic) из Клиники биообратной связи STARTTS в Сиднее создает базу данных по пациентам с пост-травматическим расстройством. Нерида Сондерс (Nerida Saunders) и Рустам Юмаш (Rustam Yumash) из Твид-Хедс используют методологию нормативной базы данных для нейрофизиологического обследования их пациентов и создания протоколов для БОС и ТКМП с учетом индивидуальных

особенностей. Джей Гункельман (Jay Gunkelman) из Brain Science International в США использует нормативную базу данных по спектрам мощности для оценки мозговой активности пациентов. Я должен отметить, что встреча с Джемом в 2001 году в Монтерее, США, изменила мою жизнь: его энтузиазм вдохновил меня на создание европейского отделения Международного Сообщества Нейрональной Регуляции и на начало исследовательской деятельности в Европе в целом и в моей лаборатории в частности. Он также вдохновил меня на написание моей первой книги, посвященной КЭЭГ, ВП и биологической обратной связи, опубликованной в Элзайвер в 2009.

Антонио Мартинс-Мурáo (Antonio Martins-Mourao) из Открытого Университета в Лондоне собрал КЭЭГ/ВП данные большой группы пациентов с ОКР. Тони и Бевверли Стефферт (Tony and Beverly Steffert) из Кэмбриджского Университета набрали КЭЭГ/ВП данные большой группы детей с дислексией.

В 2008 профессор Мария Пахальска (Maria Pachalska), заведующая кафедрой нейропсихологии Краковской Академии им. Анджея Фрыча Моджевского (Польша) пригласила меня читать курсы лекций по КЭЭГ, ВП и нейротерапии, а также обследовать неврологических и психиатрических пациентов. В результате этого сотрудничества была опубликована серия статей и выпущены две книги по применению этой методологии в дополнении к нейропсихологическим исследованиям.

ЛИЧНЫЕ МОТИВЫ

Моя лаборатория в Санкт-Петербурге является мультидисциплинарной и включает нейрофизиологов, психологов, физиков, математиков и психиатров. Психиатр Юрий Поляков является старшим научным сотрудником моей лаборатории и заведующим психиатрическим отделением клиники нашего Института. В течение многих лет я пытался убедить его использовать методологию вызванных потенциалов в клинической практике. Сначала он, как и любой другой психиатр, был настроен очень скептически, потому что его пациенты обычно не имели неврологических проблем и применение традиционной клинической ЭЭГ было малоэффективно в таких случаях. На базе его отделения мы начали несколько проектов по использованию когнитивных ВП для исследования пациентов с СНВГ, шизофренией, ОКР и депрессией. Результаты были так убедительны, что теперь он не обследует ни одного пациента, не посмотрев на его ВП. Я полагаю, что большинство психиатров имеют примерно такую же точку зрения, что и Юрий Поляков 10 лет назад. Одна из целей этой книги — показать преимущества методологии вызванных потенциалов в психиатрической практике.

ЧАСТЬ 1.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НЕЙРОМАРКЕРОВ

ГЛАВА 1.1. ТЕОРИЯ ИЗМЕРЕНИЙ

ИСТИННЫЕ И НАБЛЮДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Нейромаркеры могут быть измерены у любого выбранного человека в популяции. Из нашего опыта мы знаем, что любое измерение производится с погрешностями. Вопрос, как можно оценить эти погрешности. Чарльз Спирмен в начале 20-го века был первым, кто понял, как погрешности могут быть измерены и заложил основы теории измерения (Спирмен, 1904).

Коротко, классическая теория испытаний предполагает, что каждая измеряемая переменная имеет истинное значение, T , которое могло бы быть получено, если бы не было погрешности в измерении. Истинное значение определяется как оценка бесконечного числа независимых измерений переменной величины. Поскольку бесконечное количество измерений не достижимо, истинное значение невозможно получить. Поэтому в любом случае определяется только наблюдаемое значение X . Предполагается, что наблюдаемое значение равно истинному значению плюс некоторая ошибка E :

$$X = T + E$$

Ошибка E состоит из двух ошибок: случайной ошибки E_r и систематической ошибки E_s .

$$E = E_r + E_s$$

Если говорить о переменной как о параметре, измеряемом у отдельного испытуемого, то случайная ошибка E_r происходит за счет того, что разные измерения дают немножко разные значения при различных попытках. Источниками E_r могут являться изменения настроения у испытуемого, усталость, стресс, субъективное изменение мотивации, и т. д.; изменения окружающей среды, такие как модуляции шума, тем-

пературы, освещения, комфорта и т. д.; нарушение условий проведения тестирования, такие как подача нестандартной инструкции, неадекватная оценка правильности выполнения теста. Когда мы говорим о деятельности мозга, источник E_T может быть спонтанным изменением локального состояния мозга, вызванным указанными выше факторами, а также неточностями устройств измерения. Спонтанное изменение параметра может быть уменьшено путем усреднения. В этом случае отношение сигнал/шум увеличивается как квадратный корень от числа усредненных испытаний. Ошибки в устройствах измерения, такие как ошибка в 1 мм в большинстве электроэнцефалографов (ЭЭГ), определяются производителями и не могут быть уменьшены.

E_T влияет на повторяемость и воспроизводимость измерений. Под повторяемостью понимают слабую изменчивость повторных измерений, сделанных у одного и того же испытуемого в одинаковых условиях и на протяжении короткого периода (несколько часов или дней). Изменчивость измерений при этих условиях тогда можно приписать погрешности измерения E_T .

Под воспроизводимостью понимают относительную устойчивость измерений у одного и того же испытуемого при изменяющихся условиях среды. Изменение условий может быть связано с методами измерения или используемыми инструментами, измерения могут быть сделаны разными наблюдателями или исследователями, или измерения выполнялись в течении длительного периода времени (от нескольких недель до нескольких месяцев).

Систематическая ошибка E_s — это ошибка, которая является практически неизменной при последовательных измерениях. Она может быть вызвана плохо написанными или объясненными инструкциями, влиянием каких-либо неучтенных внешних условий. E_s влияет на валидность, но не на повторяемость и воспроизводимость результатов. Под валидностью понимают такое свойство измеряемой величины при котором она отражает то, что исходно и предполагается.

НАДЕЖНОСТЬ

Классическая теория испытаний связана с отношением между T (истинное значение), X (наблюдаемое значение) и E (погрешностью), измеренными в популяции испытуемых. Надежность наблюдаемых значений X в испытании обозначается как ρ_{XT}^2 и определяется как отношение истинной дисперсии σ_T^2 к наблюдаемой дисперсии σ_X^2 :

$$\rho_{XT}^2 = \frac{\sigma_T^2}{\sigma_X^2};$$

Которое после простой трансформации может быть представлено как:

$$\rho_{XT}^2 = 1 - \frac{\sigma_E^2}{\sigma_X^2}$$

Из этого уравнения видно, что (1) надежность тестов ниже единицы, (2) надежность становится выше, если дисперсия ошибки измерения уменьшается, (3) гетерогенность субъектов в популяции влияет на оценку надежности: чем выше гетероген-

ность, тем выше надежность. Математически можно показать, что квадратный корень надежности (называемый индексом надежности или $\rho_{\text{ХТ}}$) равен корреляции между наблюдаемыми и истинными значениями в популяции.

На практике корреляция между наблюдаемыми значениями X , измеренными в разные времена t_1 и t_2 для выбранной популяции испытуемых, используется для оценки надежности измеренного значения X . Эта корреляция измеряет надежность тестирования (test-retest reliability).

ВАЛИДНОСТЬ

Несмотря на то, что надежность испытания является необходимым условием для правильного измерения, она не является достаточным условием правильности измерения. Для того, чтобы любое измерение правильно отражало реальную действительность, оно также должно быть валидным. Как уже упоминалось ранее, валидность — это мера соответствия методики измерения поставленной задаче, т. е. мера того, что измеряемая величина адекватно отражает то, что она должна измерять.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ПОПУЛЯЦИИ

Любой параметр, измеренный в данной популяции, изменяется от одного человека к другому. Спектры ЭЭГ (как абсолютные, так и относительные) не соответствуют нормальному распределению. Во всех известных базах данных ЭЭГ-спектры подвергаются процедуре нормализации путем вычисления логарифма от соответствующих значений. В отличие от спектров ЭЭГ, амплитуды вызванных потенциалов соответствуют нормальному распределению и не подвергаются какой-либо процедуре нормализации.

ПЕРЦЕНТИЛИ И Z-ЗНАЧЕНИЯ

При описании результатов измерения среди населения используются перцентили и z -значения (рис. 1.1.1). Преобразование измеренных значений в перцентили имеет важное преимущество, поскольку перцентили прямо выражают индивидуальность оценки человека. Кроме того, перцентили легко понимаемы. В статистике, **перцентиль** представляет собой значение переменной, при котором значения ниже определенного процента наблюдений выпадают (рисунок 1.1.1а). Z -значения — это альтернативный метод описания вероятности наблюдаемого значения в популяции. Для индивидуально измеренного значения X нормально распределенной величины со средним значением M и стандартным отклонением σ z значение для индивидуального измерения будет определяться как:

$$z = \frac{(X - M)}{\sigma}$$

Связь между z -значением и перцентилем показана на рисунке 1.1.1а

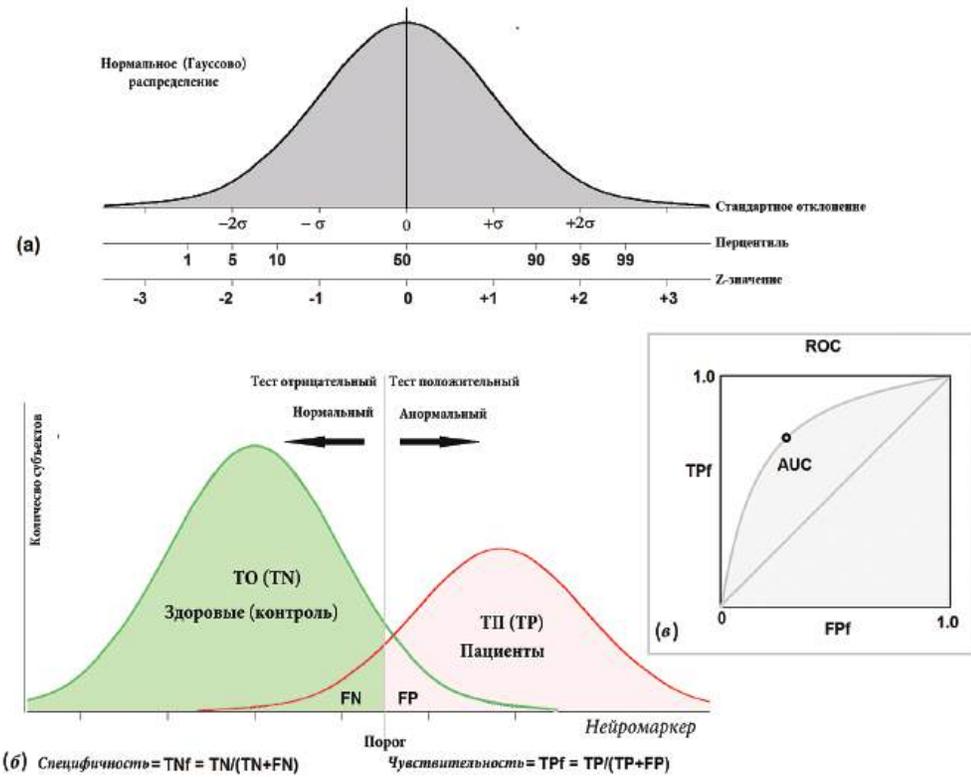


Рис. 1.1.1. Измерение чувствительности и специфичности для выделения пациентов из контрольной здоровой группы. (а) Нормальное (гауссовское) распределение с точки зрения стандартных отклонений, перцентилей, и z-значений. (б) Для данного нейромаркера показано (по оси x) распределение по группе здоровых субъектов (зеленый) и группы пациентов с определенной дисфункцией (красный). Наблюдатель определяет порог принятия решения (вертикальная линия) таким образом, чтобы случаи, находящиеся правее порога (в сторону аномалии) диагностировались как патологические, а случаи, расположенные левее порога, диагностировались как нормальные. Два распределения и порог определяют случаи: (1) истинный положительный (TP), когда пациент правильно позитивно диагностируется, (2) истинный отрицательный (TN) когда здоровый субъект правильно отрицательно диагностируется, (3) ложноположительный (FP), когда здоровый субъект ошибочно положительно диагностируется и (4) ложноотрицательный (FN), когда пациент ошибочно не диагностируется. Эти значения используются для вычисления чувствительности и специфичности. (с) Кривая ROC определяется как чувствительность (TPf) по сравнению с FPf = (1 — специфичность). Диагональная линия показывает кривую ROC для случая, когда два распределения практически совпадают друг с другом. Площадь под кривой (AUC) используется как показатель общей эффективности диагностической процедуры. Изменение значений AUC, находящихся (находится) в диапазоне от 0,5 (чистая догадка) до 1.0 — идеальная диагностическая процедура.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Предположим, что тест на нейромаркеры используется для оценки людей на наличие заболевания. Каждый человек, проходящий тест, имеет или не имеет заболевание. Результат теста может быть положительным (предсказание наличия заболевания у данного человека) или отрицательным (предсказание отсутствия заболевания у данного человека). Результаты теста для каждого субъекта могут соответствовать или не соответствовать фактическому статусу субъекта.

Чувствительность нейромаркера определяется как вероятность положительного результата теста если испытуемый болен. Специфичность — это вероятность отрицательного результата при условии, что испытуемый здоров (рис. 1.1b). Для любого теста существует компромисс между чувствительностью и специфичностью. Этот компромисс может быть представлен графически как кривая рабочей характеристики (ROC) (Рис. 1.1.1в).

Выбор золотого стандарта или эталонного теста является важным компонентом для определения специфичности и чувствительности. По отношению к этому стандарту будут производиться измерения. В настоящее время принятый золотой стандарт — это лучшая диагностическая оценка, которая достигается по соглашению между некоторым количеством экспертов, полагающихся на многочисленные источники информации.

РАЗМЕР ЭФФЕКТА

Предположим, что у нас есть две группы: здоровые испытуемые и группа пациентов с определенным психическим расстройством. Интуитивно измерение различий между двумя группами можно было бы оценить, как разницу между средними значениями в единицах стандартного отклонения, т. е.:

$$ES = \frac{M_1 - M_2}{\sigma};$$

где M_1 и M_2 — средние значения для первой и второй групп, а σ — стандартное отклонение для каждой группы. Это то, что Коэн (1988) определил как размер эффекта (ЭС) для данного измерения между двумя независимыми группами. На практике обычно используется объединенное стандартное отклонение:

$$\sigma_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2}};$$

где σ_1 и σ_2 являются квадратными стандартными отклонениями для первой и второй групп. Здесь следует подчеркнуть, что ES также может быть получен из значения t-теста, определяющего различия между двумя группами. Следуя Коэну, в этой книге мы определяем размер эффекта как малый для $d < 0,2$, средний для $0,2 < d < 0,5$, и большой для $d > 0,8$.

Можно видеть, что теоретически (когда размер выборки очень велик) ES между двумя группами определяется только средними различиями и стандартными откло-

нениями и не зависит от размера выборки. Однако на практике ES измеряется относительными небольшими размерами выборки, не превышающей 20-30, и размер выборки становится значимым. В таких случаях ES вычисляется в пределах доверительного интервала, определенного по стандартной ошибке (SE) для ES, которая тем больше, чем размер выборки меньше.

УСЛОВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОМАРКЕРОВ В КЛИНИКЕ

Нейромаркер предназначен для помощи психиатрам при начальной диагностике, а также для прогнозирования течения болезни. Чтобы быть действительно полезным, нейромаркер должен быть (1) **надежным**, (2) **чувствительным** и (3) **специфичным** показателем, отражающим нормальное функциональное или дисфункциональное состояние мозга. Из-за гетерогенности групп, относящихся к определенным психическим заболеваниям, маловероятно, что некий нейромаркер сможет правильно идентифицировать больных и отличить их от здоровых.

Следовательно, важно определить клинические характеристики целой группы пациентов, которые могут быть идентифицированы по конкретному тесту. Но, с другой стороны, необходимо одновременное тестирование нескольких нейромаркеров. Этот набор нейромаркеров определяет профиль ненормальности некоторой диагностической категории в соответствующем многомерном пространстве.

Процедура тестирования для нейромаркера требует стандартизации. Стандартизация включает в себя четкое определение лабораторных установок, параметров теста, инструкций и т. д., а также методологию количественной оценки нейромаркера.

Для использования в клинике для конкретного пациента должна быть собрана большая нормативная база данных. Чем больше количество испытуемых в нормативной базе данных, тем точнее могут быть параметры «нормального» распределения. Наличие базы данных пациентов, собранных для разных диагностических категорий позволяет разработать оптимальную процедуру дискриминации. Разработка таких больших баз данных является сложной задачей и требует сотрудничества между несколькими исследовательскими группами.

ГЛАВА 1.2. ПСИХОМЕТРИЯ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Исследование поведения является предметом психологии. Поведенческие параметры измеряются с помощью специальных инструментов и процедур, разработанных на основе теоретических представлений психометрии. Параметры включают индексы человеческих способностей, навыков и знаний. Параметры также включают описание особенностей социального поведения человека, известных как личностные черты. Как наука, психометрия имеет дело с созданием и валидизацией измерительных приборов, таких как опросники, тесты и оценки личностных особенностей.

Первые психометрические инструменты были предназначены для измерения интеллекта. Психометрия применялась в образовании для измерения способностей в чтении, письме и математике. Известным инструментом психометрии является **Minnesota Multiphasis Personality Inventory (MMPI)**. Другим широко принятым инструментом является пятифакторная модель **Five-Factor Model (Big 5)**, которая используется при оценке личностных качеств.

Измерения обычно строятся на основе психологических моделей. Модели эволюционируют. В начале XX века предполагалось, что модели должны выглядеть как теории физики с постулатами и уравнениями. Впоследствии предполагалось, что внутренние представления или когнитивные карты могут быть основанием для объяснения некоторых базовых функций, таких как обучение и память. В послевоенные годы доминирующей моделью являлись теоретические построения взаимоотношений мозг-поведение, предложенные Александром Лурия. В 1960-х годах появились компьютерные метафоры для объяснения психологических экспериментальных данных. Следует подчеркнуть, что психологическая модель предлагает конкретные измерительные процедуры. Затем модель тестируется с помощью этих процедур, чтобы определить, объясняет ли она известные факты и предсказывает ли она неизвестные факты. Собранные данные статистически оцениваются таким образом, чтобы модель могла быть протестирована и дополнительно скорректирована.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Отношения между психологическими процессами с одной стороны и мозговыми функциями и структурами с другой стороны изучаются нейропсихологией. Нейропсихология рассматривается как клиническая и экспериментальная область психологии и неврологии, целью которой является непосредственное измерение поведения, связанного с поражением головного мозга, вызванного травмой или неврологическими нарушениями. Существует множество нейропсихологических тестов, изобретенных для измерения сенсорных, аффективных, когнитивных дисфункций и нарушений памяти, возникающих при повреждении головного мозга. Хотя в последние годы

были разработаны компьютеризированные варианты таких тестов, все еще многие нейропсихологические обследования производятся с использованием бумаги и карандаша. В качестве параметров измерения выступают количество правильных проб, количество ошибок, пропусков, а также временные параметры, такие как средняя скорость выполнения задачи, разброс времени реакции.

МОДЕЛЬ УПРАВЛЯЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ВНИМАНИЯ

Одна из моделей когнитивного контроля и внимания была предложена Дональдом Норманом и Тимом Шаллисом (1986). Модель предполагает, что обработка информации в лобных долях модулируется посредством внимания (или когнитивного контроля) для того, чтобы справиться с ситуациями, связанными с планированием новых последовательностей действий и, при необходимости, преодоления автоматических действий.

ОПЕРАЦИИ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

В 1995 году, вдохновленные моделью Нормана и Шаллиса, Дональд Т. Стасс и его коллеги из Исследовательского института Ротмана предложили батарею тестов для исследования внимания (ROBBIA). Использование этой батареи у пациентов с локальными повреждениями мозга показало, что система внимания может быть связана с тремя анатомически и функционально независимыми процессами: процессами энергизации, мониторинга и установки (Stuss, Shallice, Alexander, & Picton, 1995).

Энергизация относится к процессу, который **облегчает** и усиливает другие процессы когнитивного контроля, особенно те, которые необходимы для принятия решений посредством инициирования и поддержания оптимального ответа. Процесс **мониторинга**, как полагают, обеспечивает контроль качества поведения путем проверки самих действий и их результатов. **Процесс установки** предопределяет как реагировать на определенный стимул в данном контексте. Хотя эти процессы описаны как независимые, они действуют синергично для управления процессами низшего порядка.

Указанные когнитивные процессы отражаются в специфических нейропсихологических параметрах. Процесс энергизации проявляется в любом паттерне поведения, требующем быстроты реакции, замедление времени реакции во многих тестах является основным фактором снижения уровня энергизации. В качестве примера, тесты на вербальную беглость (word fluency test) позволяют хорошо оценить энергизацию. Процесс мониторинга отражается во всех типах ошибок (например, пропусков сигнала, ложных нажатий), наблюдаемых в ходе выполнения задач на когнитивный контроль.

ДВОЙСТВЕННЫЙ МЕХАНИЗМ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Чтобы подчеркнуть динамическую природу процессов когнитивного контроля, Тодд Бравер из Вашингтонского университета в Сент-Луисе в 2012 году предложил

модель двойственного механизма когнитивного контроля (Braver, 2012). В этой модели когнитивный контроль представлен двумя составляющими: проактивной и реактивной формами. Проактивные процессы — это процессы раннего отбора, которые удерживают информацию относительно целенаправленного поведения в течении определенного времени в рабочей памяти до момента появления значимого события. Процессы реактивного контроля отражают процессы поздней селекции действий, мобилизующиеся только по мере необходимости в ответ на обнаружение значимого события.

ОБЩИЙ ФАКТОР

Для обобщенного описания когнитивных способностей человека был введен так называемый общий фактор (g-фактор). Этот фактор отражает положительные корреляции между различными когнитивными тестами, которые, в свою очередь, означают, что качество выполнения человеком одного когнитивного теста соответствует качеству выполнения им же других когнитивных тестов. В России есть высказывание: «талантливый человек талантлив во всем». G-фактор обычно учитывает 40-50% от индивидуальной вариации в тестах IQ. Термины IQ, уровень интеллекта, уровень познавательных способностей или просто интеллект часто используются для обозначения g-фактора.

Идея g-фактора была впервые сформулирована английским психологом Чарльзом Спирменом в начале 20-го века. Он отметил, что оценки успешности детей в кажущихся несвязанными школьных предметах положительно коррелировали между собой, что, в свою очередь, отражает влияние каких-то общих умственных способностей. Спирмен предположил, что вся умственная деятельность может быть описана в терминах одного общего фактора (g-фактора) и большого количество специфических факторов. Поведенческие генетические исследования показали, что конструкция g является высоко наследственной. Кроме того, g фактор коррелирует с рядом поведенческих параметров, включая время реакции (reaction time –RT).

ВРЕМЯ РЕАКЦИИ

Показатель времени реакции (RT) связан со скоростью испытуемого выполнять определенные действия. При использовании тестов типа «стимул-реакция» увеличенное значение времени реакции в пробах коррелировало с уменьшением метаболической активности в лобных отделах коры и с увеличением метаболической активности в задних отделах коры, в том числе в теменной области поясной извилины.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВРЕМЕНИ РЕАКЦИИ

Распределение времени реакции не является нормальным (гауссовским): значения времени реакции быстро нарастают при коротких интервалах и имеют длинный положительный хвост при длительных интервалах. Распределение времени реакции может быть аппроксимировано **экс-гауссовским и лог-нормальным** распределе-

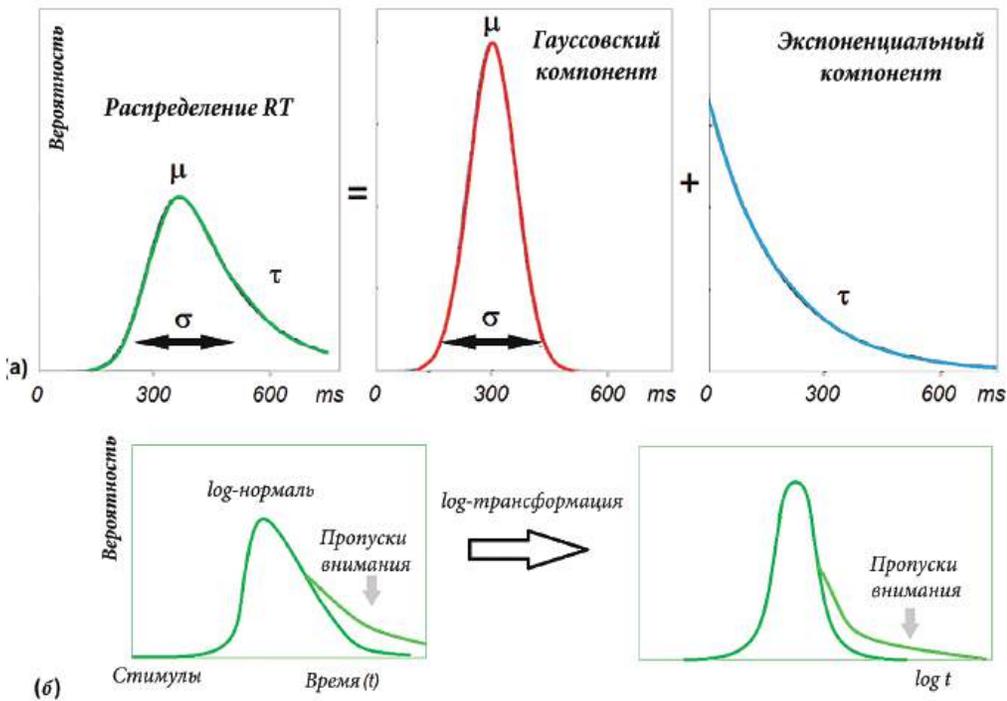


Рис. 1.2.1 Две модели распределений RT. (а) При экс-гауссовском подходе, μ и σ описывают среднее значение и SD гауссовской составляющей, а τ отражает как среднее, так и SD экспоненциальной составляющей. (б) Распределение RT также может быть аппроксимировано через лог-нормальное распределение. Пропуски внимания (например, у пациента с СДВГ) добавляют правое «крыло» к распределению при больших задержках.

ниями (Рис. 1.2.1). Экс-гауссовское распределение является сверткой гауссовского с экспоненциальным распределением. В этом случае оно описывается **средним (m)** и **стандартным отклонением (SD) (σ)** для гауссовской части и **экспоненциальным параметром (τ)** для экспоненциального компонента. Логарифм времени реакции может быть адекватно моделирован гауссовским распределением. Несмотря на <ненормальное> распределение времени реакции, на практике среднее значение времени реакции (mean RT), вариабельность времени реакции (RTV) и коэффициент изменчивости (CV) обычно оцениваются как:

$$\text{Mean RT} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RT_i$$

$$\text{RTV} = \sqrt{\frac{1}{(N-1)} \sum_{i=1}^N (RT_i - \text{Mean RT})^2}$$

где i определяет конкретное предъявление тестовой задачи (пробу), а N — общее число проб. Большинство исследований варибельности RT при нарушениях внимания используют SD для количественной оценки варибельности RT. Хотя предполагается, что среднее RT и варибельность RT отражают различные меры когнитивного контроля, они тесно взаимосвязаны друг с другом. Чтобы компенсировать эту корреляцию, в некоторых исследованиях вычисляют коэффициент вариации (CV):

$$CV = RTV / \text{Mean RT}$$

Имеются многочисленные доказательства того, что анализ RTV позволяет выделить людей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) из группы здоровых испытуемых того же возраста нормально развивающейся популяции со средним или большим размером эффекта для детей и подростков и малым размером эффекта для взрослых. Предполагается, что слишком длинные времена реакции отражают случайные **провалы внимания**. Пример увеличенного значения RTV у 14-летнего пациента с СДВГ показан на Рисунке 1.2.2. У этого пациента число пропусков, ложных нажатий и время реакции практически не отличаются от средних эталонных значений. Только RTV больше по сравнению с здоровым контролем при $p < 0,02$. Параметр RTV был предложен в качестве потенциально важного показателя устойчивости/нестабильности нервной системы испытуемого. Однако, показателю варибельности времени реакции не хватает специфичности, поскольку увеличение RTV характеризует различные группы пациентов, начиная от СДВГ, шизофрении и кончая деменцией и травматическими поражениями головного мозга.

Согласно исследованиям, проведенным с помощью фМРТ, провалы внимания во время выполнения задачи связаны с активацией мозговой системы, несвязанной

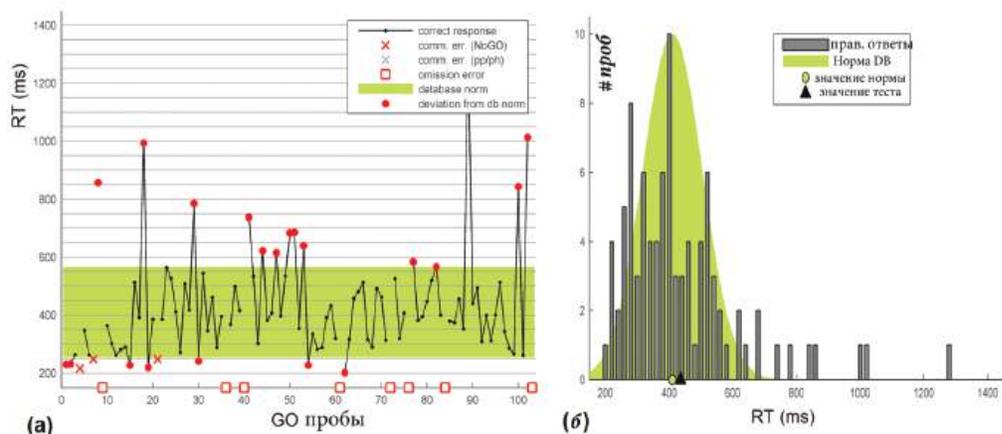


Рис. 1.2.2. Пропуски внимания у пациента с СДВГ. (а) Динамика RT по последовательным пробам GO в GO/NOGO тесте; доверительные интервалы вариации RT для здоровой популяции выделены зеленым цветом; (б) распределение RT пациента (черные вертикальные линии) по сравнению с усредненным распределением по здоровым испытуемым (зеленый график).

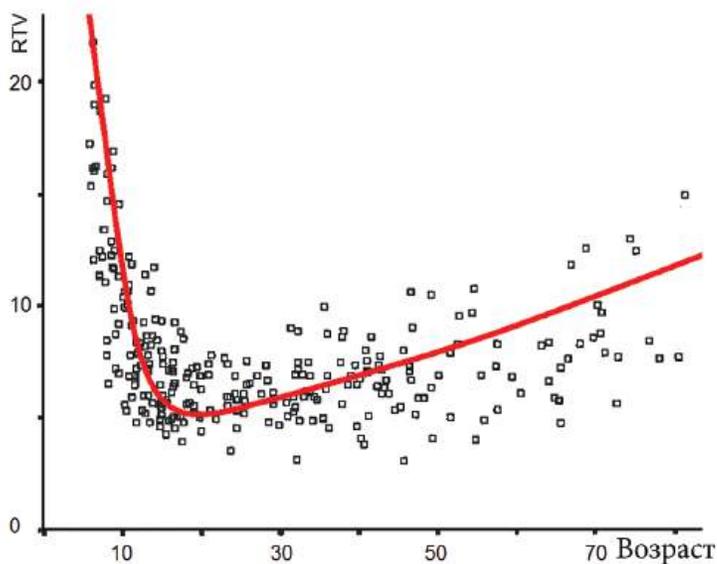


Рис. 1.2.3. Скаттерограмма индивидуальной вариабельности времени реакции (ISD) в зависимости от возраста. Адаптировано с разрешения (Gordon et al., 2005).

(неаффилированной) с этой задачей. Эта сеть обеспечивает так называемый **пассивный режим работы мозга** и объединяет взаимосвязанные мозговые структуры, активирующиеся во время состояния покоя, например, при закрывании глаз. Сеть пассивного режима работы мозга считается тест-негативной, поскольку она подавляется при активации **тест-позитивных сетей** (т. е. нейронных сетей, необходимых для выполнения различных задач). Активация сети пассивного режима работы мозга отрицательно коррелирует с активацией отделов тест-позитивных сетей и положительно коррелирует с внезапными увеличениями времени реакции. Другими словами, невозможность подавить активацию сети пассивного режима работы мозга приводит к нестабильности выполнения доминантной задачи и к значительным увеличениям вариабельности времени реакции.

Изменения средних значений вариабельности времени реакции с возрастом подчиняется U-закону с более высокими значениями вариабельности в детстве и в пожилом возрасте (рис. 1.2.3).

ТЕСТЫ НА НЕПРЕРЫВНОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ЗАДАНИЯ

Для оценки надежных параметров поведения обычно используются тесты на непрерывное выполнение задания (Continuous Performance Task — CPT), где испытуемый в течение нескольких минут или десятков минут без перерыва выполняет определенное задание. Первая версия таких тестов была разработана в 1956 году Халддором Росволдом и его коллегами, которые продемонстрировали, что у пациентов с по-

вреждением головного мозга возникали трудности при выполнении разработанного ими теста по сравнению со здоровыми испытуемыми. Наиболее часто используемый СРТ — это **тест на устойчивость внимания (ТОВА), интегрированный зрительный и слуховой СРТ (IVA)** и Коннеровский СРТ (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome, & Beck, 1956). Эти тесты часто используются для того, чтобы помочь подтвердить или исключить диагноз синдрома нарушения внимания с гиперактивностью. Кроме того, есть некоторые СРТ, такие как QbTest и Quotient, которые объединяют анализ параметров внимания и импульсивности с анализом траектории движения во время теста.

СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПОВЕДЕНИЯ

В начале исследований с использованием СРТ тестов предполагалось, что последовательные пробы в тесте являются независимыми и что усреднение по пробам дает надежную оценку поведения. Однако последующие исследования показали, что последовательные пробы в тесте на непрерывное выполнение задания не полностью независимы и слабо авто-коррелированы таким образом, что сходные поведенческие параметры выделяются в кластеры. Согласно оценки автокорреляционных функций для поведенческих параметров, таких как время реакции и число ошибок, частота этих колебаний лежит между 0,01 и 0,1 Гц. Этот частотный диапазон часто обозначается как **сверхмедленный (infralow)**. Указанные параметры поведения коррелируют с соответствующими сверхмедленными колебаниями на электрофизиологическом уровне (см. главу: Спонтанная электроэнцефалограмма) и на метаболическом уровне, измеренном с помощью фМРТ (см. главу «Функциональный магнитный резонанс»).

ПЯТИФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ (BIG 5)

Мы все отличаемся по нашей способности воспринимать, чувствовать, думать и действовать. Это разнообразие является основой богатства нашей культуры, науки и техники. В современной психологии многообразие человеческой популяции отражено в факторных моделях личностных характеристик. Факторная модель предполагает, что всю популяцию можно охарактеризовать несколькими общими факторами. **Пятифакторная модель (Big 5)** является одной из наиболее популярных.

В нейронауках межличностные различия часто ошибочно трактуются как источник «шума» и поэтому исключаются из анализа путем усреднения данных по группе испытуемых. Здесь следует подчеркнуть, что именно межиндивидуальные различия являются источником выявления групповых скрытых источников в спонтанной ЭЭГ и потенциалов, связанных с событиями (см. главы: спонтанная электроэнцефалограмма; потенциалы, связанные с событиями — ПСС). Кроме того, во многих исследованиях в качестве испытуемых используются студенты, что приводит к уменьшению вариабельности популяции. Однако, выводы, полученные в таких исследованиях, обобщаются на всю популяцию, что является не совсем правильным подходом. Для решения этой проблемы рекомендуется использовать значительно большие и разнообразные группы здоровых испытуемых и пациентов.

ГЛАВА 1.3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (ФМРТ)

АТЛАС ТАЛАЙРАХА

Для функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ или fMRI) измеряемыми параметрами являются паттерны (**карты**) мозговой активности, наложенные на 3D изображения мозга. Для построения подобных карт необходим атлас. Для этого, Талайрах и Турну (Talairach и Tournoux, 1988) разработали стереотаксический атлас человеческого мозга. Это изобретение оказало огромное влияние на функциональное картирование мозга.

Талайрах и Турну предложили две основные идеи: (1) систему координат для идентификации конкретного места в мозге относительно анатомических ориентиров; (2) пространственное преобразование для совмещения параметров конкретного мозга со стандартным мозгом с анатомическими и цитоархитектоническими метками.

Система координат Талайраха и Турну постулирует, что мозг должен быть выровнен в соответствии с двумя относительно инвариантными и небольшими подкорковыми структурами: передней комиссурой (ПК) и задней комиссурой (ЗК). Атлас описывает нормализацию пропорциональной сетки Талайраха для сопоставления конкретного мозга с атласом.

АТЛАС МОНРЕАЛЬСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

Чтобы определить параметры мозга, которые бы являлись более репрезентативными для популяции, Монреальский неврологический институт (МНИ) создал шаблон на основе двухэтапной процедуры. Сначала 250 стандартных МРТ-сканов было обследовано и вручную определены ориентиры для идентификации линии ПК-ЗК. Каждый мозг был масштабирован для того, чтобы соответствовать ориентирам, эквивалентным позициям на атласе Талайраха. Затем были взяты дополнительные 55 изображений и создан атлас MNI305. Текущий стандартный шаблон MNI — это ICBM152, который является усреднением 152 обычных МРТ-сканов, сопоставленных с MNI305. Международный консорциум по Картированию Мозга (International Consortium for Brain Mapping) принял этот атлас как стандартный шаблон.

ФИЗИЧЕСКАЯ ОСНОВА МРТ

Метод МРТ основан на физическом явлении, известном как магнитный резонанс. Дело в том, что многие химические элементы, такие как атомы водорода, являются элементарными магнитами. В обычном состоянии эти крошечные магниты ориентированы случайным образом. Однако, если применить внешнее магнитное поле, все магниты будут расположены вдоль этого поля, как стрелка компаса, которая ориентирована вдоль магнитного поля Земли. В том случае, когда внешние магнитные волны

радиочастотной полосы проходят через область, намагниченную ранее описанным способом, эти волны заставляют элементарные магниты вращаться в определенном направлении. Когда радиоволны отключаются, атомы возвращаются в исходное состояние и генерируют так называемы «исходящие волны», которые регистрируются магнитными детекторами томографа, размещенными вокруг головы испытуемого.

Таким образом, измеряемым параметром в МРТ является амплитуда «исходящей» радио волны, зарегистрированной магнитными детекторами. Плотность и магнитные особенности элементарных магнитов определяют мощность сигнала. Чтобы восстановить 3D-плотность распределения этих магнитов, используются методы специальной математической реконструкции изображений. Многие неврологи и нейрохирурги, изучающие МРТ-изображения, даже не подозревают, что исходные данные выглядят совсем не так, как то, что они видят. Чтобы получить изображение структур мозга, исходные данные обрабатываются сложными **математическими алгоритмами**, требующими больших вычислительных мощностей (даже на сегодняшний момент).

Для практикующего клинициста и исследователя измеряемый параметр представляется структурным изображением мозга в выбранной плоскости. Достигнутое пространственное разрешение для МРТ действительно удивительно. На МРТ сканах можно увидеть отдельные извилины, мозолистое тело, хвостатое ядро и даже более мелкие структуры, такие как маммилярные тела и таламические ядра.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ

Модификация МРТ, называемая функциональной МРТ (фМРТ), была разработана для изучения метаболических реакций мозговой ткани в ответ на различные функциональные пробы. Основным методом контрастирования, используемым для фМРТ, является гемодинамическая ответная реакция зависимости уровня кислорода в крови (английском варианте — Blood Oxygen Level Dependent- **BOLD**). Открытие и применение эффекта BOLD произвело революцию во многих областях нейронаук. Технически говоря, эффект BOLD следует назвать эффектом «зависимости уровня дезоксигенации крови», потому что магнитную восприимчивость изменяет белок дезоксигемоглобин в крови. Физиологически говоря, BOLD отражает сложное взаимодействие между **активностью нейронов, кровотоком, объемом крови и оксигенацией гемоглобина**. Дезоксигемоглобин является **парамагнитной** молекулой, тогда как **оксигемоглобин** является **диамагнитиком**. Наличие дезоксигемоглобина в кровеносном русле влечет изменение магнитной чувствительности. Такие изменения чувствительности являются причиной дефазирования магнитного сигнала. Итак, присутствие дезоксигемоглобина в кровеносных сосудах приводит к потемнению изображения в тех вокселях (voxels), которые содержат сосуды. Поскольку оксигемоглобин является диамагнитным, он не вызывает такого дефазирования, и, следовательно, изменения сигнала отражают изменения оксигенации крови.

Тест-специфичные изменения сигнала BOLD не поддаются количественной оценке в физиологических единицах напрямую, а, скорее, выражаются в виде изменения сигнала в процентном соотношении или как уровень статистической значимости, основанный на конкретной статистической модели. Абсолютные значения сигнала,

а также значения сигнала в покое не могут быть однозначно оценены, что создает трудности в интерпретации в клинических исследованиях. Типичный BOLD ответ состоит из 0,5-5% **изменения интенсивности регионального ответа**, которое развивается через 3-8 с после предъявления теста. Такая пиковая латентность в несколько секунд является основным ограничивающим фактором во временном разрешении фМРТ.

BOLD ОТВЕТ

Существует множество доказательств того, что до увеличения регионального церебрального кровотока наблюдается более локальное снижение оксигенации гемоглобина, вероятно, из-за быстрого увеличения потребления кислорода тканями мозга. У здоровых людей увеличение мозгового кровотока доминирует над другими изменениями, что отражается в том, что увеличение нервной активности приводит к увеличению сигнала BOLD. Ответ BOLD на короткий, связанный с заданием, стимул может иметь три отдельные фазы (рис. 1.3.2с): (1) небольшое отрицательное начальное отклонение, которое достигает своего минимального значения на 2-3 секунде после предъявления стимула, за которым следует (2) основной BOLD ответ, который обычно используется в экспериментах с МРТ, с пиком около 5 с. и длительностью примерно 4 с., с последующим (3) постстимульным уменьшением, которое может длиться около 60 с до достижения исходного уровня.

СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ BOLD

В состоянии покоя локальные значения BOLD обнаруживают спонтанные колебания в сверхнизком частотном диапазоне порядка 0.01-0.15 Гц. Они имеют спектр типа $1/f$ - и коррелируют с изменениями в нейронной активности. Спонтанные осцилляции BOLD в разных областях мозга коррелируют друг с другом, образуя так называемое картирование функциональной связности мозга в состоянии покоя — популярный подход в фМРТ. Корреляции между пространственно различными областями, происходящие во время спонтанных гемодинамических колебаний, интерпретируются как результат **организации крупномасштабной функциональной пространственной сети**.

0.1 ГЦ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ

В отличие от спонтанных изменений со спектром $1/f$, в мозге человека наблюдаются медленные квази-синусоидальные гемодинамические колебания с частотой около 0,1 Гц. Подобные осцилляции можно наблюдать также с помощью инфракрасной спектроскопии. Эти колебания путали с синусоидальными колебаниями в системном артериальном давлении, возникающими с частотой порядка 0,1 Гц, обнаруженными немецким физиологом Зигмундом Майером и его коллегами в конце XIX века и названными в его честь **волнами Майера**. Возможное влияние волны Майера на локальную кортикальную гемодинамику до недавнего времени не доказано. Волны Майера могут быть связаны с 0,1 Гц колебаниями **вариабельности сердечного ритма**.

Райшубский и др. (2014) из Колумбийского университета опубликовали сообщение о регистрации высокоамплитудного **локального синусоидального гемодинамического колебания** $\sim 0,1$ Гц в коре бодрствующего человека при проведении хирургической операции. Они применяли интраоперационную мультиспектральную оптическую визуализацию постоянного сигнала чтобы показать, что эти колебания пространственно локализованы в различных областях коры, имеют волнообразное распространение и сопряжены с осцилляциями диаметра **артериол** (рис. 1.3.1). Все это указывает на то, что обнаруженное явление не является результатом системных колебаний артериального давления. Показано, что эти колебания аналогичны обнаруженным колебаниям локального BOLD сигнала. Эти новые исследования напоминают мне о моих собственных исследованиях еще в 1970-х годах. В те годы я регистрировал локальную концентрацию **внеклеточного кислорода** полярографическим методом у неврологических пациентов с имплантированными для диагностики и лечения золотыми электродами. Я также регистрировал импульсную активность нейронов от тех же электродов в состоянии покоя и в ответ на психологические тесты. Полярографический метод основан на том, что напряжение $-0,63$ В подается на поляризуемый электрод (например, золотой электрод), имплантированный в ткань моз-

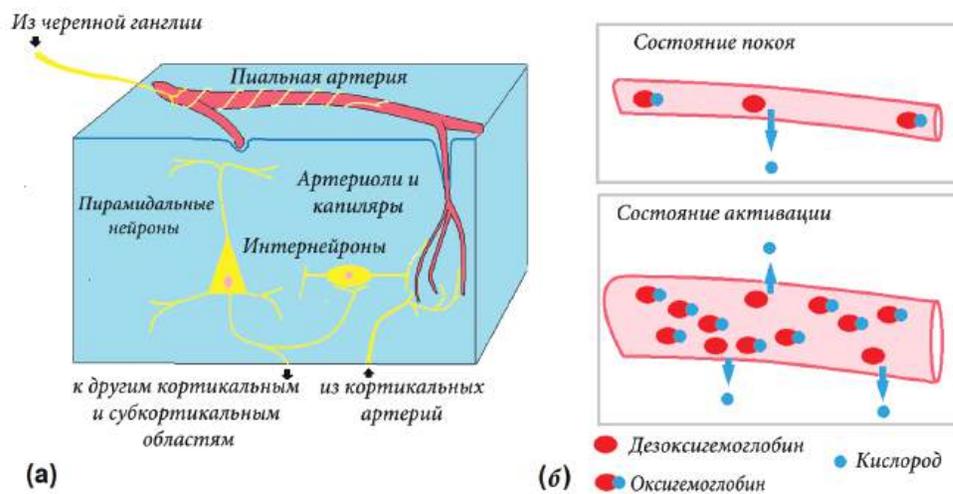


Рис. 1.3.1 Физиологическая основа фМРТ (модель). (а) Пиальная артерия показана на поверхности коры головного мозга. Она дает начало проникающей артериоле, которая входит в паренхиму головного мозга и разделяется, формируя капиллярную сеть. Периферические нервные волокна черепных ганглиев иннервируют мозговые артерии через гладкомышечный клеточный слой артериальной стенки. Кортиковые нейроны находятся в тесном контакте с малыми артериолами и капиллярами, которые, в свою очередь, иннервируются кортикальными афферентами из восходящей системы активации ствола мозга. (б) Локальное мозговое кровообращение в состоянии покоя сравнивается с локальным мозговым кровообращением в активном состоянии. В активном состоянии наблюдается небольшое увеличение выделения кислорода из крови, которое сопровождается увеличением мозгового кровотока, приносящим больше оксигемоглобина.

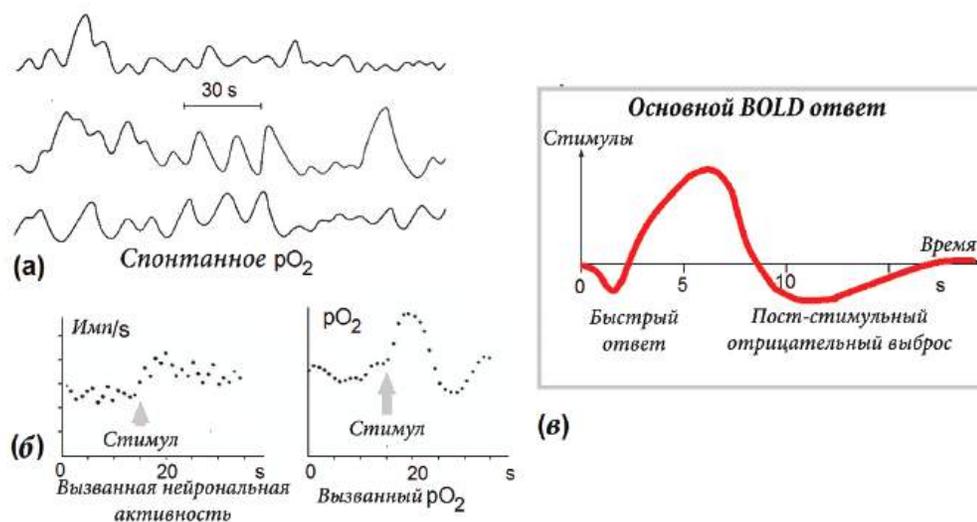


Рис. 1.3.2. Физиология сверхнизких колебаний фМРТ. (а) Спонтанные колебания локального кислорода в базальных ганглиях и ядрах таламуса, измеренных полярографическим методом. (б) Постстимульная гистограмма импульсной активности нейронов в вентральном таламусе и одновременно зарегистрированный ответ изменения локального насыщения кислородом, усредненный по 10 пробам арифметического теста. (с) Схема ответа BOLD на активирующее событие. Часть (а, б): адаптирована из Гретчин и Кропотов (1979).

га, и создает электрический ток, который пропорционален концентрации кислорода в окружающей ткани.

В наших исследованиях мы показали, что уровень кислорода в локальной мозговой ткани не остается постоянным, но колеблется в пределах **сверхнизких частот** (Рис. 1.3.2а). Эти колебания кислорода были сравнительно локальными и варьировали по частоте от 0,5 до 0,01 Гц. В некоторых зонах они сопровождались спонтанными изменениями частоты мультиклеточной активности в сторону увеличения или уменьшения таким образом, что сдвиги от более низкого к более высокому уровню активации приводили к четким ответам в области инфранизкочастотных колебаний кислорода. Аналогично, вызванные ответы наблюдались в ответ на активирующие функциональные тесты, такие как повторение арифметических вычислений или двигательных проб (рис. 1.3.2б). Самой захватывающей особенностью этих колебаний было то, что на уровне коры они были связаны с медленными колебаниями электрических потенциалов, измеренных от кожи головы. Подобные декасекундные колебания были зарегистрированы в Москве Ниной Александровной Аладжаловой (Аладжалова и Кольцова, 1971).

ЭТАПЫ АНАЛИЗА ФМРТ

Любое исследование ФМРТ включает сбор одного или нескольких функциональных сканов для каждого испытуемого, которые показывают изменение сигнала в областях, где активность нейронов, связанная с исследуемой функцией, была изменена по отношению к базовым значениям. Для компенсации **движений испытуемого**, обычно функциональные изображения подстраиваются к одному из изображений в серии. Следующим шагом является преобразование изображений для каждого испытуемого в соответствии с шаблоном мозга. Статистический анализ может включать любой из нескольких методов, большинство из которых приводят к индексированию каждого вокселя, который отражает ответ этого вокселя на экспериментальную манипуляцию. Эта трехмерная карта активации может идентифицировать активированные области мозга. Если мы сканировали несколько испытуемых, то мы можем сделать групповое усреднение, чтобы найти зоны мозга, которые реагируют сходным образом у большинства испытуемых. Последним этапом анализа является маркировка активированных областей в терминах стереотаксических координат.

АКТИВАЦИОННЫЕ КАРТЫ ФМРТ

Несмотря на то, что измерения фМРТ являются косвенными отражениями активности нейронов мозга, связаны с не до конца понятными механизмами мозгового кровотока и ограничены пространственным разрешением в несколько миллиметров, они являются мощным инструментом для измерения функциональных характеристик реакции локальных областей мозга. В сенсорных модальностях этот метод позволяет осуществлять прямое картирование свойств рецептивных полей нейронов в первичных и вторичных зрительных, слуховых и соматосенсорных областях коры, предполагая последовательную иерархическую обработку в сенсорных областях мозга человека.

Нейровизуальные исследования при выполнении когнитивных тестов выявили одновременную активацию в нескольких областях в теменной, лобной, височной и поясничной коре, что предполагает распределенный характер активации мозга при осуществлении когнитивного контроля. Тем не менее, основным ограничением ФМРТ является низкое временное разрешение, что не позволяет изучать отдельные, но временно перекрывающиеся подкомпоненты когнитивного контроля, как то: обновление контекста, подавление действия и обнаружение конфликтов.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ МЕТОДЫ, ЗАВИСЯЩИЕ ОТ МОДЕЛИ

Простой способ изучения функциональных связей конкретной мозговой области (**зона интереса (ЗИ), ROI или seed**), это найти зависимость корреляции временного ряда конкретной зоны мозга в покое по отношению к временному ряду всех других зон мозга. Зона интереса может быть областью мозга, определенной априори, на основании предыдущих исследований, или может быть выбрана на основе активации, связанной с тестовым заданием, полученной в другом фМРТ эксперименте. Напри-

мер, зона интереса в левой первичной моторной коре может быть выбрана из задачи, в которой субъекту поручено двигать правой рукой. Однако такой подход ограничивается функциональными связями выбранного региона, затрудняя исследование взаимодействий на уровне целого мозга.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ МЕТОДЫ, НЕ ЗАВИСЯЩИЕ ОТ МОДЕЛИ

Несколько методов, не зависящих от модели, были предложены и успешно применены к временным рядам BOLD сигнала в состоянии покоя. Эти методы включают метод главных компонент (Principle Component Analysis — PCA), метод независимых компонент (Independent Component Analysis -ICA), а также метод иерархической и нормализованной кластеризации. Методы ICA демонстрируют высокую воспроизводимость. Они предназначены для разделения пространственных источников сигналов, которые максимально независимы друг от друга. Интерпретация полученных независимых компонент сложнее по сравнению с прямыми корреляционными методами.

НЕЙРОННЫЕ СЕТИ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕСТОМ И НЕЗАВИСИМЫЕ ОТ НЕГО

Когда испытуемый не фокусируется на внешнем мире, находясь в **состоянии покоя** или состоянии интроспекции, некоторые области мозга становятся сильно активными. Эти области мозга связаны или когерентны в области сверхнизких частот сигнала BOLD.

Эти когерентно осциллирующие области мозга названы сетью пассивного режима работы мозга (Default Mode Network — DMN) (рис. 1.3.3). Название было придумано неврологом Маркусом Э. Райхлем и его коллегами из медицинской школы Вашингтонского университета в 2001 году. DMN включает часть медиальной височной

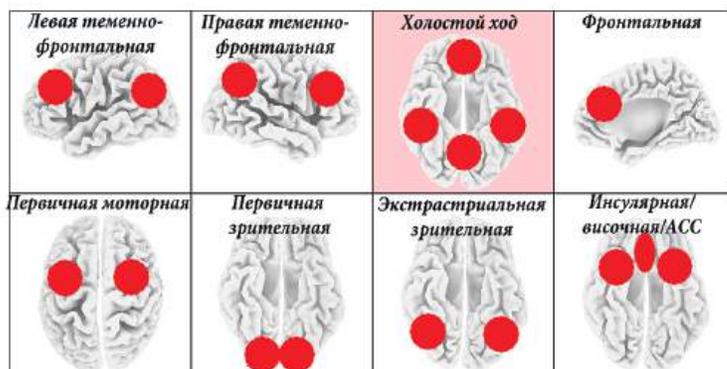


Рис. 1.3.3 Сети ФМРТ. Схематическое изображение когерентно осциллирующих областей мозга в состоянии покоя (пассивный режим работы мозга) и во время сенсорных, двигательных, эмоциональных и когнитивных задач. Узлы сетей изображаются как красные круги.

доли, часть медиальной префронтальной коры и заднюю часть поясной извилины коры головного мозга.

Во время определенной задачи (например, GO/NOGO теста) DMN деактивируется, а тест-позитивная цепь активируется. Было обнаружено несколько тест-позитивных сетей (рис. 1.3.3).

ДИФФУЗНО-ТЕНЗОРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Метод измерения функциональной связи (Functional Connectivity) и диффузно-тензорная томография (**Diffuse Tensor Imaging** — DTI) недавно появились в качестве перспективных инструментов для картирования связей в человеческом мозгу. Каждый из методов имеет сильные и слабые стороны.

ДТТ измеряет диффузию воды, обеспечивая, таким образом, прямое неинвазивное картирование проводящих путей белого вещества. Метод измерения функциональной связи оценивает внутреннюю функциональную корреляцию между областями мозга.

НАДЕЖНОСТЬ ПОВТОРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Многочисленные исследования повторных измерений в фМРТ дали количественную оценку надежности МРТ для ряда парадигм, от сенсорной стимуляции до сложных когнитивных тестов и показали, что карты активации мозга являются высоковоспроизводимыми по группам испытуемых и при использовании разных сканеров, тогда как индивидуальная надежность, измеряемая как коэффициент корреляции между индивидуальными повторными измерениями, является низкой со средним значением 0,50. Низкая внутрисубъектная надежность фМРТ налагает явное ограничение для использования этой методологии в психиатрической практике.

ФМРТ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Говоря о клиническом применении фМРТ, мы разделяем анализ групп пациентов (например, сравнение группы пациентов, применяющих препарат А, с группой пациентов, применяющих препарат В) от индивидуальной оценки испытуемого. На сегодняшний день достигнут значительно больший прогресс в первом случае, чем во втором.

Несмотря на низкую индивидуальную повторную воспроизводимость, МРТ применяют в неврологической практике для **локализации моторной коры и латерализации речевых функций**. Этот метод используется в дополнение к инвазивным методам, а не для замены их полностью. Например, отсутствие активации вблизи опухоли во фронтальной коре слева во время речевого теста может означать снижение риска афазии после её резекции. К сожалению, частота ложных отрицательных ответов при использовании фМРТ не четко определена, что снижает уровень доверия к этому подходу.

ПРОБЛЕМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ фМРТ

Применение фМРТ в клинической практике сталкивается со многими проблемами, включая: (1) низкое отношение сигнал/шум, (2) неопределенности в механизмах BOLD сигнала в здоровом мозге, (3) неопределенность в механизмах модуляции BOLD сигнала при патологических состояниях, (4) отсутствие стандартизации в экспериментальных парадигмах, а также при сборе и анализе данных и (5) отсутствие данных о преимуществах фМРТ по сравнению с золотым стандартом. Очевидно, что дальнейшие исследования и некоторые модификации пакетов анализа необходимы до того, как фМРТ сможет надлежащим образом и регулярно применяться в психиатрической практике.

ГЛАВА 1.4.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ПЭТ)

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) основана на физических свойствах изотопов простых атомов (например, водорода, кислорода, фтора и т. д.) излучать позитроны при их распаде. В ПЭТ-центрах изотопы получают с помощью циклотронов. Простые атомы-изотопы далее встраивают в более сложные молекулы, такие как молекулы кислорода, воды, глюкозы и т. д. Эти химические реакции проводятся в специальных радиохимических лабораториях (так называемых «горячих камерах») ПЭТ-центров. Во время измерений на ПЭТ-сканнере **радиоактивное вещество** вводится в кровь пациента и в потоке крови поставляется в мозг. В мозгу в одном варианте нейроны **потребляют** радиоактивное вещество (например, глюкозу или кислород), во втором варианте нейронные рецепторы **связывают** соответствующий лиганд. В первом случае, чем выше активность определенной области мозга, тем большее количество глюкозы (или кислорода) потребляется и большее количество радиоактивного вещества накапливается. Во втором случае, чем выше плотность рецепторов, тем большее количество лиганда связывается с этими рецепторами. Радиоактивное вещество, накапливающееся в определенной области мозга, испускает позитроны. Когда позитроны сталкиваются с электронами, они аннигилируют, излучая **два гамма-кванта** на событие. Специальные детекторы вокруг головы испытуемого регистрируют эти сдвоенные гамма-кванты, причем число этих событий прямо пропорционально метаболической активности исследуемой области мозга. Входным параметром для ПЭТ исследования является **количество событий**, при которых происходит излучение двух гамма-квантов. В ПЭТ сканере есть много детекторов, регистрирующих гамма-кванты, и они окружают голову субъекта в виде кольца или, скорее, слоев колец или цилиндров.

Чтобы восстановить 3D рисунок плотности распределения радиоактивных веществ, применяются специальные математические методы реконструкции, аналогичные тем, которые используются для МРТ. Следует отметить, что пространственное разрешение метода ПЭТ значительно ниже, чем у МРТ. ПЭТ — это довольно дорогостоящий и инвазивный метод. Для его применения необходим циклотрон и нужна специальная радиохимическая лаборатория. Чтобы уменьшить дозу облучения, которому подвергается пациент, используется относительно небольшой объем радиоактивных веществ, что в свою очередь ухудшает качество ПЭТ изображений. Однако, для некоторых научных задач (таких как изучение плотности распределения рецепторов допамина), ПЭТ, по-видимому, является единственным методом, доступным на сегодняшний момент.

НЕЙРОРЕЦЕПТОРЫ

Рецепторы играют важную роль в функциях мозга, поскольку они являются эффекторами нейротрансмиссии на постсинаптической мембране, играют регулирующую роль на пресинаптических мембранах для осуществления обратного захвата и обратной связи медиатора, и модулируют различные функции на клеточной мембране. В целом, **нейрорецептор** представляет собой **мембранный белок**, который активируется нейротрансммитером. Белок встроен в двухслойный фосфолипидный слой, который окружает клетку. Нейротрансммитер связывается с рецептором, что позволяет клеткам в мозге общаться друг с другом посредством химических сигналов.

В постсинаптических клетках нейрорецепторы регулируют активность ионных каналов. Существует два типа нейрорецепторов: **лиганд-зависимый** рецептор или ионотропный рецептор и **G-белковые** рецепторы или метаботропные рецепторы.

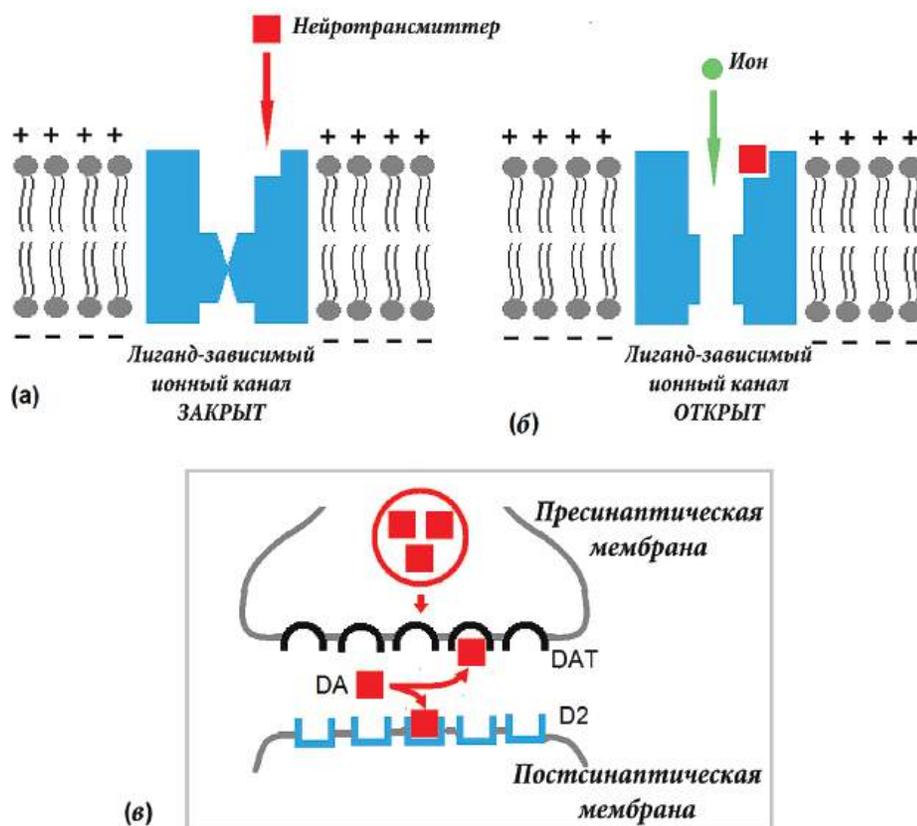


Рис. 1.4.1. Нейрорецепторы. Лиганд-зависимый рецептор в закрытом (а) и открытом (б) состоянии. (с) Динамика дофамина (DA) в синапсе: DA диффундирует в синаптическую щель и связывается с допаминовым рецептором (например, D2); DA «вымывается» обратным захватом DA с помощью пресинаптического DAT-рецептора.

Лиганд-зависимые рецепторы могут активироваться с помощью нейротрансмиттеров (лигандов), таких как глутамат (быстродействующие возбуждающие рецепторы), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, быстродействующие ингибирующие рецепторы) и допамин (модулирующие рецепторы медленного действия) (рис. 1.4.1a, b). G-белковые рецепторы не являются ни возбуждающими, ни ингибирующими, они модулируют действия возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Большинство нейрорецепторов связаны с G-белком. Рецепторы характеризуются аффинностью (сродством) и плотностью. Рецепторы также могут быть расположены на пресинаптической мембране для обеспечения механизма отрицательной обратной связи и для обратного захвата медиаторов.

Лиганд-зависимые рецепторы находятся в центре внимания фармакологии. В ПЭТ многие радиолиганды, такие как: 5-НТ₂-рецептор, транспортер серотонина, D₂-рецептор, транспортер допамина (DAT), ГАМК-рецепторы, были синтезированы для изучения рецепторных систем головного мозга.

НАДЕЖНОСТЬ

Воспроизводимость ПЭТ для различных лигандов была определена исследованиями и для внутриклассовой корреляции находилась на уровне около 0,8. Однако число участников в исследованиях было относительно небольшим (обычно не превышающими 10), что увеличивает доверительные интервалы для оценочных параметров и делает оценку ненадежной.

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И РЕЦЕПТОРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В КЛИНИКЕ

Распределение, плотность и активность рецепторов в головном мозге можно визуализировать с помощью ПЭТ с применением меченных радиолигандов, где связывание рецептора может быть количественно определено соответствующими кинетическими моделями, которые в свою очередь могут быть упрощены для конкретных применений. Как упоминалось выше, радиолиганды коммерчески доступны для различных медиаторных систем, благодаря чему активность некоторых рецепторов в здоровом и больном мозге может быть визуализирована.

Количественная визуализация рецепторов показала потенциальную клиническую важность этого подхода. Допаминовые (D₂) рецепторы могут использоваться для дифференциальной диагностики **расстройств движения** и оценки тропности рецепторов к нейролептическим препаратам. Серотониновые (5-НТ₁)-рецепторы и 5-НТ₂-транспортер могут использоваться при аффективных расстройствах для оценки активности антидепрессантов. Никотиновые рецепторы и ацетилхолинэстераза могут использоваться как нейромаркеры **когнитивных расстройств** и **нарушений памяти**. Центральные бензодиазепин-связывающие локусы в рецепторном комплексе **ГАМКа** могут использоваться как маркеры целостности нейронов при нейродегенеративных расстройствах, эпилепсии и инсультах. Опиоидные рецепторы могут обнаруживать увеличение корковой возбудимости при очаговой эпилепсии, эмоциональном ответе на боль. Рисунок 1.4.2 иллюстрирует применения ПЭТ для: (а) индексации связыва-

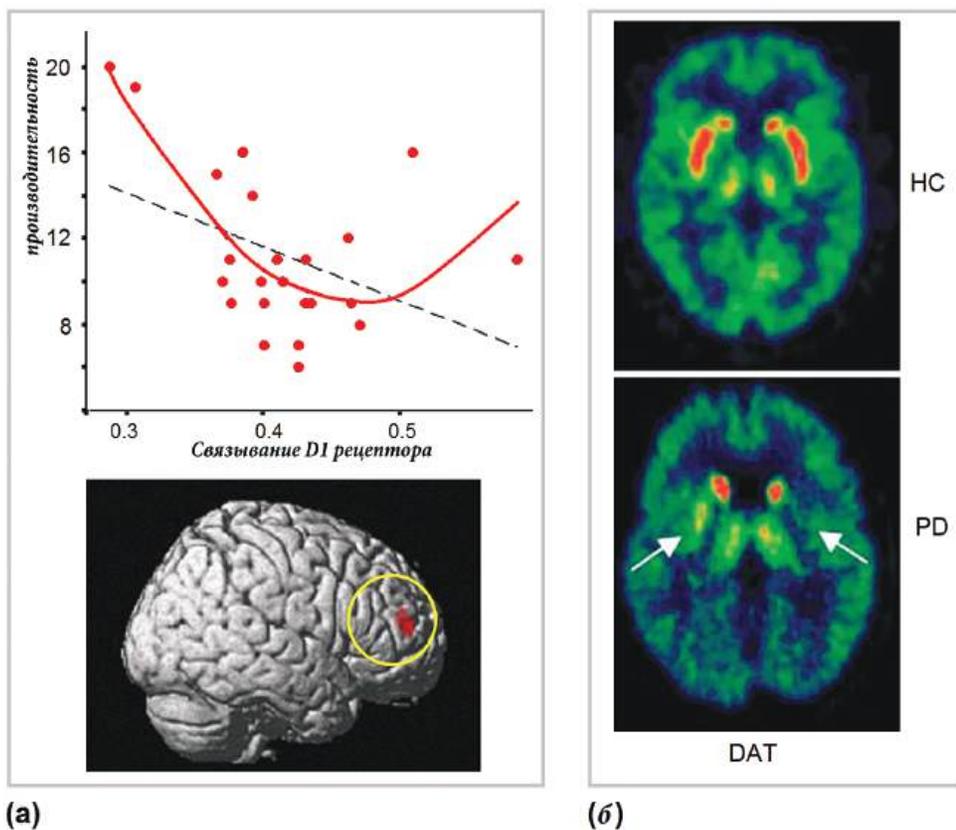


Рис. 1.4.2 ПЭТ как нейромаркер в здоровом и больном мозге. (а) Закон перевернутого U определяет зависимость между связыванием D1-рецептора в префронтальной коре (ось x) и работоспособностью при выполнении Теста Сортировки Карт Висконсина у здоровых испытуемых. (б) Поглощение транспортера дофамина (DAT) в стриатуме, измеренное посредством ^{11}C -RTI 32 у здорового испытуемого (НС) и у пациента в начальной стадии болезни Паркинсона (PD). Часть а: адаптирована с разрешения Takahashi (2013 год); Часть б: адаптирована с разрешения от Brooks и Piccini (2006).

ния D1-рецептора в префронтальной коре во время теста сортировки карт Висконсина у здорового испытуемого, и (б) для измерения плотности транспортера дофамина у пациента с болезнью Паркинсона при сравнении со здоровым испытуемым.

ГЛАВА 1.5

СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА

КАК РЕГИСТРИРУЕТСЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА (ЭЭГ)

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) как **электрическое поле** измеряется электронными устройствами, называемыми **дифференциальными усилителями**. По определению дифференциальный усилитель усиливает разницу между двумя входными напряжениями, но подавляет любое напряжение, общее для двух входов. В приборах для регистрации ЭЭГ усилитель имеет два входа: один от измеряемого участка, а другой от нейтральной или референтной зоны. Это означает, что (1) ЭЭГ измеряет разность потенциалов между этими двумя участками, что делает измерение **относительным**, а не абсолютным, (2) свойства референтной области имеют фундаментальное влияние на представляющий интерес сигнал.

МОНТАЖИ

Согласно законам физики, электрические поля через биологическую ткань **передаются пассивно**. ЭЭГ, как объемное электрическое поле, проводимо по всему мозгу, черепу и телу, так что локальный источник тока генерирует потенциал, распределенный практически по всему мозгу. Для изоляции локализованных аномалий ЭЭГ в клинике используют **биполярные** отведения, когда два участка на поверхности головы расположены вблизи друг друга.

Для исследовательских целей используются **однополярный** или **референтный** (т. е. относительно выбранного референта) монтаж, который по определению зависит от референта. Референтные электроды могут быть помещены на мастоиды, мочки ушей, кончик носа, или на темя (vertex) и даже на шею. Однако на теле не существует места для **нейтрального расположения референта**.

Попытка аппроксимировать нейтральный референт была сделана с использованием **общего усредненного монтажа**. Теоретически, общее среднее из всех зарегистрированных ЭЭГ, равномерно расположенных на голове, приближается к нулю, если имеется достаточное количество электродов и они покрывают всю голову. Однако, это никогда не достигается, даже с 256 электродами, поскольку и в этом случае нет электродов, расположенных на вентральной стороне головы.

Еще одна попытка предложить референто-независимый монтаж была сделана Фрэнсисом Перрином и его коллегами в конце 1980-х годов во Французском Национальном Институте Здоровья и Медицинских Исследований путем расчета **плотности источника тока (CSD)**. В этом методе была использована **сферическая сплайн-интерполяция** регистрируемого сигнала (Perrin, Pernier, Bertrand, & Echallier, 1989).

Здесь следует подчеркнуть, что отсутствие универсального стандартного референта поднимает вопрос о **валидности и сопоставимости исследований** ЭЭГ и затрудняет перевод результатов этих исследований в клиническую практику.

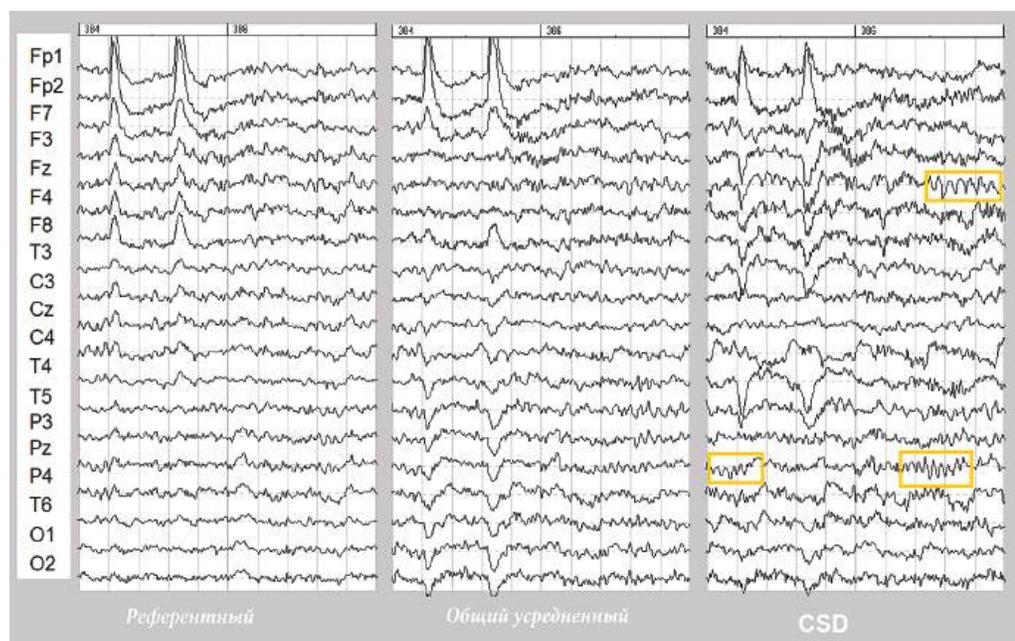


Рис. 1.5.1 Сравнение трех разных монтажей: референтный, общий усредненный и CSD. Три монтажных элемента применяются к одному и тому же фрагменту ЭЭГ. Обратите внимание, что только CSD монтаж показывает всплески локальных тета и альфа-ритмов (выделено), которые трудно увидеть в других двух графиках.

На рис. 1.5.1 показаны три разных монтажа, примененных к одному и тому же фрагменту ЭЭГ, который содержит всплески лобной тэта и теменной альфа активности (выделены желтыми прямоугольниками). Можно видеть, что только CSD монтаж позволяет наблюдателю видеть эти локальные особенности в ЭЭГ. Два других монтажа затрудняют определение ритмической активности невооруженным глазом.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОРЫ

Со структурной точки зрения, электрическую активность можно измерить (1) в **одиночном нейроне** в виде **потенциалов действия, тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов** с помощью микроэлектродов, введенных вблизи нейрона, (2) в нейронном модуле в виде **потенциалов локального поля (LFP)** регистрируемых макроэлектродами, имплантированными в серое вещество, и (3) на большом системном уровне в виде электрических потенциалов, зарегистрированных от электродов, расположенных на коже головы (рис. 1.5.2).

Потенциалы локального поля и системные потенциалы являются проявлениями коллективной активности синаптических и других трансмембранных потенциалов. Согласно классическим представлениям, нейроны обрабатывают информацию пу-

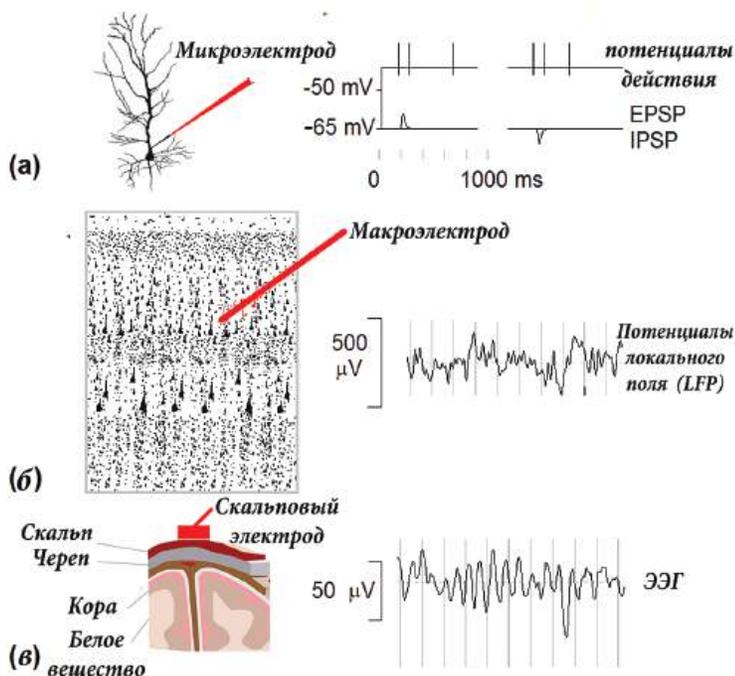


Рис. 1.5.2. Структурная организация электрической активности в головном мозге: (а) потенциалы действий, возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы (EPSP и IPSP) регистрируются микроэлектродом в нейроне (около 30 μm) и соответствуют изменениям мембранного потенциала в единичном нейроне; (б) потенциалы локального поля (Local Field Potentials — LFP) регистрируются макроэлектродами в коре и могут значительно отличаться друг от друга на расстоянии около 3 мм; (в) сигналы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) регистрируются металлическими электродами, размещенными на коже головы и являются объемными проводниками по всей голове. Обратите внимание на большие различия амплитуд между электрическими потенциалами на этих трех уровнях.

тем генерации спайков. В то же время локальные потенциалы поля могут быть просто побочным продуктом нейронных разрядов без какого-либо функционального значения. Однако, растущее количество экспериментальных доказательств в опытах на животных бросает вызов этой классической точке зрения, и полагает, что локальные колебания в среде опосредованно влияют на разрядку нейронов через эфаптическую связь. Здесь мы отсылаем читателя к недавнему обзору György Buzsáki, Costas Anastassiou, и Christof Koch из Государственного университета Нью-Джерси, опубликованному в 2012 году.

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА 10-20

В 1959 году были установлены первые стандарты записи ЭЭГ. Кроме того, была определена система размещения электродов на голове человека. Эта система называ-

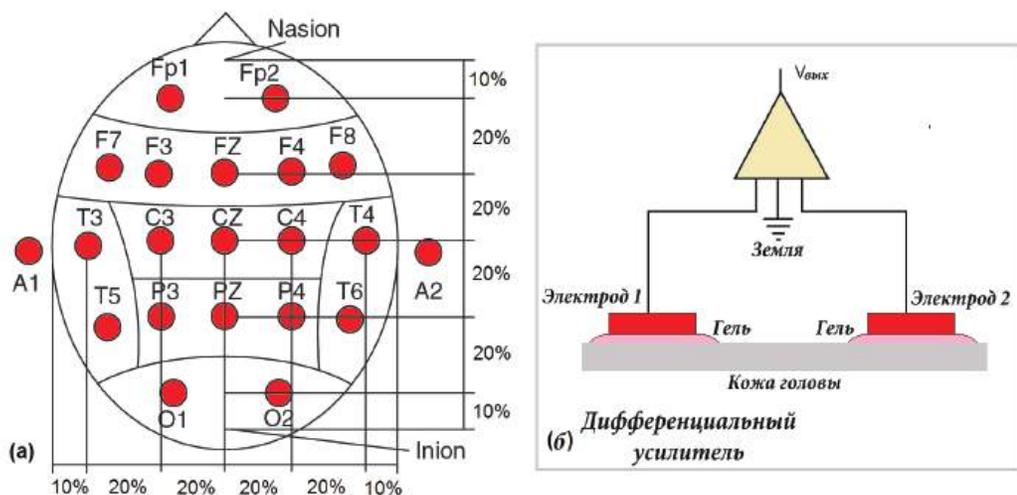


Рис. 1.5.3 Схема регистрации потенциалов с поверхности головы человека. (а) 10-20 Международная система размещения электродов на поверхности головы. Каждая позиция электрода имеет букву для условной идентификации области коры мозга и число для идентификации электрода в пределах области. Все электроды удалены друг от друга на 10 или 20% от стандартных измерений. (б) Схема дифференциальных усилителей для записи разности потенциалов между двумя электродами.

ется **Международная Система Размещения Электродов 10-20** или просто Система 10-20 (рис. 1.5.3а). Название исходит из того, что любой электрод от другого находится на расстоянии в **10** или **20%** от **некоторого определенного расстояния**. В направлении от носа до задней части головы это расстояние определяется окружностью головы, измеренное от точки назиион до точки иниион. В направлении от одного уха до другого расстояние определяется окружностью головы, измеренной от маленькой ямки прямо перед ушным каналом с одной стороны через центральную точку головы (vertex) к противоположному уху. Расстояние между периферическими электродами определяется как 10% окружности головы, измеренной чуть выше бровей и ушей.

Названия электродов включают первую букву, связанную с областью коры мозга, где размещается электрод, и номер, указывающий сторону и место размещения в этой области: Fr¹, Fr² = префронтальные электроды; F3, F4 = фронтальные; Fz = фронтальный по средней линии; C3, C4 = центральные; Cz = центральная вершина; P3, P4 = теменные; Pz = теменной по средней линии; F7, F8 = передние височные; T3, T4 = средние височные; T5, T6 = задние височные; A1, A2 = мочки уха. Нечетные номера указывают на левое полушарие. Четные номера указывают на правое полушарие.

Потенциалы, записанные с поверхности головы здорового взрослого человека, имеют амплитуду около 50 мкВ и должны быть усилены перед обработкой. Усиление осуществляется при помощи дифференциальных усилителей (рис. 1.5.3б).

ЧАСТОТНЫЙ ДИАПАЗОН

Согласно стандартам регистрации ЭЭГ, определенным 50 лет назад для клинических целей, полоса пропускания «обычной» ЭЭГ составляет 0.5-50 Гц. Одна из проблем заключалась в том, чтобы избавиться от медленных сдвигов потенциалов, имеющих как мозговое и не мозговое (искусственное) происхождение, которые забивали динамический диапазон усилителя. Это было решено путем оснащения усилителей высокочастотным фильтром, обеспечивающим стабильную запись. Другой задачей было избавиться от мышечных артефактов и 50-герцовой (60 герцовой в США и некоторых других странах) наводки. Эти частоты обычно отсеиваются фильтрами на частотах около 50-70 Гц.

В отличие от клинических условий, для исследовательских целей как сверхнизкие, так и высокочастотные полосы были исследованы в нескольких экспериментальных лабораториях. Здесь я хотел бы упомянуть методологию записи в сверхнизком диапазоне (<0,1 Гц), разработанную в Институте Психологии (Н. А. Аладжалова) и Институте Экспериментальной Медицины (В. А. Илюхина) в Советском Союзе, а также в Венском университете (Х. Бауэр) в Австрии. Моя первая диссертация на соискание степени доктора философии была посвящена поиску взаимосвязей между электрическими сверхнизкими колебаниями мозга с флуктуациями метаболической активности, такими как флуктуации локального кровотока и напряжения локального кислорода.

Недавно интерес к сверхнизким колебаниям (ISF) был возобновлен частично из-за открытия сверхмедленных колебаний (ISFs) в уровне оксигенации крови (показателя BOLD), частично из-за успеха применения ISF в технологии биологической обратной связи (БОС или *neurofeedback* в английском варианте), отчасти потому, что усилители постоянного тока (DC) стали коммерчески доступными. Имеющаяся в настоящее время технология для записи постоянного тока включает: (1) неполяризующиеся электроды (например, Ag/AgCl), (2) достаточно стабильный электродный гель, (3) усилитель постоянного тока с достаточно высоким входным сопротивлением и стабильностью регистрации. Как предложила исследовательская группа из Университета Хельсинки (Сампса Ванхатало и коллеги в 2005 году), полно-полосная ЭЭГ (full band EEG — fbEEG), вероятно, станет стандартным подходом для широкого спектра исследований как в фундаментальной науке, так и в клинике (Vanhatalo, Voipio, Kaila, 2005).

Не существует консенсуса относительно физиологических механизмов сверхмедленных потенциалов в ЭЭГ. Некоторые исследователи предполагают, что эти медленные сдвиги потенциалов могут быть связаны с **деполяризацией апикальных дендритов пирамидальных клеток**, сопровождающейся длительными периодами ожидания при когнитивном контроле, другие полагают, что они генерируются **гематоэнцефалическим барьером** и имеют не нейрональное происхождение. Обе точки зрения поддерживаются экспериментальными данными, так что вполне возможно, что они связаны с различными явлениями, выражающимися разными типами медленных сдвигов потенциалов, записанных с поверхности головы.

Также стало очевидным, что монохроматические сверхмедленные колебания в узкой полосе около 0,1 Гц представляют собой отдельные явления (пример такого

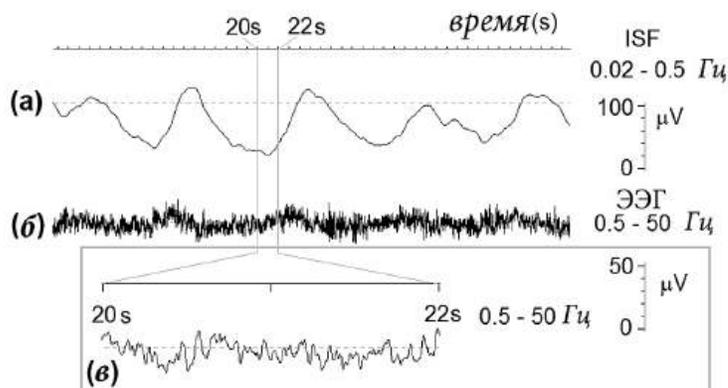


Рис. 1.5.4 Сверхмедленные потенциалы и обычная ЭЭГ. (а) ISF в полосе частот 0,02-0,5 Гц, записанная от Cz-электрода у здорового взрослого человека при закрытых глазах. Горизонтальная шкала — время в секундах (отмечены 20-секундные и 22-секундные точки записи). Вертикальная шкала — амплитуда сигнала в микровольтах. (б) Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в полосе частот 0,5-50 Гц, параллельно записанная в той же амплитудной шкале. (в) Обычная ЭЭГ при стандартной амплитудной шкале.

вида осцилляций можно увидеть на рис. 1.5.4). Эти электрические колебания коррелируют с подобными ритмами, записанными с помощью инфракрасной спектроскопии, и артериального давления, но показывают сложную топографию, которая не может быть объяснена одним источником. Группа из Университетского Госпиталя Шарите (Вадим Никулин и его коллеги) в 2014 году предположили, что колебания могут быть экстраневрального происхождения, отражающие вазомоторные осцилляции подобно 0.1 Гц колебаниям в сигнале BOLD, описанные в предыдущем разделе (Nikulin et al., 2014).

Подводя итог. Электрическая активность мозга может быть измерена в различных диапазонах частот: (1) в диапазоне **инфранизких** частот ниже 0,1 Гц, (2) в диапазоне **медленных электрических потенциалов** 0.1-1 Гц, (3) в **дельта** диапазоне 1-4 Гц, (4) в **тета**-диапазоне 4-8 Гц, (5) в **альфа**-диапазоне 8-13 Гц, (6) в **бета**-диапазоне на частотах выше 13 Гц, (7) в **гамма**-диапазоне с частотой свыше 30 Гц.

ЭЭГ КАК ОТРАЖЕНИЕ КОРКОВОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ

Основное свойство ЭЭГ — это колебательный характер регистрируемого потенциала мозга. Колебания наблюдаются во всех частотных диапазонах — от сверхмедленных до гамма-диапазона. В достаточно большом числе случаев колебания можно аппроксимировать синусоидальными волнами. На спектрах ЭЭГ такие колебания наблюдаются в виде сравнительно острых пиков. Сложные нейронные сети с различными мембранными и синаптическими механизмами генерируют такие колебания. Несмотря на различия в их организации эти сети преследуют общие цели — удер-

жание корковых процессов в рамках оптимального функционирования с помощью нейронных механизмов торможения и возбуждения. Взаимодействие механизмов торможения и возбуждения приводит к осцилляциям потенциала, которые, в свою очередь, посредством ионных каналов, управляемых потенциалом, могут стабилизировать функционирование основных корковых нейронных сетей.

КАНАЛЫ, УПРАВЛЯЕМЫЕ ПОТЕНЦИАЛОМ

Примером осцилляций на уровне одиночного нейрона является пачечный разряд нервной клетки в ответ на деполяризацию мембраны, вызванную внешним раздражителем. Надпороговая деполяризация открывает натриевые каналы и вызывает поток катионов натрия внутрь клетки (Рис 1.5.5). В этом контексте мы отсылаем читателя к Главе 7 «Propagating signaling: the action potential» в Principles of neural science, fifth edition, 2012 авторов Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel, Steven A. Siegelbaum and A. J. Hudspeth.

Входной ток приводит к лавинообразной деполяризации мембраны нейрона. Спустя некоторое время сильная деполяризация открывает калиевые каналы, которые, в свою очередь, реполяризуют мембрану (не показано на рисунке). В том случае, когда внешний раздражитель не прерывается, цикл деполяризации-реполяризации повторяется, что приводит к генерации нейроном пачки потенциалов действия. Этот

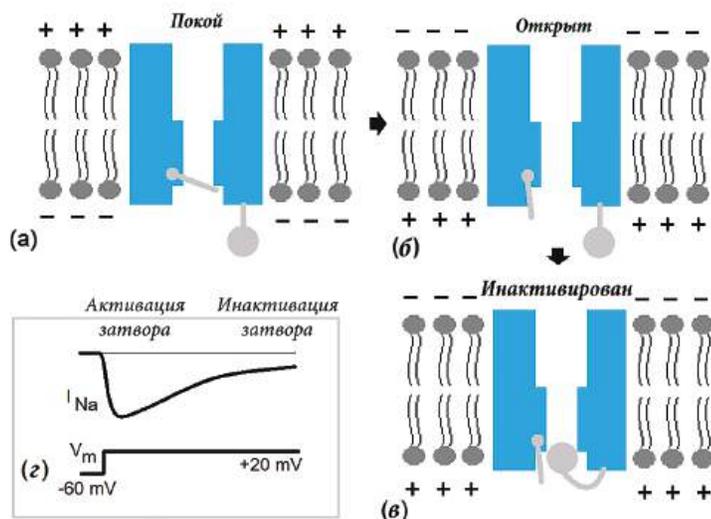


Рис 1.5.5. Na⁺ ток в ответ на деполяризацию мембраны связан с открытием и закрытием Na⁺ каналов. (d) Деполяризующий внешний ток сначала активирует, а затем инактивирует Na⁺ ток. (a) - (c) Иллюстрация положения канала при активации и инактивации, когда канал находится в состоянии покоя (a), когда Na⁺ канал открыт (b), и когда каналы были инактивированы (c). Рисунок адаптирован с рисунка 7-13 из Главы 7 [Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessel, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2012). Распространяющаяся сигнализация: потенциал действия из принципов нейронауки (5-е изд.)].

простой пример наглядно демонстрирует тот факт, что взаимодействие между натриевыми и калиевыми каналами, управляемыми мембранными потенциалами, может приводить к колебательному режиму нейрона.

Длительность одиночного потенциала действия всего 1 мс, и вследствие этого только синхронная активация миллионов нейронов может приводить к потенциалу, видимому на поверхности головы. Это может наблюдаться в комплексах спайк-медленная волна, обнаруживаемых у больных эпилепсией в отсутствие припадков.

КОРРЕКЦИЯ АРТЕФАКТОВ

ЭЭГ может содержать потенциалы немозгового происхождения. К таким артефактам относятся потенциалы, генерируемые движениями глаз, биениями сердца, мышцами, а также разного рода механическими движениями головы и тела. EEG might be contaminated by voltages associated with non-cortical events such as eye move. Артефакты глазных движений являются самыми большими по амплитуде. Они генерируются как вертикальными (моргания), так и горизонтальными (саккады) движениями глаз.

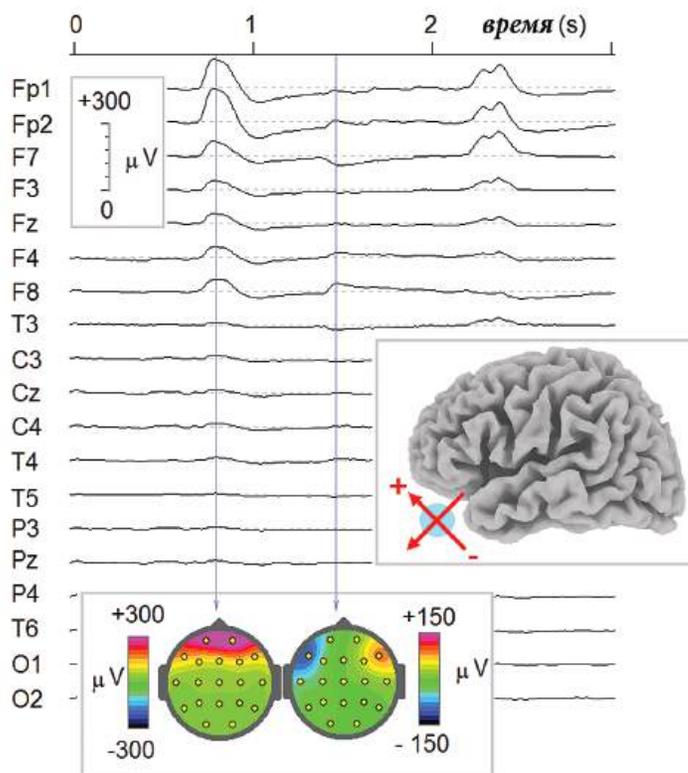


Рис. 1.5.6. Артефакты движения глаз. Мигание глаз (с максимальной амплитудой в Fp1 и Fp2) сопровождается саккадическим движением глаз (с противоположными потенциалами на F7 и F8).

Глазное яблоко является мощным источником электрического потенциала и хорошо аппроксимируется единичным диполем, направленным вперед от поверхности глаза. Моргания являются рефлекторными движениями глаз (сначала вверх, а потом вниз) и вызывают положительно-отрицательные изменения потенциала в основном на электродах Fp1 и Fp². Горизонтальные движения глаз, также называемые саккадами, вызывают противоположные флуктуации потенциала на электродах F7 и F8. Одним из старых традиционных методов коррекции глазных артефактов является дополнительная запись окулограммы с последующим вычитанием ее нормализованных значений из ЭЭГ. Анализ независимых компонент, примененный к полной записи ЭЭГ, представляет собой современный и наиболее продвинутый способ коррекции артефактов, в том числе и артефактов глазных движений.

Мышечные артефакты происходят от электрической активности отдельных мышечных волокон. В частности, лобные и височные мышцы головы являются распространенными источниками миогенной электрической активности в основном на электродах Fp1, Fp², T3 и T4. Отличить мышечные артефакты от мозговой бета активности не трудно. На спектрах мощности миогенные артефакты отображаются в виде широкополосных пиков. Indeed, тогда как бета ритмы имеют более узкие частотные границы. За счет широкой частотной полосы запись миограммы в ЭЭГ выглядит как толстая линия. Отдельные мышечные волокна могут генерировать паттер-

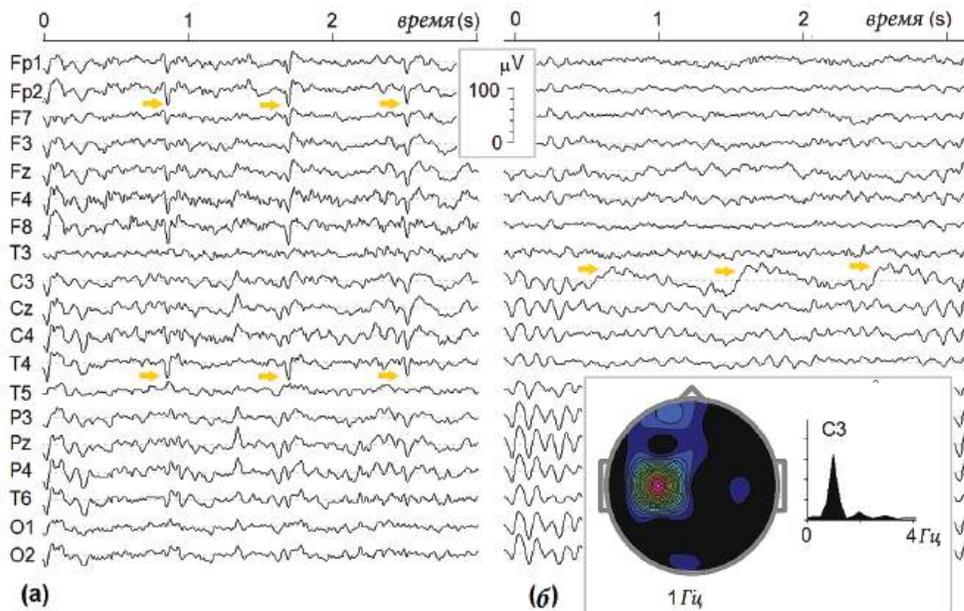


Рис. 1.5.7. Артефакты, связанные с сердечной деятельностью. (а) артефакты ЭКГ. Обратите внимание на регулярные (с интервалом 1 с) спайки во фронтально-центральных электродах (отмечены стрелками). (б) Кардиобаллистические артефакты. Обратите внимание, что это локальные (С3) регулярные колебания частотой 1 Гц, выраженные в виде пика на спектрах ЭЭГ.

ны, похожие на эпилептиформные спайки, но такие «спайки» короче по длительности и проявляются на отдельном элетроде при референтных записях.

У небольшого числа людей с короткими шеями и большими сердцами электрокардиограмма может проявляться на ЭЭГ записях. Такие артефакты периодические, с интервалом в 1 сек, и их легко отличить от эпилептических спайков. Одновременная запись ЭЭГ и ЭКГ легко выявляет кардио-артефакты.

Следующим по распространению артефактом является кардио-баллистический артефакт. Этот вид артефакта вызывается периодическим, в такт пульса, движением элетрода ЭЭГ, случайно расположенного прямо над небольшой артерией на голове. Пульсации этой артерии вызывают механические движения ЭЭГ электрода, приводящие, в свою очередь, к наведенным периодическим и локальным колебаниям потенциала. Артефакт легко идентифицируется на спектрах в виде локального пика на частоте около 1 Гц.

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ

Как уже отмечалось выше, важной чертой ЭЭГ является ее ритмичность. В традиционной ЭЭГ (0.5-30 Hz) у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования обнаруживается несколько видов ритмической активности. Эти ритмы включают **задние альфа волны частотой 8-12 Hz, центральные мю-ритмы (9-13 Гц), лобный срединный тета-ритм (6-8 Гц), лобные и центральные бета ритмы (13-30 гц)**. Ритмы, как правило, проявляются в виде нерегулярных вспышек, иногда интервалы между вспышками настолько большие, что сами ритмы бывает трудно выделить из записей ЭЭГ невооруженным взглядом. Анализ Фурье представляет собой мощный метод усреднения информации по времени и выделения ритмических составляющих из ЭЭГ. Анализ основан на теореме, предложенной французским математиком Фурье в 1822 году.

Теорема Фурье гласит, что любой сигнал $X(t)$ во временном интервале от 0 до T может быть представлен рядом синусоидальных функций, называемым рядом Фурье:

$$X(t) = A_0 + \sum A_n \sin(nft + \varphi_n)$$

где Σ — знак суммы по всем частотам (гармоникам), f — фундаментальная частота сигнала $f=1/T$, A_n и φ_n — амплитуды и фазы гармоник, n -номер гармоники. Фундаментальная частота определяет разрешение спектра, для $T=4$ сек. частотное разрешение спектра составляет $1/T=0.25$ Гц.

A_n и φ_n определяют амплитудный и фазовый спектры. Прямой метод расчета A_n и φ_n , основанный на свертке сигнала с синусоидальной волной, вычислительно занимает много ресурсов. В 1965 Джемс Кули (James W. Cooley) из IBM and Джон Тьюки (John W. Tukey) из Пристона опубликовали эффективный алгоритм вычисления рядов Фурье, получивший название FFT алгоритм (**fast Fourier transform — FFT**).

Для получения надежного спектра в определенном состоянии необходимо по крайней мере 3 минуты непрерывной записи. Это позволяет получить 45 непе-

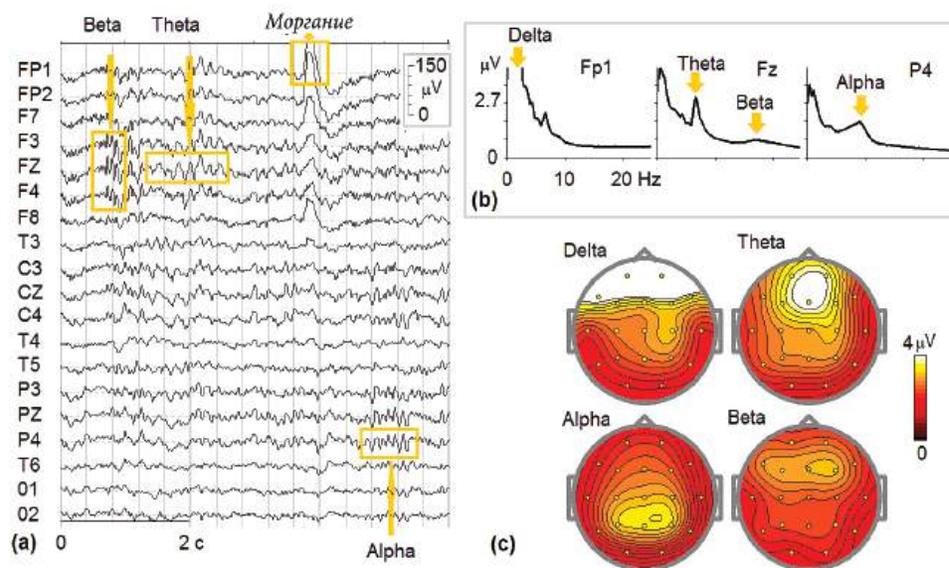


Рис. 1.5.8. Амплитуды спектра ЭЭГ. (а) 19-канальный фрагмент ЭЭГ в референтном монтаже здорового субъекта в состоянии покоя со вспышками бета, тета и альфа-ритмов (прямоугольники); (б) Амплитуды спектров ЭЭГ для электродов Fz и P4 с пиками, соответствующими ритмам, а для электрода Fp1 с дельта-активностью, соответствующей миганиям глаз; (с) Карты ЭЭГ-спектров на частотах, указанных на (б) стрелками.

рекрывающихся 4-секундных фрагментов ($T=4$ s). Разбивка непрерывного сигнала на маленькие конечные эпохи приводит к появлению в спектре искусственных частотных составляющих, вызванных резкими переходами сигнала на концах. Для минимизации этого эффекта сигнал в каждой эпохе умножается на так называемое окно. Много различных окон было предложено, включая окно Ханнинга (**Hanning windows**), все обнуляют сигнал на концах эпохи, давая в спектры меньший вклад этих участков эпох. Для компенсации этого эффекта эпохи анализа перекрываются. Перекрывание обычно составляет половину эпохи.

Полученные спектры могут быть представлены как минимум в двух видах: 1) в виде динамики спектров, посчитанных для каждой эпохи в отдельности, 2) в виде одного спектра для каждого канала, усредненного по всем эпохам. Примеры усредненных спектров (амплитуда — вертикальная ось, частота — горизонтальная ось) для разных каналов у здорового испытуемого представлены на Рис. 1.5.8. Можно видеть вспышки тета, альфа и бета ритмов вместе с артефактами морганий. Ритмы ЭЭГ представлены на спектрах в виде пиков на соответствующих частотах.

МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ.

Паттерны ЭЭГ значительно разнятся от испытуемого к испытуемому. У части индивидуумов в состоянии с открытыми глазами наблюдаются альфа ритмы, у части

наблюдается лобный тета ритм (midline theta rhythm), а некоторые вообще не обнаруживают ритмичностей в спонтанной ЭЭГ. Амплитуда ЭЭГ человека определяется множеством факторов, включая генетические, нейрофизиологические, анатомические и физические свойства мозга и окружающих тканей. Для компенсации этих вариаций иногда вычисляют относительные значения спектров мощности.

ВЕЙВЛЕТНОЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЕ.

Как указывалось выше, в Фурье-анализе ЭЭГ представляется в виде синусоид различной частоты, амплитуды и фазы. Эти функции бесконечны во времени. Следовательно, анализ Фурье не позволяет исследовать динамику спектральных характеристик ЭЭГ. В таких случаях используется вейвлетное преобразование. В этом ме-

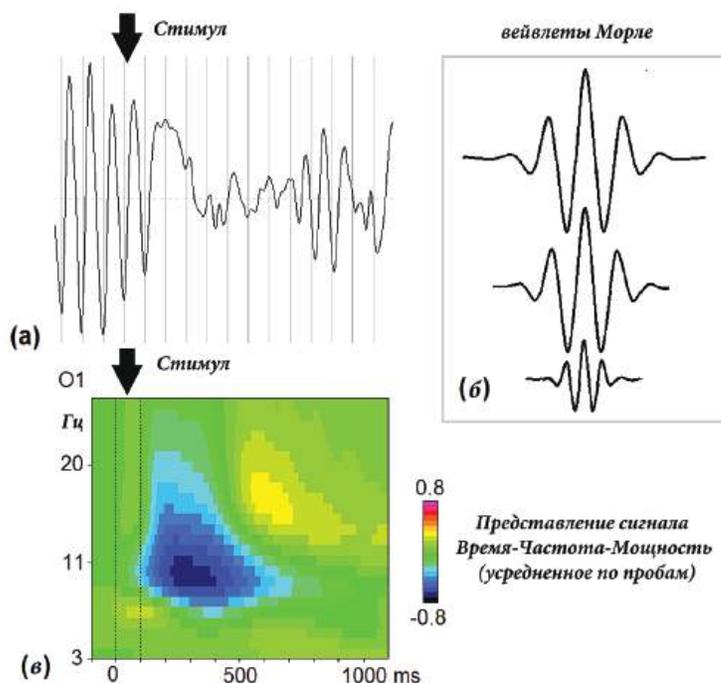


Рис. 1.5.9. Вейвлет-анализ: вычисление частотно-временной мощности. (а) ЭЭГ-альфа-десинхронизация в ответ на зрительный стимул на электроде O1. Обратите внимание на уменьшение амплитуды альфа-волн в ответ на стимул; (б) вейвлеты. Сигнал разлагается на ряд вейвлетов; и (с) представление сигнала в виде частотно-временной мощности на электроде O1 усредненное по результатам испытаний. Пунктирные вертикальные линии представляют собой время презентации зрительных стимулов. Время оси x равно миллисекундам. У-ось — частота. Цветовые коды представляют собой относительное изменение мощности сигнала по соответствующей частоте и времени по сравнению с фоном. Обратите внимание на 80% снижение мощности в альфа-полосе и около 300 мс после стимула.

тоде ЭЭГ представляется в виде конечных волновых форм, называемых вэйвлетами (wavelet).

Идея вэйвлетов была впервые предложена геофизиком Жаном Морлетом совместно с физиком Марселем в 1984 (Grossman, Morlet, 1984). Вэйвлеты скалируются и транслируются так, чтобы в сумме соответствовать изучаемому сигналу. Часто используемые вэйвлеты Морлета определяются уравнением:

$$w(t, f) = A \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{2s^2}\right) \exp(2i\pi ft)$$

Иными словами, вэйвлет имеет форму гауссовской функции как во времени относительно t_0 , так и в частотном диапазоне относительно f . Вэйвлеты имеют одинаковое число циклов, что отражается в их разных длительностях для разных частот.

Функции Морлета представлены на рис. 1.5.9 б. Данный сигнал $P(t)$ свертывается с вэйвлетом подобно тому, как это происходит в анализе Фурье. Полученный результат возводится в квадрат и представляет собой мощность в зависимости от времени и частоты. Результаты вэйвлет-анализа представлены на Рис. 1.5.9 с. График показывает как относительная мощность ЭЭГ в отведении О1 меняется со временем в ответ на зрительный стимул в частотном диапазоне. Видно, что предъявление зрительного стимула вызывает реакцию десинхронизации — уменьшение мощности ЭЭГ в альфа диапазоне Рис. 1.5.9 а.

КОГЕРЕНТНОСТЬ

С анатомической точки зрения наиболее удивительное свойство мозга заключается в наличии мощных синаптических связей между нейронами. Функционально сильная связность нейронов отражается в синхронной активности: нейроны в анатомически связанных структурах разряжаются синхронно. Электрофизиологические данные показывают, что синхронизация отражается во вспышках ритмов с определенными частотами. Частота синхронизации определяет функциональное значение связности нейронов. Например, альфа ритмы являются ритмами холостого хода и отражают состояние сенсорной системы, при котором таламо-кортикальные нейроны не проводят информацию в сенсорную кору, но готовы быстро вступить в действие при появлении релевантного стимула. Осцилляции в гамма-диапазоне были предложены в качестве связывания (binding) различных представлений сенсорного стимула в единый перцепт. В этом случае синхронные осцилляции нейронов, ответственных за детекцию различных характеристик стимула, приводят к восприятию стимула как целого объекта, а не как совокупности различных свойств. Нарушение «нормальной» синхронизации может приводить к психическим и неврологическим нарушениям. Например, патологический паттерн синхронизации между различными частями базальных ганглиев приводит к тремору и дискинезии при болезни Паркинсона.

Мерой синхронизации ЭЭГ в двух разных отведениях является когерентность. По определению величина когерентности это коэффициент корреляции между мощностями ЭЭГ в данном частотном диапазоне. Для 19 каналов количество всех воз-

можных пар равно 171. Такое количество пар трудно отобразить в одном графике. Несколько способов представления данных были предложены.

НЕЙРОННЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ТОКОВ.

Основной вклад в локальные потенциалы мозга, измеряемые с помощью внутри-мозговых электродов (**local field potentials -LFPs**), вносят постсинаптические потенциалы отдельных нейронов. Тело и дендриты пирамидных нейронов можно представить в виде дерева с базальными и апикальными дендритами. Дендриты могут быть смоделированы как электрически проводимые микроструктуры, окруженные относительно непроводящей мембраной.

Возбуждающий «быстрый» медиатор глутамат связывается с **AMPA** или **NMDA** рецепторами, открывает соответствующие ионные каналы и генерирует деполяризующие токи, связанные с потоками Na^+ или Ca^{2+} ионов внутрь клетки. Этот поток катионов из внеклеточного пространства внутрь клетки образует локальный экстраклеточный сток. Тормозный быстродействующий медиатор ГАМК (**GABA**) связыва-

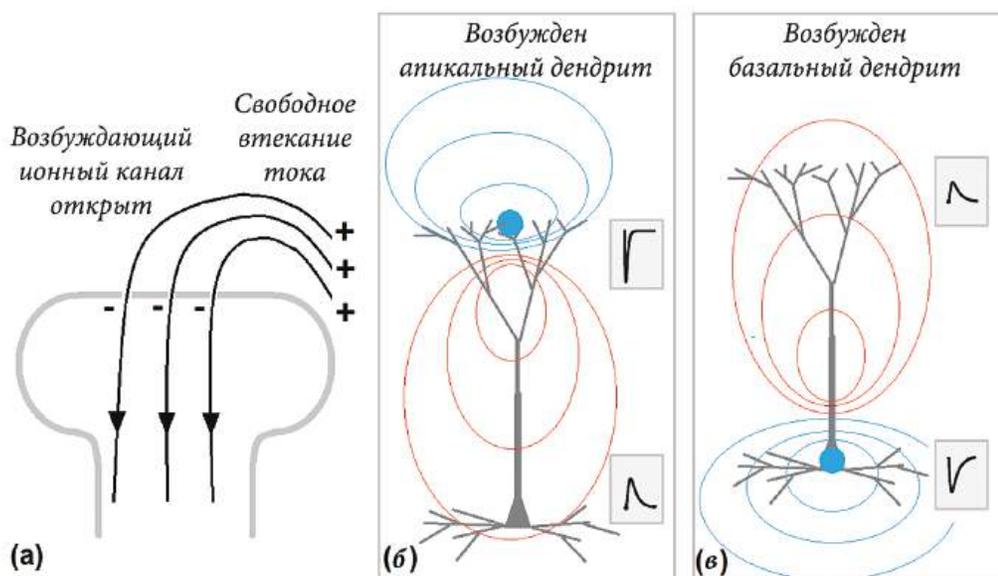


Рис. 1.5.10. Электрические токи в нейронах (модель). (а) Глутамат связывается с рецепторами AMPA и открывает ионные каналы, чтобы вызвать положительный ионный поток с негативным всплеском на дендрите; (б) активация апикальных дендритов глутаматом создает отрицательное локальное поле в этой части нейрона, сопровождаемая положительным локальным полем у сомы и базальных дендритов. Контуры локального поля представлены как синие (для отрицательных) и красные (для положительных) значений. LFP-ответы на соответствующую кратковременную инъекцию тока представлены в прямоугольниках справа от модели; и (с) Обратный шаблон генерируется активацией базальных дендритовтока представлены в прямоугольниках справа от модели; и (с) Обратный шаблон генерируется активацией базальных дендритов

ется с подтипом А ($GABA_A$) или В ($GABA_B$) рецепторами и тормозные, гиперполяризующие токи ионов хлора – локальный источник тока.

Трансмембранные токи, входящие в нейрон и выходящие из него, компенсируются трансмембранными токами этого же нейрона в противоположных направлениях. Следовательно, в случае активного стока на уровне синапса, всегда существуют пассивные источники, пространственно распределенные на остальной части мембраны нейрона (Рис. 1.5.10). Пирамидные клетки коры мозга организованы в колонки с апикальными дендритами, ориентированными перпендикулярно коре. Когда миллионы таких клеток работают синхронно, они генерируют достаточно большие токи и соответствующие им потенциалы, которые могут быть измерены на поверхности головы человека.

В целом, возбуждающий постсинаптический потенциал образует негативный потенциал в зоне его приложения по сравнению с остальными зонами мембраны нейрона. Распределение мембранного потенциала такого вида называется электрическим диполем, а соответствующие локальные токи образуют токовый диполь. Область положительного потенциала называют источником, а область отрицательного потенциала — стоком.

ВНУТРИКОРКОВЫЕ СВЯЗИ

В коре доминируют два типа нейронов: 1) проекционные или выходные нейроны, которые направляют результаты локальных корковых вычислений в другие места мозга. Они составляют более 80% всех нейронов и используют возбуждающий медиатор глутамат; 2) интернейроны, составляющие 20% от общего числа нейронов и использующие тормозный медиатор ГАМК (Рис. 1.5.11).

Восходящая сенсорная информация поступает в кору от релейных ядер таламуса в основном через 4 слой коры. Нисходящая информация поступает от иерархически более высоких областей коры в более верхние и нижние слои коры, избегая 4 слоя. Проекционные клетки 4 слоя составляют два морфологически различных класса: пирамидные и звездчатые нейроны. Эти нейроны в основном проецируются в верхние слои коры. Проекционные нейроны 2 и 3 слоев коры проецируются в иерархически более высокие области коры и контр-латеральные области, а также в 5 слой коры. Проекционные нейроны 5 слоя интегрируют множественные входы и посылают сигналы к отдаленным целям. Нетрудно понять, что возбуждающий вход в слои 2/3, несущий информацию о текущем контексте, генерирует отрицательный потенциал на поверхности головы, а прямой сенсорный вход в слой 4 генерирует соответственно положительный потенциал.

КОРТИКАЛЬНЫЙ ФОКУС И СПАЙКИ В ЭЭГ

Поскольку возбуждающие нейроны коры сильно взаимосвязаны, без механизма внутреннего коркового торможения активация такой сети должна бы быстро оккупировать всю кору. Распространение возбуждения ограничивается тормозными нейронами коры. Однако, в случаях генетически детерминированной эпилепсии или в слу-

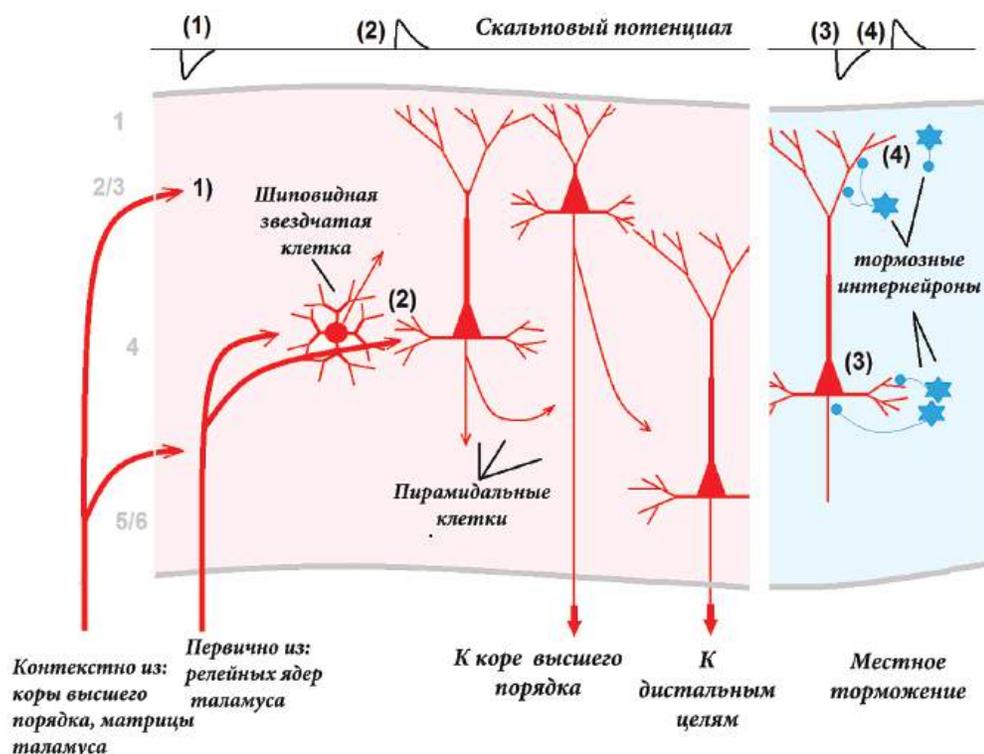


Рис. 1.5.11. Внутрикоровая организация. Левый (красный) график показывает вход / выход и связи внутри возбуждающей сети. Правый (синий) график показывает выход тормозных интернейронов. Возбуждающие синапсы производят уменьшение потенциала в соответствующем слое. Ингибирующие синапсы продуцируют увеличение потенциала. Увеличения и уменьшения потенциалов создают потенциал на поверхности головы с полярностями в зависимости от их локализации внутри коры.

чаях локальных повреждений коры внутреннее торможение может быть нарушено, что, в свою очередь, может привести к возникновению специальных нейромаркеров локального фокуса — паттернов спайк/медленная волна в поверхностной ЭЭГ. Наличие фокуса не обязательно наблюдается у больных эпилепсией. В некоторых случаях мощности фокуса недостаточно для глобального распространения возбуждения. Когда нейроны в фокусе начинают работать синхронно, они генерируют постсинаптический потенциал, который на поверхности головы регистрируется в виде спайка (не путать с потенциалами действия одиночных нейронов).

Исследования на животных показали, что ЭЭГ-спайк представляет собой сумму возбуждающих постсинаптических потенциалов. За спайком следует медленная волна, которая, в свою очередь, является суммой тормозных постсинаптических потенциалов и интранейрональных процессов, возникающих в результате гиперполяризации.

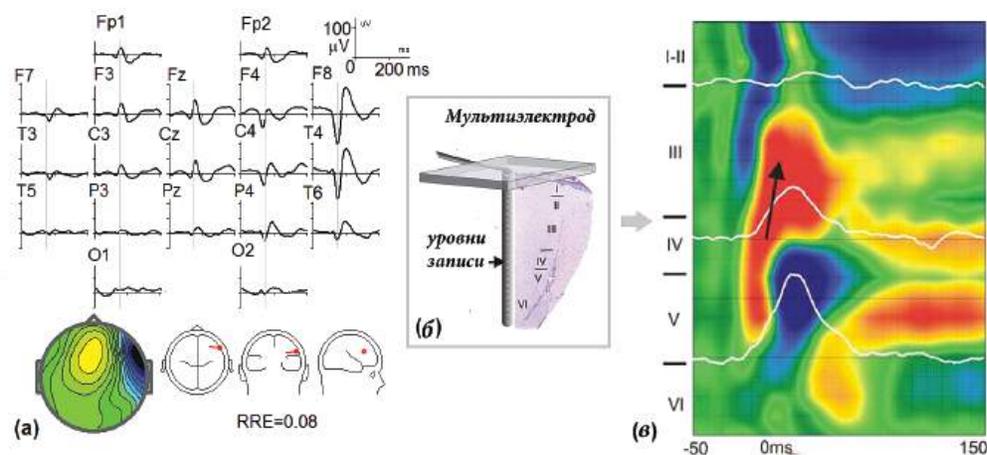


Рис. 1.5.12. Интериктальные спайки в мозгу человека. (а) Усредненный интериктальный комплекс спайк / медленная волна у пациента с эпилепсией в стандартном монтаже 10-20-го с картой, сделанной на пике спайка; (б) схематический чертеж мультиэлектрода, имплантированного пациенту по медицинским показаниям при резистентной эпилепсии с целью локализации и дальнейшего удаления фокуса; и (с) плотность источника тока и многоуровневый анализ спайка, генерируемого в фокусе. Белые кривые показывают многоуровневую активность, записанную с электродов. Адаптировано с разрешения *Ульберта, Heit, Madsen, Karmos & Halgren (2004)*.

Некоторые программные продукты предлагают процедуры автоматической детекции спайков. Результат подобного анализа представлен на Рис. 1.5.12а. Показан спайк, за которым следует медленная волна с подобной топографией.

На рис. 1.5.12с представлены результаты применения метода вычисления плотности источников тока к множественным потенциалам, регистрируемым с помощью множественного электрода, имплантируемого в эпилептический фокус (рис. 1.5.12б). Видно, что синаптическая деполяризация в пятом слое коры инициирует развитие спайка.

ОБЪЕМНАЯ ПРОВОДИМОСТЬ

Токовый диполь отдельного нейрона генерирует распределенные положительные и отрицательные потенциалы на поверхности головы (Рис. 1.5.13). Вследствие объемной проводимости ткани мозга результирующие потенциалы имеют «размазанные» топографии с максимумами, которые не обязательно соответствуют положению нейронного диполя на коре. Согласно физическим законам интеграл потенциала по поверхности головы, вызванный точечным источником, должен быть равен нулю. Таким образом, любому положительному потенциалу на поверхности головы должен соответствовать отрицательный потенциал, а полярность и величина потенциала, генерируемого точечным источником тока, зависит от положения и ориентации диполя по отношению к поверхности головы. Изменения в параметрах диполя распростра-

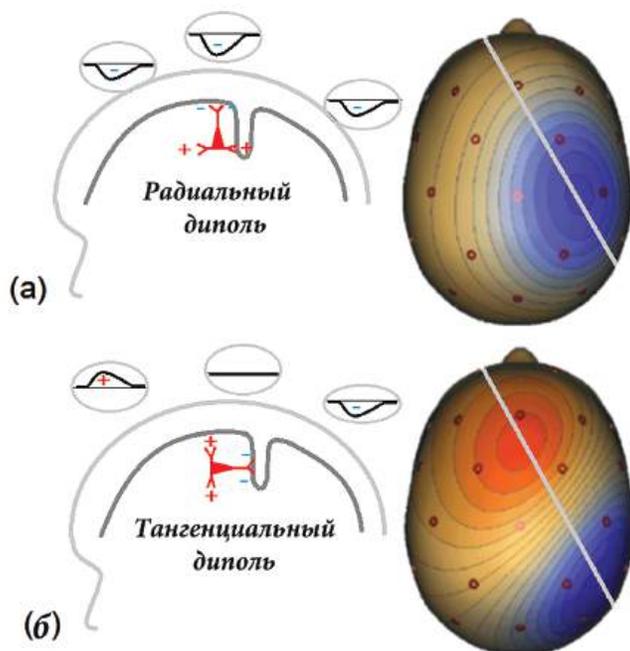


Рис. 1.5.13. Дипольная ориентация определяет распределение потенциала. (а) радиально-ориентированный диполь генерирует широко распределенный отрицательный потенциал с минимумом чуть выше дипольного положения в коре; и (б) тангенциальный диполь в том же месте генерирует отрицательно-положительную картину распределения с нулевым потенциалом над диполем.

няются в ткани мозга со скоростью света, что приводит практически к мгновенному изменению потенциала на поверхности головы.

Следует отметить, что положительные и отрицательные полюсы диполя нельзя однозначно соотнести с возбуждающими и тормозными процессами внутри коры, поскольку любой эквивалентный диполь может являться результатом различных комбинаций возбуждающих и тормозных потенциалов в различных слоях коры мозга.

Обратная задача: дипольная аппроксимация

Нейронные токи на внешней поверхности коры в извилинах имеют преимущественно радиальную ориентацию, токи в бороздах имеют в основном тангенциальную ориентацию. Часто небольшая область коры мозга, активируемая в моторной, сенсорной области или в зоне фокуса, имеет промежуточную ориентацию. Такие области до 3 см в диаметре могут быть достаточно точно аппроксимированы одиночными диполями.

Диполь характеризуется шестью параметрами: тремя пространственными координатами, двумя ориентационными координатами и дипольным моментом. Относительная разница между реальным и моделируемым распределениями потенциала отражается в относительной остаточной энергии (**Relative Residual Energy -RRE**).

В случае аппроксимации спайка на рис. 1.5.12а этот параметр составляет всего 8%, что означает неплохое соответствие выбранной модели. Ориентация и локализация диполя представлены справа на рисунке.

ОБРАТНАЯ ЗАДАЧА: НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

Моделирование потенциала коры одиночным диполем представляет собой простейший способ решения так называемой обратной задачи, т. е. задачи нахождения корковых генераторов, которые могут такой потенциал создать. В соответствии с законами физики эта задача не имеет однозначного решения, т. е. задача поставлена не корректно. Однако, при определенных условиях ее можно приблизительно решить. Существуют параметрические и непараметрические методы ее решения.

В непараметрических моделях дипольные источники с фиксированными координатами и, по возможности, ориентациями размещаются в коре с определенным распределением так, чтобы аппроксимировать реальное распределение потенциала. В параметрических моделях измеряемый потенциал аппроксимируется конечным числом источников, параметры которых должны быть определены.

В 1984 г. Matti Hämäläinen и Risto Ilmoniemi из Технологического университета в Хельсинки предложили томографическое решение обратной задачи в ЭЭГ/МЭГ — решение минимальных норм (**minimum norm solution**). Этот подход используется во многих современных программных реализациях, таких как LORETA, sLORETA, VARETA, S-MAP, ST-MAP, Backus-Gilbert, LAURA, Shrinking LORETA, FOCUSS.

В этой книге мы используем томографию низкого разрешения (**low resolution tomography — LORETA**). LORETA была разработана в 1994 году **Roberto Pascual-Marqui** из KEY института исследований мозга и мышления в Цюрихе. LORETA использует ряд элетрофизиологических и нейроанатомических ограничений. Она пред-

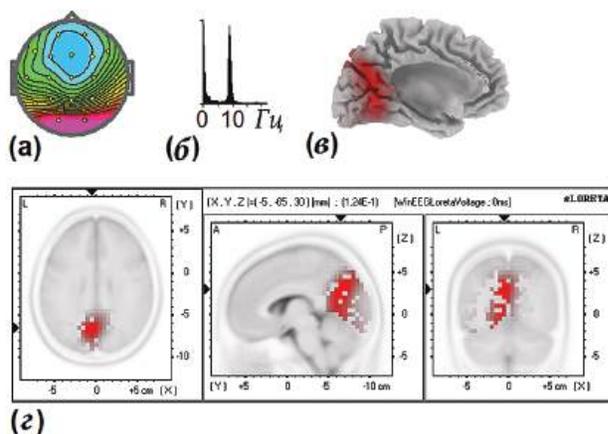


Рис. 1.5.14. SLORETA изображение топографии, соответствующее затылочной альфа активности у здорового субъекта. (а) Карта альфа-ритма; (б) Спектры ЭЭГ; (с) Томографическое изображение в 3D; и (d) послыное томографическое изображение.

полагает, что соседние области генерируют похожие потенциалы. С электрофизиологической точки зрения это ограничение означает, что соседние нейроны коры работают приблизительно синхронно. С математической точки зрения это ограничение означает гладкость искомой функции распределения источников тока. По существу LORETA дает самое гладкое решение обратной задачи из всех возможных решений.

Пример применения sLORETA к топографии (а) затылочного альфа ритма со спектром (b) представлен на Рис. 1.5.14. Трехмерные и двумерные изображения модели представлены соответственно на Рис. 1.5.14 с и d.

ПЛОТНОСТЬ ИСТОЧНИКА ТОКА

Как правило, LFPs, такие как те, которые записаны в экспериментах с помощью множественных имплантированных электродов (рис. 1.5.12b), измеряются относительно отдаленных референтов и, таким образом, уязвимы для воздействия объемных проводников далеко расположенных полей. **Вторая пространственная производная LFPs устраняет эту проблему. Более того, она обладает способностью точно локализовать трансмембранные токи.** С точки зрения физики, метод основан на квазистатическом приближении уравнений Максвелла, которые могут быть выражены как:

$$I = -\nabla(\sigma\nabla P)$$

где P — это LFP, σ — тензор проводимости, положительный I представляет собой исходящий ток (источник), отрицательный I — входящий ток (приемник).

Когда множественные электроды имплантируются радиально по отношению к поверхности коры (как на рисунке 1.5.12b), дендриты ориентированы вдоль направления z и доминирующий ток течет по этому направлению. σ однородна, поэтому уравнение можно переписать как:

$$I = -\sigma \frac{\partial^2 P}{\partial z^2}$$

То есть локальный ток пропорционален второй производной потенциала. В дискретных значениях можно аппроксимировать как:

$$I = -\sigma \frac{P(z+h) - 2P(z) + P(z-h)}{h^2}$$

На рисунке 1.5.12с показаны результаты таких вычислений, сделанных для множественного электрода для усредненного интериктального спайка. В конце 1980-х годов во Французском национальном институте здоровья и медицинских исследований, формулы для вычислений плотности источника тока были расширены Фрэнсисом Перрином и коллегами для случаев, когда на поверхности головы расположены множественные электроды. Они предложили сферическую интерполяцию сплайнов метод моделирования распределения потенциала, из которого плотность тока легко вычисляется. КУР отражают поглотители и источники ЭЭГ токов и иногда используются в качестве эталонного монтажа для представления ЭЭГ (Рис.1.5.1) (Perrin et al., 1989).

СЛЕПОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ ИСТОЧНИКА

Проблема **слепого разделения источников (или сигналов)** связана с разделением группы источников из набора смешанных сигналов при отсутствии информации об источниках сигналов или процессе смешивания. Математическая проблема может быть проиллюстрирована проблемой коктейльной вечеринки, на которой необходимо отделить отдельные голоса в смеси акустических записей с несколько микрофонов, установленных в комнате для коктейлей. Это на самом деле задача для КГБ — знать, кто что сказал. В своем романе «В первом круге» (намек на первый круг Данте в аду в Божественной комедии), выпущенном в 1968, Александр Солженицын (известный русский писатель) изображает, как аналогичная проблема была решена обитателями бюро исследований и разработки под Москвой, состоящее из заключенных ГУЛАГа. Одно из первых решений проблемы было представлено в Трудах Академии Наук СССР в 1950-х годах. Слепое разделение сигналов (рис. 1.5.15) основывается на предположении, что сигналы источника не связаны друг с другом (т. е. знание об одном сигнал не может ничего рассказать о других сигналах). Конкретные определение типа «не связано» описывает конкретный метод. Например, сигналы могут быть определены как взаимно де коррелированные или статистически независимые. Таким образом, метод слепого разделения источников разделяет группу записей сигналов в набор исходных сигналов, таким образом, что регулярность каждого результирующего исходного сигнала увеличивается и регулярность между исходными сигналами минимизируется.

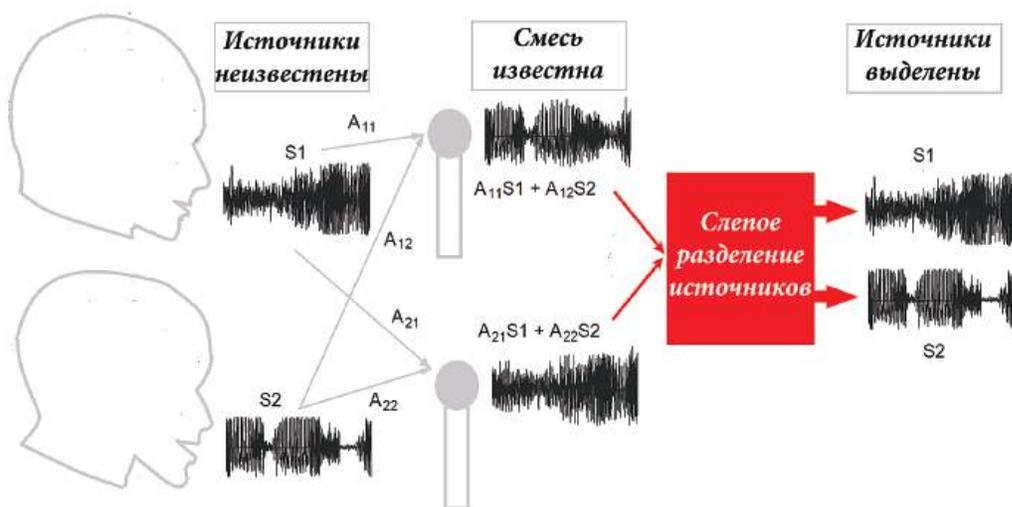


Рис. 1.5.15. Слепое разделение источников. Следы двух голосов смешиваются в двух микрофонах. Голоса не зависят друг от друга: распознавание одного голоса не говорит нам ничего о другом голосе. Метод слепого разделения источников восстанавливает голоса из их смеси.

АНАЛИЗ НЕЗАВИСИМЫХ КОМПОНЕНТ

Один из подходов к слепому разделению источников является **анализ независимых компонент (ICA)**. Сейчас мы сталкиваемся с эпохой, когда новые типы записей такие как ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография), МРТ (функциональная магнитно-резонансная томография), а ЭЭГ производят большое количество данных. Поэтому извлечение важных характеристик из данных становится решающим. Использование ICA для данных ПЭТ, ФМРТ и ЭЭГ сейчас очень широко распространено, поскольку концепцию ICA легко понять: она разлагает данные в виде линейной комбинации статистически независимых компонент.

Допущениями, лежащими в основе ICA, являются: (1) источники **статистически независимы**, (2) процесс смешивания является **линейным и мгновенным**, (3) источники имеют **не гауссовы функции плотности вероятности**, (4) каждый сигнал источника может быть смоделирован как **независимый и идентично распределенный (IID)** процесс, (5) количество независимых источников совпадает с количеством датчиков.

Человеческая спонтанная ЭЭГ в состоянии покоя, по-видимому, соответствует первым трем предположениям потому что ЭЭГ действительно может быть смоделирована как совокупность фиксированного числа статистически независимых мозговых процессов, объемная проводимость электрического поля в мозговой ткани происходит мгновенно и почти линейно, а сигнал ЭЭГ, колебательный по своей природе, имеет не гауссово распределение.

Предположение (4) трудно доказать, поскольку ЭЭГ имеет не нулевую функцию автокорреляции и не может быть смоделирован как процесс IID. Напомним, что IID по определению означает, что элемент в последовательности **независим от случайных величин, которые были до него**. Однако это ограничение может быть преодолено путем увеличения количества точек выборки для анализа (т. е. путем регистрации ЭЭГ у одного субъекта в течение очень длительного времени или путем сбора данных у разных испытуемых). Предположение (5) также сомнительно, поскольку ЭЭГ не стационарно по времени и пространственному распределению, поэтому весьма вероятно, что довольно большое количество статистически независимых источников может быть необходимым для точного описания этого сложного процесса.

Модель ICA может быть представлена следующим образом. Предположим, что существует N независимых источников S_i (таких как участки синхронно активированных диполей внутри коры), которые линейно перемешиваются для получения N потенциалов, записанных с головы. Из-за объемной проводимости ткани головного мозга, скальпа и кожи головы, любой зарегистрированный потенциал P_i (T) представляет собой линейную комбинацию источников (т. е. $P_i(t) = \sum A_{ij} S_j(t)$, где A_{ij} постоянные веса, которые приблизительно соответствуют расстояниям от источника). Это создает систему линейных уравнений, которая является предметом отдельного раздела математики, называемого линейной алгеброй:

$$\begin{aligned} P_1(t) &= A_{11}S_1(t) + A_{12}S_2(t) + \dots + A_{1N}S_N(t) \\ P_2(t) &= A_{21}S_1(t) + A_{22}S_2(t) + \dots + A_{2N}S_N(t) \\ &\vdots \quad \vdots \\ P_N(t) &= A_{N1}S_1(t) + A_{N2}S_2(t) + \dots + A_{NN}S_N(t) \end{aligned}$$

В матричной форме это выражение может быть представлено как:

$$P(t) = AS(t)$$

где $P(t)$ — матрица потенциалов с N количеством строк и M количеством столбцов (в которых M — количество выборок по времени), $S(t)$ — матрица потенциалов с N количеством строк и M количеством столбцов (в которых M — количество выборок по времени), A — матрица смешивания с N столбцами (столбец i соответствует источнику i) и N строк. Таким образом, целью ICA является найти такую матрицу смешивания A , чтобы $S_i(t)$ был максимально статистически независим. Когда A найдено, S можно найти как:

$$S(t) = A^{-1}P(t)$$

где A^{-1} — обратная матрица.

Для того, чтобы спроецировать источник S_i обратно на скальп (т. е. определить распределение потенциала, которое генерирует источник i на скальпе), используется пространственный фильтр такой как:

$$F = AE^iA^{-1}$$

где E^i — диагональная матрица, в которой только $\delta^{ii} = 1$, а другие элементы равны нулю.

Существует несколько способов определения статистической независимости переменных. Соответственно, методы можно разделить на два основных типа: первый тип алгоритмов предназначен для сведения к **минимизации взаимной информации** и использует такие измерения, как дивергенция Кулбака-Лейблера и максимальная энтропия; второй — пытается максимизировать не гауссовость источников и использует коэффициент эксцесса и негэнтропию как измерения. Типичные алгоритмы используют центрирование (вычитание среднего для выявления нулевого среднего сигнала) и отбеливание (гарантирует, что все величины обрабатываются одинаково при предварительной обработке необработанного сигнала ЭЭГ). Существует много алгоритмов ICA, включая **Infomax**, **FastICA** и **JADE**.

РАЗЛОЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЙ ЗАПИСИ ПО НЕЗАВИСИМЫМ КОМПОНЕНТАМ

Для иллюстрации возможностей ICA применим алгоритм Infomax к 19-канальной ЭЭГ, зарегистрированной у 20-летнего здорового субъекта (рис. 1.5.16). При применении к необработанному фрагменту ЭЭГ, записанному в течение 20 минут в состоянии покоя, ICA дает 19 компонентов (показаны только 5 из них). Каждый компонент характеризуется по топографии (столбец в матрице смешения) и временному окну.

Физиологическая интерпретация независимых компонент должна выполняться с осторожностью. Они не обязательно соответствуют локальным областям активации ФМРТ или одиночным диполям, аппроксимирующим локальные участки активации. По определению, независимые компоненты определяют **пространственно**

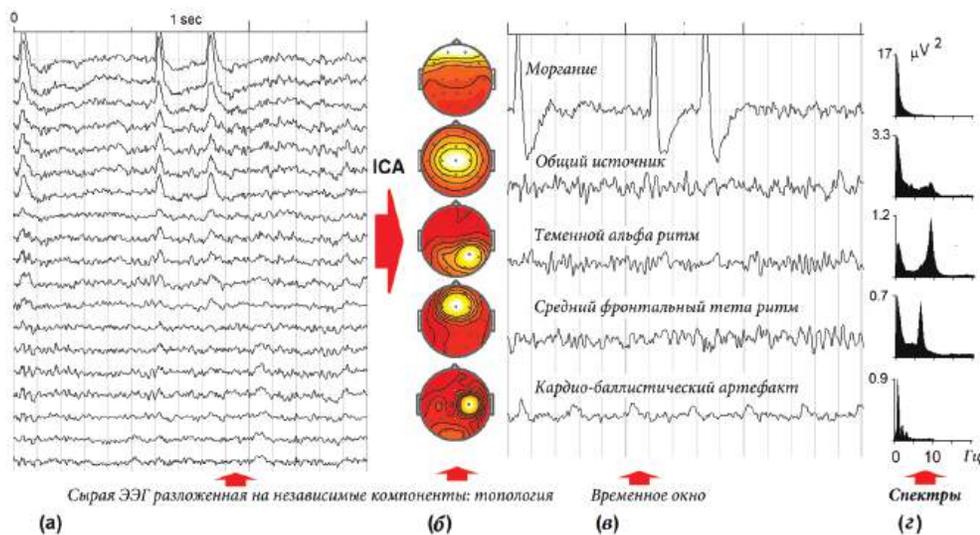


Рис. 1.5.16. Разложение 19-канальной ЭЭГ на независимые компоненты (ИС). 20-минутная ЭЭГ в состоянии покоя, фрагмент которой показан на (а), разлагается с помощью алгоритма Infomax независимого анализа компонент (ICA) на 19 компонент (из них представлены только 5); (б) топологии компонент; и (с) временное окно компонент; и (д) Спектры ЭЭГ обратно проецируемых компонент.

фиксированные и независимые по времени потенциалы, возникающие из областей коры, которые могут быть пространственно отдалены друг от друга. Таким образом, источники независимых компонент могут быть распределенными сетями, а не локальными участками активности. В этом случае, разложение ICA отличается от монтажа CSD. ICA методы и программное обеспечение для изображения динамики источника кортикальной активности, зарегистрированной с помощью многоканальных ЭЭГ, свободно доступны в виде программного обеспечения с открытым исходным кодом — EEGLAB. EEGLAB — это интерактивный набор инструментов Matlab для обработки непрерывных сигналов и вызванных потенциалов от ЭЭГ, МЭГ и других электрофизиологических данных. Набор инструментов включает ICA, удаление артефактов, статистическую обработку вызванных потенциалов, и несколько полезных способов визуализации усредненных и одно — пробных данных. Подробное описание EEGLAB можно прочитать в статье 2004 года опубликованной Арно Делорме и Скотом Макейгом (Arnaud Delorme and Scot Makeig). Обзор применения ICA для разработки биомаркеров в психиатрии представлен в 2014 году в работе Gráinne McLoughlin, Scott Makeig, and Ming Tsuang из Калифорнийского университета в Сан-Диего.

Использование разложения ICA в клинической практике имеет определенные ограничения: (1) он не предполагает идентификацию источников ЭЭГ, (2) топографии критически зависят от типа ЭЭГ, так что (3) почти невозможно сравнивать две разные ЭЭГ, (4) сложно скомпилировать базы данных этих компонент для сравнения

отдельных компонент с нормативными данными. Действительно, появление фронтального срединного тета-ритма и париетального альфа-ритма в ЭЭГ, представленное на рис. 1.5.16, является относительно редким явлением, поэтому было бы трудно сравнить независимые компоненты, соответствующие этим осцилляциям у конкретного субъекта

С нормативной базой данных. Однако, в последнее время возникла методология по групповому разложению ICA, которая, похоже, сможет преодолеть эти ограничения.

ГРУППОВОЕ РАЗЛОЖЕНИЕ НА НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Метод группового ICA требует больших и относительно однородных баз данных. Первая попытка была сделана в 2010 году **Marco Congedo и коллегами, которые использовали нормативную базу данных (N = 57) от Brain Research Laboratory медицинской школы Нью-Йоркского университета, возглавляемой Рой Джоном и его коллегами, а также нормативную базу данных от Nova Tech EEG, Inc (N = 84) (Sherlin & Congedo, 2005; Sutton, Braren, Zubin & John, 1965). Обе базы данных включали ЭЭГ, записанные только при закрытых глазах.** В том же 2010 году наша лаборатория в Институте Человека Мозг в Санкт-Петербурге опубликовал статью о разложении группы ICA в ЭЭГ, собранных в состояниях покоя у здоровых испытуемых из базы данных НВИ (N = 526) и у пациентов с депрессией (N = 111) из частной клиники в Нидерландах (Грин-Яценко, Баас, Пономарев & Кропотов, 2010). Основное различие между двумя методами группового ICA было метод оценки матрицы смешивания. Первая команда использовала метод де корреляции, основанный на статистике второго порядка в частотном домене. Такой подход имеет определенное ограничение: он не может отделить источники имеющих идентичную временную корреляционную структуру (т. е. пропорциональную мощность спектров). Наша группа использовала алгоритм InfoMax во временной области, который свободен от вышеупомянутых недостатков, но имеет некоторые другие ограничения. В 2014 году наша группа (Пономарев, Мюллер, Кандриан, Грин-Яценко & Кропотов, 2014) сделали следующий шаг в улучшении метода. В частности, оценка оптимального порядка ICA модели в ЭЭГ (количество компонент) было выполнено с использованием трех информационных теоретических критериев, и надежность модели gICA была оценена с использованием пяти разных методов. Подход gICA применялся для сравнения спектров ЭЭГ группы взрослых пациентов с СДВГ (N = 96) и группы здоровых контрольных субъектов из базы данных НВИ (N = 376). Было продемонстрировано, что размерный эффект (Cohen's d) спектральных разностей для независимых компонент между этими двумя группами была значительно больше, чем в случае, когда сравнивались спектральные характеристики для одиночных электродов. Топографии группы независимых компонент с изображениями sLORETA, полученными в 2014 представлены на рис. 1.5.17. Все топографии, кроме одной (красная стрелка), отражают локально распределенные источники. Согласно изображениям sLORETA, локальные компоненты генерируются источниками, расположенными в коре, лежащими ниже соответствующего электрода. Эти местные источники слабо коррелируют с сигналами из других локальных зон.

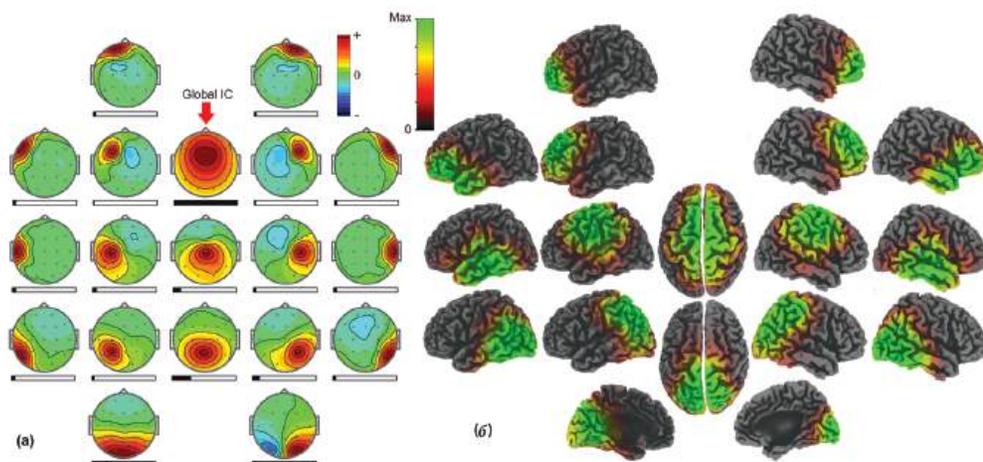


Рис. 1.5.17. Топографии и изображения sLORETA группового ICA. ICA была выполнена по группе 3-минутных 19-канальных ЭЭГ-записей 376 здоровых субъектов (20-50 лет) в состоянии глаза открыты. Горизонтальные полосы ниже карт, частично заполненные черным, указывают на относительную мощность компонент. Адаптировано с разрешения *Mueller, Candrian, Grin-Yatsenko, & Kropotov (2014)*.

Глобальный компонент объединяет довольно широко распределенные источники. Характер глобальной составляющей неясен. Одним из возможных объяснений может являться то, что он отражает активность эталонного электрода, который, в свою очередь, влияет на потенциалы на всех электродах. Напомним, что потенциал на электроде $P_i = P_{itruе} - P_{ref}$ где $P_{itruе}$ является гипотетическим истинным потенциалом, а P_{ref} — потенциалом на эталонном электроде. Но это предположение не объясняет формы топографии. Другим возможным объяснением является то, что глобальная составляющая отражает общий источник, расположенный, например, в стволе мозга который стимулирует активность в широко распределенных областях коры с максимумом в лобных электродах.

ПОВТОРЯЕМОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ

Повторяемость измерений спектральных параметров ЭЭГ в покое было оценено многочисленными исследованиями. Этот параметр очень зависит от методов измерения включающих процедуру коррекции артефактов, полного времени регистрации, эпохи для вычисления спектра, и того насколько хорошо контролировались другие параметры записи, такие как время суток и время, прошедшее с момента последнего приема пищи. Во многих исследованиях сообщается о самых низких коэффициентах надежности для частотных диапазонов дельта и быстрых бета. Надежность измерений для частотных диапазонов тэта, альфа и медленной бета находится в пределах между 0,7 и 0,9.

ГЛАВА 1.6. ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вызванные потенциалы (ВП) представляют собой колебания потенциала **связанные с событием**, регистрируемые с поверхности головы. Событие может быть презентацией стимула с последующей **сенсорной обработкой** (такой как оценка цвета, формы или категории зрительного стимула) с помощью операции когнитивного контроля (например, выбор соответствующего ответа или подавление подготовленного действия), а также с помощью аффективных операций (например, связанных с положительными или отрицательными эмоциями) или операциями, связанными с памятью (например воспоминание или запоминание нового элемента). Событие также может быть двигательным ответом или другим типом ответа испытуемого. ВП измеряются как мозговые потенциалы с помощью тех же усилителей, что и ЭЭГ, и в этом смысле измеренный параметр в ЭЭГ и ВП то же самое: электрический потенциал, генерируемый головным мозгом. Однако с функциональной точки зрения существует принципиальная разница между этими двумя измерениями мозговых функций.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОТОК

ВП отражают этапы обработки информации в ответ на какое-либо событие. Этапы могут включать в себя поток шаблонов активации/ингибирования в сенсорно-связанных иерархических нейронных сетях, вызванных сенсорным стимулом и потоком паттернов активации/ингибирования в исполнительных нейронных сетях с конечным результатом в действии. Гипотетические системы, которые имеют дело с различными схемами информационного потока, представлены на рисунке 1.6.1. На рисунке показаны два «противоположных» типа активности нейронов в (b): активность, связанная с сенсорной активацией (высокие уровни активации сразу после стимула и низкие уровни активации до и во время двигательных действий) и активность, связанная с двигательной активацией с противоположным рисунком (низкие уровни активации сразу после стимула и высокие уровни активации до и во время моторных действий). В сенсорной системе доминирует первый тип активности нейронов. В двигательной и системе когнитивного контроля доминирует второй тип активности.

Сенсорные системы извлекают сенсорную информацию из входящей информации и выбирают наиболее важную часть информации согласно механизму внимания. Аффективная система извлекает эмоциональное содержание ввода и переносит его в эмоции и чувства. Системы памяти добавляют предыдущий опыт в текущую ситуацию и консолидируют воспоминания о событии для будущего использования. Система когнитивного контроля планирует и инициирует соответствующие действия, подавляет неактуальные действия и отслеживает поведение для контроля качества. Эти системы распределены в разных частях мозга и активируются в разные интервалы времени. Функционирование этих систем изучается с помощью различных поведенческих парадигм и отражается в различных компонентах ВП.

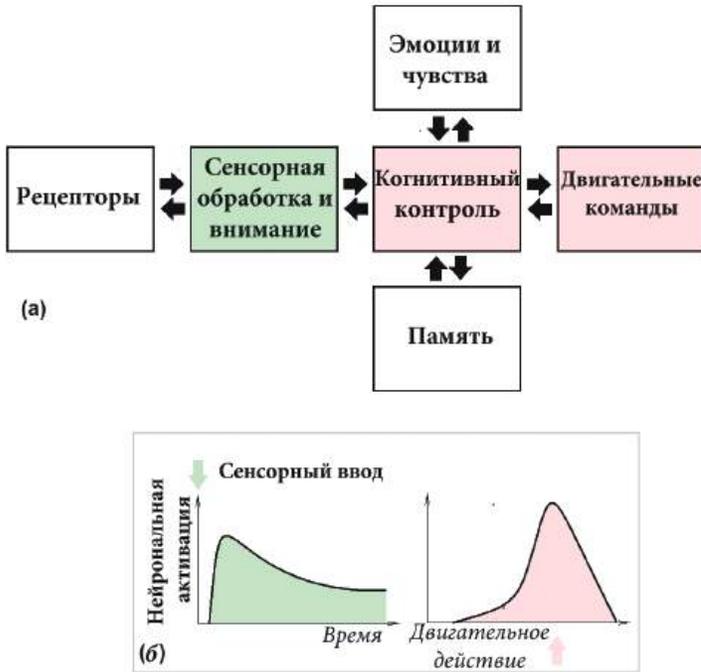


Рис. 1.6.1. Информационный поток в мозге. (а) Системы мозга, которые участвуют в «транскрипции» сенсорной информации в двигательные действия. Системы сильно взаимосвязаны (для простоты показаны только несколько взаимосвязей). (б) Схематическое представление деятельности в сенсорных нейронах и в нейронах, связанных с движением.

МОНТАЖИ

ВП как электрическое поле, вызванное потоком информации в нейронных сетях измеряются теми же электронными устройствами, что и ЭЭГ (рис. 1.6.2). Итак, все, что написано выше о методах записи ЭЭГ, одинаково верно для ВП. Как и ЭЭГ, ВП проводятся через объемный проводник, проходя через мозг, череп и тело, так что местный источник генерирует потенциал, распределенный практически по всему мозгу. В дополнение к референтному монтажу, в исследованиях ВП используются и другие типы монтажей, такие как общий усредненный монтаж и монтаж распределенного источника тока. Как и в исследованиях ЭЭГ, отсутствие универсального эталонного стандарта подняло вопрос достоверности и сопоставимости между исследованиями ВП и усложняет перевод результатов этих исследований в клиническую практику.

УСРЕДНЕНИЯ

Амплитуда ВП обычно меньше амплитуды фоновой ЭЭГ, поэтому невооруженным глазом довольно сложно отделить ВП от текущих колебаний ЭЭГ (рис. 1.6.2).



Рис. 1.6.2. ERP получены из ЭЭГ, записанной во время выполнения задачи. Пример фрагмента 19-канальной записи ЭЭГ у здорового субъекта, выполняющего задачу GO/NOGO. Первая презентация стимула в испытании отмечена красной вертикальной линией. Временные метки (в секундах) находятся наверху. Обратите внимание, что невозможно обнаружить невооруженным глазом потенциальный ответ, вызванный презентацией стимула.

Другими словами, отношение ВП/ЭЭГ (или отношение сигнал/шум) в единичном эксперименте мало. Чтобы увеличить отношение, фрагменты ЭЭГ обычно усредняются по большому количеству испытаний. Предположим, что ЭЭГ регистрируется во время психологической задачи (например, GO/NOGO), в которой стимулы различных категорий (например, Игнорировать, GO и NOGO) случайным образом предъявляются много раз (рис. 1.6.3). Позвольте нам далее предположить, что выбрано условие «Игнорировать». В этом условии предъявляются зрительные стимулы, но ответ не требуется. Вся эпоха ЭЭГ разделяется на небольшие фрагменты, соответствующие стимуляции и состоящие из пред- и постстимулов. ВП получают путем усреднения эти фрагментов ЭЭГ. В оптимальной ситуации флуктуации ЭЭГ, предшествующие стимулу, должны компенсировать друг друга при усреднении и должны делать престимульный интервал близким к нулю. Можно видеть, что это достигается при усреднении более 200 предъявлений у конкретного испытуемого в конкретном тесте.

КОЛИЧЕСТВО ПРЕДЪЯВЛЕНИЙ

Для получения достоверных ВП должно быть выбрано оптимальное количество усредненных предъявлений. Общее правило чем больше тем лучше имеет ограничения, поскольку испытуемый может устать в течении длительной сессии и ВП изменятся от начала к концу из-за усталости и адаптации.

В общем, оптимальное количество испытаний определяется отношением сигнала к шуму в одном исследовании. Например, амплитуда MMN, измеренная в Fz, варьируется от одного до нескольких микровольт, поскольку разница между ВП на стан-

дартный стимул и ВП на девиантный стимул делает отношение сигнал/шум равным 1/10. В этом случае число усредненных предъявлений должно быть большим. Чтобы оценить, насколько большим, нужно полагаться на факт, что отношение сигнал-шум увеличивается с количеством усредненных предъявлений (N) в виде квадратного корня из N (\sqrt{N}). Поэтому, если соотношение после усреднения должно быть 10 в случае MMN, количество усредненных предъявлений должно быть 10000! Если учесть, что вероятность предъявления девиантного стимула в oddball парадигме 10 %, тогда число общих испытаний должно быть 100000! Если межстимульный интервал равен 1 с, то для выполнения задачи требуется больше суток.

На практике никто не может себе этого позволить, и исследователи изобретают много методов для увеличения отношения сигнал/шум в течение ограниченного

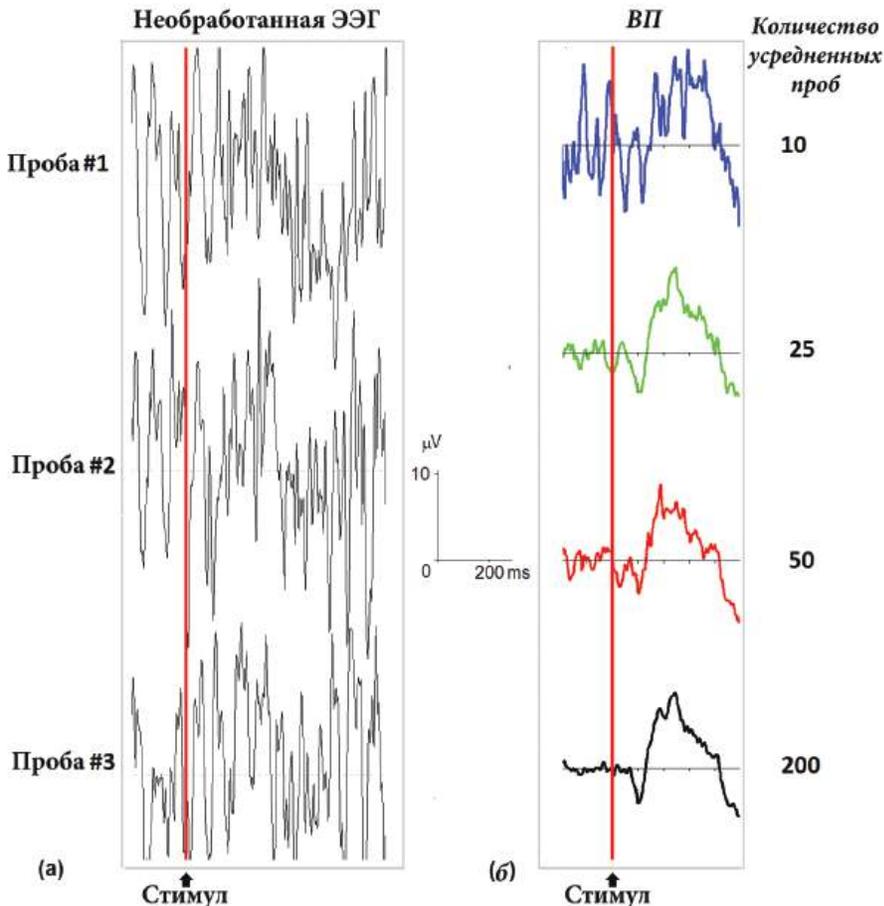


Рис. 1.6.3. ВП получается путем усреднения необработанных фрагментов ЭЭГ. (а) Пример фрагментов ЭЭГ, зарегистрированных у здорового субъекта на электроде О1 во время короткой презентации зрительного стимула (ответа не требуется) в трех исследованиях (красная линия, презентация стимула). (б) ВП у того же испытуемого в ответ на зрительные стимулы, полученные путем усреднения различного количества предъявлений (10, 25, 50 и 200 предъявлений).

времени тестирования. Хорошей оценкой надежности ВП в психологическом тесте является оценка дисперсии усредненного потенциала в интервале времени, предшествующему началу пробы. Поскольку ничего не происходит перед испытанием, усредненный потенциал должен быть близок к нулю. Основное правило — отклонение фонового потенциала от нуля должно быть намного меньше, чем изучаемый компонент.

Здесь следует отметить, что отношение сигнал/шум определяется не только по амплитуде измеренной волны, но и по амплитуде фоновой активности. Например, при измерении зрительного потенциала N1 в затылочных электродах необходимо учитывать затылочный альфа ритм, который может быть довольно высоким (по крайней мере у некоторых людей). В этом случае, чтобы получить хорошее значение N1 от субъекта, может понадобиться более 1000 проб без артефактов, вызванных альфа-шумом, его малой амплитудой и существенным перекрыванием с компонентом P1. Однако крупные компоненты, такие как P300 могут быть оценены уже при 40-60 пробах.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОТОК В ВИЗУАЛЬНЫХ ПУТЯХ

Упрощенная схема информационного потока в зрительной системе представлена на рисунке 1.6.4 и подчиняется следующим общим принципам. Во-первых, есть

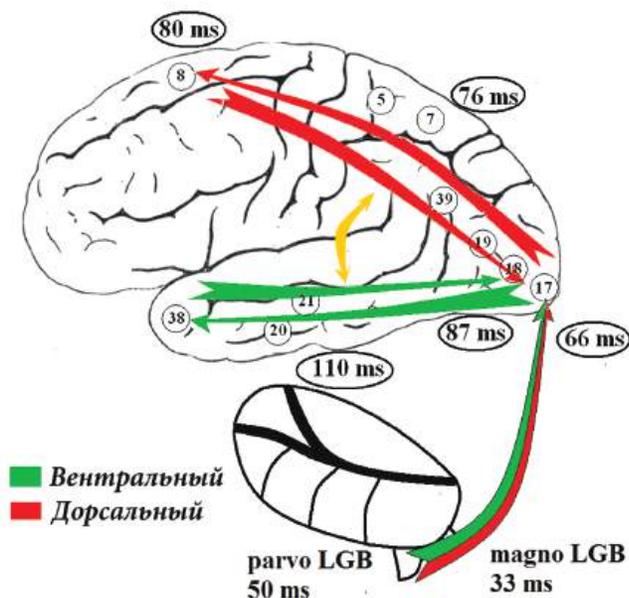


Рис. 1.6.4. Латентности информационного потока в зрительной системе. Схематичное представление дорсальных (красных) и вентральных (зеленых) потоков в зрительной системе с латентностями начальных нейронных реакций (в миллисекундах) на зрительные стимулы. Усредненные латентности получены из экспериментов на обезьянах Schmolesky et al. (1998).

два основных потока: (1) вентральный зрительный поток, который извлекает информацию о форме, цвете и категории зрительного объекта, и (2) дорсальный зрительный поток, который извлекает информацию о местоположении зрительного объекта в 3D-пространстве, что необходимо для ориентации и манипуляции со зрительными объектами. Во-вторых, поток информации внутри каждого потока иерархически организован. В-третьих, каждая область коры принимает множество проекций обратной связи от более высоких областей коры и от ядер таламуса более высокого порядка (не показано на схеме). В-четвертых, вентральные и дорсальные потоки обмениваются информацией через взаимосвязанные пути.

В 1998 году Мэтью Шмолески и его сотрудниками из университета Utah были определены начальные латентности из многих зрительных областей приматов с использованием одинаковых экспериментальных и аналитических методов (рис. 1.6.4) (Schmolesky et al., 1998). Результаты показывают, что нейроны в дорсальном потоке, который возникает из магноцеллюлярных нейронов в латеральном коленчатом теле таламуса, реагируют на более короткие латентности, чем нейроны в вентральном потоке, возникающем из парвоцеллюлярных нейронов таламуса. Заметим, что для достижения таламуса требуется всего 30 мс и 70 мс до достижения первичной зрительной коры. В дорсальном потоке требуется всего 14 мс для перемещения информации от первичной зрительной коры к лобной доле.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОТОК В ЛОКАЛЬНОЙ СЕТИ

Предъявление стимула вызывает всплеск потенциалов действия в таламических нейронах. Через локальные взаимосвязи возбуждения начальная активация из бокового коленчатого ядра таламуса распространяется по локальной кортикальной нейронной сети (рис 1.6.5). Распространение активации возбуждает локальные короткоаксонные внутрикортикальные нейроны. Из-за коротких временных констант возбуждающих постсинаптических потенциалов фаза возбуждения довольно быстра. Когда ингибиторные нейроны активируются, они ингибируют смежные возбуждающие нейроны.

Функциональная роль интракортикального торможения двоякая: (1) предотвращение распространения возбуждающего движения потока информации внутри коры и (2) формирование (таких как ориентация или пространственная частотная избирательность в зрительной коре) нейронных ответов. Из-за более медленных постоянных времени торможения, фаза торможения длится дольше, чем фаза возбуждения

ДВА ПАКЕТА ИНФОРМАЦИОННОГО ПОТОКА

Возбуждающие нейроны в зрительных потоках обрабатывают информацию в виде двух всплесков спайковой активности (пакеты), отделенных друг от друга относительно коротким интервалом молчания около 100 мс (рис 1.6.6a). Хотя прямой и обратный информационные потоки принимают участие в формировании обоих пакетов, первый пакет имеет преимущество из-за обработки информации от прямого потока (от первичных к более высокоуровневым слоям коры), тогда как во второй серии преобладает обработка обратного потока (от более высокого уровня к более низким уровням

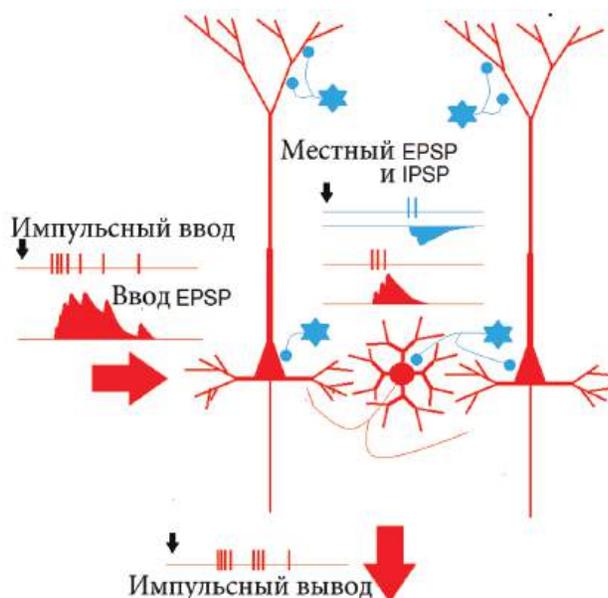


Рис. 1.6.5. Информационный поток в локальной кортикальной сети. Прибывающие потенциалы действия от внешних источников до слоя 4 индуцируют возбуждающие постсинаптические потенциалы во всех нейронах. Когда входные EPSP достигают пороговых значений, они вызывают потенциал действия. Некоторые из этих потенциалов действия покидают кору и образуют импульсный выход. Потенциалы действия локально генерируют EPSP и IPSP в зависимости от типа нейронов. Красный цвет указывает на возбуждающие нейроны и ВПСИ. Синий цвет указывает на ингибирующие нейроны и IPSP.

корковых областей). Локальные потенциалы поля, зарегистрированные в пределах коры головного мозга, показывают, что реакции нейронов, зарегистрированные в отдельной области коры, отражены в положительных/отрицательных колебаниях и повторяются дважды. На рисунке 1.6.6 повторяющаяся реакция представлена волнами P1/N1 и P2/N2 в локальных потенциалах поля и ВП.

Рисунок 1.6.7 иллюстрирует кортико-кортикальные обратные связи между высоко- и низкоуровневыми сенсорными областями коры. Обратная связь по всей видимости отвечает за повторяющийся этап обработки информации и P2/N2 волны в ВП.

КАНОНИЧЕСКИЙ ЗРИТЕЛЬНЫЙ ВЫЗВАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Зрительный стимул активирует как вентральный, так и дорсальный зрительные пути. На рисунке 1.6.8a схематически представлен потенциал в ответ на зрительный стимул. Следует подчеркнуть, что для простоты все формы сигналов представлены на одной кривой, но на самом деле они имеют разные топографии. Волны отмечены буквой N для отрицательных, P для положительных отклонений потенциала и числом, которое приблизительно соответствует пиковой латентности (на-

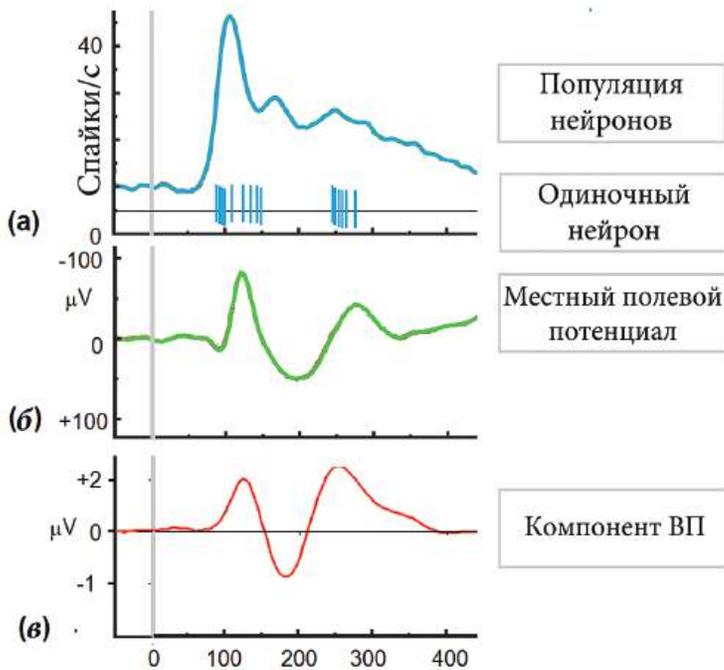


Рис. 1.6.6. Информация в вентральном потоке обрабатывается в двух пакетах. (а) Ответы по скорости разряда нейронной популяции и одного нейрона. (б) Локальный потенциал поля в нижней теменной коре обезьяны в ответ на зрительные цели. (в) Распределенный по времени независимый компонент, извлеченный из зрительных ВП, зарегистрированных с поверхности головы людей. Обратите внимание на разницу в полярности и амплитуды внутричерепных и скальповых записей. Часть (а, б): адаптирована с разрешения Anderson & Sheinberg (2008).

пример, N1 или N100 соответствует отрицательной волне с пиковой латентностью около 100 мс).

Первая волна называется С1 (от «central» — центральной, потому что она отображается в центральной задней области). С1 достигают пика около 70-100 мс и генерируются в стриатной коре, расположенной в шпорной борозде затылочной коры. Полярность (позитивная или негативная) зависит от пространственной локализации зрительного стимула из-за конволюции стриатной коры вдоль шпорной борозды (рис 1.6.8b). С1 волна является маркером самой ранней обработки в коре. Когда зрительные стимулы предъявляются в центре зрительного поля, С1 волна достаточно мала и ее сложно выявить.

ПАРАДИГМЫ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Практически любой компьютеризированный психологический тест с последовательными предъявлениями стимулов может быть использован для записи ВП.

Парадигмы ВП могут быть разделены на большие категории в зависимости от исследуемой системы: сенсорной, двигательной, системы внимания, эмоций, памяти и задач когнитивного контроля. Сенсорные компоненты ВП изменяются в соответствии с модальностью (зрительный, слуховой, соматосенсорный и т. д.), физическими особенностями в рамках модальности (например, пространственная частота, цвет, ориентация), по категории стимула (например, живые объекты против неживых объектов, лица против инструментов), по показателю стимула (например, с интерстимуляционными интервалами от 100 до 2000 мс), интенсивностью стимула (например, громкость акустического стимула). Парадигмы, в которых эти модуляции изучались, включая тест на дихотическое прослушивание в слуховой модальности: пассивный oddball тест и его варианты в слуховых и зрительных модальностях; случайное представление слуховых стимулов с разной интенсивностью; парадигма с двумя щелчками. При изучении двигательной системы ВП связаны с двигательными действиями, а не с сенсорными стимулами. Действие может быть инициировано самостоятельно или зависеть от некоторых сенсорных стимулов. Для исследования внимания используется парадигма три стимула и парадигма Познера. Задачи когнитивного контроля имитируют поведенческие ситуации, когда соответствующая модель исполнения формируется постановкой задачи и доминирует в течении всего задания, но в некоторых случаях это нарушается, и субъект должен заменить подготовленное действие другим действием или подавить подготовленное действие.

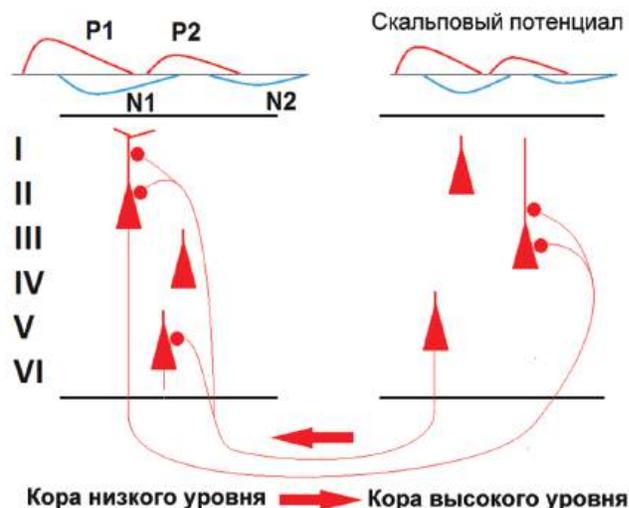


Рис. 1.6.7. Периодическая активация. Низко- и высокоуровневые области коры взаимосвязаны. Это соединение обеспечивает повторную активацию на обоих корковых уровнях, так что начальная положительная/отрицательная потенциальная волна сопровождается вторичной (рекуррентной) положительной/отрицательной волной. Для простоты не показаны подкорковые рекуррентные пути.

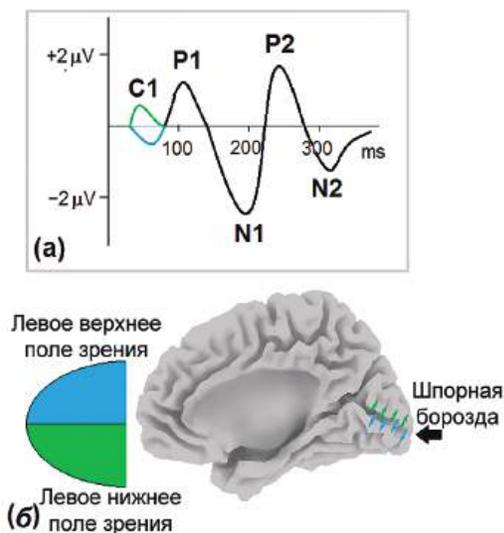


Рис. 1.6.8. Канонический зрительный ВП. (а) Потенциал состоит из C1, P1, N1, P2 и N2 компонент. Только C1-волна соответствует латентностям активации первичной зрительной коры, представленной на рисунке 1.6.4. Другие волны, по-видимому, являются результатом сложного взаимодействия в прямом, обратном и параллельных соединениях. (б) Стимул в верхнем (нижнем) поле зрения активирует нейроны в нижней (верхней) части шпорной борозды (первичной зрительной коры).

При изучении эмоциональной системы предъявляются эмоционально значимые стимулы, чтобы вызвать положительные или отрицательные эмоции. При изучении памяти стимулы могут запоминаться перед экспериментом и испытуемым поручают дифференцировать запомнившиеся стимулы от новых.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ СОБЫТИЯ

Нейронаучные исследования показывают, что множественные корковые источники активируются даже в ответ на короткую зрительную стимуляцию. Зрительный стимул представляется более 20 раз в пространственно различных областях коры. Каждая из этих областей хранит топографическую презентацию зрительного поля и извлекает специфические особенности зрительного стимула. Существование множественных нейронных представлений стимула предполагает, что даже простой зрительный ВП является суммой паттернов активации в отдельных областях коры. Этот вывод проиллюстрирован по 19-канальным ВП, рассчитанным в ответ на короткое (100 мс) предъявление зрительного стимула, который надо игнорировать (не нужно реагировать) (рис. 1.6.9).

Можно видеть, что короткое предъявление зрительного стимула вызывает последовательность электрических колебаний. Эти колебания показывают совершенно разные топографии, указывающие на то, что они генерируются различными корти-

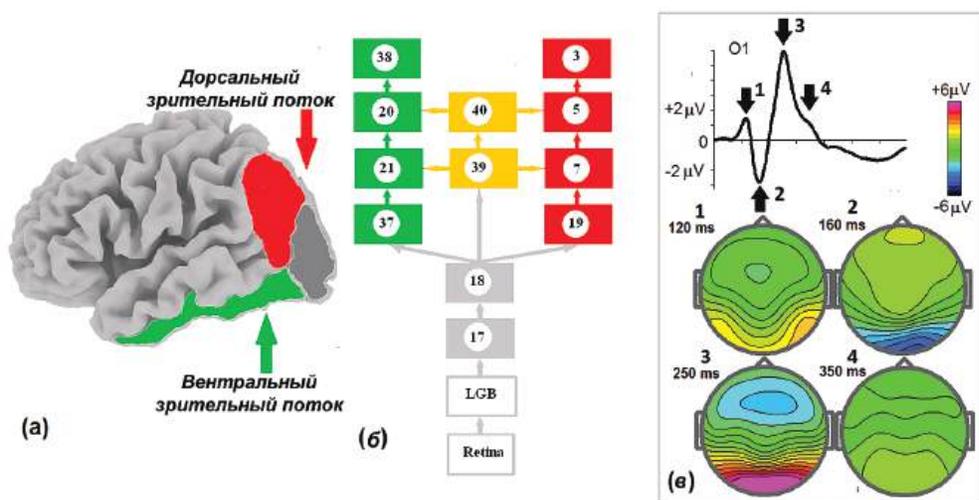


Рис. 1.6.9. Множественные источники ВП. (а) Зрительные вентральные и дорсальные потоки включают (б) множественные области коры, в которых извлекаются различные свойства зрительного стимула. (с) Краткая презентация зрительного стимула побуждает ВП, которые имеют совершенно разные топографии с разными латентностями, указывающими на динамику пространственного распределения нейронных ответов.

кальными источниками. Эти различные источники активируются в разное время и имеют различное функциональное значение. Это вызывает вопрос: могут ли эти источники быть разделены?

РАЗДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТ: ПОДХОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫЧИТАНИЯ

В исследованиях ВП функциональные источники, генерирующие волны ВП, называются «компоненты». Компоненты связаны с гипотетическими психологическими операциями. Одним из способов разделения компонент является получение разницы между двумя ВП, выполненными в условиях, которые отличаются только по одному признаку: наличию или отсутствию гипотетической операции. В качестве примера рассмотрим задание GO/NOGO, используемое для изучения операций когнитивного контроля. В этой задаче две категории стимулов — изображения животных (а) и изображения растений (р) — предъявляются в случайном порядке парами: а-а, а-р, р-р, р-а, с заданием нажимать на кнопку как можно быстрее и точнее в ответ на пары а-а (стимулы GO), игнорировать пары р-р и р-а (условия игнорирования) и удержаться от подготовленного действия в парах а-р (рис. 1.6.10а). Межстимульные интервалы в пределах пар составляют 1000 мс, а интервал между парами составляет 3000 мс. Продолжительность стимулов составляет 100 мс. Рабочая гипотеза предполагает, что мозг создает препотентную модель поведения, согласно которой субъект нажимает кнопку как можно скорее в ответ на GO стимул. Презентация стимула NOGO вызывает две

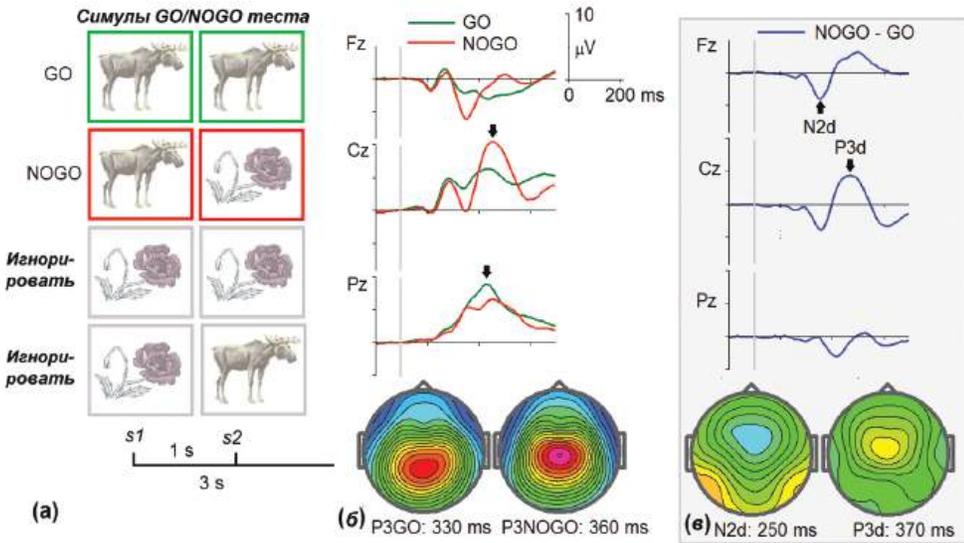


Рис. 1.6.10. Метод вычитания для разделения компонент ВП. (а) Схема теста GO/NOGO; (б) ВП, усредненные по группе здоровых субъектов (20-25 лет) в референтном монтаже для GO (зеленый график) и NOGO (красный график) состояний в тесте GO/NOGO с картами максимальной амплитуды, расположенными снизу. (в) Разностные кривые NOGO/GO с картами максимальной амплитуды разностных волн N2 и P3 NOGO.

гипотетические операции: обнаружение конфликта (это не то, что субъект был готовый увидеть) и его мониторинг, и торможение препотентного действия (субъект должен отказаться от подготовленного действия). Итак, разностная волна NOGO-GO должна отражать эти гипотетические операции. Рисунок 1.6.10 изображает ВП GO и NOGO, а также их отличия в тесте GO/NOGO. Можно видеть, что различия в ВП включают две волны: (1) отрицательная волна с максимальной латентностью 250 мс и фронтальным распределением — N2d, (2) положительная волна с пиковой латентностью в 370 мс и фронтально-центральной распределением — P3d. Когда эти волны были впервые обнаружены, их связали с операциями подавления подготовленного ответа и операциями мониторинга конфликтов. До настоящего времени, однако, нет соглашения о том, какую операцию какая волна отражает.

РАЗДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТ: АНАЛИЗ НЕЗАВИСИМЫХ КОМПОНЕНТ ПО ОДНОМУ ПРЕДЪЯВЛЕНИЮ

Другой подход заключается в применении методологии слепого разделения источников для фрагментов ЭЭГ (например, 1-секундные фрагменты), соответствующим GO и NOGO условиям, записанным у конкретного испытуемого, по всему количеству проб в тесте. Анализ независимых компонент (ICA), как метод может использоваться для слепого разделения источников. Этот метод был предложен для исследований

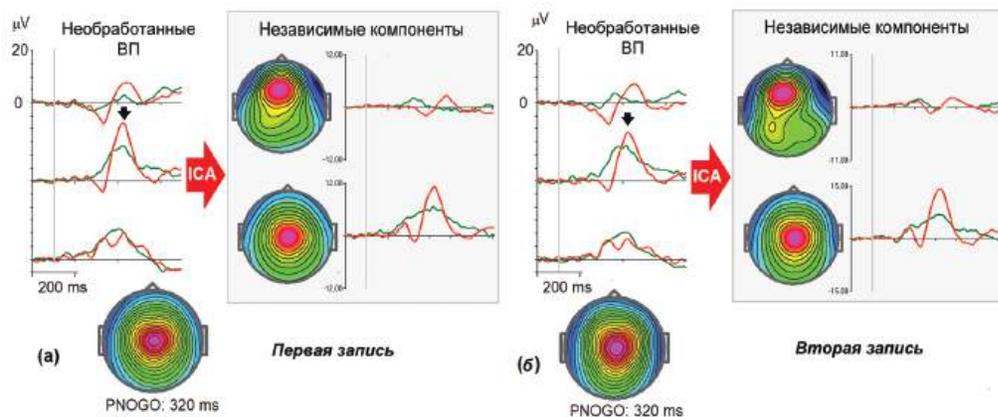


Рис. 1.6.11. ICA по одной пробе. ICA по одной пробе применено к ВП, записанным в референтном монтаже у одного здорового субъекта, который выполняет одну и ту же задачу GO/NOGO с интервалом в 11 дней. Волны P3 GO/NOGO (слева) субъекта для первой (а) и второй (б) записи разлагаются на два компонента (справа в квадрате). Каждый компонент характеризуется топографией и временем появления для GO (зеленый) и NOGO (красные) испытания. Референтный монтаж. Данные Brunner et al. (2013).

ВП Scott Makeig и его группой из Центра Исследования Здоровья Военных моряков в Сан-Диего в 1997 году. В качестве примера рассмотрим 19-канальные ВП, записанные у 19-летнего здорового субъекта, который дважды выполнял одну и ту же задачу GO/NOGO с интервалом в 11 дней. Матрица P распределения потенциалов в одиночных пробах для ICA построена как матрица 19×50000 , где число строк соответствует числу каналов, а 50000 — числу потенциальных образцов, полученных как продукт 2 (количество категорий, GO и NOGO), 250 (количество точек для интервала 1000 мс, с отсчетом в 250 Гц, частота дискретизации машины ЭЭГ) и 100 (количество испытаний). Результаты применения алгоритма Infomax к матрице P для первой и второй записи у одного и того же испытуемого представлены на рисунке 1.6.11. Можно видеть, что в обеих записях для этого субъекта стимул NOGO вызывает волны N2d/P3d по сравнению с поздними положительными флуктуациями, вызванными стимулом GO. Эта модель разлагается по одной пробе ICA на два компонента с различными локализациями и различными латентностями: фронтально-распределенный компонент показывает пиковую латентность P3 NOGO при 380 мс, тогда как компонент с центральным распределением имеет пиковую латентность на 320 мс. Это разложение чрезвычайно устойчиво, и демонстрирует почти те же самые временные и пространственные параметры для двух записей, с промежутком в 11 дней. Компоненты, полученные с помощью этого подхода, весьма индивидуальны, так что невозможно напрямую сравнивать двух субъектов или субъекта с базой данных. Однако для исследовательских целей важно знать общие свойства класса независимых компонент. Один из способов решения — это приближение каждого компонента на один диполь и выполнение кластерного анализа на основе дипольных локализаций.

РАЗДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТ: ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ НЕЗАВИСИМЫХ КОМПОНЕНТ ВО МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗАДАЧАХ

Групповой ICA, выполняющийся на большом количестве ВП, не содержит тех недостатков, которые присутствуют при ICA для одной пробы. Однако этот подход имеет одно важное ограничение: количество отдельных ВП в группе должно быть достаточно большим для получения достаточного количества точек для тренировки и выполнения надежной процедуры ICA. Согласно статье Onton and Makeig (2006), написанной в Калифорнийском университете, количество точек для тренировки должно быть намного больше, чем $20N^2$, где N количество электродов. В наших исследованиях было определено минимальное количество значений «субъект * условие» для 19 электродов, при 250 точках отсчета для одного электрода и более 100 условий.

В недавнем исследовании нашей группы число здоровых испытуемых было 40 человек и число тестов было 4, что позволило сделать количество условий * субъектов — 160. Схемы задач, использованные в этом исследовании, представлены на рисунке 1.6.12.

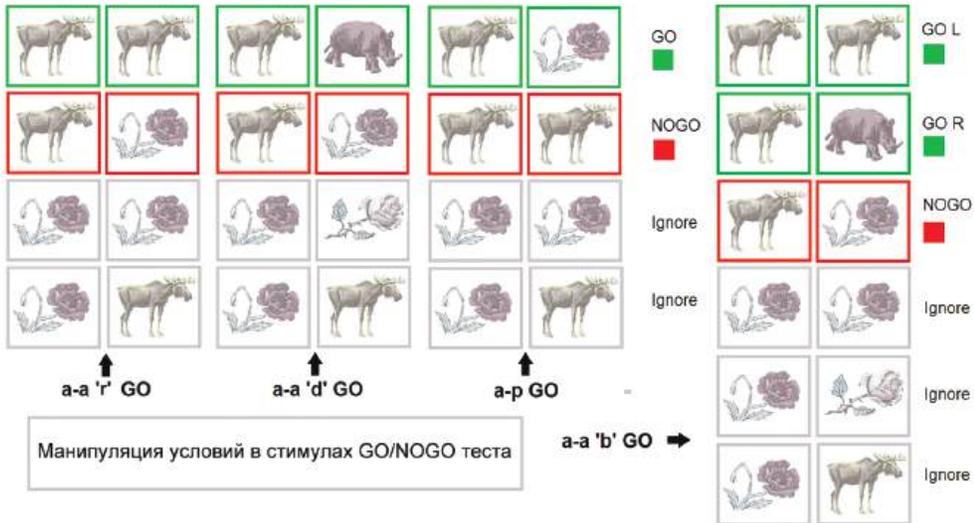
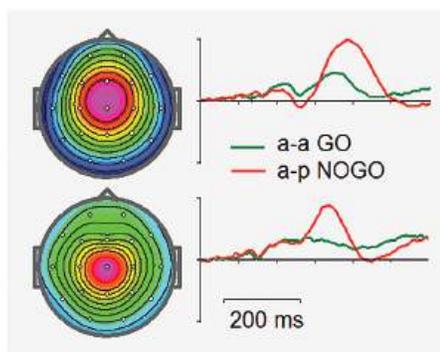


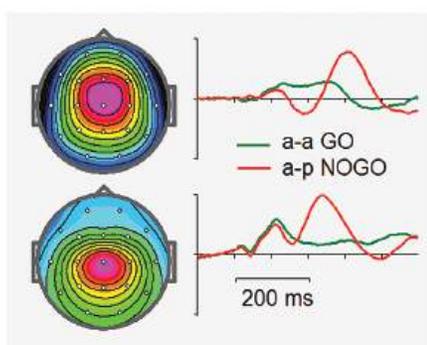
Рис. 1.6.12. Четыре модификации теста, используемые для группового анализа компонент. Две категории стимулов животные (a) и растения (p) используются в качестве стимулов. Они представлены в разных комбинации в парах a-a, a-p, p-p, p-a. Интервал внутри пробы составляет 1000 мс, интервал между пробами составляет 3000 мс. В первой задаче (a-a 'r' GO) изображения стимулов, повторяются в a-a и p-p. Во второй задаче стимулы в первом и втором раздражителях в парах a-a, p-p физически разные, хотя и относятся к одной и той же категории. В обеих задачах испытуемым было дано задание нажимать на кнопку на пары a-a. В третьей задаче, которая использовала те же самые стимулы как в первой, испытуемые были проинструктированы нажимать на кнопку на пары p-a. В четвертом тесте использовались пробы из первых двух тестов с инструкцией использовать указательный палец правой руки для ответа на идентичные пары a-a и использовать средний палец правой руки для ответа на физически разные пары a-a. Данные из Кропотов и др. (в процессе подготовки).



ICA компоненты: 40 субъектов*4 теста

Рис. 1.6.13. Четыре задачи, 40 испытуемых: ICA разложение волн P3 GO/NOGO на два компонента (сверху и снизу). (Слева) Топографии компонент; (справа) кривые компонент для задачи a-a 'r' GO. Общий референтный монтаж. Данные из Кропотов и др. (в процессе подготовки).

На рисунке 1.6.13 изображены два компонента, которые были разделены с помощью ICA из собранных ВП по четырем тестам, описанным выше. Компоненты представлены для обычной задачи a-a 'r' GO. Один из компонент (вверху) имеет более фронтальное распределение и более длительную латентность на 50 мсек, чем другой (внизу). Фронтальный компонент в задаче a-a 'r' GO показывает четкое отклонение N2 в условиях NOGO и генерируется, согласно sLORETA, в цингулярной коре головного мозга. Центральные компоненты генерируются рядом с дополнительной моторной корой.



ICA компоненты: 267 субъектов*1 тест

Рис. 1.6.14. Один тест, 267 испытуемых: ICA разложение волн P3 GO/NOGO на два компонента (сверху и снизу). (Слева) Топографии компонент; (справа) кривые компонент. Общий референтный монтаж. Данные из базы данных Human Brain Indices (HBI).

РАЗДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТ: ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ НЕЗАВИСИМЫХ КОМПОНЕНТ В ОДНОМ ТЕСТЕ

Следующим этапом было собрать больше испытуемых и использовать одну задачу. На рисунке 1.6.14 изображены два компонента, которые были разделены с помощью ICA из 267 ВП в а-а 'r' тесте. Один из компонент (вверху) имеет более фронтальное распределение и более длительную латентность 50 мс, чем другой (внизу). Фронтальный компонент показывает четкое отклонение N2 в NOGO условия. Здесь следует отметить, что соответствие между компонентами, полученными двумя подходами на основе ICA, не идеальны, что может быть объяснено различием в группах, которые участвовали в двух подходах (40 субъектов в возрасте 20-26 лет в первом подходе и 267 субъектов в возрасте 17-45 лет во втором подходе).

РАЗДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТ: ОБЪЕДИНЕННАЯ ДИАГНОАЛИЗАЦИЯ КОВАРИАЦИОННЫХ МАТРИЦ

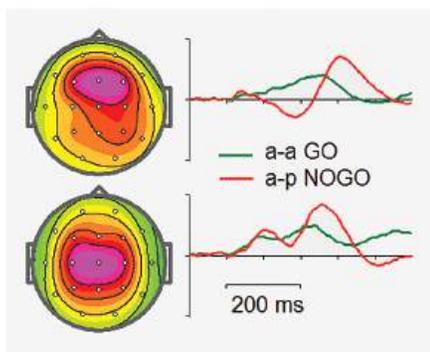
Два типа ICA разложения имеют ограничения: (1) ВП вряд ли может быть представлен как идентично распределенный процесс с нулевой функцией автокорреляции, (2) количество компонент не обязательно должно быть 19 и должны быть оценены до анализа. Эти ограничения были преодолены с помощью подхода, недавно разработанного в 2015 Юрием Кропотовым и Валерием Пономаревым из Института мозга человека имени Н. П. Бехтеревой (Кропотов и Пономарев, 2015). ВП $x_i^j(t)$ на электроде i ($i = 1, \dots, M$) объекта j ($j = 1, \dots, P$) в момент времени t ($t = 1, \dots, T$) моделируется как линейная комбинация скрытых (скрытых) сигналов $S_k^j(t)$, $k = 1, \dots, K$, $K \leq M$, с некоторыми неизвестными коэффициентами $a_{i,k}$:

$$x_i^j(t) = \sum_{k=1}^K a_{i,k} S_k^j(t) + \varepsilon_i^j(t),$$

где ε — шумовая составляющая, которая считается аддитивной, стационарной и изотропной и не зависит от сигналов $S_k^j(t)$. А это $M \times K$ смешивающая матрица с элементами $a_{i,k}$, которая считается одинаковой для всех испытуемых.

Чтобы отделить скрытые компоненты в ВП, мы использовали метод слепого разделения источников, основанный на статистике второго порядка, описанный Arie Yeredor из Тель-Авивского университета в 2010 году (Yeredor, 2010). Главное допущение, лежащее в основе метода разделения, заключается в том, что изменчивость отклонений в индивидуальных ВП из усредненных потенциалов можно моделировать линейными комбинациями низкоррелированных сигналов. Чтобы определить оптимальное количество скрытых сигналов K , мы использовали метод выбора модели, основанный на байесовском информационном критерии (BIC), впервые описанном David MacKay из Калифорнийского технологического института в 1992 году (MacKay, 1992). Пример применения этого подхода к коллекции данных ВП в задаче а-а 'r' GO/NOGO у 454 испытуемых представлена на рисунке 1.6.15.

Обратите внимание, что волна P3 NOGO была разложена на два фронтально-центрально распределенных компонента. Сравнение этих компонент с ранее выде-



JD компоненты: 454 субъекта * 1 тест

Рис. 1.6.15. Один тест, 454 испытуемых: разложение на основе объединенной диагонализации ковариационных матриц (JD волн P3 GO/NOGO) на два компонента (верхний и нижний). Референтный (объединенный уши) монтаж. (Слева) Топографии компонент; (справа) кривые компонент. Данные из базы данных Human Brain Indices (HBI).

ленными компонентами должно выполняться с осторожностью, с учетом разницы между группами (возраст последней группы составляет 18-84), и разницы в монтаже: референтный монтаж для последней группы и общий референтный монтажи для первых двух групп.

Несмотря на все различия между индивидуальным и трехгрупповым подходом для выделения скрытых компонент ВП в тесте GO/NOGO, устойчивое обнаружение — это существование двух разных компонент: (1) фронтально распределенного компонента с длинными (около 400 мс) P3 латентность NOGO и четкое N2 NOGO отклонение и (2) центрально распределенный компонент с латентностью на 50 мс короче по сравнению с лобным компонентом. Изображения sLORETA часто указывают локализацию лобного компонента в цингулярной коре, в то время как центральный компонент локализуется в дополнительной моторной коре.

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ НАДЕЖНОСТЬ

ERP — довольно надежные измерения функционирования мозга. Многочисленные исследования, пытающиеся оценить надежность повторяемости изменений отклонений ВП, в основном сосредоточены на P3-волне в слуховом oddball тесте. Тест-ретест: достоверность этой волны в этих исследованиях варьируется от 0,50 до 0,86 для параметра амплитуды и от 0,40 до 0,88 для параметра латентности. В исследовании, проведенном в 2013 году Jan Brunner и сотрудниками Норвежского Университета Науки и Технологии в Тронхейме, ВП в тесте GO/NOGO были записаны у 26 испытуемых два раза с интервалом в 6-18 месяцев между записями (Рис. 1.6.16) (Brunner et al., 2013). Межклассовые корреляции между первой и второй записями составляли около 0,8 для амплитуды и около 0,9 для латентности волн P3 NOGO.

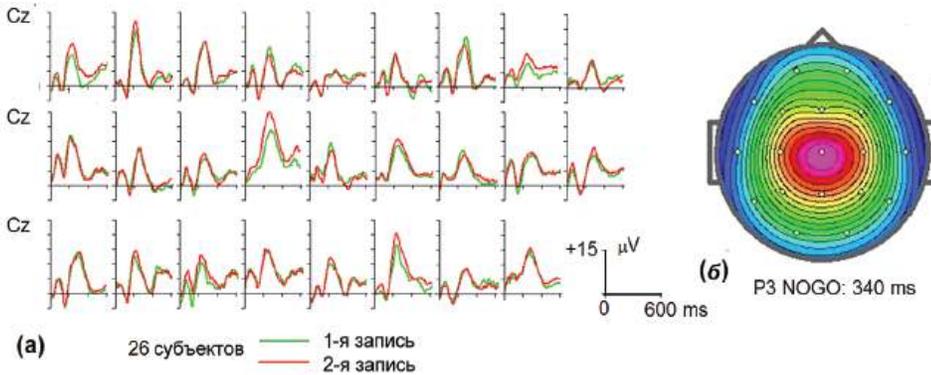


Рис. 1.6.16. Внутрииндивидуальные различия в ВП. (а) ВП NOGO вычислялись по Cz для группы из 26 здоровых субъектов, выполнявших одну и ту же задачу GO/NOGO в двух разных сессиях с интервалом около нескольких месяцев. Зеленая линия — первая запись; красная линия — вторая запись. (б) карта P3 NOGO для первой записи на 340 мс. Адаптировано с разрешения Brunner et al. (2013).

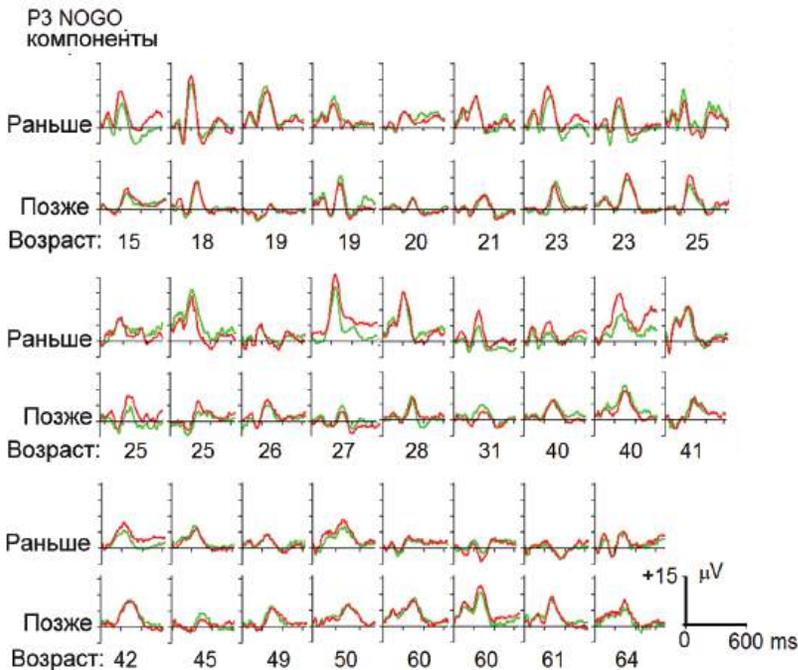


Рис. 1.6.17. Межиндивидуальные различия в независимых компонентах ВП. Поздний и ранний независимые компоненты извлекаются для каждого испытуемого посредством пространственной фильтрации на основе представленной выше групповой ICA (см. раздел «Разделение компонент: групповой анализ независимых компонент в одной задаче»). Компоненты обратно спроектированы и представлены для Cz. Зеленая линия — первая запись; красная линия — вторая запись. Адаптировано с разрешения от Brunner et al. (2013).

Авторы дополнительно извлекли компоненты NOGO для каждого испытуемого с помощью пространственной фильтрации. Пространственные фильтры были получены из группового ICA подхода, выполненного на группе из 102 здоровых испытуемых. Межклассовая корреляция между первой и второй записями составляла около 0,8 для амплитуды и около 0,9 для латентности компонент (рис. 1.6.17). Авторы заключили, что долговременная устойчивость волны P3 NOGO и независимые компоненты могут быть использованы в клинической практике для оценки функций когнитивного контроля.

ИНТЕРИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАбельНОСТЬ

Хотя волны ERP, если они записаны в соответствии со стандартными требованиями, довольно стабильны по времени, они существенно различаются от субъекта к субъекту (Рис. 1.6.16). Одним из источников индивидуальных различий могут быть отклонения в анатомически складчатой структуре коры. Это может быть справедливо для компонент, генерирующихся в локальных областях коры, но вряд ли будет правильным для широко распространенных компонент. Другим источником интериндивидуальных различий может быть фундаментальное различие в обработке информации, которое предоставляет каждому из нас уникальные сенсорные, эмоциональные и когнитивные способности. Это предположение поддерживается исследованием Jan Brunner и сотрудников Норвежского Университета Науки и Техники в Тронхейме в 2015 году, в котором NOGO волна в GO/NOGO тесте сильно коррелирует с нейропсихологическими параметрами индивидуальной деятельности (Brunner et al., 2015).

ДОРОЖНАЯ КАРТА ДЛЯ РАЗВИТИЯ И ВАЛИДАЦИИ НЕЙРОМАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

В октябре 2009 года Инициатива по Когнитивным Нейронаучным Лечебным Исследованиям Сознания при Шизофрении созвала совещание для обсуждения развития биомаркеров когнитивной дисфункции при шизофрении. Группа ученых, возглавляемая Steven J. Luck из Калифорнийского Университета Дэвиса написал документ о консенсусе относительно применения ВП как биомаркеров когнитивной дисфункции при шизофрении (Luck et al., 2011). На основе данных, доступных в те дни, они сделали ряд заключений. Во-первых, ВП могут служить маркерами эндофенотипа и являются относительно удобными для использования в крупномасштабных генетических исследованиях. Во-вторых, ВП могут быть использованы в доклинических исследованиях для определения потенциальных целей лечения. То есть, если данный компонент ВП измеряет работу данного когнитивного процесса, нейронной цепи или системы передатчик-рецептор, то аномалия этого компонента предполагает, что лечение, нацеленное на этот процесс, цепь или систему могут давать терапевтические преимущества. В-третьих, аналоги человеческих ВП можно найти как у грызунов, так и у приматов, что обеспечивает возможности для трансляционных исследований разных видов. В-четвертых, ВП могут быть использованы в человеческих клинических исследованиях для определения того, является ли данное лечение влияющим

на специфический процесс, цепь или передающую систему, представляющую интерес. ВП могут также использоваться у здоровых добровольцев, у которых аномалия ВП была временно вызвана фармакологической проблемой. В-пятых, ВП могут быть полезны при определении подгрупп в пределах расстройств. Эти подгруппы могут однозначно реагировать на новые методы лечения и, следовательно, могут быть использованы в соответствующих клинических испытаниях. По мнению авторов консенсуса, реалистично ожидать, что ВП могут использоваться в качестве биомаркеров при идентификации генов, связанных с психическими заболеваниями, в усилиях по выявлению лиц с высоким риском развития расстройств до начала заболевания, а также при разработке и оценке новых методов лечения.

ЧАСТЬ 2.

НЕЙРОМАРКЕРЫ КОРТИКАЛЬНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ

Я помню, что 10 лет назад на научной конференции один психиатр сообщил, что он не использует ЭЭГ в своей клинической практике, потому что механизмы генерации ЭЭГ ритмов неизвестны, отсутствуют количественные измерения и не существует доказательств того, что ЭЭГ может помочь в постановке диагноза. Эта глава покажет, что такое утверждение больше не является правильным. Новые открытия в области ЭЭГ, совершенные в течение последних нескольких десятилетий, изменили классические постулаты, которые психиатры и неврологи изучали в университетах. В большинстве учебников по нейрофизиологии связанные с заданием изменения импульсной активности нейронов считались основными индикаторами обработки информации в мозге человека. Ритмы ЭЭГ обычно игнорировались или считались фоновой активностью. Сейчас мы наблюдаем возрождение ЭЭГ. Это возрождение связано с появлением новых методов оценки ЭЭГ мозга человека и новых экспериментальных данных в исследованиях на животных и людях. Эти экспериментальные данные показывают, что осцилляторные паттерны ЭЭГ играют ключевую роль в поддержании мозговых функций и, следовательно, могут использоваться как мощное орудие для диагностики мозговых дисфункций.

Необходимо отметить, что ЭЭГ является чувствительным показателем состояния человека и ритмы ЭЭГ значительно меняются, когда человек засыпает и переходит из одной стадии сна в другую. Например, во второй фазе (2) появляются специфические колебания, называемые веретенами сна. В последующих фазах веретена сна пропадают, и усиливаются тета- и дельта-ритмы. В состоянии бодрствования ритмы могут быть чувствительной оценкой ответов мозга на разные психологические задания. Например, затылочные альфа-ритмы подавляются (десинхронизируются), а лобные бета-ритмы усиливаются (синхронизируются) в ответ на поведенчески значимые зрительные стимулы. В больном мозге нормальные механизмы генерации ритмов ЭЭГ могут нарушаться, и нормальные ритмы могут 1) замедляться по частоте (так называемое, замедление ЭЭГ), 2) наблюдаться в необычных местах (например,

альфа-ритм в височных областях), 3) повышаться по амплитуде (этот феномен называется гиперсинхронизация) и иметь большую синхронизацию с другими областями (этот феномен называется гиперкогерентность), 4) в некоторых тяжелых случаях (например, связанных с отделением кортикальных областей от подкорковых структур вследствие инсульта, травмы или опухоли) может возникать особый медленный ритм в дельта-диапазоне (1-3 Гц). В некоторых случаях может нарушаться локальный баланс между возбуждением и торможением, что приводит к появлению эпилептического фокуса, который проявляется в возникновении комплексов спайк/медленная волна в спонтанной ЭЭГ, регистрируемой между судорогами. Нормативные базы данных помогают клиницисту распознать эти аномальные паттерны и оценить уровень статистической значимости отличий от нормы.

ГЛАВА 2.1. СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ

НЕРИТМИЧЕСКИЕ ЭЭГ

В ЭЭГ колебания обычно выделены. По определению мозговые осцилляции — это повторяющиеся с определенным ритмом паттерны мозговых волн. На спектрах ЭЭГ осцилляции видны в виде локальных пиков (бугорков). Пиковая частота этих бугорков соответствует частоте повторяющихся волн. В коре существует несколько типов ритмов с различными механизмами генерации и разной ролью в мозговых дисфункциях.

Однако в ЭЭГ человека можно ясно видеть нерегулярные, неритмические паттерны; они сосуществуют с мозговыми осцилляциями. Более того, они доминируют в ЭЭГ примерно 10% здоровых людей с низкоамплитудным высокочастотным типом ЭЭГ. Неритмические паттерны ЭЭГ мало исследованы. Мы знаем удивительно мало о механизмах их генерации и их участии в нарушении функций мозга.

СТЕПЕННАЯ ФУНКЦИЯ СПЕКТРОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Мы знаем, что спектры мощности аритмической ЭЭГ подчиняются простому правилу: мощность значительно снижается при увеличении частоты. Математически аритмический компонент спектров ЭЭГ может быть описан степенной функцией:

$$P(f) = \frac{1}{f^b},$$

где P — мощность ЭЭГ, f — частота и b — параметр (обычно между 0 и 3), называемый «степенная экспонента».

Надо отметить, что белый шум — это особый вариант аритмической активности, при которой b равно 0 и мощность постоянна на всех частотах. Степенная функция показывает, что никакая частота (или временная шкала в общем) не имеет доминирующего влияния на динамику параметра. Это свойство называется «инвариантностью шкалы». Оно было описано на многих структурных уровнях: мембранные потенциалы отдельных нейронов, локальные полевые потенциалы и ЭЭГ. Распределение, соответствующее степенной функции, наблюдается в разнообразных системах, таких как землетрясения, финансы и вспышки на Солнце. Мой давний друг, физик-теоретик Юрий Писмак, обнаружил такие распределения в моделях реалистичных нейронных сетей, предложенных мной в 1980-х. Таким образом, есть искушение увидеть в этом уравнении универсальный закон для широкого диапазона сложных систем. В двойных логарифмических координатах график функции $1/f^b$ представляет собой прямую. Мозговые осцилляции выглядят как бугорки на этой линии (Рис. 2.1.1). На протяжении десятилетий активность мозга, находящаяся на спаде графика функции $1/f$, считалась несущественной и часто удалялась из анализа для усиления моз-

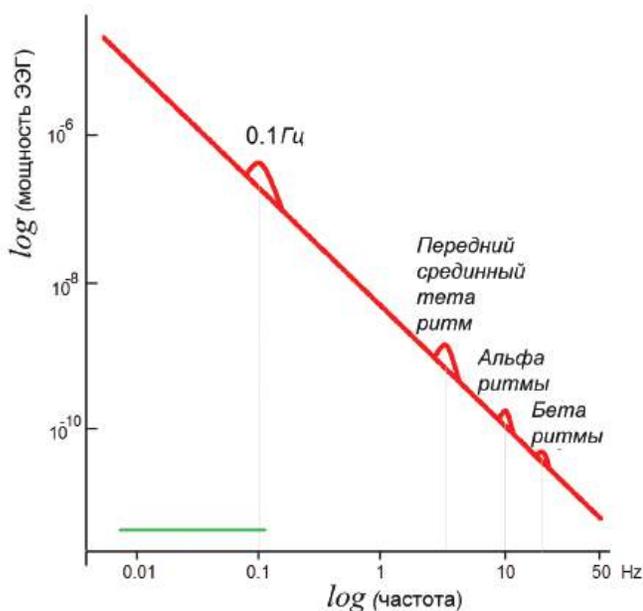


Рис. 2.1.1. Степенная функция ЭЭГ. Схематичное представление степенной функции ЭЭГ. Средний спектр мощности в логарифмических координатах аппроксимирован прямой. Тета- альфа- и бета-ритмы ЭЭГ представлены бугорками на прямой.

говых осцилляций. Сейчас мы видим растущее количество доказательств того, что активность мозга, находящаяся вне шкалы в целом, и ЭЭГ активность в частности, является важной частью работы мозга. Однако, эта тема исследований находится еще на ранней стадии развития. Дополнительную информацию можно найти в обзоре Бию Джейд Хи (Biyu Jade He) из Национального Института Здоровья США и соавторов, опубликованном в журнале *Trends in Cognitive Sciences* в 2010 году.

СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ: ИСТОРИЯ

Сверхмедленные спонтанные колебания коркового потенциала мозга человека были открыты в середине 20-го века, когда были созданы методы, подходящие для их записи. Эти колебания стали объектом активного исследования в 1970-х и 1980-х в бывшем Советском Союзе. Пионерами в этой области были Нина Аладжалова из Института психологии в Москве и Валентина Илюхина из Института Экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге. В своих работах они обнаружили два типа сверхмедленных ритмов с периодом в 10 и 30-90 секунд соответственно.

В моем исследовании, описанном в книге Гречина В. Б. и Кропотова Ю. Д. «Медленные неэлектрические ритмы головного мозга человека» 1979 года, сходные спонтанные и вызванные локальные полевые потенциалы наблюдались в различных

корковых и подкорковых областях, включая базальные ганглии и таламус (Гречин и Кропотов, 1979). Эти электрические потенциалы коррелировали со сверхмедленными метаболическими осцилляциями, которые выражались в спонтанных и индуцированных изменениях локальной концентрации кислорода.

В Австрии сходные исследования проводились Гербертом Бауером (Herbert Bauer) и Гецилером Гуттманом (Gezilher Guttman) из Университета Вены. В Германии существенный вклад в изучение этого феномена внесли Бригитта Рокстрох (Brigitte Rockstroh), Нильс Бирбаумер (Niels Birbaumer) и их коллеги. (Birbaumer et al., 1990). В эти ранние годы исследования были связаны, по большей части, с эмпирическими вопросами о том, как сверхмедленные ритмы меняются при выполнении психологических заданий и как они влияют на качество выполнения разных тестов. В частности, австрийская группа показала, что негативные отклонения потенциала, зарегистрированные от поверхности головы, связаны с улучшением выполнения задач (увеличение количества правильных ответов), в то время как позитивные отклонения корковых потенциалов связаны со снижением качества выполнения тестов. Прошлые и нынешние исследования отчетливо демонстрируют существование, как минимум, двух типов спонтанных электрических сверхмедленных ритмов: (1) периодические ритмы с пиковой частотой на спектрограммах около 0,1 Гц и (2) аритмические колебания без выраженного частотного пика на спектрограммах. Ритмы с пиковой частотой 0,1 Гц в бодрствующем состоянии наблюдаются у сравнительно большого процента здоровых испытуемых и при наличии демонстрируют поразительно узкий спектр мощности в пределах 0,07-0,14 Гц.

СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ

Исследования на животных в двадцать первом веке не только подтвердили предыдущие результаты, полученные в исследованиях на людях, но и позволили получить важные данные на клеточном уровне. В частности, Стюарт Харг (Stuart Hughes)

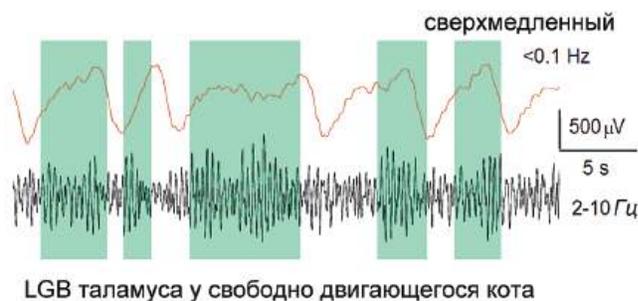


Рис. 2.1.2. Локальные полевые потенциалы в латеральном колленчатом теле таламуса свободно двигающейся кошки. Верхняя кривая – сверхмедленные колебания (фильтрация на $< 1\text{ Гц}$); нижняя кривая – традиционная ЭЭГ, отфильтрованная от 2 до 10 Гц. Обратите внимание, что периоды увеличенной альфа-активности связаны с позитивными волнами сверхмедленных потенциалов. Адаптировано из *Hughes et al. (2011)*.

из Кардиффского Университета и его коллеги в 2011 году описали сверхмедленные колебания импульсной активности таламических нейронов в виде мощных всплесков, перемежаемых периодами «молчания». Эти осцилляции соответствовали всплескам локальных альфа-ритмов. Авторы заключили, что волновая активность с частотой <0.1 Гц является фундаментальным свойством функционирования мозга, хотя ее нейронные механизмы до сих пор неизвестны (Рис. 2.1.2).

НЕ-НЕЙРОННЫЕ ИСТОЧНИКИ АКТИВНОСТИ С ЧАСТОТОЙ 0.1 ГЦ

В работе 2014 года Вадима Никулина и соавторов из Клиники Шарите в Берлине обсуждалась не-нейронная природа волн с частотой 0.1 Гц. Они одновременно использовали широкополосную ЭЭГ, инфракрасную спектроскопию, измерение артериального давления, дыхания и лазерную доплеровскую флоуметрию (Рис. 2.1.3). Они предположили, что в генерацию 0.1 Гц волн вовлечена локальная сосудодвигательная реакция в головном мозге. Эта гипотеза предположительно согласуется с экспериментальными данными, полученными в 2014 году Александром Райшубским и его коллегами из Колумбийского Университета. Эти авторы представили результаты прямых наблюдений высокоамплитудных, локальных, синусоидальных гемодинамических осцилляций с частотой ~ 0.1 Гц, которые коррелировали с колебаниями BOLD сигнала, зарегистрированными в той же области.

В течение последних нескольких лет интерес к сверхмедленным электрическим потенциалам вырос из-за обнаружения похожих сверхмедленных колебаний BOLD-сигнала в фМРТ исследованиях и появления многочисленных методов использования медленных корковых потенциалов для биологической обратной связи с целью коррекции симптомов синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) и других расстройств.

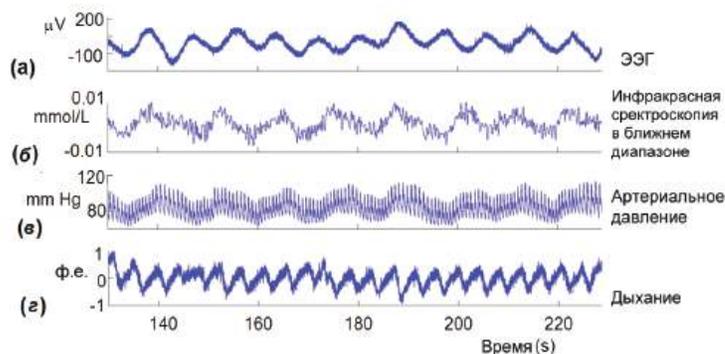


Рис. 2.1.3. Волны с частотой 0.1 Гц в разных системах измерения. (а) 10-минутная неотфильтрованная ЭЭГ здорового испытуемого в отведении С5, (б) инфракрасная спектроскопия (источник/детектор 15, близко к отведению РО1), (в) артериальное давление и (г) дыхание. ф.е. – фактические единицы; ЭЭГ – электроэнцефалограмма. Адаптировано с разрешения из *Nikulin et al. (2014)*.

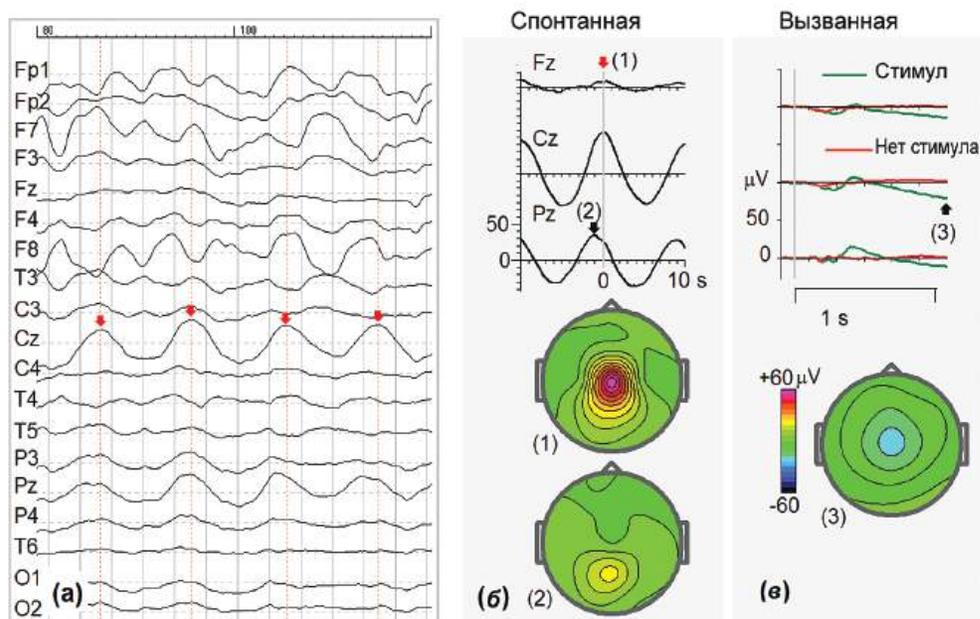


Рис. 2.1.4. Спонтанные колебания с частотой 0,1 Гц в состоянии спокойного бодрствования и вызванные медленные волны в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. (а) Фрагмент спонтанной ЭЭГ (<0,5 Гц) здорового 21-летнего студента. Красные стрелки указывают на пики волн с частотой 0,1 Гц в Cz, (б) усредненные отмеченные красным волны. Красная стрелка в времени 0 соответствует пику спонтанной ЭЭГ. Обратите внимание, что наблюдается сдвиг примерно в 1 с между волнами в Cz и Pz. Топографии для стрелок 1 и 2 представлены внизу. (в) ВП в той же частотной полосе того же испытуемого при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом. Испытуемый готовится нажимать на кнопку после предупреждающего стимула. Обратите внимание на сравнительно небольшую волну ожидания на топографии внизу.

РЕАКЦИИ НА ЗАДАНИЯ

Сверхмедленные изменения скальповых потенциалов возникают, когда испытуемые готовят ответ в течение сравнительно длинного периода. Примером такого ответа может быть волна ожидания (CNV), регистрируемая в промежутке между предупреждающим стимулом и стимулом-мишенью в двустимульной парадигме. На Рис. 1.2.4 представлен фрагмент спонтанной отфильтрованной ЭЭГ (<0.5 Гц) здорового испытуемого в возрасте 21 год в состоянии с закрытыми глазами. Мощные колебания с частотой 0.1 Гц хорошо видны на картинке (а). Необходимо отметить наличие сдвига примерно в 1 с между волнами, регистрируемыми в Cz и Pz. Усредненные спонтанные колебания с топографиями в моментах, отмеченных красными стрелками, представлены на картинке (б). Вызванные потенциалы в двустимульном GO/NOGO тесте того же испытуемого с теми же параметрами фильтрации ЭЭГ представлены на картинке (с). Важно отметить явные отличия по амплитуде, топографии и временной динамике спонтанных и вызванных потенциалов.

МЕДЛЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОДГОТОВКОЙ

В период 1970-1980-х годов активность мозга человека, связанная с подготовкой, исследовалась электрофизиологическими методами в Университете Тюбингена в Германии (Бригитта Рокстрох (Brigitte Rockstroh), Нильс Бирбаумер (Niels Birbaumer)). Их теория активности, связанной с подготовкой, кратко может быть сформулирована следующим образом: когда мозг готовится к появлению стимула или совершению действия, апикальные дендриты пирамидных нейронов получают возбуждающие входы от более высоких кортикальных областей. Таким образом, пирамидные нейроны настраиваются так, что обработка информации в нейронных сетях облегчается.

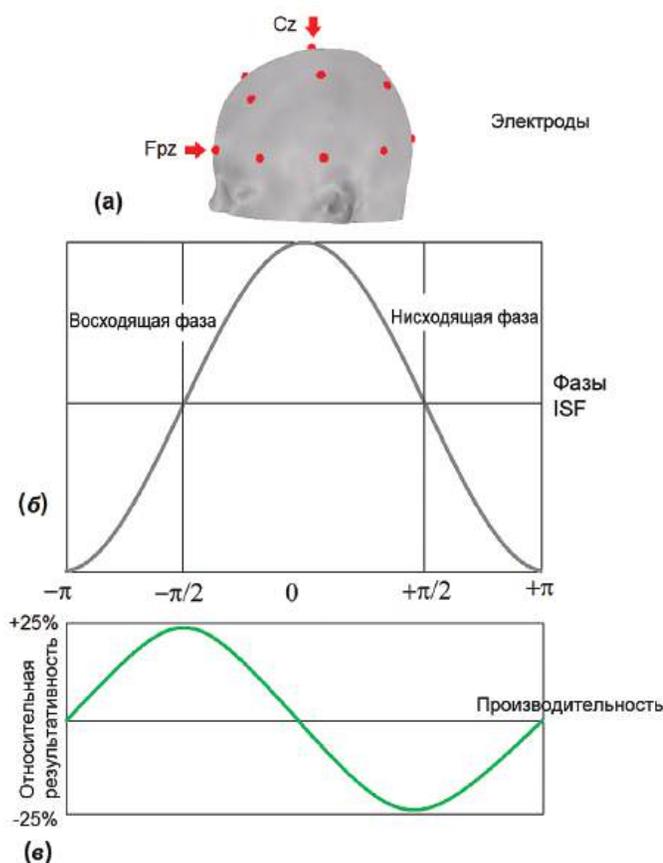


Рис. 2.1.5. Фаза сверхмедленной ЭЭГ коррелирует с выполнением задания. (а) Скальповые электроды (Fpz и Cz), от которых регистрируется ЭЭГ во всем диапазоне. (б) Восходящая и нисходящая фазы сверхмедленных колебаний (СМК) скальпового потенциала. (в) Относительное время реакции на соматосенсорные стимулы, прикладываемые к дистальной части правого указательного пальца на порого чувствительности: вероятность нажатия (но не времени реакции) больше на восходящей фазе СМК и ниже на нисходящей фазе, тогда как никакой корреляции с амплитудой СМК обнаружено не было. Схематичное представление экспериментальных данных из *Monto et al. (2008)*.

Это облегчение выражается в повышении качества выполнения задания (например, способности распознать стимул, предъявляемый на пороге восприятия) на негативных отклонениях декасекундных колебаний.

Если теория верна, негативные отклонения сверхмедленных потенциалов должны усиливать пароксизмальную активность, такую как спайки и комплексы спайк/медленная волна, в соответствующих корковых областях, в то время как подавление корковой негативности и повышение позитивности может иметь противоположный эффект — подавление пароксизмальной активности. В исследовании 1990 года группы из Тюбингена под руководством Нильса Бирбаумера (Niels Birbaumer) была предпринята попытка использовать регуляторную функцию декасекундных потенциалов для лечения пациентов с эпилепсией. Пациенты с эпилепсией тренировались с помощью биологической обратной связи регулировать собственные медленные потенциалы. Наиболее важным открытием стало то, что у пациентов с комплексными парциальными и вторично генерализованными припадками наиболее часто наблюдалось уменьшение судорог, если они показывали хорошие результаты по тренировке сверхмедленных волн после БОС.

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Как упоминалось ранее, существует веское доказательство того, что волны с частотой 0.1 Гц связаны с локальными регуляторными гемодинамическими осцилляциями в мозге человека. Нейронный источник непериодических сверхмедленных спонтанных колебаний пока не известен и определенно требует дальнейших исследований. Медленные отклонения потенциала во время длительных когнитивных тестов обеспечиваются другими нейронными механизмами в отличие от спонтанных волн.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СМЫСЛ

Функциональное значение сверхмедленных волн основано на двух фактах: (1) фаза этих колебаний коррелирует с психофизическими показателями, (2) фаза также коррелирует с амплитудой колебаний более высокочастотных диапазонов. Первый факт был обнаружен в 1970 и позже подтвержден группой исследователей из Университета Хельсинки (Симо Монто (Simo Monto), Сату Палва (Satu Palva), Юха Войпио (Juha Voipio) и Дж. Матиас Палва (Matias Palva), 2008) (Рис. 2.1.5). Используя широкополосную ЭЭГ они также показали, что фаза сверхмедленных колебаний коррелирует с амплитудой ЭЭГ волн более высокочастотных диапазонов. Хотя они обнаружили только корреляции, есть соблазн предположить, что сверхмедленные потенциалы мозга человека отражают флуктуации корковой возбудимости, которые, в свою очередь, модулируют быстрые колебания состояния.

ГЛАВА 2.2. АЛЬФА-РИТМЫ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Немецкий психолог Ганс Бергер (Hans Berger) из Йенского Университета (Германия) первым наблюдал альфа-ритмы, зарегистрированные с поверхности кожи головы испытуемых, которые спокойно сидели с закрытыми глазами. В 1929 году он опубликовал свое открытие и назвал эти электрические явления «волнами первого порядка» или α (альфа) волнами. В дальнейшем он показал, что альфа-волны блокируются открыванием глаз или при определенных умственных усилиях, приводя к появлению «волн второго порядка» или « β -волн». Результаты Бергера позже были подтверждены несколькими другими исследователями, в частности Эдгаром Адрианом (Edgar Adrian) и Брайаном Меттьюсом (Bryan Matthews), которые предложили превосходную теорию о том, что разные сенсорные области мозга продуцируют собственные альфа-ритмы, отражающие состояние «отдыха» или «холодного хода» каждой области мозга.

Исследование нейронных механизмов альфа-ритмов заняло более 50 лет. Особую значимость имело открытие новой формы ритмических вспышек активности, названной высокопороговыми вспышками, которые наблюдаются в популяции таламокортикальных нейронов при деполяризации. Сейчас нам известно, что в состоянии расслабленного бодрствования мозг человека продуцирует несколько типов ритмической электрической активности в альфа частотном диапазоне (8-13 Гц) в затылочной, теменной и центральной областях. Эти ритмы различаются по топографии, частоте и чувствительности к выполняемым заданиям. Несмотря на эти различия альфа-колебания, по-видимому, имеют общую функцию: активное и адекватное подавление ненужных в данный момент сенсорных путей. Широкий обзор классических и современных исследований альфа-ритмов в связи с нейронаукой и нейропсихологией был опубликован в 2003 в книге издательства Элзайвер «Альфа-ритмы мозга и разум» (*The Brain's Alpha Rhythms and the Mind*) под редакцией Дж. С. Шоу. (J. C. Shaw).

ТИПЫ АЛЬФА-РИТМОВ

По крайней мере три типа альфа-ритмов могут быть выделены в ЭЭГ здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования. В состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами поток зрительной информации полностью прекращается и поток соматосенсорной информации значительно ограничен, что может приводить к «холостому ходу» (пассивная концепция, которая предполагает отсутствие работы или сон) и к торможению соответствующих сенсорных зон (активная концепция, которая предполагает подавление ненужной информации). Первый тип альфа-ритма включает семейство задних альфа-ритмов, которые имеют максимум мощности на затылочных или теменных электродах. Второй тип включает семейство мю-ритмов (μ) с максимумом мощности на центральном электроде — области, находящейся над соматосенсорной корой.

В слуховой коре альфа-ритмы наблюдались только методом магнитоэнцефалографии. (МЭГ). Первые результаты в этой области были получены в 1997 году Ритой Хари (Rita Hari) и коллегами из Хельсинкского Технического Университета (Lehtela et al., 1997). В своих исследованиях вызванной десинхронизации они обнаружили очевидное снижение мощности МЭГ сигнала на слуховой стимул. Этот ритм локализовался в слуховой коре и был назван тау (τ) ритмом. Генераторы тау-ритма расположены глубоко в силвиевой борозде, охватывают сравнительно небольшие локальные области, десинхронизируются акустическим шумом и, соответственно, их тяжело зарегистрировать.

В целом, корковые области трех основных модальностей (зрительной, соматосенсорной и слуховой) в состоянии расслабления генерируют альфа-ритмы, которые десинхронизируются при активной обработке информации.

АЛЬФА-РИТМЫ В СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЕ

Пример мю-ритма у здорового испытуемого представлен на Рис. 2.2.1. Эти ритмы выделяются из аритмической активности только в монтаже плотности источников тока (CSD) (сравните Рис. 2.2.1а и б). Временной паттерн этого ритма имеет особую форму, которая при изменении полярности (когда негативность сверху) напоминает

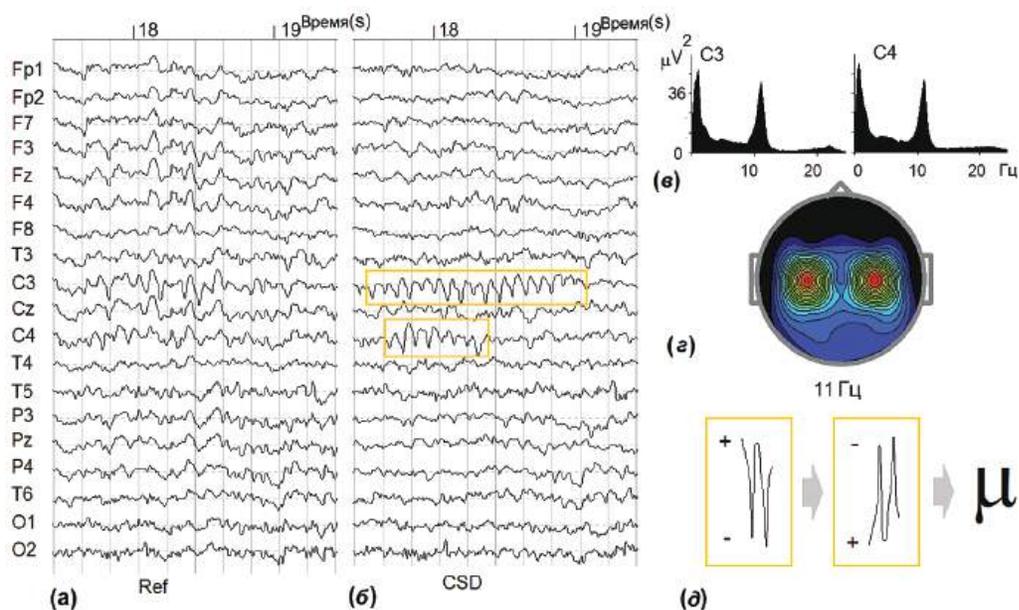


Рис. 2.2.1. Мю-ритмы у здоровых испытуемых в состоянии с открытыми глазами. (а) Фрагмент ЭЭГ в референтном монтаже; (б) тот же фрагмент в монтаже плотности источников тока (мю-ритмы выделены прямоугольниками); (в) спектры мощности ЭЭГ в отведениях С3 и С4; (г) топография спектра на 11 Гц; и (д) паттерн мю-ритма с обратной полярностью напоминает греческую букву μ .

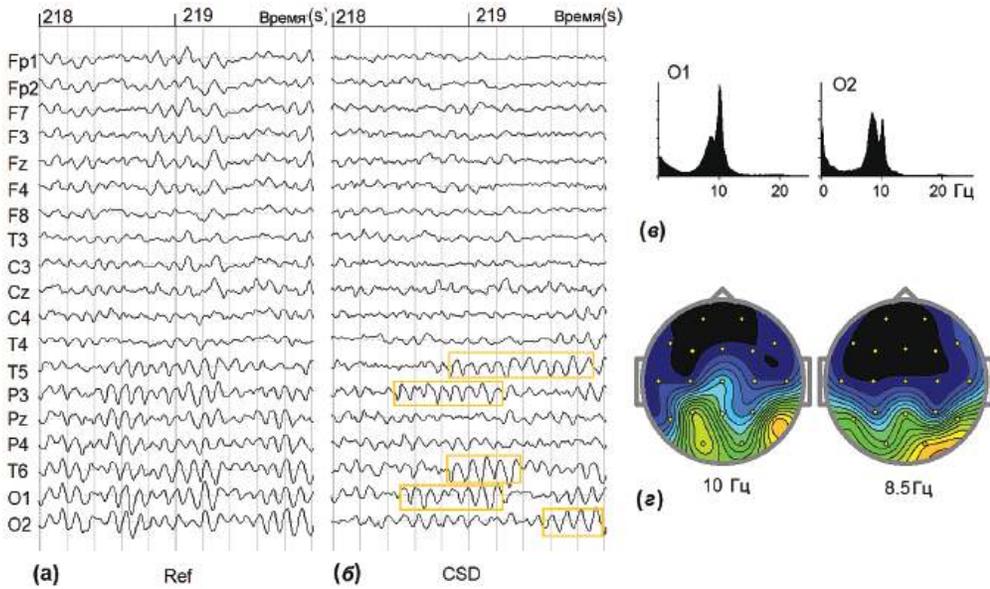


Рис. 2.2.2. Задние альфа-ритмы у 27-летнего здорового испытуемого в состоянии с закрытыми глазами. (а) Фрагмент ЭЭГ в референтном монтаже; (б) тот же фрагмент в монтаже плотности источников тока (задние альфа-ритмы выделены прямоугольниками); (в) спектры мощности ЭЭГ в отведениях O1 и O2. Обратите внимание на два пика с частотой 10 и 8,5 Гц, и (г) топографии спектров на 8,5 и 10 Гц.

греческую букву μ (мю) (Рис. 2.1е). На спектрах в монтаже CSD мю-ритмы представлены пиками с частотой около 11 Гц на электродах C3 и C4 (Рис. 2.2.1с). Топография спектров ЭЭГ на этой частоте напоминает «лицо обезьяны» (Рис. 2.2.1д).

Этот ритм из-за его локализации также называется роландическим альфа или сенсомоторным ритмом (SMR). Мю-ритмы считаются непрямыми индикаторами функционирования системы зеркальных нейронов и используются в исследованиях пациентов с психическими расстройствами.

АЛЬФА-РИТМЫ В ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Пример задних альфа-ритмов у здорового испытуемого представлен на Рис. 2.2.2. Ритмы выделяются из неритмической активности только в монтаже плотности источников тока (CSD) (сравните Рис. 2.2.2а и б). Временная динамика этих ритмов ближе к синусоиде, чем к мю-ритму. На спектрах в CSD монтаже ритмы представлены двумя пиками с частотой примерно 8.5 и 10 Гц соответственно. Применение метода независимых компонент к индивидуальным данным обычно выявляет несколько независимых компонент, топография которых соответствует затылочно-височно-теменным электродам. Таким образом, для здорового испытуемого не редкость иметь несколько задних альфа-ритмов с разной частотой и топографией. Наиболее мощный компонент, однако, обычно имеет затылочную топографию.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Примерно у 90% здоровых испытуемых наблюдаются выраженные затылочные альфа-ритмы в состоянии с закрытыми глазами. Выраженный мю-ритм в ЭЭГ наблюдается у значительно меньшего количества здоровых испытуемых.

Пример ЭЭГ здорового испытуемого, у которого наблюдаются одновременно задний альфа- и мю-ритмы, показан на Рис. 2.2.3. На Рис. 2.2.3а представлен фрагмент ЭЭГ здорового испытуемого в состоянии с закрытыми глазами в монтаже CSD. Обратите внимание на два типа ритмов: затылочный (O1, O2) и центральный (C3, C4).

Частота обоих ритмов находится в альфа-диапазоне. Затылочный альфа преобладает в состоянии с закрытыми глазами и подавляется, когда испытуемый выполняет зрительный тест или просто открывает глаза. Центральный ритм не реагирует на открывание глаз, но подавляется двигательным заданием. Локализация источников, определенная по данным стандартизованной электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA), и разные паттерны реактивности независимых компонент ЭЭГ на открывание глаз у одного испытуемого представлены на Рис. 2.3.4. Компоненты были выделены из ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с помощью алгоритма Infomax метода независимых компонент. Рис. 2.2.4а, б соответствуют двум затылочным альфа-ритмам с разными топографиями. Они генерируются в 18 и 19 полях Бродмана затылочной коры. Рис. 2.2.4в, г соответствуют мю-ритмам, генерируемым в постцентральной извилине соматосенсорной коры, являющейся репрезентацией руки на карте гомункулюса. Можно видеть, что только задние альфа-ритмы подавляются при открывании глаз. На Рис. 2.2.5 представлена разная реактивность

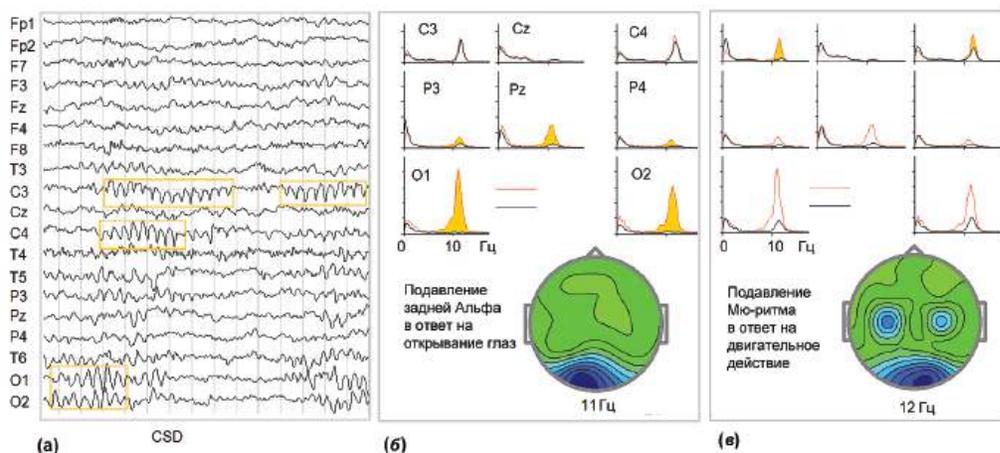


Рис. 2.2.3. Задние и центральные альфа-ритмы в ЭЭГ здорового испытуемого. (а) Фрагмент ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами. Выделены задние (O1 и O2) и центральные (C3, C4) ритмы; (б) спектры мощности ЭЭГ в состояниях с закрытыми (красная линия) и открытыми (черная линия) глазами и топография разницы «глаза открыты-глаза закрыты»; и (в) спектры мощности ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами (красная линия) и при выполнении зрительного двигательного теста (черная линия) и топография разницы «задание-глаза закрыты».

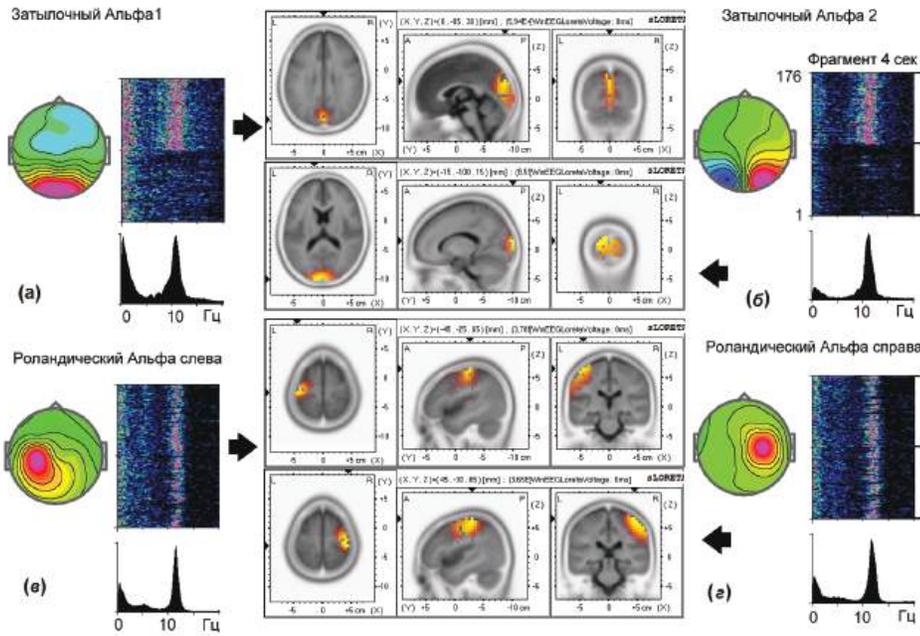


Рис. 2.2.4. Независимые компоненты затылочных альфа и мю-ритмов ЭЭГ здорового испытуемого с Рис. 2.2.3 и их топограммы sLORETA. На а,б,в и г – топография и спектр компоненты; цветом изображены спектры, посчитанные для 4 с фрагментов ЭЭГ в состояниях с закрытыми и открытыми глазами, топограммы sLORETA отмечены стрелкой. Обратите внимание, что затылочные альфа-ритмы подавляются при открывании глаз.

затылочного и роландического альфа-ритмов у одного и того же испытуемого при выполнении двустимульного GO/NOGO теста. Тест требует нажатия на кнопку правой рукой и, следовательно, задействует левую соматосенсорную кору. Топографии компонент — затылочный альфа 1 и роландический альфа слева представлены на Рис. 2.2.5а. Результаты вейвлет-анализа этих двух компонент в GO условии представлены на Рис. 2.2.5б. В компоненте, генерируемой в затылочной коре, наблюдается временное подавление (продолжительностью около 700 мс) мощности активности альфа-диапазона в ответ на предъявление зрительного стимула независимо от того, возникает он на первом или втором месте в паре и является игнорируемым или требует ответа. Мю-ритм в левом полушарии демонстрирует абсолютно другой паттерн: он не отвечает на зрительный стимул сам по себе, но демонстрирует медленно усиливающееся подавление, когда испытуемый готовится совершить действие, сильное подавление при совершении движения и не подавляется, когда действие нужно затормозить.

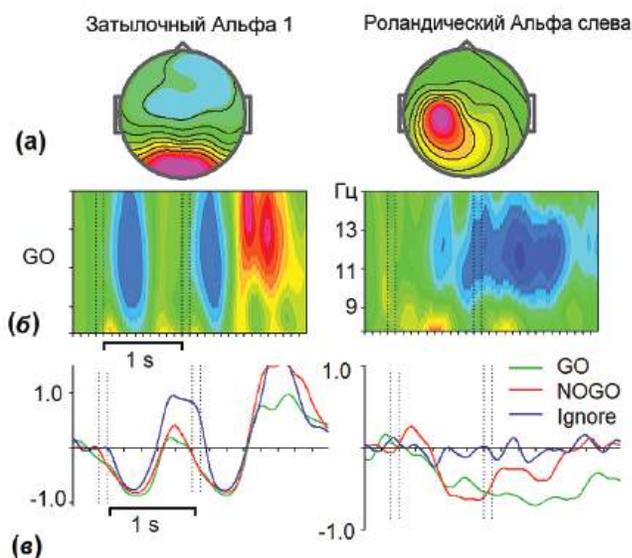


Рис. 2.2.5. Реакции затылочного (слева) и роландического (справа) альфа-ритмов на зрительные стимулы и моторные действия в зрительном GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. (а) Топографии независимых компонент; (б) Результаты вейвлет-анализа реакции на GO- стимулы (по оси у - частота в Гц; по оси х - время). Процент изменений мощности ЭЭГ по сравнению с пре-стимульной фоновой активностью отмечен цветом (синий – уменьшение, красный – увеличение). Усреднение по пробам GO, и (в) вызванная синхронизация/десинхронизация в альфа-диапазоне в пробах GO (зеленая линия), NOGO (красная) и Ignore (синяя) (по оси х- время). Пунктирная линия в (б) и (в) отмечает начало и конец предъявления стимулов.

ТЕМЕННОЙ АЛЬФА-РИТМ

В случаях, когда испытуемый вовлекается в выполнение зрительного теста, иногда возникает выраженный теменной альфа-ритм. Существование теменных альфа-ритмов впервые было показано в 2002 Оле Янсоном (Ole Janson) и его коллегами из Хельсинского Технологического Университета. Этот феномен согласуется с предположением о том, что осцилляции задних альфа-ритмов подавляют лишнюю зрительную информацию и пропускают нужную зрительную информацию. Таким образом, появление теменного альфа-ритма в ответ на предъявление зрительного стимула отражает торможение теменного зрительного пути, не имеющего отношения к выполнению задания, в то время как подавление затылочного альфа-ритма в ответ на зрительную стимуляцию отражает вовлечение затылочного пути. Паттерн реципрокной активации/подавления затылочного и теменного альфа-ритмов представлен на Рис. 2.2.6. Две независимые компоненты (верхний и нижний ряд) выделены методом независимых компонент из 19-канальной ЭЭГ, зарегистрированной у взрослого здорового испытуемого при выполнении двустимульного GO/NOGO теста. На Рис. 2.2.6в, г представлены, соответственно, вейвлет-разложение и вызванная синхронизация/десинхронизация в игнорируемых пробах. Изображения, полученные sLORETA, показывают затылочную и теменную локализацию источников компонент. Необходимо

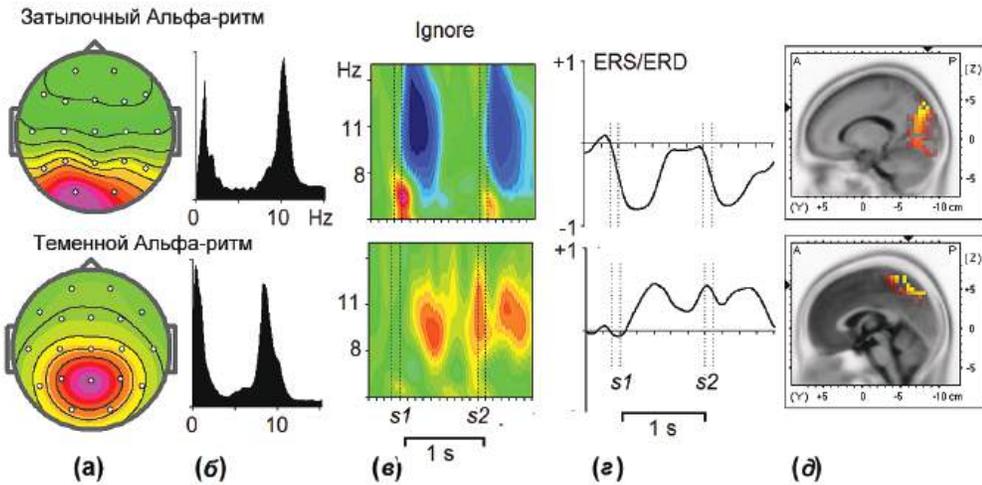


Рис. 2.2.6. Реципрокный паттерн реакции теменного и затылочного альфа-ритмов на зрительную стимуляцию у здоровых испытуемых при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом. Представлены ответы на предъявление зрительных стимулов в пробе Ignore. Затылочный ритм подавляется, тогда как теменной ритм синхронизируется. (а) Топографии независимых компонент; (б) спектры компонент; (в) результаты вейвлет-анализа реакций ритмов в условии Ignore; (г) динамика вызванной синхронизации (ERS) и вызванной десинхронизации (ERD) в пробах Ignore. Обратите внимание на почти 100% изменения мощности компонент ЭЭГ; и (д) sLORETA топограммы компонент.

подчеркнуть, что затылочный альфа-ритм десинхронизируется в ответ на зрительные стимулы, в то время как теменной альфа-ритм синхронизируется. Также отметим, что частота теменного ритма на 1 Гц ниже, чем частота затылочного.

НЕГАТИВНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ С BOLD-СИГНАЛОМ

Состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами сопровождается специфическим паттерном BOLD-сигнала в фМРТ исследованиях, который характеризуется активацией прекунеуса и относительным снижением активности в зрительной и соматосенсорной системах. Пространственно-временной паттерн BOLD-сигнала в состоянии спокойного бодрствования называется дефолтной модой мозга.

В случаях, когда ЭЭГ и BOLD-сигнал регистрируются одновременно, мощность заднего альфа-ритма негативно коррелирует с параметром BOLD в затылочно-височно-теменной коре. В исследовании 2005 года Бернда Фейджа (Bernd Feige) и коллег из Университета Фрайбурга (Германия) альфа-ритм в ЭЭГ здоровых испытуемых был связан с областями изменения BOLD-сигнала (Рис. 2.2.7 слева). Топографическая ЭЭГ регистрировалась одновременно с фМРТ в состояниях с открытыми и закрытыми глазами. ЭЭГ раскладывалась на пространственные компоненты с помощью метода независимых компонент. Амплитуда альфа-компонента была связана со сни-

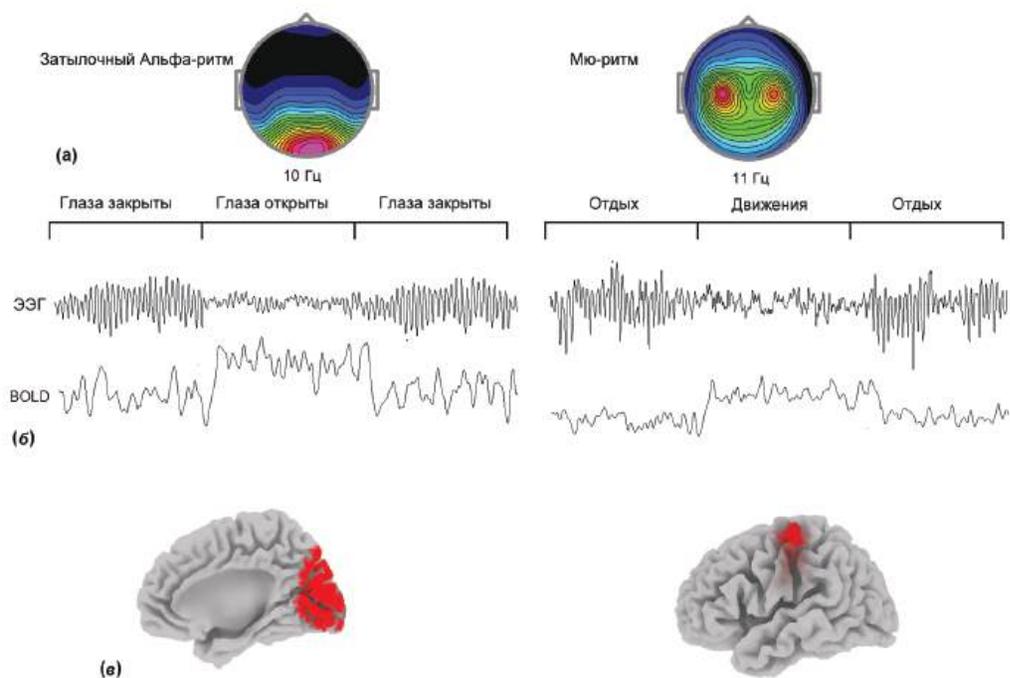


Рис. 2.2.7. фМРТ корреляты задних и роландических альфа-ритмов. (а) Схематичное представление топографий затылочного (слева) и роландического (справа) альфа-ритмов; (б) Схематичное представление двух разных парадигм с одновременной регистрацией ЭЭГ и фМРТ BOLD- сигнала: (слева) последовательная глаза открыты/глаза закрыты парадигма для затылочных альфа-ритмов, (справа) повторяющееся бимануальное двигательное задание с периодами расслабления; (в) отрицательная (красный цвет) корреляция BOLD-сигнала и соответствующей мощности альфа: (слева) для затылочного альфа-ритма и (справа) для роландического альфа-ритма. Часть (в, слева) адаптировано из *Feige et al. (2005)*. Часть (в, справа) адаптировано из *Ritter et al. (2009)*.

жением уровня BOLD-сигнала в затылочных областях, когда предполагался стандартный BOLD-ответ (максимальный эффект на 6 с). Эта область деактивировалась при возрастании альфа, включая шпорную и веретенообразную извилины. В 2009 году Петра Риттер (Petra Ritter) и коллеги из Германии и Норвегии регистрировали одновременно ЭЭГ и фМРТ при выполнении теста, требующего действий двумя руками (Рис. 2.2.3 справа). К ЭЭГ данным применялся метод слепого разделения источников. «Сила» ритма (то есть спектральная мощность, определенная вейвлет-анализом) негативно коррелировала с фМРТ-BOLD сигналом в постцентральной коре для роландического альфа- (мю-) ритма.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА

Мощность альфа-ритмов у здоровых испытуемых от 7 до 80 лет снижается с возрастом (Рис. 2.2.8). Другая возрастная динамика наблюдается для частоты альфа-ритмов. В среднем частота мю-ритмов примерно на 1 Гц выше, чем частота задних альфа-ритмов. Частота достигает наивысших значений в возрасте примерно 20 лет и затем медленно снижается. Изменения с возрастом сравнительно невелики: примерно 1 Гц, таким образом, любое уменьшение частоты затылочных альфа-ритмов ниже 7.5 Гц должно считаться ненормальным (Рис. 2.2.8).

Так как частота альфа-ритмов снижается с возрастом, этот нейромаркер может считаться кандидатом для отражения регуляции когнитивных функций. Вопрос действительно ли более умный мозг работает на более высоких частотах альфа-ритма, до сих пор остается открытым. Даниелла Постума (Danielle Posthuma) и коллеги из Амстердамского свободного университета в 2001 обследовали 271 большую семью с близнецами (688 испытуемых). Коэффициент интеллекта оценивался с помощью датской версии шкалы Векслера, из которой выделяли 4 показателя (понимание вербальной информации, рабочая память, организация восприятия и скорость обработки). Данные показали, что пиковая частота и показатели IQ являются высоко наследуемыми (от 66 до 83%), но не было обнаружено подтверждения генетической корреляции между частотой пика альфа-ритма и каким-либо показателем шкалы Векслера: похоже, более умные мозги не работают быстрее.

ФРОНТАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ АЛЬФА-РИТМА

В психиатрии предполагается, что фронтальная асимметрия альфа-ритма может быть биомаркером депрессии. Эта идея основывается на теории Ричарда Дэвидсо-

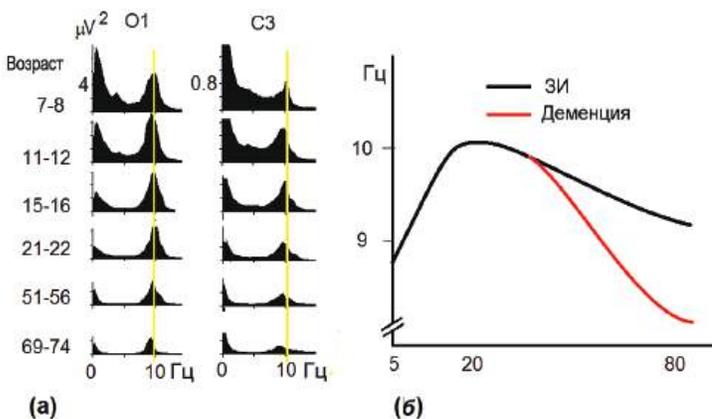


Рис. 2.2.8. Возрастная динамика альфа-ритмов. (а) Спектры ЭЭГ для разных возрастных групп в состоянии с закрытыми глазами в отведениях О1 и С3; (б) схематичное представление частоты задней альфа-активности как функции возраста здоровых испытуемых (ЗИ) и пациентов с деменцией. Данные из базы Human Brain Indices (HBI) database.

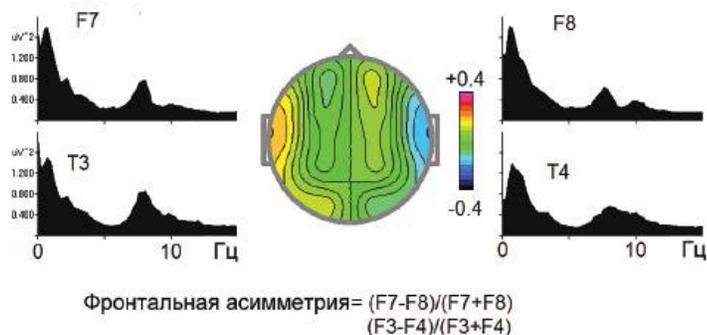


Рис. 2.2.9. Фронтальная альфа-асимметрия. Пример спектров ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования испытуемого с депрессией. Фронтальная альфа-асимметрия определяется как соотношение разницы мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне в симметричных лобных отведениях, такие как F7-F8 или F3-F4, деленная на сумму значений.

на об асимметричном вовлечении орбитофронтальной коры в эмоциональные реакции (Davidson, 1993). Грубо говоря, по этой теории левая префронтальная кора связана с обработкой позитивных эмоциональных стимулов, в то время как правая префронтальная кора обрабатывает преимущественно негативные эмоциональные стимулы. Учитывая негативную корреляцию между мощностью альфа-ритмов и локальной метаболической активностью, увеличение альфа-активности в левых лобно-височных отведениях по сравнению с правыми, может указывать на депрессивное состояние.

Результаты ранних исследований предполагали, что лобная асимметрия альфа-ритма в состоянии спокойного бодрствования отражает особенность асимметрии активности передней коры и предопределяет индивидуальные различия аффективного и мотивационного поведения. К сожалению, результаты недавних работ не были так убедительны. Несоответствие результатов может объясняться несколькими факторами. Один фактор — гетерогенность депрессии, которая предполагает, что действительно может быть группа депрессивных пациентов с фронтальной асимметрией альфа-ритма, но она сравнительно невелика. Другой фактор — методологический. Индекс асимметрии обычно имеет небольшое значение при довольно большой дисперсии и, следовательно, требует длинного промежутка времени записи для получения надежных измерений. Этот индекс также зависит от выбранного монтажа. На Рис. 2.2.3 индекс рассчитан для общего усредненного монтажа.

АЛЬФА-РИТМЫ БОЛЬНОГО МОЗГА

В здоровом мозге в состоянии спокойного бодрствования, альфа-ритмы локализируются только в задней и центральной областях. В лобной коре обычно не выявляется никаких источников альфа-ритмов. Однако, в больном мозге генераторы альфа-ритмов могут располагаться в необычных корковых областях. Пример пред-

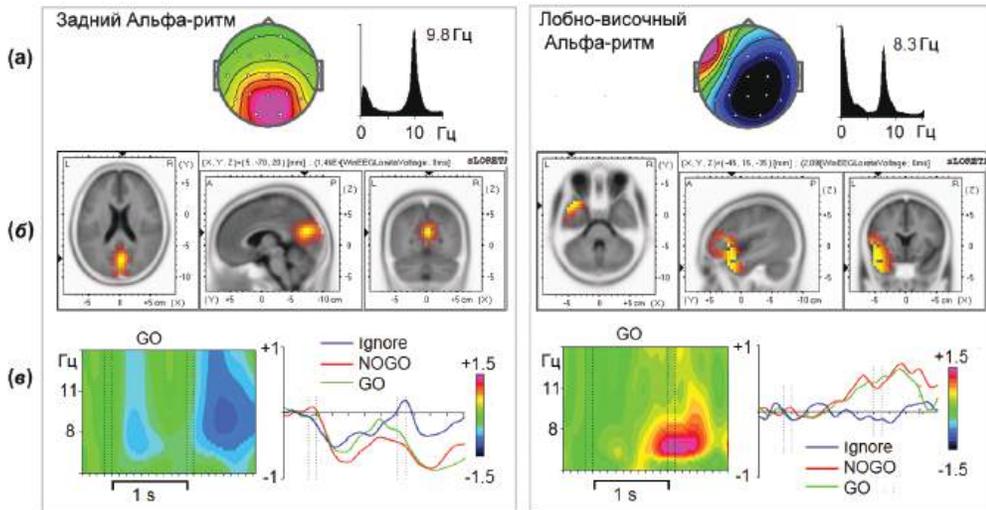


Рис. 2.2.10. Альфа-ритм, генерируемый в ниже-лобной/верхне-височной доле, у испытуемого с депрессией. Две независимые компоненты с выраженной ритмичностью в альфа-диапазоне выделены из спонтанной ЭЭГ: задний альфа-ритм (слева) и лобно-височный альфа-ритм (справа). Они демонстрируют разные паттерны синхронизации/десинхронизации в ответ на зрительные стимулы, тогда как лобно-височный ритм синхронизируется в GO и NOGO пробах.

ставлен на Рис. 2.2.10. ЭЭГ записана в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении двустимульного GO/NOGO теста у испытуемого, у которого в анамнезе была депрессия. Два независимых компонента альфа-ритмов были выделены из ЭЭГ с помощью метода независимых компонент. Один ритм (задний альфа-ритм) имеет пиковую частоту 9.8 Гц и генерируется в прекунеусе (Рис. 2.2.10 слева). Другой ритм (лобно-височный альфа-ритм) с пиковой частотой 8.3 Гц генерируется в нижней фронтальной/верхней височной коре (Рис. 2.2.10 справа). Два ритма не только генерируются в разных корковых областях, но также демонстрируют разный паттерн изменений при выполнении теста: задний альфа-ритм подавляется в ответ на предъявление стимула, отражая активацию соответствующей области обработки зрительной информации, в то время как лобно-височный альфа-ритм увеличивается в GO и NOGO пробах в отличие от игнорируемых, отражая торможение соответствующей области при когнитивном контроле.

БЕЗ АЛЬФА-РИТМОВ: ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ НИЗКОАМПЛИТУДНАЯ ЭЭГ

Как упоминалось ранее, альфа-ритмы являются преобладающей волновой активностью в ЭЭГ у большинства здоровых испытуемых в состоянии расслабления. Мощность активности альфа-диапазона является высоконаследственной. Однако, примерно у 10% здоровых испытуемых в спокойном состоянии отсутствуют альфа-ритмы.

Это не означает, что их таламокортикальные сети не могут продуцировать альфа-ритмы, так как в некоторых состояниях (например, после приема достаточного количества алкоголя) в ЭЭГ можно наблюдать выраженные альфа-ритмы. Причина возникновения такого подтипа ЭЭГ возможно связана с недостатком тормозной передачи. ЭЭГ такого типа называется «низкоамплитудной» или низкоамплитудной высокочастотной ЭЭГ (Рис. 2.2.11).

В исследовании 1999 года, проведенном Мэри-Энн Инох (Mary-Anne Enoch) и коллегами из Национального института здоровья (США) в общей группе неродственных между собой испытуемых у алкоголиков значительно (в три раза) чаще наблюдалась низкочастотная ЭЭГ, чем у не-алкоголиков; и у испытуемых с тревожными расстройствами значимо (в три раза) чаще наблюдался низкоамплитудный вариант ЭЭГ, чем у испытуемых без тревожных расстройств. Джузеппе Морузци (Giuseppe Moruzzi) и Хорас Мэгун (Horace Magoun) из Северо-западного университета в 1949 были первыми, кто показал, что стимуляция ретикулярной формации ствола мозга активирует кору и трансформирует высокоамплитудную низкочастотную ЭЭГ в низкоамплитудную высокочастотную ЭЭГ. Этот эффект опосредован, в частности, срединными таламическими ядрами. Электрическая стимуляция исключительно интраламнарных ядер таламуса приводит к такому же эффекту. Фактически, реакция активации состоит из подавления альфа-ритмов (реакция десинхронизации) и воз-

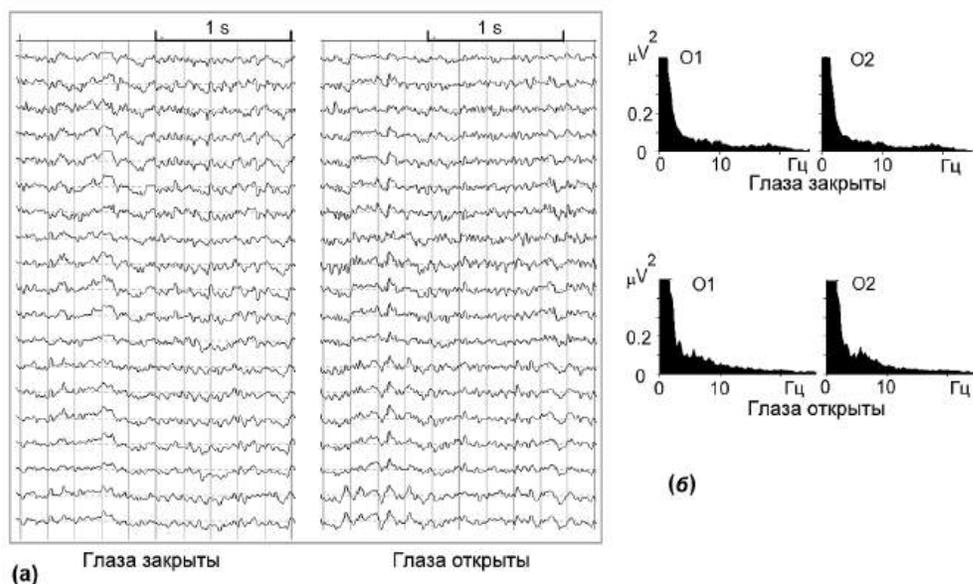


Рис. 2.2.11. Фенотип низкоамплитудной высокочастотной ЭЭГ у 50-летнего здорового испытуемого. (а) Двухсекундные фрагменты ЭЭГ в состояниях с открытыми и закрытыми глазами в общем усредненном монтаже. Обратите внимание, что в состоянии с закрытыми глазами не наблюдается заметных альфа-ритмов; и (б) Спектры ЭЭГ в отведениях O1 и O2 в состояниях с открытыми и закрытыми глазами.

растания высокочастотной активности. Как будет показано ниже, эта активация обеспечивается холинэргическими, дофаминэргическими и серотонинэргическими путями передачи, которые начинаются в разных ядрах ствола мозга и проецируются в кору прямо или непрямо через таламические ядра.

НАСЛЕДУЕМОСТЬ

Исследования спектров мощности ЭЭГ у близнецов в целом и мощности альфа-диапазона в частности, выявили поразительное сходство (с коэффициентом корреляции >0.8) параметров ЭЭГ у монозиготных близнецов. Среди разных частотных диапазонов альфа-диапазон (8-13 Гц) имеет наибольшую наследуемость. Сила корреляции так же высока, как при сопоставлении двух записей одного испытуемого, сделанных через некоторый интервал времени. Более того, коэффициент корреляции данных монозиготных близнецов, выросших отдельно, фактически, находится на том же уровне, что и данных монозиготных близнецов, выросших вместе. Наследуемость ЭЭГ представлена на Рис. 2.2.12, заимствованной из обзора 2014 года Андрея Анохина из Медицинской школы Вашингтонского Университета.

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Взгляды относительно нейронных механизмов генерации альфа-ритма развивались в течение последних 50 лет. Изначально, взгляды были основаны на связи между сонными веретенами (14-Гц ритмы во второй стадии сна) и вспышками разрядов таламокортикальных нейронов. Было показано, что эти нейроны могут работать в двух

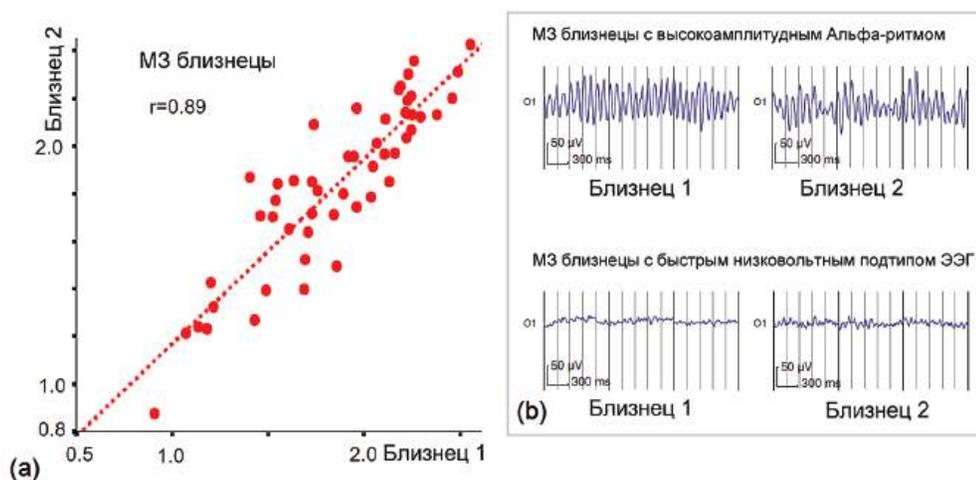


Рис. 2.2.12 .Наследуемость ЭЭГ. (а) Скэттерограмма парных корреляций у монозиготных (МЗ) близнецов; и (б) ЭЭГ фенотипы близнецов. Сверху – обычный вариант альфа; снизу – низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ. Адаптировано с разрешения из *Anokhin (2014)*.

режимах: (1) тоническая активация в деполяризованном (активированном) состоянии и (2) режим пачечных разрядов в гиперполяризованном (тормозном) состоянии. В тоническом режиме импульсная активность нейронов следует за приходом сенсорной информации на сетчатку таким образом, что они могут надежно передавать сенсорную информацию. В режиме пачечных разрядов таламокортикальные нейроны генерируют вспышки импульсов, которые следуют за периодом гиперполяризации (торможения). Гиперполяризация, которая продолжается сравнительно долго, деактивирует кальциевые каналы и вызывает появление низкопороговых кальциевых спайков, которые, в свою очередь, вызывают генерацию пачки потенциалов действия. Режим пачечных разрядов приводит к ненадежной передаче информации. Тонический режим и режим пачечных разрядов, как считается, отражают состояния «открытых» и «закрытых» ворот таламуса, соответственно. В соответствии с этими фактами альфа-осцилляции в бодрствующем мозге связываются с периодами режима пачечных разрядов таламокортикальных нейронов.

Однако три недавних открытия привели к возникновению нового взгляда на механизмы генерации альфа-ритмов. Во-первых, в экспериментах на животных на кле-

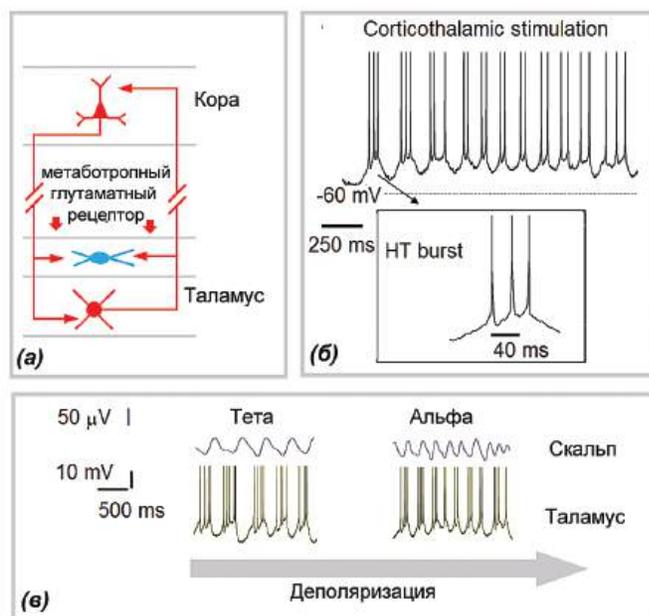


Рис. 2.2.13. Высокопороговые повторяющиеся вспышки разрядов как механизм генерации альфа-ритма. (а) Эксперименты *in vitro*: когда корково-таламическая обратная связь имитируется в срезе латерального коленчатого тела таламуса активацией mGluR1a (подтип метаботропных глутаматных рецепторов), таламокортикальные нейроны деполяризуются; (б) Часть ТК нейронов генерирует высокопороговые пачечные разряды дополнительно к одиночной спайковой активности; (в) Снижение уровня деполяризации таламокортикальных нейронов приводит к переходу альфа-колебаний (8-13 Гц) в тета-колебания (4-8 Гц). Адаптировано с разрешения из Hughes & Crunelli (2007).

точном уровне Стюарт Харг (Stuart Hughes) и коллеги из Кардиффского Университета в 2004 году открыли новую форму всплеск таламических нейронов в деполяризованном состоянии. Они показали, что таламокортикальные нейроны в определенных условиях могут генерировать высокопороговые кальциевые потенциалы, которые, в свою очередь, вызывают генерацию пачек спайков с 10 мс интервалами между спайками. Пачки спайков синхронизируются посредством щелевых межклеточных контактов и коррелируют с волнами ЭЭГ на поверхности головы. В зависимости от уровня обратной связи от коры эти волны могут находиться в альфа-диапазоне (сравнительно высокий уровень активации) или в тета-диапазоне (сравнительно низкий уровень активации) (Рис. 2.2.13).

Во-вторых, на поведенческом уровне недавно было показано, что альфа-волны в первичной сенсорной коре не связаны с «закрытыми воротами таламуса», а скорее обеспечивают оптимальный уровень функционирования коры. Подтверждение было получено в околопороговых психофизических экспериментах и из результатов объединенных ЭЭГ-ТМС исследований. Пример околопорогового эксперимента был использован в недавнем исследовании Клауса Линкенкаэра-Хансена (Klaus Linkenkaer-Hansen) и коллег из Хельсинского Университета, которые обнаружили, что детекция соматосенсорных стимулов примерно одинаково вероятна при высокой и низкой мощности волн альфа-диапазона в соматосенсорной коре перед предъявлением стимула.

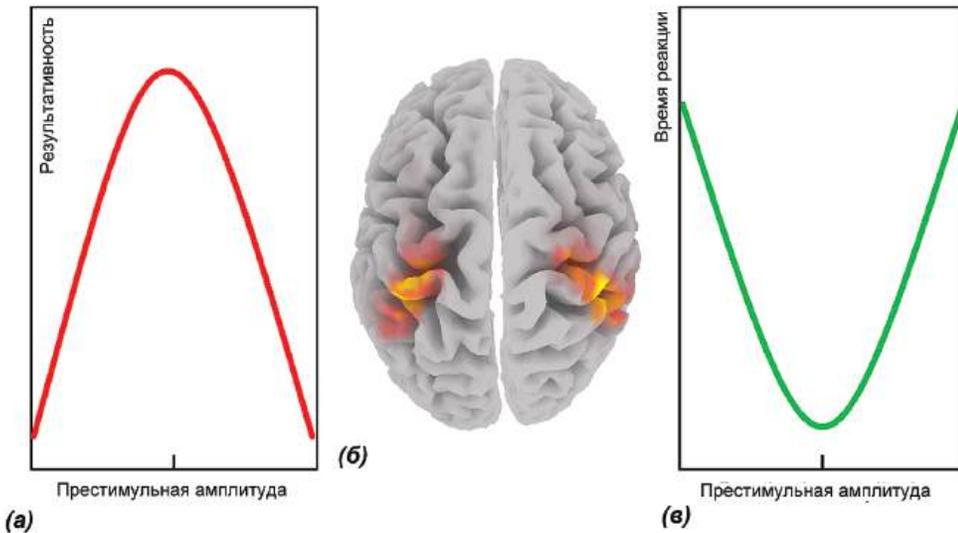


Рис. 2.2.14. Альфа-ритмы определяют оптимальное выполнение заданий. Подушечки пальцев испытуемых стимулировались электрическим током на пороге чувствительности. Испытуемых просили реагировать, если они чувствовали стимул. Регистрировалась МЭГ. (а) Средняя амплитуда альфа-волн в сенсомоторной коре перед предъявлением стимула облегчает детекцию стимула (реакцию); (б) схематичное представление областей регистрации; (в) U-образная зависимость времени реакции от амплитуды альфа-активности в соматосенсорной коре перед предъявлением стимула. Адаптировано из Linkenkaer-Hansen et al. (2004).

Связь между мощностью активности альфа-диапазона перед предъявлением стимула и последующим восприятием может быть просто корреляционной или причинной (то есть альфа-волны формируют восприятие). Причинная функция альфа-ритма была протестирована в 2010 году Винченцо Ромеи (Vincenzo Romei) и коллегами из Университета Глазго прямой стимуляцией зрительных областей короткими пачками стимулов ритмической ТМС. Было показано, что способность видеть стимул значительно сильнее модулировалась альфа-стимуляцией, чем контрольными тета- и бета-стимуляциями. Эти частотно-специфические эффекты наблюдались при стимуляции затылочной и теменной областей левого и правого полушарий и были короткоживущими: они наблюдались в конце пачки ТМС стимулов, но отсутствовали спустя 3 с. Это говорит о том, что задний альфа-ритм активно вовлечен в формирование предстоящего восприятия, и, следовательно, представляет собой субстрат, а не просто коррелирует с регуляцией зрительного сенсорного входа.

МОДЕЛЬ

Таламус регулирует информационный вход в кору как ворота. Таламические нейроны тормозят ненужную информацию и усиливают нужную. В теории эту функцию может выполнять механизм латерального торможения. В экспериментах в ретикуляр-

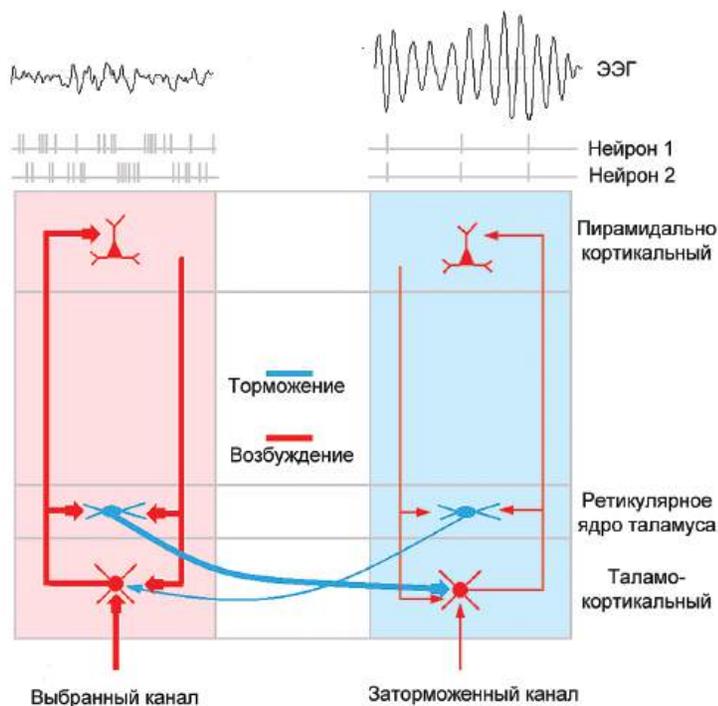


Рис. 2.2.15. Модель «центральное возбуждение-периферическое торможение» таламокортикальных сетей, ответственных за генерацию альфа-ритма.

ном ядре таламуса — слое тормозных нейронов, которые осуществляют латеральное торможение таламокортикальных нейронов по типу обратной связи — наблюдаются разные типы латерального торможения.

На основе имеющихся данных, 30 лет назад Фрэнсисом Криком из Института Биологических Исследований Солка, США (1984) была предложена гипотеза, в соответствии с которой таламическое ретикулярное ядро управляет внутренним «прожектором внимания», который одновременно «подсвечивает» все нейронные цепи, связанные с объектом внимания. Он предположил, что в процессе восприятия, подготовки и выполнения любого когнитивного и/или двигательного задания ретикулярное ядро таламуса приводит в движение соответствующие таламокортикальные сети. Его идея латерального торможения была основана на предположении о том, что нейроны ретикулярного ядра имеют обширные тормозные аксонные коллатерали, которые, как считается, обеспечивают крупномасштабные взаимодействия в пределах ретикулярного ядра и последующие таламические пачки разрядов, которые требуются для «прожектора». Однако, новые данные показывают, что это не тот случай: (1) малая доля (около 10%) нейронов имеет короткие локальные аксонные коллатерали, (2) ритмическая пачечная активность таламических нейронов наблюдается в состояниях сонливости и сна, в то время как бодрствование и выполнение когнитивных заданий обычно сопровождается гамма-колебаниями в таламокортикальной системе. Через двадцать лет после Фрэнсиса Крика Дидье Пино (Didier Pinault) из Национального Института Здоровья и Медицинских Исследований (INSERM) во Франции обобщил новые знания о структуре и функциях ретикулярного ядра таламуса. Попытка представить эти взгляды в упрощенном виде представлена на Рис. 2.2.15. Данная схема может объяснить общий паттерн реактивности ЭЭГ с центральной десинхронизацией и синхронизацией вокруг нее, описанной в работе 1999 года Герта Пфуртшеллера (Gert Pfurtscheller) из Грацского Технического Университета и Фернандо Лопес да Сильва (Fernando Lopes da Silva) из Школы Нейронаук, Амстердам. Она (эта схема) также может объяснить похожий паттерн, представленный на Рис. 2.2.6 этой книги.

ГЛАВА 2.3. БЕТА- И ГАММА-РИТМЫ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Бета-волны впервые были описаны Гансом Бергером из Йенского Университета и он их связывал с фокусированным вниманием. В 1929 он написал «..что бета-волны, в отличие от альфа-волн, сопровождают умственную деятельность». Изначально все волны с частотой более 13 Гц считались бета-волнами. Позже стало понятно, что волны в диапазоне 13-30 Гц нужно разделять, по крайней мере, на два диапазона: низко-частотный бета (13-21 Гц) и высокочастотный (21-30 Гц) из-за различия топографии и реактивности при выполнении заданий.

Джузеппе Моруцци (Giuseppe Moruzzi) и Хорас Мэгун (Horace Magoun) из Северо-западного университета в 1949 были первыми, кто показал, что стимуляция ретикулярной формации ствола мозга активирует кору и трансформирует ЭЭГ с высокоамплитудными альфа-ритмами в ЭЭГ с низкоамплитудными бета-волнами. Электрическая стимуляция только интраламнарного ядра таламуса вызывала такой же эффект. Реакция активации состоит в подавлении альфа-ритмов (реакция десинхронизации) и увеличении бета-активности.

В 1980-х высокочастотная активность (гамма-волны, 30-60 Гц) стала объектом интенсивных исследований в рамках проблемы связывания в восприятии. Основное предположение заключалось в том, что колебания гамма-диапазона связаны со способностью мозга соединять разные свойства одного объекта в единый гештальт, или, точнее, объединять разные репрезентации изображения, возникающие в разных корковых областях, в некоторый унитарный нейрофизиологический процесс, который воспринимается мозгом как единый объект.

Утверждение, что бета-активность наблюдается практически у каждого испытуемого звучит тривиально, так как спектры ЭЭГ, как и в случае любого другого полиморфного паттерна, содержат все частоты, в том числе и бета. Однако, в некоторых случаях, высокочастотная активность довольно регулярна и эта регулярность отражается в спектрах в виде определенного пика. В таких случаях мы говорим о ритмах в общем, и о бета- и гамма-ритмах в частности.

При интракраниальных исследованиях (Рис. 2.3.1) бета-ритмы регистрируются в многочисленных корковых и подкорковых анатомических структурах, включая лимбическую систему и базальные ганглии. Эти ритмы локальны и могут довольно сильно различаться на электродах, отстоящих друг от друга всего на несколько миллиметров. Эти локальные полевые потенциалы суммируются, ослабляются на поверхности головы и вносят довольно умеренный вклад в запись ЭЭГ.

Из-за природы локальных полевых потенциалов существует значительное несоответствие между исследованиями этого феномена и ритмов ЭЭГ, регистрируемых на скальпе. Локальные полевые потенциалы в основном исследовались в экспериментах на животных с конечной целью понять связь между локальными полевыми колебаниями (отражающими коллективное поведение нейронных сетей) и нейронными процессами, которые лежат в их основе, такими как импульсная активность и синап-

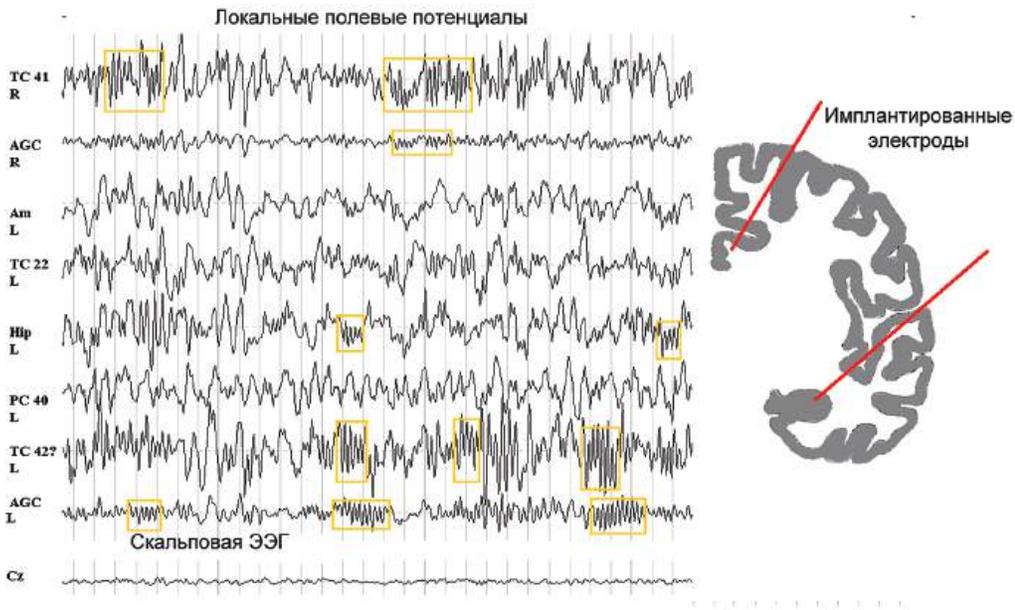


Рис. 2.3.1. Локальные полевые потенциалы, записанные с внутричерепных электродов, вживленных для диагностики и терапии пациентам с эпилепсией, одновременно с ЭЭГ с поверхности головы (ЭЭГ) в отведении Cz. Выделены (прямоугольниками) вспышки локальных бета-ритмов.

тическая передача. Несколько идей были сначала заявлены и затем получили экспериментальное подтверждение, такие как связь посредством синхронизации, взаимодействие через когерентность и гипотеза фазового кодирования. Таким образом, когда мы говорим о ритмах ЭЭГ, зарегистрированных на поверхности головы, необходимо помнить, что эти ритмы отражают коллективное поведение большой группы синхронно работающих нейронов, которое может значительно отличаться от локальных операций, осуществляемых мозгом.

Здесь нужно отметить, что всего 20 лет назад исследование нейронных осцилляций по большей части ограничивалось клинической ЭЭГ и исследованиями сна у людей и редкими исследованиями нейронной основы дельта-ритмов и сонных веретен. Сегодня ритмы мозга — популярная тема во многих нейронаучных лабораториях. Это изменение парадигмы связано с пониманием того, что информация передается в согласованных пакетах, и что регулярности являются лучшим способом реализации этой роли.

Нейронные механизмы и функциональная роль бета- и гамма-волн менее понятны, чем таковые для альфа-ритмов. Возможно, разные типы бета- и гамма-волн играют совершенно разные роли в корковой саморегуляции. На заре электроэнцефалографии бета-активность считалась более свойственной пациентам с психическими расстройствами, например, пациентам с тревогой и шизофренией. Однако, этот субъективный опыт был только частично подтвержден стандартными количественными измерениями и нормативными базами данных, которые появились в 1970-х.

ТАЙНА МНОГОЧИСЛЕННЫХ БЕТА-РИТМОВ

Бета-ритмам приписывали множество гипотетических функций. Они обсуждаются в обзоре 2010 года, сделанном Андреасом Энгелом (Andreas Engel) и Паскалем Фрайсом (Pascal Fries) из Университетского Медицинского Центра в Гамбурге. Наиболее популярные из них: (1) координация множества корковых репрезентаций между собой; (2) подавление движения; (3) планирование действия; (4) сохранение текущего статуса (статус-кво); (5) подача сигнала о том, достаточно ли данных для принятия решения; (6) фокусировка системы выбора действия. Бета-ритмы наблюдаются в различных перекрывающихся частотных диапазонах: бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (21-30 Гц) и 20-Гц бета, связанный с планированием и контролем действий. Оказалось, что разные бета-ритмы могут быть связаны с разными нейронными механизмами.

РОЛАНДИЧЕСКИЙ БЕТА-РИТМ

Наиболее изученными бета-ритмами в электрической активности мозга являются высокочастотные осцилляции от базальных ганглиев, синхронные бета-колебаниям в моторных областях коры. Существует убедительное экспериментальное доказательство, что произвольным движениям предшествует и их сопровождает уменьшение бета-колебаний в моторной петле «базальные ганглии-таламус-кора».

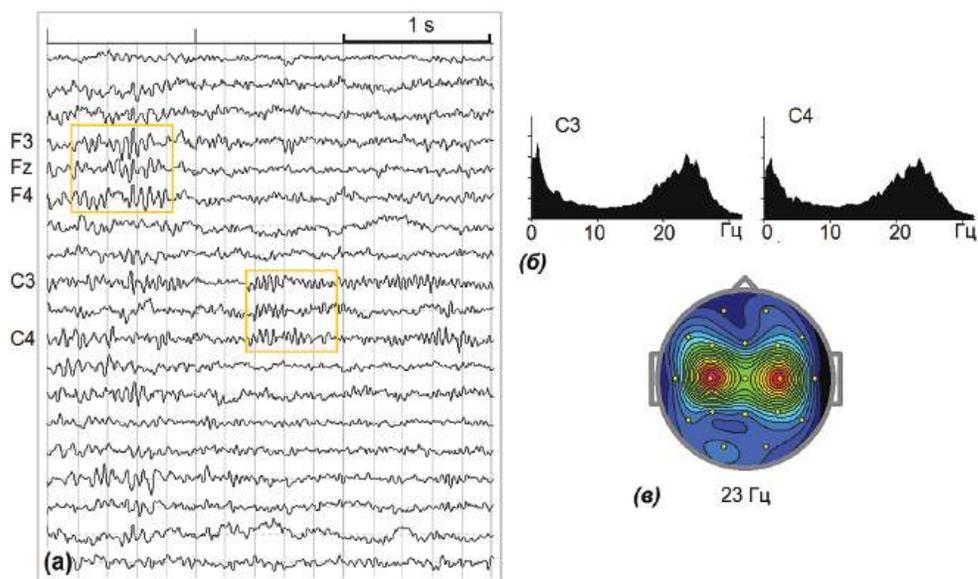


Рис. 2.3.2. Роландические бета-ритмы здорового 28-летнего испытуемого. (а) 3-секундный фрагмент ЭЭГ в состоянии с открытыми глазами в монтаже плотности источников тока. Обратите внимание, что бета-ритмы в отведениях С3 и С4 сопровождаются всплшкой лобного бета-ритма в отведениях F3, Fz, F4; (б) спектры ЭЭГ в отведениях С3 и С4. Обратите внимание на четкие пики с частотой около 23 Гц; и (в) Топография спектров ЭЭГ на 23 Гц.

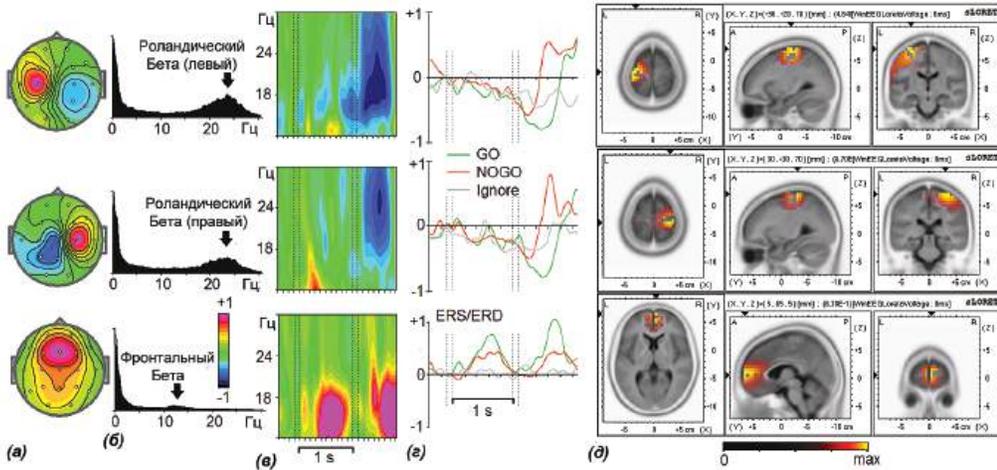


Рис. 2.3.3. Роландические бета-ритмы (два верхних ряда) у здорового испытуемого с Рис. 2.3.2. ЭЭГ в монтаже плотности источников тока в состоянии спокойного бодрствования раскладывалась на независимые компоненты методом независимых компонент. Представлены три компонента, соответствующие трем бета-ритмам. (а) Топография; (б) Спектры; (в) Результаты вейвлет-анализа в пробах GO; (г) кривые вызванной синхронизации/десинхронизации в соответствующих частотных диапазонах в пробах GO (зеленая), NOGO (красная) и Ignore (серая). (д) Томограммы sLORETA для компонент.

Также известно, что бета-колебания в этих областях усиливаются при дисфункциях базальных ганглиев, например, болезни Паркинсона. Бета-ритмы коррелируют с симптомами брадикинезии и ригидности при болезни Паркинсона.

В 2011 году Нед Дженкинсон (Ned Jenkinson) и Питер Браун (Peter Brown) из Оксфордского Университета (Великобритания) попытались объяснить многочисленные феноменологии гипотезой о том, что бета-ритмы поддерживают тоническую двигательную активность за счет нового произвольного движения и, таким образом, могут считаться мерой вероятности того, что новое произвольное действие должно быть совершено. Колебания бета-диапазона модулируются уровнем дофамина в базальных ганглиях, который, в свою очередь, модулируется заметностью внутренних и внешних стимулов. Итоговая модуляция бета-активности дает возможность будущих ресурсообеспечения и подготовки потенциальных действий. Нехватка дофамина в базальных ганглиях, как при болезни Паркинсона, нарушает эту функцию.

Результат работы моторной петли «базальные ганглии-галамус-кора» регистрируется на ЭЭГ в форме роландических бета-ритмов. Пример такой ритмической активности представлен на Рис. 2.3.2. Бета-ритмы в спонтанной ЭЭГ выглядят как вспышки на электродах С3, С4. Средняя частота бета-активности в этом случае составляет около 23 Гц.

Независимые компоненты, соответствующие этим бета-ритмам, представлены на Рис. 2.3.3. В соответствии с данными sLORETA роландические бета-ритмы генерируются в моторных областях коры левого и правого полушарий. В двустимульном GO/NOGO тесте в компонентах наблюдается медленно усиливающаяся десинхрони-

зация во время подготовки моторного ответа. Моторный ответ коррелирует с высокой десинхронизацией в GO пробах. В NOGO пробах за начальной кратковременной десинхронизацией следует синхронизация отдачи (rebound). Нужно отметить, что игнорируемые пробы не сопровождаются изменением мощности бета-активности. Для фронтального бета-ритма наблюдается совершенно другая динамика при выполнении задания, она будет детально обсуждаться в следующих разделах.

КОРРЕЛЯЦИИ С BOLD-СИГНАЛОМ фМРТ

В исследовании Петры Риттер (Petra Ritter) и коллег из Германии и Норвегии регистрировалась спонтанная ЭЭГ и фМРТ при выполнении бимануального моторного задания. К ЭЭГ данным применялся алгоритм слепого разделения источников сигнала. Спектральная мощность роландического бета, определенная вейвлет-анализом, обратно коррелировала с величиной фМРТ BOLD-сигнала в прецентральной коре (Рис. 2.3.4).

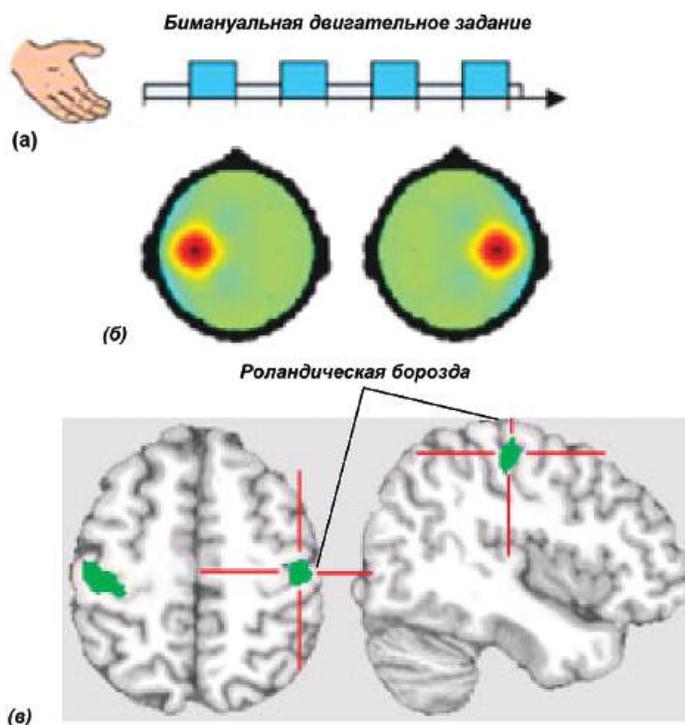


Рис. 2.3.4. Роландический бета-ритм обратно коррелирует с BOLD фМРТ. (а) ЭЭГ и фМРТ регистрировались одновременно у испытуемого, который выполнял бимануальное двигательное задание; (б) К ЭЭГ данным применялся метод слепого разделения источников. Источники компонент свертывались с функцией гемодинамического ответа. (в) Метаболическая активность в прецентральных областях отрицательно коррелирует с роландическим бета-ритмом. Адаптировано с разрешения Ritter et al. (2009).

ФРОНТАЛЬНЫЕ БЕТА-РИТМЫ

В примере на Рис. 2.3.2 и 2.3.3 можно видеть фронтальный бета-ритм. Этот ритм можно наблюдать в отведениях F3, Fz и F4 в виде всплесков с частотой около 16 Гц с лобной локализацией. В противоположность роландическим бета-ритмам, фронтальный ритм синхронизируется после предъявления предупреждающего стимула (первого стимула в паре) в GO/NOGO тесте. Резкая синхронизация наблюдается с латентностью около 700 мс после предъявления стимула, предупреждающего о необходимости действия, но не после игнорируемого стимула. Фронтальные бета-ритмы обычно видны на спектрограммах в лобных отведениях в качестве широких пиков с маленькой амплитудой. Такой вид на спектрограммах отражает низкую амплитуду этой активности и их нерегулярный паттерн. Эти волны в монтаже с объединенным ушным референтом редко — примерно в 2% здоровой популяции- превышают

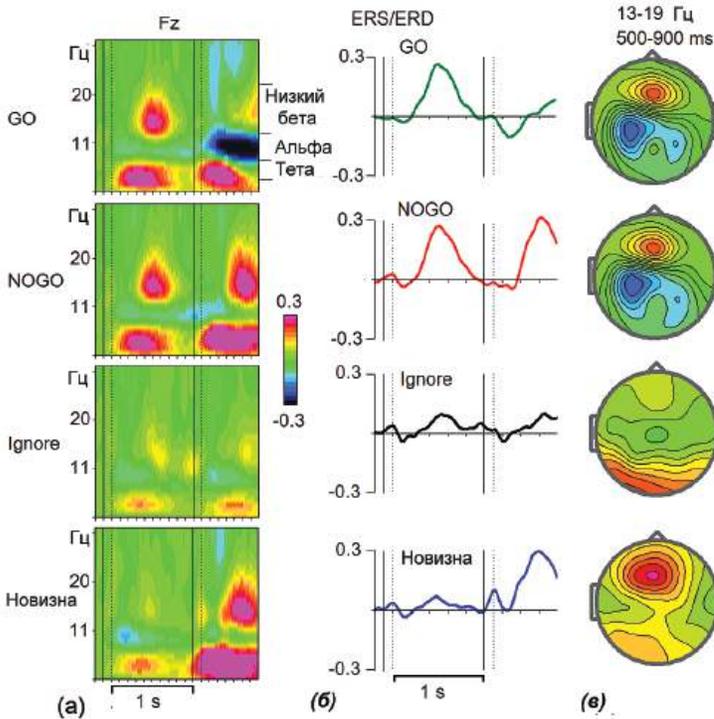


Рис. 2.3.5. Лобный бета-ритм в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. (а) Результаты вейвлет-анализа для условий GO, NOGO, Ignore и Novelty по отдельности – данные, усредненные по группе 312 здоровых испытуемых в возрасте 18-50 лет в монтаже плотности источников тока. Обратите внимание на всплеску низкочастотной бета-активности в диапазоне 13-19 Гц в интервале 500-900 мс после предъявления стимула в условиях, которые предполагают активацию лобных долей; (б) Кривые вызванной синхронизации/десинхронизации для условий GO (зеленый), NOGO (красный), Ignore (серый) и Novelty (синий); и (в) топографии вызванной синхронизации/десинхронизации в диапазоне 13-19 Гц в интервале 500-900 мс после предъявления второго стимула. Данные из базы *HBI database*.

20 мкВ. Альфа-ритмы в центральных и задних областях, напротив, обычно имеют более регулярный паттерн и отражаются на спектрограммах в виде узких пиков.

Фронтальный бета-ритм является устойчивым паттерном у здоровых испытуемых и хорошо виден на усреднённых по группе вейвлет-изображениях. Активационный паттерн фронтального бета-ритма в двустимульном GO/NOGO тесте изображен на Рис. 2.3.5.

В отличие от роландического бета-ритма, который подавляется при подготовке к совершению действия и его выполнении, фронтальный бета-ритм демонстрирует активационный паттерн. Этот ритм активируется через 500 мс после предупреждающего, GO, NOGO и Novel стимулов (т. е. в условиях, сопровождаемых активацией лобной коры). Бета-ритм не возникает после предъявления игнорируемого предупреждающего стимула и после игнорируемой пробы, еще раз показывая, что для его генерации требуется активация лобной коры.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ БЕТА-РИТМЫ

Иногда у здоровых испытуемых можно наблюдать пик высокочастотной бета-активности с максимумом в отведении Cz. Этот ритм называется центральным бета-ритмом («vertex beta rhythm»). Пример такого ритма представлен на Рис. 2.3.6. Этот ритм отличается от роландических ритмов частотой, локализацией и реакцией на выполнение заданий. Это иллюстрируется Рис. 2.3.7, на котором представлены изме-

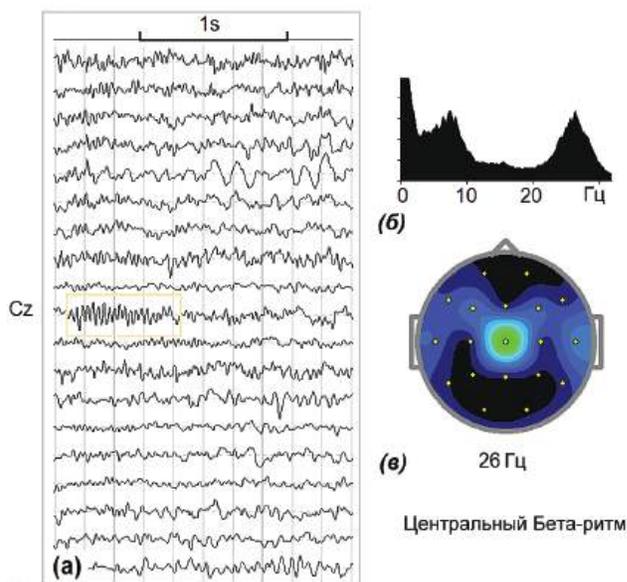


Рис. 2.3.6. Центральный бета-ритм в состоянии спокойного бодрствования. (а) 2-секундный фрагмент ЭЭГ 27-летнего здорового испытуемого в состоянии спокойного бодрствования в монтаже плотности источников тока. Вспышка высокочастотного бета-ритма отмечена в Cz; (б) Спектры ЭЭГ в состоянии с открытыми глазами. Виден пик примерно на 26 Гц; и (в) Топография спектров на 26 Гц.

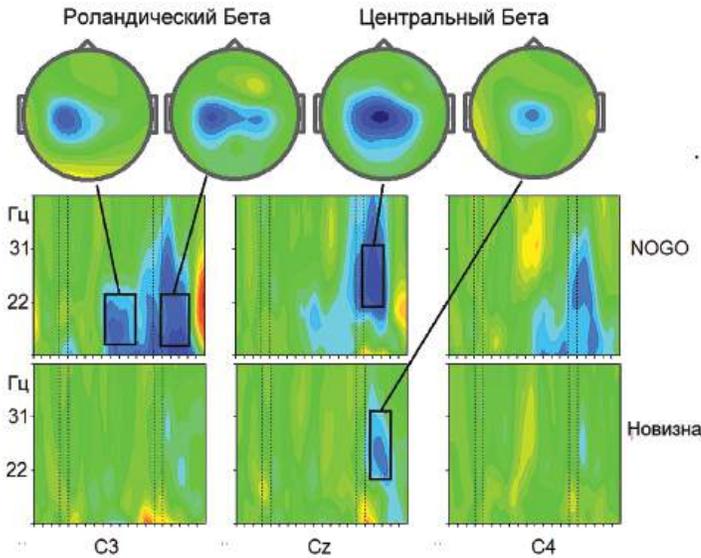


Рис. 2.3.7. Ответы центрального бета-ритма в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом у здорового испытуемого с Рис. 2.3.6. Представлены результаты вейвлет-анализа для условий NOGO и Novelty. Обратите внимание, что десинхронизация центрального ритма происходит в более высокочастотном диапазоне (23-30 Гц), чем десинхронизация роландического ритма, которая происходит в более низкочастотном диапазоне (13-22 Гц). Десинхронизация центрального бета-ритма не наблюдается в период подготовки и не асимметрична, в отличие от роландических ритмов. Центральный ритм десинхронизируется в ответ на новый стимул. Оба ритма не меняются в условии Ignore (не показано).

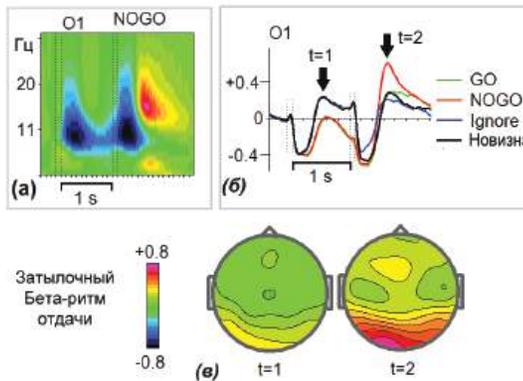


Рис. 2.3.8. Затылочный бета-ритм отдачи в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. (а) Результаты вейвлет-анализа в условии NOGO - данные, усредненные по группе 312 здоровых испытуемых в возрасте 18-50 лет в монтаже плотности источников тока. Обратите внимание на вспышку низкочастотной бета-активности в диапазоне 14-19 Гц с латентностью около 600 мс; и (б) Кривые вызванной синхронизации/десинхронизации для условий GO (зеленая), NOGO (красная), Ignore (серая) и Novelty (синяя); (в) Топографии вызванной синхронизации/десинхронизации в диапазоне 14-19 Гц на $t = 1$ и $t = 2$. Данные из базы *HBI database*.

нения центрального бета в двустимульном GO/NOGO тесте у одного испытуемого. Нужно отметить, что центральный бета-ритм изменяется в NOGO и Novel условиях, что в неожиданных ситуациях является противоположным роландическим бета-ритмам, которые реагируют на подготовку действий.

ЗАТЫЛОЧНЫЕ БЕТА-РИТМЫ ОТДАЧИ (REBOUND)

Предъявление зрительного стимула вызывает подавление затылочных бета-ритмов, за которым следует синхронизация отдачи (rebound). Это представлено на Рис. 2.3.8. Синхронизация отдачи бета-ритма имеет пиковую латентность примерно через 600 мс, находится в частотном диапазоне 14-19 Гц и локализуется в затылочно-височных областях.

НЕРИТМИЧЕСКАЯ БЕТА-АКТИВНОСТЬ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АКТИВАЦИИ КОРЫ

У многих здоровых испытуемых в спектрах ЭЭГ не наблюдается никаких явных пиков в бета-диапазоне. В этих случаях используется термин неритмическая бета-активность. В целом, существует тесная связь между локальными показателями метаболической активности мозга человека и параметрами спонтанной и вызванной ЭЭГ. Неритмическая бета-активность, в частности, оказалась чувствительным показателем активации коры.

Одна из наиболее цитируемых работ в этой области была проведена в 1998 году Яном Куком (Jan Cook) и коллегами из Калифорнийского Университета в Лос-Анджелесе (UCLA). Авторы одновременно регистрировали многоканальную ЭЭГ и проводили позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-исследование) у здоровых испытуемых в покое и при выполнении простого двигательного задания. В отношении бета-активности результаты показали, что мощность ЭЭГ в бета-диапазоне при использовании средневзвешенного монтажа (a local average reference montage) положительно коррелирует с метаболической активностью в соответствующей локальной области коры (Рис. 2.3.9а). Нужно отметить, что мощность ЭЭГ других частотных диапазонов также коррелирует с метаболической активностью, но иначе: альфа-активность, например, отрицательно коррелирует с локальным кровотоком. В работе 2002 года, представленной Криш Сингх (Krish Singh) из Астонского Университета, Великобритания, и коллегами, проводилось исследование магнитоэнцефалограммы (МЭГ), как дополнения к ЭЭГ, совместно с фМРТ. Изменения BOLD-сигнала наблюдались при выполнении задания на словесную беглость (covert letter fluency task). МЭГ анализировали с использованием адаптированной технологии beam-former, которая позволяет видеть динамическое 3D изображение изменения мощности корковой активности. Результаты (Рис. 2.3.9б) показывают, что частотно-специфические, связанные с выполнением задания, изменения корковой синхронизации совпадают с областями, в которых регистрируется вызванный корковый гемодинамический ответ, видимый на фМРТ изображениях. Изменения МЭГ сигнала включают вызванную десинхронизацию в бета-диапазоне.

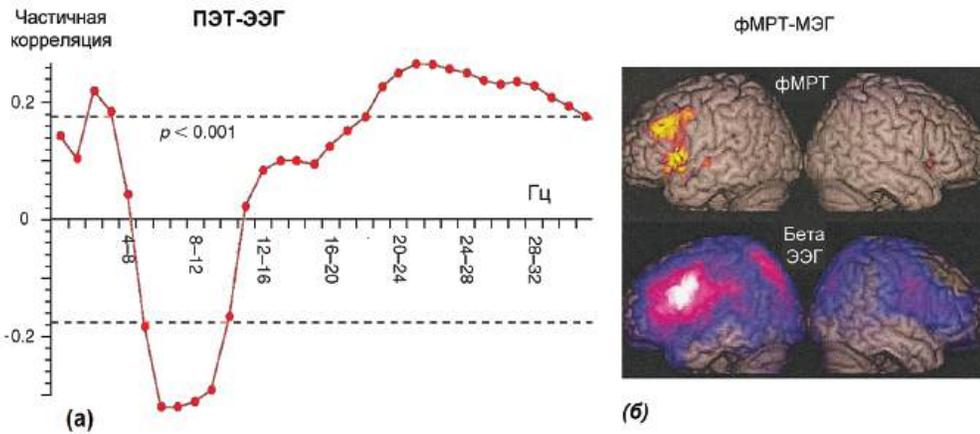


Рис. 2.3.9. Неритмическая бета-активность коррелирует с метаболической активностью. (а) Связь между значениями локальной перфузии (ПЭТ) и относительной мощности ЭЭГ в локальном среднем взвешенном монтаже (по оси Y коэффициент частичной корреляции; по оси X-частота ЭЭГ); (б) Верхний ряд – увеличение BOLD-сигнала в тесте на словесную беглость (covert letter fluency task); нижний ряд – бета (15–25 Гц) десинхронизация МЭГ в таком же тесте. Часть а адаптирована с разрешения из *Cook et al. (1998)*; часть б – адаптирована с разрешения из *Singh et al. (2002)*

Результаты, представленные на Рис. 2.3.9 необходимо интерпретировать с осторожностью, так как (1) бета-активность в разных областях коры может иметь разное функциональное значение, и (2) за бета-десинхронизацией часто следует бета-синхронизация таким образом, что средний эффект может иметь другое направление.

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Существование нескольких бета-ритмов с разной частотой и функциональными свойствами предполагает, что невозможно предложить единого нейронного механизма для объяснения всех бета-ритмов. В самом деле, фронтальный бета-ритм синхронизируется при необходимости выполнять задание с латентностью около 500 мс. Роландические бета-ритмы десинхронизируются при подготовке и выполнении движения и синхронизируются (синхронизация отдачи) после выполнения движений. Центральный бета-ритм десинхронизируется в ответ на новый стимул. Тем не менее, можно сделать разумные предположения относительно нейронных сетей, объясняющие специфическое поведение конкретных бета-ритмов при выполнении задания или манипуляций с нейромедиаторами. Хорошим примером является модель роландических бета-ритмов.

Хорошо известно, что этот тип бета-колебаний чувствителен к применению агонистов ГАМК, таких как бензодиазепины. В работе 2005 года Оле Дженсона (Ole Jensen) и коллег из Хельсинского Технологического Университета механизмы генерации роландических бета-колебаний исследовались на здоровых испытуемых с помощью

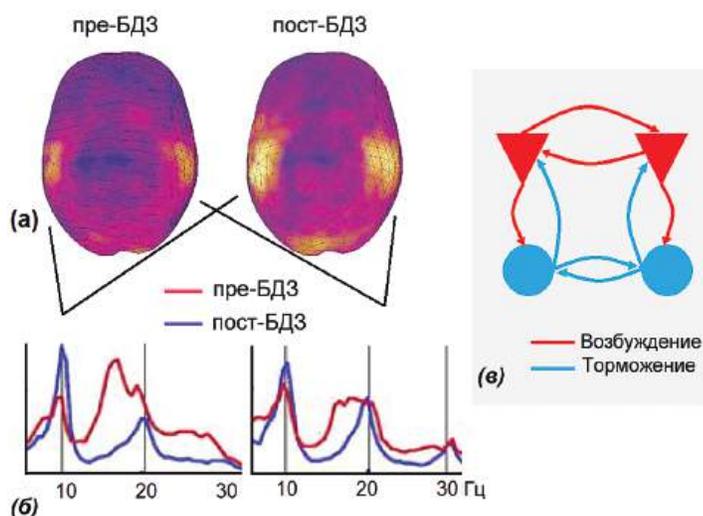


Рис. 2.3.10. Механизм генерации роландических бета-ритмов. (а) Оценки минимального тока спонтанных бета-колебаний в МЭГ до и после употребления бензодиаземина (БДЗ); (б) Спектры мощности спонтанной активности здорового испытуемого, зарегистрированной до (пре-БДЗ, синие линии) и после (пост-БДЗ, красные линии) употребления БДЗ. Сенсоры расположены над роландовой бороздой слева и справа; и (в) Схематичная диаграмма модели, построенной из 64 возбуждающих (е-клетки) и 16 тормозных (i-клетки). На симуляции исследовались последствия изменения тормозных соединений и сравнивались с экспериментальными данными. Адаптировано с разрешения из Jensen et al. (2005).

регистрации магнитоэнцефалограммы (МЭГ) при приеме бензодиазепинов (Рис. 2.3.10). Было показано, что бензодиазепины повышают мощность и снижают частоту бета-активности в области роландической борозды. Наблюдаемые эффекты были воспроизведены в нейронной сети, состоящей из возбуждающих и тормозных нейронов.

В здоровом мозге бета-активность, по-видимому, работает как функция «сброса», которая очищает все последствия сильной активации в нейронных сетях и позволяет им обрабатывать информацию снова и снова. В больном мозге это происходит почти постоянно, что отражается в слишком высоком уровне бета-активности (т. е. проявляется в отличии от нормы) и является показателем гиперактивации, возбуждения.

ГАММА-АКТИВНОСТЬ

Гамма-ритмы (>30 Гц) имеют низкую мощность и их трудно зарегистрировать. Необходимо использовать специальные измерения, чтобы избежать 50- и 60-Гц артефактов, как и мышечных артефактов. В исследованиях на животных предполагается, что синхронизация на 40 Гц между нейронными элементами является особым механизмом нейронного взаимодействия, называемым временным связыванием. Эта вре-

менная координация разрядов пространственно распределенных нейронов необходима, чтобы соединять пространственно разнесенные репрезентации изображения в единый объект (результат перцепции). Большая часть работы в этом направлении была сделана в Институте Исследования Мозга Макса Планка во Франкфурте (Германия) группой исследователей, возглавляемой Вольфом Зингером (Wolf Singer).

В исследованиях на людях в записях ЭЭГ с поверхности головы систематически наблюдается присутствие синхронизированной волновой активности гамма-диапазона, когда испытуемые видят когерентный зрительный объект (перцепт). Это было показано в работе Катрин Таллон-Бодри и коллег в 1997 году в Национальном Институте Здоровья и Медицинских Исследований (INSERM). В их исследовании авторы предъявляли квазислучайные точечные изображения испытуемым. Поначалу испытуемые воспринимали каждый стимул как бессмысленные пятна. Однако, когда испытуемых тренировали видеть далматинца, спрятанного на картинке, теперь уже имеющие смысл картинки вызывали появление гамма-активности в затылочных отведениях через 280 мс после начала предъявления стимула. Правдоподобное объяснение этих результатов заключается в том, что объекты, порождающие когерентную перцепцию задействуют зрительные области, которые синхронизируются в гамма-диапазоне.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ БЕТА-РИТМЫ

Чтобы определить, является ли мощность бета-ритма у конкретного человека слишком высокой или слишком низкой, нужно полагаться на результаты сравнения с нормативной базой данных. Если обнаружено повышение или снижение бета-активности, интерпретировать результаты нужно с осторожностью. Во-первых, важна топография увеличения мощности бета-активности. На необычное распределение, такое как теменные или височные области, необходимо обращать больше внимания, чем в случае сенсомоторной или лобной коры. Во-вторых, асимметрия бета-активности (больше 50%) может рассматриваться как дополнительный показатель ненормальности. В-третьих, реактивность наблюдаемого повышенного бета-ритма является важным показателем его свойств. Если повышенная бета-активность не изменяется в разных условиях теста как в нормативной группе, то это служит дополнительным показателем ненормальности.

Нужно отметить, что повышенная бета-активность наблюдается в областях фокуса эпилепсии, например, во время эпилептической ауры. Другой пример — корковая гиперактивность, сопровождающаяся галлюцинациями. В работе 2004 года Аксел Ропол (Axel Ropohl) и коллеги из Университета Эрлангена — Нюрнберга показали, что слуховые галлюцинации у пациента с шизофренией сопровождаются локальным увеличением бета активности на МЭГ в левой слуховой коре. Иногда повышение бета-активности в коре может выглядеть в исходной записи как веретенообразные бета-ритмы. Этот паттерн, как описывают, сопровождает «корковую возбудимость», вирусные или токсические энцефалопатии, эпилепсию. Этот патологический бета выражается в виде растущих и убывающих веретен в области поврежденной коры. Повышение фронтальных бета-ритмов наблюдается в менее 10% случаев пациентов

с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ). Патологическая динамика гамма-диапазона была выявлена у пациентов с шизофренией. Результаты были представлены в 2015 году в статье Петера Ульхааса (Peter Uhlhaas) из Университета Глазго, Великобритания и Вольфа Зингера (Wolf Singer) из Института Исследования Мозга Макса Планка, Германия. Авторы связывают наблюдаемые изменения с нарушениями ГАМК-эргических механизмов и/или изменениями в удаленных глутаматэргических проекциях.

ГЛАВА 2.4. ФРОНТАЛЬНЫЙ СРЕДИННЫЙ ТЕТА-РИТМ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В здоровом мозге в состоянии бодрствования регистрируется только один ритм в тета-частотном диапазоне — фронтальный срединный тета-ритм или ФС-тета. Так как этот ритм наблюдается в виде коротких вспышек (продолжительностью в несколько секунд) с длинными и варьирующими интервалами между вспышками в небольшой (10-40%) группе здоровых испытуемых и усиливается при выполнении задания, его можно надежно измерить с помощью спектрального анализа данных при выполнении задач, требующих значительных когнитивных усилий. Вот почему этот ритм был обнаружен не раньше 50х годов Алехандро Аррелано (Alejandro Arellano) и Робертом Скальпом (Robert Scalp) из Главного Госпиталя Массачусетса, а его название было придумано еще позже (1972) Тсутому Ишихара (Tsutomu Ishihara) из Медицинского Колледжа Университета Осаки и Нобуо Йоши (Nobuo Yoshi) из Университета Тохо в Японии, которые наблюдали этот ритм в ЭЭГ здоровых испытуемых, постоянно складывающих числа в уме.

Фронтальный срединный тета-ритм у человека часто связывают с гиппокампальными тета-ритмами, регистрируемыми в экспериментах на животных. В самом деле, колебания в частотном диапазоне 3-10 Гц являются наиболее выраженными паттернами электрической активности у крыс. Было предположено, что гиппокампальные тета-осцилляции участвуют в запоминании и извлечении из памяти. Сходным образом, на основании исследований австрийской группы ученых из Университета Зальцбурга, Вольфганг Климеш (Wolfgang Klimesch) в 1998 предположил, что запоминание новой информации отражается в тета-волнах ЭЭГ человека.

Записи активности гиппокампа человека можно получить только в редких случаях стереотаксических операций у пациентов с эпилепсией с имплантацией внутричерепных электродов для постановки диагноза. В литературе встречается только несколько работ, касающихся гиппокампального тета. Например, группа исследователей из Гарвардского Медицинского Колледжа (Cantero et al., 2003), используя субдуральные и внутричерепные записи пациентов с эпилепсией, показали существование тета-волн в гиппокампе, которые зависят от состояния. В отличие от тонического тета у грызунов, эти волны постоянно наблюдались в виде коротких (около 1 с) вспышек во время быстрого сна и переходов к бодрствованию.

Функция гиппокампа определяется на основе двух, казалось бы, противоречивых открытий второй половины 20 века: (1) наблюдения, что травма гиппокампа приводит к неспособности формировать новые эпизодические воспоминания (как в случае знаменитого пациента Н. М.) и (2) наблюдение того, что спайковая активность нейронов гиппокампа связана с пространственным ориентированием у крыс (клетки места и клетки решетки в гиппокампе). В 2013 Джорджи Бузаки (György Buzsáki) из Нью-Йоркского Университета и Эдвард Мозер (Edvard Moser) из Норвежского Универси-

тета Естественных и Технические наук предположили, что механизмы памяти и планирования задействуют механизмы ориентирования в физическом мире и что нейронные алгоритмы, обеспечивающие ориентирование в реальном и ментальном пространстве, одинаковы. Детальный обзор фронтального срединного тета-ритма в контексте гиппокампального тета был сделан Деймоном Митчеллом (Damon Mitchell), Нейлом МкНайтом (Neil McNaughton), Дэнни Фланаганом (Danny Flanagan) и Йаном Кирком (Ian Kirk) из Новой Зеландии и Австралии в 2008. Они пришли к выводу, что (1) фронтальный срединный тета-ритм, как и гиппокампальный тета возникает при задействовании памяти и эмоций, (2) фронтальный срединный тета усиливается противотревожными препаратами и снижением личностной тревоги в противоположность гиппокампальному тета, который снижается противотревожными препаратами, и (3) у крыс в лобной коре и гиппокампе часто наблюдаются независимые тета-ритмы с разной частотой, но, при исследовательской активности, может возникать когерентность между лобными областями и гиппокампом.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Этот ритм имеет лобное распределение мощности с максимумом в Fz или, если количество электродов достаточно велико, немного впереди от Fz. Частота фронталь-

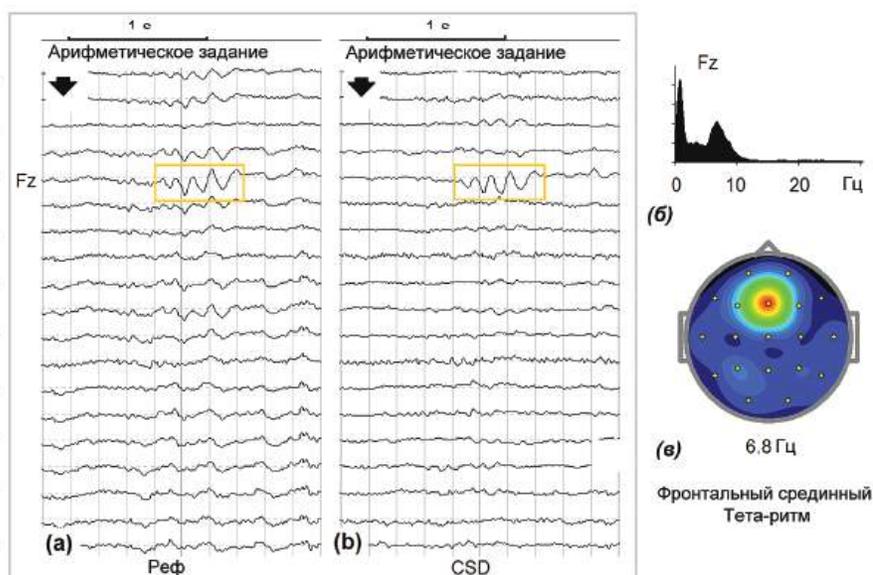


Рис. 2.4.1. Фронтальный срединный тета-ритм у здорового испытуемого, выполняющего арифметическое задание. (а) Референтный монтаж; (б) Монтаж плотности источников тока. Здоровый испытуемый выполняет арифметическое задание. Стрелкой показано начало предъявления стимула — двух чисел, которые нужно сложить и сравнить результат с числом, предъявляемым через 1 с. Как можно видеть, около 700 мс после начала стимула возникает вспышка тета с максимальной амплитудой в Fz; (в) Спектры в монтаже плотности источников тока в отведении Fz для всего арифметического задания (200 проб) с максимальной амплитудой на 6,8 Гц; и (г) Топография спектров на 6,8 Гц.

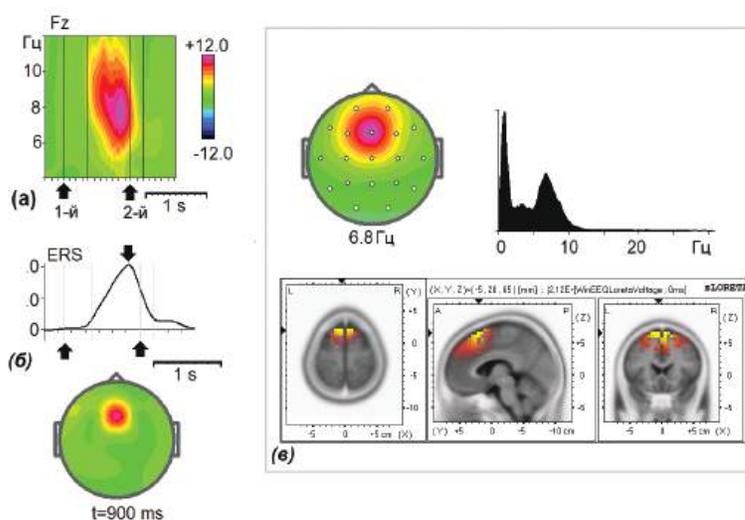


Рис. 2.4.2. Временная динамика и локализация фронтального срединного тета-ритма. (а) Частотно-временное представление вызванной ЭЭГ активности в арифметическом задании у испытуемого на Рис. 2.4.1. Стрелками отмечено начало предъявления первого стимула (два числа, как например 36+53) и второго стимула (число, которое соответствует правильному ответу, как например 89 или не соответствует правильному ответу, как например 98); (б) Вызванная синхронизация, рассчитанная для диапазона 6-8 Гц; (в) Топография вызванного потенциала в его максимуме; (г) Независимая компонента, соответствующая фронтальному срединному тета с топографией, спектром и томограммой sLORETA.

ного срединного тета-ритма варьирует от 5 до 7,5 Гц, со средней частотой около 6 Гц. Амплитуда часто выше, чем средняя амплитуда ЭЭГ. Форма волн близка к синусоиде. Ритм возникает в виде отдельных вспышек, которые длятся по несколько секунд и меняются под влиянием задания: чем сложнее задание, тем больше преобладает ритм. Пример фронтального срединного тета-ритма здорового испытуемого 19 лет представлен на Рис. 2.4.1. Испытуемый выполняет арифметическое задание: складывает два числа, предъявляемых на экране на 400 мс, и сравнивает результат с числом, предъявляемым через 1 с. Как можно видеть, усилие, связанное с арифметической операцией, вызывает вспышку из нескольких колебаний тета-ритма. Весь тест длится 20 минут и спектры ЭЭГ в монтаже плотности источников тока в отведении Fz с топографией максимума мощности ЭЭГ представлены на Рис. 2.4.1в, г. Здесь необходимо отметить, что вспышки тета у этого конкретного испытуемого наблюдаются не в каждой пробе, а случайным образом каждые 3 или 5 проб с перерывом между вспышками около 20 с. Эти вспышки не связаны по времени с презентацией стимулов и оценивались с помощью вейвлет-анализа. Результаты вейвлет-анализа данных этого испытуемого представлены на Рис. 2.4.2а. Обратите внимание, что предъявление стимула вызывает увеличение мощности ЭЭГ в тета-диапазоне. Вызванная синхронизация в частотном диапазоне 6-8 Гц представлена на Рис. 2.4.2б, топография пика представлена на Рис. 2.4.2в.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Применение метода независимых компонент ко всей записи ЭЭГ, зарегистрированной во время выполнения теста, позволяет выделить независимую компоненту, соответствующую фронтальному срединному тета-ритму (Рис. 2.4.2в). Изображение, полученное с помощью sLoreta, показывает, что вспышки ритма у этого конкретного испытуемого генерируются в медиальной части префронтальной коры (включая переднюю цингулярную извилину).

Многочисленные попытки локализовать источник фронтального срединного тета-ритма с помощью ЭЭГ, МЭГ и различных методов определения локализации позволили предполагать, что основные источники находятся в медиальной префронтальной и передней цингулярной областях коры. Внутричерепные записи ЭЭГ, зарегистрированные у пациентов и обезьян, подтверждают эти результаты.

В работе 2001 года Сридхара Равачари (Sridhar Raghavachari) и коллег из Брандейского Университета, Массачусетс, использовались электроды, вживленные в глубокие структуры, и электроды на поверхности коры у эпилептических пациентов, и было показано, что тета увеличивается при выполнении как вербальных заданий, так и заданий на пространственную память, в обширной области неокортекса, охватывающей височную долю, теменную долю, нижнюю лобную извилину и центральную борозду. Эти корковые тета-волны, синхронизируясь на больших областях, по всей видимости, создают фронтальный срединный тета-ритм на поверхности головы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В состоянии спокойного бодрствования с открытыми и закрытыми глазами у некоторых здоровых испытуемых можно наблюдать выраженный фронтальный срединный тета-ритм. У остальной части здоровых людей признаков подобной активности не наблюдается. Одно из объяснений может состоять в том, что из-за глубокого расположения генераторов фронтального срединного тета-ритма только в редких случаях его можно видеть на поверхности головы. В самом деле, для того, чтобы зарегистрировать любой корковый ритм с поверхности головы, должны выполняться следующие требования. Во-первых, источники должны располагаться близко к поверхности, а не глубоко в мозге. Во-вторых, источники должны быть синхронизированы на довольно больших областях. В-третьих, источники должны быть достаточно сильными, чтобы сигналы могли быть зарегистрированы на коже головы.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Другой возможной причиной небольшой встречаемости фронтального срединного тета-ритма в здоровой популяции может быть то, что этот ритм зависит от генетических факторов и наблюдается только в специфической группе здоровых испытуемых. Это предположение подтверждается сравнением спектров ЭЭГ европейцев и азиатов. Результаты представлены на Рис. 2.4.3. Как можно видеть, средняя мощность фронтального срединного тета-ритма в группе детей-корейцев значительно

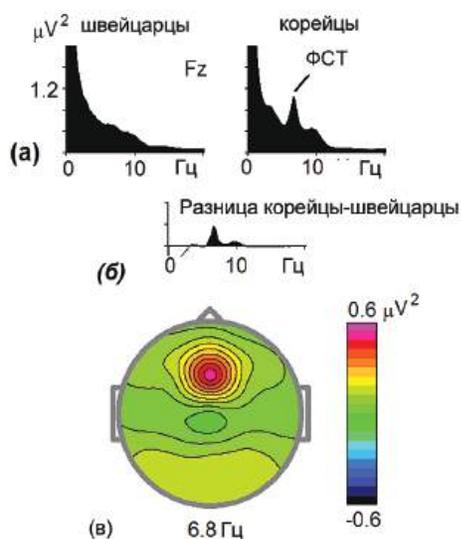


Рис. 2.4.3. Фронтальный срединный тета более распространен у азиатского населения. (а) Усредненные по группе (N=100) спектры ЭЭГ в общем усредненном монтаже в состоянии с открытыми глазами в отведении Fz здоровых испытуемых в возрасте 9-12 лет из Швейцарии (слева) и Кореи (справа). (б) Разностные спектры корейцы-швейцарцы. (в) Топография различий на 6,8 Гц. Данные азиатского населения были собраны Сеунгом Ван Кангом (Seung Wan Kang) и его командой из Национального Университета Сеула.

выше, чем в группе детей-швейцарцев того же возраста и при аналогичных показателях выполнения теста.

При записи ЭЭГ во время выполнения заданий, которые, как известно, вызывают появление этого ритма (таких как арифметические задачи или задания на пространственное ориентирование) преобладание ритма усиливается.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА

Существует обоснованное доказательство того, что этот ритм снижается с возрастом. Количество испытуемых, у которых, по данным японских исследовательских групп, наблюдается фронтальный срединный тета-ритм, составляет около 40% среди молодых (18-28 лет) и около 10% среди испытуемых старшего возраста, как представлено в обзоре 1998 года Казутойо Инанага (Kazutoyo Inanaga) из Клиники Кикусикай (Chikusuikai Hospital).

ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

В исследованиях Казутойо Инанага (Kazutoyo Inanaga) из Клиники Кикусикай (Chikusuikai Hospital), Япония, в 1998 было обнаружено, что здоровые испытуемые

делятся на три группы по мощности фронтального срединного тета-ритма в отведении Fz, генерируемого при выполнении арифметического задания: группы с низким, средним и высоким фронтальным срединным тета-ритмом. В группе с высоким фронтальным срединным тета-ритмом наблюдались самые низкие показатели тревожности, самые высокие показатели по шкале экстраверсии и самые низкие показатели по шкале невротизма. В группе с низким фронтальным срединным тета-ритмом, напротив, наблюдалась обратная корреляция: у них были самые высокие показатели тревожности, самые низкие — по шкале экстраверсии и самые высокие — по шкале невротизма. Никаких различий между группами по показателям выполнения задания не наблюдалось. На основании этих результатов было выдвинуто предположение, что наличие фронтального срединного тета-ритма имеет тесную связь с особенностями личности и уровнем тревожности испытуемого.

Работы Ясуши Мизуки (Mizuki) и коллег из Медицинского Колледжа Университета Ямогучи (Япония) в 1970-х и 1980-х годах показали, что фронтальный срединный тета-ритм является надежным показателем определенных личностных особенностей. Авторы сообщили, что наличие фронтального срединного тета-ритма более вероятно для экстравертов, менее вероятно для невротиков и еще менее — для тревожных испытуемых. Впоследствии Масамото Суцуги (Masatomo Suetsugi) и коллеги из Медицинского Колледжа Университета Ямогучи, Япония, показали, что появление фронтального срединного тета-ритма может быть связано с снижением тревоги у пациентов с генерализованным тревожным расстройством.

КОРКОВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Диего Пиццагалли (Diego Pizzagalli) и коллеги из Гарвардского Университета и Университета Висконсина в 2003 году были первыми, кто исследовал связь между фронтальным срединным тета-ритмом и метаболизмом мозга человека. На здоровых испытуемых в состоянии покоя проводились параллельные измерения электрической активности мозга (ЭЭГ) и метаболизма глюкозы (позитронная-эмиссионная томография — ПЭТ). Данные ЭЭГ анализировались с использованием метода локализации источников, который позволяет проводить корреляции (voxel-wise correlations) ЭЭГ и ПЭТ данных. В случае тета, но не других частотных диапазонов, ростральная передняя цингулярная кора была наибольшим кластером с положительной корреляцией между плотностью тока и метаболизмом глюкозы. В 2007 году в работе Гебхарта Саммера (Gebhard Sammer) и коллег из Университета Юстуса-Либиха, Гессен (Германия) использовалась одновременная регистрация ЭЭГ и фМРТ сигналов для исследования функциональной корреляционной топографии тета. Тета в ЭЭГ усиливался умственной нагрузкой при решении арифметической задачи. При совместном (EEG-constrained fMRI analysis) анализе ЭЭГ и фМРТ из ЭЭГ выделялись участки тета-активности, отражающие мощность тета во время эксперимента. Появление тета, по большей части, было связано с активацией цингулярной, островковой коры, гиппокампа, верхне-височных, верхне-теменных и лобных областей. Авторы обсуждают, что вовлечение широко-распределенных областей мозга подразумевает, что фронтальный срединный тета-ритм, регистрируемый на поверхности головы, отра-

жает скорее комплексное функциональное состояние головного мозга, чем конкретные процессы.

РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ

Больше всего фронтальный срединный тета-ритм преобладает в заданиях, в которых испытуемый вовлечен в сфокусированную, но также и расслабленную, концентрацию. Примером такого задания может быть арифметический тест, описанный выше. Усредненные спектры мощности в этом задании в сравнении с таковыми в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами представлены на Рис. 2.4.4. Обратите внимание, что выполнение задания связано с повышением мощности активности ЭЭГ в диапазоне от 5.5 до 9.5 Гц и низкочастотной бета-активности (13-18 Гц). Повышение мощности активности тета-диапазона соответствует увеличению фронтального срединного тета-ритма при выполнении задачи. Повышение мощности диапазона низкочастотной бета-активности соответствует увеличению лобного бета-ритма при выполнении когнитивных заданий, описанному в главе: Бета и гамма-ритмы.

Другими примерами заданий, связанных с увеличением фронтального срединного тета-ритма, являются игры, такие как тетрис и симуляторы вождения (driving tasks). В работе 1995 года Сеппо Лакка (Seppo Laukka) и коллег из Университета Оулу (Финляндия) испытуемые выполняли задание на симуляторе вождения, в котором они должны были обучиться ориентироваться в сериях улиц, представленных как

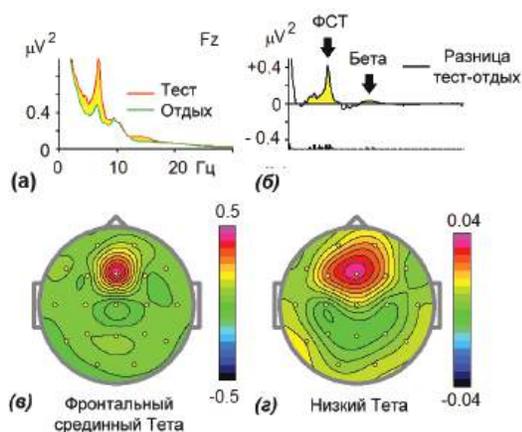


Рис. 2.4.4. Повышение фронтального срединного тета-ритма при усложнении задания. (а) Усредненные по группе спектры ЭЭГ при выполнении арифметического задания (задание, красный цвет) и усредненные по группе спектры ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами (глаза открыты, зеленый цвет) в группе подростков в возрасте 13-14 лет; (б) Разностные спектры Задание – Глаза открытые в отведении Fz со значениями p внизу (самый маленький столбик соответствует $p < 0.05$); (в) Топография разностных спектров в диапазоне фронтального срединного тета; (г) Топография разностных спектров в низкочастотном бета диапазоне. Данные из базы *HBI database*.

анимация на экране компьютера. Было обнаружено, что процент фронтальной срединной тета-активности увеличивался с улучшением выполнения задания и принятием более правильных решений.

Решение арифметических задач в уме — это сложное действие, которое требует вовлечения множества процессов, в том числе распознавание чисел, рабочая память, счет в уме, принятие решения, выбор ответа. Рабочая память часто исследуется в связи с фронтальным срединным тета-ритмом. В работе 1997 года Алан Гевинс (Alan Gevins) из Лаборатории ЭЭГ Систем и SAM Технологий в Сан-Франциско здоровые испытуемые выполняли задания на рабочую память, требующие сравнения каждого стимула с предыдущим по вербальным или пространственным параметрам. Было показано, что фронтальный срединный тета-ритм увеличивается по амплитуде при повышении нагрузки на память. Более того, тета-активность усиливалась после тренировки в выполнении заданий.

Вольфганг Климеш (Wolfgang Klimesch) и коллеги из Зальцбурга (Австрия) получили доказательство существования трех типов тета-активности, имеющих разную связь с памятью. Первый тип активности составляют продолжительные тонические колебания в тета-диапазоне, которые связаны с поддержанием внимания или рабочей памятью. Фазовые всплески фронтальной срединной тета-активности предположительно связаны с операцией извлечения из памяти, в то время как теменная тета-активность связана с кодированием в эпизодической памяти.

В работе 2014 года Лиан-Тьен Шей (Liang-Tien Hsieh) и Чаран Ранганат (Charan Ranganath) из Университета Калифорнии в Дэвисе рассмотрели доказательство связи между фронтальными срединными тета-волнами и рабочей памятью, кодированием и извлечением эпизодических воспоминаний. На Рис. 2.4.5а представлено тоническое повышение фронтального срединного тета-ритма при задержке предъявления проб, в котором временной порядок зрительных предметов или предметы сами по себе должны удерживаться в рабочей памяти в течение четырехсекундных периодов.

Также, состояние, связанное с появлением фронтального срединного тета — это гипноз. Чтобы быть загипнотизированными люди должны фокусировать внимание на себе и на стимуляции. Если они отвлекаются, гипноз прекращается. В работе 1994 года Хелен Кроуфорд (Helen Crawford) из Политехнического Университета Виргинии обнаружила, что у высоко гипнабельных людей наблюдается больше тета до и во время гипноза, чем у низко гипнабельных.

Другим, исключительно человеческим, состоянием, связанным с тета-активностью, является медитация. Во время Дзен медитации регистрировали ЭЭГ продвинутых практиков (Takahashi et al., 2005). В то время как испытуемые достигали все более и более глубоких медитативных состояний или трансов, типичные паттерны активности ЭЭГ начинались с альфа-активности (8-10 Гц) и постепенно сдвигались в тета-диапазон при углублении трансa.

ДЕТЕКЦИЯ КОНФЛИКТА И ТРЕВОГА

Накопленные экспериментальные доказательства показывают, что фронтальная тета-активность возникает также в ситуациях, связанных с детекцией конфлик-

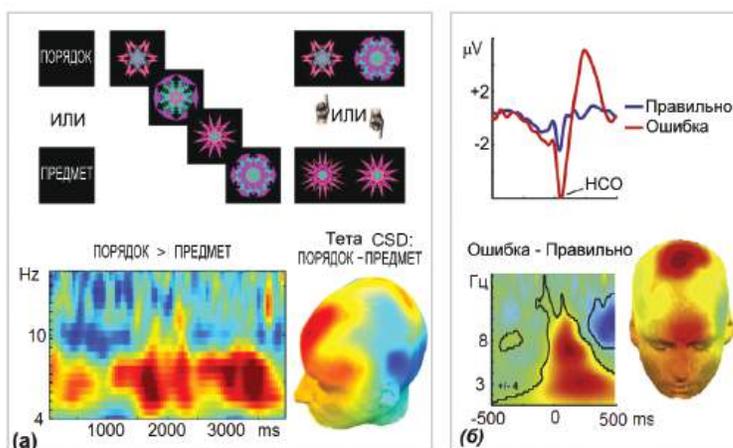


Рис. 2.4.5. Отражение рабочей памяти и мониторинга конфликта в лобной тета-активности. (а) Тоническая мощность фронтального срединного тета-ритма увеличивается при удержании в памяти временного порядка. Наверху слева — схематичная диаграмма заданий на рабочую память; вверху справа — спектры мощности у здорового испытуемого в период задержки в пробах на запоминание временного порядка; снизу слева — результаты вейвлет-анализа, демонстрирующие среднее различие в мощности сигнала на лобных электродах между пробами правильного порядка (ORDER) и правильного предмета (ITEM) во время задержки (по оси x-4-секундный период задержки); внизу справа — топография различий мощности в монтаже плотности источников тока между пробами ORDER и ITEM в тета-диапазоне; и (б) Фазическая индукция тета в ответ на ошибочные пробы. Наверху — негативность, связанная с ошибкой (HCO) — фронтально распределенная негативная волна в ответ на ошибки по сравнению с правильными ответами); снизу слева — результаты вейвлет-анализа, демонстрирующие резкое увеличение мощности ЭЭГ в тета-диапазоне; снизу справа — топография увеличения тета. Часть а адаптирована из *Hsieh and Ranganath (2014)*, часть б — адаптирована с разрешения из *Cavanagh & Shackman (2014)*.

та и мониторингом конфликта — операциями когнитивного контроля. Эти данные впервые были рассмотрены в работе 2014 года Джеймса Кавана (James Cavanagh) из Университета Нью-Мехико и Александра Шакмана (Alexander Shackman) из Университета Мериленда. В серии мета-анализов авторы показали, что фронтальный срединный тета-ритм отражает активность средней цингулярной коры-дорзальной области рострального цингулума и, при участии тревоги, прогнозирует адаптивные поведенческие корректировки. На Рис. 2.4.5б представлены фазовые изменения фронтальной тета-активности в ответ на ошибочные пробы по сравнению с правильно выполненными пробами. Необходимо отметить, что эти фазовые сигналы не обязательно связаны с фронтальными срединными тета-ритмами, описанными выше. Эти фронтальные срединные тета-волны фазически генерируются в ответ на новые или связанные с ошибкой стимулы, которые вызывают N2/P3 волну с отчетливым тета-компонентом в этих ВП. В самом деле, при сравнении Рис. 2.4.5а и б заметны различия в распределении на поверхности головы и спектральных составляющих тонического и фазического ответов.

МОДЕЛЬ

Фронтальный срединный тета-ритм в ЭЭГ человека часто связывают с гиппокампальным тета у крыс, который регистрируется на вживленных электродах во всех областях гиппокампа и большинстве связанных с ним структур. Этот тип глобального, регистрируемого во внеклеточном пространстве феномена отражает согласованное поведение большого количества гиппокампальных пирамидных клеток, которые периодически синхронно разряжаются, продуцируя тета-колебания. Структуры, в которых регистрировались тета-ритмы, представлены на Рис. 2.4.6а. Они представляют собой петлю, которая впервые была описана в 1937 году американским нейроанатомом Джоном Пайпецем (John Papez) и была названа в его честь. Пайпец предположил, что этот круг играет ключевую роль в переживании эмоций. В отличие от его существования как анатомической единицы, функции круга Пайпеца долгое время были менее устойчивыми. Раннее представление о том, что круг Пайпеца связан с эмоциями было заброшено и заменено на предположение, что он в первую очередь участвует в функциях памяти. Это предположение было сделано на основании результатов исследований, показывающих, что повреждения основных составляющих круга нарушают эпизодическую память, но не эмоции.

Поток информации в этом круге может быть упрощенно описан следующим образом: (1) гиппокамп получает полисенсорный сигнал от сенсорных систем через обонятельную кору и от исполнительной системы мозга через цингулярную кору, (2) гиппокамп интегрирует эту информацию в часть эпизодической памяти, и (3) посылает результат обратно в цингулум через маммилярные тела гипоталамуса и переднее ядро таламуса, (4) цингулум закрывает круг через связи с гиппокампом. Как показывает клинический опыт, гиппокамп критичен для консолидации эпизодической памяти. Несмотря на интенсивные экспериментальные исследования, связь между феноменом памяти на молекулярно-клеточном уровне, с одной стороны, и расчетами на уровне сети, с другой стороны, остается неизвестной. Один из ключевых моментов текущего исследования — понимание того, как тета-ритм генерируется согласованным поведением отдельных нейронов и какую роль эта активность играет в формировании памяти. Для достижения этой цели гиппокампальные тета-ритмы активно исследуются на животных, особенно на крысах. Эти работы сформировали модель генерации тета в гиппокампе (Рис. 2.4.6б, в). В соответствии с этой моделью тета-ритм возникает в стволе мозга как неритмическая нейрональная активация. Нейронные элементы ствола мозга включают норадренергические клетки голубого пятна, серотонинергические клетки ядер шва, дофаминергические клетки вентральной области покрышки и компактной части черной субстанции. Прямая активация этих клеток сенсорными коллатеральными или непрямая — обратными проекциями от коры приводит к активации клеток ядер перегородки базальной части переднего мозга. Эта активация нейронов ядер перегородки начинается со вспышки тета-ритмов.

Ключевую роль в генерации тета-ритма играют реципрокные связи нейронов ядер перегородки с нейронами гиппокампа. В состоянии спокойного бодрствования фоновая активность тормозных нейронов в гиппокампе тормозит пирамидные клетки таким образом, что никакая сенсорная информация не кодируется в след памяти.

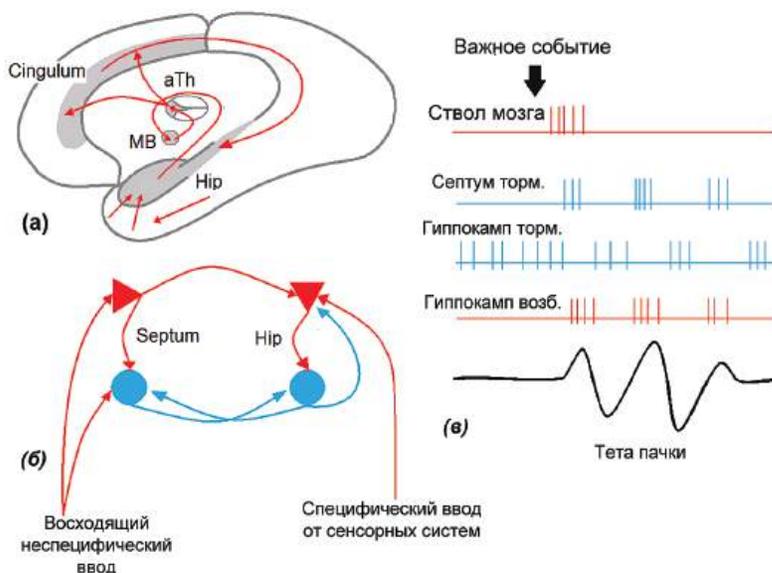


Рис. 2.4.6. Гипотетические нейронные механизмы гиппокампального тета-ритма. (а) Структуры мозга, в которых регистрируется тета-активность, образуют петлю и (б) Тета генерируется в септально-гиппокампальной сети с возбуждающими и тормозными взаимодействиями. В состоянии спокойного бодрствования гиппокампальные пирамидные клетки тормозятся локальными тормозными нейронами, которые тормозят тормозные гиппокампальные нейроны и таким образом снимают торможение и «открывают ворота». Этот цикл повторяется за счет реципрокных возбуждающих/тормозных связей гиппокамп-септум.

Если предъявляется поведенчески значимый стимул (например, достаточно эмоциональное событие), то этот стимул через восходящую активирующую систему ствола мозга активирует возбуждающие и тормозные нейроны ядер перегородки. Тормозные нейроны ядер перегородки тормозят тормозные клетки гиппокампа. Это торможение тормозных клеток снимает фоновое торможение с пирамидных нейронов и в итоге открывает пирамидные клетки. Эта последовательность нейронных событий начинает тета-цикл. Далее, активация пирамидных клеток в гиппокампе тормозит тормозные клетки ядер перегородки, которые, в свою очередь, снимают торможение с гиппокампальных тормозных нейронов, и они, в свою очередь, тормозят пирамидные клетки. Это заканчивает цикл. В этой схеме область перегородки считается узловой точкой, в которой восходящие неритмические входы от восходящей активирующей системы превращаются в ритмические сигналы нейронов ядер перегородки, которые далее передаются в гиппокамп. Гиппокампальный тета сильно зависит от силы входа от области перегородки: когда достигается определенный критический уровень активации нейронов перегородки, возникает гиппокампальный тета-ритм.

Несколько линий доказательства подтверждают концепцию, что тета-ритм играет важную роль в определенных процессах памяти. Во-первых, долговременная потенциация, как механизм памяти, чувствительна к фазе тета-ритма, с облегчением по-

тенциации на пике цикла и облегчением депотенциации на спаде. Долговременная потенция была открыта в 1966 на гиппокампе млекопитающих Терье Лёмо (Terje Lomo) из Университета Осло (Норвегия), который наблюдал, как высокочастотные электрические стимулы в синапсе усиливают (потенцируют) синапс на время от минут до часов и дней. Во-вторых, множество исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что инициация долговременной потенциации оптимальна, когда временной интервал между стимулами составляет примерно 200 мс (т. е. находится в тета-диапазоне). В-третьих, разрушение перегородки не только блокирует тета в гиппокампе, но и вызывает тяжелое нарушение функций памяти. Эти результаты предполагают, что тета-ритм работает как

оконный механизм для синаптической пластичности. Цикл тета-волны может считаться квантом информации. Этот квант, как кажется, служит функциональной связью разных лимбических структур, позволяющей кодирование конкретного эпизода или нашей ежедневной жизни в часть памяти.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕТА-РИТМЫ

В здоровом мозге регистрируется только один тета-ритм — фронтальный срединный тета с определенными функциональными свойствами. Если тета-ритм наблюдается в другой области или демонстрирует другие функциональные свойства, то этот ритм может считаться патологическим.

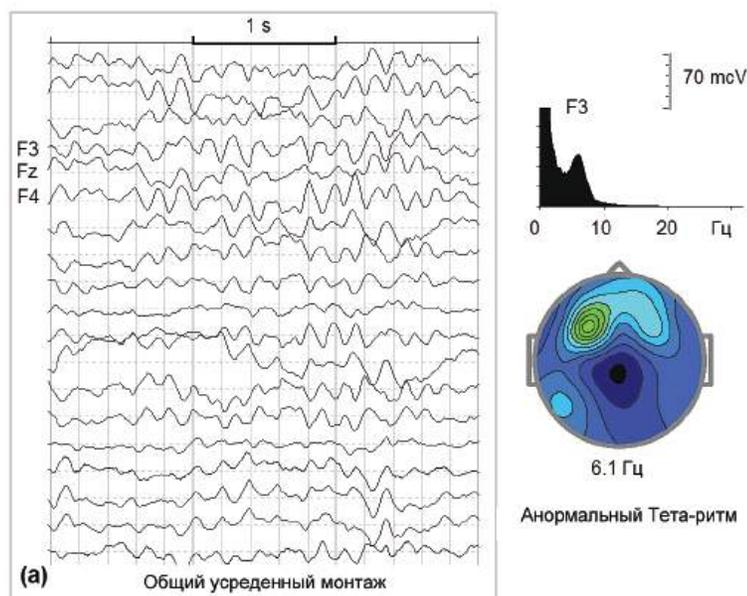


Рис. 2.4.7. Патологический тета-ритм при закрытой мозговой травме. (а) 3-секундный фрагмент ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами, зарегистрированной у взрослого пациента через 5 дней после закрытой травмы мозга; (б) Спектры ЭЭГ в отведении F3 с выраженным пиком на 6,1 Гц; и (в) Топография спектров ЭЭГ на 6,1 Гц.

Один тип патологии может быть связан с низким уровнем корковой активности. Напомню, что на Рис. 2.2.13 было показано, что увеличение деполяризации таламокортикальных нейронов в связи с низким уровнем корковой активности приводит к замещению альфа-волн тета-волнами. Этот тип патологической тета-активности часто можно наблюдать у пациентов с аутизмом, у которых тета-ритмы регистрируются в височных областях. Другой пример — ЭЭГ, зарегистрированная у пациента через несколько дней после закрытой черепно-мозговой травмы и представленная на Рис. 2.4.7. Можно видеть высокоамплитудный тета-ритм в лобных отведениях с топографией, отличной от таковой для фронтального срединного тета-ритма.

Второй тип патологии, связанной с тета-активностью, наблюдается у особой группы пациентов с диагнозом СНВГ. У этой группы наблюдаются слабые социальные связи и неспособность корректировать поведение. С электрофизиологической точки зрения этот подтип СНВГ характеризуется очень длинными веретенами фронтального срединного тета-ритма, который виден на спектрах в виде чрезвычайно высокого и острого пика в отведении Fz в частотном диапазоне 5.5-8 Гц и чрезвычайно низкой тета-синхронизацией в ответ на значимые стимулы при выполнении двустимульного GO/NOGO и математического тестов.

ЧАСТЬ 3.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПОТОКИ В МОЗГЕ

ГЛАВА 3.1 СЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ И МОДУЛЯЦИЯ ВНИМАНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Информация о внешнем и внутреннем мире воспринимается мозгом посредством различных рецепторов. Рецепторная клетка переводит сенсорный стимул определенной модальности в импульсную активность выходных клеток рецепторных органов. Например, палочки в сетчатке чувствительны к свету и передают свою реакцию на свет ганглиозным клеткам глаза. Рецепторы делятся на экстра- и интравекулярные. Экстра-рецепторы говорят нам о внешних взаимодействиях со средой, в то время как интравекулярные рассказывают о том, что происходит внутри тела. Активность некоторых интравекулярных рецепторов обычно не доходит до нашего сознания. Сенсорные элементы для восприятия внешнего мира высокоспециализированы от вида к виду. Млекопитающие, например, не могут видеть в инфракрасном свете или ощущать магнитное поле. Организация и функция зрения хищных животных отличаются от таковых у травоядных. Более того, способность к восприятию сильно зависит от опыта. Эскимосы проводят жизнь в снегах и могут различать множество оттенков снега.

Области мозга, в которых нейроны отвечают на стимуляцию определенного типа рецепторов, называются сенсорными системами. Существуют разные сенсорные модальности, которые дают нам ощущения изображений, звуков, движений тела и создают зрение, слух, боль, вкус, прикосновение, запах. Зрительная модальность является наиболее изученной сенсорной системой (Рис. 3.1.1).

За открытие колончатой организации первичной зрительной коры, Дэвид Хьюбел (David Hubel) и Торстен Визел (Torsten Wiesel) из Гарвардского Университета были награждены Нобелевской премией в 1981 году. В частности, они первыми показали, что V1 состоит из колонок клеток, которые сильно активируются линиями с определенной ориентацией. Чарльз Гросс (Charles Gross) из Принстонского Университета и Кейджи Танака (Keiji Tanaka) из RIKEN Института Исследований Мозга в Японии сделали существенный вклад в наше понимание обработки зрительной информации в нижне-височной коре.

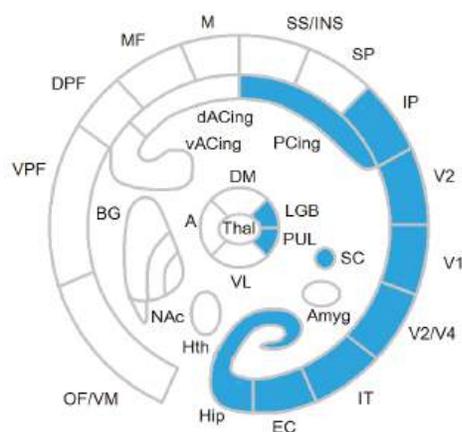


Рис. 3.1.1 Зрительная сенсорная система. Зрительная сенсорная система включает корковые зрительные поля затылочной, нижней височной, нижней теменной и гиппокампальной областей. Подкорковые структуры включают латеральное коленчатое тело (LGB) и ядро подушки таламуса, а также верхнее двухолмие.

Одно из основных открытий в области сенсорных систем в общем, и зрительной системы в частности, состоит в том, что происходит разделение зрительных (слуховых, соматосенсорных) путей на несколько потоков, обрабатывающих разные свойства сенсорного мира. Вентральный «что?» и дорзальный «где?» зрительные потоки впервые были описаны Лесли Ангерлейдер (Leslie Ungerleider) и Мортимером Мишкиным (Mortimer Mishkin) из Национального Института Психического Здоровья.

Поток информации в сенсорных системах модулируется вниманием. Чтобы подчеркнуть ключевую роль внимания в поведении человека, знаменитый американский психолог Вильям Джеймс (William James) написал в 1890 «Мой опыт — это то, на что я готов обратить внимание». Чтобы получить представление об операциях, лежащих в основе внимания, представьте, что вы сидите в темной комнате с механическими часами. Сначала вы не слышите часы, но потом начинаете замечать тиканье. Направление внимания на это подобно «включению» громкости громкоговорителя: тиканье становится громче. Направление внимания на другой источник звука, такой как шёпот друга, сидящего в углу, «выключает» звук часов из вашего восприятия. Как показывает этот простой пример, внимание связано с усилением существенной (релевантной) сенсорной информации и подавлением несущественной (нерелевантной) сенсорной информации. Эти операции усиления/подавления вместе называются операциями выбора. Внимание как психологический процесс можно определить, как операции выбора в сенсорных модальностях, с целью обработать существенную (релевантную) информацию более тщательно и подавить несущественную (нерелевантную) информацию.

Систематические исследования внимания начались в конце 1960-х, когда парадигма обработки информации (Джордж Миллер (George Miller), Юджин Галантер

(Eugene Galanter), Карл Прибрам (Karl Pribram) заменила бихевиоризм рефлексам. Внимание стало центральной темой для этого подхода. Во многих лабораториях стало возможным разделить этапы обработки информации и показать, как эти этапы модулируются вниманием, используя метод вызванных потенциалов. Разные уровни внимания от гиперфокусированного, как в состоянии гипноза и медитации, до глубокого сна (полное отсутствие внимания) стали объектами для активных исследований. Позднее, в 1970-х, записи импульсной активности нейронов и локальных полевых потенциалов на животных показали, что внимание связано с двумя соединенными операциями: усиление ответов нейронов на стимул, на который направлено внимание, и подавление нейронных ответов на другие стимулы.

Исследования на пациентах с поражениями мозга выявили специфический феномен — нарушение пространственного внимания, называемое неглектом. Неглект связан с повреждением многочисленных корковых и подкорковых структур, включая теменную, лобную, переднюю цингулярную кору, базальные ганглии и таламус. Эти результаты показывают вовлечение в реализацию внимания сложной мозговой системы. Исследования сенсорных систем мозга человека выявили несколько волн ВП, которые модулируются вниманием. В 1970-х было открыто несколько феноменов в ВП, таких как негативность рассогласования — автоматический ответ мозга на изменения последовательности в звуковой стимуляции. Исследования Стивена Хиллиарда (Steven Hillyard) из Калифорнийского Университета в Сан-Диего и Ристо Наатанена (Risto Näätänen) из Хельсинкского Университета внесли значительный вклад в наше понимание механизмов внимания в зрительной и слуховой модальностях. После нескольких десятилетий детального исследования некоторые волны ВП, такие как негативность рассогласования, были введены в клиническую практику, например, для предсказания вероятности выхода из комы или возникновения психоза.

РАЗДЕЛЕНИЕ ВЕНТРАЛЬНОГО И ДОРЗАЛЬНОГО ПУТЕЙ ОБРАБОТКИ ЗРИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФМРТ

Как упоминалось в главе Вызванные потенциалы (ВП), в головном мозге существует два пути обработки зрительной информации: вентральный и дорзальный. Локальные повреждения в вентральном пути, в таких областях как латеральные и нижние височные области, приводят к агнозии зрительных объектов, прозопагнозии (неспособности распознавать знакомые лица) и ахроматопсии (корковой цветовой слепоте), в то время как элементарные зрительные способности остаются сохранными. В противоположность, локальные повреждения в дорзальном пути, в таких областях как затылочно-теменные области, приводят к зрительной атаксии (нарушение способности к целенаправленным действиям рукой под контролем зрения), зрительно-пространственному неглекту, конструктивной и gaze апраксии, акинетопсии (неспособности воспринимать движения), симультанагнозии (неспособности воспринимать больше одного объекта одновременно), а также к расстройствам пространственного мышления. Записи от одного нейрона на обезьянах показывают увеличенные рецептивные поля и повышение селективности ответов на более сложные объекты при движении в вентральном пути. На высших уровнях этого пути некоторые нейроны

преимущественно реагируют на лица. Реакции многих нейронов в вентральном пути инвариантны при различных изменениях стимула, таких как положение на сетчатке, размер, глубина и уровень освещенности. Нейроны дорзального зрительного пути селективно реагируют на расположение стимулов и их пространственные отношения, также как на направление и скорость движения стимула, в случаях, когда животное следит за движущимся объектом.

Высокое пространственное разрешение фМРТ дает возможность с помощью нейровизуализации разделить вентральный и дорзальный зрительные пути у человека. В работе Марка Пенника (Mark Pennick) и Раджеша Кана (Rajesh Kana) из Университета Алабамы в Бирмингеме здоровым испытуемым предъявляли изображения обычных предметов быта блоками и просили их определять либо предмет, либо его положение. Задание на определение положения в этом исследовании вызывало большую активацию в дорзальном зрительном пути, в то время как при выполнении задания на распознавание объекта выявлялась большая активация в средних затылочных извилинах, левой нижне-височной извилине и левой нижне-лобной извилине.

Есть и другой способ разделения дорзального и вентрального путей: просто предъявлением разных типов стимулов. Этот подход основан на наблюдении, что вентральный и дорзальный зрительные пути получают отдельные входы от магноклеточного (М) и парвоклеточного (П) путей, берущих начало в сетчатке и разделенных в разных слоях таламуса и первичной зрительной коры. В дорзальном пути преобладают М входы от стриарной коры. Нижне-височный путь получает как П, так и М входы. Парво- и магно-клетки получили свои названия по слоям латерального колленчатого тела, в которые большинство из них проецируется.

Парво-клетки по сравнению с магно-клетками имеют меньшие рецептивные поля, меньшую скорость проведения, большую контрастную чувствительность и большую чувствительность к пространственным частотам. Парво-клетки обрабатывают информацию о форме и цвете. Магно-клетки обрабатывают информацию о движении и ориентации в пространстве.

Здесь нужно отметить, что, несмотря на это функциональное разделение, два пути сильно связаны и формируют общую сеть для обеспечения восприятия и действий. Это взаимодействие, например, позволяет субъекту выбирать между действиями (функции дорзального пути) на основе визуальной формы (функции вентрального пути).

ЭФФЕКТЫ МОДУЛЯЦИИ ВНИМАНИЯ НА ФМРТ

Основная функция внимания — выбор существенной сенсорной информации, соответствующей целям субъекта. Периферические рецепторы постоянно посылают огромное количество информации в мозг. Зрительный нерв содержит около одного миллиона аксонов. На основании текущих целей мозг принимает решения о том, какая часть доступной информации является существенной и должна быть отображена для детальной обработки, и какая часть информации несущественна и должна быть отброшена. Рассматривая визуальную сцену, мозг последовательно в некотором временном порядке выбирает стимулы, наиболее значимые обрабатываются более де-

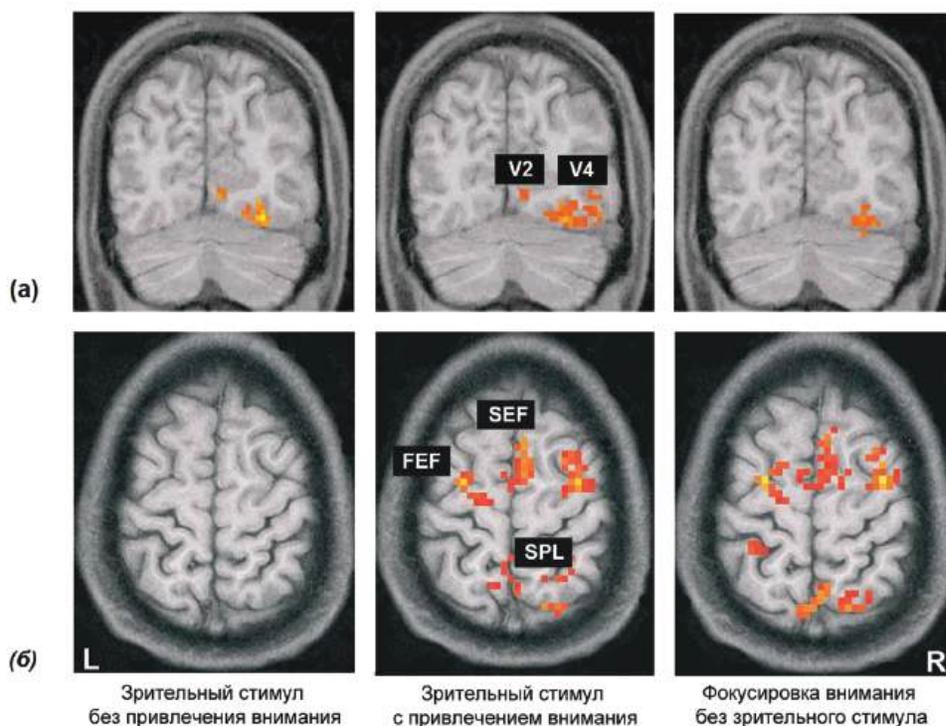


Рис. 3.1.2 Активационный паттерн фМРТ модулируется вниманием. (а) Срез на уровне зрительной коры при предъявлении зрительного стимула, на который направлено внимание, зрительного стимула, на который не направлено внимание и ожидаемого зрительного стимула. Испытуемый тестировался в трех разных условиях во время одной сессии сканирования: (слева, L) зрительный стимул без направленного внимания — стимулы предъявлялись в периферическом зрительном поле, в то время как испытуемый выполнял задание счета букв, предъявляемых в точке фиксации, (в середине) зрительный стимул, на который направлено внимание — те же зрительные стимулы, но испытуемый обращает внимание на периферические стимулы и выполняет распознавание паттерна, (справа, R) внимание без зрительных стимулов-внимание направлено на периферическую целевую точку в ожидании предъявления стимула, и (б) осевой срез через лобную и теменную кору. Тот же испытуемый и те же экспериментальные условия, что и (а). Адаптировано из *Adapted from Kastner & Ungerleider (2001)*.

тально. Этот последовательный поиск отражается в саккадических движениях глаз с последовательным анализом наиболее выделяющихся частей изображения. На рис. 3.1.2 представлены активационные паттерны на фМРТ в следующих заданиях: (1) периферический стимул без привлечения внимания, (2) периферический стимул с привлечением внимания, (3) испытуемый фокусирует внимание без периферического стимула. Как можно видеть, периферическая зрительная стимуляция без привлечения внимания активирует только области зрительной коры, но когда испытуемый направляет внимание на периферическую точку и выполняет задание на распознавание объекта, активируется распределенная лобно-теменная сеть, включая дополнительное зрительное поле, лобные зрительные поля и верхнюю теменную долю. Такая же

сеть лобных и теменных областей активируется, когда испытуемый направляет внимание на периферическую точку в ожидании появления стимула, то есть в отсутствие какого-либо зрительного входа.

Этот пример показывает, что сенсорные корковые области (затылочно-теменные) и двигательные области (лобные) одновременно активируются в состоянии внимания. Зрительные сигналы, приходящие в кору, анализируются и обрабатываются на многочисленных уровнях, объекты распознаются, определяются их положения, принимается какое-либо решение и выбирается действие (такое как саккадическое движение глаз в направлении периферической точки). Так же важен обратный процесс, при котором информация о действии подается обратно к ранним уровням обработки сенсорной информации, давая возможность действию влиять на восприятие.

ЗРИТЕЛЬНОЕ ВОСПРИЯТИЕ КАК АКТИВНЫЙ ПРОЦЕСС

Идея о том, что действие влияет на восприятие, стара. Более века назад, Герман фон Гельмгольц (Hermann von Helmholtz) из Университета Хейдельберга в 1866 предположил, что причина того, что мир оказывается неподвижным, когда глаза двигаются, в том, что «усилие воли», вовлеченное в генерацию саккад, одновременно подстраивает восприятие с учетом движения глаз.

Простой эксперимент убеждает большинство наблюдателей в том, что мнение Гельмгольца верно. Когда сетчатка смещается при нажатии на глаз, не (или нам?) кажется, что мир двигается. Напротив, мы не обращаем внимания на изменение изображения на сетчатке, которое происходит при каждом взгляде. Эта стабильность восприятия долгое время рассматривалась как отражение факта, что то, что мы видим, не прямое впечатление о внешнем мире, а его реконструкция или внутренний образ (репрезентация).

Именно внутренний образ подстраивается или обновляется с учетом движений глаз. Взаимодействие между сенсорными и двигательными операциями привело Ульриха Нейссера (Ulric Neisser) из Корнельского Университета в 1979 году к формулировке идеи схематы. В соответствии с его идеей, схемата представляет собой предупреждающие когнитивные структуры, которые готовят субъекта воспринимать определенные типы информации больше, чем другие. Эта идея в парадигме объяснения 21-го века была заменена на концепции восходящих и нисходящих процессов внимания.

ВОСХОДЯЩИЕ И НИСХОДЯЩИЕ ПРОЦЕССЫ ВЫБОРА (СЕЛЕКЦИИ)

Обработка сенсорной информации основывается на взаимодействующих механизмах поддержания внимания и захвата внимания. Поддержание внимания — это тонический процесс, в то время как захват внимания — фазический процесс. Оба они работают в пространстве и на свойствах объекта. Способность поддерживать внимание и игнорировать несущественные стимулы — фундаментальная операция целенаправленного поведения. С другой стороны, способность направлять внимание на неожиданные события в окружающем мире, которые могут быть потенциально

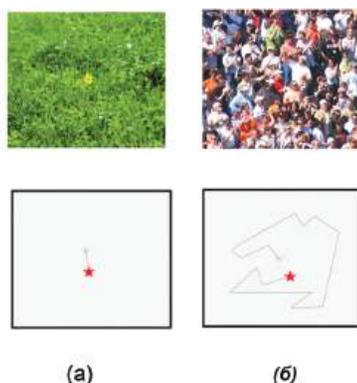


Рис. 3.1.3 Два механизма внимания. (а) Восходящий механизм, который в первую очередь основывается на сенсорном стимуле, который привлекает внимание, таком как желтый цветок на зеленой траве, и (б) нисходящее селективное внимание, которое преимущественно основывается на подготовительной установке высокого порядка, такой как поиск друга в толпе. Данные картинки являются схематичным представлением саккадических движений глаз при просмотре зрительной сцены: на (а) стимул мгновенно привлекает внимание, на (б) фокус внимания смещается от одного человека к другому, пока не будет найден искомым друг.

опасными — критично для выживания и избегания причинения вреда. Здесь мы говорим о двух разных механизмах внимания: восходящий и нисходящий процессы.

Восходящие процессы в первую очередь зависят от текущего сенсорного входа. Пример восходящих процессов в зрительной модальности — нахождение желтого цветка в зеленой траве (Рис. 3.1.3а). Один из механизмов этих процессов оказывается связанным с латеральным торможением на начальных этапах пути обработки зрительной информации, начинающемся в сетчатке и продолжающемся в первичной зрительной коре. Например, латеральное торможение в первичной зрительной коре обеспечивает селективность нейронных ответов этой области по отношению к ориентации и пространственной частоте. Нисходящие информационные потоки зависят от внутреннего состояния мозга, называемого подготовительной установкой или установкой внимания. Подготовительная установка включает цели субъекта, планы и предыдущий опыт, которые предположительно находятся в корковых областях высокого порядка. Эти корковые области высокого порядка контролируют поток информации в сенсорных системах с помощью соединений с обратной связью в корково-корковых путях, как и таламокортикальными проекциями, и кора-базальные ганглии-таламокортикальными проекциями. Пример нисходящего процесса — поиск друга в толпе людей (Рис. 3.1.3б).

Подготовительная установка включает активацию сетей лобной коры, которые, через проекции с обратной связью к задним сенсорным корковым областям, контролируют поток информации в этих сенсорных сетях. Гипотетический механизм деполаризации мембран селективных сенсорных нейронов через проекции с обратной связью от лобных областей в состоянии подготовительной установки представлен на Рис. 3.1.4.

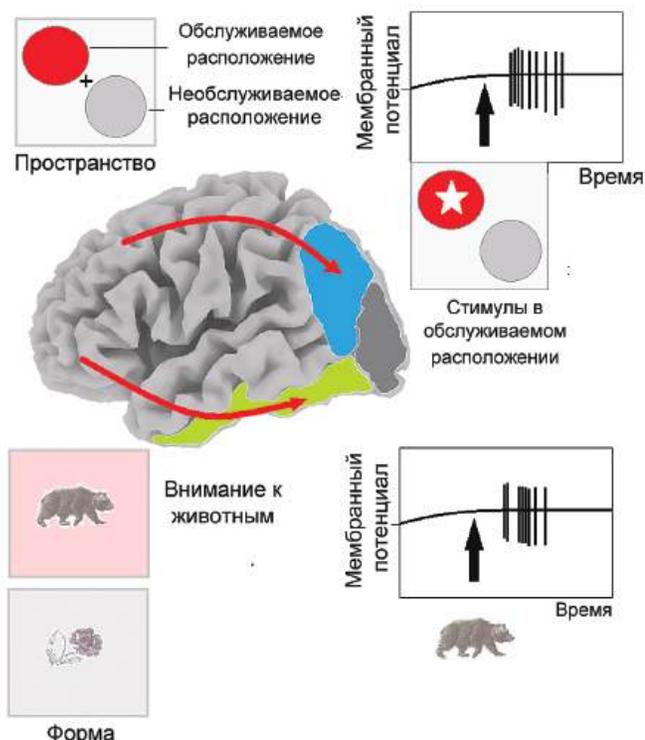


Рис. 3.1.4 Гипотетические нисходящие нейронные операции в зрительной системе. Подготовительная установка формируется в лобных долях под влиянием инструкции: (а) направлять внимание на определенную точку в пространстве (верхняя часть), которая активирует дорзальный зрительный путь, и (б) направлять внимание на определенную категорию стимулов, например, животных (нижняя часть), которая активирует вентральный зрительный путь. В обоих случаях проекции с обратной связью гипотетически избирательно деполяризуют мембраны соответствующих сенсорных нейронов, чтобы сделать их более чувствительными к ожидаемым стимулам.

Здесь нужно отметить, что слабое временное разрешение фМРТ не может дать понимания того, как зрительная информация обрабатывается во времени. В противоположность фМРТ, ВП представляют собой надежный метод нейровизуализации для получения детальной картины обработки зрительной информации. Этапы обработки информации в миллисекундном разрешении отражаются в традиционных ВП на зрительный стимул.

ВОСХОДЯЩИЕ ПРОЦЕССЫ В ВОЛНЕ С1 ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Первая волна традиционных ВП в ответ на короткое предъявление зрительно-го стимула (Рис. 1.6.8) — волна С1. Она генерируется в первичной зрительной коре и кодирует простые визуальные свойства, такие как ориентация и пространственная частота. В изящной работе 2012 года Ксилин Занг (Xilin Zhang), Ли Заопин (Li

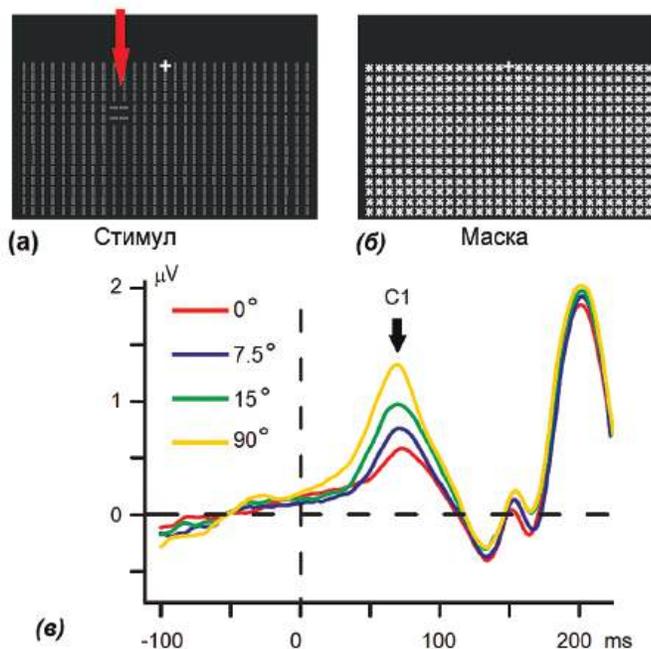


Рис. 3.1.5 Автоматическая детекция ориентации в первичной зрительной коре. (а) Стимул низкой яркости в виде изменения текстуры предъявляется в нижнем зрительном поле. Отмечена разница в ориентации между стимулом фоном (красная стрелка), маска представляет собой стимул высокой яркости. Стимул с изменением текстуры предъявлялся на 50 мс как предупреждающий, за ним следовала 100-мс маска и 50-мс экран фиксации. Текстуриный стимул был невидим для испытуемых, но служил предупреждающим, и (в) ВП в ответ на маскированные текстурные стимулы с изменением ориентации на 7,5, 15, 90 и 0 градусов. Адаптировано с разрешения из *Zhang, Zhaoping, Zhou, & Fang (2012)*.

Zhaoping), Тианганг Зу (Tiangang Zhou) и Фэнг Фэнг (Fang Fang) из Университета Пекина испытуемые участвовали в модифицированной парадигме Познера, в которой предупреждающим стимулом было изменение текстуры (Рис. 3.1.4а), предъявляемое на 50 мс, за которым следовал 100 мс маскирующий стимул (Рис. 3.1.4б), таким образом, что стимул не воспринимался испытуемым сознательно, но подсознательно указывал на локализацию целевого стимула. Каждый стимул содержал 15 x 29 полюс в регулярной манхэттенской сетке в нижнем зрительном поле на темном экране. Все линии были одинаково ориентированы, кроме целевой области из 2 x 2 линии с другой ориентацией. Целевая область была смещена на 7.2 градуса в нижний левый или нижний правый квадрант. Ориентация фоновых линий выбиралась случайным образом от 0 до 180 градусов. Было пять возможных вариантов отличий ориентации целевой и фоновой области: 0, 7.5, 15, 30 и 90 градусов (Рис. 3.1.5).

Ненулевое отличие ориентации делало целевую область достаточно выделяющейся, чтобы привлечь внимание. Маскирующий стимул высокой яркости использовался для изоляции нисходящего сигнала о положении (saliency) стимула и для минимизации

ции нисходящих влияний. Как показывают результаты, локальный контраст текстуры модулирует волну С1. Авторы предполагают, что нисходящая карта положения (saliency map) стимула формируется в первичной зрительной коре.

ВОЛНА N1 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЗРИТЕЛЬНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

Необходимость зрительного распознавания также может влиять на нейронные ответы. Например, Уолтер Риттер и его коллеги из Медицинского Колледжа Альберта Эйнштейна в 1983 году провели несколько экспериментов, сравнивая два задания: задание на простой ответ, в котором испытуемые быстро отвечают, как только видят стимул, независимо от его формы, и задание на распознавание, в котором испытуемые дают разные ответы в зависимости от формы стимула. Первый сенсорный ответ P1 был одинаковым для двух условий, но последующая волна N1 была больше в задании на распознавание, чем в задании, требующем простого ответа, и начиналась примерно через 150 мс после стимула (Рис. 3.1.6).

ЗРИТЕЛЬНАЯ НЕГАТИВНОСТЬ РАССОГЛАСОВАНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Когда стимулы повторно предъявляются в определенном порядке, мозг формирует нейронную модель сенсорной стимуляции таким образом, что, когда новый стимул отличается от модели, активируются гипотетические детекторы изменения.

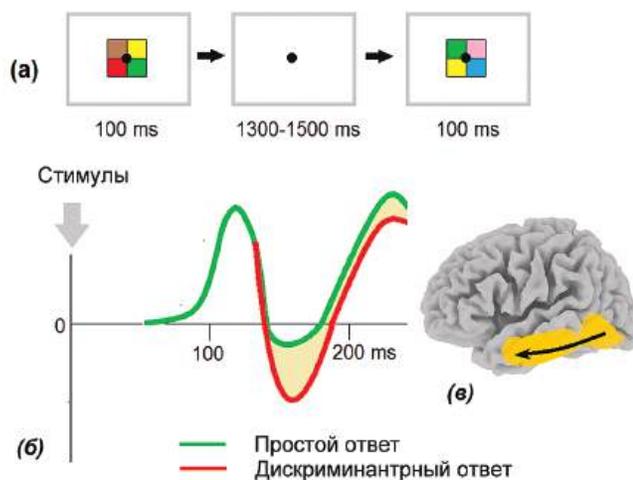


Рис. 3.1.6 Зрительная волна N1 модулируется операцией распознавания. (а) Пример задания из Porf et al. (2002), в котором испытуемых просили нажимать на кнопку после каждого цветного стимула (задание с простым ответом) или нажимать одной рукой на красный цвет и другой рукой, если цвет был не красным (дискриминантный ответ), (б) схематичное представление увеличения волны N1 при дискриминантном ответе, и (в) схематическая локализация источников модуляции N1 в вентральном пути.

В зрительной модальности активация детекторов изменения отражается в волне зрительной негативности рассогласования (НР). В отличие от слуховой НР в оддболл тестах, которая была открыта Ристо Наатаненом (Risto Näätänen) и коллегами из Университета Хельсинки в 1978 году, открытие ее зрительного аналога заняло более 30 лет. Много лет существование зрительной НР было под вопросом из-за различий в эхоической и иконической памяти.

Зрительная НР чаще всего наблюдалась в зрительном пассивном оддболл тесте в ответ на редкие девиантные стимулы (Д). В разностных волнах, полученных вычитанием ВП в ответ на стандартные стимулы из ВП на девиантные стимулы, зрительная НР составляет только позднюю часть. Ранняя часть возникает просто из-за эффекта адаптации, вызываемого различием вероятности предъявления девиантного и стандартного стимулов. Чтобы компенсировать эффект адаптации, испытуемым предъявляется контрольная последовательность стимулов с одинаковыми вероятностями. Разница ВП девиантный-контрольный стимул представляет собой чистую зрительную НР волну. Пока зрительную НР волну наблюдали в ответ на изменение нескольких зрительных свойств, таких как расположение, направление движения, ориентация, пространственная частота, контрастность/яркость, цвет, форма, длительность, сочетание цвета и ориентации и выражение лица (см. обзор 2012 года Мотохиро Кимура (Motohiro Kimura) из Национального Института Передовой Промышленной Науки и Техники в Японии). Зрительная НР — компонент ВП отрицательной полярности с распределением в задних отделах (наиболее типично с максимумом в правой теменно-затылочной области) и обычно в интервале около 150-400 мс после начала предъявления зрительных стимулов (Рис. 3.1.7).

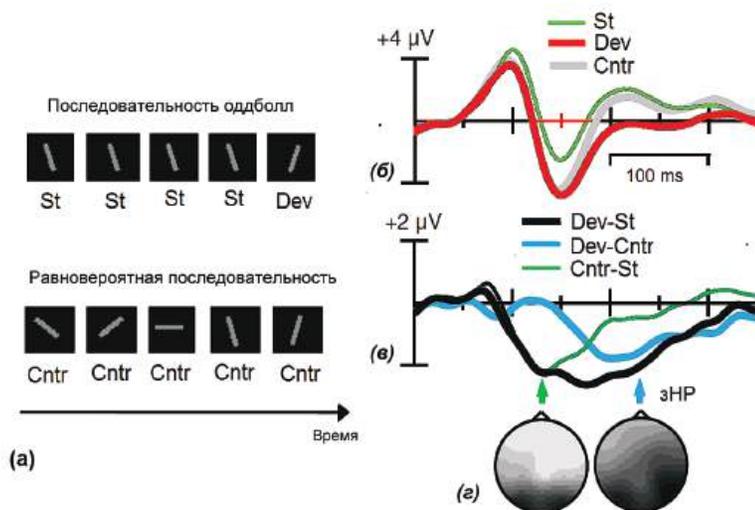


Рис. 3.1.7 Зрительная негативность рассогласования (зНР). (а) Дизайн эксперимента: для получения НР использовались две последовательности: (1) последовательность оддболл с 80 % стандартных стимулов (St) и 20 % девиантных (Dev), (2) равновероятная последовательность 20 % для каждого стимула (Cntr), (б) ВП на правом теменно-затылочном электроде (PO8) для St, Dev и Cntr стимулов, и (в) на разнице между ВП на контрольные и девиантные стимулы выявляется genuine зрительная НР. Адаптировано с разрешения из *Kimura (2012)*.

Последующий анализ локализации источников показал, что основные генераторы зрительной НР локализируются в правых затылочных зрительных экстрастриатных областях и правой медиальной префронтальной области, включая орбитальную извилину. Многочисленные экспериментальные данные показывают, что зрительная НР больше, чем к изменениям физических характеристик стимула, чувствительна к изменениям регулярного паттерна последовательности, который повторяется в ряду стимулов. Это приводит к предположению, что образ в памяти, который лежит в основе генерации зрительной НР, должен кодировать регулярный паттерн последовательности, который повторяется в ряду стимулов, то есть образ регулярности, как предполагал в 2010 году Иштван Циглер (Istvan Czigler) из Института Психологии Венгерской Академии Наук. В соответствии с этим предположением зрительная НР возникает, когда новый зрительный стимул отклоняется от регулярного паттерна последовательности. Важно, что данные о зрительной НР были получены в экспериментальных условиях, в которых задача испытуемого не была связана с последовательностью стимулов или внимание испытуемого не было направлено на последовательность стимулов. Это показывает, что генерация зрительной НР по большей части автоматическая.

ЗРИТЕЛЬНАЯ ВОЛНА N170 ОТРАЖАЕТ АКТИВАЦИЮ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ПАМЯТИ

Волна N170 впервые была описана Шломо Бентин (Shlomo Bentin) и коллегами из Еврейского Университета в Израиле. В его работе испытуемым предъявляли изображения лиц людей и других объектов. Изображения лиц и частей лиц (таких как глаза) вызывали увеличение волны N170 по сравнению с другими стимулами, включая изображения морд животных, частей тела и машин. Этот ответ имел максимум на затылочно-височных электродах. N170 демонстрировала латерализацию в правом полушарии и была связана с кодированием лиц (Ahveninen et al., 1996).

Три независимых компонента, рассчитанные на основе нормативной базы данных NBI database в ответ на изображения растений и лиц, представлены на Рис. 3.1.8. На стимулы не нужно было реагировать, и испытуемые просто смотрели на них (условие Ignore).

Как можно видеть, динамика затылочной компоненты в ответ на растения и лица практически совпадает. Топография затылочной компоненты может быть смоделирована одним диполем с относительной остаточной энергией около 0.01. Изображения sLORETA показывают активацию затылочной коры вокруг шпорной борозды.

В отличие от затылочной компоненты, для компонент с височным распределением наблюдается заметная разница во временной динамике в ответ на изображения растений и лиц. А именно, наблюдается увеличение негативных волн с латентностью около 170 мс после начала стимула с наиболее выраженным эффектом в правом полушарии. В соответствии с sLORETA, эти компоненты генерируются в широко распределенных височных областях, включая веретенообразную борозду и латеральную поверхность височной доли (Рис. 3.1.9). Негативные волны зрительных независимых компонент с височным распределением соответствуют волне N170.

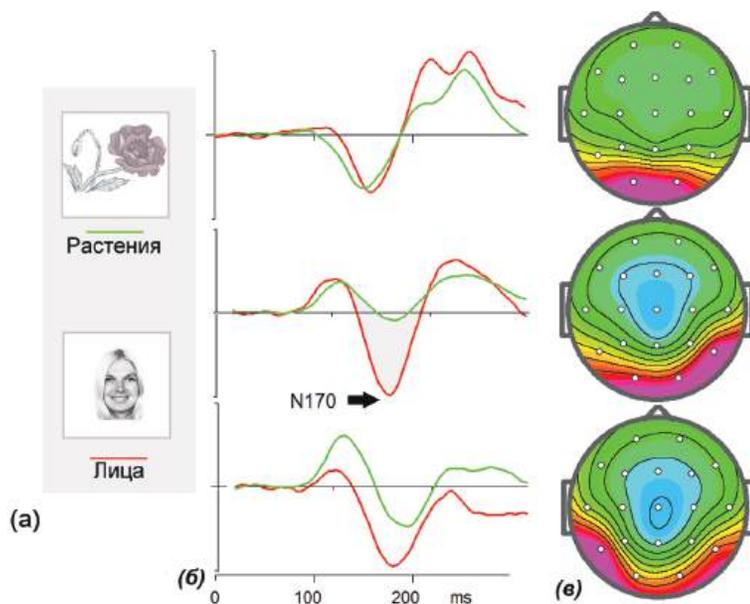


Рис. 3.1.8 Волна N170 в зрительных независимых компонентах. (а) Примеры зрительных изображений, предъявляемых к группе здоровых взрослых испытуемых; (б) временная динамика трех независимых компонент, выделенных методом независимых компонент (ICA) из набора ВП на изображения растений (зеленые линии) и лиц (красные линии). Никаких двигательных ответов на изображения не требовалось; и (в) топографии независимых компонент. Данные из базы *HBI database*.

Недавние исследования показывают, что волна N170 модулируется переворачиванием лиц и эмоциональными выражениями. Перевернутые лица вызывают волну N170 с большей латентностью по сравнению с лицами с нормальным положением. Этот факт согласуется с психологическими наблюдениями, согласно которым испытуемым трудно распознавать перевернутые лица. Страшные стимулы вызывают увеличение волны N170 по сравнению с нейтральными лицами.

Соответствие нейробиологических и фМРТ исследований показывает важность веретенообразной извилины нижне-височной коры для распознавания лиц. Однако, нет единого мнения относительно источников N170; некоторые авторы локализуют ее в веретенообразной извилине, некоторые другие — локализуют источник в задней части верхней височной борозды. Одно из объяснений этого несоответствия в том, что волна N170 не гомогенна, но скорее является линейной суммой потенциалов, генерируемых в широко распределенных затылочно-височно-теменных корковых областях.

ЭФФЕКТ ПОВТОРЕНИЯ И ЗРИТЕЛЬНАЯ N250

Первое описание влияния эффекта повторения на зрительную волну N250 было опубликовано в 2008 году Стефаном Швейнбергером (Stefan Schweinberger) и коллегам.

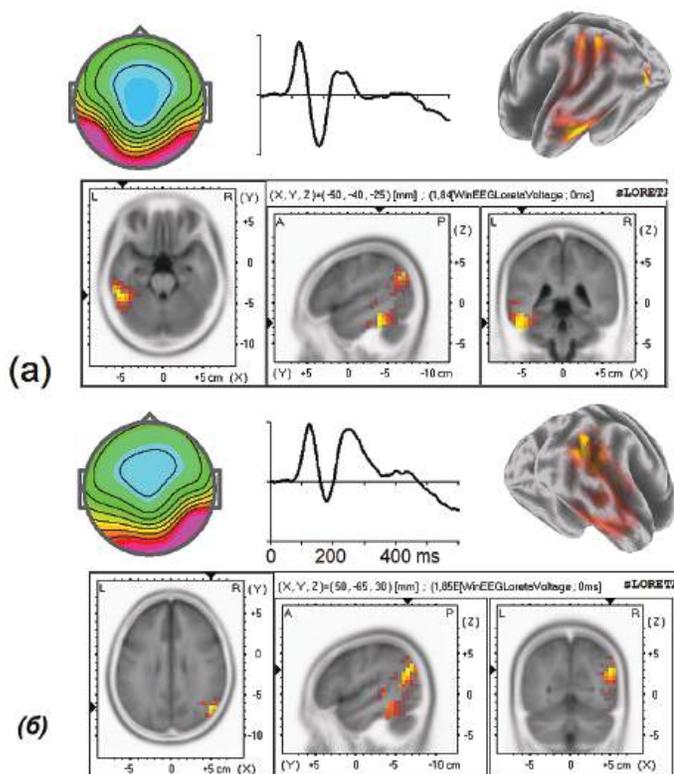


Рис. 3.1.9 Локализация источников волны N170. (а) Независимая компонента левого полушария (топографии, временная динамика и томограммы sLORETA); (б) независимая компонента правого полушария.

ми из Йенского Университета Фридриха Шиллера. Авторы исследовали немедленные эффекты повторения на распознавание знакомых лиц с помощью регистрации ВП (Рис. 3.1.10). Никакого влияния повторений не наблюдалось для компонента N170, но отмечалась значительная модуляция волны N250. Специфические для лиц негативные ответы с латентностью около 250 мс возникали при повторениях в областях правого полушария, соответствуя источнику в веретенообразной извилине. Волна N250 была наибольшей при предъявлении лиц людей, выраженной при предъявлении морд обезьян, незначительной на перевернутые лица и практически отсутствовала на изображения машин.

В работе 2011 года Лары Пирс (Lara Pierce) и коллег из Университета МакГилла, Монреаль, было показано, что волна N250 не специфична к лицам, но скорее является показателем определенных внутренних образов в зрительной рабочей памяти. Как упоминалось ранее, поиск лица в толпе — это пример нисходящих процессов внимания, в котором активированный образец в рабочей памяти сравнивает лица в толпе. Картик Сринивазан (Kartik Sreenivasan) и коллеги из Университета Пенсильвании в 2011 исследовали нейронные корреляты этого процесса, давая инструкцию испыту-

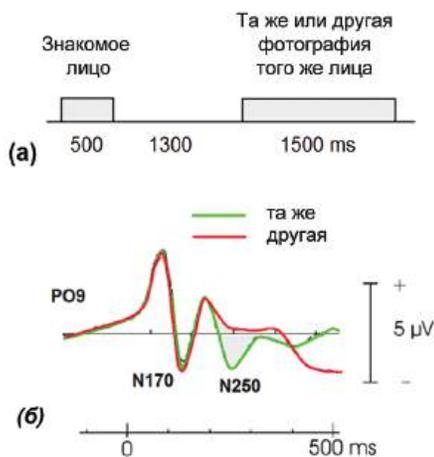


Рис. 3.1.10 Эффект повторения в волне ВП мозга человека N250. (а) Схема эксперимента; и (б) ВП в отведении PO9 в ответ на предъявление того же знакомого лица или другой фотографии того же лица. Адаптировано из *Neumann & Schweinberger (2008)*.

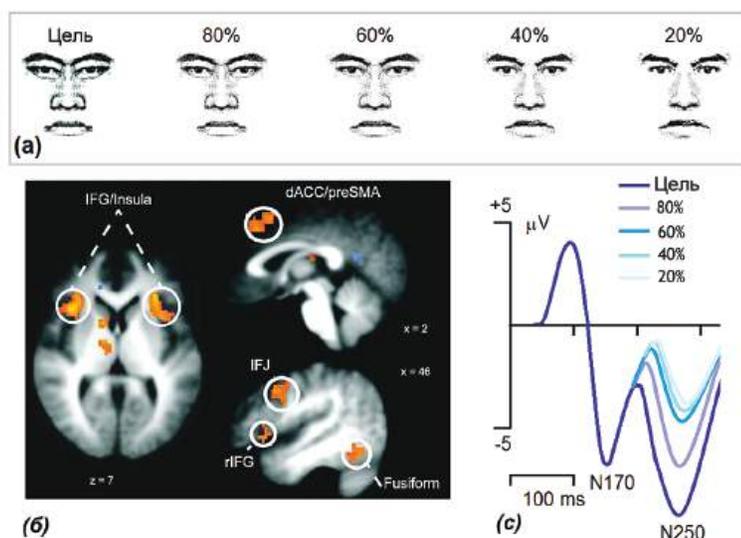


Рис. 3.1.11 Волна N250 как показатель подобия предъявляемого стимула и внутреннего образа в рабочей памяти и её фМРТ корреляты. (а) В тесте с детекцией целевых стимулов использовались изображения лиц. Целевое изображение сохранялось в рабочей памяти. Не-целевые лица содержали разный процент особенностей целевого лица (80, 60, 40 и 20 % соответственно). Испытуемые отвечали на предъявление целевого лица; (б) результаты фМРТ исследования всего мозга — области, демонстрирующие больший линейный эффект при задании на память по сравнению с контрольным заданием. Области включают веретенообразную извилину (сенсорная область) и предополнительную моторную кору (исполнительная область); (в) усредненные ВП на стимулы каждого типа. N170 не различается в разных условиях. Амплитуда волны N250 наибольшая для целевых стимулов и постепенно снижается для лиц с 80, 60 и 40 % подобия. Части а и б адаптированы с разрешения из *Sreenivasan et al. (2014)*; часть в — адаптирована из *Sreenivasan et al. (2011)*.

емым сравнивать след целевого лица в памяти с лицами, которые по различным свойствам были похожи на целевое, и нажимать на кнопку при предъявлении целевого лица (Рис. 3.1.11). Предъявление стимула вызывало появление волн N170 и N250, которые имели максимум в правом теменно-затылочном отведении PO8, но топография максимума N250 значительно варьировала от испытуемого к испытуемому. Сходство предъявляемого и целевого стимулов влияло только на волну N250. Амплитуда N250 была наибольшей для проб, похожих на целевой стимул и постепенно снижалась как функция уменьшения подобия пробы и целевого стимула. Эти данные показывают, что волна N250 является показателем сходства зрительного стимула и образа в рабочей памяти: чем больше стимул похож на образ, тем выше N250. Авторы предположили, что образы в рабочей памяти поддерживаются настраивающей активностью сенсорных нейронов, которые кодируют свойства объектов, удерживаемых в памяти.

В последующей работе 2014 года Картик Сринивазан (Kartik Sreenivasan), теперь из Калифорнийского Университета, Беркли, в подобных заданиях, но с использованием фМРТ, показал, что активность областей, отвечающих за обработку лиц, также как и некоторых лобных областей, линейно меняется со степенью подобия пробы и целевого стимула (Рис. 3.1.116). Авторы предположили, что свойства целевого лица хранятся в сенсорных областях. Кроме того, прямые измерения связей (коннективности) в фМРТ исследовании показали, что оптимальное направление потока информации — от сенсорных областей к задним префронтальным областям — говорит в пользу представления о том, что сенсорный вход сравнивается с образами, хранящимися в задних областях, отвечающих за восприятие, и передается в лобные исполнительные области.

ЭФФЕКТ РАССОГЛАСОВАНИЯ В ЗРИТЕЛЬНОЙ ВОЛНЕ P2

Во многих ситуациях детекция рассогласования (но не сходства) жизненно необходима для адаптивного поведения. Эволюция создала несколько механизмов для детекции разных типов рассогласования. Один такой механизм связан со зрительной НР, описанной ранее. Этот механизм отвечает за автоматическую детекцию рассогласования, когда нарушается регулярный паттерн зрительной стимуляции. Другой механизм требует усилия для формирования модели ожидаемого стимула. Этот механизм выражается в волне P2, распределенной в височной области (Рис. 3.1.12).

Волна P2 возникает в тесте с отсроченным сравнением с образцом, когда сенсорная модель ожидаемого стимула точно и активно формируется в рабочей памяти после предъявления предупреждающего стимула, а отсроченный целевой стимул не совпадает с этим следом памяти; подготовленное действие нужно изменить. P2 отражает величину несоответствия. P2 может возникать вместе с N250, но обычно она одна.

В GO/NOGO тесте с предупреждающими стимулами, в котором второе изображение животного идентично первому (условие GO соответствует «повтору» животное-животное), в GO пробах возникает волна повторения N250, а в NOGO пробах — волна рассогласования P2 (Рис. 3.1.126). В GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом, в котором второе изображение животного отличается от первого, волна повторения N250 исчезает и остается только волна рассогласования P2 (Рис. 3.1.12в). В GO/NOGO

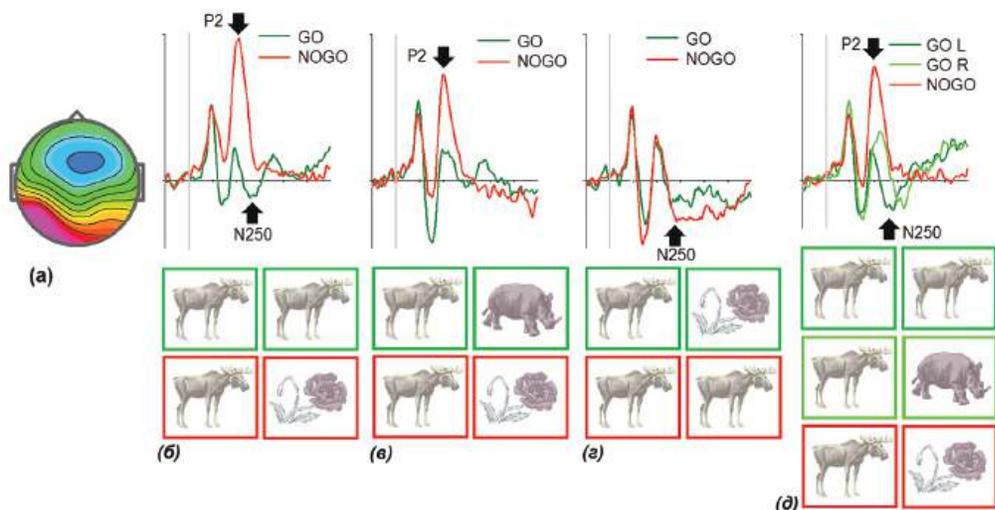


Рис. 3.1.12 Зрительные эффекты подобия в N250 и рассогласования в P2. (а) Топография височных независимых компонент, (б), (в), (г) и (д) Временная динамика компонент в GO и NOGO пробах для четырех вариантов GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом, в котором изображения животных (ж) и растений (р) предъявлялись в парах «ж-ж», «ж-р», «р-р» и «р-ж», где (б) второе животное в целевых пробах «ж-ж» всегда идентично первому; (в) второе животное в не-целевых пробах «ж-ж» всегда идентично первому, но целевой пробой является «ж-р»; (г) второе животное в целевых пробах «ж-ж» в 50 % случаев идентично первому, а в 50 % случаев отличается от него, при этом задача испытуемого нажимать на левую кнопку при предъявлении одинаковых животных и на правую кнопку — при предъявлении разных. Внизу представлены примеры GO и NOGO пар (темно-зеленый — GO пары, требующие нажатия на левую кнопку; светло-зеленый- GO пары, требующие нажатия на правую кнопку; красный — NOGO пары). Данные из базы *HBI database*.

тесте с предупреждающим стимулом, когда испытуемых просят нажимать на кнопку на изображение растения, которое следует за изображением животного, невозможно сформировать сенсорную модель ожидаемого GO стимула, и волна рассогласования P2 исчезает, тогда как волна повторения N250 возникает в ответ на NOGO стимул (Рис. 3.1.12г). Наконец, в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом, когда второе изображение животного повторяет первое в 50% GO проб, а в 50% GO проб второе изображение животного отличается от первого, волна повторения N2 возникает в GO «повтор» пробах, а волна рассогласования P2 возникает в GO «разные» пробах, тогда как пробы животное-растение вызывают появление более мощной волны рассогласования P2 (Рис. 3.1.12д).

СКРЫТЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАБОТКОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Восприятие зрительных сцен включает набор гипотетических операций, таких как направление внимания на определенную область зрительного поля, детекцию объек-

та, определение его категории, сравнение изображения с ожидаемым образом в рабочей памяти. Как показывают эксперименты на животных, нейронные корреляты этих операций широко распределены по иерархически организованным сенсорным корковым областям таким образом, что активность отдельного нейрона в определенной корковой области может модулироваться каждой из операций, упомянутых выше. Другими словами, нейронные образы (репрезентации) психологических операций зрительного восприятия пространственно распределены и перекрываются во времени. Нет причин ожидать, что отдельная психологическая операция (такая как зрительное распознавание) будет соответствовать отдельной волне традиционных ВП. Этот факт лежит в центре проблемы разделения функциональных компонент ВП. Предполагается, что функциональные компоненты скрыты в исходных ВП.

Один из способов решения проблемы — изменение гипотетической операции в поведенческом задании так, чтобы в одном условии задания (но не в другом) гипотетическая операция избирательно вовлекалась. Например, можно предъявлять стимулы на пороге распознавания так, что в 50% случаев испытуемый распознает зрительный стимул, а в 50% случаев испытуемый просто детектирует появление стимула, но не может его распознать. Однако в этом случае изменение ответа может быть также вследствие модуляции внимания, и это необходимо учитывать. В другом примере зрительная НР измеряется как разностная волна между ВП на девиантный стимул в одболл тесте и ВП в контрольном задании, когда стимулы предъявляются с одинаковыми вероятностями. Но, даже в этом случае, нет причин полагать, что полученная разностная волна является гомогенным феноменом: опыт говорит обратное, даже самые простые компоненты ВП представляют собой смесь отдельных субкомпонент.

Другой способ решения проблемы — использование подхода слепого разделения источников — описан в главе Вызванные потенциалы (ВП). Этот метод не предполагает никакого априорного знания о сигналах, но предполагает, что они в каком-то смысле варьируют независимо в здоровой популяции от одного испытуемого к другому.

Комбинация двух подходов недавно была использована в нашей лаборатории и опубликована в журнале *Psychophysiology* в 2015 Юрием Кропотовым и Валерием Пономаревым. Операции категоризации и сравнения с рабочей памятью исследовались в разных вариантах задания отсроченного сравнения стимула с образцом. Наша рабочая гипотеза предполагала, что в таком тесте в течение первых 300 мс после предъявления стимула протекают определенные нейронные операции. Это (1) определение категории стимула, (2) сравнение сенсорного входа и образа в рабочей памяти, и (3) активация моторного ответа, если это необходимо. Гипотеза косвенно предполагала существование нейронного образа (репрезентации) подготовленной сенсомоторной модели поведения. Предполагалось, что модель активно создается мозгом для обеспечения наиболее эффективного предстоящего поведения.

Эта концепция не нова и подобна концепции схематы в цикле восприятия Нейсера (Neisser), предложенной в 1976, и в концепции контролирующей системы внимания Нормана и Шаллиса (Norman and Shallice), предложенной в 1986. Кратко, предварительная сенсомоторная модель представляет гипотетическую нейронную сеть, связывающую стимул и ответ. Активация этой сети подготавливает поведение с по-

мощью активной предварительной установки нейрональных порогов в соответствующих сенсорных и моторных корковых областях. Когда приходящий стимул отличается от образа в рабочей памяти, он активирует детекторы сравнения, которые, в свою очередь, запускают исполнительный контроль для не рутинной ситуации. Сходная гипотеза была предложена Ристо Наатаненом (Risto Näätänen) из Хельсинского Университета в 1978 году для объяснения нейронных процессов обеспечения волны НР в разных модификациях слухового оддболл теста.

Задача состоит из последовательного предъявления двух стимулов s^1 (образец) и s^2 (совпадающий или не совпадающий с первым). Испытуемый должен распознать стимулы, сравнивать s^1 и s^2 и совершать разные действия (такие как нажатие кнопки мыши левой или правой рукой) в зависимости от совпадения или не совпадения стимулов. Интервал между стимулами был 1000 мс, поэтому превышал длительность иконической памяти, чтобы s^2 нужно было сравнивать с образом в рабочей памяти.

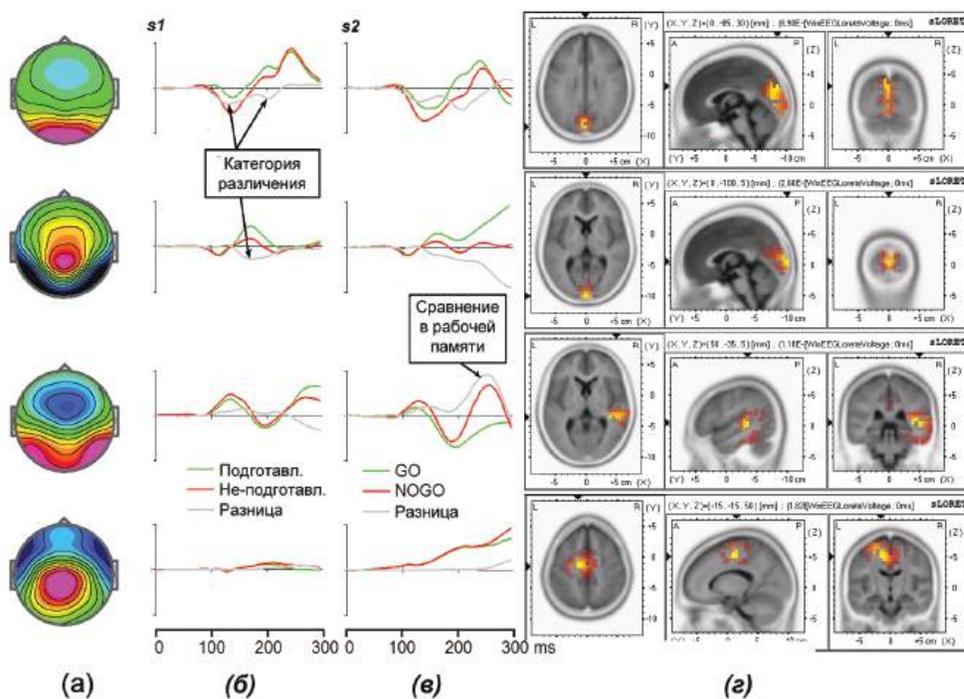


Рис. 3.1.13. Зрительные независимые компоненты. Компоненты выделены из большого количества ВП данных, зарегистрированных у группы здоровых испытуемых в **GO/NOGO тесте с предупреждающими стимулами**, с помощью метода слепого разделения источников. (а) Топографии компонент, (б) Временная динамика для подготавливающих (зеленый цвет) проб и не-подготавливающих (красный цвет) проб, и разница не-подготавливающие-подготавливающие (серый цвет), (в) Временная динамика для совпадающих GO (зеленый цвет) и рассогласующихся NOGO (красный цвет) проб, и разница рассогласующиеся-совпадающие (серый цвет), и (г) Томограммы sLORETA. Адаптировано с разрешения из *Kropotov & Ponomarev (2015)*.

Три операции независимо модулировались в пяти экспериментальных условиях. Стимулы были двух категорий и предъявлялись в четырех равновероятных комбинациях. В Экспериментах 1-4 разные комбинации изображений животных (ж) и растений (р) являлись стимулами, и нужно было выполнять разные инструкции: в Эксперименте 1 нажимать на кнопку после пары ж-ж, в Эксперименте 2 нажимать на кнопку после пары р-р, в Эксперименте 3 — после ж-р, в Эксперименте 4 — нажимать левой рукой после пары ж-ж и правой рукой после пары ж-р. В Эксперименте 5 стимулы были идентичны по физическим параметрам (цифры 6 и 9) с заданием нажимать на кнопку после пары 9-9.

Для разделения скрытых компонент ВП мы использовали метод слепого разделения источников, основанный на статистике второго порядка и адаптированный для ВП (см главу: Вызванные потенциалы (ВП)). Четыре скрытых компонента с наибольшей мощностью, описывающие около 90% сигнала, представлены на Рис. 3.1.13. Как можно видеть, по данным sLORETA, эти компоненты генерируются в разных областях ветрального и дорзального зрительных путей.

Были выделены три разных паттерна изменения разностных волн в пяти экспериментах. Они соответствуют гипотетическим поведенческим паттернам. Операция категоризации была связана с тремя скрытыми компонентами с латентностями пика на 130-170 мс, которые генерировались в разных частях престриатной коры. Операция сравнения с рабочей памятью была связана со скрытым компонентом, который генерируется в височной коре и проявляется в виде позитивной волны с латентностью пика на 250 мс после s^2 . Эффекты категоризации и сравнения с рабочей памятью были отделены от эффектов внимания и выбора действия в пространстве и времени.

НЕЙРОННАЯ МОДЕЛЬ

Реалистичная нейронная модель нисходящих модуляций обработки информации была предложена Маркусом Сигелом (Markus Siegel) и коллегами из Университета Цюриха в 2000 году. Эта нейронная модель основана на недавно открытых межклеточных механизмах. Во-первых, было показано, что потенциалы действия на some могут активно передаваться обратно в апикальный дендрит. Во-вторых, потенциал-зависимая кальциевая проводимость может инициировать медленные дендритные кальциевые спайки, которые в свою очередь вызывают пачечную активность клетки. В-третьих, эти два эффекта взаимодействуют, если возбуждающий вход на апикальном дендрите сопровождается потенциалом действия на постсинаптическом нейроне, приводя к значительному снижению порога для генерации пачки. Эти нейронные процессы схематично представлены на Рис. 3.1.14.

Модель предполагает, что пирамидные клетки с длинными апикальными дендритами могут являться детекторами совпадения: в присутствии обратно распространяющегося потенциала действия подпороговый синаптический вход на апикальном дендрите может вызывать генерацию кальциевого спайка, приводящего к генерации пачки аксонных потенциалов действия.

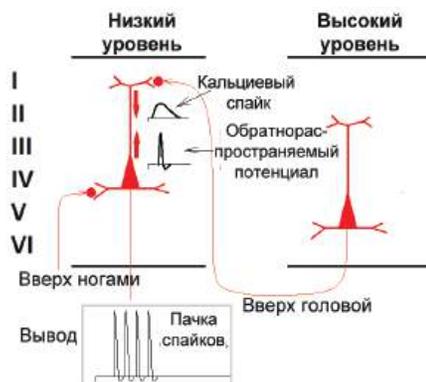


Рис. 3.1.14 Пирамидные клетки как детектор совпадения. Если возбуждающий вход нисходящих проекций достаточно сильный и восходящий вход вызывает генерацию потенциала действия, который распространяется обратно на апикальный дендрит, запускается дендритный кальциевый спайк. Этот кальциевый спайк, в свою очередь, инициирует пачку потенциалов действия. Адаптировано из *Kording, & Konig (2000)*.

ПРИНЦИПЫ ПОТОКА ИНФОРМАЦИИ В ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

При чтении курсов по ВП автора этой книги часто спрашивали про некоторые теоретические принципы потока информации в мозге, которые могли бы направить новичка в исследованиях ВП. Для многих студентов это поле исследований выглядит как чисто описательная наука без какой-либо теории, стоящей за экспериментальными фактами. Сами факты, полученные в разных лабораториях, иногда оказываются противоречивыми и создают путаницу. В области исследований ВП существуют руководства о том, как правильно проводить запись, но нет руководств по теории. Здесь предпринята попытка сформулировать базовые теоретические законы сенсорных ВП:

Принцип 1. Взаимодействия с прямой и обратной связью в зрительной системе играют ключевые роли в восходящих и нисходящих операциях обработки зрительной информации.

Принцип 2. Взаимодействие между сенсорными корковыми областями не ограничено корково-корковыми реципрокными связями. Корково-таламокортикальные проекции и проекции кора-базальные ганглии-таламус-кора участвуют во взаимодействиях между сенсорными корковыми областями. Корково-таламокортикальные связи, по всей видимости, играют ключевую роль в процессах оценки. Проекция кора-базальные ганглии-таламус-кора играют ключевую роль в выборе подходящих сенсомоторных действий.

Принцип 3. Первые 300 мс обработки сенсорной информации делятся на два этапа: быстрый (ранний) этап, основанный на восходящей обработке с прямой связью и медленный (поздний) этап, основанный на нисходящей обработке с обратной связью. В зрительной модальности ранний этап связан с волнами P1/N1 в затылочно-височных областях, в то время как поздний этап связан с волнами P2/N2.

Принцип 4. Сенсорная модель окружающего мира формируется во время повторяющейся стимуляции даже в отсутствие внимания. Сравнение входного стимула с сенсорной моделью происходит автоматически и, как предполагается, основывается на восходящих процессах. В зрительной модальности эта операция отражается в зрительной НР.

Принцип 5. Когда участвует внимание, сенсорный мир активно трансформируется во внутренние образы (репрезентации), удерживаемые в рабочей памяти нисходящими процессами. Сравнение стимула, на который направлено внимание, с рабочей памятью активирует процессы когнитивного контроля. В зрительной модальности операция сравнения с рабочей памятью отражается в волнах N2 и P2.

ПУТИ «ЧТО?» И «ГДЕ?» В СЛУХОВОЙ МОДАЛЬНОСТИ

Корковая часть слуховой системы приматов организована в центральную группу (**core**) первичных слуховых корковых областей, которые проецируются в окружающие области (пояс) (**belt**), а они — в окружающие области (пара-пояс) (**parabelt**). Центр первичной слуховой коры расположен в первой поперечной извилине Гешли (ПБ 41) (Рис. 3.1.15). Первичная слуховая кора получает прямой вход от медиального коленчатого тела таламуса. Упорядоченные карты избирательности к частоте звука представлены во всех слуховых областях с наилучшей тонотопической организацией в основных областях. Специфическая активация на речь наблюдается в левой передней верхней височной борозде. Эта область является мультимодальной и получает проекции от слуховой, зрительной и соматосенсорной коры у приматов, а также важна для представления или оценки смыслового содержания высказываний. У человека доказательства роли этой области коры в выделении семантической информации получены на пациентах с семантической деменцией, у которых потеря серого вещества в левой передней височной доле выражается в прогрессирующем ухудшении понимания отдельных слов.

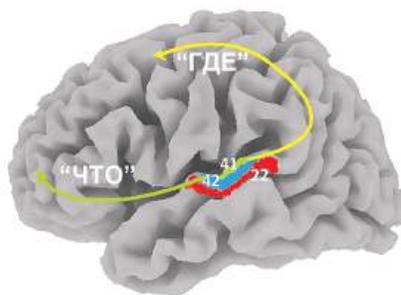


Рис. 3.1.15 Пути Что и Где в слуховой модальности. Схематичное представление путей «что» (зеленая стрелка) и «где» (желтая стрелка) в слуховой системе. Поля Бродмана (ПБ) показаны белым цветом.

Произнесение слова требует активации корковых областей, которые контролируют движения мышц лица и артикуляторные движения. Эти области располагаются в нижней моторной коре и примыкают к нижним префронтальным областям. Артикуляции продуцируют звуки, которые активируют нейроны в слуховой системе, включая области в верхней височной доле. Мощные пучки волокон между нижне-лобной и верхне-височной областями обеспечивают основу ассоциативного обучения между нейронами, контролирующими специфические речевые моторные программы и нейроны в слуховой корковой системе, стимулируемые собственными звуками речи. Концепция множественных параллельных путей обработки информации, подобно таковым в зрительной модальности, была признана для слуховой модальности (Рис. 3.1.15). Электрофизиологические исследования на приматах и фМРТ исследования на людях показывают функциональное разделение переднего и заднего путей. Путь «Что?» связан с вокализациями и преимущественно с определением слухового

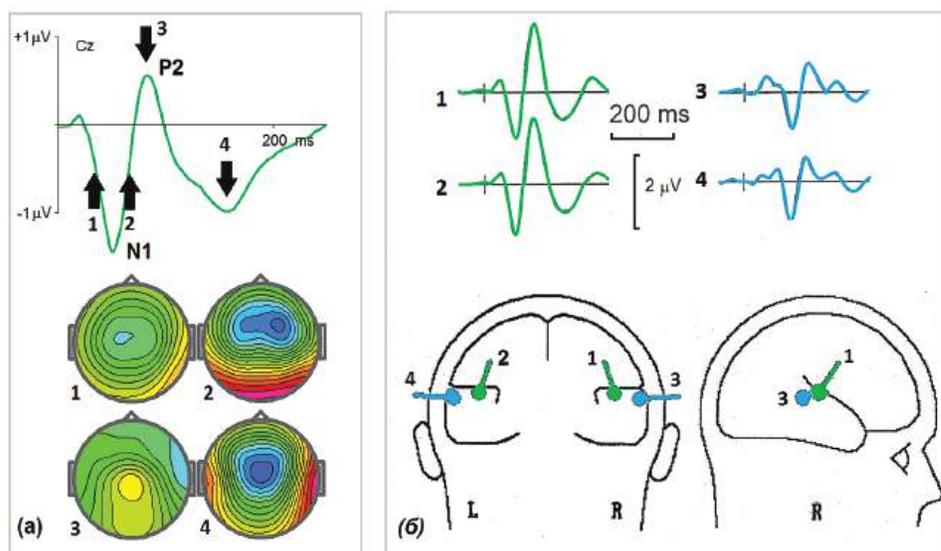


Рис. 3.1.16 Слуховые ВП. (а) Пример ВП, усредненных по группе 134 здоровых испытуемых в возрасте от 17 до 45 лет, в ответ на тон частотой 1000 Гц длительностью 100 мс. Стрелки показывают различные латентности, для которых были построены топографии (внизу). Обратите внимание на явные отличия топографий на разных латентностях; и (б) радиальные (синим цветом) и тангентальные (зеленым цветом) диполи, аппроксимирующие слуховые ВП. Анализ источников тока в мозге сделан для слуховых вызванных потенциалов усредненных по группе из 32 здоровых испытуемых. 98 % дисперсии потенциалов (32 ЭЭГ канала) в интервале компонента N1/P2 могут быть описаны двумя эквивалентными диполями в каждом полушарии. Большая часть дисперсии (около 80 %) описывается тангентальными диполями (1 и 2), которые предположительно в основном отражают активность первичной слуховой коры в раннем временном интервале. Активация радиальных диполей N1/P2 (3 и 4), отражающих активность вторичных слуховых областей, происходит примерно на 40 мс позже, чем активация тангентальных диполей (1 и 2). Часть а: данные из базы HBI database. Часть б: адаптировано с разрешения из Hegerl, Gallinat, & Juckel (2001).

объекта. Он включает передний пояс и пара-пояс, которые затем проецируются в передние височные и вендролатеральные лобные области. Путь «Где?» для локализации звука включает задний пояс и пара-пояс, задние височные и теменные области, и дорзолатеральные лобные области. Было показано, что задние слуховые области отвечают на пространственные слуховые предупреждающие стимулы подобно тому, как теменные нейроны реагируют на зрительные пространственные предупреждающие стимулы, говоря в пользу существования задне-височного-теменного пути обработки слуховой пространственной информации.

СЛУХОВАЯ ВОЛНА N1/P2

Реактивность слуховой коры можно оценить, используя волну N1/P2 слуховых вызванных потенциалов. Типичные ВП на предъявление короткого (длительностью 100 мс) тонового стимула представлены на Рис. 3.1.16. Обратите внимание, что восходящая и нисходящая части волны N1 имеют разное пространственное распределение, указывая на то, что это не гомогенная волна. Существуют согласующиеся между собой доказательства, полученные в магнитоэнцефалографических исследованиях, на внутричерепных электродах и исследованиях повреждений мозга, что волна N1/P2 состоит из перекрывающихся субкомпонент, генерируемых как первичной, так и вторичной слуховой корой. На Рис. 3.1.16б представлены диполи, которые приблизительно отражают волну N1/P2.

НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Применение метода независимых компонент к большому количеству ВП, зарегистрированных в ответ на 100-мс тоны частотой 1000 Гц позволяет разделить функционально значимые субкомпоненты ответа мозга. На Рис. 3.1.17 представлены компоненты, выделяемые в правом полушарии. Симметричные компоненты были обнаружены в левом полушарии (не показаны).

Результаты показывают, что волна N1 раскладывается на пять компонент с различной топографией и временной динамикой. Первые две компоненты генерируются в первичной слуховой коре левого и правого полушарий. Следующие две компоненты генерируются в латеральной височной поверхности левого и правого полушарий — в вентральном слуховом пути. Наконец пятый компонент генерируется в дорзальном слуховом пути в теменной коре. Пятый компонент дает самый большой вклад в волну P2.

СЛУХОВАЯ НЕГАТИВНОСТЬ РАССОГЛАСОВАНИЯ

Слуховой мир отражается в постоянной активности нейронов слуховой системы. Некоторые составляющие мира остаются постоянными сравнительно длительное время и часто не доходят до сознания. Но, если непредсказуемо происходит изменение, как например, если в работе двигателя автомобиля вдруг нарушается регулярность, это изменение может достичь сознания. Таким образом, слуховая система постоянно

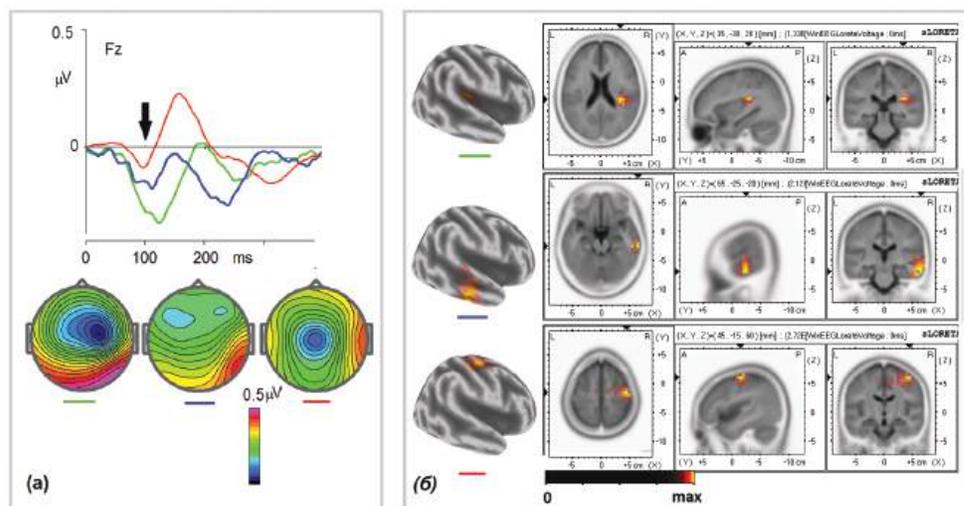


Рис. 3.1.17 Разложение слуховой волны N1/P2 на независимые компоненты. (а) Временная динамика (вверху) и топографии (внизу) трех независимых компонент (представлены только компоненты с распределением в правом полушарии); и (б) томограммы sLORETA трех компонент. Данные из базы HBI database.

сравнивает входящие стимулы с сенсорной моделью, сформированной предыдущей стимуляцией.

В слуховой модальности непроизвольное внимание, вызываемое неожиданным изменением стимула, исследуется с помощью пассивной оддболл парадигмы. В ее простой форме пассивное слуховое оддболл задание состоит из повторяющейся последовательности слуховых стимулов — стандартного слухового стимула (например, тон частотой 1000 Гц и длительностью 100 мс), который изредка сменяется девиантным слуховым стимулом (например, тон частотой 1100 Гц длительностью 100 мс). Испытуемый обычно выполняет какое-то другое задание, не использующее слуховые стимулы, например, читает книгу или смотрит фильм. В этом задании ВП на девиантный стимул сравниваются с ВП на стандартный стимул. Если стандартный и девиантный стимулы физически похожи, но испытуемый может их различить, то разностная волна ВП (девиантный-стандартный) содержит негативную волну с максимумом на 140-160 мс в лобных отведениях, имеющую фронтальную топографию, которая называется волна НР (Рис. 3.1.18а).

Компоненты НР были зарегистрированы в локальных полевых потенциалах с внутричерепных электродов, вживленных в мозг неврологическим пациентам (Рис. 3.1.18б). В этих исследованиях было показано, что ответы в первичной слуховой коре (ПБ 41) на повторяющуюся слуховую стимуляцию не демонстрируют привыкания и кодируют физические свойства (такие как частота) слухового стимула. Ответы во вторичной слуховой области (ПБ 42) показывают сильное привыкание (т. е. уменьшение при последовательном предъявлении одного и того же стимула). Причиной

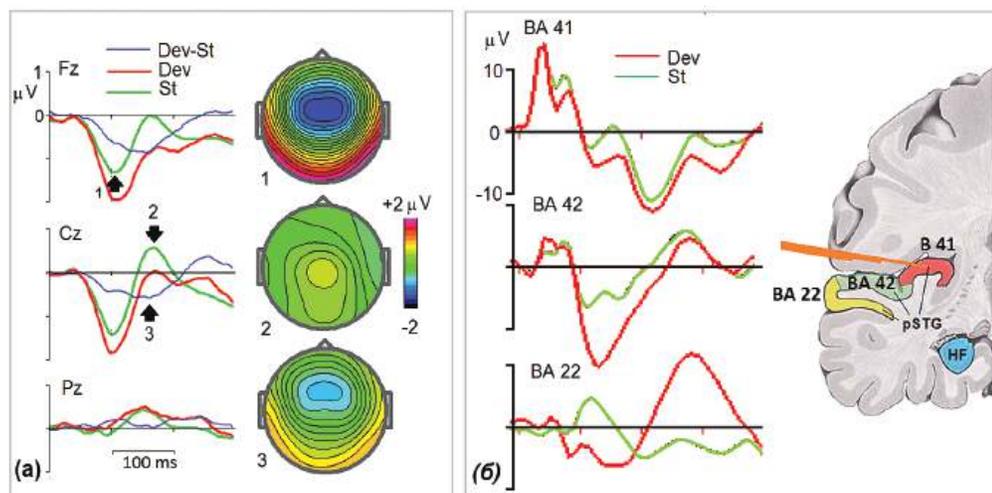


Рис. 3.1.18 Негативность рассогласования (НР) в пассивном слуховом оддболл тесте. (а) Усредненные по группе НР, зарегистрированные с поверхности головы здоровых испытуемых. Испытуемые читали книгу и пассивно прослушивали стандартные (St) тоны частотой 1000 Гц и длительностью 100 мс, и девиантные (Dev) тоны частотой 1300 Гц в слуховом оддболл тесте. Обратите внимание на лобное распределение разностной негативной волны Dev-St; и (б) подобная НР активность в локальных полевых потенциалах, зарегистрированных с электродов, вживленных в ПБ 41,42 и 22. Часть а: данные из базы HBI database. Часть б: адаптирована из Kropotov, Ponomarev, Kropotova, Anichkov, & Nechaev (2000).

такого типа привыкания может быть синаптическая депрессия в этой области. Операция сравнения входящего стимула со следом повторяющегося сигнала в памяти оказалась связана с ассоциативной слуховой корой (ПБ 22). Если стимул не совпадает со следом в памяти, сформированным предыдущей стимуляцией, эта область генерирует мощный негативный компонент, за которым следует позитивный компонент.

НР была открыта в 1978 году Ристо Наатаненом (**Risto Näätänen**) и коллегами из Университета Хельсинки. Он интерпретировал НР как процесс автоматической детекции изменения, в котором рассогласование девиантного стимула и образа в памяти (следа) играет ключевую роль. Однако, другая точка зрения была представлена Патриком Мэй (Patrick May) и Ханну Тиитинен (Hannu Tiitinen) из Хельсинского Технологического Университета в обзоре 2010 года. В соответствии с их теорией, НР — это слуховая волна N1 с измененной латентностью и амплитудой, которая генерируется за счет новой афферентной активности (дезадаптации) корковых нейронов, которые находятся в неоднородном уровне адаптации (*fresh afferent activity (disadaptation) of cortical neurons that are under nonuniform level of adaptation.*)

С момента открытия НР в 1978 году было накоплено большое количество эмпирических данных. Один эмпирический факт касается гетерогенности НР. Существование нескольких источников НР демонстрируется применением метода независимых компонент к большому количеству индивидуальных ВП, зарегистрированных у 202 здоровых испытуемых (Рис. 3.1.19).

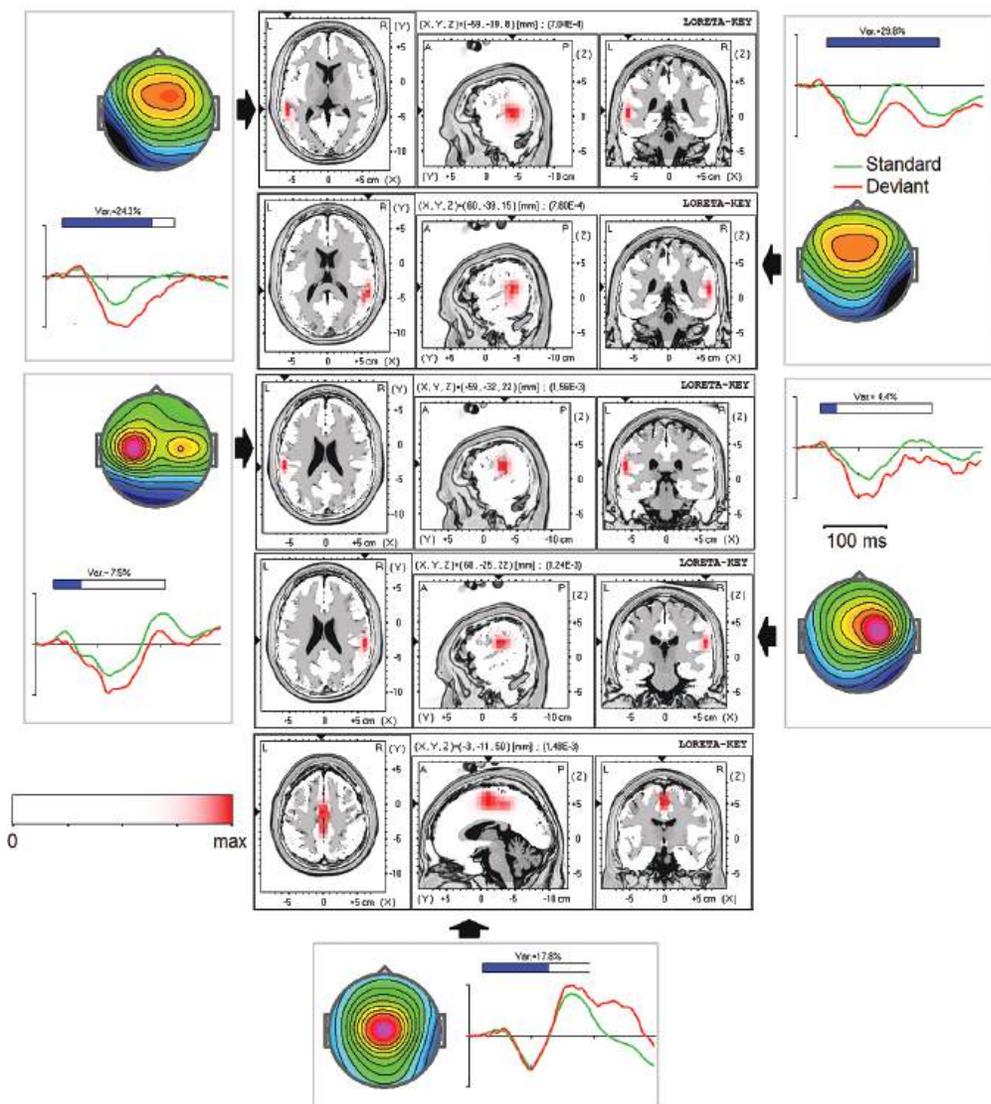


Рис. 3.1.19 Независимые компоненты в пассивном слуховом одболл тесте. Представлены две симметричные (в левой и правой височных областях) и одна срединная (дополнительная моторная кора) компоненты. Зеленый цвет — активационный паттерн на стандартный тон, красный цвет — активационный паттерн на девиантный тон. Стрелками показаны соответствующие томограммы sLORETA. Данные из базы HBI database.

ВП были зарегистрированы в пассивном оддболл тесте. Как можно видеть, выделены пять источников N1. Два симметричных (левый-правый) находятся в лобно-височной области. Оба они модулируются изменением частоты в интервале волны N1. В пятом источнике в ответ на девиантный стимул наблюдается дополнительное изменение только к P2.

ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ ОТВЕТ

Обратите внимание, что в предыдущем разделе мы показали НР в ответ на девиантные стимулы, которые были физически очень похожи на стандартные. Но что происходит, если различие между девиантным и стандартным стимулами становится больше? Из опыта мы знаем, что такие большие отличия от фона достигают нашего сознания. По Ивану Павлову они вызывают ориентировочный ответ или рефлекс «что это?». Это произвольный ответ организма на неожиданное изменение сенсорной среды. Павлов выделял две фазы ориентировочного ответа: (1) подавление текущей активности, (2) смещение внимания к источнику стимула.

Ориентировочный ответ в области ВП исследовался с использованием трехстимульной парадигмы. В этой парадигме редкий новый стимул (например, вокализации человека, механические шумы или искусственно синтезированные бессмысленные звуки) были в непредсказуемом порядке добавлены в классическую оддболл парадигму. Новые стимулы в этой парадигме вызвали появление волны P3 на новизну или P3a волны (Рис. 3.1.20).

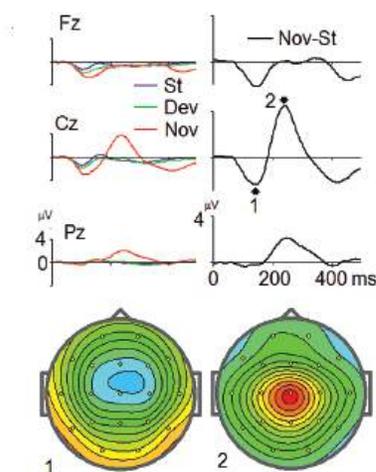


Рис. 3.1.20 Волна реакции на новизну P3 (P3a). ВП, усредненные по группе здоровых испытуемых в общем референтном монтаже, зарегистрированных во время трехстимульного теста. Частые стандартные стимулы (St) — тоны частотой 1000 Гц, длительностью 100 мс и вероятностью предъявления 80 %. St стимулы перемежаются редкими девиантными (Dev) тонами частотой 1300 Гц, длительностью 100 мс и вероятностью предъявления 10 % и редкими новыми стимулами (Nov) — разночастотными искусственными звуками длительностью 100 мс и вероятностью предъявления 10 %. Обратите внимание, что новый стимул по сравнению с девиантным стимулом вызывает появление ответа N2/P3. P3 на новизну имеет центральное распределение. Данные из базы HBI database.

В соответствии с обзором 1998 года Карлоса Эсцера (Carlos Escera) и коллег из Университета Барселоны, операции, связанные с отвлекающим стимулом, в задании на новизну (Novelty task) включают три последовательных этапа. Первый этап представляет собой сенсорно-адаптивный, независимый от внимания, фильтр, который минимизирует информационную нагрузку на ограниченные возможности мозга для ее обработки. Этот этап, в свою очередь, делится на два субпроцесса: операции детек-

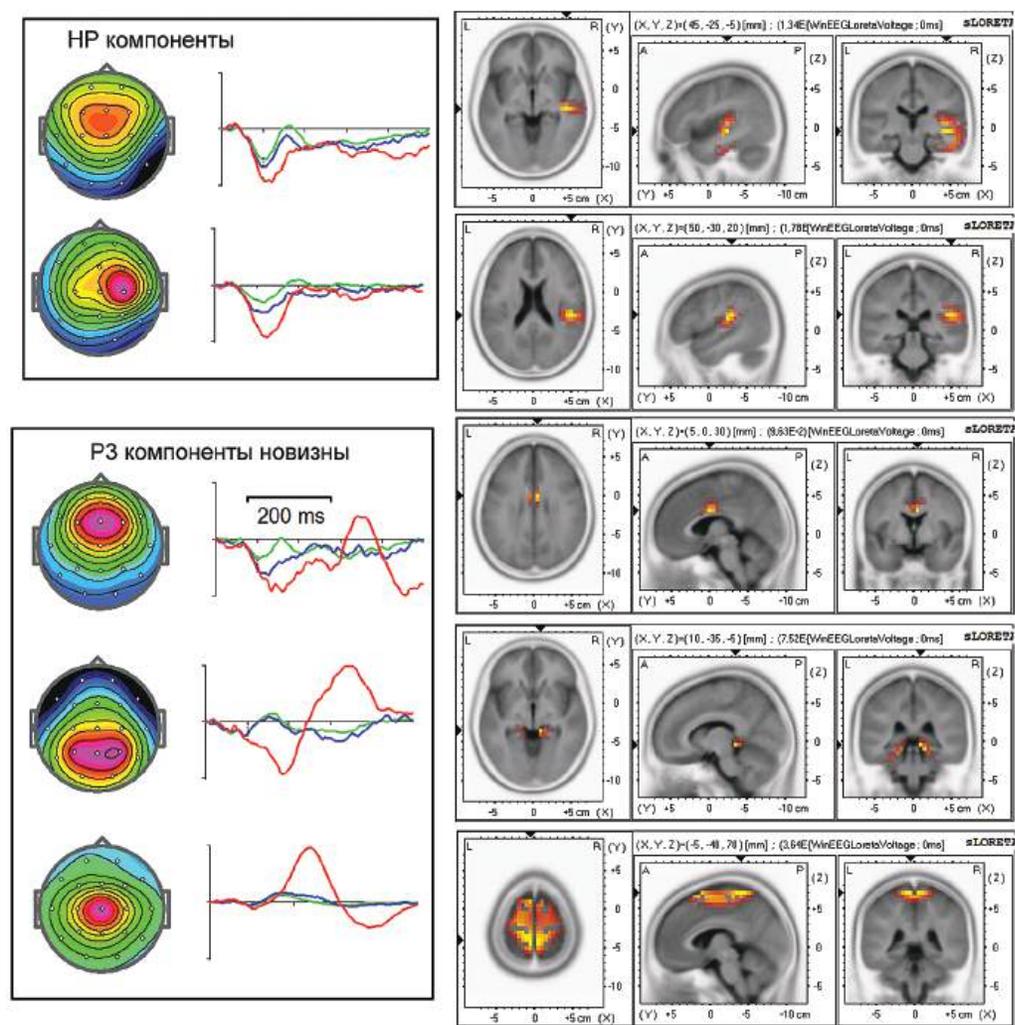


Рис. 3.1.21 Независимые компоненты ответа на новый стимул. Слева направо — топографии, временная динамика и томограммы sLORETA пяти независимых компонент. Обратите внимание, что симметричные височные компоненты не показаны в левом полушарии. Компоненты выделены из набора индивидуальных ВП, зарегистрированных в пассивном трехстимульном тесте. Данные из базы HBI database.

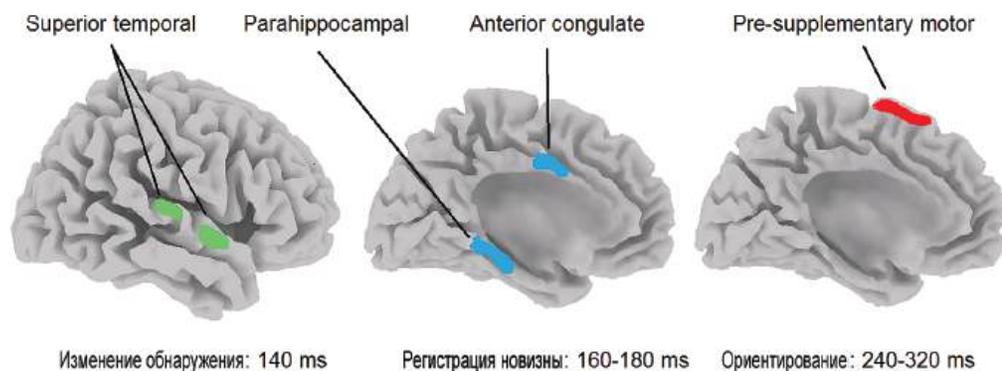


Рис. 3.1.22 Этапы обработки информации при реакции мозга на новизну. Объяснения в тексте.

ции новизны первого и второго порядка, которые отражаются в волнах N1 и НР. В соответствии с гипотезой, когда активация нейронов-детекторов новизны превышает определенный порог, она запускает процесс непроизвольного переключения внимания, который отражается в волне новизны Р3 с центральным распределением. Наконец, если за переключением внимания не следуют немедленные адаптивные изменения, восстанавливается исходное состояние внимания. Этот третий гипотетический этап отражается в лобно-центральной реориентировочной негативности (РОН), которая имеет максимум на 400-600 мс после нового стимула.

Независимые источники мозга человека, реагирующие на новые стимулы в пассивной оддболл парадигме, представлены на Рис. 3.1.21. Эти источники были выделены методом независимых компонент из набора ВП, зарегистрированных на 175 здоровых испытуемых. Как можно видеть, топографии височных компонент аналогичны таковым, выделенным в активной оддболл парадигме. Третий компонент генерируется в передней цингулярной коре и реагирует на изменение пропорционально его величине. Но компоненты, генерируемые в гиппокампе и дополнительной моторной коре, довольно специфичны для условия новизны.

На основании этих данных может быть предложена схема ответа мозга на новизну, представленная на Рис. 3.1.22. Эта схема подтверждается многочисленными исследованиями детекции изменений и новизны с применением методов фМРТ и ВП. Первый этап вовлекает разные области верхне-височной коры. Нейроны в верхней височной коре адаптируются к слуховым стимулам в разной степени. Появление нового стимула активирует «свежие» нейроны, как и специфические детекторы изменения в различных корковых областях. Если дезадаптация достаточно велика, сигнал регистрируется в гиппокампе и передней цингулярной коре. Гиппокамп играет ключевую роль в получении новых знаний, в то время как передняя цингулярная кора важна для контроля действий. Затем, зарегистрированная информация передается в пре-дополнительную моторную кору. Эта область является частью задней сети внимания и играет важную роль в ориентации к источнику новизны.

РОЛЬ ДОФАМИНА В ОРИЕНТИРОВОЧНОМ ОТВЕТЕ

Джон Полих (John Polich) в своей интегративной теории P3a и P3b 2007 года связывает фазический ответ в продукции дофамина (ДА) с волной новизны P3. Это предположение соответствует нашим данным по разложению P3a на три субкомпоненты, локализованные в гиппокампе, переднем цингулуме и пре-дополнительной моторной областях — частях коры, которые богато иннервируются ДА путем из вентральной области покрышки. Следуя закону обратной U для модулирующих эффектов дофамина, можно предположить, что P3a максимален при оптимальных уровнях дофамина и снижен при низких уровнях ДА (как при болезни Паркинсона) и также снижен при высоких уровнях ДА (как у пациентов с шизофренией). И снова, это предположение соответствует экспериментальным данным, полученным на пациентах с шизофренией и болезнью Паркинсона.

Следует отметить, что все области, получающие ДА иннервацию от вентральной области покрышки, посылают обратно глутаматергические связи. Таким образом, когда новый стимул предъявляется испытуемому, он активирует нейроны в гиппокампе, переднем цингулуме и пре-дополнительной моторной коре, которые, в свою очередь, фазически активируют нейроны вентральной области покрышки. Соответствующая вспышка ДА активации облегчает (увеличивает повышение) активацию соответствующих корковых областей.

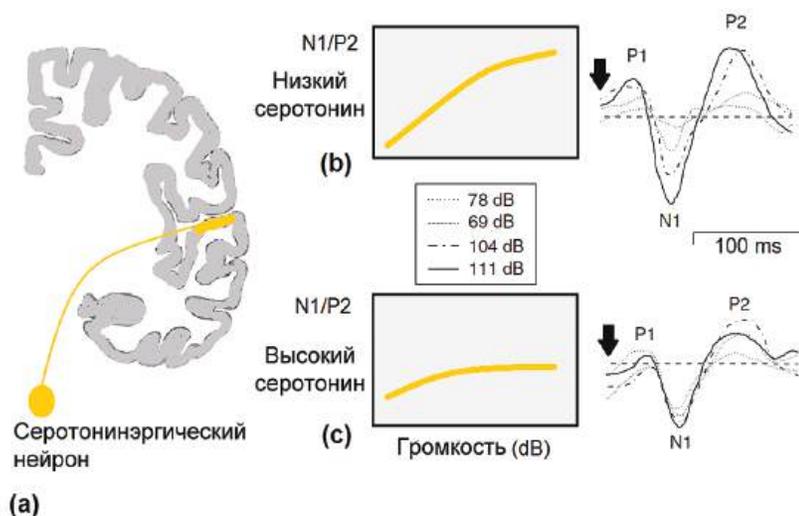


Рис. 3.1.23 Зависимость слуховых вызванных потенциалов от громкости (LDAEP) определяется внутрикорковым серотонином. (а) Схематичное представление серотонинергической модуляции активности первичной слуховой коры. (б) большая крутизна LDAEP соответствует низкому уровню серотонина в первичной слуховой коре крыс и (в) небольшая крутизна LDAEP соответствует высокому уровню серотонина. *Адаптировано из Wutzler et al. (2008).*

ЗАВИСИМОСТЬ СЛУХОВЫХ ВОЛН N1/P2 ОТ ГРОМКОСТИ

Волны N1/P2 в обработке слуховой информации связывают с быстродействующими нейромедиаторами мозга, такими как глутамат в качестве возбуждающего нейромедиатора, и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в качестве тормозного нейромедиатора. Эти волны тонически модулируются серотонином как медленнодействующим нейромедиатором. Высокие концентрации коркового серотонина были обнаружены в первичных сенсорных областях коры, особенно в первичной слуховой коре. Следовательно, тоническая активность серотонинергической системы хорошо подходит для модуляции первичной сенсорной обработки.

Зависимость слуховых вызванных потенциалов от громкости (LDAEP) предлагалась в качестве показателя центральной серотонинергической передачи (Рис. 3.1.23). Один из способов — измерить разницу амплитуды между пиками N1 и P2 в зависимости от громкости звукового стимула. Испытуемые с очень большим увеличением амплитуды волны N1/P2 на стимулы при возрастании интенсивности звука характеризуются как «увеличители» («augmenters»); те, у кого наблюдалось небольшое увеличение или уменьшение амплитуды называются «уменьшителями» («reducers») (Buchsbaum and Silverman, 1968). LDAEP — это нейромаркер, который может использоваться в клинической практике, поскольку позволяет определить группы пациентов с дисфункцией серотонинергической системы и лечение может быть более специфичным. Например, у пациентов с депрессией была обнаружена значимая связь между высоким LDAEP и чувствительностью к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (SSRI).

ГЛАВА 3.2. ИСПОЛНИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА И КОГНИТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ

ВВЕДЕНИЕ

На психологическом уровне когнитивный контроль включает широкий набор процессов, которые обеспечивают целенаправленное гибкое поведение. Понятие когнитивного контроля появилось в 1950 году со смещением от бихевиоризма к парадигме обработки информации. Действительно, соответствие стимул-реакция в бихевиоризме не требует исполнительной системы, в то время как поток информации должен контролироваться более высокой системой когнитивного контроля. Подобный сдвиг имел место в клинической практике, где минимальная дисфункция мозга у детей стала синдромом нарушения внимания. Нарушения когнитивного контроля были выявлены при других психических состояниях. Понятия контроля внимания и исполнительного контроля часто используются как синонимы когнитивного контроля. В 1950-60-х годах исполнительные функции связывали с единым «центральной исполнительным», который контролирует и координирует модули специфической для задания сенсорной обработки. Дональд Бродбент (Donald Broadbent), британский психолог, был одним из первых, кто отделил контролируемые процессы от автоматических ответов и ввел понятие селективного внимания. Термин когнитивный контроль был использован американским психологом Майклом Познером (Michael Posner). Тимоти Шаллис (Timothy Shallice), Жоакин Фастер (Joaquin Fuster), Роберт Найт (Robert Knight), Алан Баддели (Alan Baddeley) и Дональд Стасс (Donald Stuss) заложили основы нашего нынешнего понимания когнитивного контроля.

Исполнительные функции изначально приписывались в основном лобным долям. Позже на основании нейропсихологических данных предложили альтернативную точку зрения — разные исполнительные операции разделены. В 1990-х эта точка зрения была подтверждена исследованиями функциональной МРТ. Эти данные показали, что разные исполнительные операции, такие как детекция конфликта, торможение подготовленных действий, рабочая память, осуществляются через функционирование отдельных распределенных нейрональных систем.

Нынешняя точка зрения на нейрофизиологию когнитивного контроля предполагает, что лобные доли вовлекаются посредством динамического взаимодействия с височно-теменными областями, как прямо — через корково-корковые пути, так и непрямо через пути кора-базальные ганглии-таламус (Рис. 3.2.1). Эта точка зрения основывается на результатах исследований повреждений мозга, показывающих, что повреждения теменной коры и базальных ганглиев могут вызывать схожие дисфункции исполнительных операций; на исследованиях с использованием стимуляции, которые показывают, что сходные эффекты вызываются стимуляцией разных звеньев лобно-теменных цепей; и на фМРТ исследованиях, показывающих, что широко распределенные области мозга вовлекаются в выполнение заданий на когнитивный контроль. Когнитивные нарушения являются общими для многих неврологических

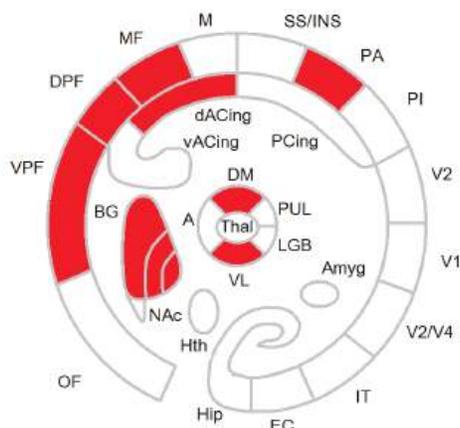


Рис. 3.2.1 Исполнительная система. Исполнительная система включает префронтально-теменную сеть, взаимосвязанную с корково-корковым и кора-базальные ганглии-таламус-кора путями.

расстройств, сопровождаемых нарушением работы лобной коры и базальных ганглиев, включая лобную деменцию и болезнь Паркинсона, а также психиатрических заболеваний, включая ШВГ, шизофрению и ОКР.

ОПЕРАЦИИ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Одна из базовых целей поведения человека — выбор из большого репертуара возможных поведенческих актов тех действий, которые наиболее вероятно обеспечат благополучие человека. Процесс выбора действий должен учитывать множество факторов, включая оценки сенсорной модели и вероятные сочетания стимула и действия, вероятности результата действия, доступность программы в данных поведенческих условиях, предыдущий опыт. Более того, так как выбор действий предполагает наличие подготовительного этапа для реализации действия, во время подготовительной установки может возникнуть новая ситуация, которая не соответствует запланированному действию, тогда изначальный план должен быть заторможен и выбран новый.

Ранее упомянутые операции объединяются под общим понятием «когнитивного» или «исполнительного контроля». Гипотетические операции включают: (1) выбор действия, (2) переключение с одного действия на другое, (3) подготовку действия, (4) выполнение действия, (5) рабочую память, (6) подавление подготовленного действия, (7) торможение текущей активности, (8) детекцию конфликта в ситуациях, когда новый контекст не соответствует запланированному действию, (9) подстройку дальнейшего поведения для избегания конфликтов.

МОДЕЛИ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Исполнительные операции, перечисленные в предыдущем разделе, можно разделить на две большие категории: первая связана с поддержанием действия (таким как

сохранение установки для выполнения задания, выполнение задания так быстро, как требуется, сохранение темпа так долго, как требуется, без замедления), вторая связана с мониторингом сенсомоторных результатов действий (например, постоянно сравнивая их с образом в рабочей памяти для контроля качества выполнения и переключения с текущего действия на более подходящее). Эти две категории операций требуют противоположных свойств нейронных сетей, лежащих в их основе. Первое свойство связано со стабильностью нейронной активности в отношении преследования/поддержания цели и для подавления несущественной сенсорной информации и действий в течение относительно долгого времени, требуемого для достижения цели.

Второе свойство связано с лабильными характеристиками нейронной активности, требуемыми для постоянного мониторинга окружающей среды в поиске потенциально значимой информации, даже если эта информация не имеет отношения к заданию, чтобы иметь возможность подавить текущие и подготовленные действия и немедленно переключиться на наиболее подходящую цель. Как мы покажем далее в этой главе, эти два качества когнитивного контроля обеспечиваются разными нейронными цепями, которые, в свою очередь, модулируются разными дофаминовыми рецепторами D1 и D2.

Идея о существовании двух типов нейронных операций когнитивного контроля выражается в концепции двойственного механизма когнитивного контроля, предложенной Тоддом Бревором (Todd Brevor) из Университета Вашингтона в Сент-Луисе и пересмотренной им в 2012 году. Эта концепция включает проактивный и реактивный режимы когнитивного контроля для объяснения большой внутри- и межсубъектной вариабельности когнитивного контроля. Проактивный контроль отражает устойчивое и подготовленное поддержание внутренних целей, чтобы обеспечить оптимальное выполнение в будущем, в то время как реактивный контроль отражает быстрый, вызываемый стимулом, механизм, который мобилизуется только в то время, когда срочно требуется когнитивный контроль.

ПОДГОТОВЛЕННАЯ МОДЕЛЬ ПОВЕДЕНИЯ

В экспериментальных парадигмах, требующих подавления действия, часто используются понятия подготовленного ответа или подготовленной модели поведения. По определению подготовленный ответ автоматически (привычно) осуществляется испытуемым в определенной ситуации. Это понятие может быть расширено до ответов, осуществляемых мозгом в соответствии с доминантной (наиболее вероятной) моделью поведения. Эта модель представляет сеть, «связывающую» определенный стимул с подготовленным ответом. В экспериментальных условиях сеть формируется рефлекторно у животных и под действием вербальной инструкции у человека. В этом контексте определенные операции когнитивного контроля активируются, когда необходимо затормозить подготовленный ответ.

Подготовленный автоматизм делает нашу жизнь эффективной и простой во многих отношениях — это может освободить ограниченные умственные ресурсы от многочисленных рутинных необходимых действий в жизни. Однако, автоматическая обработка не всегда благо — она не гибкая и, следовательно, ее трудно контролировать.

Более того, доминирование автоматических процессов может мешать реализации противоположных намерений.

Существует по меньшей мере три типа подготовленной модели: врожденная, привычная и мотивационная. Врожденная модель генетически детерминирована и не требует предварительной тренировки. Пример — ориентировочный рефлекс. Привычная модель требует значительной тренировки. Пример — нажатие педали тормоза водителем. Мотивационная модель требует доминантной мотивации, например, человек, страдающий от жажды в пустыне, будет мотивирован взять стакан воды, стоящий перед ним.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПАРАДИГМЫ

Существует много функций когнитивного контроля и множество заданий для исследования этих функций. Более того, многие лаборатории используют свои собственные задания, которые различаются по набору стимулов, ответам, вероятностям, межстимульным интервалам, постановке задачи и т. д. Несмотря на это разнообразие, полный репертуар заданий, используемых для исследования когнитивного контроля, может быть разделен на несколько категорий. Неокончателная попытка классификации парадигм для исследования когнитивного контроля представлена на Рис. 3.2.2.

Парадигма произвольного выбора. Основная идея — исследовать произвольный выбор действия из двух или многих альтернатив. В некоторых заданиях выбор подсказывается стимулом, в других случаях испытуемый может сам решать, когда начать действие.

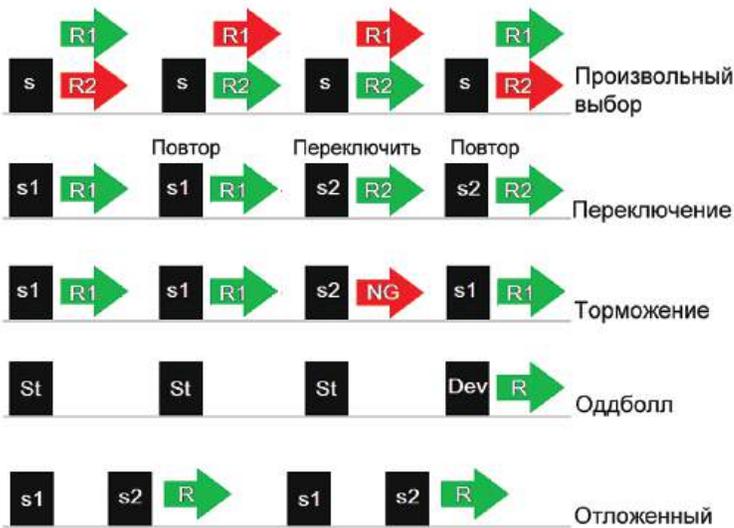


Рис. 3.2.2 Поведенческие парадигмы для исследования операций когнитивного контроля. s, s1 и s2 — стимулы, указывающие на требуемый ответ. St — стандартный частый стимул; Dev — девiantный редкий стимул; R, R1 и R2 — конкретные действия, где R1 отлично от R2. NG — никакого действия не требуется (подавление действия). Другие объяснения в тексте.

Парадигма переключения между заданиями. В этой парадигме испытуемые должны переключаться между двумя и более простыми когнитивными заданиями (например, задание категоризации букв и цифр). Было обнаружено, что выполнение теста лучше при повторениях задания (например, два задания на категоризацию букв подряд), чем при смене заданий (например, задание на категоризацию букв после задания на категоризацию цифр). Эти издержки на переключение (т. е. ухудшение выполнения из-за переключения между заданиями) долгое время использовались как прямое измерение объема когнитивного контроля, требуемого для гибкости переключения между когнитивными операциями.

Парадигма торможения. В этих заданиях подготовленная модель поведения (такая как соответствие стимула-реакции — GO) формируется вероятностью ответа или ожиданием ответа. Когда вместо GO стимула появляется NOGO стимул или стоп-сигнал предъявляется после GO стимула, испытуемый по инструкции должен воздержаться от подготовленного действия.

Оддболл парадигма. В оддболл парадигме подготовленная модель только периодически требуется в последовательности стимулов и, следовательно, только сенсорная модель может формироваться. Вероятность стандартных стимулов в последовательности обычно высокая (80-90%). Девиантные стимулы предъявляются случайно и нечасто, и требуют действия (такого как нажатие на кнопку, счет и др.). Девиантный стимул не соответствует сенсорной модели и вызывает так называемые потенциалы рассогласования. Девиантный стимул также активирует нейронные сети, требуемые для генерации ответа или для обновления содержимого рабочей памяти. Некоторые лаборатории используют пассивную парадигму, так что никакого ответа не требуется.

Задания с отсроченным ответом. Задания с отсроченным ответом созданы для исследования проактивного когнитивного контроля. Пробы обычно состоят из двух стимулов s_1 и s^2 . Задача может состоять в том, чтобы сравнивать s^2 с s_1 и реагировать в соответствии с результатом сравнения (например, задание сравнения с образцом) или просто ждать s^2 и отвечать как можно быстрее. В этом случае s_1 служит предупреждающим стимулом и s^2 запускающим стимулом (триггером).

ТЕСТЫ СТРУПА (STROOP TASKS)

Особняком от упомянутых ранее парадигм стоят тесты Струпа, которые были сконструированы Джоном Струпом из Колледжа Дэвида Липкомба в 1935 году для исследования взаимодействия автоматического доминирования и условий задачи. Задание задействует комбинацию операций выбора, торможения и переключения. В традиционном тесте Струпа испытуемым предъявляют названия цветов, написанные другим цветом (например, «КРАСНЫЙ», написанный синим) и просят называть цвет слова (т. е. синий). Испытуемым было трудно подавить автоматическое доминирование прочитать слово.

В этом примере несоответствующее задаче качество стимула, то есть значение слова, влияет на ответы испытуемых, несмотря на их попытки игнорировать несоответствие. Обратите внимание, что уровень доминирования критически зависит

от уровня владения языком, использованным в задании. Испытуемый, который никогда не сталкивался с английским языком, не испытает эффекта влияния Струпа, если названия цветов написаны на английском.

Автоматическое доминирование увеличивается при некоторых заболеваниях мозга. Например, люди, страдающие нейропсихическим расстройством, таким как обсессивно-компульсивное расстройство и наркотическая зависимость, имеют значительные трудности в подавлении их неадекватного, импульсивного поведения, такого как повторяющиеся, навязчивые мысли и повторяющееся поведение поиска наркотиков. В другом примере при разрушении лобной доли некоторые пациенты демонстрируют поведение использования, то есть неспособность подавить действия с предметами быта, такими как спички, ножницы и расчески, даже когда эти действия неуместны в данной ситуации. Усиление автоматической составляющей действий при этих расстройствах может быть связано с нарушением когнитивного контроля.

МОДЕЛИ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Существует много моделей операций когнитивного/исполнительного контроля/контроля внимания. Они определяются исходя из собственного опыта автора и соответствующей точки зрения, с которой операции обозреваются. Несколько моделей представлены для иллюстрации этого утверждения.

Модель Баддели была создана с точки зрения психологической перспективы в 1974 (Baddeley & Hitch, 1974) и пересмотрена Аланом Баддели (Alan Baddeley) из Кэмбриджского Университета в 2012 году. В соответствии с пересмотренной моделью центральная исполнительная система регулирует три другие подсистемы: фонологическую петлю, которая поддерживает обработку вербальной информации; зрительно-пространственный «блокнот», который обеспечивает обработку зрительной и пространственной информации; и эпизодический буфер, который интегрирует кратковременную и долговременную память, поддержание и использование ограниченного количества информации от многочисленных сфер в случаях временной и пространственной последовательности.

Модель Баркли была предложена Расселом Баркли из Медицинского Университета Южной Калифорнии на основании его исследований нарушений контроля поведения у пациентов с СНВГ и описывает когнитивный контроль с точки зрения саморегуляции. Эта модель, опубликованная в 1997 г. в книге *ADHD and the Nature of Self-control*, делит исполнительные функции на три основных элемента. Один элемент — рабочая память, которая противостоит взаимодействию информации. Второй компонент — обработка эмоциональных реакций для совершения целенаправленного поведения. Третий компонент — интернализация направленной на себя речи для контроля регламентированного поведения и создания планов для решения проблем. Последний компонент включает анализ и синтез информации в новые поведенческие реакции для достижения целей. Менять поведенческую реакцию для достижения новой цели или изменять цель — навык высокого уровня, который требует объединения исполнительных функций, включая саморегуляцию, и оценку предыдущего знания и опыта.

Модель Миллера и Кохена была предложена Эрлом Миллером из Массачусетского Технологического Института и Джонатаном Кохеном из Принстонского Университета в 2001. Они доказывали, что когнитивный контроль — первичная функция префронтальной коры (ПК), и этот контроль вовлекается посредством увеличения сенсорных и моторных нейронов, которые включаются элементами окружающей среды, соответствующими задаче или цели. Совокупный эффект этих смещенных сигналов — сопровождение потока нейронной активности по путям, которые устанавливают правильные пути (связи) между входами, внутренними состояниями и выходами, необходимыми для выполнения определенной задачи. В соответствии с этой теорией механизм селективного внимания по факту является специальным вариантом когнитивного контроля, в котором настройка осуществляется в сенсорном домене.

ВНУТРЕННИЕ ОБРАЗЫ В РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ

Рабочая память может определяться как временное сохранение образов, которые недавно были восприняты (но больше не существуют во внешней среде) или вызыва-

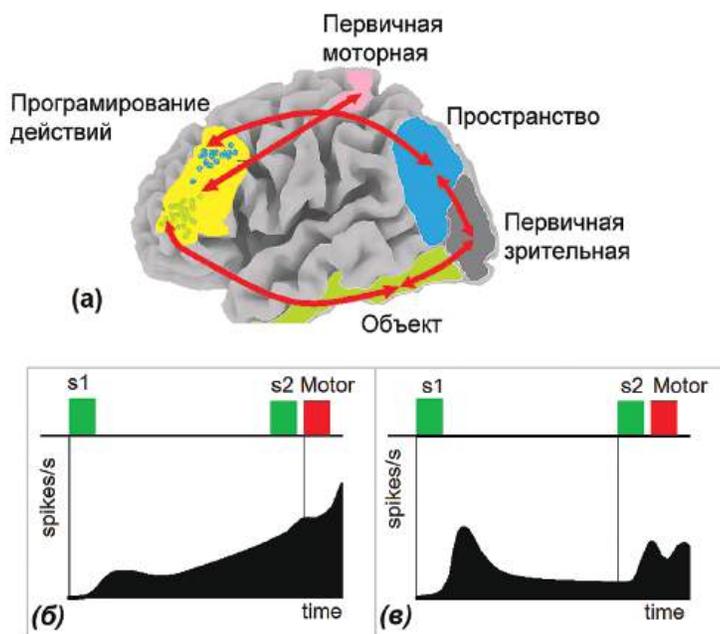


Рис. 3.2.3 Представительство сенсомоторных действий в коре мозга человека. (а) Представлена схема для зрительной модальности. Внутренние образы, связанные с объектом и расположением в пространстве, выделены в дорзальном и вентральном заднем путях. План действий формируется в префронтальной коре. Картирование связи стимул-ответ отражается в активационном паттерне лобно-задних сетей. В двух заданиях с отсроченным ответом наблюдаются два паттерна нейронных ответов в лобно-задних сетях: (б) паттерн, связанный с движением, с максимумом активации непосредственно перед действием и (в) паттерн, связанный со стимулом, с максимумом вскоре после стимула.

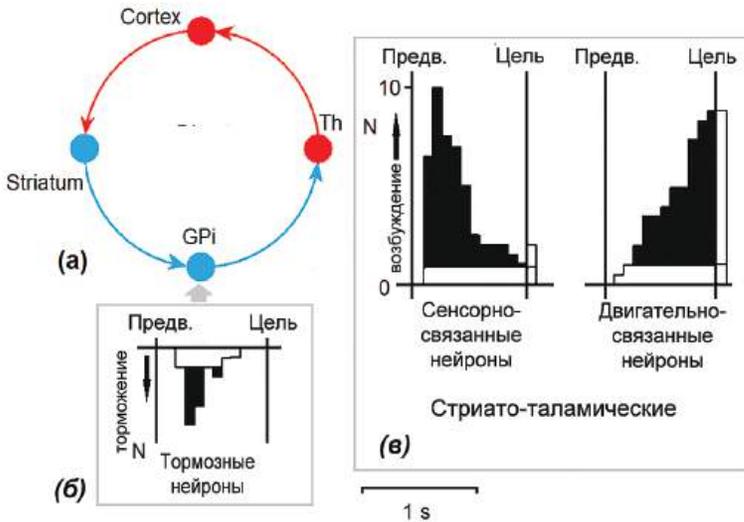


Рис. 3.2.4 Профили нейронных реакций в структурах базальных ганглиев. (а) Схематичное представление круга базальные ганглии-таламус-кора; (б) тормозные нейроны внутреннего членика бледного шара. По оси X — время между предупреждающим и целевым стимулам в парадигме стимул-ответ. По оси Y- количество активных тормозных нейронов; и (в) нейроны, реагирующие на стимул и на действие, в стриатуме и таламусе. По оси Y — количество нейронов, которые значимо возбуждаются в течение соответствующего временного интервала. *Адаптировано из Bechtereva et al. (1990).*

ются из долгосрочной памяти. Эти внутренние образы могут сохраняться в течение долгих периодов времени стратегиями активного поддержания или повторения и могут использоваться для когнитивного контроля. Нейронные механизмы рабочей памяти исследовались на животных посредством записи активности нейронов и на человеке с использованием фМРТ.

Исследования на животных показывают, что поведенчески значимый стимул активирует нейроны, расположенные в разных частях лобно-теменной сети (Рис. 3.2.3). Например, было обнаружено, что задняя теменная кора макаки-резуса кодирует существенное для поведения значение категорий сенсорных стимулов, которые изначально обрабатываются в первичных сенсорных областях. Хи Суй (He Sui) и Ричард Андерсен (Richard Andersen) из Калифорнийского Технологического Института в 2007 г. показали, что, когда обезьяны обучаются после зрительных предупреждающих стимулов совершать движения глазом или рукой на целевой стимул, нейроны теменной коры проявляют специфичность в зависимости от того, какой эффектор (глаз или рука) используется для движения. Эти данные демонстрируют, что задняя теменная кора служит сенсомоторным интерфейсом, содержащим карту намерений. Префронтальные нейроны получают сенсомоторную информацию от задних областей мозга и кодируют планы произвольных движений. Эти планы далее трансформируются в двигательные команды в первичной моторной коре (Рис. 3.2.3).

Ранее в 2005 г. Цисек и Каласка (Cisek and Kalaska) из Университета Монреаля показали, что в то время как обезьяна выбирает между двумя действиями, ее двигательная система сначала представляет оба варианта, а затем отражает выбор между ними. Нейроны лобной доли демонстрируют связь ответов и действий (Рис. 3.2.3б), в то время как нейроны в теменно-височных областях — связь ответов со стимулом (Рис. 3.2.3в). Но обе группы нейронов демонстрируют устойчивую активность между стимулом и ответом.

Пути кора-базальные ганглии-таламус-кора не показаны на схеме для простоты. Многочисленные внутрочерепные записи в заданиях с задержкой ответа, проведенные на обезьянах и пациентах с вживленными электродами, показывают, что нейроны подкорки имеют активационные паттерны, сходные с таковыми, зарегистрированными в коре. На Рис. 3.2.4 представлены паттерны ответов подкорковых нейронов в задании с задержкой зрительного распознавания. Импульсная активность нейронов в базальных ганглиях и таламусе была зарегистрирована в тесте на зрительное распознавание с задержкой ответа у пациентов, которым были вживлены электроды для диагностики и терапии. Можно видеть, что в этих подкорковых структурах есть три группы нейронов: возбуждающие, связанные с сенсорной и двигательной информацией, расположенные в стриатуме и таламусе и тормозные нейроны, расположенные во внутренней части бледного шара.

ПОДГОТОВИТЕЛЬНАЯ КОРКОВАЯ АКТИВНОСТЬ

Режим проактивного когнитивного контроля состоит из различных теоретических операций, включая подготовку к восприятию стимула и подготовку к совершению движения. Эти операции могут длиться несколько секунд и связаны с рабочей памятью в целом, и с подготовительной установкой внимания и моторной подготовительной установкой, в частности.

В ВП мозга корреляты подготовительной активности связаны с негативными медленными отклонениями электрического потенциала, зарегистрированными с поверхности головы. Исторически, негативные волны называются по экспериментальной парадигме, в которой они регистрируются. Выделяют три типа негативных волн подготовки: (1) *Bereitschaftspotential* в немецкой транскрипции или потенциал готовности (ПГ), (2) условное негативное отклонение (УНО) и (3) предшествующая стимулу негативность (ПСН) (Рис. 3.2.5).

Потенциал готовности впервые был зарегистрирован Хансом Гельмутом Корнхьюбером (Hans Helmut Kornhuber) из Ульмского Университета и Лудером Декке (Lüder Deecke) из Венского Университета в 1964 в результате поиска электрических коррелятов произвольных движений. Пример представлен на Рис. 3.2.5а, где ПГ предшествует произвольным быстрым сгибаниям указательного пальца правой руки. Вертикальная линия обозначает начало ЭМГ мышцы-агониста. Запись проводилась в отведении Pz. Потенциал готовности состоит из двух компонентов; ранний компонент находится в интервале от -1.2 до -0.5 и поздний компонент — от -0.5 до практически начала мышечной активности. Ранняя составляющая генерируется в дополнительной моторной коре (ДМК) и пре-ДМК, в то время как поздний компонент генерируется в первичной моторной коре.

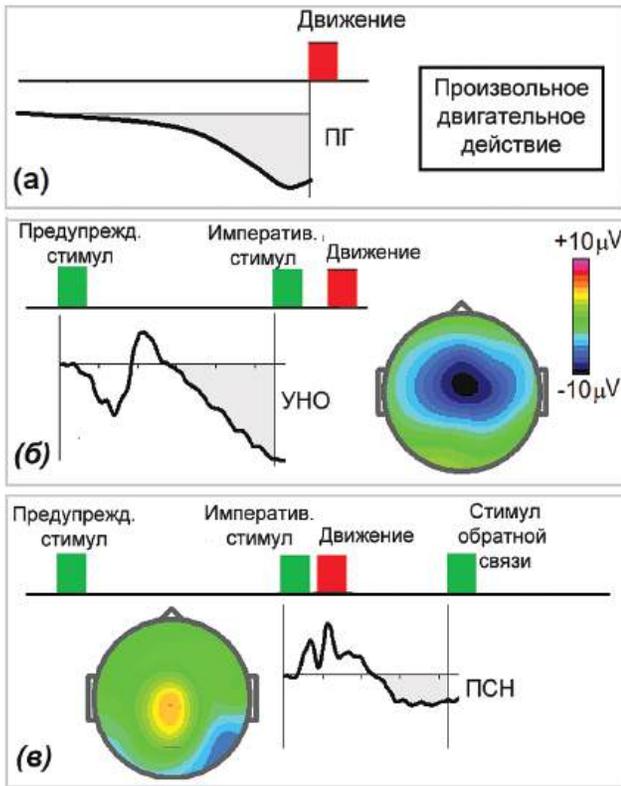


Рис. 3.2.5 Кортиковые подготовительные негативности. (а) ПГ предшествует произвольным сгибаниям пальца правой руки; (б) УНО возникает после предупреждающего стимула и предшествует стимулу, запускающему реакцию; и (в) предшествующая стимулу негативность (ПСН) генерируется перед стимулом обратной реакции, не требующим ответа. *Часть а: адаптировано из Deecke, Gruzinger, & Kornhuber (1976); Часть б: данные получены на здоровых испытуемых из базы HBI database, которые выполняли GO/NOGO тест с предупреждающими стимулами.*

Компонент УНО впервые был описан Греем Уолтером (Grey Walter) и коллегами из Burden Неврологического Института в Бристоле в 1964. Это была первая открытая волна ВП. Негативные волны УНО возникают примерно через 260-470 мс после предупреждающего стимула, билатерально симметрично с максимумом в центральных отведениях (Рис. 3.2.5б). В случаях, когда межстимульный интервал длиннее 3 с, в УНО можно визуально выделить две негативные волны. Первая волна следует за предупреждающим стимулом, имеет максимум в лобных отведениях и называется ориентировочной волной. Вторая волна предшествует императивному стимулу и называется волной ожидания.

В случаях, когда не требуется никакого действия и испытуемый просто ждет появления зрительного стимула, в височных областях генерируется предшествующая стимулу негативность (Рис. 3.2.5в).

СКРЫТЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВП, СВЯЗАННЫЕ С ПОДГОТОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Представим GO/NOGO тест с предупреждающим стимулом, в котором испытуемый должен игнорировать пробы, которые начинаются с предъявления изображения растения и готовиться к предъявлению второго стимула в пробах, начинающихся с изображения животного. В пробах с предупреждением испытуемый готовится увидеть такое же изображение животного на втором месте и ответить на него как можно быстрее и точнее. Это типичная ситуация для возникновения волны УНО. Усредненная по группе здоровых взрослых испытуемых УНО волна в тесте с предупреждающим стимулом показана на Рис. 3.2.6а. Можно видеть, что подготовка ко второму стимулу вызывает появление мощного и широко распределенного негативного отклонения потенциала. Применение метода слепого разделения источников, описанного в главе Методы, позволяет нам разложить волну УНО на три различных компонента. Эти компоненты генерируются в разных лобно-височных областях и имеют довольно различную динамику.

Компонент, генерируемый в дополнительной моторной коре и пре-дополнительной моторной коре (Рис. 3.2.6б в середине), характеризуется негативным отклонением на предупреждающие стимулы (животное) по сравнению с не-предупреждающими стимулами (растение). За этим N2 следует увеличивающаяся негативность, кото-

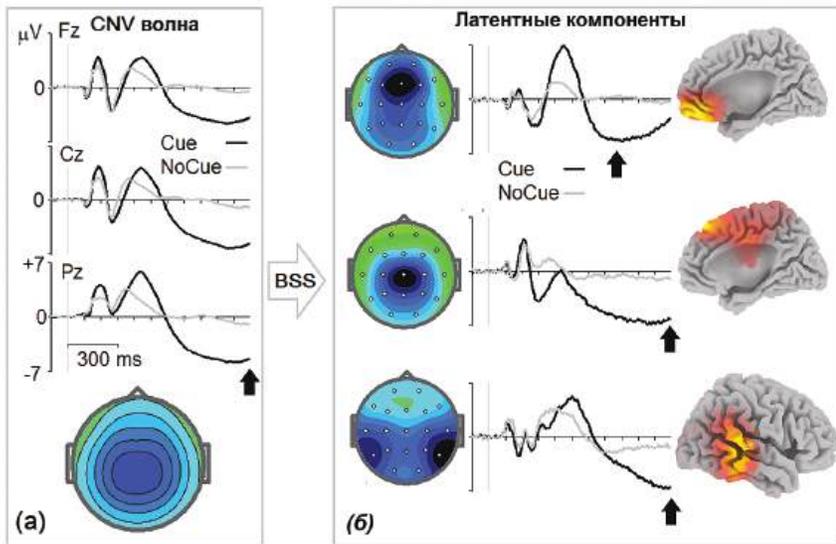


Рис. 3.2.6 Разложение ВО (CNV) на скрытые компоненты. (а) ВО в отведениях Fz, Cz и Pz, усредненные по группе здоровых испытуемых (34-40 лет) с топографией на 1000 мс после стимула. Черная линия — ВП на предупреждающие стимулы; серая линия — ВП на предупреждающие стимулы, не предполагающие реакции (NoCues). (б) Скрытые компоненты в стандартных единицах. Слева направо: топография, временная динамика на предупреждающие стимулы, предполагающие и не предполагающие реакции (Cue и NoCue) и томограммы sLORETA. Данные из базы HBI database.

рая напоминает волну ожидания УНО. Компонент, генерируемый в височной коре (Рис. 3.2.6б в низу), характеризуется поздним позитивным отклонением в интервале 440-530 мс, за которым следует негативное отклонение, предшествующее второму стимулу, и может быть связан с предшествующей стимулу негативностью. Наконец, компонент, генерируемый в передней цингулярной коре (Рис. 3.2.6б внизу), характеризуется негативным отклонением с максимумом на 700 мс и может быть связан с ориентировочной составляющей УНО.

В исследованиях на животных нейронные разряды, отражающие подготовительную активность, наблюдаются не только в лобно-височно-теменных областях, но также в базальных ганглиях — таламических ядрах. Существует некоторая неопределенность, в какой степени негативные отклонения потенциала, наблюдаемые у людей на скальповых электродах, отражают корково-корковые и кора-базальные ганглии-таламус-кора взаимодействия. Однако, несомненно, что лобные доли играют ключевую роль в этих процессах.

ФУНКЦИИ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ

Функции когнитивного контроля не единственные, в которых участвуют лобные доли. Они также модулируют сенсорную, эмоциональную системы мозга и систему памяти. Основные взаимодействия лобных долей с остальными областями мозга схематично представлены на Рис. 3.2.7. Префронтальная кора регулирует поток сенсорной информации в задних сенсорных системах. Префронтальная кора начинает планирование, инициацию и торможение действий через базальные ганглии и моторные корковые/подкорковые области. Префронтальная кора модулирует аффективную систему мозга через амигдалу и связи ствола мозга.

Эти сенсорные, исполнительные и аффективные функции разделены в лобных долях. Например, дорзальные области регулируют нисходящее пространственное внимание через обширные проекции в теменную кору, в то время как вентромедиальная и орбитофронтальная кора регулирует эмоции через обширные проекции в амигдалу, прилежащее ядро базальных ганглиев и ствол мозга.

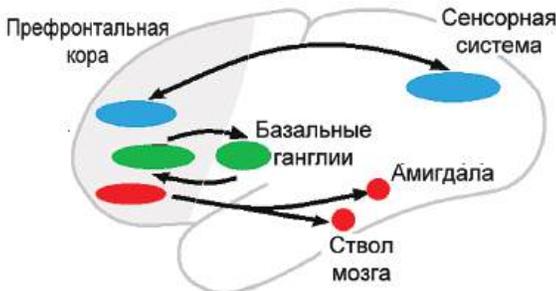


Рис. 3.2.7 Взаимосвязи лобной коры. Сенсорные (отмечены синим цветом), исполнительные (зеленым) и аффективные (красным) функции разделены в лобных областях. Части префронтальной коры, картирующие эти функции, взаимосвязаны с остальными областями мозга (отмечено стрелками).

ПЕТЛЯ БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ-ТАЛАМУС-КОРА

С теоретической точки зрения лобно-теменно-височные сети с их реципрокными «положительными» возбуждающими связями потенциально могут осуществлять функции рабочей памяти, включая удержание внимания в заданиях с задержкой между первым стимулом и действием. Другими словами, эти сети могут обеспечивать основу стабильности нейронной активности для достижения/поддержания цели. Однако, как упоминалось ранее, гибкость нейронной активности для переключения между действиями и торможения неподходящих действий требует «отрицательных» тормозных связей. Для обеспечения гибкости поведения эволюция создала эти цепи в форме петель кора-базальные ганглии-таламус-кора.

Примером важности базальных ганглиев для когнитивного контроля может служить болезнь Паркинсона. Это заболевание характеризуется истощением ДА в базальных ганглиях из-за дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции. Хотя у таких пациентов на первый план выступает гипокинетическое двигательное расстройство, более сложная нейропсихологическая оценка выявляет нарушения когнитивного контроля. В самом деле, пациенты с болезнью Паркинсона часто говорят, что самое существенное в их болезни не ригидность и тремор, а неспособность начать и подавить действие, которая создает значительное нарушение. Я вспоминаю пациента из нашей клиники, который жаловался, что самым трудным для него было перейти улицу. Когда он видел зеленый свет, ему было сложно начать движение, и он так задерживался, что, когда начинал идти, загорался красный, но он продолжал идти, потому что ему было трудно остановить движение.

Исторически до 1970-х базальные ганглии считались двигательными подкорковыми путями. Базальные ганглии рассматривались как пропускной механизм,

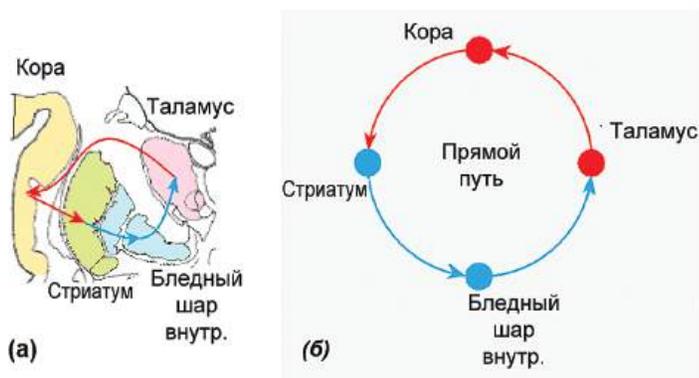


Рис. 3.2.8 Канонический круг кора-базальные ганглии-таламус-кора. (а) Анатомическое расположение таламуса и базальных ганглиев на венечном срезе мозга. Базальные ганглии включают стриатум и бледный шар. Таламус и базальные ганглии расположены близко друг к другу; (б) для простоты показана только «прямая» сеть, вовлекаемая в ГО ответы. Возбуждающие (глутаматергические) связи между корковыми областями, базальными ганглиями и таламусом обозначены красными стрелками. Тормозные (ГАМК-ергические) связи показаны синим.

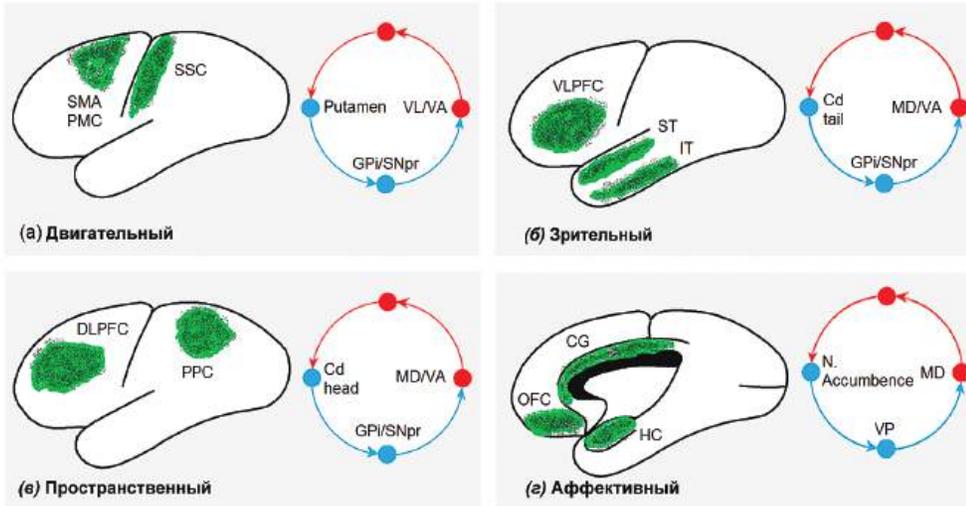


Рис. 3.2.9 Параллельные круги кора-базальные ганглии-таламус-кора. (а) Двигательный (моторный), (б) зрительный, (в) пространственный, и (г) аффективный. SMA — дополнительная моторная кора; PMC — премоторная кора; SSC — соматосенсорная кора; VLPFC — вентролатеральная префронтальная кора; ST — верхняя височная; IT — нижняя височная; DLPFC — дорзолатеральная префронтальная кора; OFC — орбитофронтальная кора; PPC — задняя теменная кора; CG — цингулярная извилина; HC — гиппокамп; GPi — внутренний членик бледного шара; SNpr — ретикулярная часть черной субстанции; MD- медиадорзальный; VA — передний вентральный; VL — вентролатеральное ядро таламуса; VP — вентральный бледный шар. Модифицировано из оригинальной схемы Alexander & Crutcher (1990).

посредством которого инициация движений может начинаться от различных корковых областей. В соответствии с этой точкой зрения базальные ганглии интегрируют проекции от разных частей коры и проецируют эту информацию через таламус в моторную кору и дополнительную моторную область. Недавние нейрофизиологические и анатомические исследования показали, что вместо пропускания пути кора-базальные ганглии-таламус разделены. В частности, было показано, что входы к базальным ганглиям от определенной корковой области заканчиваются в специфической области базальных ганглиев, которая, в свою очередь, связана с также специфическими частями таламуса. Обратные проекции таламических ядер к тем же областям коры, от которых цепь начинается, таким образом формирует петлю. Эти разделенные входящие петли могут влиять на обширные области лобной коры и участвуют далеко не только в простых моторных функциях.

Разные параллельные петли разделены на основании функций корковых областей, от которых они начинаются. Это моторные, окулomotorные, префронтальные ассоциативные и лимбические области. Хотя остается некоторая неопределенность относительно уровня разделения и того, являются ли эти цепи полностью закрытыми или частично открыты, базовая схема принимается большинством исследователей.

Каноническая сеть базальных ганглий-таламус-кора (Рис. 3.2.8) обеспечивает основу для понимания разнообразных симптомов, наблюдаемых при заболеваниях, связанных с дисфункцией базальных ганглиев, как и при других психиатрических состояниях.

Параллельные петли осуществляют сходные операции, но с разными видами информации, такими как сенсомоторная, пространственная, зрительная/слуховая, аффективная (Рис. 3.2.9). Эти базовые операции включают: (1) выбор плана подходящего действия и (2) торможение запланированного действия, когда ситуация становится неподходящей. Хотя нейроны базальных ганглиев демонстрируют постоянную активность, подобную таковой в лобно-теменно-височной цепи, непонятно, вовлечены ли эти цепи в рабочую память как таковую или просто отражают корковую активность.

НЕЙРОННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ В БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ

Многочисленные исследования на животных показывают, что операции селекции действия (GO) и торможения действия (NOGO) связаны с активацией GO и NOGO нейронов в сетях базальных ганглий-таламус-кора соответственно (см для примера исследования Окихиде Хикосака (Okihide Hikosaka) из Национального Института Здоровья и Национального Института Глаза в Японии). Записи импульсной активности нейронов в GO/NOGO тестах у обезьян показывают существование GO и NOGO нейронов (т. е. нейроны селективно реагируют в GO или NOGO условии) в разных областях префронтальной коры, базальных ганглиев и таламуса (Рис. 3.2.10). Эти результаты показывают, что NOGO ответ — это активная операция, требующая активации отдельной сети, отличной от таковой, вовлеченной в GO ответ. Они также подчеркивают важность сети базальных ганглий-таламус в NOGO операции.

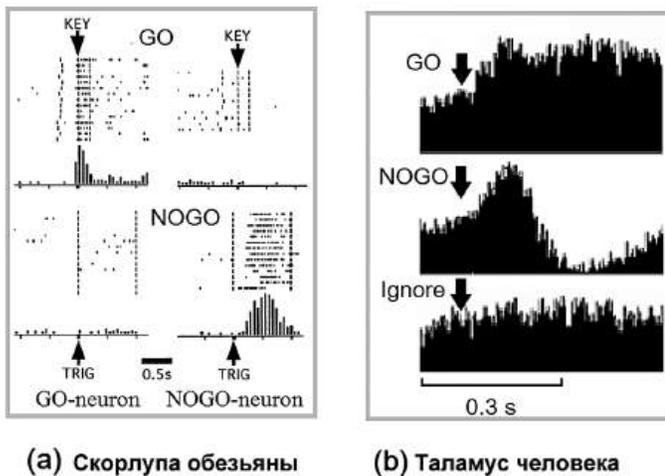
Активация GO нейронов связана с выбором прямой петли кора-базальные ганглий-таламус-кора, которая растормаживает таламические нейроны, обеспечивает положительную обратную связь в кору и, таким образом, облегчает подготовленное действие (Рис. 3.2.11а). Активация NOGO нейронов связана с выбором непрямого пути, который тормозит таламо-кортикальные нейроны, обеспечивает отрицательную обратную связь в кору и, таким образом, приводит к подавлению подготовленного действия (Рис. 3.2.11б).

Результаты многочисленных исследований на животных можно просуммировать таким образом: стриатум получает многочисленные входы от коры и использует эту информацию, чтобы осуществить или подавить определенный паттерн поведения. Комбинация стриарного входа и поведенческой реакции формируется предыдущим опытом, что позволяет субъекту усилить или подавить поведенческую активность для получения удовлетворяющих мотивации последствий.

В течение 1970-80х годов лаборатория автора имела уникальную возможность регистрировать импульсную активность нейронов сетей кора-стриатум-бледный шар-таламус у пациентов с болезнью Паркинсона, которым для диагностических целей вживлялись электроды. Некоторые результаты, имеющие отношение к этой части

книги, представлены на Рис. 3.2.12. Можно видеть, что существует два типа нейронов: те, которые отвечают на сенсорные стимулы — сенсорные нейроны, и те, которые отвечают на моторные действия. Все нейроны отвечают на поведенчески значимые стимулы — если стимулы игнорируются, они не активируют подкорковые нейроны. Разные ядра демонстрируют разные паттерны: например, тормозные ответы регистрируются в нейронах, расположенных в бледном шаре — ядре, которое получает тормозные связи от стриатума, в то время как стриатум сам по себе демонстрирует только возбуждающие ответы с высоким соотношением сигнал-шум.

Опыт анализа нейронных реакций в тестах GO/NOGO у пациентов с живыми электродами позволил автору сформулировать теорию программирования действий, впервые описанную в 1989 году и пересмотренную автором и Сюзан Этлингер (Susan Etlinger) из Венского Университета 10 лет спустя. Вкратце, в соответствии с этой теорией программы (образы) действий хранятся в распределенных лобно-теменно-височных корковых сетях. Исполнительные функции определяются как операции, осуществляемые с этими образами. Они осуществляются через петли кора-базальные ганглии-таламус-кора. Стриатум играет роль селектора действий посредством своих тормозных взаимодействий. Таламус пропускает выбранное действие (Рис. 3.2.13). Здесь нужно отметить, что активность нейронов базальных ганглиев не может быть прямо зарегистрирована на поверхности головы в виде ЭЭГ или ВП, по крайней мере, по двум причинам: (1) ядра не имеют слоистой структуры и не могут генерировать сильных внешних электрических полей и (2) ядра расположены глубоко



(а) Скорлупа обезьяны

(б) Таламус человека

Рис. 3.2.10 GO- и NOGO- селективные нейроны в (а) скорлупе (putamen) обезьяны и (б) вентролатеральном таламусе человека. (а) В растровом представлении маленькие точки отражают генерацию потенциалов действия, а более длинные отметки показывают различные события при выполнении теста. Каждый горизонтальный ряд представляет отдельную пробу. На гистограммах внизу каждый растр нейронных разрядов просуммирован. (б) Гистограммы нейрона таламуса человека в интервале после стимула при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом. Часть а: адаптирована с разрешения из Inase, Li, & Tanji (1997); Часть б: адаптирована из Kropotov (2009).

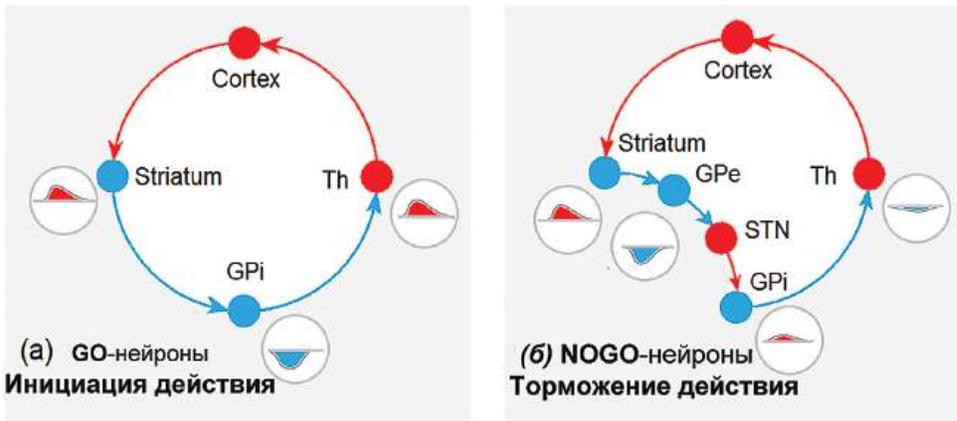


Рис. 3.2.11 Гипотетические GO и NOGO круги, связанные с прямыми и непрямыми путями базальные ганглии-таламус-кора. (а) GO-нейроны и (б) NOGO-нейроны. На графике серыми кругами отмечены возбуждающие (вверх) и тормозные (вниз) нейронные ответы. Схема основана на данных, представленных в монографии 2008 года *A Theory of the Basal Ganglia and Their Disorders* Роберта Миллера (Robert Miller) из Университета в Отаго, Новая Зеландия, и данных, полученных в лаборатории автора.

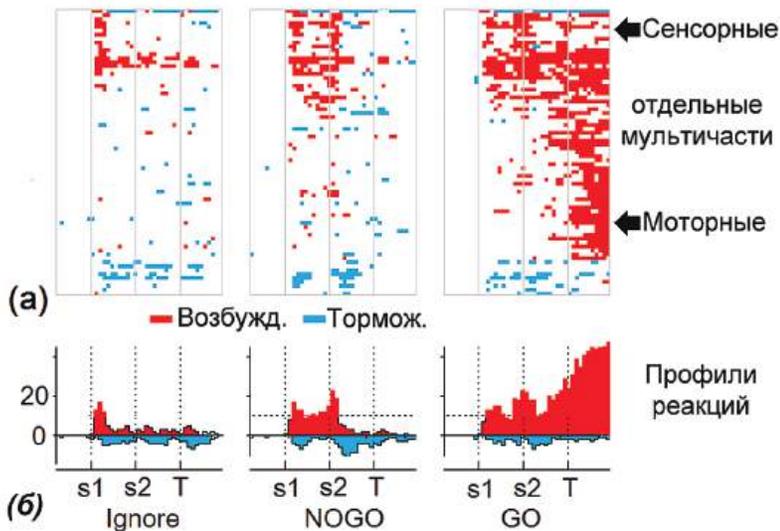


Рис. 3.2.12 Ответы нейронов в кругах базальных ганглиев человека в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом в условиях Ignore, GO и NOGO. (а) Цветом отмечены реакции отдельных групп нейронов, красный — значимое ($p < 0.01$) увеличение, синий — снижение уровня разрядов. Нейроны, связанные с обработкой сенсорной информации (сенсорные) и связанные с движением (моторные) отмечены стрелками; и (б) профили реакций с возбуждающими реакциями (вверх и красным цветом) и тормозными реакциями (вниз и синим цветом). *Адаптировано с разрешения из Kropotov et al. (1997).*

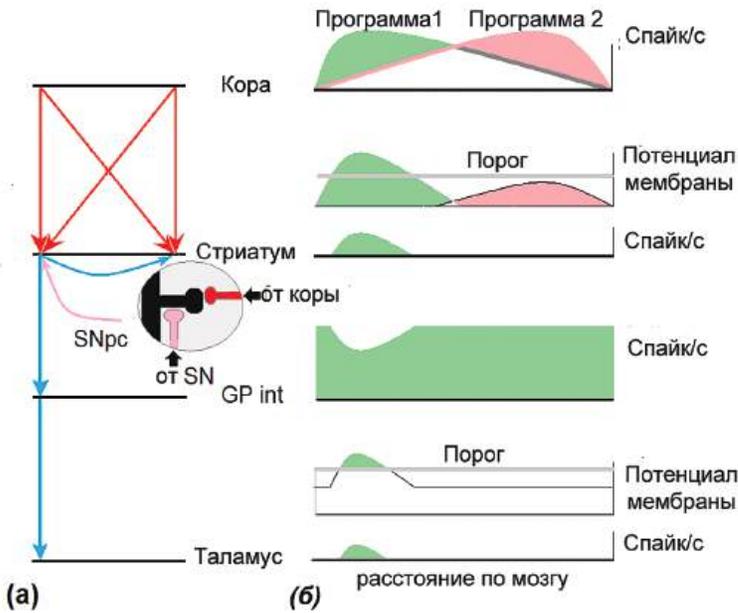


Рис. 3.2.13 Селекция действий в круге базальные ганглии-таламус-кора. (а) Схематичное представление нейронов коры, стриатума, внутреннего членика бледного шара (GPi) и таламуса со связями между ними: возбуждающие связи красным цветом, тормозные — синим. На вставке — дендрит нейрона стриатума с дистальным синапсом от глутаматергического коркового нейрона и проксимальным синапсом от дофаминергического нейрона черной субстанции; и (б) схематичное представление пространственных активационных паттернов на разных уровнях круга. На корковом уровне — активируются перекрывающиеся репрезентации двух действий (Программа 1 и Программа 2)

в мозге и не могут давать сильный сигнал на поверхность головы. Таким образом, измерение ВП в заданиях на когнитивный контроль дает только не прямые корреляты подкорковой обработки на корковом уровне.

ФМРТ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Для исследования фМРТ коррелятов когнитивного контроля можно использовать разные задания, описанные ранее. В простом варианте GO/NOGO парадигмы испытуемым последовательно предъявляются GO и NOGO стимулы на экране компьютера. Для индуцирования сильного подготовительного ответа GO пробы предъявляются гораздо чаще, чем NOGO пробы, так как эти NOGO пробы требуют пересмотра или торможения подготовленного ответа. В заданиях со СТОП-сигналом необходимость пересмотра подготовленного действия определяется предъявлением СТОП-стимулов. Многочисленные фМРТ исследования показывают, что как GO/NOGO, так и СТОП-сигнал тесты вызывают сходные паттерны изменения BOLD-сигнала.

Если выбор действия (GO) и подавление (торможение) подготовленного ответа (NOGO) являются противоположными операциями, то вызывают ли они активацию одной и той же области? Эта гипотеза была проверена в 2014 году в работе Шарлотты Рае (Charlotte Rae) из Кембриджского Университета, Великобритания, и соавторами. Анатомические связи между выбором и торможением произвольного действия были проанализированы двумя методами: мета-анализ предыдущих исследований и оригинальное фМРТ исследование при выполнении задания, в котором выбор и торможение были объединены. Пре-дополнительная моторная кора была определена обоими методами как общая область для выбора и торможения.

Однако, в большинстве фМРТ исследований NOGO ответ контрастируется с GO ответом. Таким способом были определены области мозга, которые активируются при успешном подавлении ответа. Активированные области включают латеральную и венстролатеральную префронтальную кору, нижнюю лобную извилину, нижнюю теменную кору, пре-дополнительные моторные области, переднюю цингулярную кору, кунеус и базальные ганглии. Здесь следует отметить, что из-за сравнительно малого количества испытуемых, зарегистрированных в отдельном исследовании (обычно около 20), результаты фМРТ исследований часто противоречивы. В 2013 году группа исследователей из США опубликовала фМРТ исследование, проведенное на 102 испытуемых, которые выполняли трудный GO/NOGO тест, требующий подавления подготовленного ответа. Результаты представлены на Рис. 3.2.14. Общий паттерн показывает, что широко распределенные сети лобная кора-задняя кора-базальные ганглии вовлечены в подавление подготовленного ответа.

ВП КОРРЕЛЯТЫ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Важные открытия были сделаны японскими учеными Хисаэ Гемба (Hisae Gemba) и Кадзуо Сасаки (Kazuo Sasaki) из Университета Киото, которые в 1980-х в исследованиях на обезьянах обнаружили, что возбуждение нейронов центральной борозды во время ответов в GO/NOGO парадигме снижает нейронную активность в первичной моторной коре и приводит к исчезновению выраженных ответов. Исследования ВП у людей обычно показывают, что NOGO стимулы вызывают появление поздних позитивных отклонений с максимумом около 300 мс и более фронтальными топографиями, чем P3s, которое вызывается GO стимулами (Рис. 3.2.15). При контрастировании с GO условием волне P3NOGO предшествует фронтально распределенное негативное отклонение, названное N2d (или N2 NOGO).

Волны N2 и P3 NOGO впервые были описаны Симсоном и коллегами в 1977. Эти волны также наблюдаются при саккадических ответах и счете. Волна N2 NOGO увеличена у испытуемых, которые делают мало ошибок подавления ответа, и увеличивается, когда подавление становится более трудным и когда от испытуемых требуется быстро отвечать на GO стимулы. На основании этих фактов в ранних исследованиях N2 считали показателем подавления действия. Однако позже было показано, что волна N2 может вызываться редкими GO стимулами, что легло в основу гипотезы детекции конфликта как функционального значения N2. В соответствии с этой гипотезой N2 отражает детекцию конфликта ответов, возникающего между образами (репрезента-

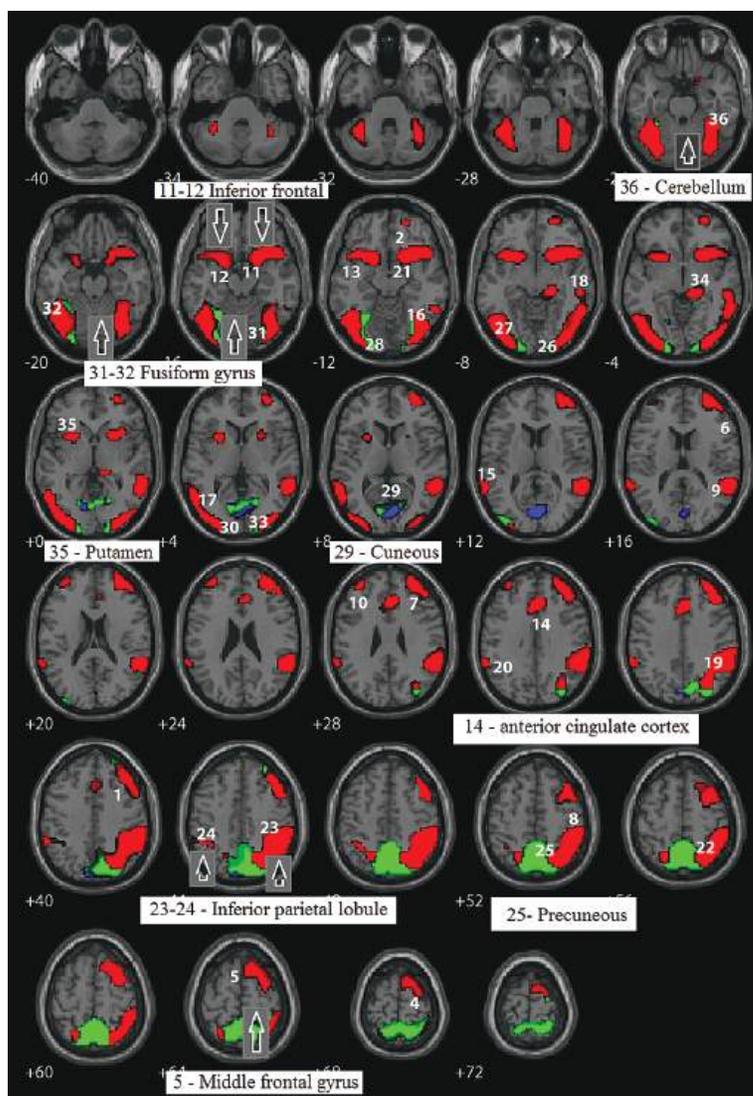


Рис. 3.2.14 Активационный паттерн на NOGO-стимулы по отношению к таковому на GO-стимулы. Красным: NOGO стимулы вызывают больший положительный ответ по сравнению с GO-стимулами, которые вызывают меньший ответ с той же полярностью. Зеленым: NOGO-стимулы вызывают положительный ответ, тогда как GO-стимулы вызывают негативный ответ. Синим: NOGO стимулы вызывают меньший негативный ответ по сравнению с GO-стимулами, которые вызывают больший ответ с той же полярностью. *Адаптировано с разрешения из Steele et al. (2013).*

циями) «нажать» и «не нажимать». В соответствии с противоречивостью функционального значения, волну N2 локализовали в различных корковых областях, включая переднюю цингулярную кору, нижнюю префронтальную и левую премоторную области, среднюю заднюю кору и правую латеральную орбитофронтальную область.

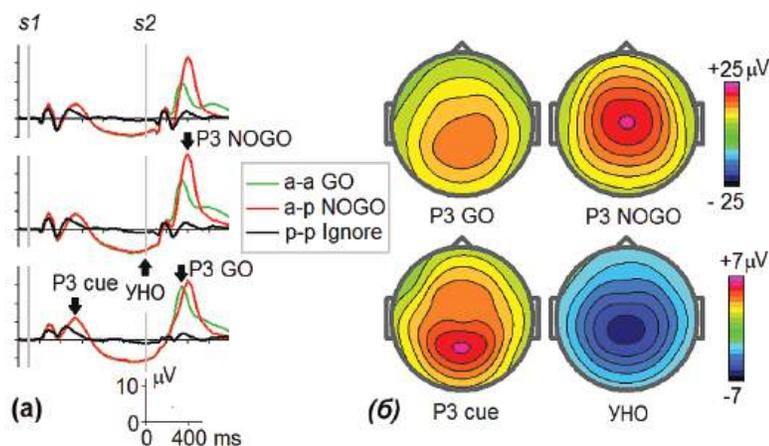


Рис. 3.2.15 ВП корреляты когнитивного контроля. (а) ВП в референтном монтаже при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом, усредненные по группе здоровых испытуемых в возрасте 35-50 лет. Предупреждающий о действии стимул (Cue), по сравнению с не-предупреждающим стимулом (NoCue), вызывает появление волн P3 Cue и УНО. GO-и NOGO-стимулы, по сравнению с условием Ignore, вызывают появление поздних позитивных волн P300 с различными амплитудами и латентностями; и (б) топографии волн P3 Cue, УНО, P3 GO и P3 NOGO. Обратите внимание, что волна P3 NOGO распределена более фронтально по сравнению с волной P3 GO, распределенной в теменных областях. Данные из базы HBI Database.

В работе 2011 года Уильяма Рэндалла (William Randall) и Джаннет Смит (Janette Smith) из Университета Нью-Кастла, Австралия, испытуемые должны были подавлять планируемый ответ (NOGO целевой стимул после GO предупреждающего), менять запланированный ответ (недействительное предупреждение) и давать неожиданный ответ (GO целевой стимул после NOGO предупреждающего). N2 была более негативной во всех случаях, когда предъявляемый целевой стимул требовал ответа, отличного от того, который ожидался, основываясь на предупреждающем стимуле. Напротив, P3 была увеличена, когда испытуемые должны были изменить или подавить запланированный ответ, но не тогда, когда они отвечали, хотя ответ не был запланирован. По мнению авторов, результаты говорят в пользу гипотезы конфликта для волны N2 и гипотезы подавления ответа для волны P3.

НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Как показано в главе Вызванные потенциалы (ВП), один из способов определить множественные источники ВП — это применить групповой анализ независимых компонент. Напомним, что групповой анализ независимых компонент требует большого количества индивидуальных ВП для выделения достаточного количества тренировочных точек для расчета надежной матрицы, обратной матрице смешивания. На Рис. 3.2.16 показаны результаты применения метода независимых компонент к NOGO волнам ВП, зарегистрированным у 193 здоровых испытуемых.

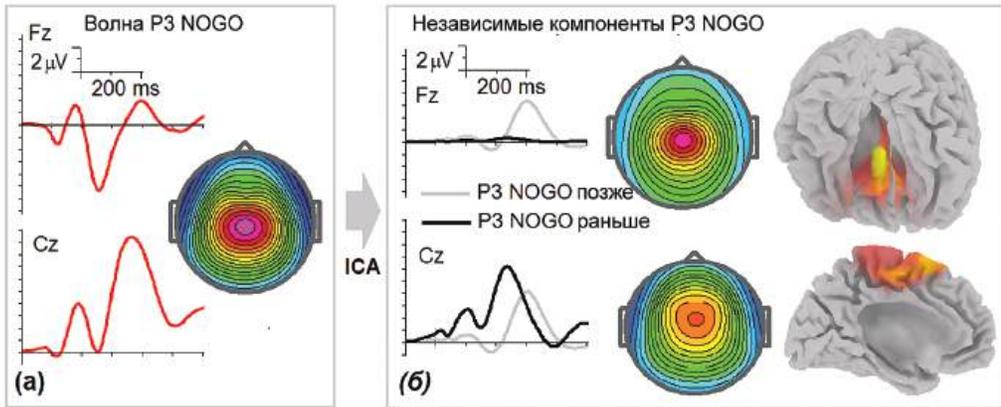


Рис. 3.2.16 Разложение волны P3 NOGO на две независимые компоненты: P3 NOGO поздняя и P3 NOGO ранняя. Алгоритм Infomax метода независимых компонент применялся к 19-канальным ВП в условии NOGO, зарегистрированным у 193 здоровых испытуемых (средний возраст 24,4 года) при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом. (а) Усредненные ВП в условии NOGO в отведениях Fz и Cz; и (б) две независимые компоненты (P3 NOGO ранняя и P3 NOGO поздняя), дающие вклад в волну P3 NOGO. Слева направо: временная динамика, топография и томограммы sLORETA. *Адаптировано с разрешения из Brunner et al. (2015).*

Можно видеть, что вместо дихотомии N2/P3 метод независимых компонент предлагает другую точку зрения: волна NOGO генерируется двумя основными источниками. Один из них локализован в дополнительной моторной коре, другой — в передней цингулярной коре. Эти компоненты имеют разные латентности и, как мы покажем позднее, разный функциональный смысл.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА

Уникальную возможность для определения функциональной роли компонент ВП предоставляют стереотаксические операции, которые проводились на пациентах с неконтролируемой зависимостью. Обоснование стереотаксических операций содержится в гипотезе зависимости, представленной в книге автора 2009 года (Коротков, 2009).

Кратко, выделяются три стадии зависимости. Во время стадии ожидания в основном префронтальные корковые области активируют моторную кору, чтобы начать новое и возможно доставляющее удовольствие действие. Во время стадии консолидации орбитофронтальная и передняя цингулярная корковые области получают сильные и эмоционально значимые входы от лимбической системы. За счёт нормальных механизмов внутренний образ вознаграждения крепко консолидирован (впечатан) в сеть орбитофронтальная кора-прилежащее ядро-бледный шар-переднее ядро таламуса. После того, как память о вознаграждении впечатана, любой сигнал (как внутренний, просто субъективное воспоминание, так и внешний, связанный с наркотиком) реактивирует эту критическую сеть. На стадии привыкания/сенсibilизации активность орбитофронтальной коры, вызываемая воспоминаниями о вознаграждении,

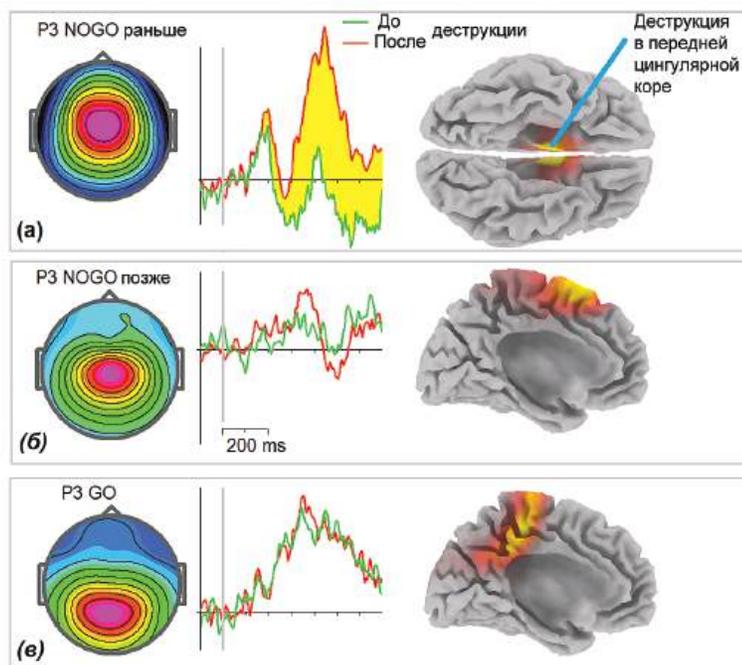


Рис. 3.2.17 Селективное подавление компоненты P3 NOGO поздняя после локальной билатеральной деструкции в передней цингулярной коре. Пятнадцать пациентов были зарегистрированы при выполнении GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом до (pre) и после (post) стереотаксических операций с локальной деструкцией части передней цингулярной коры. (а) Топография, временная динамика и томограмма sLORETA независимой компоненты P3 NOGO поздняя. Схематично показан стереотаксически имплантированный электрод для проведения деструкции; (б) топография, временная динамика и томограмма sLORETA независимой компоненты P3 NOGO ранняя; и (в) топография, временная динамика и томограмма sLORETA независимой компоненты P3 GO. *Адаптировано из Kropotov et al. (2007).*

дении (например, как хорошо было после первого приёма наркотика), сравнивается с внутренним образом реальной ситуации (например, жизнь скучна) в передней цингулярной коре. Результат сравнения, отражающий рассогласование, активирует петлю базальные ганглии-таламус-кора, связанную с передней цингулярной корой. В свою очередь, активация передней цингулярной коры запускает поведение поиска наркотика посредством активации премоторной и моторной областей коры. Для разрушения этого патологического круга было предложено локально разрушать переднюю цингулярную кору.

В Институте мозга человека в Санкт-Петербурге было предложено проводить стереотаксические локальные разрушения в передней цингулярной коре для уменьшения компульсивного поведения у героинового наркоманов. Более 300 пациентов с героиновой зависимостью были успешно вылечены. Из этих пациентов 15 были зарегистрированы во время выполнения GO/NOGO теста с предупреждающими стимулами до и после операции. На Рис. 3.2.19 представлены результаты исследования.

Можно видеть, что поздняя независимая компонента P3 NOGO избирательно уменьшается после разрушения передней цингулярной коры. Это наблюдение говорит в пользу данных sLORETA, по которым поздняя компонента P3 NOGO локализуется в передней цингулярной коре. Это также говорит в пользу вовлечения передней цингулярной коры в формирование обсессивно-компульсивного поведения Рис. 3.2.17.

КОРРЕЛЯЦИЯ С НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Нейропсихологические исследования Дональда Стасса (Donald Stuss) и коллег из Исследовательского Института Ротмана (Канада) показали, что контроль внимания можно разделить на специфические процессы энергизации, мониторинга и постановки задачи. Энергизация обозначает процесс, который облегчает и усиливает другие процессы когнитивного контроля, особенно те, которые необходимы для инициации и поддержания оптимальных паттернов ответа. Процесс мониторинга, как считается, обеспечивает качественный контроль поведения посредством проверки выполнения задания и последующего результата. Процесс постановки задачи обозначает формирование критерия того, как реагировать на определенный целевой стимул и организовать схему для выполнения определенного задания. В соответствии с моделью Стасса и коллег, результат недостатка энергизации может выражаться в замедленном выполнении заданий на время реакции и заданий на беглость. Мониторинг отражается во всех типах ошибок. Вспомните (глава Психометрика и нейропсихологическая оценка), что показатель вероятности обнаружения d' основывается на количестве ошибок как пропусков, так и ложных нажатий, показывает, насколько хорошо испы-

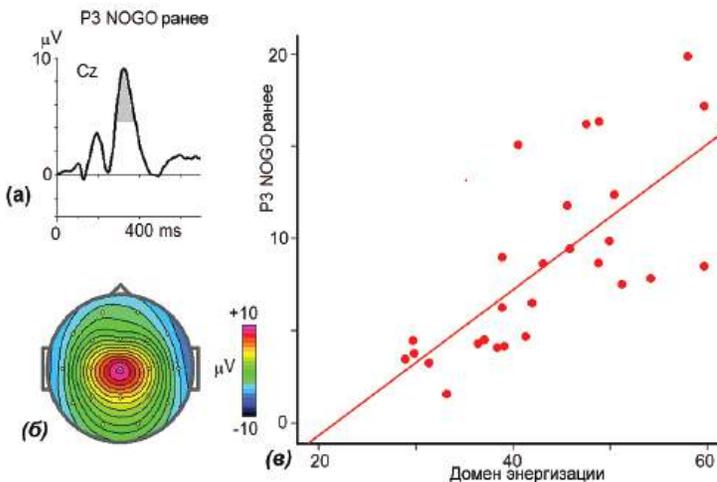


Рис. 3.2.18 Компонента «P3 NOGO ранняя» коррелирует с нейропсихологическим доменом энергизации. (а) Усредненная по группе испытуемых временная динамика компоненты, обратно спроецированная в Cz; (б) топография компоненты; и (в) корреляция амплитуды компоненты и объединенного показателя по нейропсихологическому домену энергизации. Адаптировано с разрешения из Brunner et al. (2015).

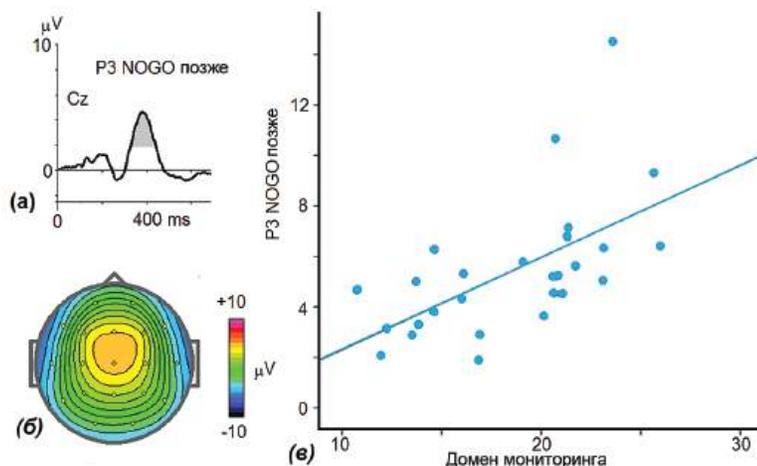


Рис. 3.2.19 Компонента «P3 NOGO поздняя» коррелирует с нейропсихологическим доменом мониторинга. (а) Усредненная по группе испытуемых временная динамика компоненты, обратно спроецированная в Cz; (б) топография компоненты; и (в) корреляция амплитуды компоненты и объединенного показателя по нейропсихологическому домену мониторинга. *Адаптировано с разрешения из Brunner et al. (2015).*

туемый может по-разному отвечать на целевые и не-целевые стимулы и чувствителен к процессу мониторинга. Процесс постановки задачи можно оценить поведенчески посредством измерений, отражающих недостаточно точную установку критерия.

В соответствии с моделью, поведенческие параметры в разных нейропсихологических заданиях можно сгруппировать в домены энергизации, мониторинга и постановки задачи. Ян Бруннер (Jan Brunner) из Норвежского Технологического Университета в Трондхейме и его соавторы в работе 2015 года провели корреляционный анализ интегративных параметров этих трёх доменов и амплитуды независимых компонент, отражающих процессы когнитивного контроля и выделенных в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. Результаты исследования показали, что (1) амплитуда ранней компоненты P3 NOGO высоко коррелирует с нейропсихологическим интегративным показателем энергизации (Рис. 3.2.18) и не коррелирует с доменом мониторинга; (2) амплитуда поздней компоненты P3 NOGO, наоборот, коррелирует с нейропсихологическим показателем операции мониторинга и не коррелирует с доменом энергизации (Рис. 3.2.19).

По мнению авторов, процесс энергизации необходимо отличать от процесса мотивации, определяя мотивацию как нейронные механизмы, которые без усилий побуждают организм совершать действия для достижения желаемой цели, в то время как энергизация — это способность произвольно прикладывать усилие для оптимизации поведения при достижении цели. Процесс мониторинга действий необходим во всех ситуациях, когда совершаются не-рутинные действия и велика вероятность ошибок.

СКРЫТЫЕ КОМПОНЕНТЫ РЕАКТИВНОГО КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Здесь необходимо отметить, что независимые компоненты, описанные в предыдущем разделе, были получены применением метода независимых компонент к большому количеству ВП в общем усредненном монтаже. Подобные, но не идентичные компоненты можно получить применением другого метода слепого разделения источников, такого как совместная диагонализация ковариационных матриц (см. Главу 1.6), к набору ВП данных в референтном монтаже. Результаты разложения ВП в GO и NOGO условиях в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом для группы из 454 здоровых взрослых испытуемых представлены на Рис. 3.2.20. Как можно видеть, ВП на s^2 в GO и NOGO пробах, изображенные на Рис. 3.2.15, при слепом разделении источников представлены как сумма семи скрытых компонент с разными топографиями и временной динамикой.

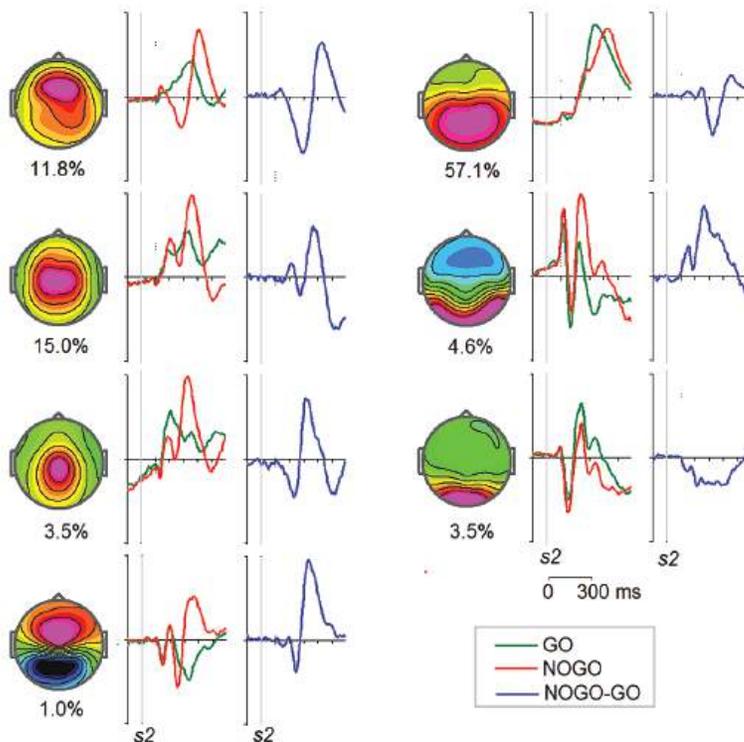


Рис. 3.2.20 Скрытые компоненты на GO- и NOGO-стимулы. Метод совместной диагонализации матриц слепого разделения источников применялся к набору ВП в референтном монтаже на GO и NOGO условия, зарегистрированным у 454 здоровых испытуемых. Каждая компонента характеризуется (слева направо): (1) топографией с горизонтальной шкалой, показывающей относительную (%) мощность компоненты, (2) временной динамикой в GO и NOGO условиях в условных единицах, (3) разницей NOGO-GO. Временная динамика представлена для группы в возрасте 24-33 года. Данные из базы HBI Database.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СКРЫТЫХ КОМПОНЕНТ

Для определения функционального смысла выделенных компонент мы провели отдельное исследование. Сорок здоровых испытуемых в возрасте от 24 до 33 лет выполнили 4 задания, в которых использовались те же изображения и которые имели ту же временную структуру, что и обычный GO/NOGO тест, представленный на Рис. 1.6.10. Напомним, что в обычном GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом использовались две категории стимулов: 20 разных изображений животных (ж) и 20 разных изображений растений (р). Стимулы предъявлялись в разных комбинациях: ж-ж, ж-р, р-р, р-ж. Интервал между стимулами в паре был 1 с, интервал между пробами — 3 с. Предъявлялись сто проб каждой категории. Здесь нужно отметить, что в обычном GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом изображение второго животного в паре ж-ж было идентично изображению первого животного в GO пробах. В этом тесте NOGO условие, при сравнении с GO условием, содержит операцию рассогласования в зрительном домене: другое изображение в NOGO условии и такое же изображение в GO условии. Рабочая гипотеза, которую проверяли в этом исследовании, была следующей.

Центральной концепцией когнитивного контроля является подготовленная модель поведения. Эта модель формируется условиями задания. Модель зависит от вероятностей предъявления GO и NOGO стимулов и наличия программы поведения. Когда формируют модель в заданиях на когнитивный контроль, присутствуют две ситуации: стимул соответствует модели или стимул не соответствует модели. В случае, если стимул не соответствует модели, возникает конфликт и модель необходимо обновить. Две гипотетических операции связывают с рассогласованием подготовленной модели: детекцию конфликта и обновление контекста.

Рассогласование может быть связано с необходимостью воздержаться от ответа или также выполнить другой, не подготовленный ответ. В первом случае (необходимость воздержаться от ответа) имеет место гипотетическая операция подавления ответа: в одной пробе имеют место операции подавления ответа и детекции конфликта. Во втором случае (неподготовленный ответ) детекция конфликта происходит без подавления ответа.

Наряду с этими двумя операциями когнитивного контроля, в тестах имеют место и сенсорные операции. Наблюдаются, по крайней мере, две основные операции, связанные с сенсорной обработкой: определение категории стимулов и сравнение изображения с ожидаемым образом в рабочей памяти. GO/NOGO тест с предупреждающим стимулом состоит из последовательного предъявления двух стимулов: s^1 (предупреждающий стимул, образец) и s^2 (совпадающий или не совпадающий с образцом). Чтобы выполнить GO/NOGO тест испытуемый должен различать стимулы и сравнивать s^2 с s^1 . В четырех вариантах теста независимо влияли на четыре ранее упомянутые гипотетические операции (Рис. 3.2.21). Стимулами были две категории изображений: изображения различных животных, ж; изображения различных растений, р. Пробы состояли из предъявления пар стимулов с межстимульным интервалом 1000 мс и интервалом между пробами 3000 мс. Длительность предъявления стимулов была 100 мс. Использовались четыре категории проб (Рис. 3.2.21): ж-ж, ж-р, р-р и р-ж. Пробы, которые начинаются с предъявления р на первом месте и не пред-

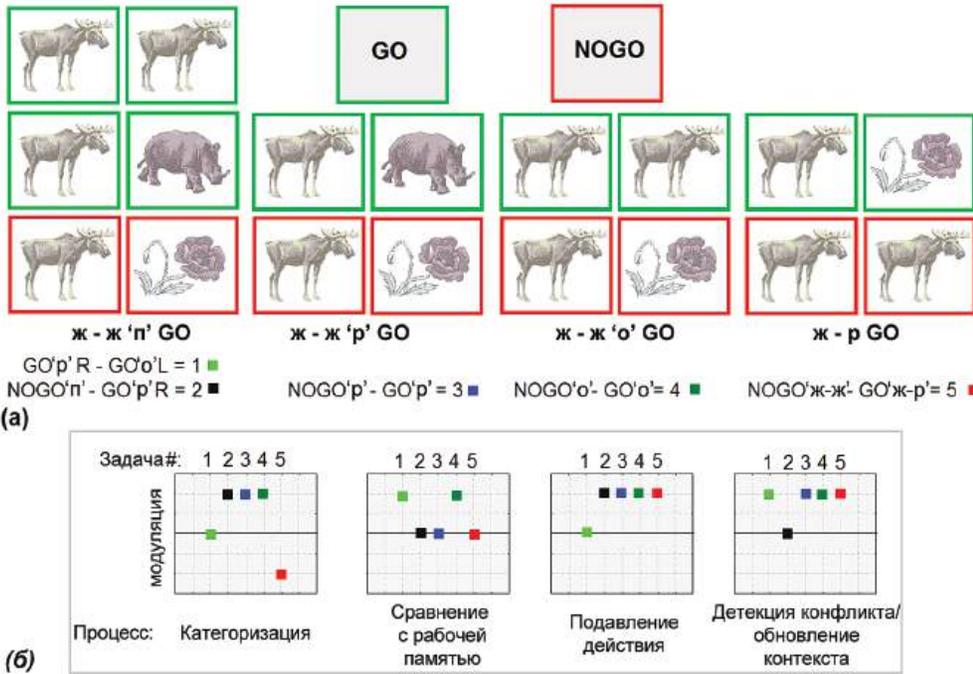


Рис. 3.2.21 Эффект модуляции четырех гипотетических операций в четырех вариантах GO/NOGO теста с предупреждающим стимулом. (а) Схемы экспериментов. Зеленый — GO пробы, красный — NOGO пробы. В тесте ж-ж «п» GO испытуемый отвечал после двух идентичных изображений животных (пар с разными изображениями животных не было). В тесте ж-ж «р» GO испытуемый отвечал после двух разных изображений животных (пар с одинаковыми изображениями животных не было). В тесте ж-ж «о» GO испытуемый отвечал после двух идентичных изображений животных нажатием кнопки одним пальцем и после двух разных изображений животных — другим пальцем. В тесте ж-р GO испытуемый отвечал после пары животное-растение. Разностные кривые, используемые для изучения эффектов модуляции, будут показаны далее. (б) Поведенческий паттерн четырех операций: (1) категоризация, (2) сравнение с рабочей памятью, (3) подавление действия, и (4) детекция конфликта/обновление контекста. По оси X — номер теста. По оси Y- наличие, изменение знака, отсутствие модуляции. Будет опубликовано из базы HBI Database.

полагают никакого дальнейшего действия, будут отнесены к пробам без подготовительной установки. Пробы, которые начинаются с предъявления «ж» на первом месте будут отнесены к пробам с подготовительной установкой. Пробы с подготовительной установкой, в свою очередь, состоят из двух типов: GO пробы, требующие нажатия на кнопку и NOGO пробы, которые требуют подавить подготовленное действие.

В задании ж-ж «п» GO изображения животных в парах ж-ж были идентичными («п» обозначает повторение) (эксперимент 4 на Рис. 3.2.21, темно-зеленый цвет). Испытуемого просили нажимать на кнопку после пар ж-ж. Использовалась разница NOGO-GO. В этом случае имели место все четыре операции. В задании ж-ж «р» GO изображения животных в парах ж-ж были разными («р» означает различие) (эксперимент 3 на Рис. 3.2.21, синий цвет). Испытуемых просили нажимать на кнопку после

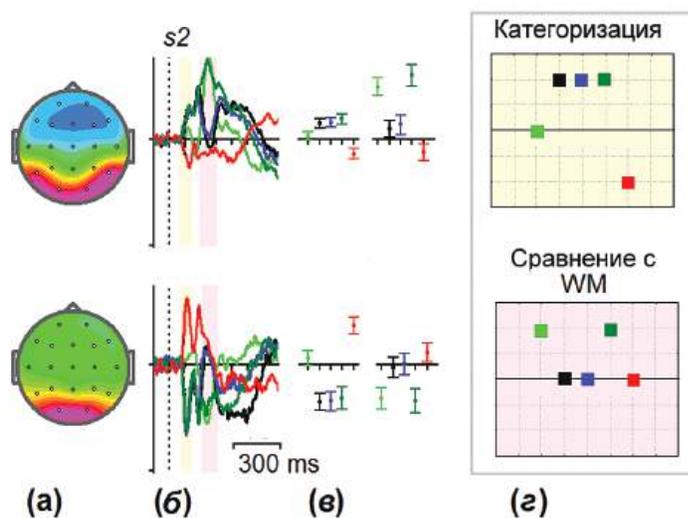


Рис. 3.2.22 Скрытые компоненты в GO/NOGO тестах, связанные с обработкой сенсорных стимулов (сенсорные). (а) Топография компоненты; (б) разностные кривые компоненты для условий с Рис. 3.2.16; (в) средние значения и доверительные интервалы в 95% для разностных кривых, рассчитанные для двух интервалов (слева — первый интервал, справа — второй интервал); и (г) поведенческие паттерны для двух операций: категоризации и сравнения с рабочей памятью. Цвет соответствует временному интервалу на (б), в котором наблюдается этот поведенческий паттерн. Будет опубликовано из базы HBI Database.

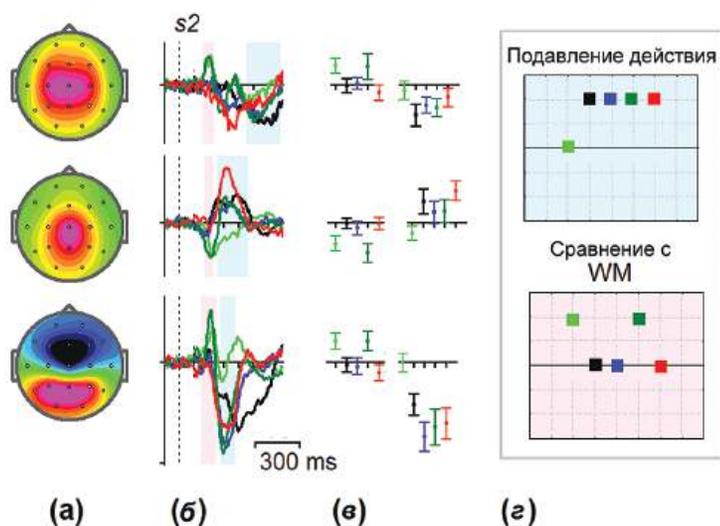


Рис. 3.2.23 Компоненты подавления действия. Подписи такие же как на Рис. 3.2.17. Будет опубликовано из базы HBI Database.

пар ж-ж. Использовалась разница NOGO-GO. В этом случае отсутствовала операция сравнения с рабочей памятью, так как в рабочей памяти невозможно было сформировать специфический сенсорный образ второго стимула.

В задании ж-ж «о» GO изображения животных в парах ж-ж были как одинаковыми (в 50% проб), так и неодинаковыми (в 50% проб) («о» означает оба). Испытуемых просили нажимать на кнопку после пар ж-ж с одинаковыми стимулами одним пальцем, а после проб ж-ж с разными стимулами — другим. Время реакции на пары ж-ж с одинаковыми стимулами было на 100 мс меньше, чем при ответе на пары ж-ж с разными стимулами, что указывает на то, что использовалась подготовительная модель ответа на идентичные пары животных. В разнице «GO разные — GO одинаковые» отсутствуют операции категоризации и подавления действия. В разнице «NOGO-GO разные» отсутствуют операции конфликта и сравнения с рабочей памятью.

В задании ж-р GO использовались те же стимулы, что и в задании ж-ж «п» GO, но инструкция была нажимать на кнопку после пар ж-р. Было невозможно сформировать никакой сенсорный образ во время подготовки действия и, следовательно, не могло быть никакого сравнения с рабочей памятью. Эффект категоризации менял знак. На Рис 3.2.22 представлены две компоненты, связанные с операциями категоризации и сравнения с рабочей памятью. В соответствии с топографиями, компоненты имеют затылочно-височное распределение. Ранний интервал обеих компонент связан с операцией категоризации. Различия, связанные с категоризацией, начинаются на 80 мс, достигают пика на 110 мс в затылочной компоненте и имеют задержку примерно на 20 мс в височной компоненте. Различия, связанные со сравнением с рабочей памятью, имеют пик примерно на 240 мс.

На Рис. 3.2.23 представлены три компоненты, связанные с операциями подавления действия и сравнения с рабочей памятью. В соответствии с топографиями, ком-

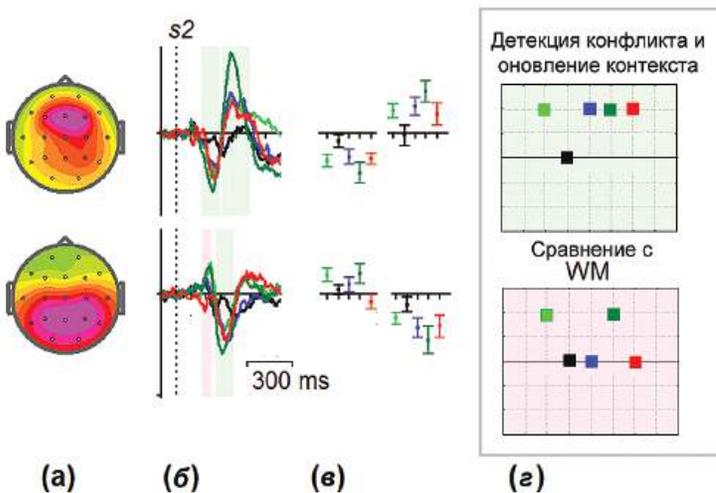


Рис. 3.2.24 Компоненты детекции конфликта и обновления контекста. Подписи такие же как на Рис. 3.2.17. Будет опубликовано из базы HBI Database.

поненты имеют около-центральное распределение. Пик различий для операции подавления действия находится примерно на 300 мс. Им предшествуют активационные паттерны, связанные со сравнением с рабочей памятью.

Наконец, на Рис. 3.2.24 представлены две компоненты, связанные с операциями детекции конфликта и обновления контекста. В соответствии с топографиями, компоненты имеют лобно-теменное распределение. Лобная компонента реагирует быстрее, чем теменная, с латентностью пика примерно на 250 мс. Результаты показывают, что гипотетические операции отражаются в отдельных, но частично перекрывающихся, временных интервалах и в отдельных, но перекрывающихся корковых областях, в то время как отдельная скрытая компонента связана с, по крайней мере, двумя гипотетическими операциями. Как будет показано в Части 5, скрытые компоненты могут не только служить нейромаркерами гипотетических психологических операций в норме, но и могут быть использованы для различения пациентов с разными психическими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями когнитивного контроля.

РЗ НА ЦЕЛЕВОЙ СТИМУЛ (РЗВ) В ОДДБОЛЛ ТЕСТАХ

Сэмюэль Сагтон и коллеги из Нью-Йоркского Государственного Психиатрического Института первыми открыли волну РЗ (Р300) в 1964 г. (опубликовано в 1965). Они предъявляли испытуемым либо предупредительный стимул, который показывал, будет ли следующим стимулом щелчок или вспышка, либо предупредительный стимул, после которого испытуемые должны были угадать, будет следующим стимулом щелчок или вспышка. Они обнаружили, что, когда от испытуемых требуется угадать, каким будет следующий стимул, амплитуда «позднего позитивного комплекса» была больше, чем, когда они знали, каким будет стимул. Во многих клинических применениях для индуцирования РЗ используется оддболл парадигма. Редкие целевые стимулы в оддболл тестах вызывают появление позднего позитивного потенциала с латентностью пика около 300 мс и распределением в задних областях, независимо от модальности. Чтобы отличать эту волну от других поздних позитивных волн, эта волна с теменным распределением была названа РЗв. Кроме волны РЗв целевые стимулы также вызывают сенсорные потенциалы. Например, в слуховой модальности оддболл задание с разной длительностью стимулов вызывает такие сенсорные волны, как N1, P2, NP и P2, описанные ранее. Компоненты могут быть выделены с помощью группового анализа независимых компонент.

Результаты применения группового анализа независимых компонент к большому количеству ВП в оддболл тесте с разной длительностью стимулов представлены на Рис. 3.2.25. В этом тесте в качестве стимулов использовались легко различимые тоны с четырьмя разными частотами. Каждый тон предъявлялся либо в течение 100 мс (короткие тоны), либо 400 мс (длинные тоны). Эти восемь стимулов последовательно предъявлялись в превдослучайном порядке таким образом, что количество длинных тонов (девиантных) составляло около 20% по сравнению с короткими тонами (стандартными). Интервал между началом стимулов был 1100 мс. Общее количество стимулов было 994. Можно видеть, что сенсорные компоненты включают N1, NP

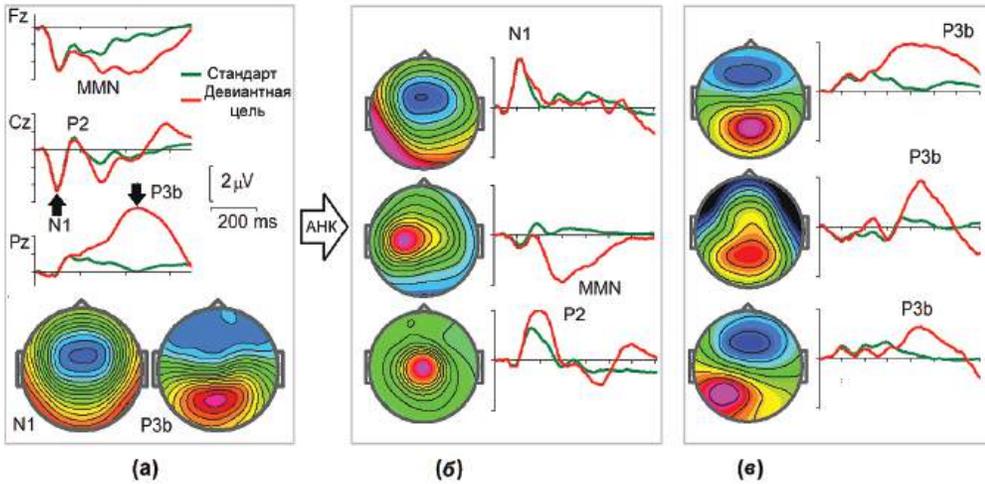


Рис. 3.2.25 P3 на целевой стимул в слуховом оддболл тесте. (а) ВП, усредненные по группе (244 испытуемых в возрасте 17-45 лет), на стандартные (вероятность предъявления 0,8, длительность 100 мс) и девиантные (вероятность предъявления 0,2, длительность 400 мс) тоны в активном оддболл тесте. Метод групповых независимых компонент применялся к набору ВП для выделения компонент, представленных на (б) и (в); (б) независимые компоненты, связанные с обработкой сенсорных стимулов (для простоты представлены только компоненты с левой стороны). Они включают компоненты N1, NP и P2. Обратите внимание, что компонент N1 не зависит от условий теста, тогда как компонент NP связан с центрально-распределенными компонентами; и (в) независимые компоненты, связанные с P3b. *Данные из базы HBI Database.*

и P2 независимые компоненты (на Рис. 3.2.25 показаны только левосторонние компоненты). Волна P3b раскладывается на три компоненты с различными латентностями и топографиями. Результаты ясно показывают гетерогенность волны P3b.

Факторы, которые влияют на P3b в оддболл парадигме: субъективная вероятность предъявления стимула, мотивационная значимость, уровень внимания, обращенного на стимул, необходимость быстрого ответа и др. По Эммануэлю Дончину (Emmanuel Donchin) из Университета Иллинойса P300 на целевой стимул — это проявление активности, возникающей всякий раз, когда модель окружающего мира должна быть пересмотрена. Эта гипотеза обновления контекста P3b была представлена в его presidential address 1980 года, опубликованном в журнале *Psychophysiology* в 1981. Рольф Верлегер (Rolf Verleger) из Университета Любека в своей статье 1988 года, критикующей гипотезу обновления, предположил, что P3b является коррелятом решения о том, что делать со стимулом. Джон Полих (John Polich) из Исследовательского Института Скриппс в Калифорнии в своей статье 2006 года предположил, что P3b отражает височно-теменную активность, связанную с вниманием, и оказывается связан с последующей обработкой памяти. Далее, он предполагает, что P300 и подлежащие субпроцессы могут отражать быстрое нейронное подавление текущей активности для облегчения передачи информации о стимуле/задании из лобных (P3a) к височно-теменным (P3b) областям. Наши данные показывают, что P3b является гетерогенной

волной, состоящей, по меньшей мере, из трех субкомпонент, которые могут быть связаны с различными гипотетическими операциями. P3b нужно отделять от P3a, возникающего на предъявление нового стимула в пассивных трехстимульных заданиях и описанного в Главе Сенсорные системы и модуляция внимания. Однако заметьте, что топография одной из независимых компонент P3a соответствует гиппокампальной области (Рис. 3.1.21, в средняя из компонент P3 на новизну). Этот факт показывает, что ответы на новый и целевой стимулы задействуют общие нейронные сети, локализованные в гиппокампе мозга.

РЗВ И НОРАДРЕНАЛИН

Недавние исследования подчеркнули ключевую роль норадренергических (НА) модулирующих систем мозга в регуляции операций вовлечения в задание. Вспомните, что корковый норадреналин производится нейронами голубого пятна (ГП), которые находятся в задней части моста мозга. Эти нейроны иннервируют широко распространенные области коры с наибольшей плотностью в теменных и моторных корковых областях. Норадреналинергические нейроны в голубом пятне молчат во время фазы быстрого сна, медленно тонически разряжаются во время медленноволнового сна, тонически разряжаются со средней частотой и выражено фазически разряжаются на релевантные стимулы во время спокойного бодрствования, тонически разряжаются с высокой частотой с нерегулярными фазическими разрядами во время стресса.

Основываясь прежде всего на внутричерепных записях животных, в 2004 году Гэри Астон-Джонсом (Gary Aston — Jones) из Университета Пенсильвании и Джона-таном Коэном (Jonathan Cohen) из Принстонского Университета была предложена теория адаптивного усиления для ГП-НА. Авторы показали, что относительные уровни тонической и фазической активности ГП связаны с выполнением теста функцией, которая отражает классический закон обратной U: качество выполнения и фазическая активность ГП оптимальны на среднем уровне тонической активности ГП, но любое изменение уровня тонической активности связано со снижением качества выполнения и ослаблением фазических ответов.

Значение ГП для вовлечения в действие было ярко освещено фармакологически и генетическими исследованиями, которые подтвердили роль НА как ключевого определяющего фактора вовлечения и выполнения задания в тестах на внимание. В клинической практике до сих пор невозможен прямой доступ к нейронам ГП. P3b, однако, может служить важным нейромаркером операции вовлечения.

КОРКОВЫЙ ДОФАМИН И РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ

В коре существует явный передне-задний градиент концентрации дофамина (ДА) с максимумом в префронтальной коре. Вспомните, что вентральная область покрышки в среднем мозге является основным источником ДА в коре с мезокортикальными проекциями в префронтальную/переднюю цингулярную кору и мезолимбическими проекциями в амигдалу и гиппокамп. Устойчивая активность ДА в ПФК играет ключевую роль в модуляции рабочей памяти — стабильный аспект когнитивного

контроля. В экспериментах 1979 года на обезьянах Томаса Брозоски (Tomas Brozoski) из Медицинского Колледжа Университета Южного Иллинойса и его коллег истощение ДА в ПФК вызывало тяжелое нарушение поведения в тесте с задержкой ответа — тесте на рабочую память. Агонисты рецептора D1 у тех же обезьян восстанавливали нарушение рабочей памяти.

Однако недавние исследования на людях показали, что связь между ДА в мозге и выполнением теста очень сложная. Эффекты дофаминергических препаратов часто кажутся парадоксальными, наблюдаются как улучшения, так и ухудшения. Парадоксальные эффекты наблюдаются у разных испытуемых, которые выполняют один и тот же тест или у одного и того же испытуемого в разных тестах. Эти парадоксальные эффекты ДА на поведение объясняются обратной U зависимостью качества выполнения задания от уровня ДА. Эта функция показывает, что эффект изменения ДА на поведение очень сильно зависит от исходного уровня ДА. Когда исходный уровень высокий, повышение коркового ДА приводит к ухудшению выполнения задания. В то же время, если начальный уровень низкий, эффект будет совсем противоположным.

ДОФАМИН В СТРИАТУМЕ КАК РЕГУЛЯТОР ГИБКОСТИ

Недавние исследования показали, что функциональная роль ДА, которая обеспечивается D2 рецепторами в стриатуме, может быть качественно отличной от таковой, обеспечиваемой D1 рецепторами в префронтальной коре. Например, повреждения префронтальной коры приводят к повышению отвлекаемости (ослабление поддержания внимания), в то время как ДА нарушения в стриатуме снижают отвлекаемость (усиление поддержания внимания). Нужно отметить, что источник ДА в стриатуме качественно отличается от такового в префронтальной коре: ДА в стриатум поступает из черной субстанции и связывается с D2 рецепторами. ДА в стриатуме модулирует операции когнитивного контроля, такие как операции выбора, переключения и подавления, что обеспечивает гибкость когнитивного контроля.

ГЛАВА 3.3. АФФЕКТИВНАЯ СИСТЕМА, ЭМОЦИИ И СТРЕСС

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «аффективной нейронауки» было придумано Яаком Панксеппом (Jaak Panksepp) из Государственного Университета Боулинг Грин в 1992 году, чтобы подчеркнуть роль нейровизуализации в исследованиях эмоций. С этой точки зрения аффективная система — это сеть корковых и подкорковых анатомических структур, которые связаны друг с другом, чтобы обеспечить субъекту способность генерировать и чувствовать эмоциональные реакции в ответ на внутренние или внешние стимулы.

Эта система включает (1) структуры, которые распределяют сенсорные стимулы по категориям эмоционально значимых, положительных и отрицательных подкрепляющих (**rewards and punishments**), и нейтральных стимулов, (2) структуры, которые обеспечивают выражение эмоций в ответ на эмоционально значимые стимулы, и (3) структуры, которые отвечают за ощущения этих эмоциональных реакций и состояний. Эти анатомические структуры схематично представлены на Рис. 3.3.1а. На Рис. 3.3.1б представлен поток информации в этих структурах, который инициируется предъявлением эмоционально значимого стимула в зрительной модальности. Этот путь включает (1) ультра-быстрый путь в амигдалу через верхние бугры четверохолмия (SC) и ядро подушки (PUL), (2) быстрый путь в амигдалу, гипоталамус и орбитофронтальную кору через латеральное колленчатое тело, вентральный зрительный путь и гиппокамп, и (3) контролируемые вниманием пути из амигдалы, гипоталамуса и орбитофронтальной коры в вентральный цингулум. Заметим, что, хотя большинство связей являются реципрокными, для простоты изображены только прямые связи.

Исторически научный подход к аффективной системе мозга начинается в 1937 году, когда Джеймс Пайпец (**James Papez**) из Колледжа Медицины и Хирургии Университета Миннесоты предположил, что лимбическая доля функционирует во взаимодействии с гипоталамусом, который, как в то время считалось, играл ключевую роль в выражении эмоций.

По мнению Пайпеца, гипоталамус и цингулярная кора формируют реципрокный круг, который, с одной стороны, позволяет эмоциям, запускаемым гипоталамусом, доходить до сознания на уровне цингулярной коры, и, с другой стороны, дает возможность высшим когнитивным функциям цингулярной коры влиять на эмоции. Этот круг гипоталамус-цингулум позже был назван кругом Пайпеца. В дальнейшем, в серии публикаций, начатой в 1949 году, Пол МакЛин (Paul MacLean) из Гарвардской Медицинской Школы/Главной Больницы Массачусетса расширил концепцию круга Пайпеца, добавив в него некоторые другие анатомически связанные структуры, такие как амигдала, область перегородки, прилежащее ядро и орбитофронтальная кора. В соответствии с этой пересмотренной схемой: (1) маммилярные тела гипоталамуса

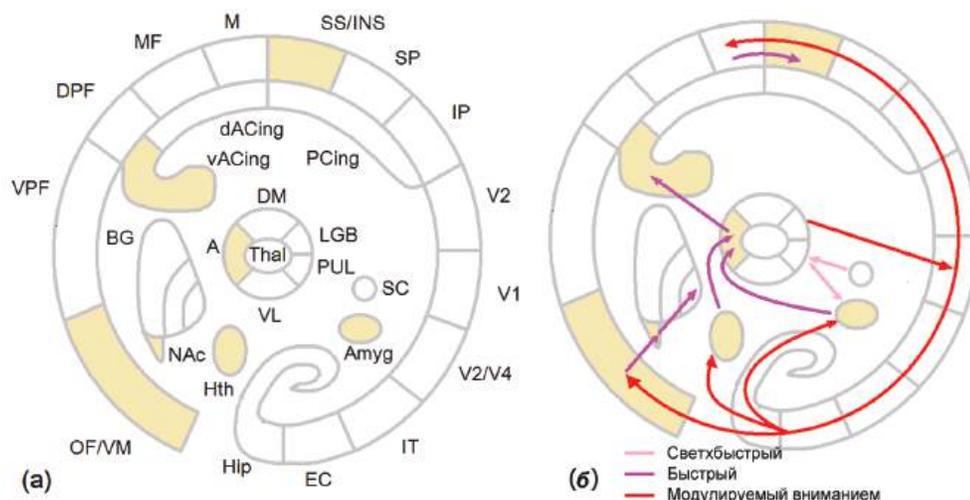


Рис. 3.3.1 Анатомия аффективной системы и поток информации в ней. (а) Анатомически ключевыми структурами аффективной системы являются амигдала (Amig), передний гипоталамус (Hth), прилежащее ядро (NAc) и переднее ядро таламуса, орбитофронтальная кора/вентомедиальная (OF/VM) префронтальная кора, вентральная часть передней цингулярной коры (vACing), островковая кора (INS) и соматосенсорные (SS) области коры; и (б) поток информации в ультрабыстром пути, быстром пути и пути, контролируемым вниманием.

посылают сигналы в цингулярную кору через переднее ядро таламуса посредством пучка волокон, названного «маммилярно-таламический тракт», (2) в свою очередь, гипоталамус получает вход от гиппокампа через пучок аксонов, названного «свод», в то время как (3) гиппокамп получает проекции от передней цингулярной коры, замыкая таким образом круг.

Современные анатомические и физиологические исследования показывают, что с функциональной точки зрения, лимбическая система не может считаться единым целым, но, скорее, должна быть разделена на разные системы, играющие различные функциональные роли, связанные не только с эмоциями/мотивациями, но и с эпизодической памятью и исполнительными функциями.

ЭМОЦИИ КАК ОТДЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

Эмоции играют важную роль в нашей жизни. Аффективная система мозга была создана природой для выживания в мире посредством использования измерения, отличного от когнитивных функций. Когда для принятия решения рассуждения недостаточно, мозг полагается на аффективную систему. Например, мы редко полагаемся на рассуждения, когда выбираем партнера, когда смотрим футбольный матч нашей любимой команды или когда играем со своей собакой. Другой пример функционирования аффективной системы — совершение фундаментальных действий, таких как поиск пищи, воды или полового партнера. Аффективная система добавляет новое измерение (эмоции/мотивации) к нашим восприятию и действиям. Это новое свойство

регулирует все поведение в целом через поиск положительных эмоций и избегание отрицательных эмоций. С информационной точки зрения, аффективная система устроена таким образом, чтобы усиливать в связи с эмоциональной значимостью внутренние образы событий, которые критичны для выживания человека.

ЭМОЦИИ КАК ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

Аффективная система продуцирует определенные приспособительные ответы на определенные обстоятельства, которые называются «эмоциональными реакциями». Эти ответы возникают, когда мозг детектирует эмоционально значимый стимул. Эта концепция была предложена Антонио Дамасио (Antonio Damasio) из Медицинского Колледжа Университета Айовы. Популярная версия его работы представлена в его книге 1999 года «The Feeling of What Happens». Эти «привычки мозга» (рутина аффективной системы) позволяют нам связывать эмоции (и чувства, которые за ними следуют) с соответствующим опытом. Мозг подготовлен эволюцией отвечать на определенные эмоционально значимые стимулы специфическим репертуаром действий. Однако, в то время как некоторые эмоционально значимые стимулы эволюционно детерминированы, иные можно изучить опытным путем. Таким образом, эмоция является сложным набором химических и нейронных ответов на конкретные внешние и внутренние события, формирующая определенный паттерн, и отражающаяся в определенных поведенческих реакциях (включая выражения лица). Эти реакции тела в целом и выражения лица в частности, могут восприниматься другими людьми и вызывать соответствующую реакцию у них посредством специфической системы мозга, состоящей из зеркальных нейронов. Эмоции делают нас людьми. Все виды искусства (музыка, рисование, литература и др.) связаны с эмоциями.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭМОЦИЙ

Как упоминалось ранее, эмоционально значимые стимулы делятся на два основных класса: отрицательные и положительные (punishers and rewards) (Рис. 3.3.2). Их, в свою очередь, можно разделить на меньшие группы. Антонио Дамасио (Antonio Damasio) классифицировал эмоции на три яруса: (1) фоновые эмоции, (2) первичные эмоции, (3) социальные эмоции.

Фоновые эмоции — это уныние и энтузиазм. Первичные (базовые) эмоции включают страх, гнев, отвращение, печаль, удивление и радость. Эти эмоции легко идентифицируются у людей разных культур и у представителей животного мира. Большая часть того, что мы знаем о нейробиологии эмоций, получено в исследованиях базовых эмоций. Страх лидирует в этом.

В работе аффективной системы эмоции и чувства нужно отделять от мотиваций и драйвов. Драйвы и мотивации формируют аффективные состояния или настроения, которые нужно отличать от эмоциональных ответов. Главные примеры драйвов и мотиваций — голод, жажда, любопытство, влечение к противоположному полу. Мотивации регулируют наше поведение посредством нескольких механизмов. Главную роль в мотивационном поведении играет гипоталамус.

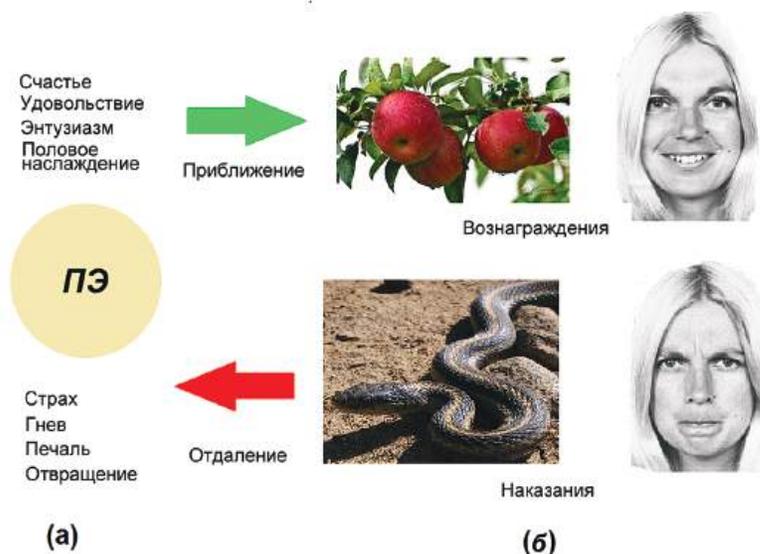


Рис. 3.3.2 Эмоциогенные стимулы и эмоции. (а) Примеры позитивных и негативных эмоций, и (б) примеры положительных и отрицательных подкреплений.

Нейроны гипоталамуса очень чувствительны к разным типам биохимических веществ и отражают изменения в жидкостях тела, таких как кровь и спинномозговая жидкость. Эти гипоталамические нейроны, в свою очередь, регулируют секрецию различных гормонов в эпифизе (который соединяется с гипоталамусом с помощью стебля) и действуют на другие части аффективной системы через реализацию определенных типов регулирующего поведения, таких как принятие пищи, воды. Людьюми движут не только простые мотивации есть и пить, но также более сложные и иногда довольно абстрактные драйвы. Планы этих драйвов хранятся в префронтальных областях.

ТРИ ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАМЕНТА

Стимулы, представляющие собой положительное подкрепление (Rewards and reinforcers), вызывают позитивные эмоциональные реакции, которые составляют одно из измерений функций аффективной системы. Стимулы с отрицательным подкреплением (Punishers and threats) вызывают негативные эмоциональные реакции, которые составляют другое измерение функций аффективной системы. Эти два измерения создают физиологическую основу темперамента (Рис. 3.3.3). В этом контексте понятие темперамента — это свойство аффективной системы, в то время как понятие персональных черт — это более широкий термин, который связан с объединенными свойствами всех мозговых систем, включая аффективную, исполнительную, сенсорную, внимание и память. Однако, если мы рассматриваем темперамент в более широком смысле, как отражение не только эмоциональных и мотивационных осо-

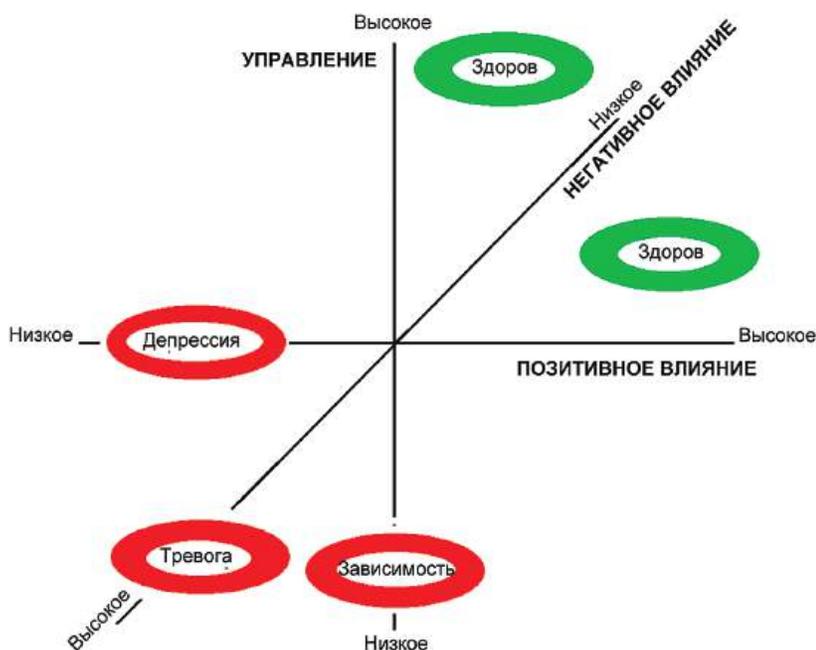


Рис. 3.3.3 Три измерения темперамента. Три характеристики (позитивный аффект, негативный аффект и мониторинг (контроль)) схематично представлены в трехмерном пространстве. Нейтральное состояние эмоциональной реакции соответствует началу координат. В этом пространстве представлены депрессия, тревога и зависимость (красным цветом).

бенностей, но также контроля/саморегуляции этих аффективных состояний, то мы должны включить еще одно измерение — контроль эмоций (Рис. 3.3.3).

Индивиды с высокими показателями позитивного аффекта склонны испытывать широкий спектр позитивных эмоций, таких как радость, счастье, энтузиазм, гордость и демонстрируют активное и позитивное вовлечение в социальное и семейное поведение. Некоторые типы депрессии связаны с низкими уровнями значений по этой шкале. Индивиды с высокими показателями негативного аффекта склонны испытывать широкий спектр негативных настроений, таких как страх, тревога, грусть и чувство вины. Они склонны избегать социальных взаимодействий и подавлять новые и незнакомые стремления. Тревога, как психическое расстройство, связана с высокими значениями этой шкалы.

Индивиды с высокими показателями по шкале контроля могут эффективно контролировать свои эмоции и эмоциональные порывы, они способны ждать (и иногда в течение долгого времени) удовлетворения и положительного подкрепления. Индивидумов с высокими показателями по этой шкале можно описать как трудолюбивых, упорных, надежных и ответственных. Зависимость, как психическое расстройство, связано с низкими показателями по шкале контроля.

МОЗГОВАЯ МОДЕЛЬ

На основе исследований нейрофизиологических коррелятов позитивного аффекта, негативного аффекта и контроля эмоций, Сара Виттел (Sarah Whittle) и ее коллеги из Университета Мельбурна, Виктория (Австралия) в работе 2006 года построили мозговую модель темперамента.

Как было упомянуто ранее негативная эмоциональность (НЭ) отражает чувствительность к подавлению, избеганию и негативному подкреплению (**punishment**). Индивиды с высокими показателями по шкале НЭ склонны испытывать широкий спектр негативных настроений, таких как страх, тревога, грусть и чувство вины. Вит-

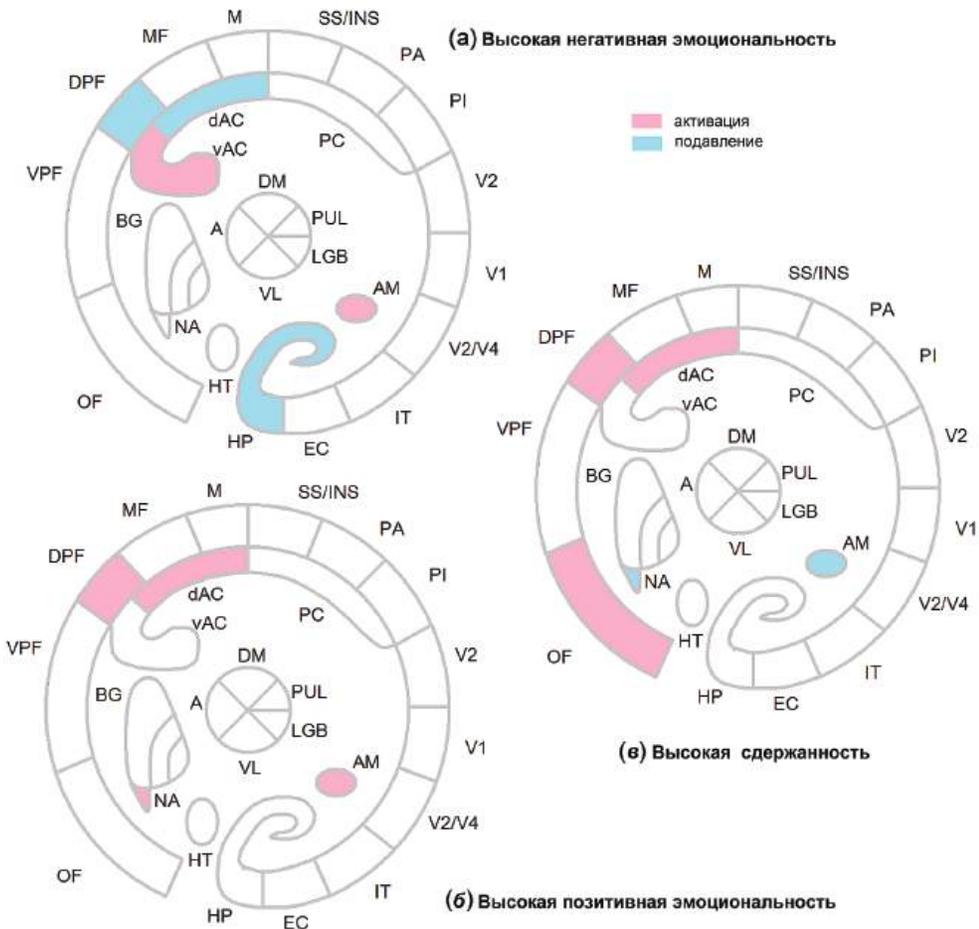


Рис. 3.3.4 Мозговой паттерн активации/подавления трех измерений темперамента. (а) Высокая негативная эмоциональность, (б) высокая позитивная эмоциональность, и (в) высокая сдержанность. Обратите внимание, что правая ДЛПФК частично вовлечена в НЭ, левая ДЛПФК частично вовлечена в ПЭ и правые префронтальные области (ДЛПФК и задняя ПЩК) частично вовлечены в сдержанность. *Адаптировано с разрешения из Whittle, Allen, Lubman, & Yucel (2006).*

тел и коллеги показали, что амигдала, вентральная часть передней цингулярной коры (ПЦК) (вовлеченная в быструю оценку аффективных стимулов) и структуры правого полушария, включая гиппокамп, заднюю ПЦК и дорзолатеральную префронтальную кору (ДЛПФК) (вовлеченную в исполнительные процессы и скорее произвольную, чем автоматическую, регуляцию аффективных состояний) являются ключевыми для НЭ (Рис. 3.3.4а).

Индивиды с высокой позитивной эмоциональностью (ПЭ) (Рис. 3.3.4б) активно включаются в окружающий мир из-за высокой чувствительности к приближению к цели и положительному подкреплению (**approach and reward**) и склонны испытывать широкий спектр позитивных настроений, таких как радость, счастье, энтузиазм и гордость. Авторы модели демонстрируют, что подобный, но локализованный слева круг, связывающий подкорковые лимбические структуры и задние префронтальные области, лежит в основе ПЭ, при этом вовлечение гиппокампа и вентральной ПЦК снижено. Предполагается, что амигдала связана с прилежащим ядром последовательно, посредством чего она обеспечивает прилежащее ядро информацией о связях между отдельными стимулами и подкреплениями. Проекция ПЯ в левые префронтальные области, включая заднюю ПЦК и ДЛПФК, как предполагается, обеспечивает сознательное ощущение удовольствия и влияют на намерение вовлекаться в действия, доставляющие удовольствие. В свою очередь, эти префронтальные области регулируют центральную обработку позитивных стимулов, которая осуществляется в ПЯ и амигдале за счет нисходящих проекций.

Сдержанность относится к индивидуальному уровню контроля порывов и эмоций, их способности направлять внимание и ожидать удовлетворения. Индивидуумов с высокими показателями по этой шкале можно описать как старательных, упорных, надежных и ответственных. Сдержанность — это не аффективный фактор, возникающий позднее в развитии, но взаимодействующий с НЭ и ПЭ степенью контроля, который имеет индивид над склонностями к приближению и удалению от цели. В соответствии с моделью амигдала, ПЯ, задняя ПЦК, ДЛПФК и орбитофронтальная кора (ОФК) являются ключевыми областями схемы обеспечения сдержанности (Рис. 3.3.4в). Задняя ПЦК, ДЛПФК (особенно правая) и ОФК (особенно латеральная часть) имеют отношение к аспектам торможения поведения и когнитивного контроля. Предполагается, что сдержанность положительно связана с уровнем тормозного контроля, который задняя ПЦК, ДЛПФК и латеральная ОФК имеют над амигдалой и ПЯ. При снижении этого тормозного контроля поведение может быть мотивировано непосредственными сигналами положительного и отрицательного подкрепления, которые хранятся в амигдале и ПЯ.

МОДЕЛЬ ПРАВО-ЛЕВОЙ АСИММЕТРИИ ЭМОЦИЙ

В модели Виттел и др., описанной выше, предполагается, что левое полушарие вовлечено в положительный аффект, а правое полушарие — в отрицательный аффект. Асимметричное вовлечение префронтальных корковых областей в положительный аффект (приближение к цели) и отрицательный аффект (удаление от цели) было предположено в 1930-х годах на основе наблюдений пациентов с повреждениями моз-

га: пациенты с повреждениями в левом полушарии демонстрировали депрессивные симптомы, в то время как пациенты с повреждениями правого полушария демонстрировали манию. В 1960-х использование теста Вада (Wada test) подтвердило это предположение: введение амитала (амобарбитала) и подавление активности левого полушария приводило к депрессивному аффекту, в то время как введение в правое полушарие вызывало эйфорию.

Аналогично асимметричному проявлению отрицательного и положительного аффекта, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) левой префронтальной коры в течение 3-6 недель имеет антидепрессивный эффект, который значимо больше, чем эффект плацебо. Ремиссии являются такими же стойкими, как при терапии антидепрессантами. ТМС для лечения депрессии была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2008 году.

Левая-правая фронтальная асимметрия в исследованиях на человеке оценивалась с помощью спектров ЭЭГ посредством расчета индекса асимметрии передней альфа-активности. Идея этого показателя основана на факте, что мощность ЭЭГ в альфа-диапазоне обратно коррелирует с метаболической активностью соответствующей области мозга. В работе 1993 года Ричарда Дэвидсона (Richard Davidson) из Университета Висконсина, США, было обнаружено, что лобная альфа-асимметрия относительно стабильна в течение нескольких недель и месяцев, что позволило ему предположить, что этот показатель отражает характерную особенность по-разному отвечать на положительные (т. е. связанные с приближением к цели) и отрицательные (т. е. связанные с отдалением от цели) стимулы. Дэвидсон и его коллеги провели несколько исследований для получения доказательств этого предположения. Они регистрировали фоновую ЭЭГ у здоровых испытуемых, которым затем предъявляли видеоклипы, созданные для того, чтобы вызывать веселье и радость или страх и отвращение. Они обнаружили, что фронтальная альфа-асимметрия является стабильной характеристикой индивидов и предсказывает большую чувствительность к позитивным или негативным эмоциогенным стимулам и знак эмоций после предъявления видеоклипов. Асимметрия, однако, не была связана с исходным настроением.

В работе 2009 года Барбары Шмидт (Barbara Schmidt) и Саймона Ханслмайра (Simon Hanslmayr) из Университета Регенсбурга (Германия) фронтальная альфа-асимметрия спонтанной ЭЭГ измерялась у 16 испытуемых для предсказания аффективных ответов на музыкальные стимулы. Испытуемые оценивали три аффективных музыкальных стимула, выражающих нейтральное, позитивное и негативное настроение, по критериям «выражаемое настроение» и «степень приятности». Результаты показали, что индивиды с относительно высокой мощностью альфа-активности в правых лобных отведениях оценивают все стимулы как более позитивные, чем испытуемые со сравнительно высокой мощностью альфа-активности в левых лобных отведениях (Рис. 3.3.5б).

Впоследствии, Дарен Джексон (Daren Jackson) (учение Дэвидсона) и его коллеги из Университета Висконсина в работе 2004 года показали, что испытуемые с большей активацией левой префронтальной коры быстрее восстанавливаются после переживаний чувств отвращения, ужаса, гнева и страха, вызванных изображениями, предъявленными этим испытуемым. Дэвидсон предположил, что активность левой

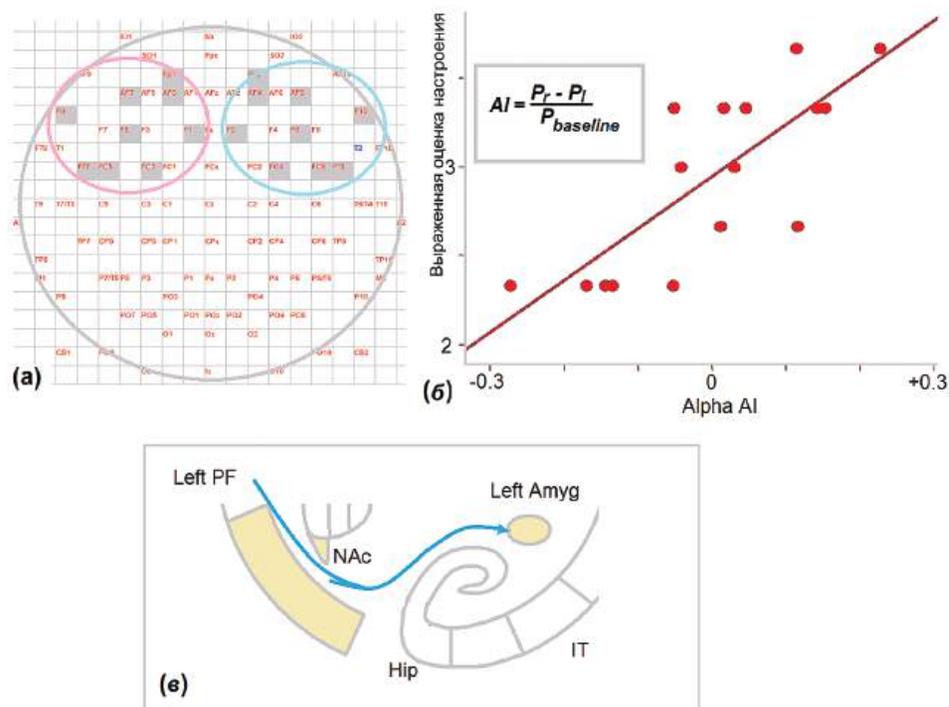


Рис. 3.3.5. Левая префронтальная кора (ПФ) модулирует эмоциональный отклик, ингибируя амигдалу (Amig). (а) Электрод пулы для вычисления индекса передней асимметрии (AI), (б) корреляция между фронтальным альфа-AI и средним выраженным настроением ($r = 0,80$, $p < 0,001$) и (с) схема ингибирующего эффекта левой префронтальной коры на миндале. Адаптировано с разрешения Schmidt & Hanslmayr (2009).

префронтальной коры сокращает период активации амигдалы, позволяя мозгу восстанавливаться после расстраивающего опыта (или потрясений) — важное свойство, называемое эластичностью (см. тормозные связи от левой префронтальной коры к амигдале на Рис. 3.3.5в).

Нужно здесь отметить, что мозг пластичен и способен «активировать» некоторые области и «подавлять» другие. Нейрообратная связь — это одна из нейромодулирующих технологий, которую можно использовать для этой цели. Чтобы проверить, есть ли причинно-следственная связь между фронтальной асимметрией альфа-ритма и генерацией эмоционального ответа, Джон Аллен (John Allen) и коллеги из Университета Висконсина в 2001 использовали тренинг с нейрообратной связью для изменения асимметрии фронтальной корковой активности. Пять дней подряд тренировки с нейрообратной связью обеспечивали сигналы положительного или отрицательного подкрепления в зависимости от того, превышала ли разница между право- и левосторонней альфа-активностью критическое значение в определенном направлении. Испытуемые были способны произвольно менять индекс нейрообратной связи. Более

того, направление тренировки с нейрообратной связью влияло на последующий отчет испытуемых об эмоциях, испытываемых при просмотре эмоциогенных видеоклипов. Этот вид нейрообратного тренинга впоследствии использовался в клинической практике для уменьшения симптомов депрессии.

МОДЕЛЬ БОЛЬШОЙ ПЯТЕРКИ

Корреляция между психопатологией и чертами личности (темпераментом) хорошо документирована на поведенческом уровне. На нейробиологическом уровне исследования темперамента находятся в самом начале. Тем не менее, накопленные данные позволяют нам начать моделировать мозговые основы личностных черт.

Нейронаука личностных черт может быть ключом для нашего понимания биологической основы аффективных расстройств. Личностная черта — это психологическое понятие, которое можно определить, как качественное, относительно стабильное описание набора уникальных поведенческих паттернов личности в связи с его/ее внутренними мотивациями и эмоциями, драйвами, мыслями и др. Наследуемость личностных черт оценивается только в 50%, что указывает на то, что личность сама по себе определяется сложным взаимодействием между геномом и окружающей средой. Личностные черты инвариантны в европейской, северо-американской и восточно-азиатской выборках, что предполагает биологическую универсальность этих черт.

В 20-м веке психологические исследования больше касались классификации личностных черт, нежели объяснения их мозговых основ. В одном из первых исследований (1934) Луис Леона Тёрстоуна (Louis Leon Thurstone) из Университета Чикаго 1300 испытуемым предлагали 60 прилагательных, обычно используемых для описания личности человека. Каждого испытуемого просили описать знакомого человека с помощью прилагательных из списка. Коэффициенты корреляции для 60 личностных черт анализировались методами мультифакторного анализа. Тёрстоун выбрал пять относительно независимых факторов, которыми можно описать всю сложность человеческой личности.

В то время как Тёрстоун определил правильное количество факторов личности, честь первого открытия того, что сейчас известно как Большая Пятерка (факторов) принадлежит Дональду Фиске (Donald Fiske) из Университета Чикаго (1949), который проанализировал набор из 22 описаний и обнаружил 5 факторов, повторяющихся при самоописаниях, описаниях наблюдателей и сверстников. Эти факторы сейчас известны как экстраверсия, нейротизм, дружелюбие, добросовестность (сознательность) и открытость опыту/интеллект.

МОДЕЛИ АЙЗЕНКА И ГРЕЯ

Хотя в течение последних 10 лет были получены нейровизуализационные и нейрохимические корреляты Большой Пятерки, эта модель сама по себе не основана на функционировании мозга. Модели Ганса Айзенка (Hans Eysenck) (1967) и Джеффри Грея (Jeffrey Gray) (1982) из Института Психиатрии, Психологии и нейронауки в Лондоне, напротив, были созданы на основе того, что было известно в те дни о мозге.

Айзенк приписал личностные черты к трем факторам: экстраверсия, нейротизм и психотизм, которые почти идентичны соответствующим факторам Большой Пятерки, при этом психотизм грубо отражает комбинацию низкой сознательности и низкого дружелюбия. В своей модели Айзенк основывался на функционировании восходящей ретикулярной активирующей системы мозга, связывая экстраверсию с ретикулокорковым кругом и нейротизм — с ретикулолимбическим кругом. Он предположил, что экстраверты в противоположность интровертам, имеют более низкий уровень общей активации коры (возбуждения) и поэтому выбирают более активирующую (возбуждающую) деятельность, чтобы достичь оптимального уровня активации. Он также предположил, что лимбическая система невротиков, по сравнению с эмоционально стабильными людьми, легче активируется эмоционально значимыми стимулами. Он также предположил, что психотизм может отрицательно коррелировать с работой серотонинергической системы и положительно коррелировать с работой дофаминергической системы.

Джеффри Грей (Jeffrey Gray), который был студентом Айзенка, сфокусировался на функциональных (определенных на психологическом уровне) системах, которые можно соотнести с мозговыми системами (определенными в исследованиях на животных), контролирующими возбуждение, положительное подкрепление, подавление поведения и реакцию нападение/бегство. Основные компоненты его модели — это система подавления поведения, система достижения цели и система нападения-бегства-замирания.

Система подавления поведения активируется стимулом, который требуется субъекту или который он хочет получить, но также и содержит потенциальную угрозу, создавая, таким образом, конфликт достижения-избегания. Примером такого стимула может быть новый неожиданный сигнал, вызывающий так называемую «ориентировочную реакцию». Эти стимулы тормозят текущую активность, ориентируют внимание и повышают уровень возбуждения (активации). В соответствии с теорией Грея, анатомически система подавления поведения включает септо-гиппокампальный круг, а также лобную кору. Гиперактивация этой системы связана с тревогой, потому что тревожные люди очень чувствительны к потенциально опасным стимулам.

Система достижения цели активируется потенциально полезными стимулами. Анатомически она включает различные структуры переднего мозга, такие как стриатум, который использует дофамин как модулирующий нейромедиатор. Гиперактивация этой системы связана с импульсивностью, так как гиперчувствительность импульсивных людей к положительному подкреплению повышает вероятность их вовлечения в поведение, требуемое для достижения цели.

Система нападения/бегства активируется реально угрожающими, травмирующими или безоговорочно отвращающими стимулами. Анатомически она включает такие структуры как амигдала и средний гипоталамус, которые активируются эмоционально негативными, пугающими стимулами. Активация этой системы вызывает активное избегание (паника и бегство) или попытку устранения угрозы (гнев и нападение). Активность этой системы связана с психотизмом. У людей с высокой активацией системы нападения/бегства, гнев имеет тенденцию доминировать над паникой.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПАРАДИГМЫ

Аффективная система изучалась в работах с использованием методов КЭЭГ/ВП меньше, чем система когнитивного контроля. Большая часть анатомических структур аффективной системы расположена глубоко в мозге. Это глубинное расположение аффективной системы затрудняет регистрацию ЭЭГ коррелятов ее активности на поверхности головы по традиционной системе 10-20. Существует, по крайней мере, два набора эмоционально значимых стимулов, которые часто используются в исследованиях аффективной системы: (1) стандартизованные эмоциогенные стимулы из международной системы аффективных изображений (IAPS) (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2005), (2) стимулы, которые включают лица с эмоциональными выражениями, (3) наборы стимулов, которые включают картинки эротического содержания. Лица являются относительно слабыми эмоциогенными стимулами, по сравнению с картинками IAPS.

АМИГДАЛА КАК ДЕТЕКТОР ПУГАЮЩИХ СТИМУЛОВ

Амигдала — это ядро, которое находится глубоко внутри передне-верхней области медиальной височной коры. Амигдала может считаться интерфейсом между сенсорным миром и эмоциями. В зрительной модальности амигдала получает медленные входы от корковых структур через гиппокамп и быстрые входы от верхнего двухолмия. Структуры подкоркового пути активируются даже когда здоровым испытуемым предъявляется подпороговый пугающий стимул и когда пациенты с повреждениями стриарной коры различают эмоциональные выражения лиц.

Таким образом, амигдала получает сенсорную информацию, извлекает воспоминания, хранящиеся в амигдале, и посылает результаты посредством проекций с прямой связью в префронтальную кору через дорзомедиальное ядро таламуса, и проекций с обратной связью в сенсорные области. Для зрительной модальности соединения с обратной связью схематично представлены на Рис. 3.3.6 г.

Проекции с обратной связью от амигдалы к зрительным корковым областям отвечают за усиление в сенсорных системах нейронных реакций на пугающие стимулы, по сравнению с нейтральными (Рис. 3.3.6а). Через широко распределенные проекции амигдала также может облегчать консолидацию эмоционально значимых событий.

Записи с вживленных в амигдалу электродов в исследованиях на животных показывают, что многие нейроны в ней отвечают на неприятные стимулы и некоторые — на приятные. В работе 2004 года Пьера Кролак-Саймона (Pierre Krolak-Salmon) и коллег из INSERM, Франция, у пациентов с эпилепсией, которым вживляли электроды для предоперационного исследования, регистрировались локальные полевые потенциалы на предъявление лиц с эмоциональными выражениями. Эффект действия страха наблюдался в амигдале, начиная с 200 мс после предъявления стимула (Рис. 3.3.6в). На более поздних латентностях эффект распространялся в затылочно-височную, передне-височную и орбитофронтальную кору.

Амигдалу можно описать как анатомическую структуру, определяющую угрозу или потенциальный вред и, затем, генерирующую негативные эмоции, такие как страх и тревога; другими словами, предполагается, что амигдала определяет измерение негативного аффекта. В фМРТ исследовании 2002 года Луиса Песоа (Luiz Pessoa)

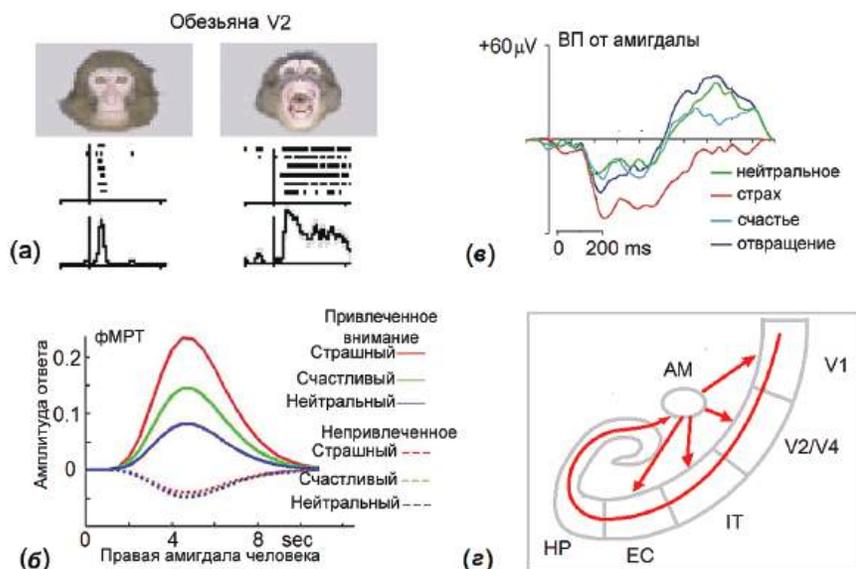


Рис. 3.3.6 Модуляции сенсорной системы и амигдалы эмоционально значимыми стимулами. (а) Поздние ответы нейронов области V2 обезьян модулируются выражениями морд. Предъявляются две морды обезьян, например, с испуганным и нейтральным выражениями. Нейронные ответы на эти морды в течение 500 мс после начала предъявления стимула показаны на графиках плотности спайков под каждым стимулом. Наблюдается задержанное и устойчивое усиление нейронных разрядов на испуганное выражение, следующее за начальным пиком ответов, специфическим для категории стимулов (морды), но независимое от выражения; (б) лица с привлеченным вниманием (A) по сравнению с лицами без привлеченного внимания (U) вызывают значимо большие фМРТ активации в амигдале для всех эмоциональных выражений с наибольшей реакцией на испуганное выражение (F) по сравнению с нейтральными (N) и счастливыми (H) лицами; (в) локальные полевые потенциалы в амигдале пациентов на каждое эмоциональное выражение демонстрируют статистически значимые отличия ответа на страх в интервале от 200 до 800 мс после предъявления стимула в условии привлеченного внимания в тесте с эмоциональными выражениями; и (г) схема входов в амигдалу и ее проекций с обратной связью. *Часть а: адаптирована с разрешения из Sugase, Yamane, Ueno, & Kawano (1999). Часть б: адаптирована с разрешения из Pessoa, Kastner, & Ungerleider (2002). Часть в: адаптирована с разрешения из Krolak-Salmon et al. (2004).*

и коллег из Национального Института Психического Здоровья у здоровых испытуемых регистрировались фМРТ ответы, вызванные показом лиц с испуганными, счастливыми и нейтральными выражениями, предъявляемых в условиях наличия и отсутствия привлеченного внимания. Результаты, представленные на Рис. 3.3.6б показывают, что в амигдале наблюдался самый мощный ответ на испуганные лица, но только при условии привлеченного внимания.

Пациенты с повреждениями амигдалы не испытывают страха и гнева. Антонио Дамасио (Antonio Damasio) из Медицинского Колледжа Университета Айовы в своей книге *The Feeling of What Happens* описывает пациентку, у которой отсутствовала амигдала в обоих полушариях. Описывая пациентку, он писал: «...со способностью С. изучать новые факты все было в порядке....Ее социальная жизнь, с другой стороны,

была исключительной. Проще говоря, я бы сказал, С. подходила к людям и событиям преимущественно с положительным отношением.» У этой пациентки и других с подобными повреждениями, по всей видимости, отсутствуют воспоминания о страхе и гневе, по крайней мере в отношении зрительных и слуховых стимулов.

ТРЕВОГА — СОСТОЯНИЕ ПОДГОТОВКИ К СТРАХУ

Тревогу можно определить как настроение, при котором субъект готовится справиться с будущими пугающими или стимулирующими событиями. При этом определение тревога отличается от страха, который является эмоциональным ответом на существующую угрозу.

ГИПОТАЛАМУС ВОВЛЕЧЕН В ВЫРАЖЕНИЕ ЭМОЦИЙ

Гипоталамус — это маленькое (менее 1% объема мозга человека) ядро, которое находится очень глубоко в мозге. Он регулирует множество базовых программ, таких как поддержание температуры тела, еда, питье и половое поведение. Гипоталамус также играет ключевую роль в эмоциях. Латеральные части гипоталамуса вовлечены в такие эмоции как удовольствие и гнев, в то время как средняя часть связана с отвращением, недовольством и тенденцией к неконтролируемому и громкому смеху. Однако, в общих чертах, гипоталамус больше связан с выражением (симптоматическими проявлениями) эмоций, чем с генерацией аффективных состояний.

ОРБИТОФРОНТАЛЬНАЯ КОРА КАК КАРТА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОДКРЕПЛЕНИЙ

ОФК занимает вентральную часть префронтальной коры, включая ПБ 11 и 47 (Рис. 3.3.7). ОФК получает полимодальные входы от всех сенсорных систем. Зрительная, слуховая и соматосенсорная системы передают информацию о внешнем мире, состоянии нашего тела, глубоких тканей и внутренних органов. Фундаментальные филогенетически примитивные модальности, такие как химические чувства, проводят сигналы в ОФК о вкусе и запахе, таким образом, сигнализируя о приятности или опасности еды и напитков. Амигдала посылает информацию об эмоциях, по большей части связанную со страхом. ОФК также получает входы от других областей аффективной системы, таких как гипоталамус. Кроме того, как любая другая префронтальная область коры, ОФК саморегулируется посредством так называемой «лимбическая система- базальные ганглии- таламокортикальной петли» с прилежащим ядром в качестве ключевой структуры на стриатном уровне. Один из симптомов избирательного разрушения ОФК — недостаточный аффект. Классический пример повреждения ОФК (который также включал повреждение передней цингулярной коры) это случай Финейса Кейджа; через его лобные доли прошел металлический стержень. После происшествия Кейдж стал другим человеком, чьи эмоциональные процессы и принятие решений резко изменились. В своей книге *An Introduction to Brain and Behavior* Брайан Колб (Bryan Kolb) и Ян Вишоу (Ian Whishow) из Университета Летбриджа, Канада,



Рис. 3.3.7 ОФК как карта положительных и отрицательных подкреплений (схема). Метаанализ функций ОФК показал, что медиальная часть коры связана с обработкой положительных подкреплений, тогда как латеральная часть связана с обработкой отрицательных подкреплений. *Адаптировано из Kringsbach & Rolls (2004).*

описали пациентку, которой провели лоботомию. Как пишут авторы, первое, что замечали у этого пациентки – недостаток эмоций и каких-либо эмоциональных выражений. Пациентка была в курсе своего эмоционального дефицита и говорила, что у нее больше нет чувств по отношению к вещам и другим людям, она чувствует себя пустой, почти как зомби. У пациентов с повреждениями ОФК также нарушено распознавание социальных сигналов, таких как эмоциональные выражения лиц и интонации голоса (просодика). Кроме того, они демонстрируют глубокие изменения личности, проблемы с самостоятельным поведением, социальную неадекватность и безответственность и трудности в принятии решений в контексте их повседневной жизни.

Мета-анализ фМРТ и ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) исследований, проведенный Мортеном Крингельбахом (Morten Kringsbach) и Эдмундом Роллсом (Edmund Rolls) из Оксфордского Университета в 2004 показал, что ОФК может рассматриваться как карта, которая представляет положительные и отрицательные подкрепления в виде пространственного (и, возможно, временного) паттерна активации коры (Рис. 3.3.7). Медиальная часть ОФК представляет положительное подкрепление. Ее близкое расположение и тесные связи с ПЦК указывают на то, что медиальная часть ОФК играет ключевую роль в обеспечении поведения для получения положительного подкрепления. Латеральная часть ОФК картирует отрицательное подкрепление. Ее близкое расположение и тесные связи с латеральной префронтальной корой указывают на то, что она может играть ключевую роль в подавлении поведения, которое связано с отрицательным подкреплением. В соответствии с этой точкой зрения пациенты с повреждениями орбитофронтальной коры теряют способность эффективно картировать положительные подкрепления (которые желательны) и отрицательные подкрепления (которых надо избегать), и, следовательно, теряют способность делать правильный выбор между предпочтением положительного подкрепления и избеганием отрицательного.

Важное функциональное свойство орбитальной коры — способность к саморегуляции посредством лимбической система- базальные ганглии-таламокортикальной петли. Кортиковые области ОФК топографически картируются в определенных областях вентрального стриатума (прилежащее ядро). Длинные латеральные тормозные связи внутри стриатума, как и внутри таламуса, потенциально могут выбирать подходящее аффективное действие (то есть, позитивную реакцию) и тормозить неподходящее действие (соответственно негативную реакцию).

ВЕНТРАЛЬНЫЙ ПЕРЕДНИЙ ЦИНГУЛУМ И ТРЕВОГА

Передняя цингулярная кора делится на две части: аффективная (вентральная) часть, исполнительная (дорзальная) часть. Стимуляция вентральной части может вызывать сильное ощущение страха или удовольствия, в то время как стимуляция более дорзальной части может вызывать чувство ожидания движения. Вентральная часть цингулярной коры участвует в эмоциональных реакциях на боль, как и в регуляции агрессивного поведения: дикие животные, которым делали цингулотомию, становились совершенно ручными. Передняя цингулярная кора также получает мощные проекции от амигдалы, которая, вероятно, передает негативную, связанную со страхом информацию.

Большое количество ЭЭГ данных показывает, что передняя цингулярная кора является источником фронтального срединного тета-ритма. Этот ритм проявляется в коротких всплесках 5-8 Гц ЭЭГ сигналов с максимальной амплитудой в области Fz. Этот сигнал возникает, когда испытуемый выполняет задание, требующее направленной концентрации и его амплитуда возрастает при увеличении нагрузки. Когда испытуемый спокоен и спокоен, сигнал ослабевает или исчезает; когда тревога снимается лекарствами, сигнал восстанавливается. Вот почему в литературе фронтальный срединный тета-ритм иногда связывается с исчезновением тревоги. Эти данные указывают на то, что передняя цингулярная кора вовлечена в регуляцию эмоционального состояния от тревоги до сосредоточенной расслабленности. Это также согласуется с распространенным опытом, что фокусировка на когнитивной проблеме облегчает тревогу.

СВЯЗИ С СИСТЕМОЙ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Аффективная система и система когнитивного контроля взаимосвязаны таким образом, что нарушение работы аффективной системы может привести к ухудшению функций системы когнитивного контроля. Даже довольно слабый острый неконтролируемый стресс, связанный с угрозой или проблемой, может вызвать быструю и значительную потерю когнитивного контроля, в то время как хронический стресс может вызвать постоянные структурные изменения в нейронах префронтальной коры.

Первые исследования влияния стресса на когнитивные функции были начаты после Второй мировой войны с наблюдения, что высококвалифицированные в мирное время пилоты часто разбиваются в состоянии стресса во время боя из-за ошибок когнитивного контроля. Многие из ранних работ показали, что воздействие стресса

ухудшает выполнение заданий, которые требуют вовлечения когнитивного контроля, но может даже улучшить выполнение автоматических заданий. Эти ранние исследования показали существенную роль субъективного ощущения самоконтроля. Испытуемые, которые ощущали, что контролируют ситуацию (даже если это была иллюзия), часто не подвергались влиянию стресса, в то время как те, кто не имел ощущения контроля, подвергались.

Снижение когнитивного контроля при стрессе важно для понимания психических заболеваний. Потеря самоконтроля под влиянием стресса может приводить к разным видам неадекватного поведения, таким как наркомания, курение, употребление алкоголя и переедание. Длительный стресс — основной фактор риска для возникновения депрессии и воздействие травматического стресса может вызвать посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Стресс также может обострять симптомы шизофрении и биполярного расстройства.

ФМРТ ЭМОЦИЙ

В последние годы аффективная нейронаука начала освещать нервные структуры, вовлеченные в регуляцию эмоций. В исследованиях преобладают работы с использованием фМРТ. Например, гемодинамическая нейровизуализация показывает, что активность в специфичной для распознавания лиц веретенообразной извилине меняется под действием эмоций без явного участия когнитивного контроля и что это влияние пропадает после разрушения амигдалы.

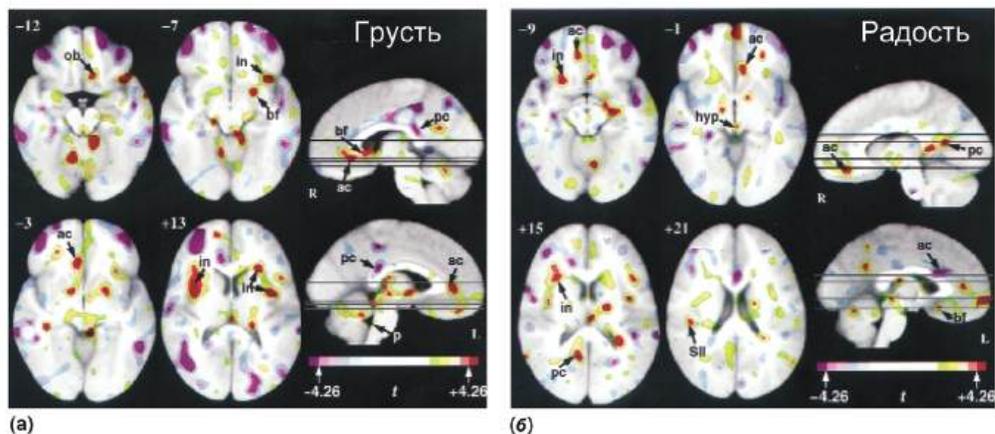


Рис. 3.3.8 Нейронные корреляты чувств грусти и счастья. Типичные осевые срезы и парамедиальные изображения трехмерного реконструированного мозга 39 испытуемых в исследовании, на которые наложены результаты ПЭТ. Темно-красным обозначены области со значимым увеличением активации, пурпурным — области со значимым снижением активации: (а) грусть и (б) счастье. *ob* — орбитофронтальная; *in* — островок; *bf* — базальная часть переднего мозга; *ac* — передний цингулум; *p* — мост; *hyp* — гипоталамус; *pc* — задний цингулум; *SII* — вторичная соматосенсорная кора. Репринт с разрешения из Macmillan Publishers Ltd: *Nat Neurosci.*, Damasio et al. (1999).

Хороший пример применения нейровизуализационного подхода к исследованию эмоций представлен в ПЭТ-исследовании 2000 года Антонио Дамасио (Antonio Damasio) и его коллег из Медицинского Колледжа Университета Айовы. В экспериментах испытуемые вспоминали и снова переживали жизненные ситуации, в которых испытывали грусть, счастье, гнев или страх, пока находились в ПЭТ-сканере. Результаты показали, что все эмоции вызывали активацию структур, относящихся к аффективной системе, включая островковую кору, вторичную соматосенсорную кору, цингулярную кору, ядра покрышки ствола мозга и гипоталамус.

Например, грусть (Рис. 3.3.8а) вызывала билатеральную, но асимметричную, активацию в островковой коре и смешанный активационный-деактивационный паттерн в цингулярной коре (активация передней части, деактивация задней). Счастье, напротив, (Рис. 3.3.8б) вызывало активацию правой задней цингулярной коры и подавление активности передней трети левой цингулярной коры, активацию левой островковой коры и правой вторичной соматосенсорной коры.

Эти активационные паттерны представляют собой характерные «ландшафты восприятия» внутреннего состояния организма, в то время как различия между этими ландшафтами являются основной причиной того, что каждая эмоция ощущается по-разному.

Отметим, что низкое временное разрешение ПЭТ не позволяет анализировать временные паттерны активации мозга на разных этапах, связанных с эмоциональными реакциями, чувствами и оценкой эмоций. ЭЭГ и ВП представляются инструментом, который позволяет нам исследовать нейронные корреляты отдельных стадий потока информации при эмоциях.

СТАДИИ РЕАКЦИЙ АФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Гипотеза Дамасио предполагает, что существуют последовательные стадии обработки эмоционально значимых стимулов. В зрительной модальности ключевыми структурами для этой обработки являются: (1) области височной и теменной коры, которые отвечают за распознавание выражений лица и движений тела, (2) амигдала, вентральный стриатум (прилежащее ядро) и ОФК, которые картируют стимул в двумерном пространстве (негативный аффект и позитивный аффект), (3) моторные корковые области, которые автоматически реагируют посредством эмоционального (движение тела и выражение лица) ответа, (4) соматосенсорная и островковая кора, которые соответственно картируют сенсомоторную информацию об эмоциональной реакции от лица/тела и внутренних органов, и (5) передняя цингулярная кора, которая сравнивает ожидаемое и совершенное действия и генерирует сигнал, который через моторную часть цингулярной коры меняет дальнейшее поведение.

Можно выделить следующие стадии: (1) стадия внутреннего образа (ощущения), (2) стадия эмоциональной реакции, (3) стадия чувства и (4) стадия оценки (коррекции).

- Ощущение. Нейронные импульсы, вызванные стимулом, достигают амигдалы и первичной зрительной коры. Короткие связи между верхним двухолмием и амигдалой позволяют быстро реагировать на отрицательное подкрепление, что важно для выживания в некоторых опасных ситуациях.

- Эмоциональная реакция. Зрительная информация обрабатывается в височной (что?) и теменной (где? и как?) областях и доходит до моторной коры. Веретенообразная извилина височной доли, например, играет ключевую роль в распознавании лиц и определении эмоциональных выражений на изображениях лиц. Это стадия, на которой стимул раскладывается на пространственные паттерны в двумерном аффективном пространстве: позитивный аффект и негативный аффект. Это также стадия, на которой двигательная система реагирует (частично автоматически) на обработанный эмоциогенный стимул.
- Стадия чувства. В этой стадии информация об эмоциональной реакции достигает соматосенсорной и островковой коры. Эти корковые области картируют внешние (тело/лицо) и внутренние (внутренние органы) эмоциональные реакции в отдельные чувства, такие как чувство счастья или чувство радости. Например, счастье представлено выражением лица, изменениями частоты пульса, скорости дыхания и другими так называемыми «висцеральными ответами».
- Стадия мониторинга. Наконец, ожидаемая эмоция и реальная эмоциональная реакция и чувства сравниваются друг с другом в передней цингулярной коре. Результаты этой операции сравнения через моторную часть передней цингулярной коры побуждают тело избегать несоответствия или дольше оставаться в этом состоянии.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ НА ЭМОЦИОГЕННЫЕ СТИМУЛЫ

Люди — это социальный вид, для которого эмоциональные выражения лиц дают важную информацию об эмоциональном состоянии других людей. Кодирование эмоциональных выражений лиц, по всей видимости, является автоматической операцией, которая жестко построена в мозге человека в процессе эволюции. Это подтверждается исследованиями ВП в ответ на лица. Было показано, что ранние сенсорные зрительные волны P1 и N170 повышаются на негативные выражения лиц по сравнению с нейтральными и независимо от намерений. Этот эффект может быть следствием, по крайней мере частично, обратной связи от амигдалы, которая быстро определяет угрозу, которую несет стимул (Рис. 3.3.6г). Нужно отметить, что не во всех работах наблюдались ранние эффекты влияния, что указывает на то, что эмоциональная регуляция зрительных ранних волн имеет место только в определённых условиях. Хотя эти условия не известны.

Когда на стимул обращается внимание или появляется намерение в отношении стимула, эмоционально значимые стимулы (как негативные, так и позитивные изображения или сложные визуальные сцены) вызывают появление двух дополнительных волн: ранняя задняя негативность (РЗН) и поздний позитивный комплекс (ППК).

РЗН распределена на затылочно-височных электродах в интервале 150-300 мс после начала стимула (Рис. 3.3.8). Предполагается, что РЗН отражает усиление кодирования воспринимаемой информации в результате автоматического зрительного внимания на внутренне присущие стимулы, такие как изображения, вызывающие отрицательные и положительные эмоции. РЗН похожа на процессную негативность —

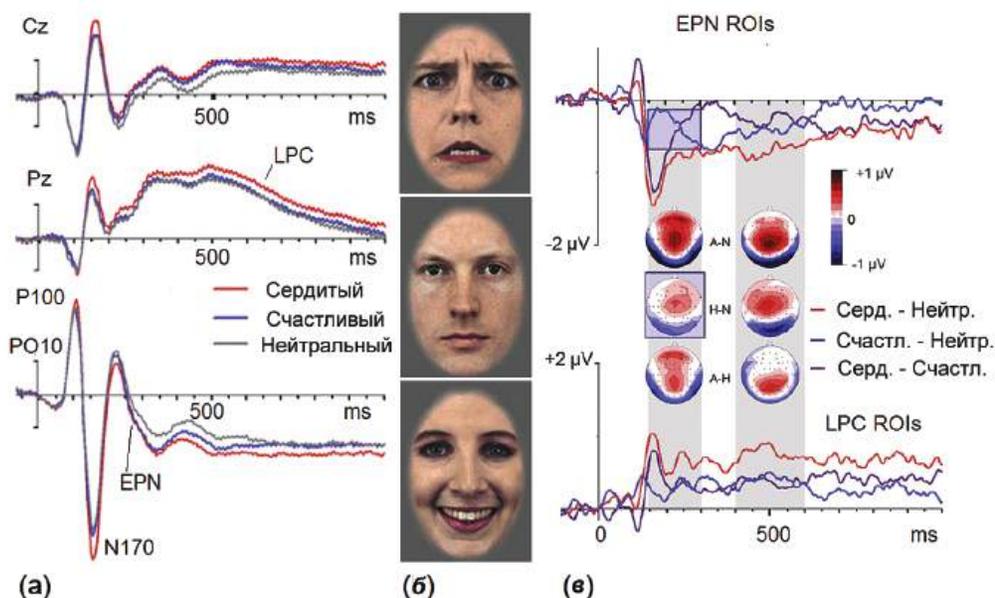


Рис. 3.3.9 Модуляции ВП эмоциями. (а) ВП на выбранных электродах на сердитые (красным), счастливые (синим) и нейтральные (серым) выражения лиц; (б) примеры стимулов; и (в) разностные кривые ВП на сердитые относительно нейтральных (красные линии), счастливые относительно нейтральных (синие линии) и сердитые относительно счастливых выражений лиц (пурпурные линии), усредненные по типичным РЗН (области интереса РЗН, верхние графики) и ППК (области интереса ППК, нижние графики). РЗН, ранняя задняя негативность на 150-300 мс; ППК — поздний позитивный комплекс на 400-600 мс. *Адаптировано с разрешения из Rellecke, Sommer, & Schacht (2012).*

волну ВП, наблюдаемую в исследованиях селективного внимания. Процессная негативность возникает, когда испытуемый направляет внимание на стимул (состояние направленного внимания), но не в состоянии отвлеченного внимания.

ППК распределен на центрально-теменных электродах на 300 мс после предъявления стимула (Рис. 3.3.9). ППК длится несколько сотен миллисекунд и, как предполагается, отражает более высокий уровень детекции эмоций и чувств. Он связывался, особенно в ранних исследованиях, с поздними позитивными волнами (включая Р300), возникающими в тестах одболл парадигмы в ответ на редкие целевые стимулы. Однако, недавние работы по исследованию эмоций предполагают, что источник ППК отличается от такового Р300.

Как было показано, повышение ППК на эмоциогенные изображения, по сравнению с нейтральными, больше на более интенсивные стимулы (т. е. которые оцениваются как более эмоциогенные) и для высоко значимых позитивных и негативных стимулов, таких как эротические и угрожающие сцены. Объединенные ВП/фМРТ исследования связывают ППК с увеличением тока крови в затылочных, теменных и ниже-височных областях мозга.

Никакие исследования явно не связывают ППК с активностью определенной нейромедиаторной системы. Гипотетически ППК может быть связан с устойчивым

ответом норадреналина (НА), генерируемым в голубом пятне. фМРТ данные того, что подпороговое предъявление угрожающих стимулов активирует голубое пятно, говорят в пользу этой гипотезы.

ППК представляет собой инструмент для исследований индивидуальных различий в реакциях на эмоциогенные стимулы. Например, индивиды с арахнофобией демонстрируют увеличение ППК на изображения пауков, испытуемые с кокаиновой зависимостью в состоянии абстиненции демонстрируют увеличение ППК на изображения кокаина.

ТРЕВОГА УВЕЛИЧИВАЕТ ЗРИТЕЛЬНУЮ ВОЛНУ N1

Психологические исследования показывают, что тревога способствует повышению внимания на угрожающие стимулы. Это психологическое наблюдение отражает увеличение волны N1 в ответ на эмоционально значимые стимулы. В работе 2011 года Анны Вайнберг (Anna Weinberg) и Герга Хайкака (Gerg Hajcak) из Университета в Стоуни-Брук ВП регистрировались у здоровых испытуемых и пациентов с генерализованным тревожным расстройством, которым предъявляли эмоционально значимые и нейтральные изображения (Рис. 3.8.10). Авторы описывают увеличение ранних волн ВП на негативные изображения, по сравнению с нейтральными, у пациентов с тревогой. Эта ранняя повышенная настороженность сменяется снижением влияния эмоций на ППК в группе тревожных пациентов (Рис. 3.3.10).

Заметьте, что эмоционально значимые стимулы, отобранные из IAPS, в этом исследовании вызывали более мощный ППК по сравнению с эмоциональными лицами

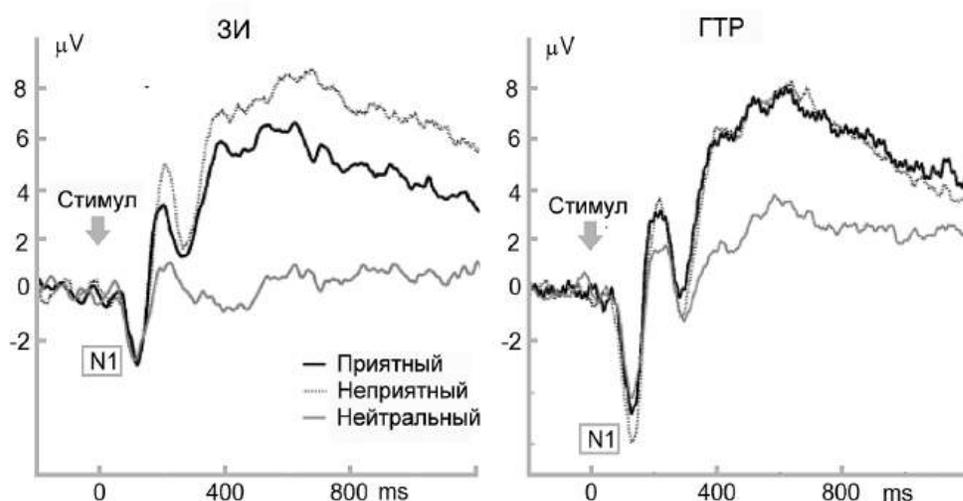


Рис. 3.3.10 Связанные со стимулом ВП на приятные, нейтральные и неприятные изображения, усредненные для четырех центрально-теменных отведений (Pz, Cz, CP1 и CP2) по группам здоровых испытуемых (ЗИ) и пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР). Адаптировано с разрешения из Weinberg & Hajcak (2011).

(сравните Рис. 3.3.9 и 3.3.10). Также нужно отметить увеличение волны N1 на нейтральные стимулы у пациентов с тревогой. Кажется, что увеличение ранних волн ВП на зрительные стимулы в общем и на эмоционально значимые стимулы в частности, можно считать нейромаркером тревоги.

НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ АФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Среди всех нейромодуляторов наивысшая концентрация в анатомических структурах аффективной системы обнаруживается для серотонина (5-гидрокситриптамиин; 5-НТ). В соответствии с этими данными, центральные серотонинергические нейроны и рецепторы являются мишенями для разнообразных терапевтических препаратов, используемых для лечения расстройств аффективной системы.

Серотонинергические проекции начинаются главным образом в дорзальном и медианном ядрах шва. Они составляют две отдельные серотонинергические системы, отличающиеся по электрофизиологическим характеристикам, топографической организации, морфологии, а также чувствительности к нейротоксинам и психоактивным веществам. Тонкая и широкая система аксонов начинается от сомы серотонинергических клеток в дорзальном ядре шва, ее волокна сильно ветвятся в иннервируемых областях. По большей части они иннервируют префронтальную кору, прилежащее ядро, амигдалу и вентральный гиппокамп. Толстая и неширокая система аксонов начинается от сомы серотонинергических клеток в медианном ядре шва, ее волокна в основном иннервируют гипоталамус и дорзальный гиппокамп.

ГЛАВА 3.4. СИСТЕМЫ ПАМЯТИ

ВВЕДЕНИЕ

Древние греки, наряду с другими искусствами, изобрели искусство запоминания, названное «мнемотехника». Во времена до изобретения печати это искусство было жизненно важно. Хотя сейчас мы полагаемся на воспоминания, хранящиеся в книгах, компьютерах и интернете, важность нашей собственной памяти трудно переоценить.

Немецкий философ 19 века Герман Эббингауз (Herman Ebbinghaus) из Берлинского Университета и Вроцлавского Университета был первым, кто изучал память человека экспериментально, прося испытуемых запоминать список слов и псевдослов. Этот подход вербального обучения был дополнен подходом Германа Гештальта (German Gestalt) в 1930-х. Фредерик Бартлетт (Frederic Bartlett) из Кембриджского Университета в Англии и Александр Лурия из Московского Государственного Университета в России отвергли запоминание бессмысленного материала как адекватный подход и использовали вместо этого сложный материал, такой как истории или народные сказки. После Второй мировой войны для моделей запоминания использовались компьютерные метафоры.

Главным достижением недавних исследований мозговых механизмов обучения и памяти является признание того, что разные типы памяти задействуют разные системы мозга. Это не тривиальный факт, так как некоторые читатели могут вспомнить пессимистическое заключение Лэшли, основанное на его серии экспериментов, как указано в его знаменитой статье 1950 года «In search of the engram». Со всем уважением к Карлу Лэшли (Karl Lashley) из Университета Миннесоты, в то время не было признано существование нескольких разных форм памяти с различными нейронными субстратами и не были доступны современные аналитические технологии.

ВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАМЯТИ

Как упоминалось ранее, есть несколько типов памяти. Одно из разделений можно сделать на основании временной динамики. Влиятельная модель следов памяти была предложена Ричардом Аткинсом (Richard Atkinson) и Ричардом Шиффрином (Richard Shiffrin) из Университета Индианы в 1971. В соответствии с этой моделью в зрительной модальности можно выделить три различных стадии памяти: (1) иконическая память, которая длится несколько сотен миллисекунд (название было предложено Ульрихом Нейссером (Ulric Neisser) из Корнеллского Университета в 1967), (2) кратковременная память, которая длится больше нескольких секунд и (3) долговременная память, которая может длиться дни, месяцы или годы и требует долгосрочных структурных изменений.

Джордж Сперлинг из Калифорнийского Университета, Ирвин, в 1963 был первым, кто экспериментально исследовал иконическую память. Он использовал парадигму с частичным отчетом, в которой испытуемым на короткое время предъявля-

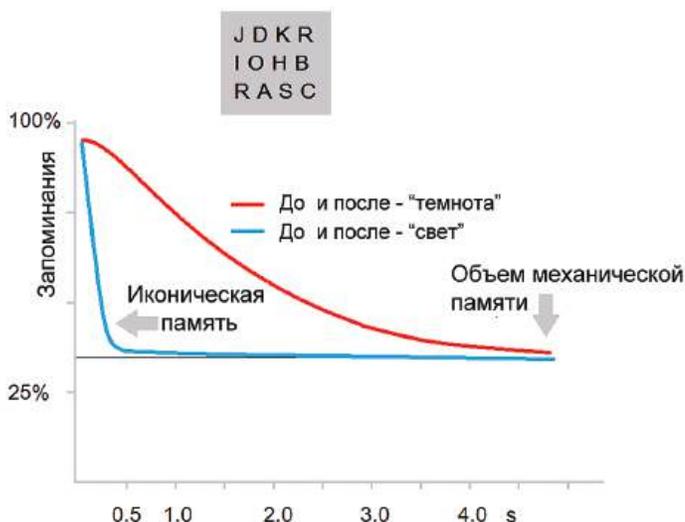


Рис. 3.4.1 Потеря информации в зрительной модальности. Количество называемых букв при использовании парадигмы частичного отчета как функция временной задержки перед припоминанием в присутствии (синим цветом) и в отсутствии (красным цветом) «световой» маски. Адаптировано из *Sperling (1963)*.

ли сетку из 12 букв, расположенных в три ряда из четырех букв (Рис. 3.4.1). После некоторой задержки испытуемым предъявляли высокий, средний или низкий тон, указывающий какой ряд называть. На основе этих экспериментов Сперлинг показал, что зрительная память снижается в течение нескольких сотен миллисекунд. Этот тип памяти невозможно продлить повторением.

Кратковременная память позволяет вспоминать в течение периода от нескольких секунд до минуты без повторений. Её объем также очень ограничен: Джордж Миллер (George Miller) из Гарвардского Университета в 1956 написал влиятельную статью про ограниченный объем кратковременной памяти, отраженный в магическом числе 7 ± 2 . Объем памяти можно увеличить путем разделения-объединения объектов в группы. Например, можно эффективно запомнить номер телефона из 10 цифр, разделив его на три группы (код города, часть из трёх цифр и часть из четырёх цифр).

Заметим, что в исполнительской системе понятие рабочей памяти используется вместо кратковременной памяти, чтобы подчеркнуть, что этот тип памяти отвечает не только за временное хранение сенсорной информации, но также за работу с этой информацией в соответствии с заданием.

ВНУТРЕННИЕ ОБРАЗЫ (РЕПРЕЗЕНТАЦИИ) РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ

Когда мы ищем друга в толпе, как мы настраиваем наше восприятие, чтобы выбрать нашего друга, а не кого-то другого? Как упоминалось в Главе 3.1, нейрофизиологическая модель предполагает, что восприятие модулируется внутренними образа-

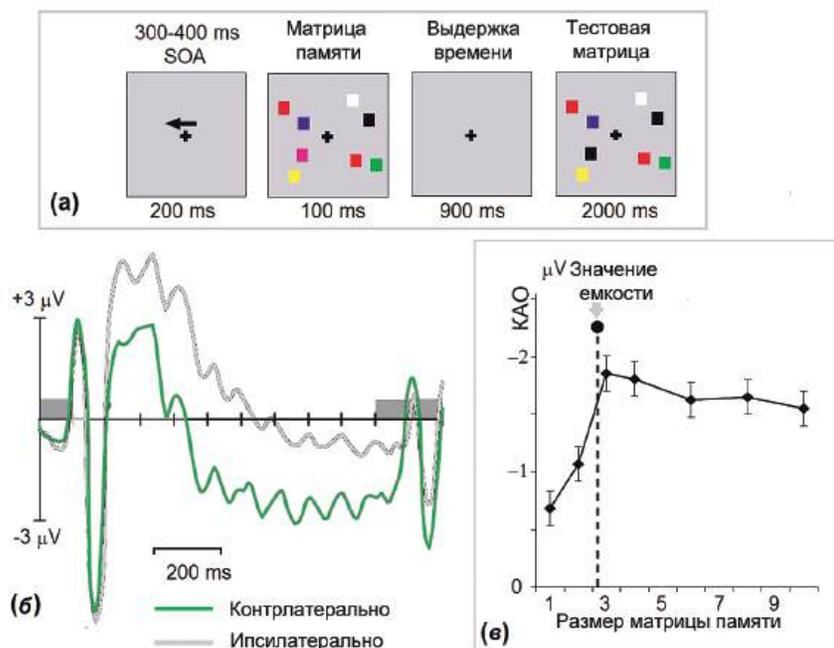


Рис. 3.4.2 Контралатеральная активность отсрочки (КАО) в тесте отсроченного сравнения с образцом. (а) Пример последовательности стимулов, и (б) усредненные по группе ВП на электродах T5 и T6, контралатеральных (зеленым цветом) и ипсилатеральных (серым цветом) по отношению к расположению предупреждающего стимула в каждой пробе. Два серых прямоугольника отражают временные интервалы предъявления запоминаемых и тестовых изображений соответственно; (в) средняя амплитуда КАО (по оси Y) и емкость зрительной памяти (по оси X) в экспериментах. Столбики ошибки отражают 95% доверительных интервалов. Адаптировано с разрешения из Vogel & Machizawa (2004).

ми, хранящимися в рабочей памяти. Вспомните Рис. 3.1.4, который показывает, что внутренний образ целевого стимула в рабочей памяти через нисходящие проекции снижает порог сенсорных нейронов, которые кодируют свойства целевого стимула, таким образом настраивая эти нейроны на соответствующий восходящий поток сенсорной информации.

ВП использовались для оценки процесса хранения внутренних образов стимулов в рабочей памяти. Для этой цели используются тесты с отсроченным сравнением с образцом (в терминологии этой книги). Как можно видеть на Рис. 3.4.2, когда испытуемые удерживали репрезентации предметов, первоначально увиденных в правом зрительном поле, в зрительной рабочей памяти, у них регистрировалась длительная негативность на левых задневисочных электродах. Противоположный паттерн наблюдался, когда стимулы, которые надо было запомнить, предъявлялись в левом зрительном поле. Соответствующая устойчивая волна ВП была названа «контралатеральной активностью отсрочки» (КАО).

В тесте отсроченного сравнения с образцом из базы данных НВИ, негативность отсрочки после Cue стимула по сравнению с NoCue, отражалась в скрытой компонен-

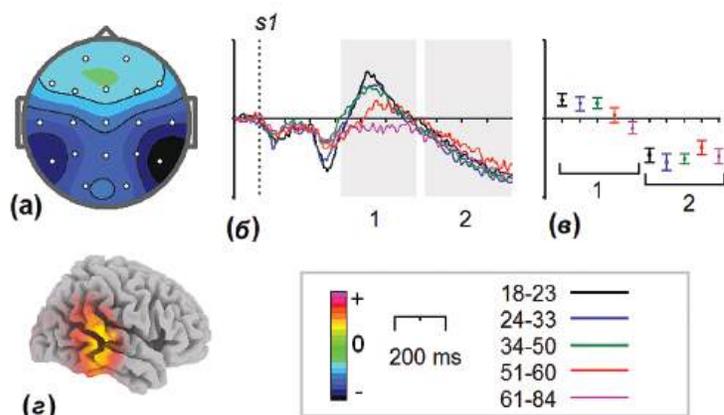


Рис. 3.4.3 Негативность отсрочки в тесте отсроченного сравнения с образцом. Метод совместной диагонализации применялся к набору ВП в референтном монтаже в ответ на Cue и NoCue стимулы. Представлена компонента с негативностью отсрочки в отведениях T5/T6. (а) Топография, (б) Разностные волны для условий Cue-NoCue в пяти возрастных группах (18-23 — черный цвет; 24-33 — синий цвет; 34-40 — зеленый цвет; 51-60 — красный цвет; и 61-84 — розовый цвет). Серые области отражают временные интервалы (1,2), в которых проводился статистический анализ. Пунктирная вертикальная линия — предъявление s1. (в) Средние значения и 95% доверительные интервалы, рассчитанные в интервалах для пяти возрастных групп; (г) Томограммы sLORETA. Данные из базы HBI Database.

те с височным распределением, представленной на Рис. 3.4.3. Возрастная динамика разницы Cue-NoCue этой компоненты представлена на Рис. 3.4.3б, в. Отметим, что негативности отсрочки предшествует позитивное отклонение, похожее на P3, которое резко снижается с возрастом. Это зависящее от возраста снижение P3 противоположно относительной стабильности негативности отсрочки во всем возрастном диапазоне (17-84 года).

ТИПЫ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

Долговременную память, в свою очередь, можно разделить на две больших категории, в зависимости от типа хранимой информации и нейронных механизмов. Это эксплицитная и имплицитная память.

Эксплицитная память задействует осознанную память, в то время как имплицитная память не обязательно подразумевает осознанную память.

Декларативная память содержит воспоминания, которые могут сознательно извлекаться как эпизоды или факты из личной жизни. Вследствие этого, декларативная память делится на эпизодические и семантические воспоминания.

Процедурная память, как тип имплицитной памяти, основана на изучении и воспроизведении двигательных и когнитивных навыков (например, катание на велосипеде). Различие между имплицитным и эксплицитным обучением можно показать на примере языка. Лексикон из выученных слов хранится в височно-теменно-затылочных областях и представляет собой пример декларативной памяти. Эта па-

мять нарушается при повреждении левой височно-теменно-затылочной коры, что называется афазией Вернике.

Грамматика, которая используется для объединения лексических единиц в сложные предложения в соответствии с правилами, зависит от отдельной нейронной системы, которая включает лобную кору, базальные ганглии, теменную кору и структуры мозжечка. Она представляет собой пример процедурной памяти. Эта память нарушается при повреждении левых лобных областей и подкорковых структур. Этот тип афазии известен как афазия Брока.

ГИППОКАМП КАК УКАЗАТЕЛЬ ЭПИЗОДИЧЕСКОГО СЛЕДА

Пациент Н. М. представляет собой классический случай тяжелой амнезии. Для лечения резистентной к лекарствам эпилепсии в 1953 ему провели хирургическую операцию с удалением левой и правой медиальных височных областей, включая гиппокамп. После того дня он потерял способность формировать новые декларативные воспоминания, даже на самые яркие события. Исследования его конкретной амнезии, проведенные более 100 исследователями, предоставили новые идеи о нейронной организации памяти.

Медиальные височные структуры играют ключевую роль в эпизодической памяти (Рис. 3.4.4а). Область гиппокампа плотно связана с энторинальной корой, которая плотно связана как с периринальной так и с парагиппокампаальной корой, а они, в свою очередь, вплотную соединены с височной и теменной областями неокортекса. Гиппокамп дает проекции в мамиллярные тела гипоталамуса и переднее ядро таламуса.

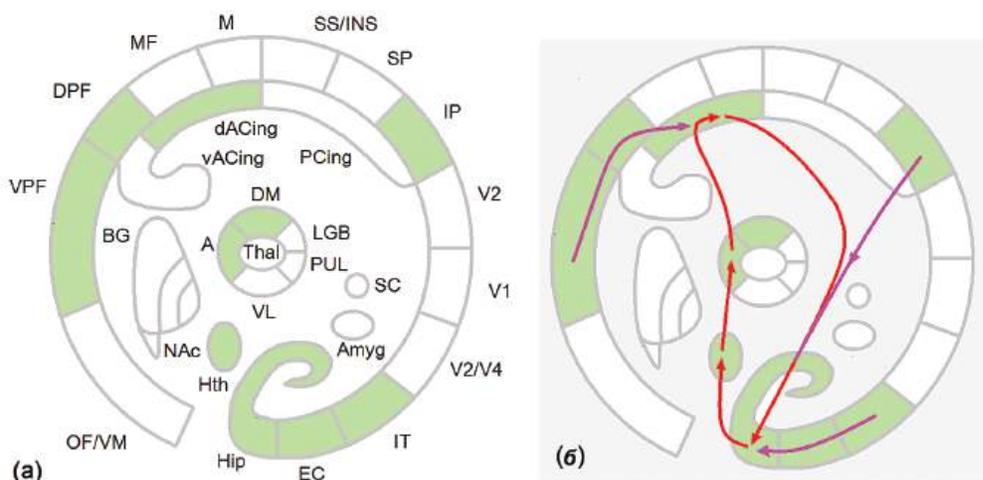


Рис. 3.4.4 Система эпизодической памяти. (а) Структуры мозга, вовлеченные в формирование эпизодической памяти, и (б) поток информации в системе эпизодической памяти; красным цветом — замкнутая петля, которая включает гиппокамп, мамиллярные тела гипоталамуса, переднее ядро таламуса и заднюю часть передней цингулярной коры; фиолетовым цветом — вход в эту петлю из сенсорной и исполнительной систем мозга.

са. Последние две структуры нарушаются при другом амнестическом синдроме, названном Корсаковский синдром, по имени русского врача Сергея Сергеевича Корсакова, который в 1887 году описал амнезию (ретро- и антероградную), которая связана с недостаточностью питания (тиамина) у алкоголиков.

Гиппокамп также получает мощные входы от передней цингулярной коры, которая, в свою очередь, получает входы от лобно-теменных областей. Таким образом, гиппокамп находится на позиции карты исполнительных и сенсорных внутренних образов текущего эпизода. (Рис. 3.4.4б). Посредством долговременной потенциации, вызываемой вспышкой тета-ритма, гиппокамп может сохранять карту эпизода в нейронном виде, которая относительно устойчива к вмешательству.

Нужно отметить, что сами воспоминания хранятся в височно-теменно-затылочных областях, в то время как гиппокамп служит справочником для воспоминаний. Воспоминания со временем становятся по большей части независимыми от структур медиальной височной коры и зависят от соответствующих областей неокортекса. С этой точки зрения система декларативной памяти в зрительной модальности тесно связана с вентральным зрительным путем. Эта система располагается в структурах нижней и латеральной височных областей и обеспечивает формирование перцептивных внутренних образов объектов. Эти внутренние образы связаны с распознаванием и идентификацией объектов и долгосрочным хранением знаний об объектах. Вентральная система, таким образом, является системой, основанной на памяти, передающей внутренние образы в долговременную (декларативную) память и сравнивающей эти образы с новыми.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОМАРКЕРЫ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ

Существует несколько парадигм для исследования нейробиологической основы эпизодической памяти. Во всех парадигмах стимулы предъявляются во время этапа запоминания и проверяются во время этапа припоминания. Использовались разные способы визуализации: МРТ, ПЭТ, ЭЭГ от поверхности головы у здоровых испытуемых и внутричерепные локальные полевые потенциалы, зарегистрированные с помощью вживленных для диагностических целей электродов у пациентов с эпилепсией.

В парадигме старый-новый визуализационные параметры измеряются во время стадии припоминания, в которой предъявляется два типа предметов: старые (т. е. те, которые испытуемый изучил во время этапа запоминания) и новые (т. е. те, которые предъявляются испытуемому в первый раз). Эффект старый-новый отражается в разностной волне, которая распределена в левой височно-теменной области. Эти работы рассматриваются в статье 2003 года Майкла Ратта (Michael Rugg) из Университетского Колледжа Лондона и Эндрю Йонелинаса (Andrew Yonelinas) из Калифорнийского Университета.

В парадигме кодирования, созданной для исследования нейробиологических коррелятов эпизодической памяти, визуализационные параметры измеряются во время этапа кодирования стимулов, которые нужно запомнить. Измеряются параметры ЭЭГ и ВП на стимулы, которые впоследствии будут припомнены или забыты. Разница между параметрами определяется как эффект «вспомнил-забыл». Результаты

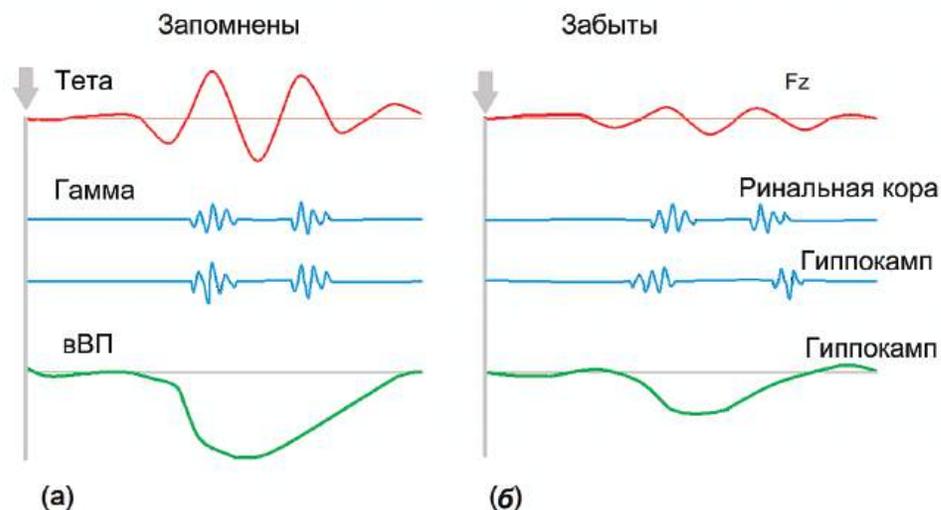


Рис. 3.4.5 Эффект «вспомнил-забыл». ЭЭГ ответы на стимулы, которые будут затем (а) запомнены или (б) забыты. Красным цветом — зарегистрированные на поверхности головы тета-ритмы здоровых испытуемых; синим цветом — связь гамма между ринальной корой и гиппокампом у пациентов с эпилепсией с вживленными электродами; зеленым цветом — внутричерепные ВП (vWP) в гиппокампе пациентов с эпилепсией. Схематичное представление результатов Klimesch (1999) (красным цветом), Fell, Ludowig, Rosburg, Axmacher, & Elger (2008) (синим цветом), and Fernandez et al. (1999) (зеленым цветом).

нескольких исследований, в которых анализировали этот эффект, схематично представлены на Рис. 3.4.5. Как можно видеть, вспоминаемые стимулы (1) вызывают более мощные ответы в гиппокампе, (2) более высокую когерентность в гамма-диапазоне между обонятельной корой (полимодальный вход в гиппокамп) и гиппокампом, и (3) большую амплитуду регистрируемых от поверхности головы тета-волн.

НЕЙРОННАЯ МОДЕЛЬ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ

Модель гиппокампа, который кодирует и временно хранит сжатый указатель эпизода, была предложена Брюсом МакНайтоном (Bruce McNaughton) из Карлтонского Университета в 1989. В соответствии с этой моделью сенсорная часть каждого эпизода кодируется в теменно-височных долях, в то время как двигательная часть эпизода кодируется в лобной доле. Без гиппокампа следы памяти в этих областях могут сохраняться только временно в форме реверберации нейронных импульсов в рекуррентных нейронных сетях и являются очень чувствительными к вмешательствам. Гиппокамп — это место, где два пространственно распределенных внутренних образа эпизода сходятся в единый активационный паттерн. Гиппокампаальные следы сохраняются в течение более длительных временных интервалов и связаны с долговременной потенциацией, вызываемой вспышкой тета-ритма. Таким образом, гиппокамп служит как временный механизм хранения эпизода. Гиппокампаальные репрезентации позже

активируются при эксплицитном припоминании или имплицитных процессах, таких как сон. Это порождает восстановление соответствующей неокорковой памяти, приводя к долговременной регулинровке неокорковых связей: долговременной памяти.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИЗ ПАМЯТИ

Логично предположить, что воспоминания извлекаются в тех же областях, которые отвечают за кодирование внутренних образов сенсорных стимулов. Первое доказательство того, что сенсорные области связаны с извлечением из памяти, было получено Уайлдером Пенфилдом (Wilder Penfield) из Неврологического Института Университета МакГилла в Монреале в 1940-х и 1950-х (Penfield, 1952). Пенфилд стимулировал электричеством открытые области у бодрствующих людей-пациентов, которым проводили операцию для лечения эпилепсии, и обнаружил, что стимуляция областей затылочной и височной коры иногда вызывает воспоминания, и что сенсорная модальность вызываемых воспоминаний меняется в зависимости от стимулируемой области коры. В этих исследованиях с электрической стимуляцией области верхней и средней височных долей были связаны со слуховыми воспоминаниями (Я слышу пение... Да, это *White Christmas*), тогда как более задние височные и затылочные области были связаны со зрительными воспоминаниями (... Я видел кого-то, идущего ко мне, как если бы он собирался меня ударить).

Последующие ПЭТ и фМРТ исследования подтвердили это влияние и дали прямое доказательство того, что метаболические активации на этапах кодирования памяти и извлечения из памяти значительно перекрываются друг с другом. Например, в работе 2000 года Марка Уилера (Mark Wheeler) и коллег из Технологического Института Джорджии испытуемые запоминали слова, сопровождаемые звуками или картинками. В тесте испытуемых просили вспоминать, были ли слова ранее связаны с картинками или звуками, подкрепляя, таким образом, извлечение ярких, модально-специфичных воспоминаний. Кодирование вызывало усиление активности в зрительной коре (от шпорной до веретенообразной извилины) для картинок и в слуховой коре (от извилины Гешле до средней височной извилины) для звуков. Извлечение изображений из памяти было связано с реактивацией зрительной коры возле веретенообразной извилины, тогда как извлечение звуков было связано с верхней височной извилиной билатерально возле вторичных слуховых областей.

Знакомые лица или сцены могут спонтанно запустить след памяти, но большая часть актов припоминания начинается с целенаправленной попытки вспомнить. В эту активную операцию вовлечены области префронтно-теменной коры. Как мы знаем из Главы 3.2, эти префронтальные области получают сильно обработанную сенсорную информацию от задних корковых областей, хранят планы действий и выполняют исполнительные функции, такие как рабочая память, выбор действий, инициация и подавление действий.

Нейрофизиологические данные говорят в пользу теоретического вывода: у пациентов с повреждениями лобных областей значительно страдает способность свободно вспоминать недавно запомненные предметы. Более того, эти пациенты не используют субъективные организационные стратегии. То есть, тогда как здоровые испытуемые

имели тенденцию постоянно группировать определенные слова друг с другом в пробах припоминания (например, вилка и тарелка), пациенты с повреждением лобных областей делали это в меньшей степени, в сущности, вспоминая слова в более случайном порядке. Из-за наличия этих трудностей припоминания, некоторые пациенты с повреждением лобных областей демонстрируют конфабуляции. Этот конфабуляционный поведенческий паттерн противоположен таковому, обычно наблюдаемому при потере памяти.

АЦЕТИЛХОЛИН КАК НЕЙРОМОДУЛЯТОР ДЕКЛАРАТИВНОЙ ПАМЯТИ

Ключевым элементом системы эпизодической памяти является гиппокамп. Генерация электрической активности в этой анатомической структуре, включая гиппокампальный тета-ритм, контролируется нейромодулятором ацетилхолином. Этот нейромедиатор синтезируется в ядре перегородки и транспортируется в гиппокамп по септо-гиппокампальному пути. Интенсивность холинергического входа в гиппокамп определяет амплитуду тета-колебаний. Здесь важно отметить, что перегородка представляет собой продолжение холинергической восходящей системы, расположенной в ядрах ствола мозга и получает сильный активирующий вход от ствола мозга.

Остальные части коры, включая префронтальную, медиальную височную и островковую корковые области получают холинергические входы от базального ядра Мейнерта. Базальное ядро, противоположно широкораспределенным проекциям, получает вход в основном от лимбической коры и, следовательно, может считаться интерфейсом (способом взаимодействия) между лимбической системой и всей корой.

Выход от этого ядра также идет к ретикулярному ядру таламуса, таким образом, давая возможность базальному ядру модулировать поток информации через таламус в кору.

Теоретически, в соответствии с этой схемой, ацетилхолин может модулировать следы эпизодической памяти посредством двух механизмов: (1) повышением амплитуды тета-ритма в гиппокампе и, следовательно, усилением долговременной потенциации в этой области, и (2) активацией обширных областей коры в ответ на значимые для поведения стимулы через активацию базального ядра.

СИСТЕМА ПРОЦЕДУРНОЙ ПАМЯТИ

Как мы узнали ранее, мозг можно примерно поделить на две связанных между собой, но отдельных части: связанную с обработкой сенсорной информации и связанную с действиями. Часть, связанная с обработкой сенсорной информации (сенсорные системы, системы внимания и, частично, аффективная система) имеют дело, прежде всего, с сенсорной информацией и хранят эту информацию в отдельных элементах, названных Уэйном Уикельгреном (Wayne Wickelgren) из Университета Орегона в 1979 «кусок» («chunks»). Кусок соответствует внутреннему образу определенного эпизода, который удерживается в гиппокампальной системе в течение некоторого промежутка времени до того, как консолидируется в лобно-височно-теменных областях коры.

Кодирование куска в гиппокампальной системе требует сравнительно небольшого промежутка времени, который соответствует нескольким колебаниям гиппокампального тета-ритма.

В противоположность системе эпизодической памяти, система процедурной памяти участвует в изучении новых действий. Примеры действий — это вождение машины, игра в теннис, игра на пианино, письмо и печать, произнесение слов, пение и др. Такие действия называются навыками, привычками, рутинными действиями. Количество навыков, которые приобретает человек на протяжении всей жизни, огромно.

Внутренние образы действий хранятся в лобно-теменных сетях. Они картированы в стриатуме. Как мы узнали из Главы 3.2, стриатум играет ключевую роль в когнитивном контроле, включая выбор действий и подавление действий. Кроме функций когнитивного контроля, базальные ганглии вовлечены в изучение сенсорных случайностей, организацию последовательных действий, обучение, основанное на подкреплении (включая эмоционально значимое обучение, основанное на положительном подкреплении), планирование действий, особенно если оно включает точную синхронизацию и множественные моторные программы. Во время обучения перестраивается карта корковых репрезентаций в стриатуме. Механизмы этой перестройки представляют собой основу процедурной памяти. Таким образом, процедурная память критически зависит от базальных ганглиев и связанных с ними структур.

Процедурная память, в отличие от эпизодической, не требует наличия отдельных систем для кодирования и консолидации событий. Воспоминания остаются непосредственно в исполнительной системе. Энграмма процедурной памяти представляет собой медленное изменение синаптических связей в исполнительной системе.

Как мы знаем из Главы 3.2, базальные ганглии получают картированные проекции от лобно-теменно-височных областей, которые параллельно обрабатываются в раздельных сетях. Эти параллельные сети имеют такую же системную структуру и выполняют такие же общие функции, как выбор, инициация и подавление действий.

Например, область Брока проецируется в стриатум похожим образом, как и в другие корковые области. Это указывает на то, что базальные ганглии участвуют во всех функциях, приписываемых области Брока, включая процедурную память правил грамматики. Дети выучивают грамматику родного языка из окружающей среды постепенно и без усилий. Однако, когда мы изучаем новый язык, овладение новым набором слов требует огромных усилий, но самым трудным является использование правил грамматики в беглой речи. Кажется логичным, что повреждение области Брока приводит к общей проблеме, известной как аграмматизм. Для таких пациентов трудно начать говорить, речь не беглая, затрудненная и с остановками, тогда как язык нарушается до не связанных слов с большой сложностью в конструировании подходящих предложений. Более того, подобные нарушения речи наблюдаются при повреждении или электрической стимуляции всех частей сетей базальные ганглии-таламус. Например, Джордж Ожманн (George Ojemann) из Университета Вашингтона обнаружил, что электрическая стимуляция доминантного вендролатерального таламуса может приводить к нарушению обработки речи, чего не наблюдается после подобной стимуляции недоминантного вендролатерального таламуса. Природа нарушений

речи различна, в зависимости от места стимуляции, как описано Марком Джонсоном (Mark Johnson) и Джорджем Ожманном (George Ojemann) в 2000 и Владимиром Смирновым из Института Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург в 1976.

Противоположно быстрому кодированию, обеспечивающему систему декларативной памяти, обучение в системе процедурной памяти происходит постепенно и требует много ассоциаций контекстной информации с приобретаемым действием. Вспомните, как много времени заняло научиться играть в теннис или водить машину и сравните это с событием длительностью в несколько секунд, таким как автомобильная авария, которое отпечаталось в вашей эпизодической памяти навсегда. Также, извлечение из эпизодической памяти связано с сознательным воспоминанием и занимает, по меньшей мере, несколько сотен миллисекунд, в зависимости от типа сенсорной информации. Извлечение из процедурной памяти быстрее и может происходить автоматически без сознательных усилий.

НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ ПРОЦЕДУРНОЙ ПАМЯТИ

В системе процедурной памяти участвуют два основных нейромедиатора: (1) дофамин, который транспортируется из черной субстанции и (2) ацетилхолин, который синтезируется в специфических холинергических клетках в самом стриатуме. Вспомните, что дофамин рассматривался в этой книге как основной медиатор исполнительной системы, тогда как ацетилхолин рассматривался как основной медиатор системы эпизодической памяти. Учитывая, что стриатум играет ключевую роль как в исполнительной системе, как и в процедурной памяти, можно заключить, что оба медиатора должны вовлекаться в модуляцию процедурной памяти.

ЧАСТЬ 4.

МЕТОДЫ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

ГЛАВА 4.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Я не являюсь специалистом в области психофармакологии, но при изучении литературы у меня сложилось впечатление о существовании обстоятельной теории, лежащей в ее основе, которая объясняла все дисфункции мозга нарушениями в синаптической передаче. Главная идея состояла в том, что в основе функционирования головного мозга лежит передача химических мессенджеров через синапсы, а психические заболевания являются результатом дисбаланса этих нейротрансмиттеров. Было выдвинуто предположение, что данный дисбаланс может быть излечен таким же образом как инсулин компенсирует сахарный диабет. Так, например, недостаток серотонина при депрессии можно лечить с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Таким образом, основной проблемой фармакологии является поиск точной нейротрансмиттерной системы, дисфункция которой обуславливает развитие данной психопатологии. Учитывая высокую гетерогенность функциональных белков (рецепторов, транспортеров, ионных каналов, ферментов) в головном мозге, количество селективных фармацевтических агентов может быть достаточно велико. Поиски таких высокоизбирательных препаратов, по-видимому, являются главным направлением фармакологии.

Однако, при изучении истории психофармакологии, я осознал, что эта область вовсе не была связана с теорией. История развития психофармакологии была, скорее, удивительной последовательностью случайных открытий, осуществленных после Второй мировой войны. Среди них были (1) открытие лития Джоном Кейдом (John Cade) для лечения депрессии в 1949 г. в Bundoora Repatriation Hospital, Мельбурн (Австралия); (2) открытие хлорпромазина для лечения шизофрении в начале 1950-х гг.; (3) открытие торазина для лечения депрессии Роландом Куном (Roland Kuhn) в 1956 г. в кантональной психиатрической больнице Мюнстерлингена; (4) открытие бензодиазепинов Лео Стернбахом (Leo Sternbach) для фармацевтической компании Hoffmann-La Roche, Nutley, Нью-Джерси в 1957 г. (Sternbach, 1979).

Более того, некоторые из теорий, которые были разработаны, чтобы поддержать эти случайные открытия, оказались неверными. Например, в 1965 г. Джозеф Шилд-

каут (Joseph Schildkraut) из Национального института психического здоровья предложил теорию о том, что депрессия является результатом дисбаланса дофамина и нораэпинефрина – нейромодуляторов, на которые, как полагали в те дни, можно влиять с помощью медикаментов.

Однако спустя несколько лет стало ясно, что антидепрессанты действуют в основном за счет увеличения доступности нейромедиатора серотонина, а не дофамина и нораэпинефрина. Новое поколение антидепрессантов – СИОЗС, включая прозак, золофт и паксил – были разработаны с этой целью. В 1987 г. прозак был одобрен Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA).

Впрочем, теория дисбаланса серотонина оказалась столь же неточной, как и теория Д. Шилдкаута. Несмотря на то, что СИОЗС действительно изменяют метаболизм серотонина, эти изменения не объясняют, почему медикаменты работают только в некоторых случаях или почему по терапевтическому эффекту они не превосходят плацебо. В следующем десятилетии ученые пришли к выводу о том, что серотонин был лишь одним из многих факторов, который влияет на настроение, а причины депрессии гораздо более сложны, чем следовало из теории химического дисбаланса.

ТЕКУЩИЙ КРИЗИС В ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

В настоящее время в повседневной психиатрической практике назначается множество препаратов, механизм действия которых до конца не изучен и чьи долгосрочные эффекты неизвестны. Эти медикаменты стали товаром, который люди научились потреблять. Тем не менее, психофармакология переживает кризис. За последние несколько лет один за другим уменьшились или даже остановили свои исследовательские проекты в области нейронауки фармацевтические гиганты (Merck, Novartis, Pzer, Sano).

Стивен Хайман (Steven Hyman), бывший глава Национального института психического здоровья, недавно написал о том, что «механизмы болезни могли... быть основаны (следовать из на действии препарата» удалось преимущественно в «покорении воображения исследователей» и стали «чем-то вроде научного проклятия». В результате в течение последних тридцати лет ни одного нового психотропного препарата не появилось».

Целью недавно объявленного администрацией президента США Б. Обамы проекта изучения головного мозга с помощью развития инновационных нейротехнологий (The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies, BRAIN) и Европейского проекта изучения мозга человека (the European Human Brain Project) является исследование нейронных кругов в патогенезе психических заболеваний, что может открыть новые горизонты в психофармакологии.

ГЛАВА 4.2. ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

По определению ЭЭГ-биоуправление (neurofeedback) представляет собой метод саморегуляции с помощью биологической обратной связи (biofeedback), основанный на данных ЭЭГ. В этом методе некоторые текущие параметры ЭЭГ, зарегистрированные со скальпа (такие как мощности ритмов в заданной полосе частот), представляются субъекту через зрительные, слуховые или тактильные модальности. Субъект должен произвольно или непроизвольно (в зависимости от протокола) изменить эти параметры в заданном направлении, что приводит к повышению эффективности работы мозга.

Методика ЭЭГ-биоуправления в зрительной модальности схематически показана на рис. 4.2.1. Разность потенциалов между двумя точками на голове записывается с помощью двух электродов, усиливается и обрабатывается компьютером для извлечения необходимых параметров ЭЭГ-биоуправления из фоновой ЭЭГ. Параметр ЭЭГ-биоуправления представлен на экране компьютера, расположенного в передней части объекта.

Поток информации схематически изображен стрелками. На представленном рисунке можно наглядно увидеть, что поток организован в замкнутом цикле с мозгом, как его часть. Проще говоря, мозг смотрит на себя как в зеркале и находится в таком

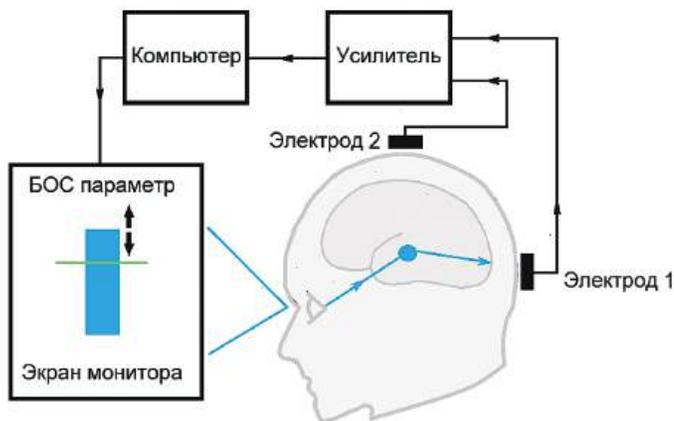


Рис 4.2.1. Метод ЭЭГ-биоуправления. Разность потенциалов между двумя электродами после усиления поступает в процессор компьютера. Процессор в онлайн режиме извлекает параметр ЭЭГ-биоуправления, который отображается на экране в виде амплитуды синей гистограммы. Субъекту необходимо удерживать параметр (синяя гистограмма) выше порогового значения (зеленая линия). Зрительная информация поступает в сетчатку глаза и через таламус достигает зрительной коры. В свою очередь, зрительная кора посылает информацию к аффективным и исполнительным системам мозга, таким образом, весь мозг принимает участие в ЭЭГ-биоуправлении.

положении, чтобы адаптироваться соответствующим образом. Специалист, проводящий ЭЭГ-биоуправление, должен ответить на следующие основные вопросы: 1) какой параметр ЭЭГ-биоуправления необходимо выбрать; 2) где должны быть размещены электроды; и 3) в каком направлении мозг должен адаптироваться? Ответы на эти вопросы определяют протокол ЭЭГ-биоуправления. Иногда используются другие названия этого метода — ЭЭГ-биологическая обратная связь, нейрорегуляция, нейрональная регуляция, ЭЭГ на основе саморегуляции, нейротерапия.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

История современного подхода ЭЭГ-биоуправления уходит своими корнями к методу условных рефлексов И. П. Павлова. Русский психолог И. П. Павлов первым в начале 20-го века использовал этот метод для изучения физиологических механизмов психологических функций. По методу Павлова условный раздражитель, первоначально имеющий незначительное поведенческое значение для животного, во времени связывается с неким подкреплением или вознаграждением (согласно терминологии И. П. Павлова, безусловный стимул).

Условный стимул мог быть зрительным или звуковым. В качестве безусловных стимулов мог быть использован кусочек мяса для собак или небольшое количество сока для обезьян. Вознаграждение, имевшее жизненно важное значение для животного, вызывало существенные изменения в его поведении и физиологических реакциях (например, слюноотделение). Теперь, если кормление собаки многократно сопровождалось звуком метронома, спустя некоторое время у животного будет отделяться слюна в ответ на сам звук — так формируется условный рефлекс. Эксперименты И. П. Павлова были проведены в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге, который был основан в 1890 г. В этом институте автор книги начал свою научную карьеру в 1972 г. Наша лаборатория расположена всего в 200 метрах от лаборатории И. П. Павлова. В музее его имени есть гармония (старинный музыкальный инструмент, похожий на орган), которую И. П. Павлов использовал в ходе своих экспериментов для генерации условных стимулов.

В конце 1940-х гг. ученик Павлова П. С. Купалов разработал методологию ситуационных условных рефлексов. На Западе этот метод был назван оперантным обусловливанием. В этом методе не внешние стимулы, а поведенческие реакции животных служили условными стимулами.

В 1930 г. американский математик Н. Винер в сотрудничестве с мексиканским психологом А. Розенблютом представил концепцию обратной связи применительно к биологическим системам. Эта концепция в дальнейшем развилась в науку, названную Н. Винером «Кибернетика» в его книге, опубликованной в 1948 г. В 1935 г. русский ученый П. К. Анохин, ученик И. П. Павлова и В. М. Бехтерева, разработал теорию функциональных систем. Ключевым элементом этой теории была нейрональная обратная связь – взаимодействие между так называемым «акцептором действия» и поведенческим приспособлением животного.

Следуя традициям Российской школы физиологической науки, Н. Н. Василевский, профессор Института экспериментальной медицины, в конце 1960-х — начале

1970-х начал исследовать клеточные механизмы ЭЭГ-биоуправления. Н. Н. Василевский первым разработал протокол БОС на основе variability сердечного ритма и начал использовать данную методологию для тренировки советских космонавтов. Н. В. Черниговская, работавшая в этом же институте, стала использовать метод биологической обратной связи в лечении неврологических и психических заболеваний. Для биоуправления использовались паттерны ЭЭГ, электрическая активность мышц и медленные метаболические процессы.

Приблизительно в то же время американский исследователь Д. Камия обнаружил, что испытуемые могли научиться произвольно контролировать уровень альфа активности. Поэтому, хотя Н. Винер и П. К. Анохин сформулировали идею обратной связи в 1930-40-х, только в 1960-х впервые было показано, что данные ЭЭГ могут служить в качестве параметров обратной связи для саморегуляции работы мозга.

Б. Стерман из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (The University of California, Los Angeles, UCLA) в своей работе с кошками представил ритм, связанный с сенсомоторной системой и поэтому названный «сенсомоторным ритмом». С помощью оперантного обусловливания кошки обучались генерировать этот ритм с использованием пищевого подкрепления. Также было обнаружено, что тренинг предотвращал развитие экспериментальных судорожных приступов у этих животных. Вскоре после этого сенсомоторный тренинг был применен для уменьшения судорожных приступов у пациентов с эпилепсией.

В 1969 г. метод саморегуляции работы мозга с помощью ЭЭГ и других физиологических параметров получил название биологической обратной связи (biofeedback). ЭЭГ-биоуправление использовалось для лечения неврозов и эпилепсии, а также в антистрессовой реабилитации у ветеранов Вьетнамской войны в США. Тренинг тета-ритма был добавлен в экспериментальный протокол ЭЭГ-биоуправления с целью погружения испытуемого в состояние измененного сознания. В конце 1970-х Н. Бирмбаум и его коллеги из Университета Тюбнгена (Германия) стали использовать медленные электрические процессы мозга для биоуправления при лечении эпилепсии и шизофрении.

Это был период эйфории, когда казалось, что биологическая обратная связь может стать панацеей от всех заболеваний мозга. Однако в 1974 г. в статье Д. Линча с соавторами из университета Мериленд (Балтимор) было показано, что испытуемые, научившиеся управлять альфа-ритмом при открытых глазах, не могли увеличить его в большей степени, чем просто закрывая глаза. Статья продемонстрировала пределы возможностей человека при ЭЭГ-биоуправлении, но эти ограничения были истолкованы слишком буквально и привели к снижению популярности этого метода.

Вероятно, было несколько причин плохой репутации ЭЭГ-биоуправления в те годы. Одна из них — некорректное применение этого метода в клинической практике. Заметьте, что легко ошибиться в правильном использовании ЭЭГ-биоуправления по нескольким причинам: 1) в связи с недостаточным опытом, 2) из-за недостатка объективных критериев для выбора правильного протокола (вспомните, что в те годы количественная ЭЭГ редко использовалась перед ЭЭГ-биоуправлением) и 3) в связи с недостатком солидной экспериментальной поддержки и обоснованности выбранных протоколов. Таким образом, переход от лабораторных экспериментов к клиниче-

ской практике произошел слишком быстро. Явные ограничения ЭЭГ-биоуправления использовались оппонентами в критике этого метода.

Все же несколько энтузиастов продолжали заниматься ЭЭГ-БОС. Важную роль сыграли исследования американского ученого Д. Любара, выполненные в 1970-80-х в Университете штата Теннесси. Он показал, что сеансы увеличения мощности бета-ритма с одновременным уменьшением мощности тета-ритма у пациентов с СНВГ значительно уменьшали у них проявления гиперактивности и улучшали концентрацию внимания.

В начале 1970-х в области ЭЭГ был разработан новый подход. Он был назван исследователем из Медицинского центра Университета Нью-Йорка, Р. Джоном, нейрометрикой. Основная идея нейрометрики состояла в сравнении количественных параметров индивидуальной ЭЭГ с теми же параметрами, рассчитанными для нормативной группы. Эта идея была революционной, поскольку до тех пор «золотой стандарт» электроэнцефалографии состоял только в визуальном анализе сигналов сырой ЭЭГ.

В середине 1980-х произошло слияние двух подходов — ЭЭГ-биоуправления и нейрометрики, что сформировало новое направление, названное нейротерапией. Американская фирма «Лексикор» первой организовала выпуск нейротерапевтических систем. В настоящее время этот подход активно развивается и расширяется. Новые представления о генезе ритмов ЭЭГ позволили создать теоретическую базу этого подхода. Только в США существуют несколько компаний, специализирующихся на анализе ЭЭГ и на разработке индивидуальных протоколов нейротерапии.

В начале 21-го века после клинических исследований Сью и Зигфрида Отмаров (Sue and Siegfried Othmar) из Института ЭЭГ в Woodland Hills (Калифорния) протокол ЭЭГ-биоуправления, основанный на сверхмедленных электрических потенциалах, стал снова популярен. В 2014 г. М. Арнс (Martijn Arns) из Утрехтского университета, Х. Хайнрих (Hartmut Heinrich) из университетской клиники Эрлангена и У. Штрель (Ute Strehl) из Университета Тюбингена провели обзор исследований по изучению применения ЭЭГ-биоуправления у детей с СНВГ с акцентом на группах пациентов с полуактивным, активным вмешательством и контрольных группах пациентов, получавших плацебо. Авторы пришли к выводу, что стандартные протоколы ЭЭГ-биоуправления основанные на тета/бета коэффициенте, сенсомоторных и медленных потенциалах коры были хорошо исследованы и показали свою специфичность.

РУТИННАЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА И ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЕ, ОСНОВАННОЕ НА СВЕРХМЕДЛЕННЫХ ПОТЕНЦИАЛАХ

Как показано в главе: биоэлектрические потенциалы ЭЭГ с широкой полосой частот условно представлены двумя типами феноменов: (1) спонтанными колебаниями в диапазоне 0,5-30 Гц (рутинная ЭЭГ); и (2) сверхмедленными колебаниями (СМК) с частотами менее 0,1 Гц.

На рисунке 4.2.2 представлены данные феномены у здоровых добровольцев с референтным монтажом. Для иллюстрации целей выбран монтаж Pz-Cz. Обратите внимание, что СМК имеют большую амплитуду (около 100 мВ) колебаний с периодом

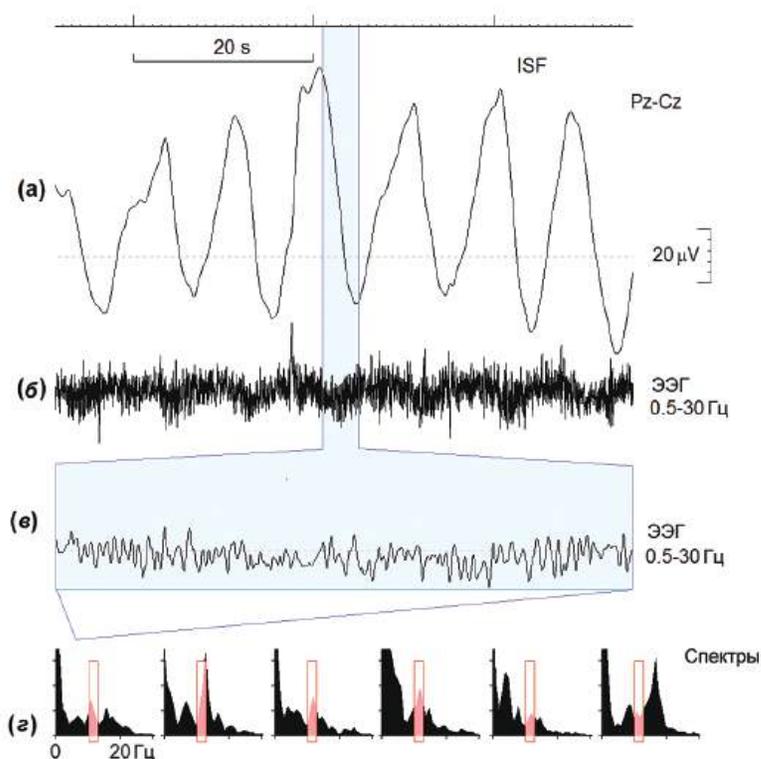


Рис. 4.2.2. Два варианта параметров ЭЭГ-биоуправления извлекаются из широкополосной ЭЭГ. (А) 1-минутный фрагмент спонтанных сверхмедленных колебаний покоя у здорового добровольца с референтным монтажом Pz-Cz; (Б) соответствующий фрагмент рутинной ЭЭГ шкалы время-амплитуда; (В) расширенный 4-с фрагмент для иллюстрации колебаний в частотном диапазоне альфа-ритма; (д) спектры ЭЭГ для последовательных 4-с фрагментов представлены отдельным диапазоном альфа-ритма, отмеченным красными гистограммами (столбиками).

около 10 с, тогда как рутинная ЭЭГ характеризуется низкой амплитудой (<10 мкВ) колебаний в диапазоне частоты альфа-ритма.

Как было показано в главе «Сверхмедленные электрические потенциалы», функционально значимыми параметрами СМП могут быть фаза колебания (увеличение или уменьшение) или непосредственно сама амплитуда. Функционально значимыми параметрами рутинной ЭЭГ являются мощность в определенном частотном диапазоне (например, в диапазоне альфа-ритма), отношение спектральной мощности в различных диапазонах частот (например, коэффициент тета/бета) или когерентность (например, когерентность между лобно- и парietoкортикальными областями). На рисунке 4.2.2 представлена динамика спектров ЭЭГ, рассчитанных для 4-с фрагментов ЭЭГ. Индивидуальный диапазон альфа-ритма отмечен красной гистограммой (красным столбцом).



Рис. 4.2.3. Классификация протоколов ЭЭГ-биоуправления (см. объяснение в тексте).

С точки зрения существования двух типов биоэлектрических явлений в головном мозге, были предложены два варианта ЭЭГ-биоуправления: стандартная БОС-ЭЭГ и ЭЭГ-биоуправление, основанное на СМП (рис 4.2.3.).

При стандартном ЭЭГ-биоуправлении спектральные характеристики ЭЭГ используются в качестве параметра ЭЭГ-биоуправления. Эти характеристики включают в себя (1) мощности ритмов в фиксированных (основных) или индивидуально составленных частотных диапазонах, таких как тета-, альфа- и бета- диапазоны; (2) коэффициенты мощности в различных диапазонах частот; и (3) когерентность.

В протоколах ЭЭГ-биоуправления, основанных на СМП, используется или непосредственно амплитуда или фаза (повышение в противоположность уменьшению) изменений потенциала (voltage fluctuations). ЭЭГ-биоуправление проводится в двух формах: (1) дискретной форме, когда субъект проинструктирован либо произвольно увеличивает или уменьшает записанные потенциалы в отдельных испытаниях; (2) непрерывной форме, когда субъект просто смотрит компьютерную игру, управляемую с помощью параметра ЭЭГ-биоуправления. Мозг должен распознать свою активность относительно параметра ЭЭГ-биоуправления, и затем он естественным образом включает этот сигнал в петлю обратной связи (как показано на рис. 4.2.1).

РЕЛАКСИРУЮЩИЕ И АКТИВИРУЮЩИЕ ПРОТОКОЛЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Существует достаточно много протоколов ЭЭГ-биоуправления, однако «золотой стандарт» не разработан. Исследовательские и коммерческие группы, проводя эксперименты с различными протоколами ЭЭГ-биоуправления, не предоставили доказательства их эффективности. Из дидактических соображений мы разделяем протоколы НОС, основанные на данных ЭЭГ, на две большие категории: активирующие и релаксирующие протоколы. Это разделение основано на данных о корреляции

между активностью ЭЭГ различных частотных диапазонов и метаболической активностью по результатам ПЭТ или фМРТ в соответствующих зонах коры – см. рис. 2.3.9 и вставки (б) на рис. 4.2.4. Активирующие протоколы заключаются в увеличении мощности ЭЭГ в бета диапазоне или уменьшении мощности ЭЭГ в альфа диапазоне. Релаксирующие протоколы состоят в увеличении мощности ЭЭГ в альфа диапазоне или уменьшении мощности ЭЭГ в бета диапазоне. Хотя важность локализации электродов трудно переоценить, ниже из дидактических соображений мы рассматриваем протоколы вне связи с электродной локализацией.

Активирующий бета тренинг — общепринятый метод, используемый для разнообразных целей. Протокол направлен на активацию определенной области коры. В нашей практике в процессе относительного бета тренинга у детей с СНВГ мы иногда сталкиваемся с феноменом «ага», при котором инструктор вдруг обнаруживает конкретное ментальное состояние, связанное с генерацией высокоамплитудной бета активности в лобных областях. Дети обычно говорят: «Ага, теперь я знаю, что значит быть внимательным!». Возможные негативные побочные эффекты могут включать возбуждение, раздражительность или ощущение «взвинченности (гиперактивности ажиатации)» *sense of being «hyper»*. Поэтому продолжительность сеанса может составлять лишь 10 минут, но все же обычно доходит до 20-30 минут. Часто бета тренинг проводится в конце сеанса, чтобы вызвать у пациента состояние бодрости и энергичности.

Альфа (8-12 Гц) релаксирующий тренинг — общепринятый метод, используемый для многих целей. Как правило, он направлен на деактивацию, торможение соответствующих зон коры. При релаксирующем тренинге часто предъясняются слуховые стимулы, поскольку зрительные стимулы активируют и десинхронизируют ЭЭГ в большей степени, чем слуховые. Как показывает опыт сотрудников моей лаборатории, усиление задних альфа- или центральных мю-ритмов обеспечивает самые лучшие результаты релаксирующего тренинга.

Протокол Пенистона-Кулкоски — это разновидность релаксирующего протокола. Субъекты, находясь в состоянии релаксации при закрытых глазах получают звуковые сигналы, основанные на записи ЭЭГ от электрода О1. Для настроя на расслабление и погружения в себя используется стандартный текст. Когда уровень альфа (8-12 Гц) активности превышает установленный порог, предъясняется приятный тон. При обучении произвольно вызывать этот тон пациент становится все более расслабленным. Когда амплитуда тета волн (4-8 Гц) достигает достаточно высокого уровня, предъясняется другой тон, эффект релаксации усиливается, и пациент, согласно Пенистону, погружается в гипнагогическое состояние свободных ассоциаций и высокой внушаемости. Переход из состояние преобладания альфа активности в состояние преобладания тета активности называется «перекрестом».

ПРОТОКОЛЫ, ОСНОВАННЫЕ НА КОГЕРЕНТНОСТИ И ДАННЫХ ВИРТУАЛЬНОЙ ВНУТРИКОРКОВОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Следует подчеркнуть, что протоколы ЭЭГ-биоуправления базируются не только на быстром преобразовании Фурье или цифровой фильтрации ЭЭГ. Могут быть пред-

ложены другие протоколы ЭЭГ-биоуправления. Один из возможных параметров — величина корреляции ЭЭГ в различных зонах коры, в частности, когерентность или комодуляция (предложенная в нормативной базе данных Б. Стермана из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе и Д. Кайзера из Serman — Kaiser Imaging Lab, Bel Air).

Другой подход состоит в использовании данных ЭЭГ, зарегистрированных от виртуальных внутрикорковых областей. Этот подход основан на том факте, что ЭЭГ, зарегистрированная под отдельным скальповым электродом, отражает активность не только расположенной под ним коры, но и отдаленных корковых зон. Таким образом, если мы хотим проводить NF в локальной области коры, нам необходимо использовать томографические методы, позволяющие рассчитывать параметры корковой ЭЭГ на основе скальповой ЭЭГ, зарегистрированной с множества электродов. Метод ЭЭГ-биоуправления, основанный на данных томографии низкого разрешения (low resolution electromagnetic tomography — LORETA или sLORETA) был впервые применен в 2004 г. М. Конджедо в лаборатории Д. Любара в Университете Теннесси (the University of Tennessee).

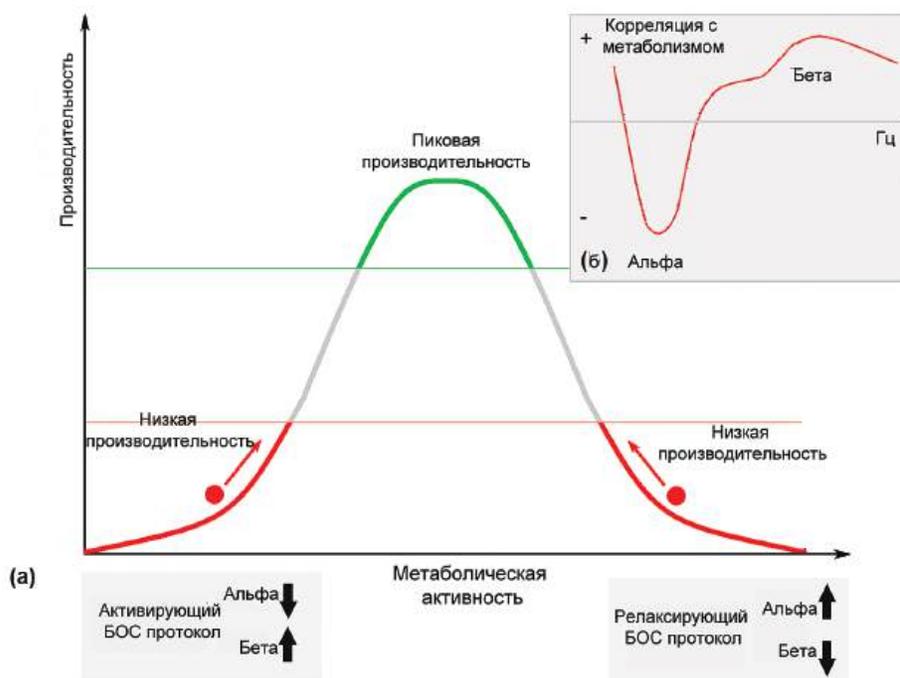


Рис. 4.2.4. Активирующие и релаксирующие протоколы ЭЭГ-биоуправления (схема). (А) Перевернутая U-кривая показывает взаимосвязь между общей (метаболической) активностью нейрональной системы и ее эффективностью. Слишком низкие и слишком высокие уровни нейрональной активации связаны с низкой продуктивностью, в то время как промежуточная активация ассоциирована с максимальной продуктивностью. Принимая во внимание противоположную корреляцию спектральной мощности альфа- и бета-ритмов с метаболической активностью, (б) протоколы на противоположных сторонах перевернутой U кривой отличаются: активирующие — при низком метаболическом уровне и релаксирующие — при высоком метаболическом уровне.

Электромагнитная томография низкого разрешения является инструментом для вычисления плотности генераторов тока, локализованных на поверхности коры, включая борозды и извилины. Решение представляет собой матрицу, которая при умножении на данные многоканальной ЭЭГ дает в результате плотность кортикальных микродиполей. Местоположение виртуального источника в коре головного мозга позволяет найти соответствующую матрицу.

М. Конджедо и его коллеги использовали биоуправление, основанное на данных LORETA для повышения величины (длины вектора) плотности источников низкочастотной бета (16-20 Гц) активности и снижения плотности источников альфа (8-10 Гц) активности в области, соответствующей приблизительно когнитивной области передней цингулярной коры. Интересующий регион включал 38 вокселей из общего числа 2394 вокселей. Авторы назвали этот метод LORETA-биоуправление. В 2006 г. протокол ЭЭГ-биоуправления, основанный на данных sLORETA (который, как предполагается, не дает систематической ошибки локализации), был разработан в лаборатории автора и впервые продемонстрирован на семинаре по ЭЭГ-биоуправлению, организованном Л. Янке (Lutz Janke) из Университета Цюриха.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ МЕДЛЕННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ КОРЫ

Такой протокол основан на наблюдении о том, что подготовительные психологические операции сопровождаются медленными отрицательными потенциалами, которые записываются с коры с наибольшей амплитудой в области vertex. Эти потенциалы объединены единым термином — условные негативные отклонения (УНО) (contingent negative variations, CNVs) (см. главу исполнительная система и когнитивный контроль). Результаты некоторых исследований показывают, что у детей с СНВГ в задачах с запаздывающей ответной реакцией наблюдается меньшая амплитуда УНО, по сравнению с детьми контрольной группы. Принимая во внимание эти данные, протокол ЭЭГ-биоуправления при СНВГ должен быть направлен на тренировку медленной активности в области Cz. Протокол основан на факте о том, что увеличение негативности медленного потенциала в области Cz будет связано с активацией коры головного мозга (увеличение частоты импульсной активности корковых нейронов вследствие долговременной деполяризации апикальных дендритов), в то время как увеличение позитивности потенциала в области Cz будет снижать активность соответствующих корковых областей.

Следуя этому протоколу, субъекты обучаются произвольно генерировать отрицательные и положительные сдвиги потенциала, записанного с отведения Cz. Для коррекции артефактов движения глаз, в дополнение к референтным и заземляющим электродам, два или четыре электрода записывают потенциалы вертикальных и горизонтальных движений глаз. Несмотря на то, что авторы протокола называют его протоколом саморегуляции медленных потенциалов коры (МПК), тренируемые им потенциалы относятся к сверхмедленным колебаниям.

Протокол был разработан в университете Тюбингена группой исследователей во главе с Niels Birbaumer. Протокол саморегуляции медленных потенциалов коры дискретный, основан на опыте (попытках, пробах) и, как правило, состоит из трех

этапов: начальный этап (2 сек), активный этап (5-8 сек) и этап подкрепления (2 сек). Во время активного этапа участник должен изменить потенциал в заданном направлении: увеличить для активации (negativation) и уменьшить для деактивации (positivation). Визуальный стимул, подаваемый в качестве «вознаграждения» на этапе подкрепления (если ожидаемое состояние мозга достигнуто), информирует участников об успешном выполнении пробы (задания). Задания для активации (negativation) и деактивации (positivation) представляются субъекту в случайном порядке. Один «подход» состоит приблизительно из 40 проб (заданий). Сессия может содержать от двух до четырех «подходов».

Несмотря на то, что волна CNV раскладывается на несколько компонентов с различной локализацией и функциональным значением (см. главу: «Исполнительная система и когнитивный контроль»), это не учитывается при составлении протокола, который основывается просто на измерении волны от электрода в точке Cz. Использование такого шаблонного протокола (one-size-fits-all protocol) на данном этапе исследований имеет определенное преимущество (оправдано), поскольку обеспечивает последовательность и сопоставимость между различными лабораториями.

В исследовании, проведенном Thilo Hinterberger и коллег из Университета Тюбингена в 2003 г., взаимосвязь между негативными и позитивными медленными потенциалами и изменения BOLD сигнала фМРТ изучались у испытуемых, успешно обучившихся саморегуляции своих медленных потенциалов. По данным фМРТ, генерация негативности (повышенной возбудимости коры) сопровождалась широко распространенной активацией центральных, префронтальных и теменных областей коры, а также базальных ганглиев. Позитивность (сниженная возбудимость коры) связывалась с широко распространенной деактивацией в нескольких участках коры, а также некоторой активацией преимущественно лобных и теменных структур и, кроме того, островковой доли и скорлупы. Медленные корковые потенциалы были использованы группой ученых из Тюбингена при создании прибора трансляции мыслей. Этот метод был разработан с целью восстановления способности к общению у пациентов с грубыми парезами. Работа прибора основана на саморегуляции медленных потенциалов коры, т. е. на произвольных негативных и позитивных сдвигах потенциалов. После достижения пациентом надежного контроля над своими медленными корковыми потенциалами ответы могут использоваться для выбора изображений на экране компьютера. Программа позволяет пациенту выбирать отдельные буквы при последовательном предъявлении наборов букв пяти уровней, составленных по дихотомическому принципу. Несколько полностью парализованных пациентов с диагнозом бокового амиотрофического склероза могли составлять достаточно длинные сообщения с помощью потенциалов своего мозга.

ПРОТОКОЛ ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЯ, ОСНОВАННЫЙ НА СВЕРХНИЗКИХ ЧАСТОТАХ

В отличие от шаблонного протокола группы учёных из Тюбингена, протоколы ЭЭГ-биоуправления на основе сверхнизких частот, разработанные Сью и Зигфридом Отмарами (Sue and Siegfried Othmer), составляются с учетом клинической кар-

тины пациентов и отличаются при различных симптомах. По словам З. Отмара их подход явился производным от оригинального протокола тренировки сенсомоторного ритма Б. Стермана. В первые годы этого века для повышения эффективности обучения С. Отмар начал оптимизировать учебные частоты каждого пациента. Это привело к применению более низких частот для удовлетворения потребностей самых сложных пациентов. В результате, пациентов начали тренировать с использованием медленных потенциалов коры (SCP), т. е. ниже 0,1 Гц. Авторы назвали этот протокол обучением сверхнизким частотам (ILF). Они использовали биполярный монтаж, который чувствителен к активации двух участков коры.

Обучение сверхнизким частотам (ILF) представляет собой непрерывный протокол тренировки без какого-либо заданного порогового значения. Он включает в себя следующие действия сигнала, с помощью которого мозг распознает свою деятельность по отношению к сигналу, а затем он естественным образом включает этот сигнал в свою регулируемую схему. Мозг должен работать только с актуальной информацией, что обеспечивается динамикой сигнала в реальном масштабе времени. Непосредственный результат обучения ощущается пациентом как переход к более спокойному состоянию, сохраняющемуся в течение нескольких минут. Обсервационное исследование о влиянии обучения сверхнизким частотам (ILF) на хроническую боль стало первой публикацией, в которой был освещен данный метод (Othmer and Othmer, 2006).

МЕДИЦИНСКОЕ И НЕМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Биоуправление используется как в лечебных, так и в нелечебных целях. В настоящее время Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США допускает использование ЭЭГ-биоуправления только в целях релаксации. Использование ЭЭГ-БОС в лечебных целях, например, при депрессии, эпилепсии, головных болях, аутизме рассматривается как эксперимент и считается необоснованным. Однако применение протоколов ЭЭГ-биоуправления в немедицинских целях, для общего улучшения концентрации внимания и повышения успешности при различного рода деятельности не встречает возражений. Любая ЭЭГ-система, созданная для тренинга в образовательных, развлекательных целях или для релаксации — это не медицинский инструмент. FDA и аналогичные организации в других странах разрешают свободный выпуск и распространение таких приборов, пока они не представляют особого риска для здоровья пользователей.

Любое оборудование для ЭЭГ-биоуправления может быть представлено в двух версиях и адресовано медицинскому и немедицинскому сообществам. Если оно предназначено для клинических целей, к нему предъявляются специальные требования, и эти требования должны быть рассмотрены и разъяснены FDA — в США, и подобными организациями — в других странах. В немедицинских объединениях это оборудование рассматривается в качестве приборов для обучения и отдыха.

Опубликованные на сегодняшний день исследования относятся к таким мозговым дисфункциям, как СНВ/СНВГ, расстройства поведения, трудности в обучении, тревожность, депрессия, синдром хронической усталости, эпилепсия, аутистические

расстройства. Нейротерапия также используется с целью облегчения релаксации при аддитивных расстройствах, при реабилитации после инсульта и травм мозга, а также для улучшения когнитивной деятельности при ее возрастных нарушениях. При немедицинском использовании ЭЭГ-биоуправление направлено на улучшение концентрации внимания и эффективности выполнения различной деятельности, помощь при медитации и релаксации, повышение личной осознанности и умственного здоровья.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА: ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ЭЭГ-биоуправление как нейромодулирующий метод базируется на трех основных научных фактах:

1. Состояние и деятельность головного мозга объективно отражается в параметрах ЭЭГ, зарегистрированной со скальпа. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что паттерны ЭЭГ резко изменяются в цикле сон-бодрствование и альфа-, тета- и бета-волны также по-разному изменяются в ответ на сенсорные, когнитивные и аффективные задачи.

2. При применении активных (требующих активного участия субъектов для достижения цели ЭЭГ-биоуправления) протоколов субъект может добровольно и выборочно изменять заданные параметры ЭЭГ. При пассивных протоколах «мозг» может распознавать обратную связь как показатель его собственной активности и может быть вовлечен в замкнутый цикл обратной связи.

Мозг человека пластичен и обладает способностью к запоминанию желательных (и поэтому поощряемых) состояний. Тренировку во время сеанса ЭЭГ-биоуправления можно сравнить с обучением езде на велосипеде: в начале это трудно и сопровождается большим количеством проб и ошибок, но когда навык сформирован, то никогда не забудется.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА: ТРЕНИРОВКА ОТНОСИТЕЛЬНОГО ЛОБНОГО БЕТА-РИТМА

В этом разделе мы покажем, как общие идеи, описанные в предыдущем разделе, могут быть непосредственно применены в исследованиях СНВГ.

Первая основная идея ЭЭГ-биоуправления касается того, каким образом определенные психологические операции отражаются в связанной с событием десинхронизации или синхронизации некоторых ритмов ЭЭГ. На рис. 2.3.5 показана реактивность бета-ритмов в репликах *GO/NOGO* задачи для субъектов контрольной группы. Можно увидеть, что пристальное внимание и подготовительная реакция (*preparatory set*), вызванные репликой, связаны с активацией лобного бета-ритма. Как показано в главе «Бета- и гамма-ритмы», лобный бета-ритм, как представляется, отражает уровень активации лобной коры.

Реактивность бета-ритма у детей с нарушением внимания меньше по сравнению с детьми контрольной группы (рис. 5.1.8). Это наблюдение позволило нам предложить протокол относительного тренинга бета-ритма с расположением электродов в обла-

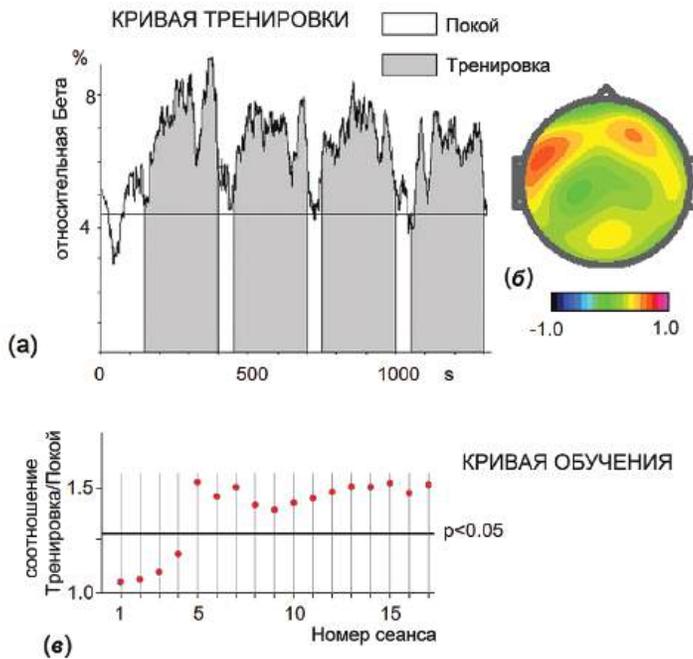


Рис. 4.2.5. Пациент с СНВГ способен обучиться произвольно повышать относительную бета-активность. (А) Кривая тренировки — динамика относительной бета-активности в течение сессии ЭЭГ-биоуправления у пациента СНВГ; Положение электрода Fz-Cz; белые области- состояние покоя; серые области- состояние обучения; (Б) карта изменений бета-активности во время сессий ЭЭГ-биоуправления; и (с) кривая обучения — динамика соотношения тренировки/покоя для параметра ЭЭГ-биоуправления в течение 17 сеансов. Адаптировано по Кротов Ю. Д. и соавт. (2005).

сти Fz-Cz и расчетом параметра ЭЭГ-биоуправления как отношение мощности ЭЭГ в частотном диапазоне от 13 до 21 Гц к мощности ЭЭГ в диапазоне частот от 4 до 12 Гц. Если объект использует лобную долю, например, при сосредоточении внимания, бета-ритм активизируется. С помощью этого параметра ЭЭГ-биоуправления субъект может связать состояние сосредоточения внимания с увеличенным относительным лобным бета-ритмом. В исследовании, проведенном в 2005 г. нашей группой в Институте мозга человека Российской Академии наук, был использован этот протокол ЭЭГ-биоуправления для тренировки внимания (рис. 4.2.5).

Вторая основная идея касается способности людей произвольно и избирательно изменять заданные параметры ЭЭГ. Эта идея отражена на рис. 4.2.5а с помощью кривой обучения. Кривая обучения объективно показывает, что мальчик с СНВГ способен обучиться произвольно повышать свой относительный лобный бета-ритм. Следует отметить, что несмотря на то, что карта увеличения бета-ритма широко распределена, его максимальное повышение расположено в лобных областях (рис. 4.2.5б).

В-третьих, поскольку мозг человека пластичен, результаты некоторых исследований показали, что прогресс в области ЭЭГ-биоуправления, достигнутый в условиях лаборатории, был перенесен в реальную жизнь в школе и семье.

НЕОБХОДИМОСТЬ В СОЗДАНИИ ТЕОРИИ

Лечение психических заболеваний с помощью ЭЭГ-биоуправления представляет собой небольшую область в медицине, по сравнению с фармакологическим подходом. Несмотря на то, что количество врачей, которые используют ЭЭГ-биоуправление в своей практике, постоянно увеличивается, их число намного меньше, по сравнению с теми врачами, которые применяют фармакологический подход.

С теоретической точки зрения история ЭЭГ-биоуправления отличается от фармакологического подхода. Вначале, такие формы ЭЭГ-биоуправления как тренировка сенсомоторного ритма у кошек в лаборатории Б. Стермана, были основаны на теории оперантного кондиционирования. Для доказательства специфичности эффекта в ранних исследованиях использовался подход «истинный-плацебо-истинный» («**veritable — sham — veritable**» approach), основная идея которого состояла в том, что параметры тренировки ЭЭГ-биоуправления, заданные в противоположном направлении (плацебо) должны изменять поведение противоположным образом.

Тем не менее, как и при фармакологическом подходе, клиническая эффективность применения оперантного кондиционирования была обнаружена случайно. По счастливой случайности, в 1960-е годы в лаборатории Б. Стермана было предложено установить функциональную зависимость «дозы-ответной реакции» высокоэпилептогенного активирующего соединения (highly epileptogenic fuel compound). Было установлено, что у кошек, которые ранее принимали участие в оперантном кондиционировании сенсомоторного ритма, наблюдалось значительное повышение порога судорожной готовности по сравнению с животными, которые не подвергались тренировке! Это открытие было успешно экстраполировано на больных с эпилепсией. Результаты клинических исследований показали, что частота судорожных приступов может быть значительно снижена с помощью БОС тренировки сенсомоторного ритма.

На основании результатов исследований, в которых была установлена связь увеличения амплитуды тета-ритма и дефицита внимания, тренировка сенсомоторного ритма позже трансформировалась в бета/тета тренировку. Бета/тета тренировка приводит к увеличению частотного диапазона с 13 до 15-Гц или другой подгруппы диапазона частот бета-ритма (13-21 Гц) при одновременном уменьшении тета-активности (4-8 Гц).

В одном из первых исследований по ЭЭГ-биоуправлению было изучено влияние данного метода на стресс, эпилепсию и СНВГ. Врачи, применяющие ЭЭГ-биоуправление в своей клинической практике, утверждают, что метод может быть использован при целом ряде заболеваний, в том числе нарушениях в развитии, черепно-мозговой травме, инсульте, алкоголизме, расстройствах спектра аутизма, депрессии, бессоннице, мигрени и хронической боли. Несмотря на эти позитивные заявления, вопрос о специфичности эффектов ЭЭГ-биоуправления остается открытым.

Одной из проблем использования ЭЭГ-биоуправления, как представляется, является отсутствие нейрофизиологической теории. Попытка поиска такой теории сформулирована в принципе бульдозера ЭЭГ-биоуправления.

ПРИНЦИП БУЛЬДОЗЕРА

Целью специалиста, проводящего ЭЭГ-биоуправление, является определение протокола для конкретного субъекта на основании (1) жалоб пациента, (2) спонтанных ответов ЭЭГ и ответов ЭЭГ на функциональные задачи, (3) на основании данных, полученных при проведении исследований с учетом функциональных нейромаркеров заболевания, и (4) на основании общемирового опыта использования протоколов ЭЭГ-биоуправления для конкретной дисфункции.

Специалисты, которые используют количественную ЭЭГ для написания протоколов ЭЭГ-биоуправления, прямо или косвенно применяют принцип бульдозера (рис. 4.2.6). Согласно этому принципу, задача ЭЭГ-биоуправления состоит в нормализации патологически измененного паттерна ЭЭГ. Так, при избыточной представленности какого-либо ЭЭГ параметра у конкретного пациента в определенной области коры, задача ЭЭГ-биоуправления состоит в снижении этого параметра. При недостаточности какой-либо другой характеристики ЭЭГ, соответствующий ЭЭГ параметр во время тренинга повышается. Метод работает как бульдозер, заполняя ямы и выравнивая ухабы. Используя эту идею, некоторые компании предлагают так называемые тренировки Z-показателя, обучающие повышать или уменьшать отклонения спектров ЭЭГ от нормативных значений, вычисленных для здоровых людей.

Принцип бульдозера не был проверен систематически и существует, по меньшей мере, две причины, чтобы быть очень осторожным с этим подходом. Во-первых, отклонение индивидуальных спектров ЭЭГ от усредненных показателей лиц контрольной группы, возможно, отражает индивидуальную уникальность мозга. Я видел много

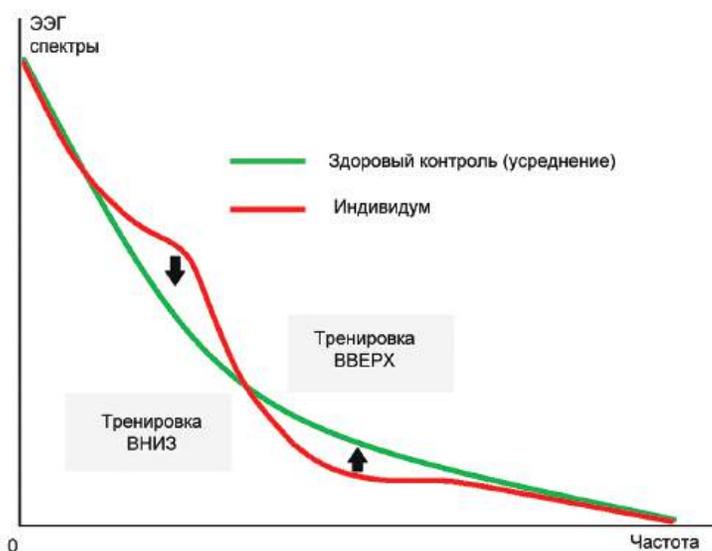


Рис. 4.2.6. Принцип бульдозера NF. Целью является «нормализация» спектров ЭЭГ, то есть для данного индивидуума (красного) для усиления активности в полосе частот с более низкой ЭЭГ спектральной мощностью по сравнению со здоровым контролем (тренировка UP) и ингибировать активность в полоса частот с более высокими ЭЭГ-спектрами по сравнению со здоровыми средствами контроля.

спектров ЭЭГ высокоинтеллектуальных (развитых *highly performing*) здоровых субъектов, чьи спектры ЭЭГ отличались от усредненных значений. Во-вторых, отклонение от нормативных показателей, возможно, является компенсаторным механизмом. Так, например, деактивация задних отделов головного мозга может быть компенсирована за счет активации лобных областей (компенсаторный процесс, наблюдающийся у пожилых пациентов). Во всех этих ситуациях было бы опасно использовать принцип бульдозера для подавления девиантной активности.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Как будет показано ниже (глава «Нейромаркеры в психиатрии»), некоторые заболевания головного мозга связаны со специфическим паттерном функциональных нейромаркеров в области саморегуляции (*self-regulation domain*) (количественная ЭЭГ), а также в области информационного потока (*information flow*) (ВП). Возможно существование нескольких профилей функциональных нейромаркеров для одного заболевания. Например, существует несколько эндофенотипов ЭЭГ при СНВГ, в том числе избыточный центральный тета- и избыточный лобный бета-эндофенотипы. В первом случае количественная ЭЭГ пациента с СНВГ характеризуется повышением коэффициента тета/бета; во втором случае коэффициент небольшой. Нет оснований полагать, что один протокол рутинной ЭЭГ-биоуправления (например, относительный бета-тренинг) будет подходить для каждого подтипа СНВГ.

Для определения эндофенотипа ЭЭГ конкретного пациента мы должны записать фоновые (**spontaneous**) ЭЭГ у этого пациента. Это проводится для вычисления многоканальных спектров, их картирования и сравнения спектральных характеристик с данными условно здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту. На основании больших нормативных баз данных пациентов в некоторых исследованиях предложены ЭЭГ эндофенотипы. Jack Johnston из Калифорнийского университета, Jay Gunkelman из Q-Metrix, Inc. и J. Lunt из Brain Potential, Inc. посредством анализа большого количества исследований клинической и количественной ЭЭГ предложили ограниченный набор индивидуальных профилей количественной ЭЭГ (названные авторами фенотипы ЭЭГ), которые характерны для большей части населения и требуют специальных протоколов ЭЭГ-биоуправления для улучшения клинической картины. В 2008 г. Martijn Arns из научно-исследовательского института Brainclinics (Research Institute Brainclinics, Нидерланды) и его коллеги подтвердили, что данные фенотипы ЭЭГ являются идентифицируемыми паттернами ЭЭГ с высокой межэкспертной достоверностью (воспроизводимостью заключений различных исследователей). Кроме того, они показали, что у пациентов с СНВГ наблюдаются одни и те же ЭЭГ фенотипы, которые могут быть использованы для прогнозирования ответа на лечение. Andreas Mueller и Gian Candrian из Brain and Trauma Foundation, Швейцария и автор данной (книги, труда) в книге 2011 года предложили подобную классификацию аномалий количественной ЭЭГ при СНВГ.

Тем не менее, не у каждого пациента отмечаются отклонения от усредненных нормативных параметров. Согласно базе данных НВИ у значительной части пациентов при определенной диагностической категории (от 10 до 70% в зависимости от кате-

гории и возраста) могут наблюдаться паттерны кЭЭГ, которые существенно не отклоняются от усредненных спектров здоровых людей. Это наблюдение свидетельствует о том, что у значительной части пациентов с психическими заболеваниями кора головного мозга саморегулируется оптимально (функция управления не нарушена). В таких случаях значимые отклонения обнаруживаются обычно при проведении ВП — показатели (которые отражают) информационного потока в коре головного мозга. В подобных случаях может потребоваться применение различных видов нейромодуляции, таких как ТМС, ТКМП или даже ГСМ.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Результаты многих исследований показали положительный клинический эффект тренировок ЭЭГ-биоуправления. Тем не менее, вероятно, существуют специфические и неспецифические эффекты такого интерактивного вмешательства (вмешательства, основанного на взаимодействии). При ЭЭГ-биоуправлении неспецифические эффекты возникают из-за многочисленных взаимодействий (контактов) клиента и специалиста, проводящего лечение (что наблюдается при любых контактах пациента и врача), поскольку для достижения значимого результата необходимо проведение большого количества лечебных сеансов (20-40 сеансов). Поэтому для контроля таких неспецифических эффектов ЭЭГ-биоуправления в исследования должны включать контрольные группы.

Неспецифические эффекты могут состоять из (1) когнитивной тренировки при сосредоточении внимания ребенка на экране компьютера в течение 30-40 сеансов, или (2) положительного подкрепления в виде обратной связи, показанной на экране компьютера и словесных оценок, данных ребенку специалистом по ЭЭГ-биоуправлению во время или после окончания сеанса. Результаты ранних работ по ЭЭГ-биоуправлению часто подвергаются критике, поскольку при оценке клинических исходов применения данного метода, его неспецифические эффекты не были приняты во внимание.

В недавно проведенных исследованиях неспецифические эффекты были учтены с помощью различных контрольных групп. Эти контрольные группы требуют подобных неспецифических факторов, таких как задания, направленные на когнитивную тренировку, мышечную тренировку БОС или другие протоколы ЭЭГ-биоуправления. Однако, «золотым стандартом» при любом исследовании является двойной слепой плацебо-контролируемый протокол. Такой протокол включает контрольную группу, где все идентично, за исключением того, что в этом случае обратная связь не связана с мозговой активностью субъекта. Этот протокол имеет некоторые методологические проблемы при применении ЭЭГ-биоуправления, которые обсуждались в обзоре Martijn Arns из Утрехтского университета, Hartmut Heinrich из Университетской больницы Эрлангена и Ute Strehl из Университета Тюбингена 2014 года.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

Как и любой другой метод, биоуправление не может использоваться без предварительного диагностического обследования. Несмотря на то, что сообщений о негатив-

ных последствиях применения биоуправления довольно немного, важно помнить, что изменение организации ЭЭГ ритмов в неверном направлении может вести к дизрегуляции работы мозга и ухудшению клинической симптоматики. ЭЭГ-биоуправление должен проводить только сертифицированный специалист. Все больше и больше университетов по всему миру начали проводить курсы по биологической обратной связи, в общем, и ЭЭГ-биоуправлению, в частности.

Можно провести параллель между ЭЭГ-биоуправлением и восточными техниками саморегуляции. Древние восточные искусства саморегуляции, такие как йога и Ци-Гун в действительности базируются на способности человека сознательно влиять на внутренние психологические процессы. Однако для того, чтобы овладеть этими искусствами, требуются большие затраты времени и энергии. Более того, часто необходимо непосредственное взаимодействие учителя и ученика. ЭЭГ-биоуправление занимает существенно меньше времени и не ограничивается протоколами релаксации.

Следует уделить особое внимание плацебо эффекту при ЭЭГ-биоуправлении. Плацебо эффект имеет определенные нейрональные механизмы. Он может составлять до 30% «чистого» эффекта фармакопрепаратов, и не имеет смысла отрицать его присутствие при ЭЭГ-биоуправлении.

Одно из достоинств нейротерапии состоит в том, что побочные эффекты метода минимальны. Не секрет, что многие фармакопрепараты влияют не только на целевую нейротрансмиссию, но и на другие биохимические процессы в мозге и в организме в целом. Поэтому инструкция по применению любого лекарства включает длинный перечень побочных эффектов. По сравнению с фармакопрепаратами, нейротерапия влияет на процессы мозга селективно.

Другое преимущество ЭЭГ-биоуправления состоит в устойчивости эффекта. Процедуру часто сравнивают с процессом приобретения специфического навыка, например, умения ездить на велосипеде. Когда человек впервые садится на велосипед, ему трудно держать равновесие, но после нескольких попыток он может с уверенностью держать руль; после довольно долгой тренировки некоторым даже удается ездить, не касаясь руля. Похожая ситуация складывается при нейротерапии: в начале индивиду сложно уловить связь между своими ощущениями и показателями биоэлектрической активности, предъявляемыми на экране. Но когда постепенно эта связь становится понятной, человека осеняет: «Ага, я знаю, как это делать!». Далее навык закрепляется, и индивид обучается удерживать нужное состояние долгое время, и не только в лабораторных условиях, но также дома и в школе. После 20-40 сеансов курс нейротерапии может быть завершен, но навык сохраняется на всю жизнь. Д. Любар смог проследить 10-летний катамнез более, чем 50 своих пациентов, используя объективную оценку поведенческих параметров. Положительные результаты лечения сохранялись в течение всего периода наблюдения почти у всех пациентов, однако некоторые из них нуждались в дополнительных сеансах для освежения в памяти полученных навыков, и после одной или двух процедур навык возвращался. Многие люди заявляют, что ЭЭГ-биоуправление изменило их жизнь.

Означает ли вышесказанное, что у нейротерапии нет недостатков? Конечно, нет. Один из факторов, ограничивающих использование нейротерапии — это большая продолжительность сеансов (курса), занимающая от 20 до 40 часов рабочего време-

ни клинициста и такой же длительности интенсивный тренинг у пациента. С целью уменьшения транспортных расходов современные нейротерапевтические центры предлагают домашние тренажеры. В таких случаях несколько начальных сеансов нейротерапии пациент проводит со специалистом, а после приобретения первичных навыков, тренинги продолжают в домашних условиях. Пациент может приобрести или взять в аренду нейротерапевтическое устройство, которое можно легко установить дома и подключить к компьютеру или телевизору.

Другой важный фактор для успешности нейротерапии — это мотивация пациента. ЭЭГ-биоуправление, как любая другая процедура обучения, базируется на настрое и мотивации. Чем выше уровень мотивации, тем выше приобретенный навык. В некоторых нейротерапевтических центрах мотивация у детей стимулируется с помощью призов в форме денежных вознаграждений, игрушек или жетонов, которые впоследствии можно обменять на деньги или игрушки. Важную роль в успешности нейротерапии играет помощь семьи. Действительно, в процессе ЭЭГ-биоуправления мозг постепенно изменяется, но для того, чтобы эти небольшие изменения привели к сдвигам поведенческого паттерна, требуются дополнительные усилия. Например, предполагается, что параметр внимания улучшается под влиянием относительно бета тренинга, но внимательность — не единственный параметр, определяющий поведение. Самого по себе хорошего внимания недостаточно, чтобы дети могли использовать этот новый навык во время уроков в школе или лучше адаптировать свое поведение к общению с родителями или сверстниками. Чтобы помочь ребенку преодолеть эти социальные трудности, родителям и учителям может потребоваться специальный тренинг.

НЕЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЕ

Функциональная МРТ в режиме реального времени (Real-time fMRI, rtfMRI) субъекта при МРТ сканировании предоставляет собой инструмент, позволяющий произвольно изменять локальный BOLD сигнал в любом регионе головного мозга. Одно из первых исследований в этом направлении было проведено в 2005 г. R. Christopher deCharms и коллегами из Стэнфордского университета, когда они обнаружили, что при использовании rtfMRI в качестве биологической обратной связи участники смогли научиться контролировать активацию роstralной части передней поясной коры (область, которая, как предполагается, принимает участие в восприятии боли и регуляции). Когда субъекты намеренно увеличивали или уменьшали BOLD сигнал в роstralной части передней поясной коры, появлялось соответствующее изменение в восприятии боли, возникшей в результате применения вредного теплового стимула. Результаты контрольных экспериментов показали, что вышеописанный эффект не наблюдался после аналогичного тренинга, который проводился без применения данных rtfMRI, при использовании данных rtfMRI, полученных из другой области мозга или данных плацебо rtfMRI, полученных ранее от другого субъекта.

Пациенты с хроническими болевыми синдромами также были обучены контролировать активацию в роstralной части передней поясной коры, что сопровождалось уменьшением выраженности хронической боли после тренировки. Семь лет спу-

ся, в 2012 г. в Швейцарском федеральном технологическом институте (Цюрих) была проведена первая международная конференция, посвященная применению rtfMRI при ЭЭГ-биоуправлении. После этой конференции в обзоре 2013 г. James Sulzer и коллег из Швейцарского федерального технологического института были рассмотрены перспективы rtfMRI при обратной связи в области фундаментальных и клинических исследований.

Функциональная спектроскопия в ближней инфракрасной области (Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) предоставляет информацию о различных показателях локальной гемодинамики. Литература по применению fNIRS для диагностики различных заболеваний мозга встречается редко. Следовательно, систематических исследований по клиническому применению fNIRS относительно немного. Тем не менее, в многочисленных статьях fNIRS рассматривается как перспективный инструмент для интерфейса мозг-компьютер.

ИНТЕРФЕЙС «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР»

Термин ЭЭГ-биоуправление в строгом понимании предполагает использование параметров ЭЭГ, таких как спектральные индексы, параметры когерентности и плотность внутричерепных источников тока для целей саморегуляции. Теоретически любой физиологический параметр, измеренный в головном мозге может быть обратно предъявлен к субъекту и использоваться для изменения этого параметра, который, в свою очередь, может быть использован не только для саморегуляции, но и для более широких целей, таких как управление внешними устройствами. Такой подход называется интерфейс «мозг-компьютер» (ИМК).

Примером такого подхода может быть ИМК, основанный на ВП. Компоненты ВП априори в качестве индексов информационного потока могут быть применены для ВСІ. Несмотря на это, такие технические трудности как небольшой коэффициент сигнал-шум и отсутствие нормативных баз данных для компонентов ВП сделало невозможным применение ВСІ, основанный на ВП в медицинских целях. В 2007 г. в нашей лаборатории мы разработали первую версию программного обеспечения ИМК, основанного на ВП. Отправной точкой такого подхода является разложение ВП на независимые компоненты. Компоненты характеризуются топографией и временной динамикой. Топографии служат для построения пространственных фильтров с целью извлечения компонентов из индивидуальных ВП. Следующий шаг подхода состоит в сравнении амплитуды и латентности отдельных компонентов пациента с нормативными данными. Статистически значимое отклонение от нормальности по определенной компоненте свидетельствует об ухудшении информационного потока в соответствующей области коры, определенной с помощью sLORETA. Компонента может быть дополнительно извлечена из многоканальной сырой ЭЭГ в каждом отдельном испытании и обратно предъявлена субъекту. Другие физиологические параметры, такие как медленные потенциалы коры и BOLD сигналы МРТ также были использованы в ИМК.

ГЛАВА 4.3. ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

ИСТОРИЯ

Электросудорожная терапия (ЭСТ) является наиболее давно используемым и наиболее эффективным нефармакологическим методом лечения, который в настоящее время применяется для терапии психиатрических заболеваний. Несмотря на это, ЭСТ эффективна не у всех пациентов и связана с высокой частотой рецидивов и побочными эффектами. Социальное клеймо ограничивает использование данного метода у определенных групп населения.

Фармакологически индуцированная судорожная терапия была впервые применена в 1934 г. венгерским психоневрологом Ласло Медуна (Ladislás Meduna) в психиатрической больнице в Lipótmező. Он полагал, что шизофрения и эпилепсия являются антагонистическими заболеваниями. Л. Медуна применял камфору и кардиазол с целью индукции судорожных приступов для лечения пациентов с шизофренией. В 1937 г. была проведена первая международная конференция, посвященная судорожной терапии в Швейцарии, и 3 года спустя судорожная терапия кардиазолом использовалась во всем мире.

Итальянский профессор нейропсихиатрии Уго Черлетти (Hugo Cerletti) из Римского Университета La Sapienza в 1930-е годы в экспериментах на животных использовал электрошок для индукции судорожных приступов (Cerletti, 1940). Он и его коллега Лючио Бини (Lucio Bini) предложили применение электричества для судорожной терапии. В экспериментах на животных они установили оптимальные параметры электрического шока и отработали эти параметры на пациентах. Состояние пациентов значительно улучшалось после 10-20 сеансов ЭСТ.

Ретроградная амнезия была непосредственным побочным эффектом ЭСТ: пациенты не могли вспомнить лечение и не испытывали связанных с этим неприятных ощущений. ЭСТ, будучи более простым, дешевым и менее пугающим методом, вскоре пришла на смену судорожной терапии кардиазолом. У. Черлетти и Л. Бини были номинированы на Нобелевскую премию, но не получили ее. В последующие два десятилетия ЭСТ распространилась по всему миру. Сначала ЭСТ применялась без миорелаксантов, что приводило к появлению развернутых судорожных приступов.

Для изменения судорожных приступов, психиатры начали проводить эксперименты с кураре, южно-американским ядом, который вызывает паралич мышц. В результате, был синтезирован сукцинилхолин — более безопасная альтернатива кураре. Для уменьшения ретроградной амнезии было предложено использовать одностороннее размещение электродов и заменить синусоидальный ток краткими импульсами.

В 1976 г. Blatchley показал эффективность своего устройства, в котором использовался постоянный ток и краткий импульс ЭСТ. В это же время Американская ассоциация психиатров (ААП) одобрила использование ЭСТ для лечения депрессии.

Тем не менее, начало применения антидепрессантов и создание отрицательного образа ЭСТ в средствах массовой информации привело к уменьшению использования ЭСТ в течение 1960-х годов вплоть до 1980-х годов. Вспомним роман Кена Кизи

«Пролетая над гнездом кукушки», в котором ЭСТ была изображена как опасный, негуманный и неправильно используемый метод.

В 1985 г. Национальный институт психического здоровья и Национальный институт здравоохранения организовал консенсусную конференцию, посвященную ЭСТ. В результате конференции было сделано заключение, что ЭСТ, являясь наиболее противоречивым методом лечения в психиатрии, по-прежнему эффективна при тяжелых психических заболеваниях. В настоящее время уровень использования ЭСТ значительно различается в различных странах, что связано с социальными и политическими решениями, принятыми в отношении данного метода. В большинстве случаев, ЭСТ применяется только при неэффективности медикаментозного лечения. ЭСТ показана прежде всего (является методом первого выбора) для лечения большой депрессии, мании, а в некоторых случаях — шизофрении.

Смертность от ЭСТ составляет менее 1 на 20 000 пациентов и сопоставима с уровнем смертности при незначительных хирургических процедурах, связанных с общим наркозом. Уровень смертности от ЭСТ ниже, чем при нелеченной депрессии.

Большинство биологически ориентированных психиатров считают ЭСТ достаточно эффективным методом лечения, который используется недостаточно. Значимые побочные эффекты часто имеют временный характер и второстепенны по сравнению с тяжестью состояния больных.

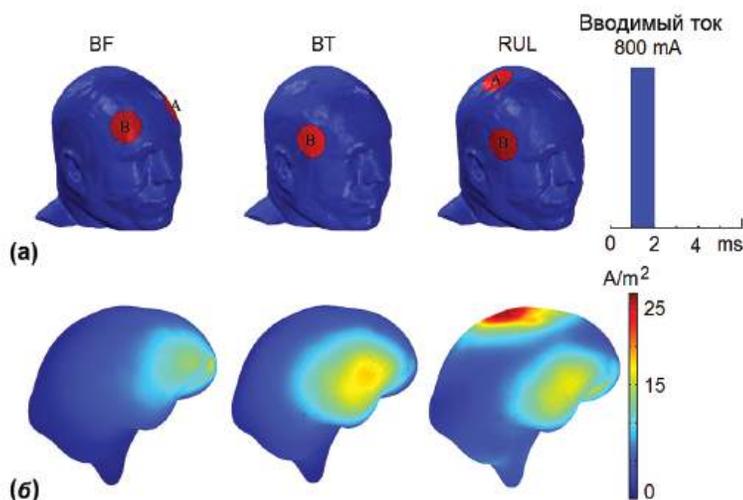


Рис. 4.3.1. Расчетная (компьютерная вычислительная модель) ЭСТ. (А) Типичные места расположения электродов, используемых при клиническом применении ЭСТ: бифронтальное расположение (BF), битемпоральное расположение (BT) и правостороннее унилатеральное расположение (RUL). 'А' и 'В' являются метками для отдельных электродов при любом расположении электродов; и (б) внеклеточная величина плотности тока в головном мозге через 0,4 миллисекунды после подачи стимула ЭСТ при моделировании стандартного расположения трех электродов. Адаптировано с разрешения *Vai S. и соавт. (2012)*.

ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

ЭСТ в настоящее время проводится под общим наркозом, включая седативный эффект и расслабление мышц. Electroды, как правило, располагают либо унилатерально (височное расположение на недоминантном полушарии и в области vertex), либо билатерально (бифронтально или битемпорально). Параметры электрического тока: ширина импульса 0,3-2,0 мс, частота 20-120 Гц в течение 0,5-8 секунд и сила тока 500-800 мА. Проводится мониторинг движения мышц и активности ЭЭГ. Курс ЭСТ включает в себя около 10 сеансов и проводится 2-3 раза в неделю. ЭСТ можно легко проводить в амбулаторных условиях при условии, что пациенту оказывается соответствующая помощь дома.

НЕЙРОННАЯ МОДЕЛЬ

Нейронная модель ЭСТ была проанализирована в 2012 г. Siwei Bai и его коллегами из University of New South Wales в Австралии с помощью конечно-элементной модели человеческой головы (для расчета методов конечных элементов) (finite element model of the human head) (Bai, Loo, Al Abed, & Dokos, 2012). Максимальная плотность тока была обнаружена на поверхности коры непосредственно под электродами (рис. 4.3.1). При установлении силы тока равной 800 мА возникали потенциалы действия в коре под электродом через 3 мс после подачи тока.

МЕХАНИЗМЫ

Механизмы терапевтического эффекта ЭСТ неизвестны. Необходимо принимать во внимание несколько возможных механизмов действия ЭСТ: биохимический, метаболический и влияние на нейронные сети.

Биохимические механизмы основаны на факте о том, что ЭСТ индуцирует высвобождение различных химических веществ, в том числе нейротрансмиттеров, нейропептидов, эндогенных опиоидов, нейротрофических факторов и гормонов. Кроме того, ЭСТ может модулировать экспрессию генов.

Метаболические механизмы основываются на факте о том, что ЭСТ влияет на метаболизм областей головного мозга, принимающих участие в патофизиологии психоневрологических заболеваний. Действительно, результаты исследований с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) показали, что битемпоральная ЭСТ приводит к увеличению локального кровотока в височной и латерофронтальной коре с двух сторон.

Нейронные механизмы связаны с тем, что ЭСТ способствует перестройке патологических нейронных сетей, являющихся анатомо-физиологической основой психических расстройств.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

При рассмотрении вопроса эффективности ЭСТ необходимо остановиться на результатах двух мета-анализов. В 2003 г. Экспертная группа по ЭСТ Соединенного Королевства (UK ECT Review Group) завершила мета-анализ рандомизированных кон-

тролируемых исследований пациентов с депрессией, сообщавших о кратковременной эффективности ЭСТ. Результаты мета-анализа позволили заключить, что: (1) реальная ЭСТ значительно более эффективна, чем плацебо; (2) ЭСТ более эффективна, чем фармакотерапия; (3) билатеральная ЭСТ более эффективна, чем унилатеральная ЭСТ.

В 2005 г. в Кохрановском обзоре Tharyan and Adams из Христианского медицинского колледжа, Индия (Christian Medical College, India) была оценена эффективность ЭСТ у больных шизофренией. Были сделаны следующие выводы: (1) в краткосрочной перспективе реальная ЭСТ более эффективна, чем плацебо ЭСТ; (2) не получено доказательств долгосрочных эффектов; (3) сочетание ЭСТ с антипсихотическими препаратами может рассматриваться как вариант терапии у пациентов с шизофренией, особенно, когда необходимо достичь быстрого существенного улучшения и уменьшения симптомов, а также у пациентов с недостаточным ответом на только медикаментозное лечение.

РЕЦИДИВЫ

Рецидивы после успешного курса ЭСТ является основным ограничением данного метода. У пациентов с депрессией частота рецидивов составляет около 50%, причем большая их часть возникает в течение 6 месяцев после проведенного лечения. Именно поэтому, после курса ЭСТ показано проведение поддерживающей терапии, которая включает в себя медикаментозное лечение, другой протокол ЭСТ или комбинированную терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаниями к ЭСТ являются тяжелая сердечно-сосудистая патология и неврологические заболевания, такие как повышенное внутричерепное давление, недавно перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, церебральная ангиома или аневризмы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ЭСТ часто сопровождается легкой и умеренной ретроградной и антероградной амнезией. Как правило, степень ретроградной амнезии, которая обычно специфична к автобиографическим эпизодическим воспоминаниям, уменьшается по мере увеличения времени после прекращения ЭСТ. Однако у некоторых пациентов полного восстановления памяти не происходит и имеются сообщения о том, что ЭСТ может привести даже к постоянной потере памяти. По меньшей мере у одной трети пациентов, которым был проведен курс ЭСТ, в течение 6 месяцев наблюдалась клинически значимая потеря памяти. Все более возрастающее количество данных позволяет предположить, что высокие дозы правосторонней унилатеральной и бифронтальной ЭСТ могут быть также эффективны как битемпоральная ЭСТ, но с меньшим количеством побочных эффектов в отношении памяти.

Основными проблемами судорожной терапии являются поддержание результата лечения после эффективного курса ЭСТ и создание наиболее эффективных (результативных) условий терапии протоколов стимуляции с минимальным количеством побочных эффектов.

ГЛАВА 4.4. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Идея использования электрического тока для лечения мозговых расстройств была настолько простой, что ее возникновение относится к 43–48 г. до нашей эры, когда Скрибониус Ларгус наблюдал, как при прикалывании живой рыбы Торпедо, вырабатывающей электрический ток высокой мощности, к голове пациента, страдающего головной болью, у него возникал внезапный преходящий ступор с последующим исчезновением боли. В 18 веке итальянские ученые Л. Гальвани и А. Вольта приступили к исследованию влияния электричества на живые органы. В 1804 племянник Гальвани, Дж. Альдини, сообщил об успешном лечении пациентов, страдающих от меланхолии, с помощью гальванических токов, приложенных к голове. В середине 20-го века были начаты систематические исследования по изучению действия постоянных токов (DC) на ткани головного мозга. Результаты исследований о том, что воздействие слабого постоянного тока может вызывать стойкие изменения возбудимости мозга открыли новые возможности в коррекции неврологических и психических заболеваний.

Исследования по изучению применения постоянного электрического тока российскими физиологами имеют долгую историю и были начаты в конце 19-го века. В начале 1970-х автор сотрудничал с группой, проводившей исследования по ТКМП в Институте экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР. Транскраниальную микрополяризацию (ТКМП) в те времена называли микрополяризацией. Внутричерепные постоянные токи (DC) применялись у пациентов с имплантированными электродами для временного выключения и включения нейрональных популяций, расположенных вблизи глубоких электродов. Одновременно проводились экспериментальные исследования по применению поляризационных электрических токов на кошках и собаках. В 1980-х гг. метод поляризации стал использоваться в нескольких клиниках Ленинграда для лечения пациентов с неврологическими и психиатрическими заболеваниями. К сожалению, несколько трагических событий (смерть двух ведущих ученых, развал Советского Союза и последующее прекращение выделения средств на фундаментальные исследования) помешали продвижению этих перспективных работ. Только в начале XXI века эти исследования продолжились. В нашей лаборатории ТКМП в настоящее время используется для коррекции поведения детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания (СГНВ), расстройствами аутистического спектра, а также нарушениями речи.

На Западе экспериментальные и клинические исследования ТКМП были возобновлены в 21-м веке в Германии, Италии и Соединенных Штатах Америки. В 2008 году М. Нитше (Michael Nitsche) и его коллеги из Университета Геттингена (Германия) опубликовали обзор, в котором были освещены результаты исследований, проведенных с 1998 по 2008 гг. С 2008 г. количество работ по ТКМП увеличилось почти в геометрической прогрессии. Около 25% этих исследований были проведены в условиях клинической практики.

В настоящее время Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) ТКМП рассматривается как экспериментальный метод и его официальное использование ограничивается только исследовательскими целями. Тем не менее, результаты исследований показали эффективность ТКМП в лечении широкого спектра дисфункций головного мозга и многие обзоры подтвердили это.

ПРОЦЕДУРА

Во время стандартного сеанса ТКМП прямой электрический ток небольшой силы (1-2 мА) подается на кожу головы с помощью двух размещенных на скальпе электродов: один из них — «стимулирующий», расположенный над областью, которую предполагается стимулировать, а другой — «референт», расположенный над «немой» областью на голове или теле, например, на шее, плече или сосцевидном отростке (рис. 4.4.1а). Электрический ток протекает в соответствии с законом Ома. Вспомним из физики, что закон Ома гласит: электрический ток, протекающий через проводник между двумя точками, пропорционален напряжению на этих двух точках. Если электрическое поле E определяется как вектор-сила, которая будет применяться на единицу электрического заряда в электрическом поле, то закон Ома можно записать в векторной форме, когда электрическое поле E пропорционально вектору плотности тока J , где коэффициентом пропорциональности является скаляр, получивший название проводимость:

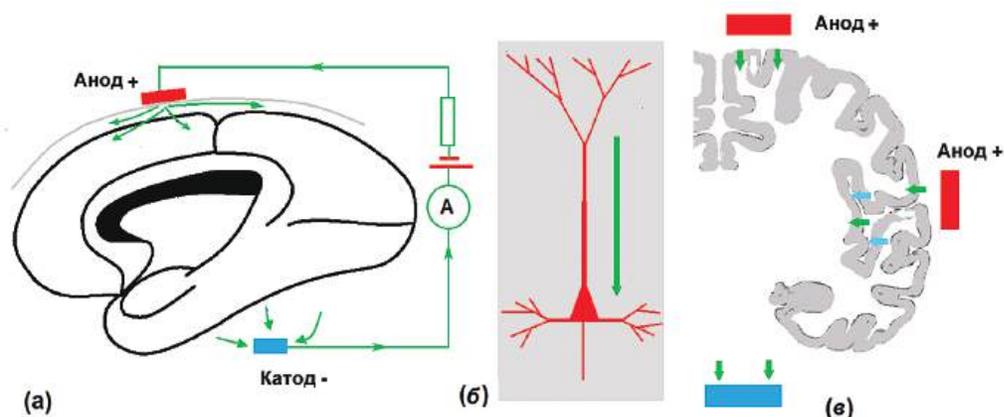


Рис. 4.4.1. Транскраниальная микрополяризация. (А) Схема ТКМП: два электрода-анод (+) и катод (-) — закреплены на голове, электрический ток подается от прибора, питающегося от батареи, который также включает в себя устройство для измерения тока (А). Обычно ток не превышает 2 мА, причем лишь небольшая его часть (около 10%) поступает к серому веществу; (б) в корковых слоях, которые ориентированы перпендикулярно току, «анодной» ток деполяризует пирамидальные клетки на уровне их базальной мембраны (см. рис. 4.4.2 для более подробной информации); (с) В зависимости от расположения анода и корковой складчатости, анодный ток деполяризует пирамидальную клетку на уровне ее базальной мембраны (зеленые стрелки), гиперполяризует пирамидальную клетку (синие стрелки), или не меняет средний потенциал (белые стрелки).

$$E = \rho J$$

Если кортикальные слои ориентированы перпендикулярно току, «анодной» ток течет вдоль апикальных дендритов и деполяризует пирамидальные клетки на уровне их базальной мембраны, в то время как катодный ток приводит к противоположному эффекту — гиперполяризует пирамидные нейроны (рис. 4.4.1b). Как видно из рис. 4.4.1c, сетевой эффект в коре головного мозга зависит от корковой складчатости, поэтому анодный ток может деполяризовать пирамидальную клетку на уровне ее базальной мембраны (зеленые стрелки), гиперполяризовать пирамидальную клетку (синие стрелки) или не изменить базальный потенциал (белые стрелки).

ОТЛИЧИЕ ОТ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Следует подчеркнуть, что ТКМП принципиально отличается от ЭСТ. При ЭСТ подаются сильные электрические разряды, вызывающие судорожную активность в головном мозге, тогда как ТКМП индуцирует токи гораздо меньшей величины, которые мягко модулируют функции мозга, изменяя спонтанную активность нейронов и не вызывают судорог. Постоянный ток (DC) настолько слаб, что не может приводить к сдвигу мембранного потенциала выше порога, но он мягко изменяет мембранный потенциал нервных клеток, который, за счет коллективных и кумулятивных эффектов, способен модулировать спонтанное возбуждение клеток. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что, в отличие от ЭСТ, ТКМП не вызывает нарушения памяти или утраты сознания; для проведения ТКМП не требуется седация пациента или прием миорелаксантов. ТКМП является настолько мягким воздействием, что пациенты субъективно не могут отличить ощущения при микрополяризации от плацебо-стимуляции.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА

Из основ нейрофизиологии нам известно, что постоянное электрическое поле (которое вызывает прохождение тока в электропроводящей ткани), смещает мембранный потенциал нейрона в сторону гипо- или гиперполяризации в зависимости от направления поля и области локализации на нейроне. Это происходит потому, что внешнее электрическое поле в соответствии с законами физики изменяет мембранный потенциал покоя и приводит к деполяризации или гиперполяризации мембраны в зависимости от стороны клетки.

Пирамидальная клетка в извилине ориентирована перпендикулярно к поверхности коры. Следовательно, деполяризация нейронов в области аксонного холмика происходит при наложении положительного полюса на поверхность головы (анодная стимуляция данной области коры) (рис. 4.4.2b), тогда как при применении отрицательного полюса наблюдается гиперполяризация нейронов в области аксонного холмика (катодная стимуляция) (рис. 4.4.2a).

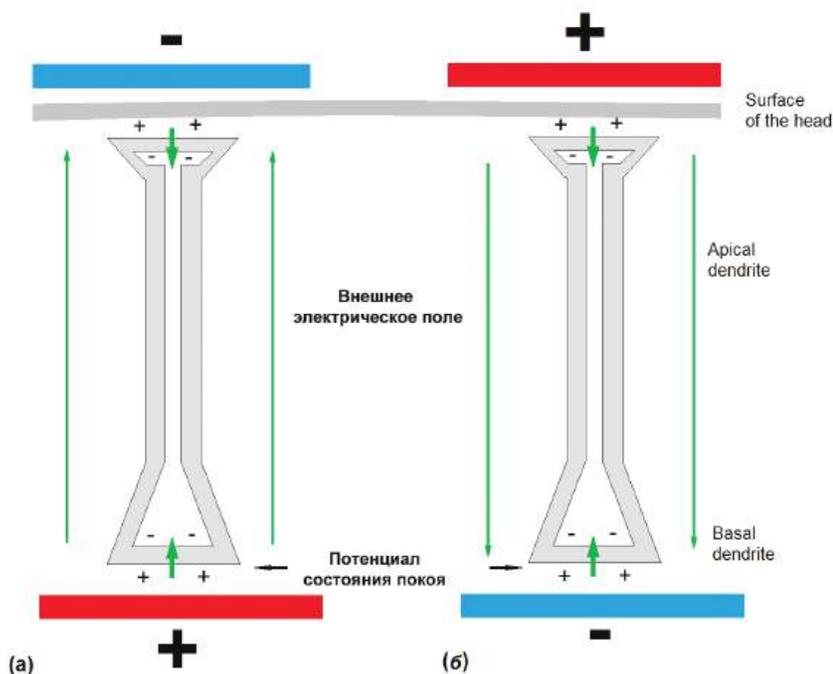


Рис. 4.4.2. Схематическая иллюстрация влияния внешнего электрического поля на мембрану пирамидального нейрона. Внутренняя сторона мембраны клетки заряжена отрицательно по отношению к наружной, что обеспечивает трансмембранный потенциал покоя. В этом дидактическом примере однородное внешнее электрическое поле генерируется с помощью стимулирующего электрода, расположенного на поверхности головы и референтного электрода, расположенного под серым веществом. (А) Внешние и внутренние поля имеют одинаковое направление возле положительного полюса, что в «сумме» приводит к гиперполяризации соответствующей мембраны; и (б) Внешние и внутренние трансмембранные поля имеют противоположное направление возле отрицательного полюса, что при их «несовпадении» приводит к деполяризации соответствующей части мембраны.

НЕЛИНЕЙНЫЕ КОЛЛЕКТИВНЫЕ КРАТКОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТКМП

Результаты многочисленных экспериментальных исследований показывают, что слабое (1 мВ/мм) однородное поле приводит к сдвигу трансмембранного потенциала приблизительно на 0,1 мВ. Для генерации спайков изменение должно быть в 150 раз выше (т. е. примерно 15 мВ), как при ЭСТ. Тем не менее, появляется все больше данных о том, что слабые электрические поля могут модулировать когерентность сетевой активности в экспериментах на животных и приводить к долгосрочным терапевтическим эффектам у пациентов. Для объяснения этих эффектов нелинейные коллективные явления должны быть приняты во внимание.

Нам известен по крайней мере один усиливающий фактор в нервной системе: коллективный эффект, обусловленный повторяющимися возбуждающими связями в корковых областях, когда небольшое изменение мембранного потенциала может

привести к значимым изменениям в нейрональной возбудимости (neuronal spiking). С этой точки зрения ТКМП можно рассматривать как метод подпороговой стимуляции, который модулирует спонтанную активность коры головного мозга, что, в свою очередь, вызывает транзиторные функциональные изменения в головном мозге человека.

Препараты срезов гиппокампа, таламо-поясных срезов (таламуса и поясной извилины (thalamo-cingulate slice) являются прекрасным способом для демонстрации влияния слабых внешних полей на коллективное поведение в нейронных сетях. В исследовании 2010 года, проведенном Davide Reato из Городского колледжа Городского университета Нью-Йорка (City College of the City University of New York), было показано влияние слабых внешних полей на коллективные гамма-колебания в препаратах срезов гиппокампа. В этом исследовании во время записи локальных потенциалов поля в области СА3 гиппокампа пространственно однородные электрические поля были ориентированы вдоль пирамидальных клеток. В результате исследования уста-

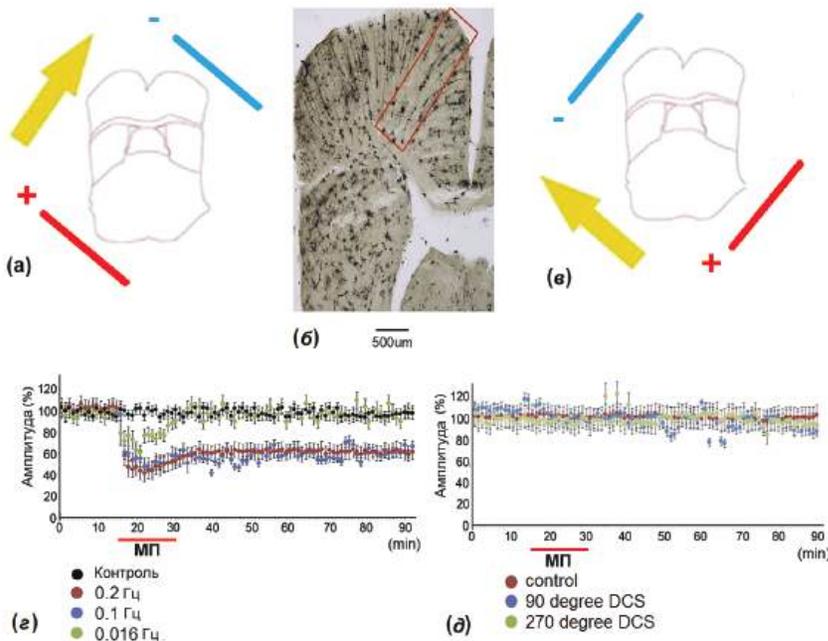


Рис. 4.4.3 Тормозное влияние катодной микрополяризации на таламокортикальные постсинаптические токи в препарате таламоцигулярного среза. (а) Параллельная ориентация электрического поля и аксо-дендритные волокна. (б) Окрашивание среза препарата по методу Гольджи. Обратите внимание на ориентацию аксо-дендритных волокон в красном квадрате. (с) Перпендикулярная ориентация электрического поля и аксо-дендритные волокна. (д) При параллельной ориентации поля катодная микрополяризация в сочетании с синаптической активацией (частота — 0,1 и 0,2 Гц) приводит к кратко- и долговременному уменьшению амплитуды вызванной активности (ось у), тогда как синаптическая активация с частотой 0,016 Гц обуславливает только краткосрочные эффекты. (е) При перпендикулярной ориентации поля синаптическая депрессия не наблюдается. Адаптировано с разрешения по *Chang et al. (2015)*.

новлено, что отрицательные поля приводят к уменьшению гамма-колебаний, тогда как положительные поля способствуют увеличению гамма-колебаний в препаратах срезов гиппокампа.

В исследованиях 2005 года Wei-Pang Chang из National Defense Medical Center (Тайвань) установлено тормозное влияние катодной микрополяризации на спонтанные возбуждающие постсинаптические токи, а также на эпилептические возбуждающие постсинаптические токи, индуцированные 4-аминопиридином в препарате таламоцигулярного среза (рис. 4.4.3). Следует подчеркнуть, что эффект наблюдался при ориентации электрического поля параллельно направлению аксо-дендритных волокон (рис. 4.4.3 а, d), но отсутствовал при ориентации поля перпендикулярно к аксо-дендритным волокнам (рис. 4.4.3 с, е). Это исследование раскрывает нейрофизиологические механизмы катодной ТКМП при фармакорезистентной эпилепсии.

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТКМП

С клинической точки зрения наиболее важными долговременными эффектами ТКМП являются изменения в нейронных сетях, которые сохраняются от нескольких минут до нескольких часов после прекращения стимуляции.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — один из способов измерения нейронной возбудимости. Например, ТМС двигательной коры вызывает мышечное сокращение, которое может быть измерено с помощью вызванных моторных потенциалов (ВМП). На рис. 4.4.4 видно, что изменения возбудимости моторной коры, индуцированные ТКМП в течение 5 минут, противоположны и зависят от полярности ТКМП. Так, после анодной ТКМП наблюдается повышение возбудимости моторной коры, а применение катодной ТКМП приводит к снижению возбудимости. Изменения сохраняются в течение приблизительно 5 минут после прекращения стимуляции.

Дальнейшее исследование показало, что увеличение продолжительности ТКМП приводит к продлению (до одного часа) эффекта стимуляции. Например, в исследовании 2001 года, проведенном Michael Nitsche и Walter Paulus из Геттингенского университета показано, что продолжительность долговременных эффектов ТКМП зависит от интенсивности и длительности ТКМП. Дополнительные сообщения свидетельствуют о том, что ежедневные повторные процедуры ТКМП могут дополнительно увеличить продолжительность эффектов ТКМП, тем самым влияя на клинический исход.

В исследовании Neri Accornero и коллег (2006) из Университета Рима (Италия) зрительные ВП записывались во время и после проведения анодной и катодной ТКМП у здоровых лиц. ТКМП обеих полярностей с силой тока 1 мА проводили в течение 3 и 10 мин. Специальный активный электрод размером 5×8 см² с электродом для записи ВП внутри был размещен на затылочную область головы и референтный электрод — на переднюю или заднюю поверхность основания шеи (рис. 4.4.5b). ВП были записаны в ответ стимулы реверсивного шахматного паттерна до, во время и после поляризации. Анодная поляризация уменьшает амплитуду затылочной волны P1, тогда как катодная поляризация значительно увеличивает ее амплитуду, но под влиянием ТКМП обеих полярностей латентность слева статистически зна-

чимо не изменяется. Эти изменения сохранялись в течение нескольких минут после прекращения поляризации; при этом чем более продолжительной была ТКМП, тем дольше сохранялось последствие (сравните рис 4.4.5а и с.).

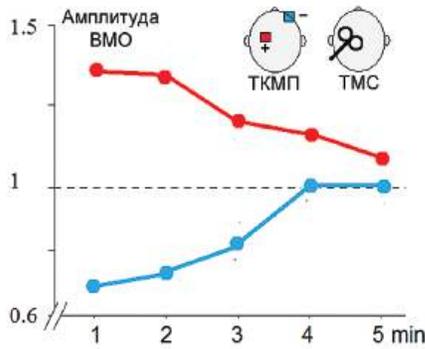


Рис. 4.4.4. Специфичность влияния ТКМП на возбудимость двигательной коры в зависимости от полярности. Ось Y — относительная амплитуда вызванного моторного потенциала, индуцированного ТМС вызванной после ТКМП двигательной коры в течение 5 мин. Ось X — время, прошедшее после окончания ТКМП. «Головы» в верхнем правом углу схематически изображают процедуру ТКМП и ТМС. Адаптировано с разрешения *Nitsche & Paulus (2001)*.

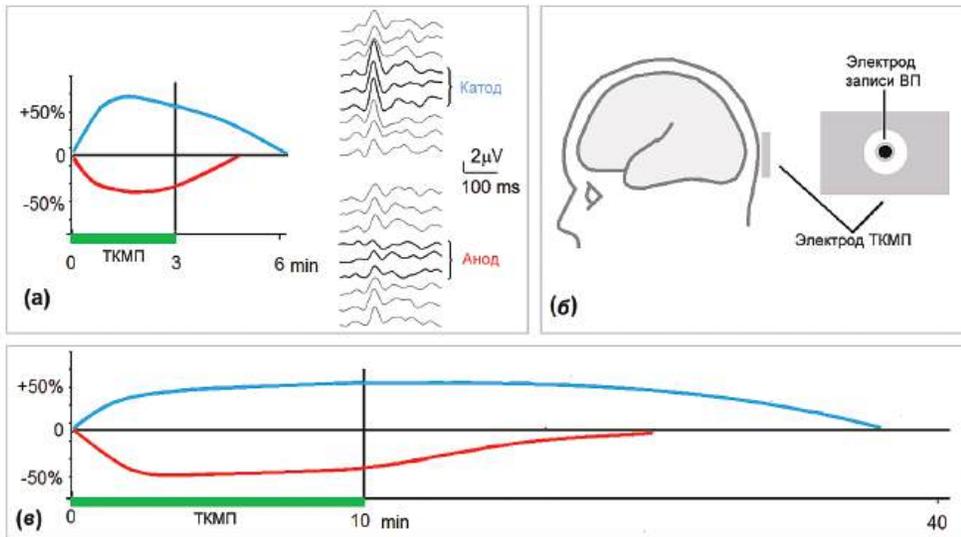


Рис. 4.4.5. Отдаленные эффекты ТКМП, измеренные с помощью ВП. (А) Изменение относительной амплитуды зрительного компонента P100 после ТКМП в течение 3 мин. P100 измерен по отношению к периоду до проведения ТКМП; (Б) Положение активного электрода на коже головы (слева) и конструкция электрода. Синяя линия, катодная ТКМП; красная линия, анодная ТКМП; Зеленая линия, ТКМП; и (с) Изменение относительной амплитуды зрительного компонента P100 после ТКМП в течение 10 мин. Адаптировано с разрешения *Accornero et al. (2006)*.

РОЛЬ NMDA РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ДОЛГОВРЕМЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ТКМП

Результаты экспериментальных исследований с применением фармакологических препаратов, которые оказывают влияние на мембрану и процессы в нейронных сетях показывают, что в реализации кратковременных и долговременных эффектов ТКМП принимают участие различные нейронные механизмы. Кратковременные эффекты ТКМП определяются несинаптическими механизмами, связанными с деполяризацией или гиперполяризацией мембранных потенциалов покоя, что соответствует модели, представленной на рис. 4.4.2. Долговременные эффекты ТКМП реализуются посредством NMDA-зависимых механизмов, подобных долговременной синаптической потенциации и депрессии. Этот факт означает, что долговременные эффекты являются результатом сохранения следов электрического смещения (пертурбации electrical disturbance) в коллективном поведении нейронных сетей, соединенных между собой в значительной степени возбуждающими глутаматэргическими синапсами.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ТКМП является безопасной процедурой при проведении в соответствии со стандартными требованиями. Рецензент (reader) здесь ссылается на статью 2003 г. Michael Nitsche и его коллег из University of Goetengen. Тем не менее, в редких случаях могут наблюдаться такие побочные эффекты, как — усталость (35%), легкая головная боль (11,8%), тошнота (2,9%), а также преходящее покалывание, зуд и/или покраснение в области стимуляции.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Одним из недостатков стандартной ТКМП является низкое пространственное разрешение, обусловленное большими размерами стимулирующего электрода. Пространственное разрешение может быть улучшено несколькими способами. Одним из возможных способов является уменьшение размера стимулирующего электрода и увеличение размера референтного электрода. Другой способ состоит в использовании Лапласовского монтажа (Laplacian montage) стимулирующих электродов для локализации области наибольшей плотности тока (largest current source density). Проведено несколько методологических исследований вышеописанных способов, которые доказали их целесообразность.

Другим ограничением ТКМП является сложность определения протокола лечения (то есть, локализацию и направление плотности тока для конкретного субъекта и выбранного положения электрода). Теоретически, это ограничение может быть преодолено с помощью моделирования плотности тока на индивидуальных картах МРТ.

ГЛАВА 4.5. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ

По сравнению с ЭСТ и транскраниальной микрополяризацией (ТКМП), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) была впервые применена в 1985 г. Энтони Баркер и коллегами из Университета Шеффилда (Великобритания) для неинвазивной стимуляции моторной коры головного мозга человека и оценки целостности центральных двигательных путей. Со времени возникновения ТМС использование этого метода в клинической нейрофизиологии, неврологии и психиатрии приобрело широкое распространение, в основном с исследовательской целью.

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

ТМС базируется на законе электромагнитной индукции, открытой Майклом Фарадеем в 1838 г. Согласно этому закону, если импульс электрического тока, проходящего через катушку, размещенную над головой индивида, имеет достаточную величину и короткую продолжительность, он генерирует быстро меняющиеся магнитные импульсы, которые проникают через скальп и кости черепа в мозг с незначительным ослаблением. Импульсы магнитного поля, согласно тому же закону, вызывают вторичный ионный ток в головном мозге (рис. 4.5.1). Индуцированные кратковременные электрические импульсы, в свою очередь, могут вызвать потенциалы действия в корковых нейронах, особенно в поверхностных частях коры головного мозга.

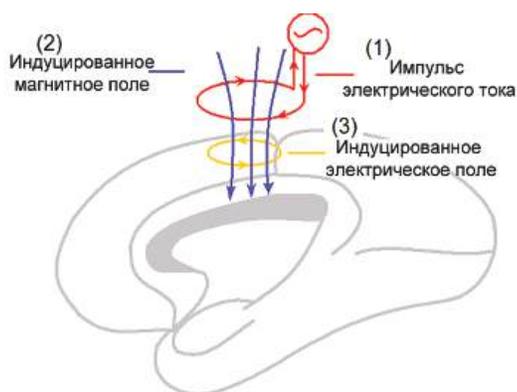


Рис. 4.5.1. Схема транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Электрический импульс (красный цвет) подается на катушку, размещенную над головой индивидуума. Электрический ток приводит к появлению магнитного поля (синий), которое проникает через кожу, скальп и серое/белое вещество. Импульс магнитного поля вызывает электрический ток (желтый). Если первоначальный электрический ток имеет достаточную силу, то индуцированный электрический ток может активировать нейроны коры головного мозга.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

ТМС используется для оценки состояния различных уровней двигательной системы. Данный метод информативен в исследовании возбудимости моторной коры, функциональной целостности интракортикальных нейронных структур, проводимости по кортико-спинальным, кортико-нуклеарным и каллозальным волокнам, а также функции нервных корешков и периферических двигательных путей, идущих к мышце. При ТМС двигательной коры с соответствующей интенсивностью стимуляции, вызванные моторные потенциалы (ВМП) можно зарегистрировать с мышц контралатеральной конечности. Двигательный порог представляет собой наименьшую интенсивность воздействующего на кору одиночного импульса ТМС, необходимого для индукции ВМП в целевой мышце. Считается, что двигательный порог отражает возбудимость мембраны кортикоспинальных нейронов и межнейронных проекций к этим нейронам в моторной коре, а также возбудимость двигательных нейронов в спинном мозге, нервно-мышечных соединениях и мышцах. Примеры находок в такого рода исследованиях могут помочь в локализации уровня поражения в пределах нервной системы, дифференциальной диагностике между преимущественно демиелинизирующими или аксональными поражениями моторных трактов, или в предсказании функциональных двигательных нарушений вследствие травмы.

Кратковременный магнитный импульс при ТМС приводит к синхронной активации корковых нейронов. За синхронной активацией следует торможение. Развивающееся после однократно предъявленного импульса торможение объясняет, почему одиночные импульсы или короткие пачки ТМС могут эффективно нарушать текущую нейронную активность в области стимуляции. Этот преходящий дезорганизующий эффект ТМС, который часто называют виртуальным поражением, широко используется специалистами по когнитивной нейробиологии для изучения функциональной значимости стимулируемой области в поведении.

Продолжительные непрерывные трейны или короткие прерывистые пачки стимулов, которые повторно предъявляются в определенной зоне коры с частотой более 1 Гц получили название ритмической ТМС (рТМС). рТМС может вызывать изменения в возбудимости нейронов, которые сохраняются по окончании стимуляции. Эти нейромодуляторные эффекты ТМС использовались во многих исследованиях *in vivo* по изучению корковой пластичности и могут быть полезны у пациентов с неврологическими и психиатрическими заболеваниями для сохранения или восстановления функции мозга.

Бифокальная ТМС (Dual-site TMS) может вызывать координированную стимуляцию двух взаимосвязанных областей коры головного мозга. При использовании подхода тестового кондиционирования, бифокальная ТМС была применена для оценки взаимосвязей кортико-кортикальных путей, которые имеют проекции на область кисти первичной моторной коры.

НИЗКОЧАСТОТНАЯ И ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ РТМС

Физиологический эффект рТМС зависит от частоты. Низкочастотная рТМС (около 1 Гц), как правило, снижает кортикальную возбудимость, тогда как высоко-

частотная рТМС (обычно от 5 до 20 Гц) повышает ее. Эта способность повышать или снижать возбудимость коры головного мозга, наряду с высоким временным разрешением метода, позволяет предположить, что ТМС может быть полезным инструментом для влияния на нейронные сети коры такими способами, которые могут изменять когнитивные функции.

Третья парадигма ТМС, известная как тета-стимуляция, была разработана специально для имитации традиционных парадигм долговременной потенциации и подавления. Тета-стимуляция состоит из 3 импульсов с частотой 50 Гц, которые повторяются с интервалом 200 мс. Эффекты такого типа рТМС более выражены и более продолжительны, чем индуцированные традиционными парадигмами рТМС.

Потенциальные возможности применения рТМС в психиатрии являются очень перспективными, но в настоящее время они остаются на стадии разработки. рТМС является относительно новым методом с большим количеством функций для оптимизации его использования. Например, точность ТМС может быть улучшена с помощью применения индивидуальных карт МРТ. Параметры рТМС, такие как частота, интенсивность, стимул, форма импульса и полярность также могут быть оптимизированы.

МОДЕЛЬ

Нейрофизиологические механизмы ТМС и рТМС до конца не изучены, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

БЕЗОПАСНОСТЬ

При проведении рТМС с соблюдением параметров стимуляции, рекомендованных в руководствах по безопасности, данный метод является достаточно безопасным и имеет незначительные побочные эффекты. Наиболее частыми побочными эффектами рТМС являются незначительная головная боль, которая купируется при применении простых анальгетиков, локальная боль или парестезии в области стимуляции, боль в шее, зубная боль, преходящие изменения слуха и обмороки. Судорожный приступ является возможным серьезным побочным эффектом, но при строгом соблюдении исследователями рекомендованных параметров безопасности, возникает крайне редко.

ГЛАВА 4.6. ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА

ВВЕДЕНИЕ

Когда в 20-м столетии возникла психохирургия как метод хирургического лечения тяжелых психических расстройств, единственным доступным для нейрохирургов способом модуляции активности мозга была деструкция целевого участка нервной ткани. В 1935 г. Egas Moniz and Almeida Lima в Португалии выполнили первые префронтальные лейкотомии. В 1949 г. Egas Moniz был удостоен Нобелевской премии за «открытие терапевтического действия префронтальной лейкотомии при некоторых психозах.» Однако неразборчивое использование обширных хирургических вмешательств часто вело к страшным последствиям, таким как полное изменение личности и нарушение интеллекта. В скором времени процедура стала рассматриваться как неэтичная и от ее проведения отказались.

В 1949 г. французский нейрохирург Talairach представил стереотаксическую аппаратуру (stereotactic frame) для селективной коагуляции фронтоталамических волокон передней ножки внутренней капсулы. Селективная стереотаксическая психохирургия заменила префронтальную лоботомию, которую проводили во всем мире. Данный метод применялся при различных психических заболеваниях. Например, (1) передняя капсулотомия применялась при генерализованном тревожном расстройстве и обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), (2) цингулотомия при наркомании, биполярном расстройстве, депрессии, ОКР, шизоаффективном расстройстве и шизофрении, (3) субкаудальная трактомия при депрессии, ОКР и шизофрении, (4) передняя каллозотомия при шизоаффективном расстройстве и шизофрении, (5) таламотомия при синдроме Туретта, (6) гипоталамотомия при наркомании, агрессивности и сексуальных расстройствах и (7) амигдалотомия при агрессивном поведении, связанном с психическими расстройствами.

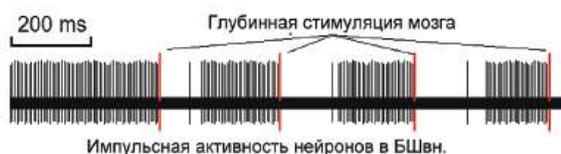
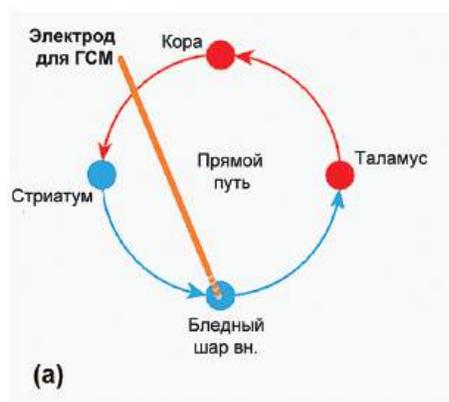
Хотя в первые годы при стереотаксической психохирургии использовались почти исключительно абляционные разрушения, в 1960 и 1970-е гг. экспериментальную глубинную стимуляцию мозга (ГСМ) у пациентов с психиатрическими заболеваниями проводили несколько групп. Например, в Институте экспериментальной медицины в Ленинграде проводили ГСМ и внутримозговую стимуляцию постоянным током для индукции обратимой абляции вблизи имплантированных электродов. Перед началом применения этих методов стимуляции нейрофизиологи (автор книги был среди них) записывали нейрофизиологические параметры от вживленных электродов при выполнении пациентами различных функциональных задач для картирования функции в структуре мозга.

С появлением психоактивных препаратов в 1950-х и 1960-х гг., число пациентов, нуждающихся в стереотаксической психохирургии, существенно уменьшилось. В настоящее время данный метод применяется только при лечении психических заболеваний, резистентных к стандартной терапии (refractory psychiatric disorders). Стереотаксическое разрушение, хотя и является эффективным, рассчитано на оказание длительного воздействия, и поэтому связано с риском развития длительных побоч-

ных эффектов. При введении электродов в мозг остается слишком малое пространство для ошибок, и если они случаются, то нет другого выхода, кроме как другое или еще большее разрушение. С момента публикации в 1987 г. Alim-Louis Benabid и его коллег из Гренобльского университета во Франции статьи, посвященной глубинной стимуляции таламуса у пациентов с тремором, страдающих паркинсонизмом, ГСМ фактически заменила абляционные разрушения в стереотаксической нейрохирургии при лечении как двигательных, так и психических расстройств.

ПРОЦЕДУРА

Стандартная процедура имплантации электрода остоит из следующих этапов: (1) к черепу пациента прикрепляется стереотаксическая рамка, (2) мозг пациента визуализируется с рамой для локализации целевой области на снимках МРТ или КТ, (3) стереотаксическая рамка используется для расположения электрода в целевой области через небольшое отверстие в черепе (рис. 4.6.1b), (4) электрод соединяют с кабелем и располагают под скальпом и кожей шеи в подкожный карман, (5) где размещен внутренний генератор импульсов.



(б)

Рис. 4.6.1. Ингибирующий эффект ГСМ. (А) При болезни Паркинсона высокочастотная активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара чрезмерно подавляет нейроны вентrolateralного ядра таламуса. (Б) Для устранения этого чрезмерного тормозного эффекта, глубинная стимуляция мозга вызывает торможение паллидарных (pallidal) нейронов.

НЕЙРОННЫЙ МЕХАНИЗМ

Точные нейронные механизмы ГСМ по-прежнему остаются предметом дискуссий. Одним из возможных механизмов ГСМ является ингибирующий эффект, который показан на рис. 4.6.1. Этот эффект наблюдался в исследовании 2000 г., проведенном Jonatan Dostrovsky и его коллегами из Университета Торонто. Авторы исследования записывали импульсную активность нейронов внутренней части бледного шара (GPi) у пациентов с болезнью Паркинсона, которым было проведено стереотаксическое исследование (stereotactic exploration) с целью локализации оптимального места для разрушения или имплантации электрода для ГСМ. Авторы предположили, что стимуляция GPi активизирует ГАМК-ергические терминалы аксонов стриатальных (striatal) и/или внешних паллидарных нейронов (external pallidal neurons), вызывая тем самым высвобождение ГАМК и постсинаптическое торможение нейронов GPi. Таким образом, высвобождение ГАМК в GPi, индуцированное стимуляцией, может быть одним из механизмов, лежащих в основе терапевтических эффектов паллидарной ГСМ (pallidal DBS). Этот механизм также объясняет, почему эффекты ГСМ подобны эффектам паллидотомии.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

По сравнению с нейрохирургическими процедурами, глубинная стимуляция мозга имеет ряд преимуществ. Во-первых, эффекты, вызванные ГСМ, полностью обратимы. Во-вторых, параметры стимуляции можно подобрать индивидуально, в соответствии с изменением симптоматики и динамикой заболевания пациента. В-третьих, можно включать или выключать стимуляцию, не сообщая об этом пациенту, что открывает уникальную возможность для двойных слепых исследований. Наряду с достоинствами, у ГСМ есть некоторые недостатки, в первую очередь связанные с необходимостью длительного нахождения импланта в мозге, что создает опасность инфицирования.

ЧАСТЬ 5.

НЕЙРОМАРКЕРЫ В ПСИХИАТРИИ

ГЛАВА 5.1. СИНДРОМ НЕДОСТАТКА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Синдром недостатка внимания и гиперактивности (СНВГ) является достаточно распространенным психоневрологическим заболеванием с дебютом в детском возрасте (около 5% детей школьного возраста). В соответствии с действующими критериями, диагноз СНВГ требует выявления симптомов невнимательности, гиперактивности и импульсивности, которые носят упорный характер и не соответствуют возрасту ребенка. СНВГ часто сочетается с другими психоневрологическими заболеваниями и нарушениями нервно-психического развития, встречается при вызывающем оппозиционном расстройстве и нарушениях поведения, тревожности и депрессивных расстройствах, нарушениях сна, трудностях обучения, а также расстройствах, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами.

СНВГ, безусловно, не является заболеванием 20-го века, как полагают некоторые. Пациенты с СНВГ всегда присутствовали в популяции. Например, в 1798 году Александр Крайтон в своей книге «Исследование природы и происхождения умственного расстройства» описал заболевание, напоминающее подтип СНВГ с преобладанием невнимательности. После Первой мировой войны и больших эпидемий энцефалита 1917-18 гг., гиперактивность у детей связывали с повреждением головного мозга, а выявляемая дисфункция получила название «минимальное повреждение мозга». Позже, когда острое поражение головного мозга не было подтверждено, диагностируемые нарушения стали называть «минимальной мозговой дисфункцией».

В 1970-е годы, когда компьютерная метафора обработки информации стала новой научной парадигмой, невнимательность как нарушение фильтрации информации постулировалась в качестве основной проблемы у этих детей. В конце 20-го века дисфункция часто связывалась с нарушением исполнительной системы мозга, в которой ключевыми элементами являются лобные доли и базальные ганглии. В последние годы научная мода сместилась в сторону способа когнитивного контроля, в котором реактивные и упреждающие операции отличаются, и их нарушения связаны с СНВГ.

Изменения в терминологии частично отражают перемены в научных парадигмах и указывают на субъективный характер заболевания.

В 1937 году начали применять психостимуляторы для улучшения внимания при СНВГ, а в 1960-е годы было получено одобрение контролирующих органов для лечения детей с использованием психостимуляторов.

Накопленные данные исследований с участием близнецов и приемных детей подтверждают генетическую природу СНВГ и показывают взаимодействие окружающей среды и генетических факторов в проявлении симптомов заболевания.

Несмотря на долгую историю исследований и огромное количество накопленных данных, не существует единого мнения относительно патофизиологии СНВГ, что, с учетом разных аспектов полученных экспериментальных данных, привело к формированию совершенно различных теорий заболевания.

СИМПТОМЫ

Диагностические критерии СНВГ в DSM-5 и DSM-IV аналогичны. Используются те же самые 18 симптомов, разделенные на две группы (невнимательность и гиперактивность/импульсивность). Для установления диагноза необходимо наличие, как минимум, шести симптомов в одной группе.

Симптомы СНВГ являются описательными. СНВГ с преобладанием невнимательности включает в себя следующие симптомы: (а) часто неспособность поддерживать внимание при выполнении заданий или игровой деятельности, (б) часто имеются трудности в организации заданий и деятельности, (с) часто легко отвлекаются на внешние раздражители и т. д. Симптомы СНВГ гиперактивности/импульсивности включают в себя: (а) часто покидают свое место в классной комнате или в других ситуациях, где необходимо продолжать сидеть (б) часто шумны в играх или испытывают затруднения в тихом проведении досуга, (с) часто испытывают трудности при ожидании своей очереди и т. д. Тем не менее, в DSM-5 были внесены некоторые изменения, включая позиционирование СНВГ в главе: Нарушения нервно-психического развития для отражения того, каким образом развитие мозга коррелирует с СНВГ.

Из определения DSM следует, что СНВГ представляет собой сочетание различных симптомов. Диагноз данного заболевания выставляется на основании наличия различных сочетаний симптомов. Кроме того, клинический метод диагностики СНВГ и его подтипов в DSM весьма субъективен и поэтому непостоянный. Это зависит от выбранного источника информации о типах используемых шкал оценки и метода интеграции информации из нескольких источников (например, родителей и учителей).

Противоречия в диагностике СНВГ свидетельствуют о различиях между американскими и европейскими диагностическими критериями. В международной классификации болезней (МКБ), которая используется в Европе, СНВГ называется гиперактивным расстройством (ГР). Обе классификации включают детей с несоответствующими возрасту уровнями невнимательности, гиперактивности и импульсивности, которые начинаются в детстве, обуславливают низкую успеваемость в школе, а также оказывают негативное влияние на интеллектуальную и профессиональную

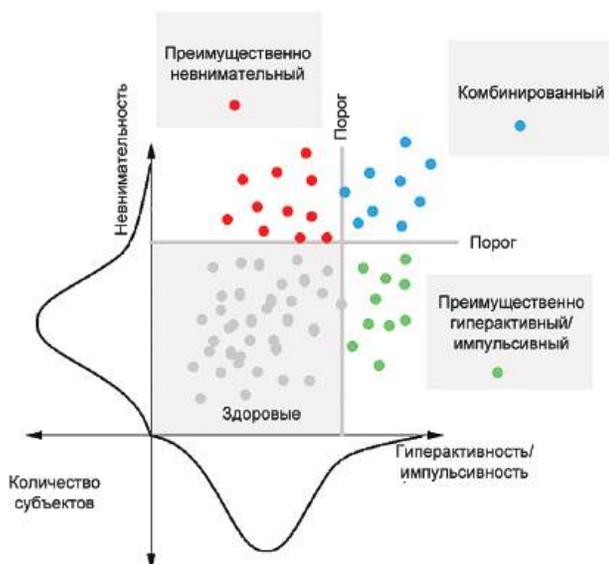


Рис. 5.1.1. Изображение симптомов СДВГ в многомерном пространстве. Для упрощения, девять симптомов невнимательности у детей представлены по оси y, и шесть признаков гиперактивности с тремя симптомами импульсивности изображены по оси x. Пороги (как произвольно определено в DSM) разделения «здоровых» лиц и пациентов с СДВГ. Три подтипа СДВГ в пространстве симптомов могут быть разделены: преимущественно невнимательный, преимущественно гиперактивный/импульсивный и сочетанные подтипы.

деятельность и социальные взаимоотношения. Однако критерии МКБ строже и требуют большей выраженности симптоматики для постановки диагноза, по сравнению с критериями DSM. В DSM СДВГ разделен на три типа: с преобладанием невнимательности (отсутствует в МКБ), с преобладанием гиперактивности и импульсивности и смешанный тип (рис. 5.1.1).

ЛАТЕНТНЫЕ КЛАССЫ СИМПТОМОВ СДВГ

Многие люди (особенно дети) невнимательны, импульсивны и гиперактивны; следовательно, симптомы СДВГ распространены в человеческой популяции и, в меньшей степени, могут быть найдены у нормально развивающихся субъектов (рис. 5.1.1).

Возникает вопрос: возможно ли при работе с симптомами СДВГ в 18-мерном пространстве естественным образом разделить подтипы СДВГ без нивелирования (игнорирования) некоторых положительных симптомов, необходимых для установления диагноза СДВГ?

В исследовании 2008 года Maria Acosta и коллеги из Национального института психического здоровья использовали анализ латентных классов (АЛК) для того, чтобы ответить на этот вопрос.

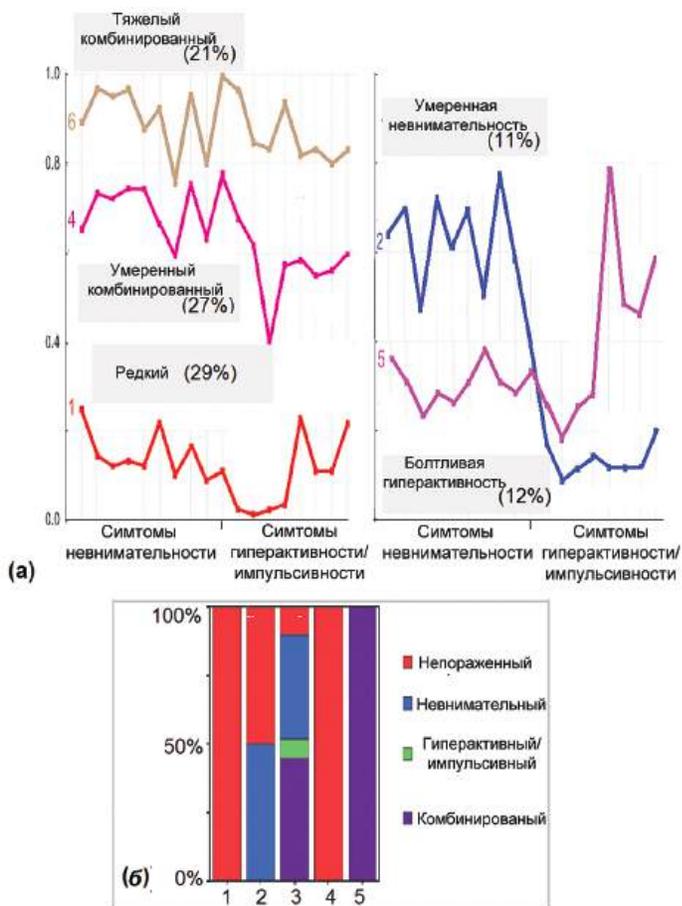


Рис. 5.1.2. Анализ латентных классов в 18-мерном пространстве симптомов. Дети в возрасте 4-11 лет были оценены по шкале Вандербилта для родителей (Vanderbilt Assessment Scale for Parents, VAS-P). (А) Каждая фигура показывает латентный класс вероятности подтверждения (ось y) для каждого VAS-P пункта (симптомы); и (б) сравнение статуса СНВГ, как определено DSM-IV, и состава кластера (каждый кластер равен 100%). Адаптировано с разрешения *Acosta et al. (2008)*.

АЛК, основанный на статистической концепции вероятности, начал использоваться в 1950 г. В исследовании 2008 года метод был применен для анализа сообщений родителей о симптомах СНВГ, полученных путем выборочного опроса 1010 человек из общенационального набора семей, в которых как минимум один ребенок с СНВГ и второй ребенок либо болен или, либо точно здоров. Метод повторно выдал от шести до восьми кластеров. Кластеры включали в себя три клинически значимые группы: гиперактивные, невнимательным и сочетанные (рис 5.1.2.). Результаты исследования показывают, что все три подтипа СНВГ могут быть естественным образом выбраны в пространстве симптомов и эти подтипы могут отражать главные особенности поведения детей.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По данным обзора Stephen Faraon и коллег (2003 год) из Королевского университета в Кингстоне (Канада), СНВГ наблюдается у 8-12% детей во всем мире. Тем не менее, некоторые авторы полагают, что при проведении тщательной диагностики распространенность СНВГ в детском возрасте может составлять только 1-4%.

Преобладание СНВГ у мужчин, вероятно, обусловлено их большей подверженностью несчастным случаям, например, черепно-мозговым травмам. По данным клинических работ, преобладание этого расстройства у мальчиков, по сравнению с девочками, выражено меньше, чем по результатам социальных исследований. Это свидетельствует о том, что у женщин СНВГ оказывает менее разрушительное влияние на жизнь.

ВОЗРАСТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

У большинства пациентов СНВГ диагностируется в раннем возрасте. Например, в исследовании, проведенном Реуге и коллегами в 2014 году, установлено, что из 807 пациентов с пожизненным диагнозом СНВГ (установленным на основании критериев DSM-IV), у 45% пациентов наблюдался ранний возраст начала заболевания (≤ 7 лет), у 31% — поздний (> 7 и ≤ 12 лет) и у 18% — очень поздний (> 12 и ≤ 18 лет).

СОХРАНЕНИЕ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

В течение нескольких десятилетий положение о том, что СНВГ сохраняется в зрелом возрасте, воспринималось со скепсисом. Однако результаты последующих исследований показали, что, несмотря на очевидное уменьшение симптомов СНВГ при взрослении, они сохраняются в зрелом возрасте и часто связаны с клинически значимыми нарушениями. Результаты мета-анализа 2008 года, проведенного Victoria Simon и коллегами из Semmelweis University (Будапешт, Венгрия), показали, что распространенность СНВГ у взрослых составляет примерно 2,5%.

ИСХОД

Дети с СНВГ подвержены развитию других психических заболеваний и расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами. СНВГ ассоциирован с функциональными нарушениями, приводящими к проблемам в школе и во взаимоотношениях со сверстниками, конфликтам в семье, неудачам в профессиональной деятельности, травмам, антисоциальному поведению, нарушениям правил дорожного движения и авариям. Люди с СНВГ находятся в группе повышенного риска низкого уровня школьной успеваемости, низкого уровня доходов, неполной занятости, правонарушений (legal difficulties) и трудностей в социальных взаимоотношениях.

КОМОРБИДНОСТЬ

Симптомы СНВГ не являются характерными только для этого диагноза. У детей они в значительной степени совпадают с симптомами вызывающего оппозиционно-го расстройства, расстройства поведения, затруднениями в обучении, аффективного расстройства и тревоги. У взрослых симптомы СНВГ совпадают с симптомами анти-социального расстройства, аффективного и тревожного расстройств, а также алкогольной или наркотической зависимости.

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Факторы риска, связанные с беременностью и родами, включают повышенные уровни билирубина, преждевременные роды, низкий вес при рождении, перинатальную гипоксию и ишемические нарушения, нарушения метаболизма матери, такие как диабет и фенилкетонурия, а также употребление матерью алкоголя, курение и использование некоторых лекарственных препаратов во время беременности. Базальные ганглии — один из отделов мозга с наиболее активным метаболизмом, и поэтому уязвимых к гипоксии — как правило, вовлечены в процесс при СНВГ. Предположение о причинной связи между возникновением СНВГ и некоторыми видами пищи активно обсуждалось средствами массовой информации, но не были подтверждены результатами систематических исследований. Однако установлено, что воздействие свинца причастно к возникновению этого расстройства. Психосоциальные факторы, такие как неблагоприятные супружеские взаимоотношения, неблагоприятная обстановка в семье, многодетная семья, отцовская преступность и низкий социальный класс являются факторами риска развития СНВГ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Результаты исследований, проведенных в течение нескольких десятилетий, показали, что СНВГ прослеживается в поколениях. Согласно исследованиям у близнецов, наследуемость СНВГ оценивается как 0,75. В генетических исследованиях пациентов с СНВГ с применением анализа сцепления между генными локусами до сих пор не получено достоверных результатов. Это позволяет предположить, что гены, которые позволили бы различить пациентов с СНВГ и здоровых лиц, вряд ли существуют.

С другой стороны, целью многих исследований генов-кандидатов (candidate gene studies) с применением методов ассоциации являлось определение влияния биологически релевантных вариантов генов на склонность к СНВГ. В обзоре Faraone и коллег 2005 года, описано несколько ранее упомянутых генов-кандидатов, включая группу генов дофаминовых рецепторов и гена транспорта дофамина, которые наблюдались у детей, склонных к СНВГ.

Следует отметить, что генетические варианты, связанные с СНВГ, встречаются достаточно часто и фиксированы в некоторых популяциях. Однако при шизофрении и аффективных расстройствах, в отличие от СНВГ, наблюдается снижение уровня рождаемости. По данным обзора 2007 года Mauricio Arcos-Burgos and Maria Teresa Acosta из Национального института здоровья, эта модель указывает на то, что СНВГ как поведенческая черта имеет селективное преимущество в процессе эволюции.

РОЛАНДИЧЕСКИЙ ФОКУС

Наличие эпилептиформного фокуса над роландовой бороздой является фактором риска развития СНВГ. Как мы узнали из главы: Рутинная электроэнцефалограмма, наличие фокуса в коре головного мозга не обязательно указывает на диагноз эпилепсии. Эпилептиформные фокусы можно обнаружить у лиц, которые не страдают эпилепсией. Фокус в области роландовой борозды проявляется в центрально-височных (роландических) спайках. У некоторых лиц без диагноза эпилепсии, по какой-либо причине отмечаются роландические спайки на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Martin Holtman и его коллеги из Центрального института психического здоровья в Мангейме (Германия) в своем исследовании (2003 год) обнаружили роландические спайки у 6% детей с СНВГ без эпилепсии, которые были выше, чем у здоровых детей. Авторы исследования также установили, что у детей с роландическими спайками, как правило, наблюдаются более выраженные симптомы гиперактивности и импульсивности.

С другой стороны, дети с эпилепсией имеют более высокий риск развития СНВГ, по сравнению с детьми, не страдающими эпилепсией. David Dunn и его коллеги из Indiana University School of Medicine в своем исследовании 2003 года показали, что у 38% детей с эпилепсией из выборки отмечаются симптомы, которые соответствуют критериям СНВГ (преимущественно, невнимательный подтип).

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Нейропсихологическое обследование по своей природе представляет собой иной процесс, чем установление диагноза на основании клинических критериев. Ни один нейропсихологический тест не соответствует симптомам СНВГ в DSM, таким как «часто имеются трудности в организации заданий и деятельности». Тем не менее, специфика нейропсихологических обследований не исключает существование целого ряда нейропсихологических задач, которые пациенты с СНВГ выполняют хуже, чем здоровые люди.

Как уже упоминалось в исторической справке к главе, СНВГ часто рассматривается как расстройство исполнительной системы. В 2005 году Eric Willcutt и коллеги из Университета Колорадо провели мета-анализ для того, чтобы проверить обоснованность теории о том, что СНВГ представляет собой расстройство исполнительной системы. Были проанализированы восемьдесят три исследования, в которых оценивались исполнительные функции в группах пациентов с СНВГ (всего N = 3734) и без СНВГ (N= 2969).

В группах пациентов с СНВГ выявлено значительное ухудшение результатов нейропсихологических задач со средними величинами эффекта, колеблющимися от 0,43 до 0,69. Напомним, что в клинической практике биомаркер может применяться в случае большой величины эффекта (affect size?). Следовательно, ни один из исследованных нейропсихологических параметров самостоятельно не может использоваться в качестве единого маркера СНВГ. В 2002 году Josef Sergeant из Vrije Universiteit, Амстердам на основе анализа расстройства исполнительных функций у детей с СНВГ и других психических расстройств пришли к выводу, что эти дисфункции не являются специфическими для СНВГ.

Наряду с нарушением исполнительных функций, неприятие задержки и изменчивость активности (variability of performance) часто рассматриваются в качестве возможных нейропсихологических маркеров СНВГ.

НЕОДНОРОДНОСТЬ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В исследовании Alysa Doyle и его коллег 2000 года из Гарвардской медицинской школы было проведено тестирование 102 детей с СНВГ и здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу, для оценки трех ранее упомянутых нейропсихологических параметров: (1) исполнительных функций, (2) неприятия задержки и (3) изменчивости времени реакции (RT) (рис. 5.1.3). У детей с СНВГ все исследованные параметры значительно отличались от результатов детей группы контроля, кроме неприятия за-

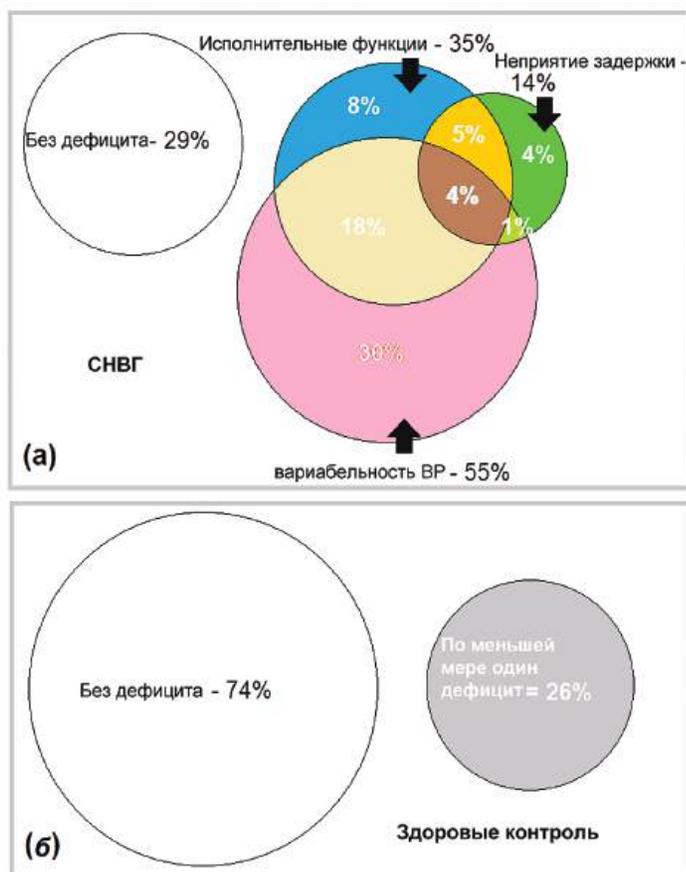


Рис. 5.1.3. Неоднородность нейропсихологического профиля СНВГ. (А) Процент 7-13-летних пациентов с СНВГ и нарушением вариабельности времени реакции RTV, исполнительных функций и неприятия задержки. (Б) Процент здоровых лиц с нейропсихологическими нарушениями. Адаптировано по Doyle и др. с разрешения (2000).

держки. У 75% детей с СНВГ наблюдалось нарушение, как минимум, одного из нейропсихологических параметров: исполнительных функций (35%), изменчивости времени реакции (54%) и неприятия задержки (14%). У 25% детей не обнаружено нарушений исследуемых параметров. Вместе с тем, у 26% пациентов контрольной группы, выявлено нарушение, как минимум, одного нейропсихологического параметра.

Результаты исследования показали неоднородность как среди детей с СНВГ, так и здоровых детей контрольной группы. Возникает два вопроса: (1) Может ли нейропсихологическая неоднородность быть принята во внимание при разделении всех пациентов с СНВГ и здоровых лиц на подгруппы с различными нейропсихологическими профилями?; и (2) Может ли это разделение улучшить диагностику в рамках выбранных подгрупп?

В исследовании Damien Fair и коллег 2012 года из Oregon Health and Science University была предпринята попытка ответить на эти вопросы. В нейропсихологическое обследование включены тесты для оценки (1) рабочей памяти, (2) ингибирования ответа, (3) вариабельности ответа, (4) временной обработки информации, (5) возбуждения и активации, (6) нарушения контроля, и (7) скорости ответа. Дети с СНВГ (N=285), по сравнению со здоровыми детьми (N = 213), все задачи выполняли хуже.

Для оценки неоднородности пациентов с СНВГ и здоровых лиц контрольной группы, в исследовании Damien Fair и коллег 2012 года из Oregon Health and Science University была применена теория графов. Пациенты группы контроля были разделены на подгруппы: (1) группа с вариабельностью ответа (43% выборки), (2) группа с низкой исполнительностью и сниженной рабочей памятью, объемом запоминания, торможения и скоростью ответов (output speed) (20% выборки), (3) группа низкой временной обработки информации (18% выборки), и (4) группа с низкой возбудимостью и слабым обнаружением сигнала (18% выборки). Неоднородность людей с СНВГ была «вложена» в это нормальное изменение, таким образом, что каждая подгруппа может быть идентифицирована как среди больных с СНВГ, так и здоровых людей. Для каждой подгруппы характерен уникальный паттерн нарушений.

Сравнение нейропсихологических параметров здоровых лиц и детей с СНВГ повысило точность диагностики в каждой из подгрупп. С теоретической точки зрения идея разделения в рамках подгрупп здоровых лиц и детей с СНВГ с учетом гетерогенности заболевания является шагом вперед, но это сложно реализовать на практике.

ДЕФИЦИТ ТОРМОЖЕНИЯ

Russel Barkley (1997 а, б) предположил, что основным нарушением при СНВГ является недостаток торможения. Напомним его модель из главы «Исполнительная система и когнитивный контроль», согласно которой торможение можно разделить на три взаимосвязанных процесса: (1) торможение доминантного ответа; (2) торможение постоянной реакции; и (с) торможение вмешательства (interference inhibition).

Эту идею подтвердили результаты исследования, проведенного в 2010 году Marije Boonstra и коллегами из PsyQ and Erasmus University and VU University (Амстердам). В своем исследовании 49 взрослых с подтвержденным диагнозом СНВГ, которые ни-

когда не принимали лечения в связи с СНВГ, сравнивали с сопоставимыми по возрасту и полу 49 здоровыми взрослыми, которые составили группу контроля. Сравнение двух групп проводили на основании результатов нейропсихологического тестирования по 5 доменам исполнительных функций: (1) торможение, (2) беглость, (3) планирование, (4) рабочая память, и (5) операция переделки, или смены установки/мишени внимания (set-shifting), (смену психологической установки, set-shifting), а также ряда других нейропсихологических функций контроля неисполнительных test demands. После оценки контроля неисполнительных требований функции и IQ, у взрослых с СНВГ выявлено нарушение торможения и смены психологической установки, тогда как все остальные исполнительные функции были в норме.

НЕПРИЯТИЕ ЗАДЕРЖКИ

Как мы знаем из нашего собственного опыта, ожидание в течение длительного времени в очереди вызывает негативные эмоции и беспокойство. Дети с СНВГ очень не любят такую задержку. В исследовании Paraskevi Bitsakou и коллег 2009 года из Университета Саутгемптона (Великобритания) были измерены три показателя неприятия задержки у 77 пациентов с СНВГ, 65 их братьев и сестер, не имеющих СНВГ, и 50 лиц контрольной группы. Индексы были измерены в трех задачах с задержкой и включали: (1) немедленный выбор вместо отсроченного вознаграждения; (2) меньшее время реакции после задержки; и (3) увеличенное разочарование, связанное с задержкой. Результаты тестирования детей с СНВГ отличались от таковых группы контроля со средней величиной эффекта (0,4-0,7) для различных задержек, но с большой средней величиной эффекта для общего индекса (0,9). Подчеркивая значительную, но ограниченную роль неприятия задержки у детей с СНВГ, полученные результаты согласуются с последними сообщениями, что свидетельствует о нейропсихологической гетерогенности СНВГ.

Следует подчеркнуть, что нейропсихологическая концепция неприятия задержки должна быть отделена от концепций кратковременной памяти, set-shifting смены психологической установки, планирования и торможения действий, принимающих участие в патогенезе СНВГ. Например, Mary Solanto и ее коллеги из Еврейского медицинского центра в Лонг-Айленде в 2001 году, при сравнении исполнительных и мотивационных функции, с использованием параметров останова задачи и задержки выбора, установили, что эти два параметра не связаны между собой. Они также показали, что в то время как производительность (активность performance) обеих задач лишь умеренно ассоциируется с СНВГ, корректное применение обоих параметров позволяет классифицировать почти 90% детей с СНВГ.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВРЕМЕНИ РЕАКЦИИ

Как показано в главе «Психометрии и нейропсихологическая оценка», вариабельность времени реакции (RTV) является надежным параметром внутрииндивидуальной изменчивости активности (performance). Напомним, что было предложено несколько параметров вариабельности времени реакции, в том числе стандартное от-

клонение (SD) времени реакции и коэффициент изменчивости, рассчитываемый как соотношение стандартного отклонения и усредненного времени реакции. В исследованиях с использованием стандартного отклонения времени реакции установлено, что у пациентов с СНВГ наблюдается увеличение варибельности времени реакции. Имеются данные о том, что варибельность времени реакции у лиц с СНВГ и типично развивающихся групп населения отличается со средней и большой величиной эффекта у детей/подростков, небольшой и средней величиной эффекта у взрослых. Результаты большинства исследований по изучению варибельности времени реакции косвенно свидетельствуют о том, что ее увеличение отражает случайные провалы во внимании. Кроме того, эти случаи удлинённого времени реакции у детей с СНВГ могут быть предсказуемо периодическими с частотой около 0,5 Гц. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением метилфенидата колебания времени реакции уменьшались у пациентов с активным вмешательством и не изменялись у лиц группы плацебо.

Пример пациента с СНВГ в возрасте 14 лет с увеличенной варибельностью времени реакции показан на рис. 5.1.4. Количество ошибок типа «ложноположительный сигнал», ошибок вследствие пропуска сигнала и время реакции у этого пациента существенно не отличаются от средних референтных значений. Только лишь варибельность времени реакции статистически значимо превышала соответствующий показатель у здоровых лиц группы контроля ($p < 0,02$).

Варибельность времени реакции было предложено использовать в качестве показателя стабильности/нестабильности нервной системы. Однако недостатком данного показателя является низкая специфичность, так как увеличение варибельности времени реакции характерно не только для пациентов с СНВГ, но также для больных шизофренией, деменцией и перенесших черепно-мозговую травму.

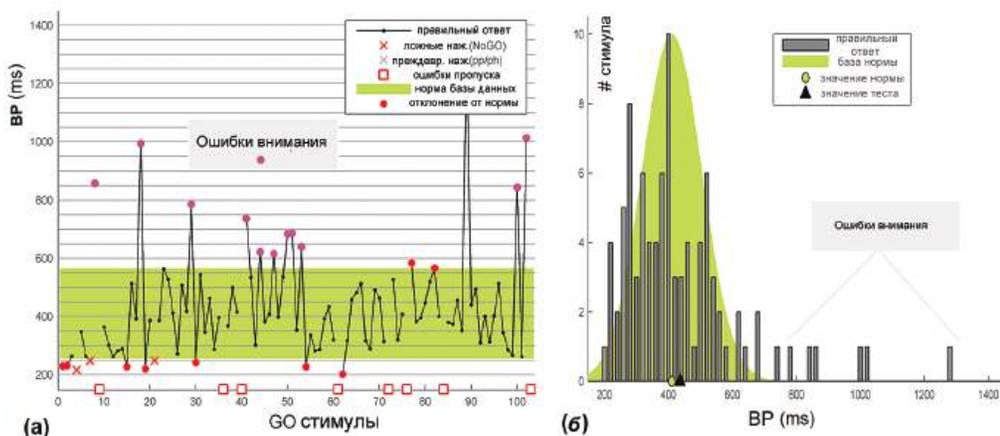


Рис. 5.1.4. «Провалы внимания» у пациента с СНВГ. (А) Динамика времени реакции в течение нескольких последовательных GO проб в тесте GO/NOGO. Доверительные интервалы варибельности времени реакции (RTV) в здоровой популяции изображены зеленым цветом; и (б) распределение времени реакции у пациента (черный) по сравнению с усредненным распределением у здоровых людей, сопоставимых по возрасту (зеленый).

ВМЕШАТЕЛЬСТВО В ПАССИВНЫЙ РЕЖИМ РАБОТЫ МОЗГА

Edmund Sonuga-Barke и Xavier Castellanos в 2007 году предположили, что неравномерное распределение времени реакции у лиц с СНВГ может быть следствием вмешательства в сеть пассивного режима работы мозга (default mode network).

Эта теория предполагает повторное переключение между состоянием рефлексии (состояние «Самосозерцания») и состоянием готовности к вниманию (состояние «созерцания окружающей среды»). Когда задача инициирована, величина флуктуаций в интроспективном состоянии (состоянии «самосозерцания») уменьшается, но затем возрастает, превышая порог. Когда это происходит, «провалы внимания» приводят к удлинению времени реакции. У людей с СНВГ восстановление и «вмешательство в пассивный режим работы мозга» происходит быстрее и «провалы внимания» при выполнении задания (например, GO/NOGO, стоп или в тесте Струпа) встречаются чаще, чем у людей без СНВГ, что приводит к увеличению внутрииндивидуальной дисперсии времени реакции, следствием чего является неравномерное распределение.

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯЦИИ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ (STATE REGULATION AND ENERGIZATION FUNCTION)

Согласно когнитивно-энергетической модели СНВГ, предложенной Joseph Sergeant из Vrije Universiteit (Амстердам в 2000 год), у пациентов с СНВГ ошибки в задачах, требующих целенаправленного контроля внимания и исполнительных процессов, обусловлены не собственно снижением когнитивных функций, а нарушениями трех энергетических доменов: усилий, уровня возбуждения бодрствования (arousal) и активации, контролирующих распределение познавательных ресурсов. Усилие рассматривается как необходимость в энергии для удовлетворения потребностей задачи. Arousal определяется как фазический ответ, который закреплен во времени (time-locked) к обработке стимула. Arousal is defined as phasic responding which is time-locked to stimulus processing. Под пулом активации подразумевают тонические изменения физиологической активности.

Несогласованность деятельности, в целом, и RTV, в частности, можно рассматривать в качестве маркеров нарушения регуляции усилий, возбуждения и активации. Результаты исследований с участием пациентов с инсультом показывают, что повышение варибельности или несогласованность деятельности коррелируют с поражением верхней и дорсолатеральной префронтальной области мозга, но не нижнего медиального префронтального региона головного мозга.

Как показано в главе «Исполнительная система и когнитивный контроль», когнитивные аспекты исполнительных функций («холодные») связаны с дорсолатеральной префронтальной корой головного мозга, тогда как мотивация/эмоциональная окраска поведения («горячие») связаны с орбитофронтальной и поясной областями коры. Xavier Castellanos и его коллеги в 2005 году предположили, что симптомы невнимательности связаны с нарушением «холодных» исполнительных функций, а симптомы гиперактивности/импульсивность обусловлены дефицитом «горячих» исполнительных функций.

ГИПОТЕЗА НЕДОСТАТОЧНОЙ АКТИВАЦИИ ЦНС

Как мы узнали из главы «Сенсорные системы и модуляция внимания», корковая активация норадренергическими волокнами от голубого пятна играет центральную роль в оптимизации возбуждения (arousal). Напомним инвертированный U-закон, в соответствии с которым оптимальная активность у людей наблюдается в относительно узкой полосе частот тонической активации нейронов голубого пятна. Эта оптимальная тоническая частота, в свою очередь, облегчает фазические реакции нейронов голубого пятна. Напомним также гипотезу о том, что волна P3b ВП связана с фазическим ответом этих нейронов. Howells, Stein and Russell (2012) из Университета Кейптауна предложили две модели патологической активности голубого пятна: (1) гипоактивация (сниженная возбудимость) у пациентов с СНВГ, и (2) гиперактивация (повышенная возбудимость) при тревожных расстройствах. Уменьшение амплитуды волны P3b в популяции СНВГ, как представляется, подтверждает это предположение.

Подобная гипотеза, но с другой точки зрения, была предложена в 2014 году Ulrich Hegerl и Tilman Hensch из Лейпцигского университета. Они использовали понятие бдительности как синонима активности мозга (arousal) и алгоритма на основе ЭЭГ — Лейпцигский алгоритм бдительности (VIGALL) — для объективной оценки регуляции бдительности при переходе от бодрствования ко сну. Согласно этой гипотезе, нестабильная бдительность является основным патогенетическим фактором СНВГ и вызывает нарушение регуляции сна.

ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ

Модели поведения у детей с СНВГ отличаются от таковых у их здоровых сверстников, но могут соответствовать поведенческим моделям нормально развивающихся детей раннего возраста. Другими словами, дети с СНВГ ведут себя как дети младшего возраста, которые, естественно, более активны, более импульсивны, и в течение более короткого времени способны удерживать внимание, чем дети старшего возраста. Это простое наблюдение в дальнейшем было подтверждено данными когнитивного профиля детей с СНВГ: у них наблюдается нарушение развития поздних высших мозговых (когнитивных) функций тормозного самоконтроля и внимания. Тот факт, что выраженность симптомов СНВГ уменьшается с возрастом, и около 80% детей (в зависимости длительности последующего наблюдения и определения выраженности симптомов) в зрелом возрасте не имеют проявлений СНВГ, еще раз подтверждает гипотезу о задержке созревания.

Результаты перекрестных (cross-sectional) исследований с использованием методов структурной визуализации косвенно указывают на задержку развития у детей с СНВГ. Так, данные МРТ исследований позволили установить, что у детей с СНВГ наблюдается уменьшение размеров кортико-стриарных областей мозга, которые, как известно, развиваются в подростковом возрасте.

В результате лонгитудинального исследования, проведенного Philip Shaw и коллегами из Национального института психического здоровья (Bethesda) и Монреальского неврологического института (McGill University), большой популяции детей с СНВГ

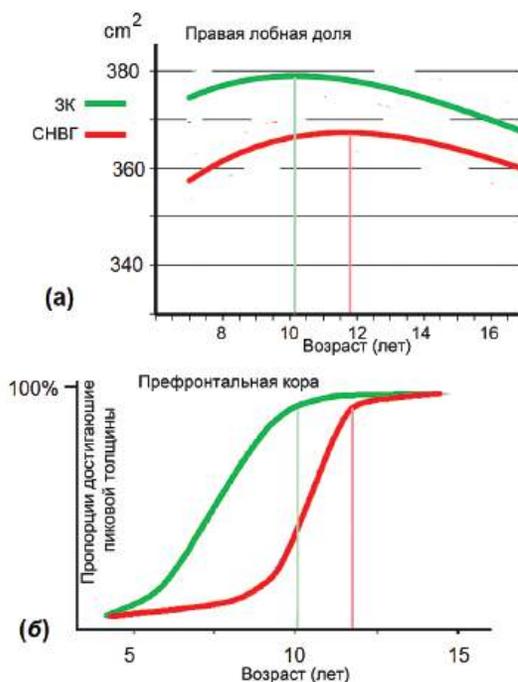


Рис. 5.1.5 Задержка созревания у детей с СНВГ. (А) Траектории развития коры правой лобной доли у пациентов с СНВГ и здоровых лиц контрольной группы. Толщина коры лобной доли достигает своих пиковых значений в разном возрасте у пациентов с СНВГ и лиц контрольной группы — 12 и 10 лет соответственно; и (б) кривые Каплана-Мейера показывают долю корковых точек, которые достигают пиковой толщины префронтальной коры в каждом из возрастов. Часть а: адаптировано с разрешения по Shaw и соавт. (2012). Часть б: адаптировано по *Shaw и соавт.* (2007).

и здоровых детей контрольной группы, установлены нейробиологические критерии, подтверждающие гипотезу задержки созревания при СНВГ. У 223 детей с СНВГ и 223 здоровых детей с помощью вычислительных нейроанатомических методов проведено проспективное изучение приобретенной толщины кортикального слоя (Cortical thickness acquired). Определена траектория роста каждой корковой точки. Траектория состояла из фазы увеличения толщины коры головного мозга в детском возрасте с последующим уменьшением в подростковом возрасте (рис. 5.1.5а). Анализ этих траекторий позволили установить возраст достижения пиковой толщины коры, который в дальнейшем использовался в качестве индекса коркового созревания. В соответствии с этим показателем, первичные сенсорные зоны созревают раньше вторичных или ассоциативных областей. У детей с СНВГ также была установлена задержка достижения пиковой толщины коры всего головного мозга с наибольшей выраженностью в префронтальных областях.

ОТНОШЕНИЕ ТЕТА/БЕТА

Абсолютные характеристики ЭЭГ существенно варьируют как среди здоровых лиц, так и среди пациентов с СНВГ, что определяет необходимость использования относительных характеристик с более низкой вариабельностью. Одним из таких параметров является отношение мощности диапазонов тета/бета. Этот индекс отражает максимальную амплитуду над лобно-центрльными областями, зависит от возраста и уменьшается с возрастом (рис. 5.1.6). Учитывая задержку созревания, по крайней мере, у некоторых пациентов с СНВГ, логично было бы предположить, что у этой группы лиц наблюдаются повышенные значения отношения тета/бета. Вышеописанные изменения ЭЭГ действительно наблюдались у некоторых лиц с СНВГ. Первое сообщение о таком наблюдении было сделано Joel Lubar из University of Tennessee в 1991 году. Результаты двух исследований (1999 г.), проведенных различными исследовательскими группами, подтвердили это наблюдение. Например, в исследовании 1999 года Susan Bresnahan и коллег из University of Wollongong (Австралия) с участием 50 детей (6-11 лет), 50 подростков (13-17 лет) и 50 взрослых лиц (20-42 лет) показано снижение отношения тета/бета с возрастом и его повышение у людей с СНВГ по сравнению со здоровыми лицами. Всем участникам исследования, у половины из которых был диагностирован СНВГ, регистрировали ЭЭГ при открытых глазах в течение 2 минут.

В 2012 году Martijn Arns и коллеги провели мета-анализ отношения тета/бета при СНВГ. В 9 исследованиях с участием детей/подростков 6-18 лет с СНВГ (1273 больных) и без СНВГ (517 здоровых людей) были проанализированы отношения тета/бета при записи ЭЭГ в состоянии с открытыми глазами с отведения Cz. Средний по совокупности размер эффекта (Grand mean effect size) у 6-13-летних детей составил 0,75, а у 6-18-летних — 0,62. Поскольку тест на гетерогенность был значимым, эти значения размера эффекта рассматривались авторами как недостоверно завышенные. Авторы пришли к выводу, что повышение отношения тета/бета нельзя считать надежным диагностическим критерием СНВГ. Однако в одной из подгрупп пациентов с СНВГ этот параметр действительно отличается, а отношение тета/бета имеет прогностическое значение, что дает основание для его использования в качестве прогностического, но не диагностического маркера. Этот вывод был подтвержден в исследовании 2013 года, проведенного Liechti и др. (2013) в Университете Цюриха, результаты которого показали отсутствие неуклонного (постоянного) увеличения тета- или тета/бета при СНВГ. В исследовании 2012 года, проведенного Geir Ogrim из Østfold Hospital Trust (Норвегия), с использованием нормативной базы данных NBImed, у 26% пациентов с СНВГ установлено статистически значимое повышение мощности тета-ритма ($p < 0,01$) (an elevated theta at $p < 0.01$ was found in 26% of ADHD patients). Результаты всех проведенных исследований свидетельствуют о гетерогенности нейрофизиологических параметров как пациентов с СНВГ, так и здоровых людей. На рис. 5.1.6 показаны результаты сравнения отношения тета/бета между группами СНВГ и здоровых людей из базы данных NBI. Следует отметить, что статистически значимые различия отмечаются в младшей возрастной группе (7-13 лет), но отсутствуют в более позднем возрасте.

Результаты вышеописанных исследований не исключают существование отдельного эндотипа СНВГ, характеризующегося повышением отношения тета/бета.

Как показывают многочисленные исследования, пациенты с этим эндофенотипом СНВГ отвечают на лечение с использованием стимуляторов и относительный бета-тренинг (relative beta neurofeedback), что подтверждает прогностическую (но не диагностическую) значимость отношения тета/бета.

Тем не менее, отношение тета/бета можно использовать при определении, связаны ли симптомы пациента с СНВГ или другим состоянием (вспомните критерий E в диагностическом руководстве по СНВГ, что симптомы лучше не объяснять другим состоянием that symptoms are not better explained by another condition). В исследовании Steven Snyder и его коллег из Georgia Regents University (2015 г.) (частично поддержано компанией NEBA) показано, что метод интеграции (дополнение к отношению тета/бета) может улучшить точность диагностики СНВГ с 61 до 88%. В исследовании приняли участие 209 пациентов, которые по заключению клиницистов соответствовали критериям СНВГ. У 93 из них СНВГ был отдельно диагностирован с помощью мультидисциплинарной команды, чтобы с меньшей долей вероятности соответ-

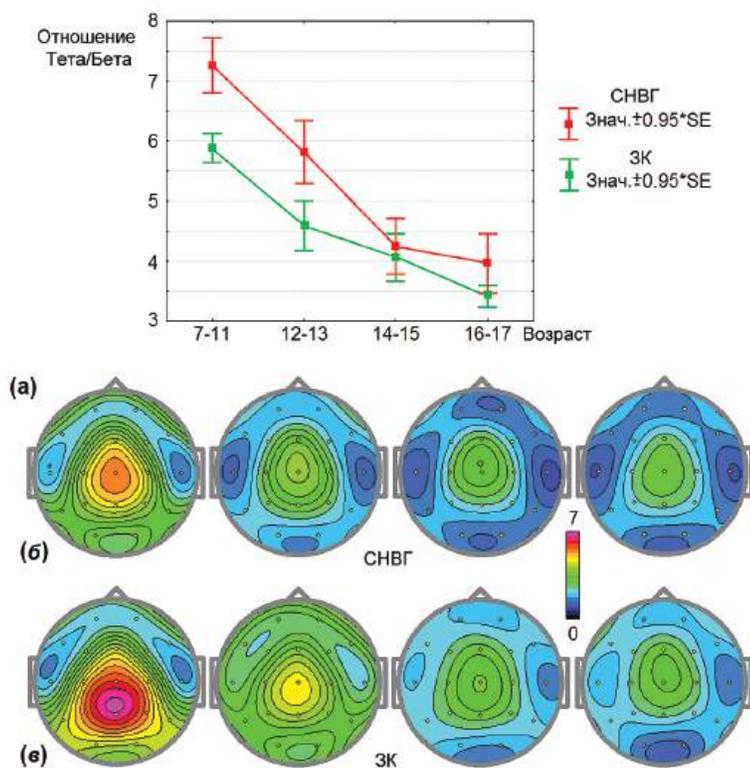


Рис. 5.1.6 Отношение тета/бета при СНВГ. (А) Среднее значение отношения тета/бета, измеренное в области Cz при референтном монтаже (in referential montage at Cz) (тета-ритм=4-8 Гц, бета-ритм=13-21 Гц) для разных возрастных групп пациентов с СНВГ (красный) и здоровых лиц (зеленый); (Б) Карты отношения тета/бета для одинаковых групп при СНВГ; и (С) карты отношения тета/бета для одинаковых групп здоровых лиц. Информация из базы данных NBI.

ствовать критерию E, что указывает на возможную клиническую гипердиагностику в 34% от общего числа клинических случаев. У 94% пациентов было диагностировано СНВГ на основании данных ЭЭГ, которые показали относительно низкое отношение тета/бета. Кроме того, данные метода интеграции в 97% согласуются с результатами мультидисциплинарной группы в решении неясных (по заключениям клиницистов) случаев. У пациентов с относительно низким отношением тета/бета, вероятно, имеются другие состояния, которые могут повлиять на достоверность критерия E.

ЭНДОФЕНОТИПЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЭЭГ ПРИ СНВГ

Результаты всех проведенных исследований с использованием количественной электроэнцефалограммы (кЭЭГ) у пациентов с СНВГ свидетельствуют о нескольких подтипах паттернов кЭЭГ при СНВГ. Например, Robert Chabot из New York University Medical Center и Gordon Serfontein из Serfontein Clinic of Developmental Paediatrics and Learning Disorders в Сиднее (Австралия) в 1996 году провели анализ ЭЭГ у 407 детей с диагнозом СДВ (ADD), поставленным с учетом критериев DSM-III. В результате исследования авторы выделили три подтипа: у 38% детей из общей выборки наблюдалось повышение тета-активности, у 28% отмечалось повышение альфа-активности, а у 13% — бета-активности.

Адам Кларк и коллеги (2001 год) из University of Wollongong (Австралия) (Clarke et al., 2001c) с помощью кластерного анализа выделили три различных кластера ЭЭГ — эндофенотипы. Первый кластер характеризовался увеличением суммарной (общей) мощности (total power), относительной мощности тета-ритма и отношения тета/бета, которое авторы считали индексом корковой гипоактивации (cortical hypoarousal). Второй кластер характеризовался повышением медленноволновой активности на фоне уменьшения быстроволновой активности, что указывает на отставание в развитии ЦНС. Третий кластер характеризовался повышением бета-активности и предварительно получил название гиперактивной группы. Однако гиперактивное состояние с повышением мощности бета-ритма не подтвердилось данными последующих исследований этой группы, показывая, что кластер характеризуется слабой реакцией электрической проводимости кожи (skin — conductance response) — индикатор гипоактивности.

Несколько других исследовательских групп также предпринимали попытки разделить подтипы СНВГ на основании данных кЭЭГ. Одна из попыток была описана в книге Андреаса Мюллера и его сотрудников (2011 год). Следующее исследование представлено в статье Jack Johnstone и его сотрудников (2005 год). Авторы выделили 11 общих эндофенотипов, в том числе, с диффузной медленноволновой активностью, чрезмерной мощностью альфа-ритма (temporal lobe alpha), веретенообразный (spindling) бета-ритм, стабильный альфа-ритм в состоянии с открытыми глазами. Как показано в статье Martijn Arns и коллег (2009 год) из Утрехтского университета, эндофенотипы кЭЭГ можно использовать для прогноза результата лечения при СНВГ. Несмотря на методологические различия в исследованиях, при СНВГ можно выделить несколько четких подтипов электроэнцефалограммы. На рис. 5.1.7 показано пять различных эндофенотипов кЭЭГ при СНВГ.

На рис. 5.1.7 показаны спектры мощности ЭЭГ у ребенка с СНВГ (14 лет) (клинические случаи а, б, с) и взрослого с СНВГ (клинические случаи d и e). Случай «а» характеризуется отсутствием статистически значительных отклонений при сравнении с параметрами здоровых людей в любом частотном диапазоне, но имеется значимое увеличение отношения тета/бета, измеренное от электрода в области Cz. Случай «б» характеризуется чрезмерной медленноволновой активностью в области Cz, что также привело к повышению отношения тета/бета. Случаи «а» и «б» гипотетически отражают отставание в созревании соответствующих отделов головного мозга. Развитие лобно-базальных ганглио-таламокортикальных путей (frontal-basal ganglia — thalamocortical pathways) приводит к постепенному снижению отношения тета/бета с возрастом.

Случай «с» характеризуется постоянными «пробегами» (runs) лобного срединного тета-ритма. Если вспомнить, что лобный срединный тета-ритм отражает функционирование лимбической системы, можно предположить, что этот подтип связан с нарушением функции лимбической системы. Этот вывод подтверждается клиническими наблюдениями за эмоционально нестабильными пациентами этого подтипа.

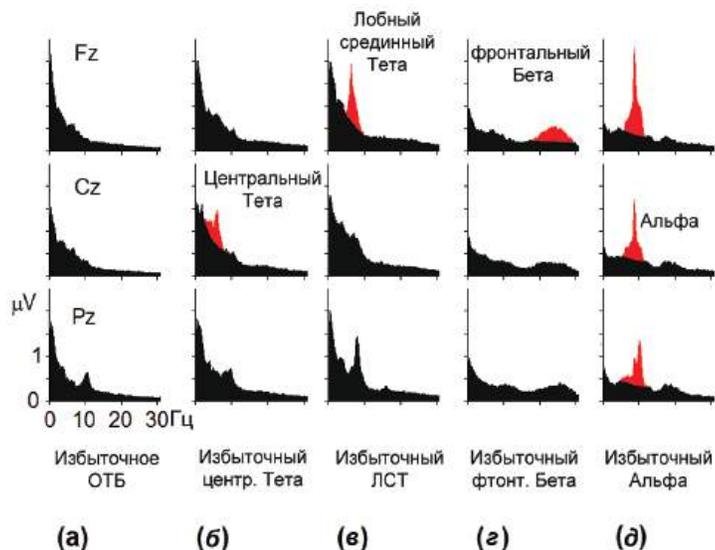


Рис. 5.1.7 Эндофенотипы кЭЭГ при СНВГ (в состоянии с открытыми глазами, общий референтный монтаж). (А) Спектры мощности ЭЭГ у пациента с СНВГ (14 лет) статистически значимо не отличаются от референтных значений, но отношение тета/бета в два раза превышает соответствующий параметр здоровых лиц группы контроля; (Б) спектральный анализ ЭЭГ у пациента с СНВГ (14 лет) показал статистически значимое повышение тета-мощности в центральной области; (С) спектральный анализ ЭЭГ у пациента с СНВГ (14 лет) показал статистически значимое повышение мощности лобного срединного тета-ритма; (D) спектральный анализ ЭЭГ у пациента с СНВГ (38 лет) показал статистически значимое повышение мощности фронтального бета-ритма (spindling веретенообразный бета-эндофенотип); и (е) спектральный анализ ЭЭГ у пациента с СНВГ (39 лет) показал статистически значимое повышение мощности альфа-ритма с максимумом в области затылочных электродов (posterior electrodes) (не показаны). Данные из базы данных NBI.

Случай «d» характеризуется повышением мощности лобного бета-ритма, который на «сырых» фрагментах ЭЭГ появляется в виде веретен (spindles) в области лобных электродов. Принимая во внимание положительную корреляционную взаимосвязь между лобным бета-ритмом и метаболической активностью, мы можем предположить, что этот подтип связан с гиперактивностью лобных долей. Напомним инвертированный U-закон, согласно которому недостаточная и повышенная активация лобных долей связана с низкими результатами при выполнении когнитивных задач.

И, наконец, случай «e» характеризуется повышением мощности альфа-ритма в состоянии с открытыми глазами. Несмотря на то, что альфа-ритмы в этих случаях генерируются затылочными областями коры (posterior cortical areas), при общем референтном монтаже наблюдается преобладание альфа-ритма в области срединных электродов (Fz, Cz и Pz) вследствие объемной проводимости (volume conductance). Этот подтип может быть связан с низким уровнем активации затылочных областей коры — гипоактивация (hyпоarousal гиповозбудимость).

Следует отметить, что клинические случаи, представленные на рис. 5.1.7 являются крайним отклонением от усредненных спектров мощности больших групп здоровых лиц соответствующего возраста со значением $p < 0,001$. Следовательно, количество лиц в отдельных группах должно зависеть от уровня статистической значимости критериев. Опыт работы в нашей лаборатории показывает, что приблизительно у 50% пациентов с СНВГ (особенно во взрослом возрасте) не наблюдается статистически значимых отклонений от референтных значений спектров мощности ЭЭГ и они не могут быть отнесены к конкретному эндофенотипу кЭЭГ. Например, в исследования Geir Ogrim и его коллег (2012 год) установлено, что только у 26% пациентов с СНВГ наблюдается повышение отношения тета/бета в отличие от 3% пациентов контрольной группы (при уровне статистической значимости 0,01).

ЛОБНАЯ БЕТА СИНХРОНИЗАЦИЯ У ДЕТЕЙ С СНВГ

У многих детей с СНВГ наблюдается не только уменьшение бета-активности в состоянии покоя, но они также не могут синхронизировать фронтальную бета-активность при выполнении задач. Это может быть показано с помощью вейвлет-анализа ЭЭГ реакций в ответ на реплики GO/NOGO задачи (рис. 5.1.8). Напомним, что в отличие от детей с СНВГ, у здоровых лиц наблюдается синхронизация лобной бета-активности в ответ на реплику (Cue), GO, NOGO и новые стимулы, то есть на все раздражители, связанные с активацией лобных долей! Это наблюдение послужило основанием для проведения относительного бета-тренинга (с электродами, расположенными в области FZ-Cz), предложенного в исследовании Кротова и соавт. (2005).

КОРРЕЛЯТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

СНВГ связан с дисфункцией корковых и подкорковых структур. Среди подкорковых структур особый интерес представляет стриатум, что связано со следующими данными: (1) в стриатуме расположено много дофаминергических синапсов (2)

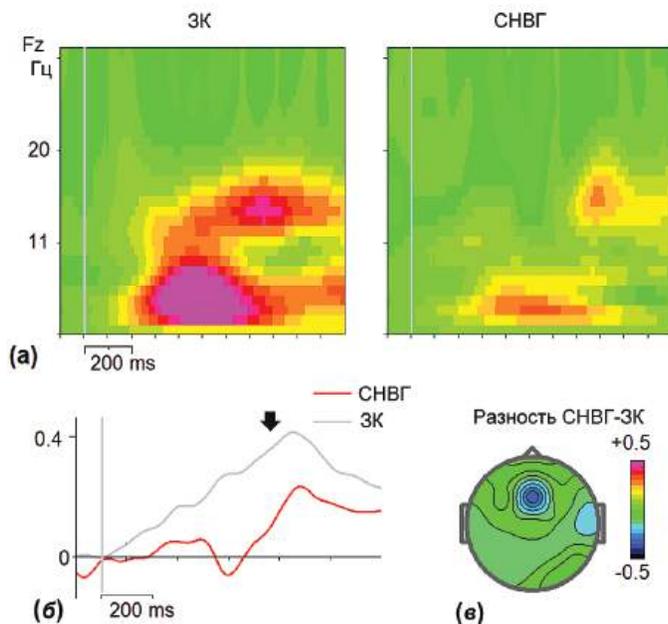


Рис. 5.1.8 Уменьшение лобной бета-синхронизации при СНБГ. (А) Общая средняя (Grand-average) частотных представлений зависимости мощности от времени (power — time frequency representations) (вейвлет разложение) ЭЭГ реакций на Cue в задаче cued GO/NOGO в группе пациентов с СНБГ ($N = 23$) и у здоровых лиц группы контроля ($n = 39$); и (Б) Общая средняя Вызванной Синхронизации (ERS) в диапазоне частот 13-15 Гц у пациентов с СНБГ и здоровых лиц группы контроля. (С) Топографическая карта различий ERS между пациентами с СНБГ и здоровыми лицами группы контроля в интервале времени, обозначенном стрелкой (Б). Данные из базы данных HBI.

стриатум уязвим к перинатальной гипоксии, вовлеченной в патогенез заболевания, (3) повреждение стриатума при ЧМТ сопровождается развитием вторичного СНБГ (рис 5.1.9b), (4) поражение стриатума у животных приводит к гиперактивности и нарушению тормозного контроля, и (5) результаты нейровизуализационных исследований *in vivo* с участием людей показали, что метилфенидат, который используется для лечения СНБГ, оказывает свое действие посредством связывания с переносчиками дофамина, большинство из которых расположены в стриатуме. В мета-анализе Frodl и Skoikauskas (2012 год) показано, что в исследованиях с использованием метода воксельной морфометрии анатомической МРТ (MRI voxel-based morphometry) установлено, что у детей с СНБГ наблюдается уменьшение размеров бледного шара справа и скорлупы, а также хвостатого ядра (рис. 5.1.9a).

КОРРЕЛЯТЫ ФМРТ

В исследованиях с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (ФМРТ) при выполнении заданий, связанных с торможением и вниманием

(tasks of inhibition and attention), у пациентов с СНВГ установлена лобно-стриато-теменная дисфункция (fronto — striato — parietal dysfunctions). В 2014 году Alexandra Sebastian и соавторами из Johannes Gutenberg-University (Германия) были пересмотрены области мозга, связанные с нарушением когнитивного контроля при СНВГ (рис. 5.1.9).

У пациентов с СНВГ гиподисфункция обнаружена преимущественно в вентролатеральных и медиальных префронтальных областях коры. Однако специфические паттерны зависят от компонента когнитивного контроля. Подобные результаты были сообщены Heledd Hart и сотрудниками из Королевского колледжа Лондона в мета-анализе исследований (2013 г.) с использованием фМРТ при выполнении заданий, связанных

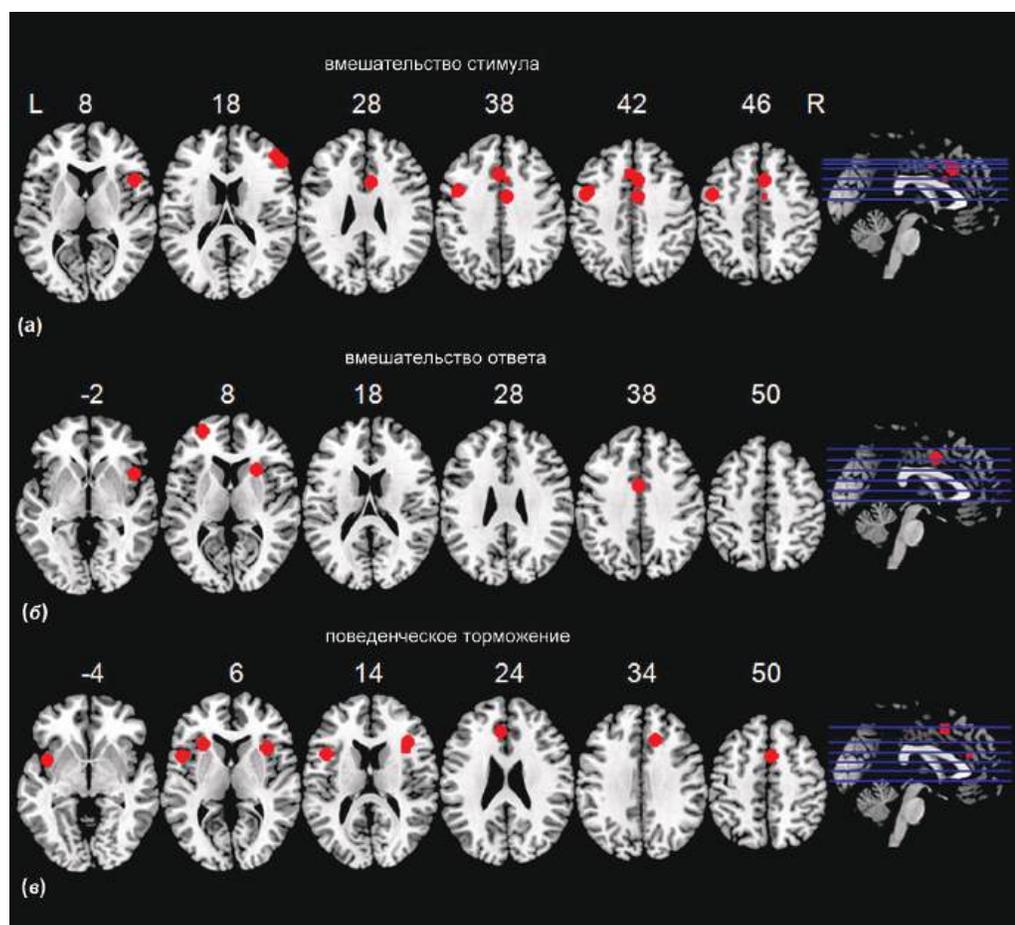


Рис. 5.1.9 Дисфункция префронтальной области при СНВГ. Максимумы кластеров префронтальной дисфункции во время (а) stimulus interference вмешательства стимула, (б) response interference вмешательства в ответ, или (с) поведенческого торможения. L — влево. R — вправо. Адаптировано с разрешения Sebastian и др. (2014).

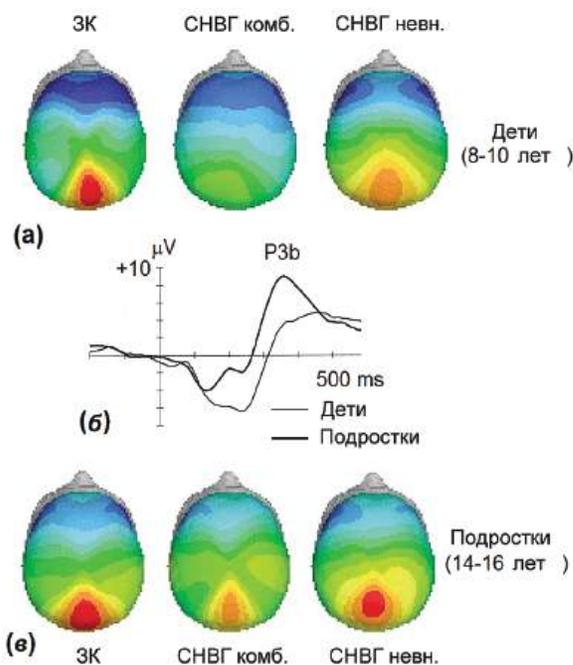


Рис. 5.1.10 P3b при СНВГ. (А и с) Карты волны P3b у здоровых лиц контрольной группы (КГ), комбинированного подтипа СНВГ (СНВГ комбинированный) и преимущественно невнимательного подтипа СНВГ (СНВГ невнимательный) для а) детей и с) подростков; (б) репрезентативные (representative) ВП для целевых стимулов в слуховой oddball задаче, усредненной по участкам и группам, и полученные из данных, представленных в работе Johnstone et al. (2001). Адаптировано с разрешения Barry et al. (2003 год).

с торможением и вниманием (tasks of inhibition and attention) пациентами с СНВГ. В соответствии с результатами этого исследования, у пациентов с СНВГ по сравнению с группой контроля, наблюдается снижение активации для развития торможения в области правой нижней лобной коры головного мозга, дополнительной моторной коры, передней поясной коры и стриато-таламических областей, а также снижение активации для возникновения внимания в правой дорсолатеральной префронтальной коре, задних отделах базальных ганглиев, таламусе и теменных областях.

СНИЖЕНИЕ ВОЛНЫ P3b

Различные параметры ВП были предложены в качестве возможных нейромаркеров, которые позволили бы различить пациентов с СНВГ и здоровых лиц. Из всех параметров ВП, наиболее изученной является волна P3b в слуховых oddball задачах. Снижение P3b при СНВГ является надежным наблюдением, которое имеет умеренный размер эффекта.

КОРРЕЛЯТЫ ВП КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ

Волны N2 и P3 в GO/NOGO и парадигмах «стоп-сигнал» (Stop signal paradigms) были использованы в качестве возможных нейромаркеров когнитивного контроля при СНВГ. В исследовании Стивена Pliszka и его сотрудников из Научного центра здоровья Университета Техаса, Сан-Антонио ВП в задаче «стоп-сигнал» были измерены в группе детей с СНВГ и затем сопоставлены с данными здоровых детей. Волна N200 в ответ на сигналы «стоп» заметно снижается при СДВГ и значительно коррелирует с активностью реакции ингибирования среди исследуемых лиц (рис. 5.1.11).

В обзоре Leon Kenemans и его коллег из Утрехтского университета (2005 год) интерпретация данных по торможению действия была поставлена под сомнение. Они показали, что результаты «стоп-задач» согласуются с нарушениями в прекращении работы при СНВГ, но у детей эти эффекты не могут быть легко отделены от более общих нарушений внимания к задаче и, поэтому, интерпретация с точки зрения тормозного контроля не является исчерпывающей. Они утверждают, что волны N2 NOGO скорее могут отражать работу по мониторингу конфликтов, чем торможения действия.

В нашем собственном исследовании с участием детей и подростков с СНВГ с большим размером выборки из 104 пациентов, мы провели сравнение ВП в задаче cued GO/NOGO пациентов с СНВГ и ВП 172 здоровых лиц группы контроля. Из главы «Исполнительная система и когнитивный контроль» нам известно, что две поздние положительные волны P3d Cue и P3 NOGO могут быть получены в этой задаче. Pariетально распределенная волна P3d cue определяется как разность волн P3 Cue и P3 NonCue. Фронтально распределенная волна P3d NOGO определяется как разность волн P3 NOGO и P3 GO.

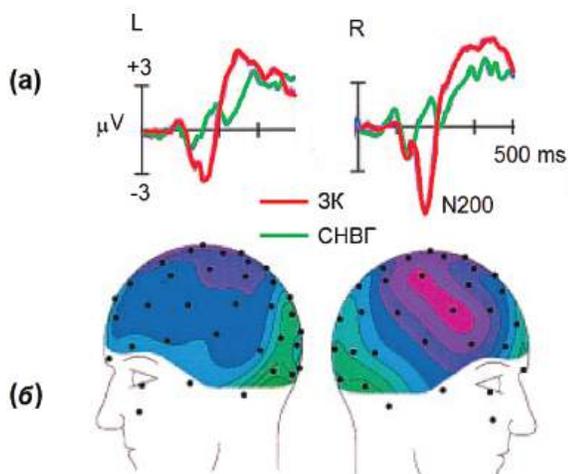


Рис. 5.1.11 N200 в ответ на стоп- сигналы при СНВГ. (А) Общее среднее ВП у лиц контрольной группы (красный) и СНВГ (зеленый) в успешных тормозных пробах (нулевая точка, стоп-сигнал в начале); (б) топографические карты управления minus разностная волна ВП для успешного торможения у пациентов с СНВГ. Адаптировано по Pliszka et al. (2000).

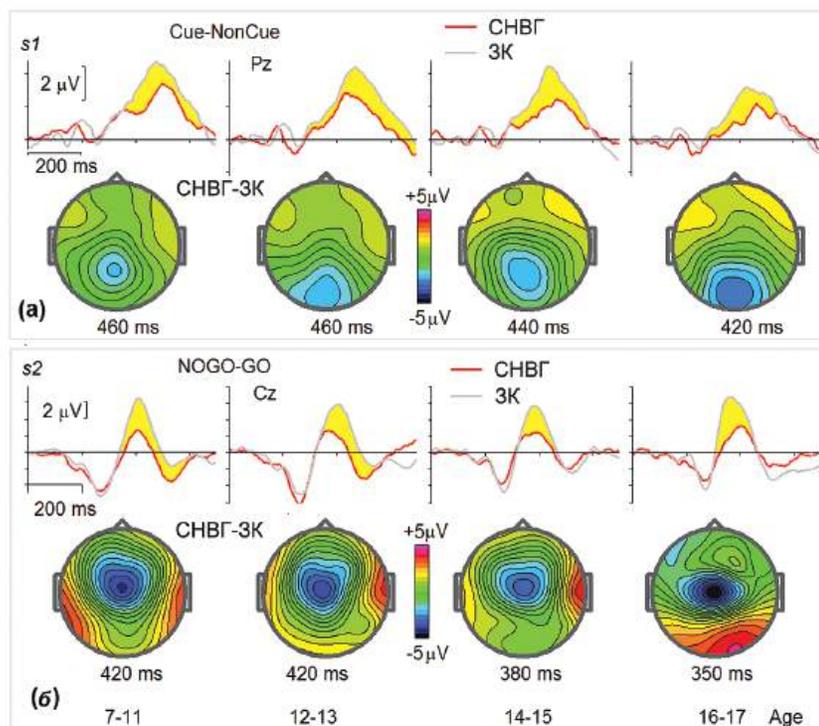


Рис. 5.1.12 Нарушение когнитивного контроля у детей с СНВГ. ВП были записаны во время задачи GO/NOGO в четырех возрастных группах детей и подростков с СНВГ, а также здоровых лиц (группа контроля) соответствующего возраста: 7-11 лет (всего N=105), 12-13 лет (N=75), 14-15 лет (N=56) и 16-17 лет (N=40). (А) Подавление волны сие P3D (определяется как разность Cue — NonCue) при СНВГ. Верхний ряд, разница волн (Cue — NonCue) в четырех возрастных группах у пациентов с СНВГ (красный) и здоровых лиц (здоровые лица, серый). Нижний ряд, карты различий между СНВГ и здоровыми лицами построены с учетом максимальных латентностей, изображенных ниже. (Б) Подавление P3 NOGO волны (определяется как разность NOGO — GO) при СНВГ. Верхний ряд, разница волн (NOGO — GO) в четырех возрастных группах у пациентов с СНВГ (красный) и здоровых лиц (здоровые лица, серый). Нижний ряд, карты различий между СНВГ и здоровыми лицами построены с учетом максимальных латентностей, изображенных здесь. Данные из базы данных НВИ.

Две волны, в свою очередь, могут быть разделены на независимые компоненты, но в текущем контексте важно иметь в виду, что они отражают активность различных нейронных кругов — теменной круг проактивного когнитивного контроля и фронтальный круг реактивного когнитивного контроля. На рис. 5.1.12 ясно показано, что оба круга у детей и подростков с СНВГ угнетены. Как будет показано ниже, дисфункция лобного круга у лиц с СНВГ является прогностическим маркером положительного ответа на психостимуляторы, в то время как селективная дисфункция париетального круга свидетельствует о высокой вероятности отрицательного ответа на психостимуляторы.

КОРРЕЛЯТЫ ВП КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ У ВЗРОСЛЫХ С СНВГ

Как было показано в главе «Вызванные потенциалы (ВП)», разложение групповых ВП на латентные компоненты требует значительных размеров выборки. В нашем исследовании с участием взрослых с СНВГ мы провели сравнение ВП 94 пациентов с СНВГ и ВП 352 здоровых лиц. Необработанные (сырые) ВП были подобны ВП, полученным у детей и подростков (описано выше). Разложение ВП на латентные компоненты с известным функциональным значением (см. раздел «Функциональное значение скрытых компонентов» в главе «Исполнительная система и когнитивный контроль») позволяет рассматривать обработку информации в мозге у пациентов с СНВГ с функциональной точки зрения. Сравнение выделенных латентных компонентов взрослых с СНВГ и здоровых лиц контрольных групп показано на рис. 5.1.13.

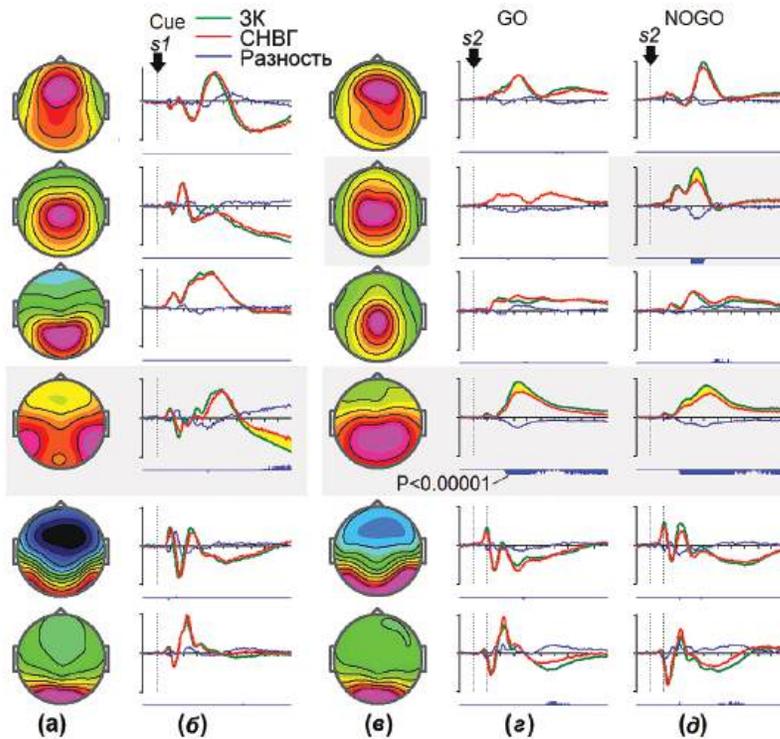


Рис. 5.1.13. Латентные компоненты когнитивного контроля у взрослых с СНВГ. ВП были записаны во время задания cued GO/NOGO у взрослых с СНВГ (N=94) и здоровых лиц (N=258). Латентные компоненты извлекались с использованием метода совместной диагонализации (joint diagonalization), описанного в главе « Вызванные потенциалы (ВП)». (А) топограммы (Topographies) латентных компонентов, извлеченных из ВП между s1 и s²; (В) временная шкала для СНВГ (красная) и группы здоровых лиц (ЗЛ) и разность СНВГ — ЗЛ (синяя) с р-значениями статистической значимости, представленных ниже; (В) топограммы латентных компонентов, извлеченных из ВП в ответ на s²; (Г) временная шкала для СНВГ (красная) и группы ЗЛ и разность СНВГ — ЗЛ (синяя) для GO состояния с р-значениями статистической значимости, представленными ниже; (е), как в (d), но для состояния NOGO. Компоненты с наибольшими различиями между группами показаны серым и желтым цветом. Данные из базы данных HBI.

Из 18 компонентов, рассчитанных для Cue, GO и NOGO условий, только 4 компонента различаются между группами пациентов с СНВГ и здоровыми лицами контрольной группы с умеренными и большими размерами эффектов (серые квадраты на рисунке 5.1.13). Темпорально распределенный компонент s1, (компонент s1, распределенный в височной области) вероятно, связан с задержкой негативности в отложенных задачах сопоставления с образцом (см. Раздел «Представления рабочей памяти» в главе «Системы памяти») и отражает процесс хранения связанных с задачами представлений в рабочей памяти. Фронтально распределенный компонент, по-видимому, отражает операцию торможения действия, тогда как париетально распределенный компонент отражает операцию обнаружения конфликта или обновления контекста. Как будет показано ниже, подавление этих компонентов при СНВГ не является специфическим явлением, поскольку это наблюдается при шизофрении и ОКР. Также стоит подчеркнуть, что все сенсорные компоненты, в отличие от пациентов с шизофренией, у взрослых с СНВГ не нарушены.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Механизмы, лежащие в основе действия препаратов, лицензированных для лечения СНВГ, установлены: (1) метилфенидат блокирует обратный захват дофамина и норэпинефрина в пресинаптической области нейрона; (2) амфетамины блокируют обратный захват дофамина и норэпинефрина в пресинаптической области нейрона, а также высвобождение дофамина и норэпинефрина в синапсах; и (3) Атомоксетин блокирует обратный захват дофамина и норэпинефрина в пресинаптической области нейрона и оказывает влияние на серотонин. Средняя величина эффекта стимуляторов (0,91 для немедленного высвобождения и 0,95 для пролонгированных средств) больше, чем средняя величина эффекта для нестимуляторов (0,62), хотя существует большая изменчивость в пределах классов.

В исследовании 2000 года Krause и его коллег из Университета Людвига-Максимилиана в Мюнхене показано, что метилфенидат снижает повышенную доступность DAT в стриатуме у взрослых с СНВГ (рис. 5.1.14). Десять взрослых с СНВГ, не получавших ранее лечения, были исследованы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с лигандом, специфически связывающимся с переносчиком дофамина (DAT) до и после 4 недель терапии с использованием метилфенидата. В результате исследования установлено, что у пациентов с СНВГ наблюдается увеличение специфического связывания лиганда с DAT по сравнению с пациентами группы контроля, сопоставимыми по возрасту и полу. После лечения метилфенидатом специфическое связывание уменьшилось у всех пациентов.

В обзоре James Swanson из University of Irvine, Ruben Baler и Nora Volkow из NIH 2011 года, посвященном влиянию стимулирующих препаратов на когнитивные функции при СНВГ, резюмировано, что оптимальная доза варьирует у разных людей и зависит от домена функции, тогда как улучшения, связанные с приемом стимулятора, более заметны в задачах без компонента исполнительной функции (сложное время реакции, время реакции памяти на пространственное распознавание, а также задержка согласования к образцу времени реакции), по сравнению с задачами с ком-

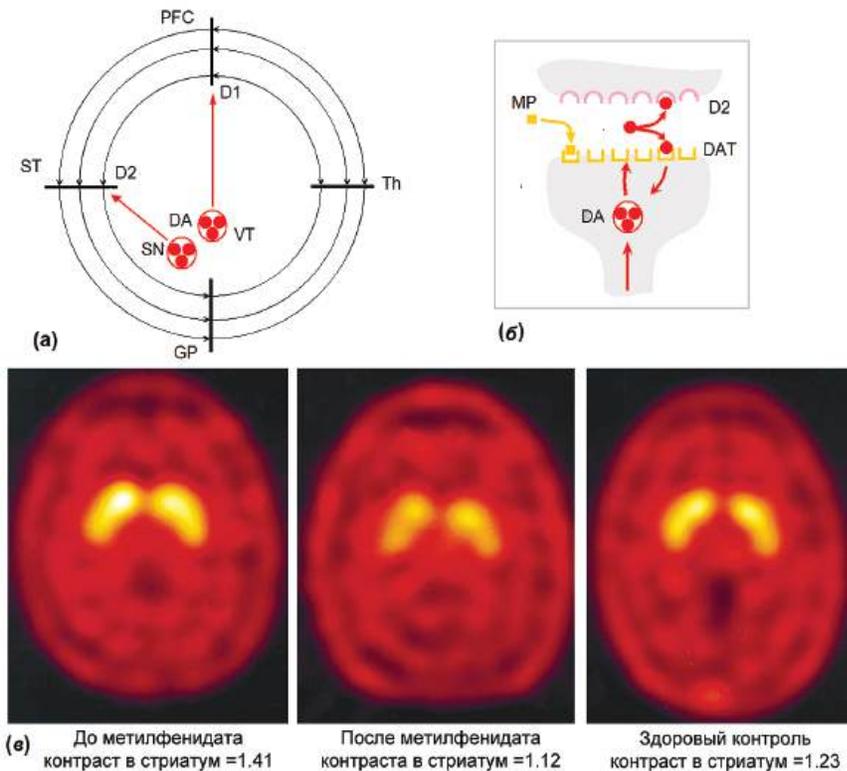


Рис. 5.1.14 Влияние метилфенидата на DAT в стриатуме у пациентов с СНВГ. (А) Два дофаминергических пути (DA) в головном мозге: (1) от черной субстанции (ЧС) к стриатуму (ST) с D2-рецепторами, (2) от вентральной области покрышки (VT) к префронтальной коре (PFC) с D1-рецепторами; (Б) циркуляция дофамина в синапсе: (1) связывание с D2-рецепторами, и (2) вымывание путем связывания с переносчиком дофамина (DAT). Метилфенидат блокирует DAT; и (в) соответствующие изображения ОФЭКТ пациентов с СНВГ до (слева) и после (цент) начала лечения с использованием метилфенидата по сравнению с сопоставимой по возрасту группой контроля (справа). Адаптировано по *Krause et al. (2000)*.

понентом исполнительной функции (торможения, рабочей памяти, формирования стратегии, планирования, и смены психологической установки). Кроме того, авторы исследования полагают, что лечение с использованием стимуляторов приводит к более эффективному функционированию мозга за счет повышения в нейронных сетях отношения сигнала к шуму.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРАМИ ПО ДАННЫМ ВП

Метилфенидат эффективен приблизительно у 65-70% пациентов. В настоящее время не существует надежного способа прогнозировать ответ пациентов на лече-

ние, кроме как назначение исследуемого препарата. В некоторых случаях для оценки эффективности препарата необходим его прием в течении нескольких недель. Побочные эффекты могут повлиять на мнение лиц, оценивающих эффект препарата.

Geir Ogrim из Norwegian University of Science and Technology применил нашу парадигму cued GO/NOGO для оценки исполнительных функций у детей с СНВГ. Его идея состояла в том, чтобы найти нейромаркер ВП, использование которого позволило бы прогнозировать терапевтический ответ на лечение психостимуляторами. Он записал дважды 19-канальную ЭЭГ у 82 пациентов с СНВГ, не принимавших медикаменты, в возрасте 8-17 лет во время выполнения задания. Первая запись (до, базовые параметры) была сделана до систематического приема стимулирующих препаратов. Продолжительность исследования составила 4 недели, после чего пациенты на основании ежедневных сообщений родителей и учителей были разделены на «Респондеров» (ответивших на лечение) (71%) или «Не-респондеров» (не ответивших на лечение) (29%). Вторая запись была выполнена в один из дней исследования на протяжении одного часа после приема разовой дозы стимулирующего препарата (после, эффект разовой дозы). Основные результаты исследования представлены на рис. 5.1.15.

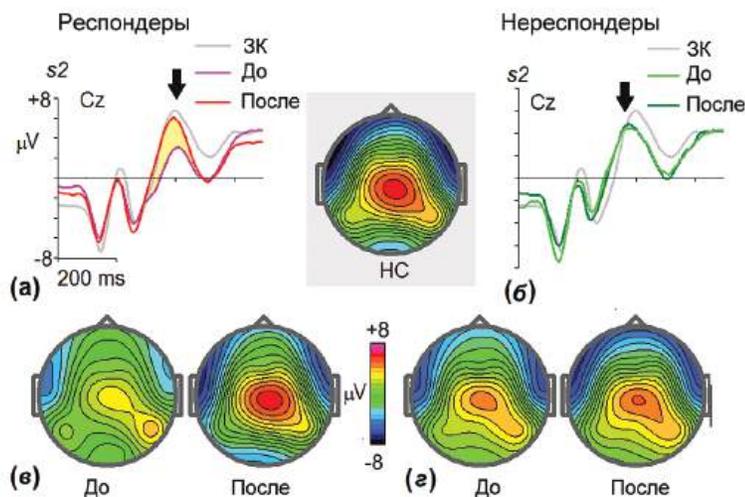


Рис. 5.1.15 Прогноз (предикторы) ответа на лечение психостимуляторами. 82 пациента с СНВГ, не принимавших медикаменты, на основании результатов исследования по изучению эффекта стимулирующих препаратов, проводимого в течение 4 недель, были разделены «респондеров» (а, с) и «нереспондеров» (b, d). ВП в cued GO/NOGO задаче были записаны дважды: базовые параметры (до) и через 1 час после приема стимулирующих препаратов (после). (а и с) ВП «респондеров» на стимул NOGO в точке Cz и их карты до (розовый) и после (красный) приема препаратов. (b и d) ВП «не-респондеров» на стимул NOGO в точке Cz и их карты до (розовый) и после (красный) приема препаратов. Частично адаптировано по Ogrim и др. (2014).

ВП «респондентов» и «не-респондентов» отличаются от ВП здоровых лиц контрольной группы до лечения различным образом: у «не-респондентов» амплитуда волны P3 в тесте NOGO, записанная с области Cz, статистически значимо не отличается от референтных значений, тогда как у «респондентов», напротив, амплитуда волны P3 в NOGO значительно меньше по сравнению с здоровыми лицами контрольной группы. Противоположные результаты получены при анализе парietoально (теменно) распределенной волны P3 (parietally distributed P3 cue wave): у «не-респондентов» наблюдается уменьшение амплитуды волны P3 cue по сравнению со здоровыми лицами, тогда как у «респондеров» волна P3 cue практически не изменялась. Кроме того, у «респондеров» отмечалось увеличение мощности в диапазоне тета-ритма. Таким образом, на основании данных кЭЭГ/ВП до начала лечения можно дифференцировать «респондеров» и «не-респондеров». Вероятно, локализация основной дисфункции познавательного контроля у конкретного пациента определяет ответ на Риталин: «положительный» ответ наблюдается при локализации основной дисфункции в лобной доле, а «отрицательный» — в теменной доле. При таком методе прогнозирования сравнение с нормативной базой данных является обязательным.

Результаты исследования (рис. 5.1.15) также показали, что прогноз ответа конкретного пациента на терапию стимулирующими препаратами может быть сделан на основании параметров ВП, записанных после приема разовой дозы, без сравнения с референтной базой данных. ВП просто должны быть записаны у пациента дважды: до и после приема разовой дозы препарата. Если индивидуальная волна в тесте NOGO, записанная с области Cz, значительно изменяется после приема препарата, это указывает на высокую вероятность того, что пациент является «респондером». Если значимого изменения параметров волны не наблюдается, то вероятность положительного ответа на препараты очень низкая.

ДОПАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА

Допаминовая гипотеза СНВГ основана на следующих фактах: (1), симптомы СНВГ уменьшаются под влиянием лечения с использованием стимуляторов, которые блокируют механизм обратного захвата дофамина в стриатуме; и (2) у некоторых пациентов с СНВГ есть аномалии в генах, ответственных за регуляцию дофамина. Однако эта гипотеза была подвергнута сомнению. Например, Francois Gonon из Университета Бордо в 2009 в своем критическом обзоре при анализе нейрoхимических, генетических, нейрофармакологических и нейровизуализационных данных, выделил слабые стороны гипотезы дефицита дофамина при СНВГ. Он предостерегает, что нынешнее доминирование гипотезы дефицита дофамина препятствует поступлению человеческих и финансовых инвестиций, необходимых для изучения альтернативных теорий. По мнению Gonon основным недостатком теории дефицита дофамина является то, что она научно обосновывает преимущество применения психостимулирующих препаратов по сравнению с другими медицинскими, психологическими и социальными подходами к лечению СНВГ.

ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЕ

При СНВГ применяют два протокола ЭЭГ-биоуправления: повышение мощности бета-активности/подавления тета-активности (или лучше сказать, тренинг с целью повышения отношения бета/тета) и тренинг медленных потенциалов коры (МПК).

Первый протокол был предложен Joel Lubar и его сотрудниками в 1970-х годах и получил экспериментальное подтверждение в наблюдении о том, что с помощью отношения тета/бета можно дифференцировать детей с СНВГ от здоровых лиц (Lubar & Shouse, 1976). Этот параметр использовался в качестве целевого показателя для протоколов ЭЭГ-биоуправления, в которых дети должны были произвольно снижать тета-активность и увеличивать бета-активность при расположении электродов в лобной области. Результаты нескольких исследований, проведенных на протяжении последующих 20 лет, показали, что влияние протокола ЭЭГ-биоуправления для повышения мощности бета-активности/подавления тета-активности на невнимательность и импульсивность у пациентов с СНВГ сопоставимо с эффектом стимулирующих препаратов. В течение последних лет несколько строго контролируемых исследований было проведено с целью оценки влияния ЭЭГ-биоуправления на симптомы СНВГ и несколько мета-анализов были опубликованы. В мета-анализе Martijn Arns и соавторов (2009 год) установлена большая величина эффектов для влияния ЭЭГ-биоуправления на невнимательность и импульсивность и средняя величина эффекта на гиперактивность.

Второй протокол ЭЭГ-биоуправления был разработан Niels Birbaumer на основе наблюдения о том, что люди могут произвольно изменять МПК, тогда как активация мозговых ресурсов в ожидании двигательных или когнитивных операций сопровождается отрицательным сдвигом МПК (подробнее см главу: ЭЭГ-биоуправление). Было показано, что проконвульсивные процедуры обуславливают отрицательные сдвиги корковых потенциалов, тогда как противосудорожная терапия приводит к противоположному результату. Эти результаты послужили основой для применения ЭЭГ-биоуправления на основе МПК для лечения фармакорезистентной эпилепсии. Применение ЭЭГ-биоуправления на основе МПК при СНВГ связано с наблюдением о снижении условного негативного отклонения (УНО) у пациентов с СНВГ. В 2004 году Hartmut Heinrich и его коллеги из университетской больницы Эрлангена опубликовали исследование по применению ЭЭГ-биоуправления на основе МПК у пациентов с СНВГ, результаты которого показали, что уменьшение выраженности симптомов СНВГ сопровождается повышением УНО.

По крайней мере два вопроса в области исследования ЭЭГ-биоуправления при СНВГ остаются нерешенными. Во-первых, неоднородность пациентов с СНВГ. Так, только у 30% пациентов наблюдается повышение отношения тета/бета, что обуславливает необходимость составления индивидуальных протоколов ЭЭГ-биоуправления, отличных от стандартного протокола повышения мощности бета-активности/подавления тета-активности.

Несмотря на то, что результаты многих исследований показывают, что индивидуальный подход может повысить эффективность ЭЭГ-биоуправления, необходимо проведение дальнейших строго контролируемых многоцентровых исследований с большими размерами выборок. Во-вторых, Martijn Arns и его коллеги в обзоре

2014 года предложили возможное объяснение положительных эффектов протокола ЭЭГ-биоуправления для повышения мощности бета-активности/подавления тета-активности у всех пациентов с СНВГ, независимо от их эндофенотипа ЭЭГ. По их мнению, стандартный протокол направлен на тренировку общего компенсационного механизма, а не на коррекцию индивидуальной дисфункции нервной системы. Дети с СНВГ, обучаясь увеличивать относительную мощность лобного бета-ритма, могут научиться произвольно достигать внимательного состояния, тем самым укрепляя нейронные сети, ответственные за внимание. Результаты дальнейших исследований должны уточнить этот аспект. И, наконец, вопрос о специфичности ЭЭГ-биоуправления также должен быть выяснен в будущих исследованиях. Действительно, многочисленные процедуры ЭЭГ-биоуправления требуют значительного количества взаимодействий пациента-терапевта, что приводит к возникновению неспецифических эффектов, таких как когнитивное обучение посредством фокусировки внимания на экране компьютера в течение 30-40 сеансов, положительной обратной связи и словесного подкрепления терапевта и т. д.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ

Как показано в главе «Транскраниальная микрополяризация», ТКМП является эффективным методом кортикальной активации. Насколько мне известно, существует лишь одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния ТКМП при СНВГ. В 2015 году Camila Cosmo и ее коллеги из Federal University of Bahia, Бразилия использовали однократную процедуру анодной ТКМП (1 мА) левой дорсолатеральной префронтальной коры (F3 анод, F4 катод) в течение 20-мин для улучшения тормозного контроля в группе взрослых пациентов с СНВГ, измеренного с помощью поведенческих параметров в задаче GO/NOGO. В результате исследования не установлено статистически значимых различий между группой пациентов, получавших ТКМП и группой плацебо. Можно выделить несколько причин таких результатов исследования. Во-первых, протокол ТКМП должен формироваться индивидуально в зависимости от того, какой компонент ВП (примерно лобный или теменной) нарушен у конкретного пациента (напомним, что эффект стимуляции в значительной степени зависит от подтипа СНВГ). Во-вторых, расположения латентных компонентов, нарушенных при СНВГ, как показано ранее в этой главе, не согласуются с расположением F3-F4 анодно-катодных электродов, используемых в данном исследовании ТКМП. В-третьих, одной процедуры в течение 20 минут может быть недостаточно для того, чтобы оказать значимое воздействие на кортикальную активность. Именно поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Попытки применения ТМС при СНВГ являются редкими и их результаты противоречивыми. Yuval Bloch и его коллеги из Shalvata Mental Health Center (Израиль) в 2010 году провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

пилотное исследование, результаты которого показали, что высокочастотная ритмическая ТМС (рТМС) положительно влияет на внимание у взрослых пациентов с СНВГ. Напротив, в исследовании Laurel Weaver и его коллег из Университета Пенсильвании (Филадельфия) не установлено статистически значимых различий между группой пациентов, получавших ТМС правой префронтальной коры с частотой 10 Гц, и группой пациентов, получавших плацебо.

ГЛАВА 5.2. ШИЗОФРЕНИЯ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В отличие от СНВГ шизофрения является менее распространенным психическим состоянием (0,4-0,6% населения мира) и характеризуется некоторыми симптомами, которые отсутствуют в популяции здоровых людей соответствующего возраста. Считается, что распространенность шизофрении была низкой до 1809 года, когда были опубликованы первые сообщения о случаях заболевания. В 1893 году термин деменция праесох (преждевременное слабоумие) был широко внедрен в клиническую практику немецким психиатром Эмилем Крепелиным, который под термином подразумевал быстрое снижение когнитивных функций с дебютом в позднем подростковом возрасте или старшем юношеском возрасте. Термин «шизофрения» (в переводе с греческого означает «расщепление души») был введен швейцарским психиатром Эугеном Эйгеном (Юдженом) Блейлером в 1908 году. Блейлер понимал, что данная болезнь не является деменцией, поскольку у некоторых его пациентов наблюдалось улучшение состояния и выделил основные симптомы заболевания, так называемые «четыре А»: снижение Аффекта, Аутизм, нарушение Ассоциации идей и Амбивалентность.

Около 10% пациентов с диагнозом «шизофрения» в конечном итоге оканчивают жизнь самоубийством. Большинство пациентов с шизофренией на протяжении всей своей жизни сталкиваются с такими ограничениями физических возможностей как длительная безработица, нищета и бездомность. Появляется консенсус относительно необходимости разделения шизофрении на этиопатологически значимые и клинически идентифицируемые понятия.

СИМПТОМЫ

Расстройства шизофренического спектра характеризуются разнообразными признаками и симптомами. Они включают специфические искажения в сенсорных, моторных, исполнительных и аффективных системах. Эти симптомы обычно классифицируются в следующих аспектах: позитивные и негативные симптомы с одной стороны и познание, дезорганизация, настроение и двигательные признаки с другой стороны. Эти симптомы в разной степени выражены среди пациентов и по мере прогрессирования заболевания.

Позитивные симптомы характеризуются искажением реальности и включают в себя бредовые идеи (ложные убеждения), а также галлюцинации (восприятие при отсутствии внешних раздражителей, которые выглядят так, как если бы они были реальными). Могут возникать различные бредовые идеи, включая бред преследования, бред отношения, бред воздействия, вставки мыслей, изъятия, трансляции и некоторые другие, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Галлюцинации могут возникать во всех сенсорных модальностях, однако слуховые галлюцинации являются наиболее частыми. Они проявляются угрожающими или обвинительными голосами, которые говорят с пациентом. Позитивные симптомы указывают на дебют болезни. Дофаминергическая гиперактивность, по-видимому, лежит в основе позитивных симптомов, поскольку они подавляются с помощью антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминергические рецепторы.

Негативные симптомы включают нарушения в аффективной системе, такие как абулия (потеря мотивации), алогия (бедность речи), ангедония (неспособность испытывать удовольствие), безволие (отсутствие инициативы), апатия (отсутствие интереса) и снижение сексуального влечения. Важно различать первичные и вторичные негативные симптомы. Первичные негативные симптомы характерны для шизофрении, тогда как вторичные негативные симптомы связаны с «внешними» факторами, такими как средовая депривация, лечение нейролептиками и депрессия. Известно, что не существует медицинских препаратов, которые уменьшают негативные симптомы и нет теории, объясняющей их патогенез. У пациентов с шизофренией, в отличие от негативных симптомов, часто наблюдаются симптомы расстройства настроения, которые включают усиленное эмоциональное возбуждение и реактивность в сочетании с позитивными симптомами — феномен, получивший название «эмоциональный парадокс» шизофрении.

Формальное расстройство мышления относится к фрагментации логического, прогрессивного и целенаправленного характера нормальных мыслительных процессов. Похоже, что оно указывает на процесс ослабления ассоциаций при шизофрении и связано с бедностью содержания мысли и продукцией неологизмов.

Депрессия распространена среди больных шизофренией. При шизофрении депрессия может быть одним из симптомов заболевания, следствием осознания болезни, коморбидным состоянием или побочным эффектом антипсихотических препаратов.

Нарушения в психомоторной активности включают замедление, связанное с негативными симптомами и депрессией, чрезмерную, очевидно, бесцельную двигательную активность, часто связанную с позитивными симптомами и могут варьировать от простых изолированных движений — позы, манерности и стереотипов до более сложных моделей движения, наблюдаемых в кататонических состояниях. Следует подчеркнуть, что кататонические состояния были описаны при шизофрении задолго до появления в 1950-х годах антипсихотических препаратов и наблюдались у четверти пациентов, не принимавших лекарства. Полноценный кататонический синдром характеризуется эхоталией, эхопараксией, пассивной подчиняемостью, восковой гибкостью и крайним негативизмом.

Когнитивный дефицит является частым (неотъемлемым) признаком шизофрении. Напомним, что деменция грубо буквально означает снижение когнитивных функций у молодых людей. В течение последних нескольких десятилетий проведению исследований по изучению нейрофизиологических основ когнитивных нарушений при шизофрении способствовало развитие нейропсихологических и нейровизуализационных методов. Когнитивные нарушения, которые наблюдаются при выполнении нейропсихологических задач, универсальны у пациентов с шизофренией и дают

возможность дифференцировать их от здоровых лиц группы контроля (ГК). Когнитивный дефицит выявляется в преморбидной фазе шизофрении. У родственников больных шизофренией без психических нарушений наблюдаются сходные, хотя и в более мягкой форме выраженные когнитивные нарушения. Это дает возможность рассматривать когнитивный дефицит в качестве кандидата на эндофенотип при шизофрении.

Несмотря на то, что тревога при шизофрении рассматривается как сопутствующая патология, она представляет собой важный симптом в дебюте заболевания. Тревожные расстройства, такие как коморбидная социальная фобия, обсессивно-компульсивные и панические расстройства часто встречаются при шизофрении.

Отсутствие осознания болезни является характерным признаком шизофрении. Многие пациенты с шизофренией считают, что у них нет каких-либо нарушений, либо ошибочно связывают свои симптомы с другими причинами.

На ранних стадиях шизофрении пациенты спонтанно сообщают о сенсорных искажениях. Эти сенсорные нарушения не могут быть объяснены дисфункцией внимания и эмоций, а также объективно документированы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Шизофрении в равной степени подвержены как мужчины, так и женщины. Процент заболеваемости шизофренией одинаков среди всех этнических групп во всем мире.

ДЕБЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дебют заболевания шизофренией существенно отличается от дебюта СНВГ (рис. 5.2.1). Позитивные симптомы, такие как галлюцинации и бред, обычно появляются в возрасте от 16 до 30 лет. У мужчин симптомы заболевания, как правило, появляются немного раньше, чем у женщин. Шизофрения изредка встречается после 45-ти лет и крайне редко у детей, однако увеличивается количество сообщений о дебюте шизофрении в детском возрасте. Диагностировать шизофрению у подростков сложно, поскольку первыми признаками могут быть: смена друзей, снижение успеваемости, проблемы со сном и раздражительность.

Стадии развития шизофрении включают: (1) продромальную фазу, характеризующуюся ослаблением положительных симптомов и снижением когнитивных функций, (2) первый психотический эпизод, указывающий на формальный дебют шизофрении, (3) первое десятилетие заболевания, проявляющегося повторными эпизодами психоза с вариабельной степенью ремиссии и наиболее выраженным снижением функций в течение первых 5 лет, и, наконец, (4) стабильная фаза или плато, когда психотические симптомы менее выражены, а негативные симптомы и стабильный когнитивный дефицит становятся все более преобладающими. Улучшение состояния в разной степени может наблюдаться на любой стадии болезни.

Определение нейромаркеров продромальной фазы в позднем подростковом возрасте и старшем юношеском возрасте имеет большое значение. Идея заключается

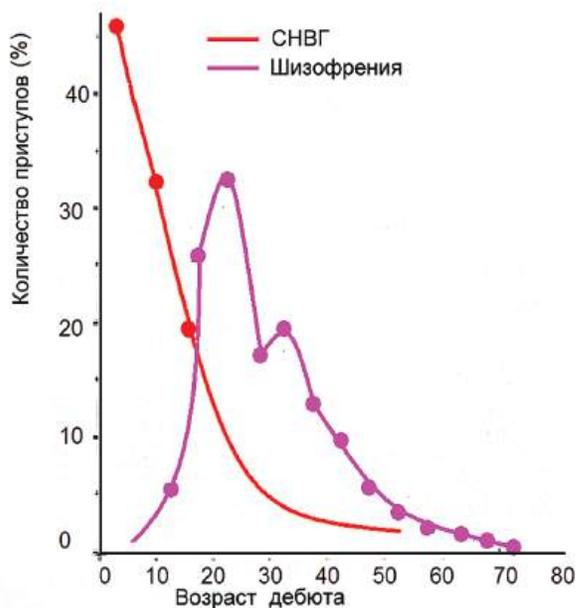


Рис. 5.2.1 Возраст дебюта шизофрении по сравнению с СНВГ. Адаптировано по *Sham и соавт. (1994)* и *Peyre и соавт. (2014)*.

в том, что раннее вмешательство во время этой критической фазы патогенетического процесса может ослабить или, возможно, даже предотвратить возникновение шизофрении. Результаты недавно проведенных исследований по изучению функциональных нейромаркеров при шизофрении вселяют оптимизм в этом отношении.

Период пубертата — это время созревания когнитивных функций высшего порядка, таких как логика (размышление *reasoning*), абстрактное мышление и планирование. Эти изменения в поведении отражают созревание префронтальной коры посредством обширной «обрезки» дендритных шипиков на пирамидных нейронах и аксонных терминалах пирамидных нейронов. Нейромаркеры, которые отражают наиболее драматические изменения во время этого процесса созревания, могут быть самыми важными при шизофрении. Тот факт, что шизофрения обычно возникает в позднем подростковом и старшем юношеском возрасте, привел к появлению гипотезы нейро-психического развития (Развития мозга *neurodevelopmental hypothesis of SZ*).

НЕЙРОПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

В целом нейронауки выделяют два типа постнатальных событий развития нервной системы: прогрессивные явления, такие как пролиферация клеток, дендритное разветвление и миелинизация; и регрессивные явления, такие как апоптоз, синаптическая и аксональная «обрезка» и атрофические процессы.

Как было упомянуто в главе «Синдром гиперактивности с недостатком внимания», рост клеток, разветвление и сопутствующий синаптогенез приводят к увеличению объема коркового серого вещества в течение первых 5-10 лет жизни. На этом этапе синапсы перепроизводятся. Затем начинается процесс синаптической «обрезки», который состоит в уменьшении объема серого вещества. Этот процесс приводит к нормальной элиминации около 40% корковых синапсов.

Katherine Karlsgodt и коллеги из Университета Южной Калифорнии в 2008 году предложили гипотезу синаптической обрезки, согласно которой у пациентов с шизофренией происходит чрезмерная синаптическая обрезка, что приводит к снижению порога развития психотических симптомов (рис. 5.2.2). Гипотеза нейропсихического развития при шизофрении подтверждается результатами исследования Paus Thompson и его сотрудников (2001 г.) из Медицинской школы Калифорнийского университета. Они провели МРТ с 2-летними интервалами в трех временных точках у пациентов шизофренией с ранним дебютом заболевания и у пациентов группы контроля. Результаты показали ускоренную потерю серого вещества при шизофрении с самым ранним дефицитом в теменных областях мозга, который через 5 лет распространялся вперед на височные доли и дорсолатеральные префронтальные кортикаль-

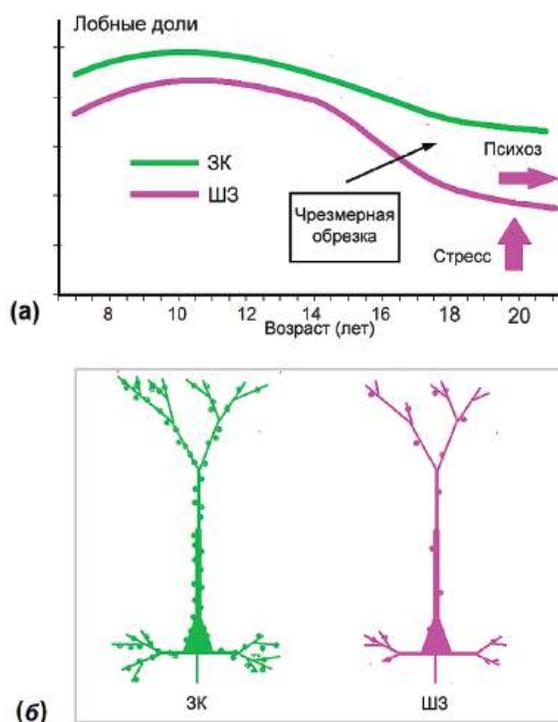


Рис. 5.2.2 Схематическая диаграмма синаптической обрезки. (а) Синаптическая обрезка, показанная (воспроизведенная) на примере размера лобных долей у пациентов с шизофренией и пациентов группы контроля (б). Чрезмерная синаптическая обрезка при шизофрении приводит к уменьшению количества синапсов на пирамидном нейроне. Адаптировано по *Karlsgodt и соавт. (2008)*.

ные области. Данные нейровизуализации коррелировали с тяжестью психотических симптомов и соответствовали двигательным, слуховым, зрительным и лобным исполнительным нарушениям при шизофрении.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Существует значительная гетерогенность в этиопатологии, клинической картине и течении шизофрении. Из-за качественного разнообразия симптомов ведутся споры относительно того, является ли шизофрения отдельным заболеванием или представляет собой диагноз, за которым кроется ряд различных синдромов. Эта неоднозначность была отражена при выборе названия: Юджин Блейлер использовал множественное число, именуя болезнь шизофрениями. Несмотря на то, что шизофрения может не быть отдельным заболеванием, альтернативные подходы к лучшему определению этого синдрома и его компонентов до сих пор не увенчались успехом.

Попытки описать неоднородность привели к подклассификации шизофрении в классические подтипы: (1) кататонический тип, характеризующийся выраженными психомоторными нарушениями, включающими ступор, негативизм, ригидность, возбуждение и «застывание» в определенной позе; (2) дезорганизованный тип, характеризующийся ослаблением ассоциаций, неорганизованным поведением и неадекватным аффектом (3) параноидальный тип, характеризующийся озабоченностью, систематическими заблуждениями или наличием галлюцинаций, связанных с одной темой; (4) шизоаффективный тип, характеризующийся выраженным нарушением настроения в сочетании с психотической симптоматикой; (5) недифференцированный тип, характеризующийся психотическими симптомами, которые соответствуют критериям шизофрении, но не какому-либо другому подтипу; и (6) остаточный тип, характеризующийся появлением по меньшей мере одного предшествующего эпизода florid «Цветущей» фазы шизофрении с наличием в клинической картине минимальных резидуальных когнитивных нарушений и негативных симптомов, но без психотических симптомов.

Однако эти клинические подтипы шизофрении могут меняться по мере прогрессирования болезни, не указывают на необходимость специфического лечения или прогноз и не помогают объяснить патофизиологическую гетерогенность шизофрении.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Генетические факторы играют важную роль в возникновении шизофрении. Результаты исследований с использованием близнецового метода показали, что наследуемость (наследственность) достигает 80%. Однако, если у одного из однояйцовых близнецов возникает шизофрения, вероятность того, что другой близнец также заболит шизофренией, составляет всего 50%. Выявлено несколько генов предрасположенности к шизофрении со слабой выраженностью фактора риска для каждого из них. Для большинства генов биологическая основа повышенного риска развития заболевания неясна. Все эти факты указывают на то, что для развития клинической

картины заболевания влияния только генетических факторов недостаточно. Вероятно, шизофрения является заболеванием с комплексным наследованием, при котором взаимодействие нескольких генов повышает риск возникновения шизофрении. В одном из недавних исследований высказано предположение о том, что гены, связанные с риском возникновения шизофрении, неспецифичны и могут также повышать вероятность развития других психотических расстройств, таких как биполярное расстройство.

СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Результаты исследований с использованием близнецового метода показали, что взаимодействие генов с внешними факторами играет ключевую роль в возникновении шизофрении. Социальные бедствия, расовая дискриминация, семейное неблагополучие, безработица и неблагоприятные жилищные условия, предположительно, вносят вклад в возникновение заболевания. По этой причине, риск развития шизофрении повышен у иммигрантов первого и второго поколений, у лиц, перенесших травму, или подвергшихся насилию в детстве. Есть также данные в пользу увеличения вероятности развития заболевания в результате пренатальных инфекций.

ЛЕЧЕНИЕ

Препараты, купирующие психоз, называются антипсихотическими средствами и используются уже более 50 лет. Открытие хлорпромазина в 1950-х годах значительно сократило количество пациентов, находящихся в психиатрических стационарах. Антипсихотическая терапия остается основным направлением в лечении шизофрении. Она эффективна для подавления психотических симптомов болезни, но не влияет на негативные симптомы и не позволяет решить социальные аспекты шизофрении или улучшить профессиональные навыки пациента. В большинстве случаев антипсихотический эффект достигается через 7-14 дней от начала приема препарата.

Считается, что из двух классов антипсихотических препаратов, одинаково эффективных для лечения позитивных симптомов, атипичные антипсихотические средства вызывают меньше побочных эффектов со стороны экстрапирамидной системы. Типичные антипсихотические препараты имеют сродство к дофаминовым D2 рецепторам и блокируют их. Редукция психотических симптомов строго коррелирует со степенью сродства этих препаратов с D2 рецепторами. Об этой корреляции впервые сообщил Philip Seeman и его коллеги из Университета Торонто в 1975 году.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Когда мы думаем о шизофрении, мы представляем людей, которые слышат голоса и имеют ложные представления о реальности. Тем не менее, клиницисты знают, что ключевыми симптомами шизофрении являются когнитивные нарушения, которые определяют качество жизни в большей степени, чем только тяжесть галлюцинаций и бредовых идей.

Результаты комплексных исследований когнитивных функций с использованием стандартных нейропсихологических тестов показали относительно однородный профиль нарушений практически всех когнитивных способностей. Наиболее подходящей моделью, полученной с помощью подтверждающего факторного анализа, стала однофакторная модель (Keefe, Poe, Walker, Kang & Harvey, 2006). Другими словами, нарушения, выявляемые с помощью нейропсихологических тестов, носят глобальный характер и не описывают региональные дисфункции мозга, затрагивающие только некоторые когнитивные функции. Как следствие, общая тяжесть нарушений может быть оценена несколькими способами. Например, скорость обработки информации, измеренная с помощью различных задач кодирования (шифрования) и связанных с непрерывной работой, меньше у пациентов с шизофренией, чем у лиц группы контроля и является лучшим предиктором показателя общей производительности, которую оценивают при использовании расширенной батареи тестов.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показано в исследовании Daniel Marder и его коллег (2007 г.) из Медицинской школы Вашингтонского университета, объемы базальных ганглиев у пациентов с шизофренией увеличены по сравнению с лицами группы контроля, но с небольшой величиной эффекта. У пациентов с СНВГ объем базальных ганглиев уменьшен.

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

В целом, пациенты с шизофренией медлительны и совершают больше пропусков и ошибок при выполнении задач, связанных с непрерывной работой, что указывает на нарушения в двигательной системе. Величина эффекта, позволяющая отличить

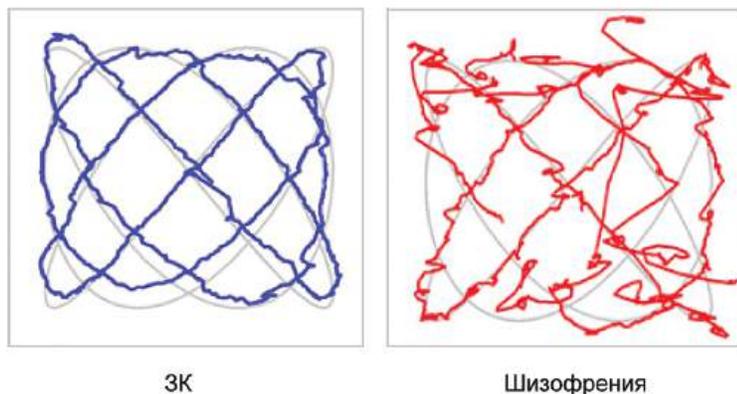


Рис. 5.2.3. Простые зрительные тесты, позволяющие с исключительной точностью отличать шизофрению от нормы. Scanpaths накладываются на траекторию стимула у пациента группы контроля и пациента с шизофренией. Адаптировано с разрешения по *Benson и соавт. (2012)*.

шизофрению от нормы, составляет 0,6-1,1 для времени реакции и 0,5-3,0 для пропусков/ошибок.

Существуют также признаки поражения глазодвигательной системы (двигательного аппарата глаза). Результаты просмотра изображений и выполнения целенаправленных действий значительно отличаются у пациентов с шизофренией и лиц группы контроля. Например, Philip Venson и его коллеги из Королевского колледжа Университета Абердина (Соединенное Королевство) в своем исследовании (2012 г.) показали, что результаты пациентов с шизофренией могут отличаться от таковых лиц группы контроля с почти идеальной точностью на 98% почти во всех тестах движения глаз (рис. 5.2.3).

СПОНТАННАЯ (ФОНОВАЯ) ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Результаты исследований с использованием кЭЭГ довольно противоречивы. В то время как в некоторых работах сообщается о повышении бета-активности и снижении мощности альфа-ритма, в других показано отсутствие отклонений и даже противоположные результаты. Эта несогласованность связана с несколькими взаимосвязанными факторами: (1) неоднородность популяции пациентов с шизофренией, (2) недостаточное количество пациентов в группах сравнения, (3) слабая величина

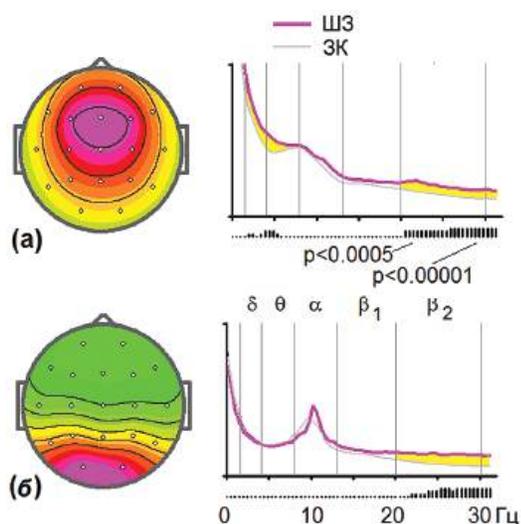


Рис. 5.2.4 КЭЭГ при шизофрении. (а, б) Топограммы и общие средние grand average спектры двух групп независимых компонент средней линии у пациентов с шизофренией (розовая линия) и здоровых добровольцев (серая линия) в состоянии с открытыми глазами. На кривых: ось X — частота в Гц, ось Y — квадратный корень мощности в условных единицах. Черные столбцы под осью X отражают значение p — разница между пациентами с шизофренией и лицами группы контроля (p<0,0005, короткий столбец; p<0,0001, средний столбец; p<0,00001, длинный столбец). Рисунок предоставили Вера Гринь-Яценко и Валерий Пономарев из Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой (Санкт-Петербург) на основе данных из нормативной базы данных HVI database.

эффекта различий между группами и (4) возможное изменение паттерна кЭЭГ у пациентов, принимающих препараты.

На рис. 5.2.4 показаны спектры ЭЭГ для групповых независимых компонентов средней линии у пациентов с шизофренией по сравнению с лицами группы контроля. Увеличение тета- и бета-мощности лобного широко распределенного компонента отчетливо видно в состоянии как с открытыми, так и с закрытыми глазами (не показано на рисунке).

Хотя в фоновой ЭЭГ не найдено достоверных показателей шизофрении, выявлены ЭЭГ-корреляты такого состояния как психоз. Например, галлюцинации связаны с повышением мощности бета-активности над левой височной областью (Lee и соавт., 2006).

Систематический обзор, проведенный Galderisi and Maj (2009) из Университета Неаполя, был посвящен кЭЭГ и P300 в качестве диагностических инструментов при шизофрении. Большинство исследований кЭЭГ соответствуют 4 уровню (исследование «случай-контроль» с эталонным (референтным) стандартом низкого уровня) и только 24% уровню 3b или выше. Результаты этих исследований показали, что у пациентов с шизофренией наблюдается увеличение медленной активности, в то время как активность гамма-диапазона снижается. В противоположность этому, снижение амплитуды P300 в качестве диагностического критерия показано в 63% исследований, которые соответствовали уровню 3b или выше, в то время как мета-анализ результатов 52 исследований (60 независимых выборок) показал большую величину эффекта.

СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОМАРКЕРЫ

В начале 20-го века Блейлер полагал, что у пациентов с шизофренией обработка сенсорной информации не нарушена. Накопленные знания в конце 20-го века ясно показали, что Блейлер ошибался. Результаты исследований в области психологии, проведенные в 1960-х годах, подтвердили возникновение сенсорных искажений у пациентов с дебютом шизофрении. Последующие электрофизиологические исследования объективизировали нейрональные корреляты сенсорных нарушений.

В слуховой модальности одним из устойчивых (информативных, диагностически значимых) сенсорных нейромаркеров при шизофрении является недостаточность «фильтрации» P50 gating failure P50. По определению, P50 является кортикальным ответом средней латентности на короткий слуховой стимул. Когда два идентичных щелчка последовательно предъявляются здоровым субъектам, P50 на второй стимул подавляется (тормозится). Этот тормозящий эффект считается показателем «фильтрации» сенсорной информации — автоматического подавления ответа на избыточные раздражители. У пациентов с шизофренией «фильтрация» сенсорной информации существенно меньше, чем у лиц группы контроля. Величина эффекта, по данным мета-анализа, проведенного Elvira Bramon и её коллегами из Лондонского Института психологии в 2004 году, достаточно значительна и варьирует от 1,3 до 1,6 в различных исследованиях. Эффект «фильтрации» P50 повышается за счет никотиновых холинергических механизмов, указывающих на то, что курение у пациентов с шизоф-

рением может быть формой самолечения. У всех пациентов с психозом в анамнезе наблюдается недостаточность «фильтрации» P50, что указывает на неспецифичность данного параметра для шизофрении.

Показано, что другие сенсорные волны (ВП) слуховой модальности, такие как N1 и негативность рассогласования уменьшаются при шизофрении. Например, в исследовании, проведенном в 2011 году John Foxe и его коллегами из Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна, показано уменьшение N1 у пациентов с дебютом шизофрении, больных, длительно страдающих шизофренией, а также у здоровых родственников первой степени родства, что дает основание рассматривать снижение амплитуды N1 в качестве эндофенотипа шизофрении. Уменьшение амплитуды негативности рассогласования (НР) при шизофрении — хорошо изученное явление. В исследованиях по изучению НР при шизофрении наибольшая величина эффекта была обнаружена в ответ на отклонение по продолжительности duration deviance.

Негативность рассогласования (НР) также использовалась для прогнозирования возникновения психоза у лиц, чье психическое состояние находится в группе риска (является пограничным). Эти данные были проанализированы в обзорной статье (2015 г.) международной группы, возглавляемой Risto Nataanen, который первым открыл MMN в 1978 году.

Как было показано в главе «Сенсорные системы и модуляция внимания», если отклонение девиантных редких слуховых раздражителей достаточно велико, за НР следуют две фронтоцентрально распределенные волны — волна P3 на новизну (P3a) и реориентировочная негативность (РОН). В исследовании, проведенном в 2012 году Carol Jahshan и ее сотрудниками из Калифорнийского университета, НР, P3a и РОН в слуховой оддболл парадигме с отклонением по длительности были оценены у 118 пациентов, разделенных на 4 группы: (1) пациенты с продромом заболевания, (2) пациенты с недавним дебютом заболевания, (3) пациенты, длительно страдающие шизофренией и (4) здоровые лица группа контроля. Дефицит сенсорных волн присутствовал во всех группах пациентов. Снижение амплитуды НР (негативности рассогласования) и P3a при шизофрении показали результаты многих исследований, и было доказано, что данные параметры имеют такие качества эндофенотипа как наследуемость, устойчивость результатов тестирования от испытания к испытанию и стабильность признака. В 2015 году возможность добавления НР и P3a в проводимое исследование Консорциума по генетике шизофрении (Consortium on the Genetics of Schizophrenia, COGS) была проверена в крупномасштабном многоцентровом исследовании Gregory Light из Калифорнийского университета в Сан-Диего и его коллегами из других университетов в США (рис. 5.2.5). В пяти географически распределенных лабораториях Консорциума по генетике шизофрении были проведены исследования с участием 824 пациентов с шизофренией и 966 здоровых лиц группы контроля (ГК). Приращение длительности НР измерялось в 20-минутной слуховой оддболл парадигме, в которой стандартные бинауральные тоны длительностью 50 мс ($P = 0,9$, 1 кГц, 85 дБ, 500 мс асинхронность от начала до начала стимула) были случайно перемешаны с девиантными стимулами длительностью 100 мс ($p = 0,1$). Корректные (валидные) записи ВП были получены у 91% лиц ГК и 91% пациентов с шизофренией. Статистически значимое (высоко значимое) снижение амплитуды НР ($d = 0,96$) и P3a ($d = 0,93$)

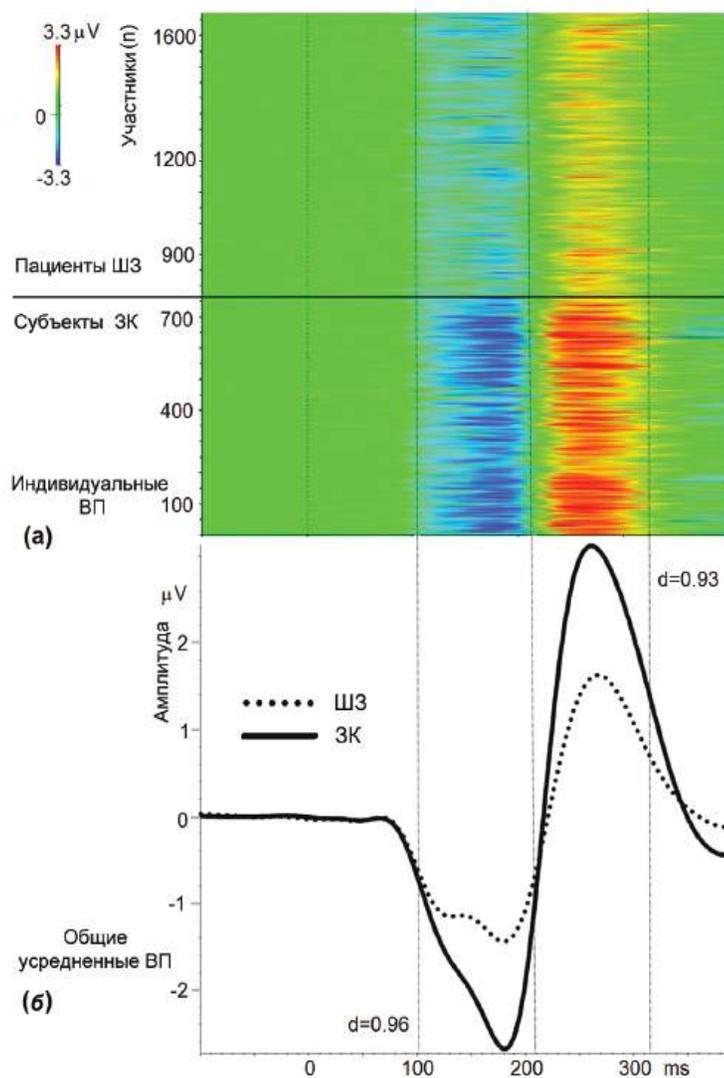


Рис. 5.2.5 Слуховые НР и Р3а в качестве нейромаркеров шизофрении. (а) Амплитудные цветовые индивидуальные различия стандартного отклонения ВП у здоровых испытуемых (группа контроля, ГК) (ГК, N = 753) и у пациентов с шизофренией (шизофрения, N = 877). (б) Групповая общая средняя форма волны в группах пациентов с шизофренией и здоровых испытуемых. Адаптировано с разрешения по *Light и соавт. (2015)*.

наблюдалось у пациентов с шизофренией без существенных различий между лабораториями. Демографические характеристики (включая возраст, расу и пол) составляли 26 и 18% дисперсии в амплитудах НР и Р3а, соответственно.

Нейромаркеры слуховой модальности, по-видимому, неспецифичны для шизофрении, что было показано в исследовании 2012 года, проведенном Carol Jahshan

и ее коллегами. Авторы записали длительность волн НР и Р3а у пациентов с биполярным расстройством и шизофренией. При сравнении полученных результатов с данными лиц группы контроля было установлено, что у пациентов с биполярным расстройством также обнаруживается нарушение преаттентивной слуховой обработки.

Аналогичным образом в зрительной модальности амплитуда обязательных волн, таких как С1, Р1 и N1, уменьшается (снижается). Однако в случае зрительной модальности обработка в крупноклеточной зрительной системе, по-видимому, нарушена больше всего. Например, в исследовании, проведенном в 2007 году Pamela Butler и ее сотрудниками из Медицинской школы Нью-Йоркского университета, были зарегистрированы зрительные ВП с использованием синусоидальных решеток с низкой и высокой пространственной частотой на стимулы, смещенные в сторону крупноклеточной системы. Результаты исследования показали, что у пациентов с шизофренией и у лиц группы контроля при предъявлении стимулов, смещенных в сторону крупноклеточной системы, амплитуда волн С1, Р1 и N1 отличается. При предъявлении стимулов, смещенных в сторону мелкоклеточной системы, различий установлено не было.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ К НЕУДАЧЕ

Как мы знаем из главы «Сенсорные системы и модуляция внимания», слуховая негативность рассогласования отражает механизмы мозга для выявления и поддержания закономерностей в слуховой и зрительной системе. Другими словами, мозг строит внутреннюю модель среды, которая позволяет здоровым субъектам делать прогнозы, облегчать обработку неожиданных событий и различать ожидания и реальность. У людей с шизофренией (при дефиците НР), отсутствует эта автоматическая способность к прогнозированию и возможность различать реальность-ожидания, что лежит в основе ключевых симптомов болезни, таких как слуховые галлюцинации и бред.

Эта гипотетическая способность человеческого мозга к прогнозированию была измерена Джудит Форд (Judith Ford) и Даниэлем Маталоном (Daniel Mathalon) из Калифорнийского университета, Сан-Франциско, в слуховой оддболл парадигме с тремя стимулами путем сопоставления ВП в ответ на первый и четвертый стимулы в последовательности четырех стандартов, освещенных в статье 2012 г. (рис. 5.2.6). Важно подчеркнуть, что никакие другие особенности четвертого стандарта не делали его отклоняющимся от нормы или отличительным от других, кроме нарушения прогноза о том, что настало время для изменений после трех стандартов подряд. Таким образом, в то время как значимость целей обычно основана на их различном шаге и глобальной вероятности, значимость четвертого стандарта в строке основана только на низкой локальной вероятности этого паттерна. Эта способность измеряется стимулом, предшествующим негативу, вызванному до четвертого стандартного стимула, и компонентом N2b/P3 на новизну, вызванным в ответ на четвертый стимул. Эти компоненты не изменяются у здоровых лиц, но значительно снижаются у пациентов с шизофренией.

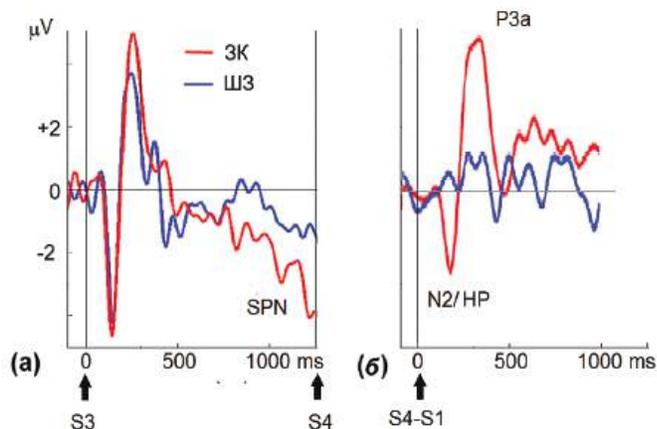


Рис. 5.2.6 Снижение способности к прогнозу при шизофрении. (а) Общее среднее ВП от Cz в слуховом оддболл задании после третьего стандартного стимула подряд (S3). Четкий стимул, предшествующий негативности, можно зарегистрировать у здоровых лиц, но не у пациентов с шизофренией; и (б) Общее среднее ВП от вертекса (Cz), полученное в результате вычитания ВП Стандарта 1 из Стандарта 4 (S4 — S1). Это вычитание позволяет визуализировать и количественно оценить компоненты N2b/HP и P3a, полученные в Стандарте 4. Адаптировано с разрешения по *Ford & Mathalon (2012)*.

ДЕФИЦИТ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБЪЕКТА В N170

Как обсуждалось в главе «Сенсорные системы и модуляция внимания», волны ВП, связанные с привычной обработкой объектов в целом и обработкой лица в частности — это волны N170 и N250. В 2014 году мета-анализ Amanda McCleery и сотрудников из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе показал снижение при шизофрении волн N270 и N250 со средним размером эффекта, что указывает на общепризнанный поведенческий дефицит при обработке эмоций лица у пациентов с шизофренией.

Рис. 5.2.7 показывает дефицит N170 в группе из 100 пациентов с шизофренией по сравнению с группой ГК (258 пациентов). Обратите внимание, что извлеченный компонент N170 генерируется в веретенообразной извилине — области вентрального зрительного потока.

РЗВ В КАЧЕСТВЕ ЭНДОФЕНОТИПА

Одним из ключевых признаков шизофрении являются когнитивные нарушения, которые должны отражаться в нарушении таких исполнительных компонентов ВП, как P3b, N2 и P3 NOGO. С точки зрения когнитивной нейробиологии, когнитивные компоненты ВП не зависят от сенсорных компонентов. Этот общий вывод был подтвержден результатами исследования Bruce Turetsky и его коллег из Университета Пенсильвании, Филадельфия (2009 г.). В этом исследовании 9 слуховых ВП были по-

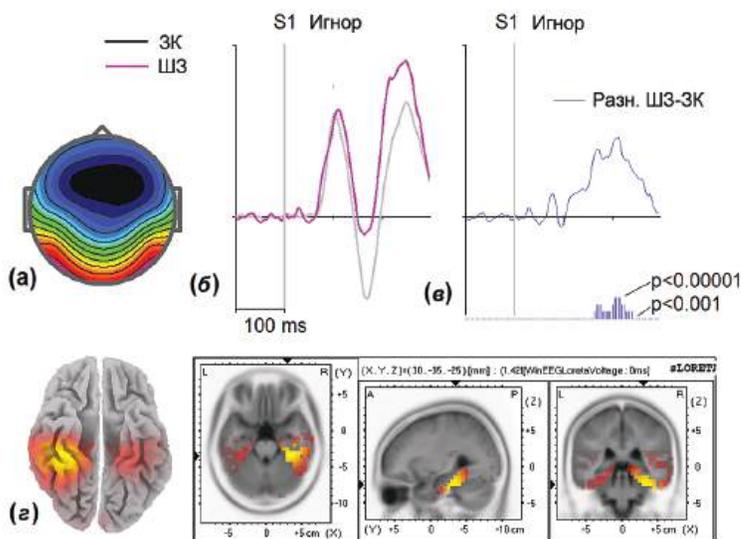


Рис. 5.2.7 Дефицит N170 при шизофрении. (а) Топографическая карта скрытого компонента N170, извлеченного методом совместной диагонализации в ответ на игнорируемые раздражители (изображения растений); (б) временная динамика компонента N170 в большой ГК и группе пациентов с шизофренией; (с) различие между группами пациентов с шизофренией и здоровых лиц ГК со значениями p , изображенными в виде вертикальных полос различной длины; и (д) sLORETA-изображения скрытого компонента. Обратите внимание на локализацию компонента в веретенообразной извилине с максимумом на правой стороне. Данные из нормативной базы данных HBI database.

лучены за один сеанс тестирования у 23 пациентов с шизофренией и 22 здоровых лиц. Иерархический (непрямой) факторный анализ Иерархический анализ косоугольных факторов показал, что эти показатели агрегированы в четыре фактора, в то время как нарушения у пациентов наблюдались по двум независимым факторам: N100/HP и P3a/P3b. Нарушения N100/HP были связаны с симптомами алогии и формально-го расстройства мышления. Нарушения P3a/P3b проявлялись расстройством слуха, внимания и бредом.

Волна P300 на целевой стимул была предметом изучения при шизофрении в ноторском исследовании Roth и Cannon в 1972 году, которое было проведено через несколько лет после открытия этого компонента. В 2004 году мета-анализ P300, проведенный Bramon и его коллегами показал, что амплитуда P300 сильно уменьшалась при шизофрении с большой величиной эффекта 0,9. Это согласуется с данными обзора 2003 года Yang-Whan Jeon из Католического университета Кореи и John Polich из Исследовательского института Скриппса, Ла-Холья, Калифорния, который провел мета-анализ раннее выполненных исследований по P300 при шизофрении (рис. 5.2.8). Следует отметить, что, хотя при шизофрении было установлено уменьшение латентности P300, ее усредненный размер эффекта был меньше, чем амплитуда. Кроме того, обратите внимание на рис. 5.2.8, на котором показана большая изменчивость в вы-

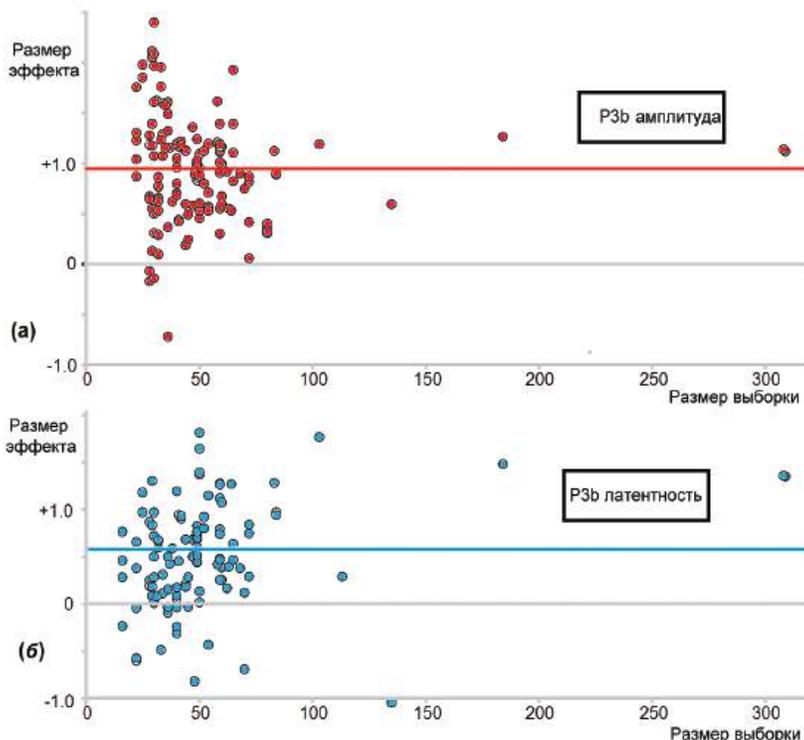


Рис. 5.2.8 Дефицит P3b при шизофрении. Воронкообразные графики величины эффекта из исследований, в которых использовалась парадигма оддболл для амплитуды P3b (а) и латентности (б). Адаптировано с разрешения по *Jeon & Polich (2003)*.

численных значениях величины эффекта для малых размеров выборки (количество участников в исследовании). Это наглядно демонстрирует критическую проблему необходимости исследования большого количества пациентов и здоровых лиц для получения устойчивых и надежных результатов. Волна P3b ВП является характерным маркером шизофрении: она достоверно снижается у пациентов с шизофренией, включая пациентов, у которых на фоне лечения наблюдалось улучшение или заболевание переходило в стадию ремиссии, пациентов с дебютом заболевания и здоровых родственников первой степени родства. В вышеупомянутом мета-анализе 2004 года, проведенном Elvira Bramon и коллегами по мета-анализу Bramon и его коллег, было установлено, что показатель P300 на целевой стимул соответствует всем требованиям, предъявляемым к эндофенотипу.

Менее последовательные перекрестные исследования показали, что у пациентов с более тяжелыми негативными симптомами слуховая P300s меньше. Это несоответствие может возникнуть из-за того, что дисперсия амплитуды P300 в один момент времени отражает влияние как признака (свойства), так и состояния. Для преодоления этого недостатка перекрестных исследований продольное исследование Daniel

Mathalon и его коллег из Стэнфордского университета, проведенное в 2000 году, непосредственно проверило аспекты состояния P300 посредством измерения ВП и краткой шкалы психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) в трех парадигмах поведения в нескольких случаях у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами. Авторы показали, что амплитуда P300, независимо от метода выявления, в динамике соответствовала общим и положительным баллам по шкале BPRS, уменьшалась при ухудшении состояния и увеличивалась при улучшении. Кроме того, амплитуда слуховых и зрительных P3b на целевой стимул соответствовала негативным симптомам, а автоматическая слуховая P3a на новизну соответствовала симптомам депрессии-тревоги.

РЗВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ПСИХОЗА

В исследовании, проведенном в 2010 году van Tricht и его коллегами из Университета Амстердама, было установлено, что P300 на целевой стимул является лучшим предиктором последующего возникновения психоза в группе пациентов со сверхвысоким риском психоза (рис. 5.2.9).

ПРОАКТИВНЫЙ КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ КОНТРОЛЯ

Установлено, что при шизофрении наблюдается дефицит коррелятов ВП произвольной подготовительной деятельности. У пациентов с шизофренией наблюдается уменьшение амплитуды условного негативного отклонения (УНО) и усиление так

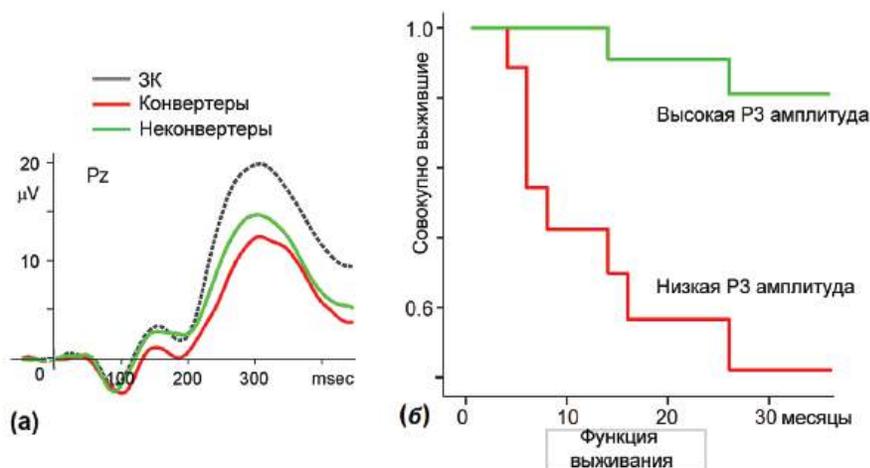


Рис. 5.2.9. P3b является предиктором возникновения психоза при шизофрении. (а) Усредненные формы волны для ГК (пунктирная серая линия), для лиц со сверхвысоким риском без возникновения психоза (неконвертеры, зеленая линия), для лиц со сверхвысоким риском с возникновением психоза (конвертеры, красные линии); и (б) функция выживания значительно различалась между группами с более высокой (зеленым) или низкой (синим) средней амплитудой P300. Адаптировано с разрешения по Van Tricht и соавт. (2010).

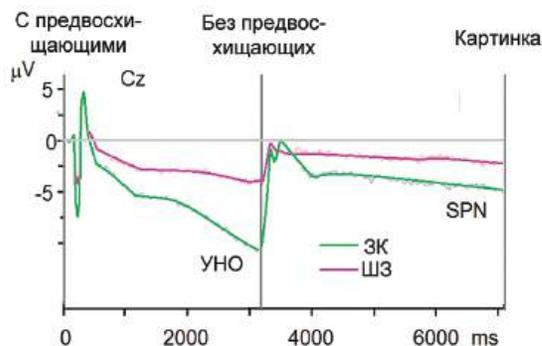


Рис. 5.2.10. Снижение УНО и стимула, предшествующего негативности (СПН) при шизофрении. Тест просмотра изображения с зависимой от времени реакцией использовался для оценки ВП в течение двух типов предвосхищающих (предварительных, упреждающих) интервалов: один предшествует моторной реакции (т. е. УНО) и второй, предшествующий появлению ожидаемого эмоционального стимула без моторной реакции (т. е. СПН). Зеленая линия, ГК; розовая линия, пациенты с шизофренией. Адаптировано с разрешения по *Wygn и соавт. (2010)*.

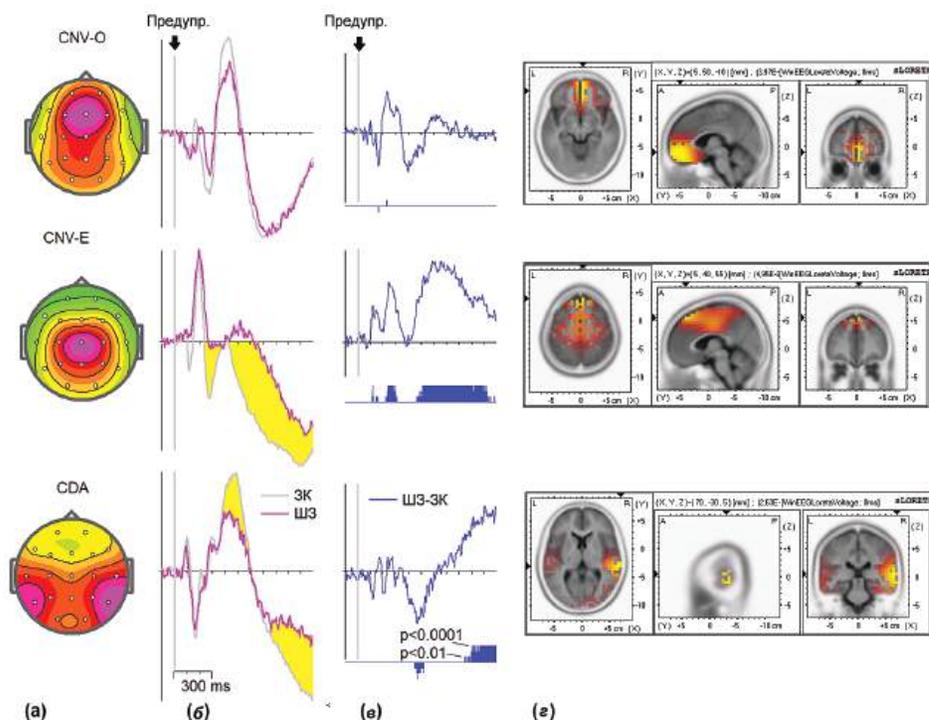


Рис. 5.2.11. Скрытые компоненты проактивного когнитивного контроля при шизофрении. (а) Топографические карты трех скрытых компонентов в задании GO/NOGO с предупреждающими стимулами в ответ на Cue; (б) временная динамика скрытых компонентов для пациентов с шизофренией (розовый цвет) и пациентов ГК; (в) разница между пациентами с шизофренией и пациентами ГК со значениями p ниже. (г) sLORETA изображение топографии. Данные из нормативной базы данных HBI database.

называемого постимперативного негативного отклонения — еще одной медленной волны, которая следует за императивным стимулом. Это было показано еще в 1970-х годах Brigitte Rockstroh и сотрудниками из Университета Констанца и освещено в их книге 1989 года.

Недавно в исследовании, проведенном в 2010 году Jonathan Wynn и его сотрудниками из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, была использована задача просмотра изображения с условным временем реакции с целью показать, что у пациентов с шизофренией отмечается более низкое УНО и меньший стимул, предшествующий негативности (SPN), — подготовительная активность в сенсорной области (рис. 5.2.10).

На рис. 5.2.11 показаны три скрытых компонента, связанных с проактивным когнитивным контролем в группе пациентов с шизофренией (N = 100) и ГК (N = 258) из нормативной базы данных NBI database. Средние компоненты связаны соответственно с ориентировочным УНО (УНО-ОР) и ожидаемым УНО (УНО-ОЖ) (см. главу «Исполнительная система и когнитивный контроль»), тогда как временной компонент может быть связан с контралатеральной отсроченной активностью (КОА) (см. главу «Системы памяти») — нейромаркер рабочей памяти. УНО-ОР оставался интактным в группе пациентов с шизофренией. Два других компонента были существенно уменьшены с большими размерами эффекта.

РЕАКТИВНЫЙ КОГНИТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Показано, что волны NOGO ВП (нейромаркеры когнитивного контроля) снижаются при шизофрении. В исследовании Groom и его коллег (2008 год) тест GO/NOGO зрительных ВП и оддболл тест были проведены в следующих подростковых группах: (1) пациенты с шизофренией с ранним дебютом, (2) родные братья и сестры (сисбсы) пациентов с шизофренией без симптомов заболевания (шизофрения-сисбсы); (3) СНВГ и (4) ГК. Результаты показали снижение амплитуды P3 у пациентов с шизофренией и родных братьев и сестер без симптомов шизофрении в слуховом оддболл тесте и зрительном тесте GO/NOGO.

На рис. 5.2.12 показаны три скрытых компонента, связанных с реактивным когнитивным контролем в группе пациентов с шизофренией (N = 100) и лиц группы контроля (N = 258) из нормативной базы данных NBI database. Средние компоненты связаны, соответственно, с мониторингом конфликта (компонент с фронтальным распределением) и подавлением действия или переопределением действия (два центрально распределенных компонента) (см. главу «Исполнительная система и когнитивный контроль»). P3-подобные схемы активации в этих трех компонентах подавляются в группе пациентов с шизофренией с большими величинами эффекта.

ГИПОФРОНТАЛЬНОСТЬ — ИССЛЕДОВАНИЯ МРТ

Как показано в главе «Исполнительная система и когнитивный контроль», проба NOGO в парадигме GO/NOGO требует активации системы когнитивного контроля, включая лобные доли. Было показано, что этот паттерн активации, измеренный

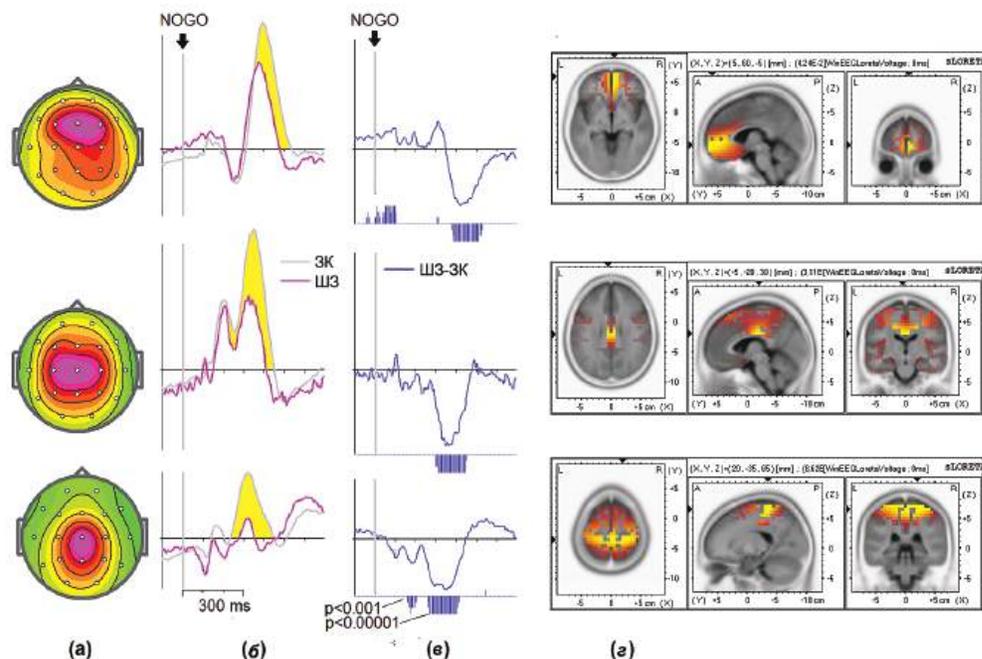


Рис. 5.2.12. Скрытые компоненты реактивного когнитивного контроля при шизофрении. (а) Топографические карты трех скрытых компонентов в задании GO/NOGO с предупреждающими стимулами в ответ на стимулы NOGO; (б) временная динамика скрытых компонентов для пациентов с шизофренией (розовый цвет) и ГК; (с) разница между пациентами с шизофренией и пациентов ГК со значениями p здесь; и (d) SLORETA изображение топографии. Данные из нормативной базы данных *HBI database*.

с помощью МРТ, был меньше у пациентов с шизофренией по сравнению с лицами ГК. В исследовании, проведенном Judith Ford и ее коллегами из Медицинской школы Стэнфордского университета в 2004 году, данные ВП и фМРТ были собраны в задании NOGO для группы пациентов с шизофренией и здоровых лиц группы контроля. Полученные результаты позволили авторам предположить, что у пациентов с шизофренией более слабая доминантная модель по сравнению со здоровыми лицами и они отвечают более слабой моделью лобной активации на пробу NOGO. В целом, различия между состояниями GO и NOGO с точки зрения электрической и метаболической активации были меньше при шизофрении.

ГИПОФРОНТАЛЬНОСТЬ КАК ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Различия NOGO-GO ВП использовались в качестве критерия для разделения групп пациентов с шизофренией и здоровых лиц, а также для прогнозирования ответа на лечение фармакологическими препаратами. Andreas Fallgatter и Werner Strik

из Университетской больницы Вюрцбурга, Германия, в 1999 году предложили параметр ВП, отражающий когнитивный контроль, и назвали его антериоризацией NoGo (NGA). NGA отражает более передний центр тяжести (центроид) волны P3 NOGO в отличие от более заднего центра тяжести волны P3GO. В 2005 году команда Fallgatter (Zielasek, Ehliis, Herrmann и Fallgatter, 2005) показала значительное снижение NGA у пациентов *systematic schizoprenias* (длительно страдающих шизофренией).

В 2012 году та же команда (Ann-Christine Ehliis и ее коллеги) предприняла попытку использовать NGA в качестве предиктора ответа на лечение антипсихотиками первого и второго поколения. Они показали, что пациенты с низким уровнем NGA (индекс гипофронтальности) отвечали на атипичные лекарства, которые в большей степени влияют на функцию лобной доли, в то время как пациенты с высоким уровнем NGA отвечали на типичные антипсихотические препараты.

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

Вероятно, по меньшей мере два основных нейротрансмиттера принимают участие в патогенезе шизофрении, что отражено в дофаминовой и глутаматной гипотезах. В основе исторически более старой дофаминовой гипотезы шизофрении лежит субкортикальная гиперфункция дофаминовой системы. Факты, подтверждающие дофаминовую гипотезу: клинические дозы антипсихотических препаратов связаны с их сродством к D2 рецептору дофамина; большинство пациентов с шизофренией высокочувствительны к лекарствам, повышающим уровень дофамина, таким как амфетамин и кокаин.

Согласно глутаматной гипотезе, из-за гипофункций N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов возникает повреждение возбуждающих проводящих путей нервной системы. Факты, подтверждающие глутаматергическую гипотезу шизофрении: применение антагонистов NMDA рецепторов приводит к появлению как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении, а также вызывает «шизофреноподобные» когнитивные нарушения, которые подтверждаются данными нейрофизиологических исследований.

Результаты недавно проведенных исследований показывают, что гипотезы не являются исключаяющими. Действительно, нейротрансмиттерные системы взаимосвязаны между собой, что отражается на уровне отдельных клеток и нейронных сетей. В частности, взаимосвязь дофамина и глутамата проявляется на уровне таламокортикальных путей лобная область коры-базальные ганглии в модуляции отношения сигнал/шум.

В статье Guillermo Gonzalez-Burgos и его коллег из Университета Питтсбурга (2010 г) было высказано предположение, что дефицит кортикальной тормозной нейротрансмиссии ГАМК является центральным патофизиологическим механизмом шизофрении. Гипотеза возникла на основании данных серии посмертных исследований. Авторы статьи отмечают, что парвальбуминсодержащие нейроны ГАМК принимают участие в генерации гамма-колебаний, которые играют ключевую роль в обработке корковой информации, а их дефицит может объяснять изменения ГАМК, уменьшение гамма-колебаний и, как следствие, нарушение когнитивной функции у пациентов с шизофренией.

НЕЙРОННАЯ МОДЕЛЬ

Продромальный период шизофрении совпадает с периодом пубертата, который является временем глубоких изменений в структуре мозга (синаптическая обрезка прунинг) и созревания когнитивных функций высшего порядка, таких как логика (размышление), абстрактное мышление и планирование. Этот процесс синаптической обрезки совпадает с временем процесса созревания способности нейронных сетей обрабатывать информацию и синхронизировать действия для выполнения соответствующих операций (рис. 5.2.13).

ВП как индикаторы обработки информации в нейронных сетях резко меняются с возрастом. На рис. 5.2.14 показана возрастная динамика одного из компонентов

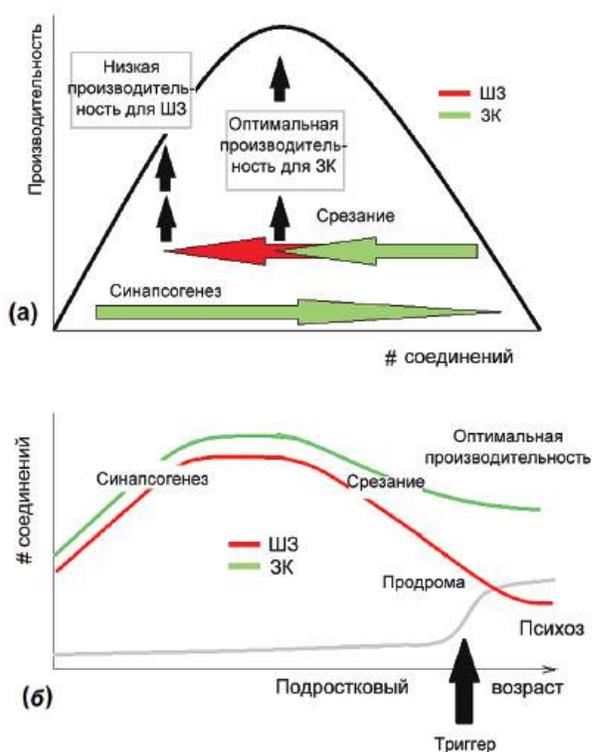


Рис. 5.2.13 Усиленная синаптическая обрезка при шизофрении. (а) Согласно гипотетическому инвертированному U-закону средний уровень связности в нейронной сети соответствует оптимальной производительности продуктивности (результативности). Слишком большая связность из-за интенсивного синапсogenesis в детстве связана с низкой успеваемостью. В подростковом возрасте процесс синаптической обрезки у здоровых добровольцев достигает оптимального количества соединений (синапсов), соответствующих оптимальным показателям; и (б) временная динамика взаимодействия синапсogenesis и синаптической обрезки у здоровых добровольцев (зеленый) и пациентов с шизофренией (красный). Любое событие, которое временно повышает чувствительность мозга к дофамину (триггер на серой кривой), может вызвать психоз.

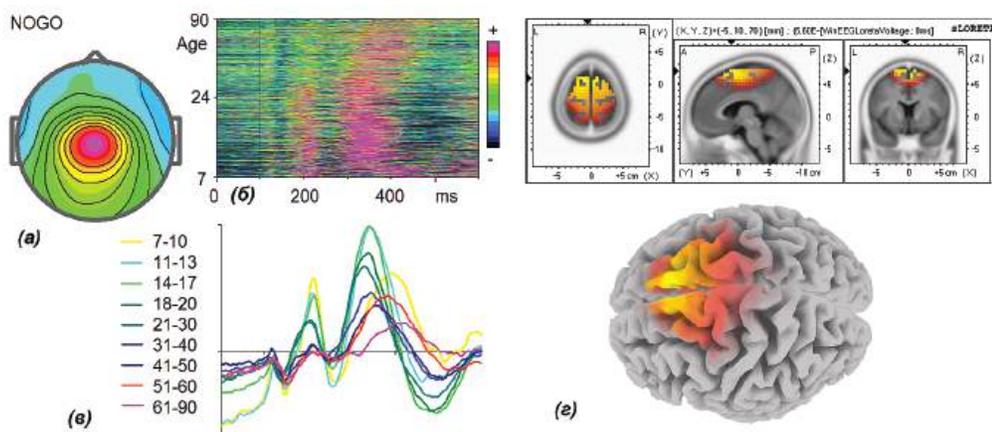


Рис. 5.2.14 Возрастная динамика скрытого компонента NOGO, генерируемого в дополнительной моторной коре. а) топография компонента; (б) возрастная динамика отдельных компонент. Каждая линия на графике представляет компонент с цветовой кодировкой для одного субъекта из всей группы здоровых добровольцев (N = 880) в возрасте от 7 (внизу) до 90 (вверху) лет; (с) Возрастная динамика средних значений компонента, рассчитанная для разных возрастных групп, таких как 7-10 (желтый), 11-13 (синий), 14-17 (светло-зеленый), 18-20 (темно-зеленый) и т. д.; и (д) изображения sLORETA топографической карты компонента. Данные из базы данных HBI.

когнитивного контроля. Этот компонент вызывается в ответ на стимулы NOGO в тесте GO/NOGO с предупреждающим стимулом, генерируется в дополнительной моторной коре, связан с подавлением или отменой доминантного ответа и коррелирует с нейропсихологическим индексом домена возбуждения (см. главу «Исполнительная система и когнитивный контроль»). Это один из многих компонентов, которые подавлены при шизофрении. Поздние положительные колебания компонента имеют низкую амплитуду и задерживаются в возрасте 7-10 лет. Он достигает максимума в возрасте 11-17 лет и имеет минимальную латентность в возрасте 21-30 лет. После этого возраста компонент уменьшается в амплитуде и увеличивается в латентности. В возрасте от 51 до 60 лет параметры компонента становятся аналогичны параметрам возраста 7-10 лет, далее в возрасте от 61 до 90 лет компонент уменьшается как по амплитуде, так и по латентности. Таким образом, компонент, вероятно, отражает изменения в синаптической связности нейронов системы тормозного контроля.

Проблема, с которой мы сталкиваемся при понимании механизмов когнитивных нарушений при шизофрении, заключается в том, что при этой болезни подавляются все компоненты когнитивного контроля (а также компоненты, связанные с сенсорным контролем). Этот факт может указывать на некоторые распространенные источники, которые становятся нефункциональными в процессе разработки.

Согласно нашей теории выбора действий, в таламокортикальных цепях базальных ганглиев (см. Главу «Исполнительная система и когнитивный контроль») стриатум служит картой всех программ действий, которые может выполнять субъект. Пред-

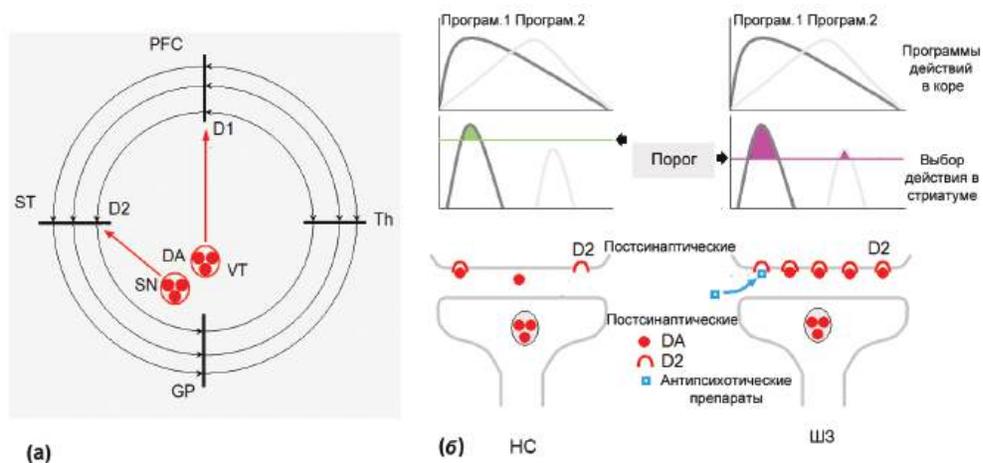


Рис. 5.2.15. Нарушение выбора действия в таламокортикальных нейронных сетях лобная кора-базальные ганглии. (а) Параллельные таламокортикальные петли базальных ганглиев с дофамиnergическим модуляторным вводом из черной субстанции (SN) в стриатум (ST) и из области вентральной сегмента (VT) в префронтальную кору (PFC); и (б) два представления о потенциальных действиях перекрываются в коре, но сегрегированы на уровне полосатого тела. Повышенная дофамиnergическая чувствительность нейронов полосатого тела при шизофрении (например, из-за избыточной плотности рецепторов D2) устанавливает эффективный порог этих нейронов на более низком уровне, чем у здоровых лиц. В результате возникает состояние, связанное с шизофренией, при котором irrelevantное (бесполезное, несущественное) действие (обозначенное как колокольчик с более низкой амплитудой) выбирается вместе с релевантным действием (дающим наибольший вклад в стриатум) — состояние, называемое «расщепление сознания». DA, дофамин; D-рецепторы, постсинаптические стриатальные рецепторы к дофамину; Антипсихотический лекарственный препарат, схематическое изображение молекулы антипсихотического лекарственного препарата, который блокирует D-рецепторы и уменьшает симптомы шизофрении.

ставления различных действий отображаются в отдельных местах полосатого тела. Выбор активированных репрезентаций осуществляется в стриатуме посредством ингибирующих процессов, в том числе при длительном латеральном торможении. В соответствии с моделью, представление действия выбирается, если его активация превышает некоторый порог (рис. 5.2.15).

Порог активации нейронов полосатого тела определяется медиатором дофамином. Под порогом подразумевается минимальное количество возбуждающих постсинаптических потенциалов, исходящих из активированного представительства коры, чтобы инициировать запуск нейронов полосатого тела. Это отличается от классически определенного порога нейрона (который является постоянным), потому что в этом контексте вход в нейрон делится на две части: быстродействующая активация от корковых нейронов через глутаматергические возбуждающие соединения и длительная модуляционная активация от дофамиnergических нейронов в черной субстанции. Следовательно, увеличение возбуждающего модуляторного дофамиnergического

ческого входа уменьшит количество коркового входа, необходимого для активации нейронов полосатого тела.

Эффект дофамина определяется, в частности, плотностью дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране нейронов полосатого тела. У здоровых людей порог достаточно высок, поэтому выбираются только важные в настоящее время действия, в то время как другие подавляются. Выбранное действие выполняется и возникает осознание. У пациентов с шизофренией плотность рецепторов D2 высока и, следовательно, порог низкий. Низкий порог позволяет выбрать несколько действий одновременно. Выбранные действия конкурируют друг с другом и создают «раскол сознания». Блокирование рецепторов D2 антипсихотическими препаратами увеличивает порог выбора действия и подавляет психоз.

ТКМП

Попытки применения ТКМП немногочисленны, однако результаты почти всех исследований довольно перспективны. В настоящее время проведено лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований. Jerome Brunelin и его коллеги из Университета Лиона (Франция) в 2012 году показали эффективность ТКМП в уменьшении галлюцинаций у 30 пациентов с шизофренией, резистентной к медикаментозному лечению. Протокол ТКМП с интенсивностью стимуляции 2 мА состоял из двух сессий в день (20 минут каждый) в течение 5 последовательных дней (рис. 5.2.16а). Анод располагали между F3 и Fp1, а катод — над точкой посередине между T3 и P3. Авторы исследования также установили уменьшение негативных симптомов, которые они связывали с частично обратимой гипоактивностью левой дорсолатеральной префронтальной коры.

Роберт Смит (Robert Smith) и его коллеги из Института психиатрических исследований им. Натана С. Клайна в 2015 году провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния 5 сессий ТКМП (интенсивность 2 мА, анод располагали над F3, катод — над Fp², продолжительность стимуляции — 20 минут) 37 амбулаторным больным с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Результаты исследования показали, что у пациентов, получавших ТКМП, после пятой сессии наблюдалось значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с пациентами группы плацебо (Рис. 5.2.16б).

Однако, в отличие от результатов исследования Brunelin, авторы не смогли установить статистически значимое влияние ТКМП на вторичные показатели исследуемых психических симптомов (баллы PANSS), галлюцинации и тягу к сигаретам. Разные результаты двух исследований могут быть связаны с различиями в протоколах ТКМП, включая расположение электродов. В общем, общепринятого протокола ТКМП при шизофрении в настоящее время не существует. Индивидуально разработанные на основе топографии скрытых компонентов протоколы ТКМП могут быть оптимальным решением. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности ТКМП при шизофрении.

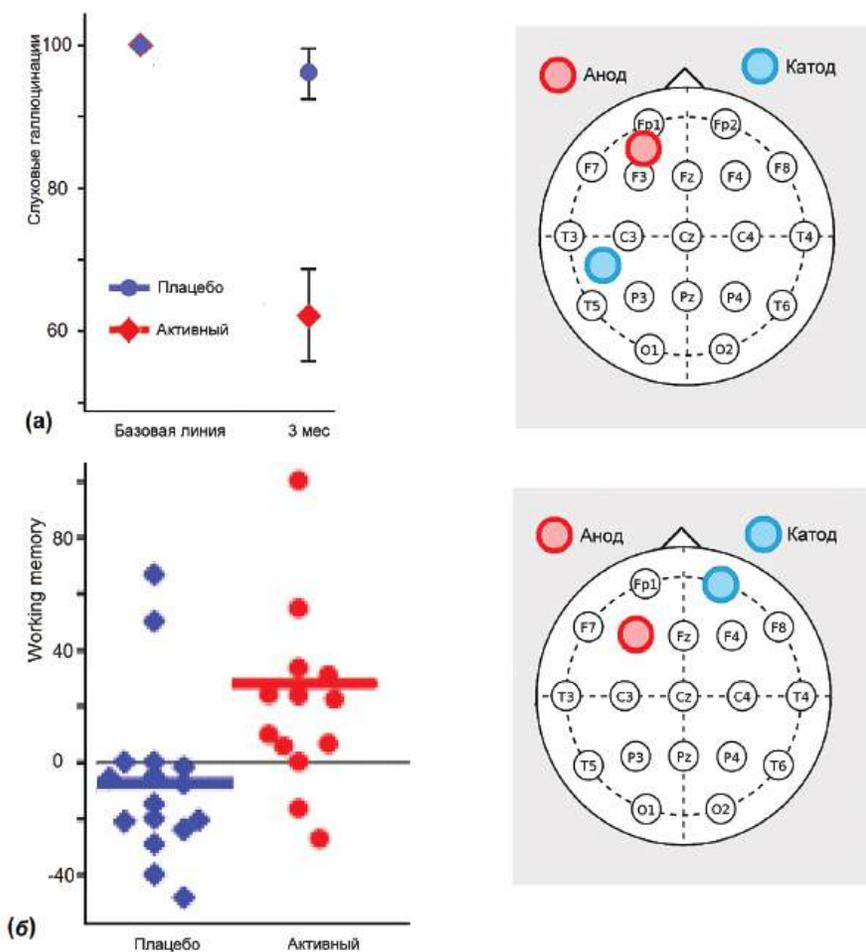


Рис. 5.2.16. Влияние ТКМП на галлюцинации и рабочую память при шизофрении. (а) Влияние ТКМП (красный) по сравнению с плацебо стимуляцией (синий) на тяжесть слуховых галлюцинаций во время четырех различных оценок: на исходном уровне, через 3 месяца после ТКМП (планки погрешностей, среднеквадратические ошибки); размещение анодного и катодного электродов схематично представлено в сером квадрате; и (б) влияние ТКМП (красный) по сравнению с плацебо стимуляцией (синий) на параметры рабочей памяти (ось Y, процентное изменение; каждая точка соответствует участнику); размещение анодного и катодного электродов схематично представлено в сером квадрате. Часть а: адаптировано по *Brunelin и соавт. (2012)*. Часть б: адаптировано с разрешения по *Smith и соавт. (2015)*.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

В отличие от транскраниальной микрополяризации, во всем мире проведено множество исследований для оценки эффективности ТМС у пациентов с шизофренией. В 2015 году Nadine Dougall из Университета Стерлинга (Великобритания) провела систематический обзор всех рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение эффективности ТМС с плацебо или стандартным лечением. Дизайн 41 исследования (1473 участника) соответствовал критериям включения. Авторы исследования установили значительные преимущества височной ТМС по сравнению с плацебо стимуляцией в улучшении общего состояния и купирования позитивных симптомов. Тем не менее, авторы также обнаружили, что качество результатов исследований часто было недостаточным, риск систематической ошибки, обусловленной субъективным фактором или неточностью прибора, был высоким или не обнаруживаемым многими аспектами исследований. На основании полученных результатов авторы не смогли однозначно подтвердить или опровергнуть необходимость рутинного использования ТМС в клинической практике. Необходимо проведение исследований с большим количеством участников и хорошим дизайном для изучения эффективности ТМС при шизофрении.

ГЛАВА 5.3. ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

По определению, обсессии — это импульсы в форме мыслей, идей или образов, которые неконтролируемо и настойчиво вторгаются в сознание, что, в свою очередь, вызывает значительную тревогу и стресс. Компульсии — это повторяющиеся двигательные или умственные действия, которые, по ощущениям субъекта, должны быть выполнены. Хотя в DSM-IV ОКР относилось к тревожным расстройствам, из-за печального результата навязчивых мыслей, оно отличается от других тревожных расстройств, и в этой книге рассматривается как отдельная нозология.

Навязчивая стирка, повторяющиеся проверки, сексуальные и религиозные навязчивые идеи в медицинском мире известны на протяжении веков. В 1700-х годах многие пациенты с ОКР считались безумными и содержались в психиатрических больницах. Только в конце 19-го века в медицинской среде ОКР начали относить к неврозу, а не к психозу и были созданы некоторые неврологические модели заболевания. В девятнадцатом веке для лечения ОКР применяли различные препараты, включая опиум и морфий.

Символическое толкование Фрейдом обсессий и компульсий вызвало определенный сдвиг в медицинской парадигме и оставалось приемлемым до середины 20-го века. Павлов, напротив, связывал человеческие обсессии и компульсии с патологическими процессами в коре головного мозга. Бихевиоризм рассматривал ОКР с точки зрения условных рефлексов, страха, избегания и предлагал различные методы десенсибилизации. Техника конфронтации с подавлением тревожной реакции (an exposure-and-response-prevention therapy) была разработана в 1960-х и 1970-х годах. Данный подход остается основным психологическим методом лечения ОКР.

В течение нескольких десятилетий использовалось незначительное количество лекарственных препаратов для лечения ОКР. Установлено, что бензодиазепины, которые наиболее часто применяют для лечения тревожности, неэффективны при ОКР. В 1980-х годах было обнаружено, что антидепрессанты облегчают симптомы ОКР. Эти препараты повышают уровень серотонина во всех областях мозга, но имеют значительные побочные эффекты, включая сонливость и потерю сексуального влечения. Кроме того, значительное количество пациентов с ОКР не отвечают на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

ОКР является относительно распространенным расстройством и было описано в жизни известных личностей, в том числе Говарда Хьюза, американского инженера 20-го века, история которого легла в основу сюжета фильма «Авиатор» 2004 года с Леонардо Ди Каприо в главной роли.

СИМПТОМЫ

Название обсессивно-компульсивное расстройство происходит от симптомов заболевания. Обычно обсессии включают мысли о вреде или смерти, которые происходят с любимым человеком, хроническое сомнение, страх заражения, кошмарные или социально неприемлемые мысли или побуждения, счет и озабоченность симметрией. К компульсиям относят чрезмерно частое мытье рук, размещение предметов симметрично, многократную проверку (например, не горит ли свет) или выполнение действий в установленном порядке. Обычно, определенные компульсивные двигательные или умственные действия выполняются в ответ на определенную обессию, чтобы нейтрализовать беспокойство, связанное с этой обсессией.

Выполнение определенной компульсии у пациента с ОКР может временно снять беспокойство, вызванное обсессией. Например, мытье рук может уменьшить тревогу, связанную с мыслями о заражении. Чрезмерный характер компульсии, однако, создает его собственное страдание, и представляется, что человек может оказаться в определенной отрицательной петле подкрепления. Некоторые пациенты с ОКР сообщают, что они должны участвовать в компульсии определенное количество раз, в то время как другие будут повторять поведение до тех пор, пока оно не будет соответствовать некоторому сенсорно-перцептивному критерию, такому как чувство «просто правильно». Перфекционизм и скрупулезность также являются признаками расстройства, которое может включать выполнение действий в определенном порядке или определенное количество раз; но чаще это поведение связано с обсессивно-компульсивным расстройством личности (ОКРЛ).

Навязчивые, тревожные мысли при ОКР воспринимаются как продукт собственного разума и отличаются от мысленных вставок у пациентов с шизофренией. Большинство пациентов осознают иррациональность своих мыслей и поведения, но не могут контролировать их.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность ОКР в течение жизни составляет 2-3%, что более чем в два раза выше, чем при шизофрении. Несмотря на применение наиболее агрессивных медицинских и поведенческих методов лечения, согласно оценкам, 10% населения продолжают страдать ОКР.

ДЕБЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ритуальное и повторяющееся поведение, иногда наблюдаемое у здорового населения, особенно заметно в раннем детстве. Дети 2-3 лет демонстрируют выраженное компульсивное поведение, включая сильные предпочтения цельности и симметрии в окружающей среде, жесткость симпатий и антипатий, ритуальное поведение. Интервал между 3 и 5 годами связан с развитием исполнительных функций и созреванием лобных долей. Как и люди с ОКР, маленькие дети испытывают трудности с подавлением ненужных реакций, а также смещением и поддержанием когнитивного набора. Такое компульсивно-подобное поведение у детей положительно коррелирует

со страхами и фобиями и, по-видимому, приводит к уменьшению тревоги. Эти компульсивные действия у здоровых людей ослабевают к 8 годам.

Как показано в систематическом обзоре 2011 года, проведенном Taylor из Университета Британской Колумбии, ОКР можно разделить на две категории: ранний ОКР с дебютом в среднем в возрасте около 11 лет (76% случаев) и поздний с дебютом в среднем в возрасте около 23 лет. Мета-анализ показал, что ранний ОКР (1) чаще встречается у мужчин, (2) связан с большей общей тяжестью ОКР, (3) чаще сопровождается тиками, и (4) связан с большей распространенностью ОКР у родственников первой степени родства.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Природа obsessions и compulsions сильно различается у разных пациентов. Представляется, что определенная негативная мысль (например, страх заражения от грязных рук) в детстве или в подростковом возрасте по какой-то причине берет на себя другие мысли и становится доминирующей и навязчивой. На самом деле, нередко какая-то конкретная мысль становится доминирующей в человеческой жизни. Многие ученые, спортсмены, художники озабочены великими идеями открыть новое явление, стать олимпийским чемпионом, создать шедевр. Разница в том, что в случае ОКР мысль отрицательна, вызывает тревогу и настолько сильна, что ее невозможно контролировать.

НАСЛЕДУЕМОСТЬ

Результаты исследований с использованием близнецового метода убедительно показывают, что предрасположенность к ОКР передается по наследству. Коэффициент конкордантности для симптомов ОКР значительно выше у монозиготных по сравнению с дизиготными близнецами, и расстройство часто является явно семейным, при этом риск ОКР у родственников первой степени родства в 3-12 раз выше, чем в более широкой популяции. Но у многих пациентов с ОКР положительный семейный анамнез отсутствует, и только 10% родителей детей с ОКР сами страдают этим расстройством.

КОМОРБИДНОСТЬ

Пациенты с ОКР часто страдают от других (коморбидных) расстройств, включая депрессию, тревожность, двигательные тики и синдром Туретта, дисморфофобию. Распространенность большого депрессивного расстройства у пациентов с ОКР в течение всей жизни составляет 60-70%. С другой стороны, компульсивно-повторяющееся поведение наблюдается при некоторых других психиатрических заболеваниях. Некоторые из этих заболеваний, такие как синдром Туретта и компульсивная дерматилломания (навязчивое травмирование кожи и выдергивание волос) объединены в группу расстройств obsessive-compulsive спектра, в то время как другие, такие как аутизм и синдром Аспергера, относят к категории расстройств аутистического спектра.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

В отличие от шизофрении, люди с ОКР не страдают от разрушительных когнитивных нарушений во всех областях. Нейропсихологический профиль ОКР выявляет два локальных дефицита: угнетение и планирование двигательных и когнитивных действий. Этот профиль хорошо согласуется с симптоматикой ОКР, которую лучше всего охарактеризовать с точки зрения неспособности подавлять или отвлекаться от навязчивых, тревожных мыслей и повторяющихся компульсивных двигательных действий.

Первоначальные доказательства дефицита торможения реакции при ОКР были получены в исследованиях с использованием глазодвигательных задач, которые требовали подавления движений глаз. Например, в исследовании, проведенном Rosenberg и его коллегами в 1997 году неудачи торможения были выявлены у детей, не получавших лечение, и у взрослых с ОКР. В компьютеризированном задании GO/NOGO Bannan и его коллеги в 2002 году обнаружили, что у пациентов с ОКР было значительно больше ошибочно позитивных ответов (commission errors), чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц группы контроля. В обзоре Chamberlain и его коллег из Университета Кембриджа за 2005 год неудача в когнитивном и поведенческом торможении была признана кандидатом эндофенотипа ОКР. Авторы предположили, что было бы целесообразно различать два типа процессов торможения: (1) когнитивное торможение, представляющее контроль над внутренним познанием (например, навязчивые мысли, умственные ритуалы или неуместные стратегии); и (2) поведенческое торможение, представляющее контроль над внешне проявленными двигательными действиями (например, ритуальное проверочное поведение).

Некоторые черты личности могут отличать ОКР от здоровых лиц группы контроля (ГК). Одна из этих черт — постоянное сомнение. Большинство людей с ОКР описывают чувство неуверенности в своем поведении. У пациентов с ОКР наблюдается недостаточная уверенность в «тестировании реальности» или способности вспомнить, было ли поведение фактически выполнено или просто воображаемо. Потребность в перфекционизме как неотъемлемая черта ОКР нашла непоследовательную поддержку в литературе. Ответственность как признак переоценки важности собственных действий и мыслей может быть еще одним признаком ОКР.

ПОВРЕЖДЕНИЯ

Очаговое травматическое повреждение головного мозга может привести к развитию ОКР у взрослых без симптомов данного заболевания в анамнезе. В тяжелых случаях очаговые поражения обнаруживаются в орбитофронтальной коре и структурах, связанных с базальными ганглиями.

СТРУКТУРНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Результаты исследований повреждений мозга хорошо согласуются с результатами исследований с использованием структурной МРТ. В 2012 году мета-анализ ZiWen Peng и его коллег из Китайской академии наук показал, что у пациентов с ОКР объем

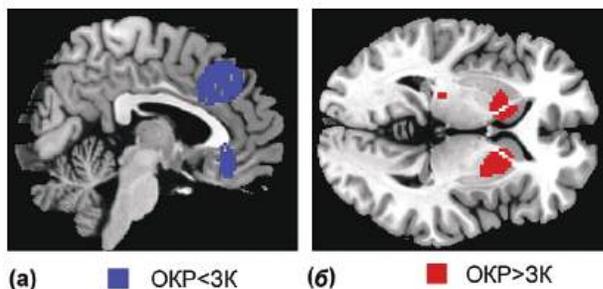


Рис. 5.3.1 Различия серого вещества между пациентами с ОКР и лицами ГК. (а) синим обозначены участки мозга со сниженным содержанием серого вещества при ОКР; и (б) красный цвет указывает на области с повышенным содержанием серого вещества у пациентов с ОКР по сравнению с лицами ГК. Адаптировано с разрешения *Peng и соавт. (2012)*.

серого вещества был меньше по сравнению со здоровыми лицами ГК в медиальной лобной, передней поясной и орбитофронтальной областях коры, что сопровождалось расширением стриатума (рис. 5.3.1).

ФМРТ ПРИ ПРОВОКАЦИИ СИМПТОМОВ

Как упоминалось ранее, признаки ОКР очень индивидуальны, поэтому каждый симптом ОКР вызывается специфическими сенсорными стимулами. В исследовании, проведенном в 2013 году Ali Baioui и его коллегами из Университета Юстуса Либиха, была использована МРТ Гиссена (Giessen) с применением высокоиндивидуализированной парадигмы провокации симптомов для изучения нейронных коррелятов ОКР, связанных с загрязнением/стиркой. Результаты ясно продемонстрировали, что только конфронтация с высокоиндивидуальными триггерами вызывает паттерны активации, которые являются общими для всей группы ОКР: активация полосатого тела (включая хвостатое и прилежащее ядро) и паллидума (рис. 5.3.2).

ФМРТ ПРИ «КОНФЛИКТНЫХ УСЛОВИЯХ»

В отличие от СНВГ и шизофрении, при которых метаболическая активация в ответ на когнитивные потребности снижается в префронтально-галамо-кортикальных цепях, у пациентов с ОКР наблюдается стабильная гиперактивация определенных корковых зон, особенно в задачах, требующих мониторинга конфликтов.

В соответствии с результатами исследования, проведенного в 2005 году Nicholas Maltby и его сотрудниками из Института жизни/больницы Хартфорда (Institute of Living/Hartford Hospital), области этой гиперактивации во время правильно отклоненных NOGO проб занимают ростральную и каудальную части передней поясной коры, латеральную префронтальную кору, латеральную орбитофронтальную кору, базальные ганглии и задние области, включая заднюю поясную кору.

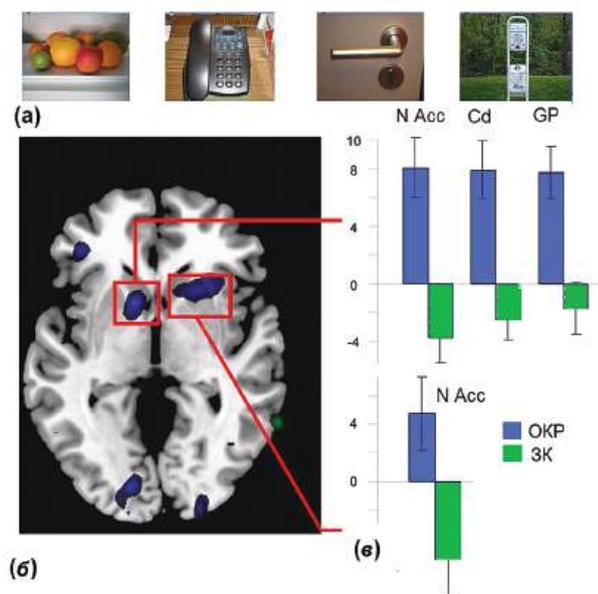


Рис. 5.3.2 Гиперактивация базальных ганглиев при ОКР во время провокации симптомов. (а) Индивидуальные стимулы, используемые для провокации симптомов; (б) 2D карта; и (с) статистические результаты сравнения нейронной активации пациентов с ОКР (синяя) по сравнению с ГК (зеленая). Адаптировано с разрешения *Vaiou и соавт. (2013)*.

Установление факта гиперактивации передней поясной коры (ключевого узла мозговой системы мониторинга конфликта) привело к появлению общепринятой гипотезы, в соответствии с которой чрезмерные сигналы об ошибках, генерируемые передней поясной корой, создают субъективное ощущение, что что-то не так, и некоторые изменения поведения необходимы для исправления проблемы. По сути, эти сигналы об ошибках передают ощущение, что все «не просто правильно», даже если не было сделано никакой реальной ошибки. Таким образом, преувеличенные или ложные сигналы об ошибках могут объяснить широкий спектр компульсивных действий, которые включают в себя острую, иррациональную необходимость повторять поведение, потому что оно было «не просто правильным».

Результаты исследований с использованием фМРТ показали чрезмерное повышение активности передней поясной коры в ответ на ошибки. Однако в действительности не ошибки, а правильно выполненные действия вынуждают пациентов с ОКР повторять действие снова и снова.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

В исследовании Leslie Sherlin и Marco Congedo из Novatech 2005 года с использованием LORETA установлено превышение плотности источника бета-активности в коре поясной извилины у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми лицами.

В исследовании 2011 года Marco Congedo, который сейчас работает в Университете Гренобля (Grenoble University), вместе с Jana Korpirova и сотрудниками Пражского психиатрического центра был использован анализ независимых компонентов нормативной группы по спонтанной ЭЭГ и были обнаружены признаки гиперактивации медиальной префронтальной коры при ОКР.

В исследовании нашей группы наиболее поразительным результатом анализа кЭЭГ/ССС/ERD при ОКР по сравнению с лицами ГК была чрезмерная фронтальная бета-синхронизация в ответ на предупреждающий стимул (первый стимул в паре) в тесте GO/NOGO с предупреждающими стимулами (to Cue in the cued GO/NOGO) (рис. 5.3.3).

Принимая во внимание, что фронтальный бета-ритм является ритмом активации, который присутствует в условиях, требующих вовлечения лобных долей (см. Главу «Бета-гамма-ритмы»), мы можем предположить, что у взрослых пациентов с ОКР наблюдается более выраженная активация лобных долей по сравнению со здоровыми лицами ГК.

Все ранее упомянутые результаты в области кЭЭГ показывают гиперфронтальность при ОКР, которая соответствует данным МРТ и является противоположной гипофронтальности при шизофрении (см. главу «Шизофрения»).

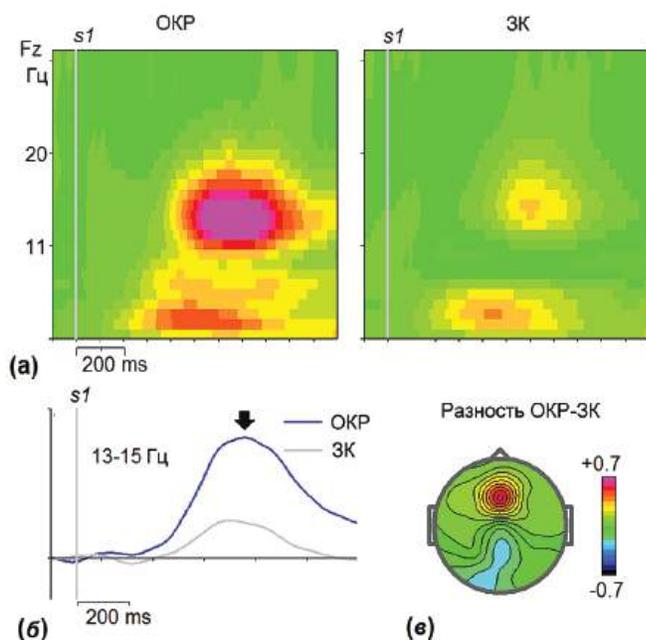


Рис. 5.3.3 Чрезмерная фронтальная бета-синхронизация при ОКР. (а) общее среднее частотно-временное представление мощности (вейвлет-разложение) ответов ЭЭГ на предупреждающий стимул (первый стимул в паре) в тесте GO/NOGO с предупреждающими стимулами (to Cue in the cued GO/NOGO) в группе пациентов с ОКР (N=66) и ГК (N=312); (б) общее среднее значение синхронизации, связанной с событием (ССС) в диапазоне 13-15 Гц для группы пациентов с ОКР и ГК; и (в) топографическая карта различий ССС ОКР-ГК в интервале времени, указанном стрелкой (б). Данные из нормативной базы данных HVI.

НЕГАТИВНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ОШИБКОЙ И ВОЛНЫ N2 ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Как показано в главе «Исполнительная система и когнитивный контроль», есть две волны ВП, которые считаются показателями мониторинга конфликта: (1) негативность, связанная с ошибкой (ERN) в ответ на ошибочные пробы и (2) волны N2 в ответ на конфликт в тесте NOGO. Источники этих волн обычно локализируются в передней поясной коре.

В исследованиях с участием пациентов с ОКР показано увеличение негативности, связанной с ошибкой (ERN) при данном заболевании. Например, в исследовании 2013 года Melisa Carrasco и ее коллеги из Мичиганского университета зарегистрировали негативность, связанную с ошибкой (ERN) в трех группах: ОКР, тревожное расстройство без ОКР и здоровые лица ГК. Авторы установили значительное увеличение амплитуды ERN у пациентов с ОКР или тревожным расстройством без ОКР (рис. 5.3.4). Балл по параметрам поведения ребенка DSM-ориентированной шкалы тревожных проблем (the Child Behavior Checklist DSM-oriented anxiety problem scale) значительно коррелировал с амплитудой ERN у всех лиц. Полученные результаты являются дополнительным доказательством того, что патофизиология ОКР и некоторых, не связанных с ОКР тревожных расстройств, включает повышенную активность передней поясной коры (ППК), что ERN может рассматриваться в качестве количественного фенотипа в генетических и продольных исследованиях этих сложных признаков.

Результаты исследований по изучению волны N2 NOGO в конфликтных задачах противоречивы. В некоторых из них, таких как исследование Martin Ruchow (2007 г.) и его коллег из Департамента психиатрии, Кристофсбад (Германия), установлено увеличение N2 NOGO, в то время как исследование Myung-Sun Kim и его коллег (2007 г.) из Женского университета Сунгшин, Сеул (Южная Корея), показало снижение N2 NOGO.

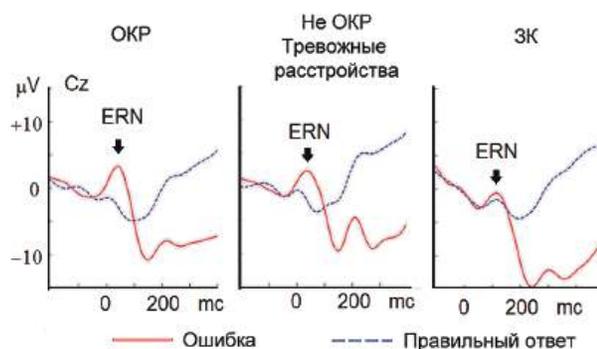


Рис. 5.3.4 Увеличение ERN у пациентов с ОКР и тревожным расстройством по сравнению с лицами ГК. Адаптировано с разрешения Carrasco и соавт. (2013).

ЛАТЕНТНЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

В нашем собственном исследовании с использованием латентных компонентов когнитивного контроля мы не смогли показать каких-либо отклонений во фронтальном компоненте N2 NOGO (см. Фронтально распределенный компонент на рис. 5.3.5, вверху), однако подготовительная деятельность и поздние волны N600 в этом компоненте значительно различаются между двумя группами (ОКР по сравнению с ГК) с большими величинами эффекта.

Наиболее поразительное различие в наших исследованиях было установлено в компоненте, связанном с торможением (рис. 5.3.5, внизу). Было показано, что этот компонент при ОКР в два раза больше, чем у лиц ГК с большой величиной эффекта. Это наблюдение резко контрастирует с наблюдением в группе пациентов с шизофренией, где этот компонент практически отсутствует. Итак, еще раз, мы показали паттерн гиперактивации при ОКР в отличие от паттерна гипоактивации при шизофрении.

НЕЙРОННАЯ МОДЕЛЬ

Для поддержания obsessions и compulsions можно рассмотреть как минимум две операции: во-первых, побуждение, связанное с некоторыми сенсорными состояниями

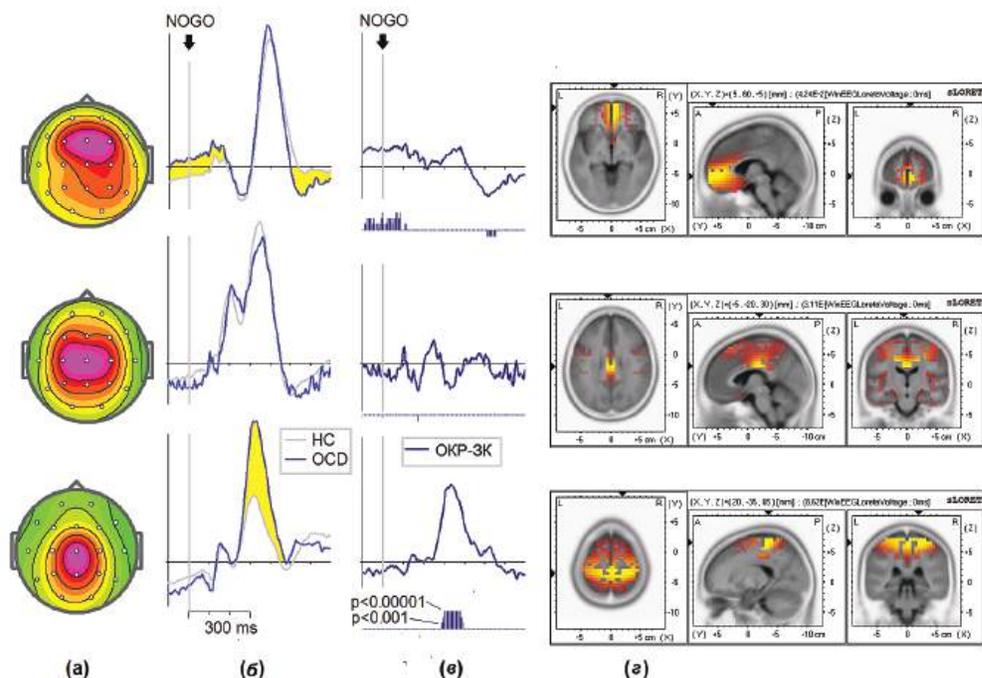


Рис. 5.3.5 Латентные компоненты реактивного когнитивного контроля при ОКР. (а) Топографические карты трех латентных компонентов в задании GO/NOGO с предупреждающим стимулом в ответ на стимулы NOGO; (б) временная динамика латентных компонентов у пациентов с ОКР (синий) и ГК; (с) разница ОКР — ГК со значениями ниже p ; и (д) sLORETA изображение топографии. Данные из нормативной базы данных HVI.

ми, такими как побуждение мыть руки из-за страха быть зараженным. Нейтральный для здорового субъекта визуальный образ, такой как грязные руки, может вызвать ненормально преувеличенную эмоциональную реакцию у пациента с ОКР. Это является особенностью аффективной системы.

Вторая операция, которая теоретически может быть связана с ОКР — это способность подавлять неуместные действия, такие как повторное мытье рук, полагая, что руки достаточно чисты. Это является особенностью исполнительной системы мозга. Любой дисбаланс между этими операциями аффективной и исполнительной систем теоретически может вызвать симптомы ОКР.

Обычно аргументом в пользу недостаточного тормозного контроля при ОКР является тот факт, что у пациентов с ОКР больше ошибочно позитивных ответов (commission errors), чем у лиц группы контроля в парадигмах GO/NOGO, которые требуют тормозного контроля. Операции мониторинга действий связаны с обнаружением несоответствия между ожиданием и реальностью и изменением/адаптацией поведения, чтобы минимизировать несоответствие.

Другой исполнительной операцией, которая теоретически была связана с ОКР, является операция с переключением установки (set-shifting operation). Напомним, что переключение установки относится к способности обучаться и реагировать на правило сортировки, а также к последующей адаптации при изменении правила. Несмотря на то, что результаты некоторых исследований позволяют предположить, что пациенты с ОКР допускают значительно больше персеверативных ошибок по сравнению со здоровыми лицами ГК при выполнении задач с переключением установки, в других исследованиях не было обнаружено различий в производительности с переключением установки между лицами ГК и пациентами с ОКР.

Накопленные данные показывают, что гиперактивность в конкретной системе префронтальная кора-базальные ганглии-таламус-кора является ядром ОКР. Система включает в себя орбитофронтальную кору и вентральную часть передней поясной коры в качестве кортикальных частей аффективной петли посредством прилежащего ядра (nucleus accumbens). Система также включает в себя преддополнительную моторную кору и дорсальную часть передней поясной коры в качестве кортикальных частей моторной петли, проходящей через путамен и хвостатое ядро. На уровне ВП эти гиперактивации отражаются в усилении латентных компонентов, контролирующих действие и тормозящих действие. Что касается ВП в GO/NOGO задаче с предупреждающим стимулом, ниже перечислены возможные нейромаркеры нарушения когнитивного контроля:

1. Наличие паттерна N600 в латентном компоненте, генерируемом в вентральной поясной извилине, и связанном с операцией мониторинга действия. Этот паттерн ВП, по-видимому, отражает реактивацию операции по обнаружению конфликта у пациентов с ОКР — паттерн, который полностью отсутствует в здоровой популяции.

2. Усиление флюктуации P3 NOGO в латентном компоненте, генерируемом над Роландовой бороздой и связанном с операцией торможения/переопределения действия. Этот паттерн ВП, по-видимому, отражает гиперактивацию в медиальной префронтальной коре у пациентов с ОКР. Напомним, что эта часть коры через вентральный таламус получает сильную импульсацию (strong input) от базальных ганглиев (которые гиперактивны при ОКР).

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

Имеются убедительные доказательства того, что серотонинергическая система модулирует симптомы ОКР. Ингибиторы обратного захвата серотонина являются уникальными среди антидепрессантов, поскольку вызывают некоторое облегчение симптомов у большинства пациентов с ОКР. Интересен тот факт, что содержание переносчика серотонина и некоторых подтипов серотониновых рецепторов, вовлеченных при ОКР, существенно увеличено в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*), где они могут влиять на функционирование аффективной цепи базальные ганглии-таламус-кора. Теоретически, дофамин как другой нейромодулятор этой цепи может играть вспомогательную роль в лечении СИОЗС при ОКР. Действительно, нейролептики, неэффективные в качестве монотерапии при ОКР, оказывают положительное действие при добавлении к терапии ингибиторами обратного захвата серотонина.

ТЕРАПИЯ «ПЕРВОЙ ЛИНИИ»

Наиболее эффективными методами лечения ОКР, основанными на убедительных данных литературы, являются когнитивно-поведенческая терапия, такая как техника конфронтации с подавлением тревожной реакции (*the Exposure and Response Prevention method*), и фармакологическая терапия ингибиторами обратного захвата серотонина. Сочетание этих методов считают терапией «первой линии» при ОКР.

ПСИХОХИРУРГИЯ И ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Однако в 10-30% случаев тяжелое ОКР является резистентным к этим традиционным методам лечения, и могут быть использованы инвазивные методы, такие как психирургия и глубокая стимуляция головного мозга (DBS) электрическими токами.

В 1951 году John Fulton впервые предположил, что передняя цингулярная кора может быть целесообразной мишенью для психирургического вмешательства. Thomas Ballantine и его коллеги из Гарвардской медицинской школы в 1980-х годах показали безопасность и эффективность цингулотомии у многих пациентов. Независимый анализ пациентов, перенесших цингулотомию, не выявил значительных интеллектуальных нарушений при деструкции поясной извилины.

В лечении ОКР в нейрохирургической клинике Института мозга человека в Санкт-Петербурге используется цингулотомия. В нашей лаборатории мы применяем ВП для локализации гиперактивации коры у пациентов с ОКР, а также для оценки результатов лечения. На рис. 5.3.6 показано влияние цингулотомии на компоненты NOGO ВП в группе пациентов с обсессиями. Обратите внимание на избирательное подавление независимого компонента, локализуемого с помощью sLORETA в передней части поясной извилины.

В 2010 году Damiaan Denys и его коллеги из Амстердамского университета сообщили об успешном применении глубокой стимуляции *nucleus accumbens* у 9 из 16 пациентов. В 2013 году Patric Blomstedt и его коллеги из Университета Умео и Института неврологии в Лондоне провели поиск и анализ результатов применения глубокой стимуляции головного мозга при ОКР, представленных в 25 сообщениях с участием 130

пациентов. Установлено, что у 68 пациентов, которым была проведена имплантация в области внутренней капсулы/вентрального стриатума, включая прилежащее ядро (nucleus accumbens), наблюдалось уменьшение симптомов ОКР, депрессии и тревоги на 50%.

ЭЭГ-БИОУПРАВЛЕНИЕ

До недавнего времени сообщения об успешном лечении ОКР с помощью ЭЭГ-биоуправления были редкими, поскольку в большинстве исследований использовался упрощенный подход с применением альфа-тренинга. В исследовании, проведенном в 2014 году Jana Korpiova и ее сотрудниками из Пражского психиатрического центра в Праге, Marco Congedo и сотрудниками из Гренобльского университета, было использовано независимое компонентное ЭЭГ-биоуправление (independent component

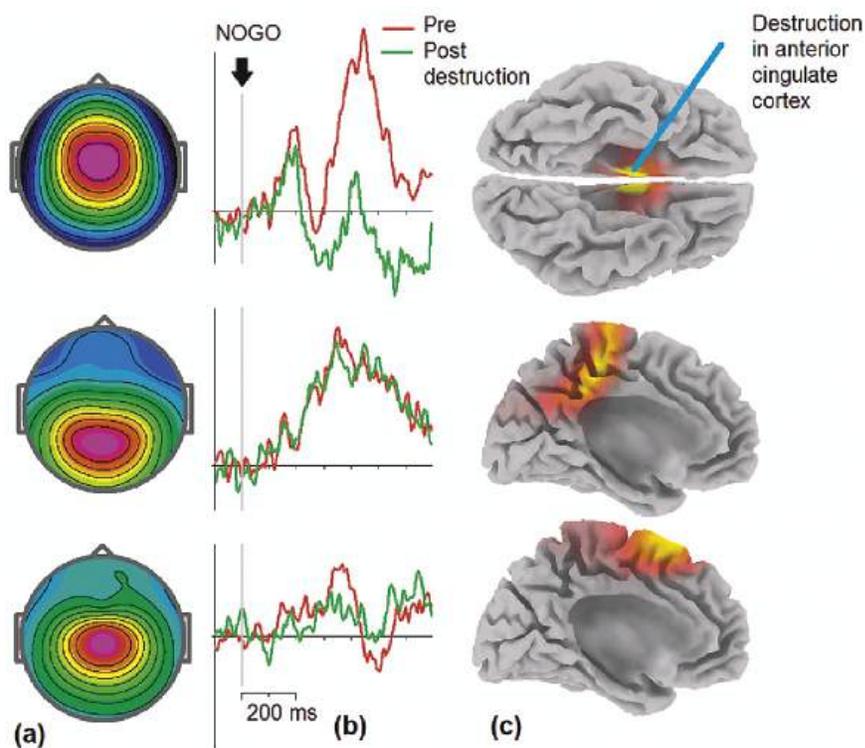


Рис. 5.3.6 Независимые компоненты ВП для мониторинга результата цингулотомии при ОКР. ВП в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом были записаны у пациентов с ОКР до (до разрушения) и после (после разрушения) стереотаксической цингулотомии. (а) Топографии независимых компонентов, извлеченных из NOGO ВП; (б) временная динамика компонентов до (красная) и после (зеленая) цингулотомии; и (с) sLORETA изображения топографий. Данные из нормативной базы данных НВИ.

neurofeedback) у 20 пациентов с ОКР. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ЭЭГ-биоуправление, наблюдалось значительно более высокое процентное снижение компульсий по сравнению с пациентами группы плацебо.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

В 2013 году Marcelo Verlim и его коллеги из Института психического здоровья Дугласа, Монреаль, провели поиск в литературе рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований с использованием рТМС для лечения ОКР. Данные были взяты из 10 исследований с участием 282 пациентов с ОКР. Частота ответов на проведенное лечение составляла 35 и 13% для пациентов, получавших рТМС и плацебо рТМС соответственно. Низкочастотные (тормозные) протоколы рТМС орбитофронтальной коры или дополнительной моторной коры при ОКР представляются наиболее перспективными. Действительно, Antonio Mantovani из Колумбийского университета/Психиатрического института штата Нью-Йорк в 2010 году были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности рТМС при резистентном ОКР. В ходе исследования пациенты с ОКР получали либо низкочастотную (1 Гц) рТМС дополнительной моторной коры билатерально, либо плацебо рТМС в течение 4 недель. В результате исследования установлено, что частота ответа в выборках составила 67% при рТМС и 22% при плацебо рТМС.

В обзоре 2014 года, посвященном методам нейромодуляции при ОКР Kyle Lapidus и его коллеги из Медицинской школы Икан на горе Синай, штат Нью-Йорк, показали, что результаты многочисленных плацебо-контролируемых исследований рТМС дорсолатеральной префронтальной коры с частотой 1 или 10 Гц позволили установить, что активное вмешательство (рТМС) не имеет преимуществ по сравнению с плацебо стимуляцией. В настоящее время дополнительная моторная кора рассматривается в качестве наиболее перспективной целевой области стимуляции.

В обоих обзорах сделан вывод о том, что будущие исследования должны включать больший размер выборки и быть более однородными с точки зрения клинических симптомов, параметров и целевых областей стимуляции.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ

Дополнительная и преддополнительная двигательные области, как показано в данной главе, гиперактивны при ОКР. Таким образом, теоретически, торможение этих областей с помощью катодной ТКМП может уменьшить потребность в повторении определенных действий. Это предположение было подтверждено в исследовании, проведенном в 2015 году Giordano D'Urso и его коллегами из Университетской больницы Неаполя имени Федерико II на пациенте с резистентным ОКР. Результаты исследования показали, что анодная ТКМП приводит к ухудшению состояния, тогда как катодная стимуляция вызывает значительное клиническое улучшение.

ЧАСТЬ 6.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОМАРКЕРОВ

ГЛАВА 6.1. РАБОЧИЕ ГИПОТЕЗЫ

ПРИЧИНЫ ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Теоретически может быть несколько причин для оценки функциональных нейромаркеров конкретного человека.

Одна из причин связана со страховыми компаниями, выплачивающими пособия по нетрудоспособности, которые хотят знать, действительно ли у заявителя имеется некоторое психиатрическое заболевание, о котором он или она заявляет. При таком подходе получение объективных показателей функционирования мозга имеет важное значение для принятия решения о том, является ли заявитель симулянтом или нет. Симуляция, преднамеренная презентация ложных или грубо преувеличенных физических или психологических симптомов, по некоторым оценкам, имеет место в 7,5-33% случаев при заявлении об инвалидности. Симуляция может быть мотивирована такими причинами, как отказ от военной службы или работы, получение финансовой компенсации, устранение уголовного преследования. Поскольку симулирование трудно обнаружить исключительно на основе неструктурированных интервью, клиницистам следует использовать как можно больше источников информации включая QEEG и ВП.

Вторая причина исходит от судебной психиатрии и судебной нейропсихологии, которые хотят знать, что происходит в мозгу потенциальных преступников. С одной стороны, судебный психиатр должен ответить в суде на два вопроса: о возможности клиента предстать перед судом и о его/ее психическом состоянии во время преступления.

С другой стороны, судебно-психиатрические службы контролируют бывших преступников и подозреваемых или потенциальных правонарушителей с проблемами психического здоровья и обеспечивают как благополучие своих клиентов, так и безопасность населения. Во всех случаях информация о степени отклонения параметров QEEG/ВП от усредненной нормы может быть жизненно важной.

Третья причина исходит от спортивных психологов, которые хотят знать, как можно улучшить работу мозга своих клиентов. Для этого случая введена концепция пиковой производительности. Пиковая производительность не зависит только от фи-

зической силы, а скорее от ее сочетания с эмоциональным и когнитивным состоянием. Спортсменам необходимо расслабиться (управление стрессом) и контролировать своё психическое состояние (повышение фокуса), если они хотят выступать на пике своих способностей. Нейрофидбэк- процедуры оказались полезными для достижения максимальной производительности. В частности, адаптированные нейрофидбэк протоколы, безусловно, более эффективны, потому что они предоставляют тренеру и стажерам знания о базовом функциональном состоянии их мозга и как может быть достигнуто оптимальное функционирование мозговых цепей.

Четвертая причина исходит от биологически ориентированных психиатров, которые хотят получить объективную оценку мозговой дисфункции для того, чтобы (1) получить добавочный метод для корректной диагностики, (2) создать оптимальный протокол лечения, включающий фармакологические и нейромодуляционные методы, и (3) для того, чтобы контролировать результаты лечения.

Каждая из причин для оценки функциональных нейромаркеров должна отвечать на конкретные вопросы, следовательно, требует определенного протокола процедуры оценки. В этой книге мы фокусируемся на протоколе оценки для психиатрии.

СТАНДАРТНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ КАК ОТПРАВНАЯ ТОЧКА

Хотя большинство психиатрических состояний являются гетерогенными нарушениями головного мозга, на данный момент у нас нет ничего лучшего для их классификации, чем руководства по диагностике DSM или ICD. Биологические основы стандартных диагностических категорий, таких как ШНВГ, шизофрения, ОКР интенсивно изучались в последние 50 лет с помощью QEEG, ВП, MRI/fMRI, и ПЭТ. Были применены многочисленные подходы, поведенческие парадигмы и методологии обработки данных. Различные гипотетические нейроны модели этих традиционных диагностических категорий были предложены и протестированы. Некоторые функциональные нейромаркеры мозговых дисфункций были обнаружены. Например, ЭЭГ применялась для оценки ШНВГ (согласно PubMed) в 1170 опубликованных исследованиях с 1968 по 2015 год, результаты использования метода fMRI для оценки ШНВГ были опубликованы в 1131 статье с 1990 года. Шизофрения как диагностическая категория изучалась еще более интенсивно: исследования с использованием fMRI отражены в 5441 документе и исследования с применением ЭЭГ отражены в 3605 статьях в соответствии с Pubmed. Важно подчеркнуть, что число публикаций в год увеличивается драматически. Например, по исследованию шизофрении в 1963 году были опубликованы только 2 работы по ВП, а в 2014 году число публикаций увеличилось до 121.

Поэтому отправной точкой для оценки должен быть реальный или предполагаемый диагноз, или набор возможных диагнозов.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ШНВГ

Как обсуждалось в предыдущей части этой книги, одна диагностическая категория не является отражением конкретной патофизиологической характеристики

мозга, а скорее рассматривается как гетерогенное состояние, при котором подобные симптомы вызываются нарушениями в разных частях одной мозговой системы или нарушениями в разных системах. Рассмотрим, например, СНВГ как предполагаемый диагноз. Представим себе, что мальчик подходит к двери психиатра. Мальчик показывает все симптомы СНВГ — невнимание, импульсивность и гиперактивность.

Биологически ориентированный психиатр, особенно тот, кто прочитал предыдущие главы книги, знает, что существует несколько причин для того, чтобы мальчик проявлял эту поведенческую картину. Они кратко перечислены здесь:

1. эпи-фокус — пациент может иметь эпи фокус вблизи роландовой борозды, который без каких-либо явных симптомов эпилепсии может нарушать операции когнитивного контроля и, следовательно, может имитировать дефицит внимания или гиперактивность;

2. снижение возбуждения — у пациента может отсутствовать полная активация коры из-за дисфункции восходящей ретикулярной системы ствола мозга;

3. гиперактивация лобной доли — у пациента может быть гиперактивация лобных долей, которая, в соответствии с перевернутым U-законом, порождает снижение производительности исполнительных функций и связана с высоким уровнем отвлекаемости;

4. префронтально-стриато-таламическая дисфункция («холодная» дисфункция) — пациент может иметь дисфункцию префронтально-стриато-таламической системы из-за структурной, функциональной аномалии, включающей увеличение транспортеров обратного захвата дофамина в стриатуме;

5. Дисфункция лимбической системы («горячая» дисфункция) — пациент может иметь дисфункцию аффективной системы, которая может вызывать беспокойство, эмоциональную нестабильность и гиперактивность;

6. латентность созревания — у пациента может быть отставание в созревании головного мозга, при котором старшие дети ведут себя как младшие;

7. дисфункция сети оперативного покоя — у пациента может быть дисфункция сети оперативного покоя, которая мешает системе обеспечения деятельности и приводит к большой внутриличностной изменчивости в производительности, что отражается в увеличенной вариабельности времени реакции;

8. Отклонение задержки — выбор меньшего немедленного вознаграждения в противоположность к большой отсроченной награде при СНВГ обусловлена желанием избежать негативных эмоциональных состояний, связанных с задержкой

ТЕСТИРОВАНИЕ ИСПЫТАНИЙ

Основной вопрос, который следует задать для объективной оценки СНВГ: имеются ли у пациента какие-либо из ранее упомянутых дисфункций головного мозга? Данные, представленные в предыдущих главах настоящей книги, позволяют нам утверждать, что многоканальная запись ЭЭГ в двух состояниях покоя (глаза открыты и глаза закрыты) и в одном состоянии задачи (в случае СНВГ лучший вариант — задача GO/NOGO) может ответить (хотя бы частично) на этот вопрос. Каждое из восьми гипотетических предложений, перечисленных ранее, может быть протестировано от-

дельно с помощью определенных методов, скорректированных для конкретной рабочей гипотезы. Поэтому, когда диагностическая категория приблизительно определена и сформулированы потенциальные причины категоризации этого заболевания, каждую из возможных причин можно проверить как отдельную рабочую гипотезу.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОЩНОСТЬ

Знание причины конкретного поведенческого шаблона помогает не только при постановке правильного диагноза, но также для обеспечения прогноза лечения. В зависимости от биологической причины поведения у психиатра есть в арсенале следующие лечебные процедуры:

1. препараты для ингибирования обратного захвата дофамина
2. лекарственные средства с использованием ингибиторов обратного захвата норадреналина
3. лекарства с использованием агонистов ГАМК, которые могут «закрывать» кортикальный фокус
4. нейрофидбэк
5. ТКМП
6. ТМС.

Ответ на вопрос о наличии поведенческого паттерна у конкретного индивидуума позволит психиатру выбрать подходящий протокол лечения.

ГЛАВА 6.2. ТЕХНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОЧЕГО ПРОСТРАНСТВА

В отличие от психиатра 20-го века, у которого была комната с двумя креслами (одно для пациента и одно для психиатра), рабочее пространство психиатра 21-го века может выглядеть так, как представлено на рисунке 6.2.1. Оно включает в себя систему EEG/ВП для записи спонтанной ЭЭГ и связанных с событиями потенциалов.

Электрическая активность мозга пациента регистрируется во время первого посещения психиатра и записанные данные ЭЭГ отправляются в центр отчетов. Отчет, сделанный экспертом, далее направляется психиатру, который использует его для принятия решения об индивидуальном лечении. Возможный контент отчета зависит от целей психиатра. Если, например, цель состоит в том, чтобы определить источник невнимательного/гиперактивного поведения, содержание отчета обсуждается, как указано в следующих разделах.

В мире существует множество систем ЭЭГ/ВП. Однако есть всего несколько баз данных по QEEG и всего несколько баз данных ВП.

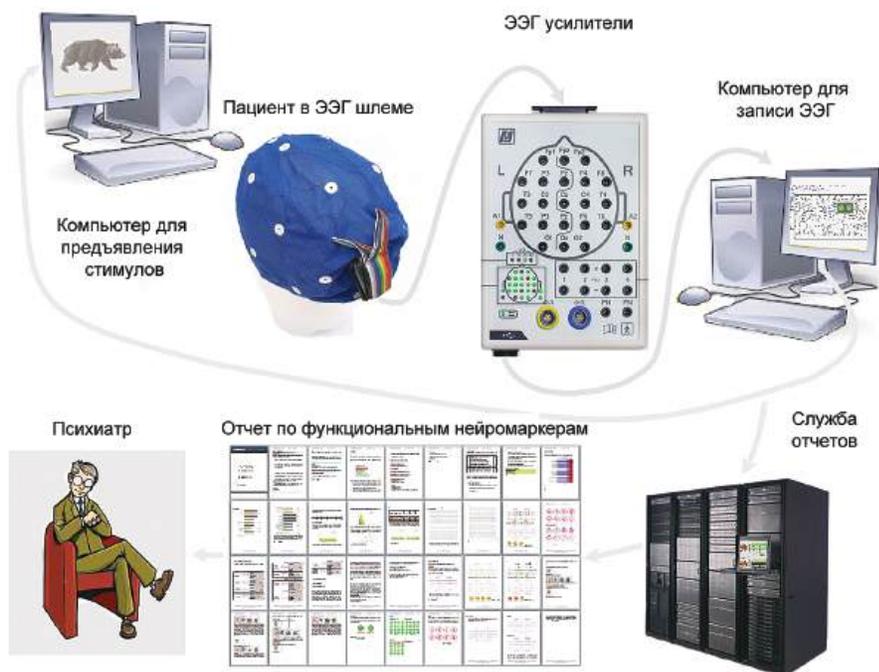


Рис. 6.2.1 Рабочее пространство биологически ориентированного психиатра. Психиатр заказывает оценку функциональных нейромаркеров, которая включает (а) регистрацию ЭЭГ пациента в состоянии покоя и при выполнении теста; (б) обработку данных; (с) сравнение результатов обработки с эталонной базой данных; и (д) составление отчета.

QEEG/ВП БАЗЫ ДАННЫХ

Первая коммерчески доступная нормативная база данных была разработана в 1970-е и 1980-е годы Роем Джоном и сотрудниками Нью-Йоркского Университета. Термин «нейрометрия» впервые был использован этой группой для описания аналогичной психометрической оценки, обычно используемой в клинической психологии. База данных Neurometrics использует следующие функции ЭЭГ: абсолютная мощность, относительная мощность, средняя частота когерентности внутри полосы, и симметрии (слева-справа и спереди-назад), извлеченной из приблизительно 2 мин ЭЭГ, записанной в состоянии закрытых глаз и выбранной на основании минимального загрязнения артефактами. Анализируемая частота ЭЭГ диапазона простирается от 0,5 до 25 Гц. База данных NxLink включает в себя измерения 782 «нормальных» лиц в возрасте от 6 до 90 лет. Ограничения базы данных: (1) только записи, сделанные при закрытых глазах в покое, были проанализированы и стандартизованы, (2) были сделаны сравнения только с некоторыми частотными характеристиками ЭЭГ, такими как дельта-, тэта-, альфа- и низкочастотный бета-диапазон.

База данных Neuroguide, разработанная Робертом Тэтчером и сотрудниками широко используется в области нейрофидбэк. База данных включает данные QEEG от 625 здоровых людей, охватывающих возрастную группу от 2 месяцев до 82,6 года. Вычисляются девятьсот сорок три переменные для каждого субъекта, включая измерения абсолютной и относительной мощности, когерентности, фазы, асимметрии и отношения мощности. Z-значения доступны в одно герцевых отсчетах. Скользящие средние используются для расчета соответствующей возрасту нормы.

Принципы работы базы данных и ее применение для нейрофидбэк представлены в книге Р. Тэтчера 2012 года. Основным ограничением этой базы данных является отсутствие записей при выполнении задачи. Первая стандартизованная международная база данных о мозге была разработана Brain Resource Company (BRC). Эта база преодолевает ограничения ранее упомянутых баз данных. Консорциумом ведущих нейробиологов были проведены консультации с целью оптимального выбора тестов для оценки основных сетей мозга в кратчайшие сроки. Шесть центров были созданы с идентичным оборудованием и программным обеспечением под эгидой BRC. Сотни нормальных испытуемых и пациентов из разных диагностических категорий были обследованы. База данных BRC включает не только данные, полученные при помощи регистрации ЭЭГ и ВП при выполнении тестов (таких как слуховой и зрительный oddball тест), но и комплексную батарею психологических тестов, проведенную с использованием сенсорного монитора. Также доступны структурные и функциональные данные МРТ, полученные для многих отобранных индивидуумов. Кроме того, генетическая информация систематически собирается для сравнения с нейроанатомическими, нейрофизиологическими и психометрическими данными. Принципы работы базы данных представлены в документе 2005 года Эвианом Гордоном и его коллегами.

Настоящая книга основана на применении базы данных NBI. Принципы базы данных описаны в книге Кропотова (2009). Текущее состояние базы данных описывается во введении книги.

АРСЕНАЛ ПСИХИАТРА XXI ВЕКА

В отличие от психиатра 20-го века, у современного психиатра имеется множество вариантов лечения, которые включают электрическую модуляцию нейронных сетей мозга. Варианты перечислены на рисунке 6.2.2. Список не завершен и определенно будет расширяться в будущем.

ВЫБОР ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ПАРАДИГМЫ

Как показано в части 3 этой книги, оценка определенной мозговой системы, такой как сенсорная, исполнительная, система памяти или аффективная система, требует определенного набора поведенческих парадигм, связанных с основными операциями в этих системах. Что касается СНВГ, то эта дисфункция включает в себя внимание и когнитивный контроль мозговых сетей. 10-летний опыт нашей лаборатории и обзор литературы в главе «Синдром дефицита внимания и гиперактивность», позволяет сделать вывод о том, что тест GO/NOGO является одним из лучших поведенческих подходов при регистрации ВП для оценки дисфункции мозга при СНВГ.

КОРРЕКЦИЯ АРТЕФАКТОВ

ЭЭГ загрязнена различными источниками не мозговых электрических потенциалов — артефактами. Артефакты движения глаз, такие как мигание и саккады, нередко



Рис. 6.2.2. Методы лечения, доступные для биологически ориентированного психиатра. tDCS, Транскраниальная стимуляция постоянного тока; ТМС, Транскраниальная магнитная стимуляция; ЭСТ, электросудорожная терапия; DBS, глубокая стимуляция мозга.

самые большие. Они могут быть на порядок больше, чем ЭЭГ и могут распространяться по большей части головы, маскировать и искажать мозговые сигналы. Движения глаз часты и энергичны, потому что пациент постоянно стимулируется предъявлением зрительных изображений, таких как в тесте GO/NOGO.

Роговица глаза электрически положительна относительно задней части глаза, на нее не влияет наличие или отсутствие света, и это считается потенциалом покоя, который находится в диапазоне 0,4-1,0 мВ. Этот источник ведет себя так, как если бы он был единственным диполем, ориентированным от роговицы к сетчатке. Моргание приводит к рефлексивному восходящему вертикальному движению глаз, что приводит к положительному отклонению в лобных отведениях с максимумом на электродах Fp1, Fp². Горизонтальные движения глаз (саккады) производят положительно-отрицательные колебания потенциала на электродах F7, F8. Примеры топографий для этих двух типов артефактов представлены на рисунке 6.2.3.

Артефакты моргания корректируются путем обнуления активации отдельных независимых компонент, соответствующих миганию. Эти компоненты получают путем применения ИСА к необработанным фрагментам ЭЭГ. Этот метод был ранее описан Рикардо Вигарио из Хельсинского Технологического Университета в 1997 году.

Помимо артефактов движения глаз, ЭЭГ могут быть загрязнены механическими движениями электродов, плохим контактом электродов и некоторыми другими неконтролируемыми артефактами. Так что в дополнение к коррекции движения глаз, эпохи с чрезмерной амплитудой фильтрованной ЭЭГ и/или чрезмерно быстрой и/или медленной частотной активностью автоматически отмечаются и исключаются из дальнейшего анализа.

В программном обеспечении базы данных НВИ пороговые значения устанавливаются следующим образом:

1. 100 мВ для фильтрованных ЭЭГ
2. 50 мВ для медленных волн в диапазоне от 0 до 1 Гц
3. 35 мВ для быстрых волн, отфильтрованных в полосе 20-35 Гц (рис. 6.2.4).

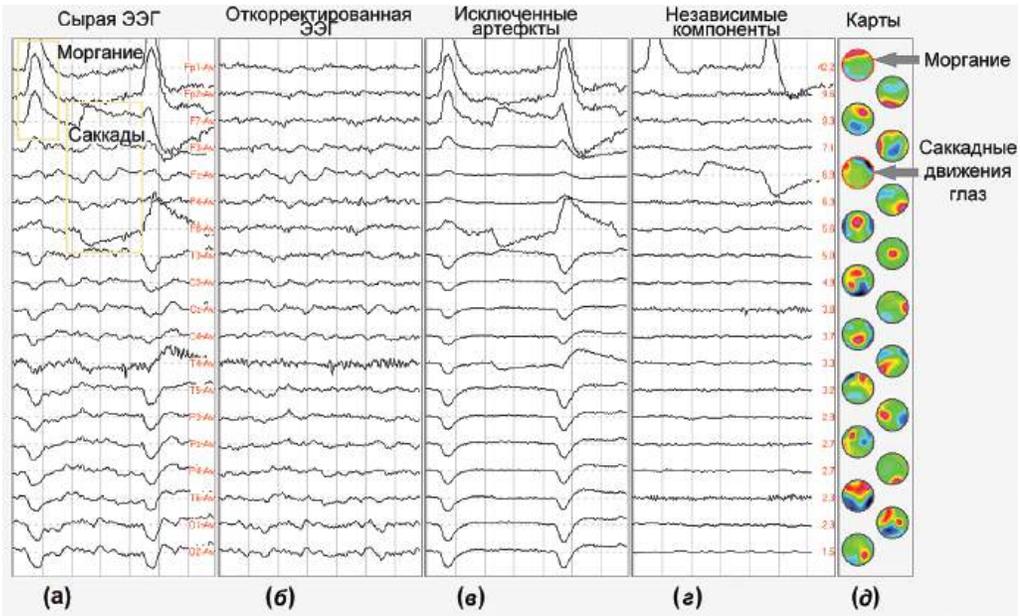


Рис. 6.2.3 Коррекция движения глаз с помощью пространственной фильтрации. Сырая ЭЭГ в покое при открытых глазах (а) разлагается ICA с представленными топографическими картами, представленными в (е) и временем появления, представленным в (д). Карты компонент, соответствующих миганию и саккадам выбираются (е), и соответствующие компоненты (с) исключаются из сырой ЭЭГ для получения исправленной ЭЭГ (б). Из программного обеспечения HBI.

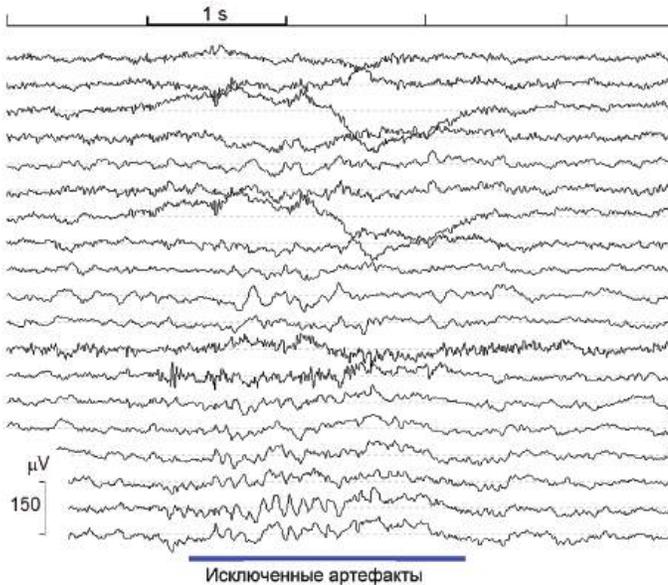


Рис. 6.2.4 Удаление артефактов путем установки пороговых значений для амплитудно-спектральных параметров ЭЭГ. Из программного обеспечения HBI.

ГЛАВА 6.3. ТЕСТИРОВАНИЕ РАБОЧИХ ГИПОТЕЗ: СПОНТАННАЯ ЭЭГ

Корковая саморегуляция (см. Часть 2) может быть нарушена при болезнях мозга. Поскольку нормальные механизмы саморегуляции коры отражены в различные типы мозговых колебаний, различные типы ЭЭГ-дизритмии априори ожидаются при нарушениях головного мозга. СНВГ характеризуется специфической картиной кортикальной дизрегуляции (глава «Синдром Дефицита Внимания и Гиперактивности»). В главе описываются этапы анализа спонтанных колебаний ЭЭГ у пациентов с СНВГ при попытке ответить на некоторые вопросы о возможной причине наблюдаемой поведенческой модели с точки зрения кортикальной дизрегуляции.

РОЛАНДИЧЕСКИЕ СПАЙКИ

Как мы узнали из главы «Синдром Дефицита Внимания и Гиперактивности», фокус в роландической борозде считается фактором риска развития СНВГ. Фокус может нарушить нормальную обработку информации в премоторных областях коры и может вызывать симптомы гиперактивности. Действительно, около 6% детей с СНВГ без эпилепсии имеют роландические спайки в ЭЭГ. Дети с роландическими спайками склонны проявлять больше гиперактивно-импульсивных симптомов. Пики в сырой ЭЭГ могут быть обнаружены при визуальном анализе сырой ЭЭГ. Существуют три характеристики, которые определяют спайк в ЭЭГ. Они имеют (1) пароксизмальный характер, (2) высокую степень заостренности и (3) кратковременность. Пароксизмальный характер спайка связан с его большой амплитудой: спайк появляется на фоновой активности. Амплитуда спайка в свою очередь зависит от нескольких факторов: (1) положение фокуса в мозге, где более низкие амплитуды отражают генерацию спайка более глубокими источниками; (2) размер фокуса с более низкими амплитудами, генерируемые малыми фокусами; и (3) ориентация электрического диполя, соответствующего спайку с генерацией тангенциальных диполей меньшей амплитуды, чем радиально ориентированных диполей. Степень остроты спайка может быть оценена второй производной сигнала ЭЭГ. Эти и некоторые другие параметры пиков могут использоваться для автоматического обнаружения спайков. Эта процедура реализована в программном обеспечении НВГ. Результаты применения процедуры обнаружения спайка в ЭЭГ — покоя у 7-летнего пациента с СНВГ представлены на рисунке 6.3.1.

Теоретически существует, по меньшей мере, два варианта при рассмотрении этого подтипа СНВГ. Это противосудорожное лекарство и нейрофидбэк. В исследовании 2012 года, проведенном Нирой Шнибаум-Сендер и его коллегами из Детского госпиталя Дана в Тель-Авиве, была оценена эффективность противоэпилептических препаратов у пациентов с роландическими спайками (центрально-височными). Авторы заявили, что снижение патологической активности у некоторых пациентов было связано с улучшением внимания; однако это улучшение было либо временным, либо недостаточно значительным для отмены метилфенидата.

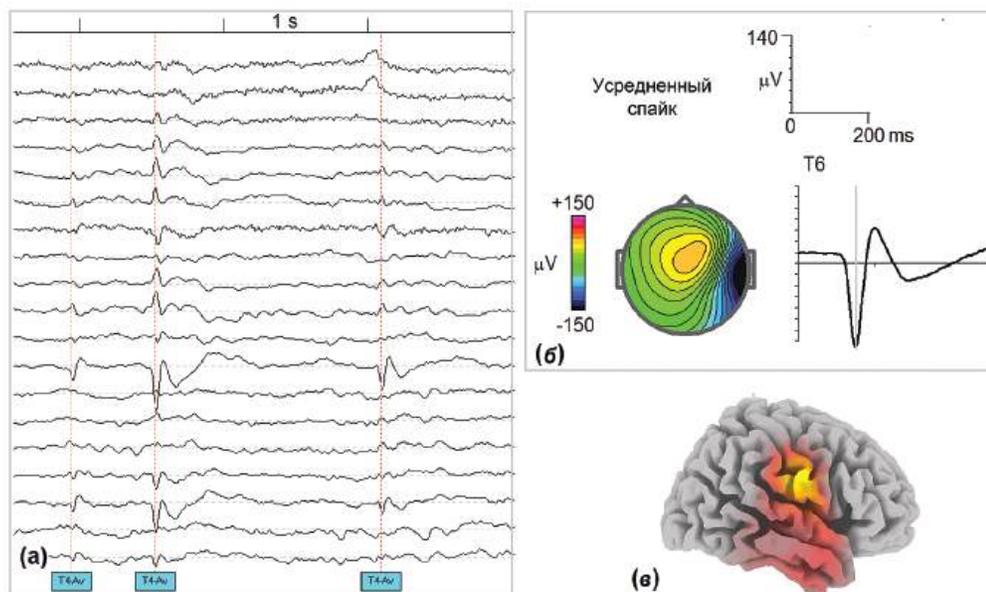


Рис. 6.3.1 Роландические спайки при СНВГ. ЭЭГ регистрировали в условиях открытых глаз у 7-летнего пациента с диагнозом СНВГ. (а) Спайки автоматически обнаруживаются во фрагменте сырой ЭЭГ; (б) топография и временная динамика усредненного спайка; и (с) sLORETA изображение распределения фокуса.

По крайней мере, два последних обзора показали эффективность нейрофидбэка при эпилепсии. Один из них был проведен Барри Стерманом из Медицинской Школы UCLA и Тобиасом Эгнером из Колумбийского Университета в 2006 году, а другой был сделан Габриэлем Тан и сотрудниками из Больницы Ветеранов Майкла Э. ДеБейки и Медицинского Колледж Бейлора в 2009 году. Оба обзора показали, что тренировка сенсомоторного ритма (SMR) над роландической бороздой (или мю-ритм в терминологии книги) представляется жизнеспособной альтернативой противосудорожной фармакотерапии.

Исследование 2012 года Марии Пачальской и коллег из Краковского Университета Анджей Фрича Моджевский, Краков, Польша показали, что нейрофидбэк- обучение детей с СНВГ, у которых наблюдались Роландические спайки, улучшило их познавательные функции, что сопровождалось значительным снижением числа спайков.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ТЕТА/БЕТА

Около 30% детей и подростков, страдающих СНВГ, демонстрируют повышенную активность тета/бета (TBR). Эта доля значительно выше, чем у СНВГ пациентов с Роландическими спайками. Разложение ЭЭГ у пациентов с чрезмерным TBR нередко показывает источник повышенной активности тета в дополнительной моторной коре (поле Бродмана, ВА 6) (рис. 6.3.2d).

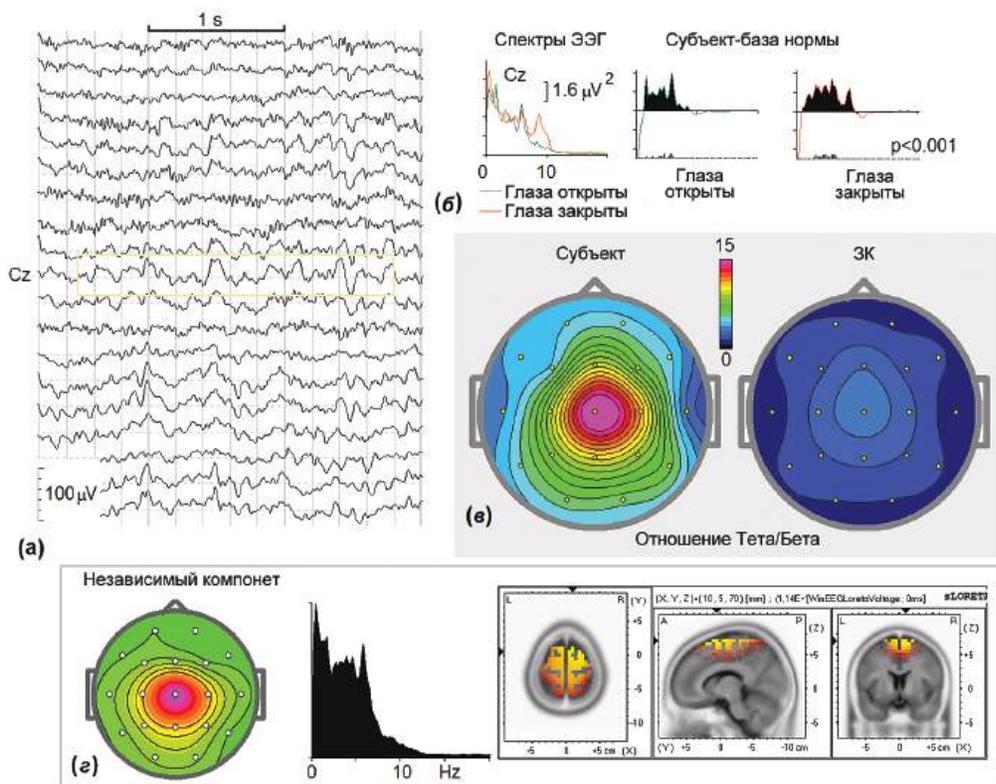


Рис. 6.3.2 Повышенный TBR при СНВГ. ЭЭГ регистрировалась в состоянии покоя с открытыми глазами (а) и закрытыми глазами у подростка с СНВГ. Вычисляли ЭЭГ-спектры (б, слева) и сравнивали с NBIdb (б, справа). Обратите внимание на чрезмерную активность тета в Cz. TBR, измеренный в Cz, был в два раза выше у пациента по сравнению со средним здоровой группы как при открытых глазах (с), так и при закрытых глазах (не показано). Независимый компонент, соответствующий избыточной тета активности, был выделен при ICA. d) топография, спектр, и sLORETA изображение независимого компонента.

На рис. 6.3.2 показан случай пациента с СНВГ с чрезмерным (в сравнении с здоровым контролем) TBR (рис. 6.3.2с). В этом случае чрезмерный TBR связан с повышенной тета-активностью на центральных электродах (Рис. 6.3.2б). В этом конкретном случае «замедление EEG» в Cz можно увидеть даже невооруженным глазом в записи ЭЭГ (рис. 6.3.2а); однако, в большинстве случаев, сравнение с базой данных необходимо. Обратите внимание, что в некоторых случаях увеличение TBR связано со сниженной бета-активностью.

Опыт нашей команды показывает, что пациенты с СНВГ с повышенным TBR положительно реагируют на тренировку тета/бета или на относительный бета-нейрофидбэк. Эти пациенты также реагируют на психостимуляторы.

УВЕЛИЧЕНИЕ БЕТА АКТИВНОСТИ В ЛОБНЫХ ОБЛАСТЯХ

Около 20% всей выборки по СНВГ демонстрируют повышенную бета-активность в лобных отведениях. Как показано выше, лобная бета-активность увеличивается с увеличением тестовой нагрузки у здоровых испытуемых, в то время как дети с СНВГ показывают более низкие уровни бета-синхронизации в когнитивных тестах, чем здоровый контроль. Пример этого подтипа QEEG при СНВГ представлен на рисунке 6.3.3. На лобных электродах можно увидеть всплеск низкоамплитудного бета-ритма (рис. 6.3.3а). Эта бета-ритмичность рассматривается как пик на спектре ЭЭГ и значительно увеличена по сравнению с усредненными спектрами здорового контроля (рис. 6.3.3б). Независимый компонент, выделенный из спонтанной ЭЭГ и соответствующий избыточному бета-ритму, генерируется в префронтальной коре согласно sLORETA (рис. 6.3.3с).

Особо изучен подтип СДВГ с избыточной лобной бета-активностью Адамом Кларком и сотрудниками Университета Вуллонгонга. Исследования этой команды, представленные в 2001, 2003, 2007 и 2013 годах, продемонстрировали, что чрезмерный лобный бета-ADHD-подтип реагирует на фармакологические стимуляторы без каких-либо существенных изменений EEG. Важно также отметить, что этот подтип не был связан с гипертоническим возбуждением, как было предложено ранее. Однако это не ис-

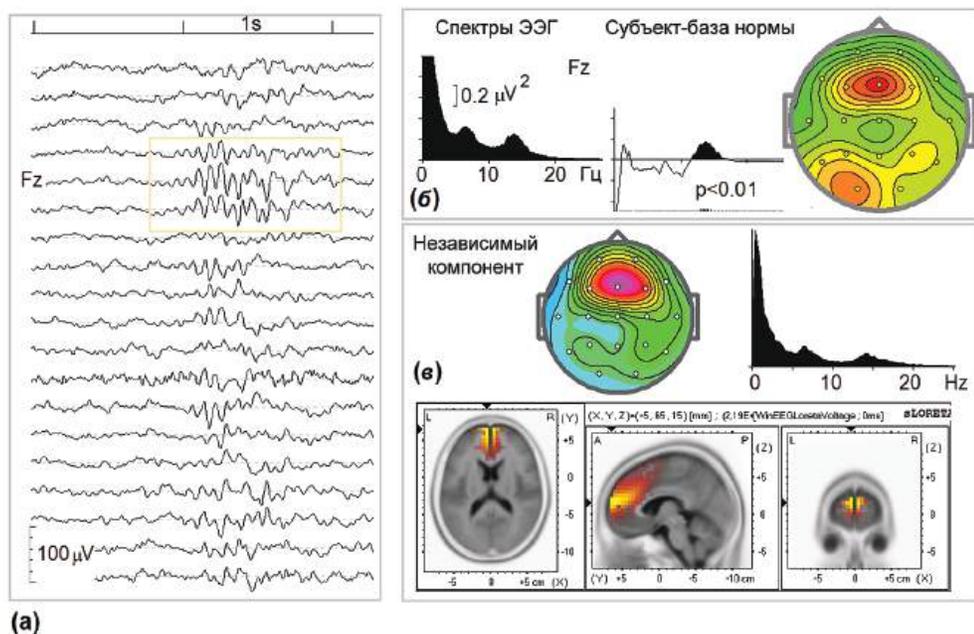


Рис. 6.3.3 Повышенная лобная низкочастотная бета-активность при СНВГ. (а) фрагмент ЭЭГ в глазном состоянии у 14-летнего пациента с СНВГ; (б, слева направо) Спектр ЭЭГ при Fz, отклонение от эталона, и спектры разности при 14 Гц; (в) независимый компонент что соответствует избыточному бета-версии: топографии, спектры и sLORETA изображение.

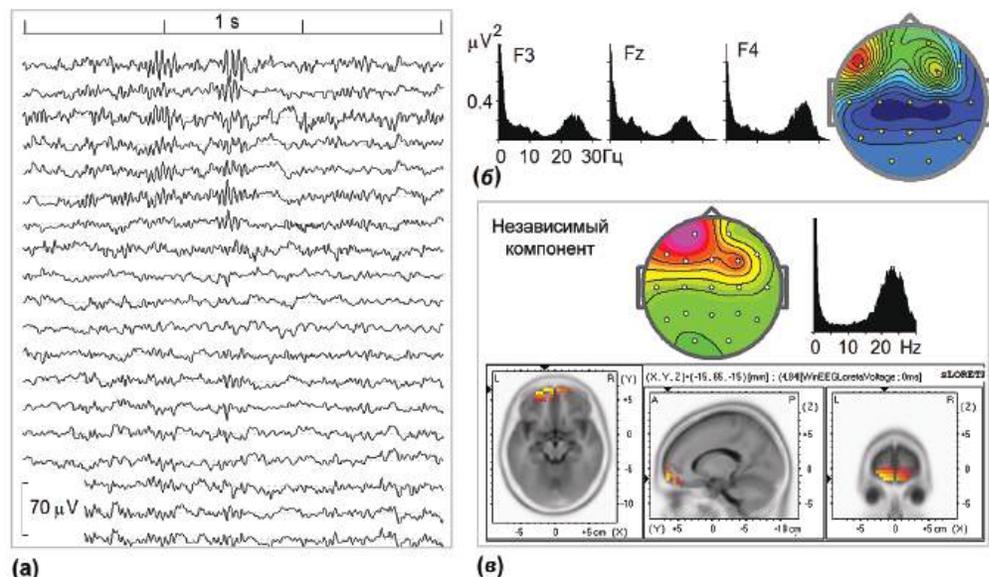


Рис. 6.3.4 Повышенная лобная высокочастотная бета-активность при СНВГ. ЭЭГ регистрировалась в состоянии покоя с открытыми глазами (а) и закрытыми глазами у взрослого пациента с СНВГ. Были вычислены спектры ЭЭГ (б, слева). Карта бета-активности представлена в полосе частот 20-30 Гц в (б, справа). Обратите внимание на высокоамплитудную бета-активность, которая значительно отличается от нормативных данных $p < 0,001$. Независимый компонент, соответствующий избыточной бета был выделен ICA. (с) Топография, спектры и sLORETA изображение независимого компонента.

ключает гиперактивации лобных долей в этом подтипе. Вспомните перевернутый U-закон, согласно которому гиперактивация лобных долей может приводить к низкой эффективности в тормозном контроле, но не в задачах, требующих постоянного внимания. Это соответствует наблюдению Кларка и его коллег, что высокочастотный бета-подтип связан с импульсивностью и/или аспектами гиперактивного расстройства, но не с невнимательностью.

Как показано в главе «Бета и Гамма Ритмы», бета-ритмы входят в различные перекрывающиеся диапазоны и связаны с различными функциями. В некоторых редких случаях СНВГ, взятых из базы данных НВИ, избыточная лобная бета-активность появлялась на высокой частоте (21-30 Гц) (рис. 6.3.4). Медикаментозное лечение, особенно использование седативных средств, исключается в этом случае. Иногда можно увидеть веретена высокочастотных бета-ритмов во фронтальных отведениях (рис. 6.3.3а). Спектры ЭЭГ показывают четкие пики около 25 Гц (рис. 6.3.3б), в то время как независимый компонент, соответствующий веретену бета, генерируется в верхней лобной извилине в соответствии с sLORETA.

Согласно статье 2005 года Джека Джонстона, Джея Гункельмана из Q-metrix и Дж. Лунта, веретенообразный избыточный бета QEEG эндофенотип вероятно, лучше всего рассматривать как неспецифический признак дисфункции или энцефалопатии.

тии. Опыт специалистов нейрофидбэк показывает, что этот паттерн реагирует на любое повышение частоты бета при тренировке усугублением комплекса симптомов. Бета-подавление напрямую в области дисфункции показало хороший клинический результат. Группа частот, подлежащих подавлению, должна выбираться на основе отдельных профилей, а не в соответствии со стандартными полосами частот.

По опыту нашей команды, другим вариантом нейрофидбэка для избыточного бета-подтипа может быть любой протокол релаксации, включающий протокол увеличения мю-ритма. Напомним, что мю-ритм находится под контролем премоторной и моторной кортикальных областей.

ЧРЕЗМЕРНЫЙ СРЕДНЕ-ЛОБНЫЙ ТЕТА РИТМ

Чрезмерная лобная тета- активность обнаруживается в относительно небольших (меньше 10%) подгруппах СНВГ. При обнаружении тета-ритм в Fz появляется в виде длинных (до 10 с) всплесков, которые сильно контрастируют с короткими всплесками здорового лобного срединного тета-ритма (рис. 6.3.5а). Частота такой чрезмерной тета- активности составляют порядка 6 Гц, а топография показывает резкий максимум в Fz (рис. 6.3.5б). Генераторы избыточных тета-ритмов в соответствии с sLORETA обычно расположены в медиальной лобной/дорсальной части передней поясной коры (рис. 6.3.5с).

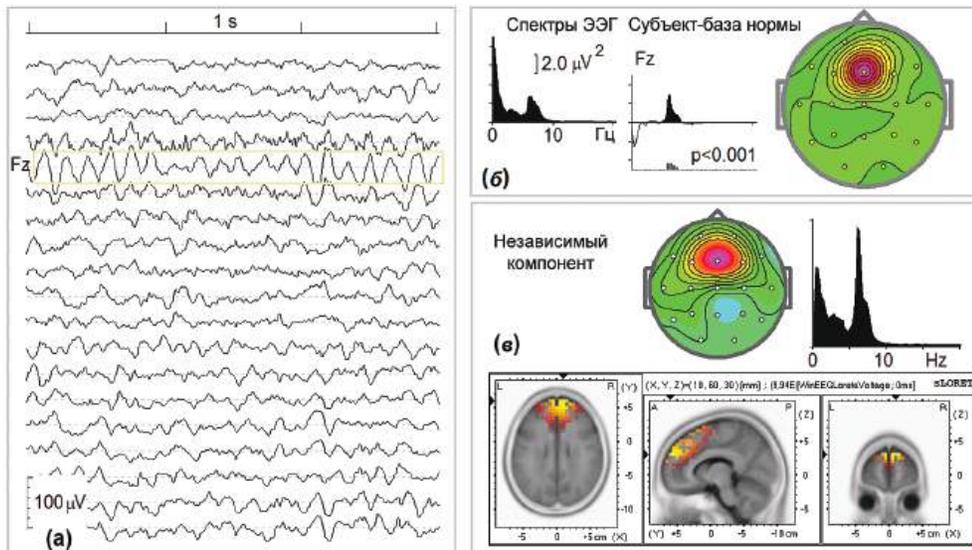


Рис. 6.3.5. Повышенный средне-лобный тета-ритм при СНВГ. (а) фрагменты ЭЭГ при открытых глазах у 10-летнего пациента с СНВГ; (б, слева направо) Спектр ЭЭГ при Fz, отклонение спектра от нормы при открытых глазах и карта отличий пациент-норма при 6 Гц; (в) независимый компонент, соответствующий чрезмерному средне-лобному тета-ритму: топография, спектры и изображение sLORETA.

Агата Ленартович и сотрудники Калифорнийского Университета Сан-Диего в исследовании в 2014 году разделили средне-лобный тета-компонент в ЭЭГ с помощью анализа независимых компонент и продемонстрировали его увеличение у пациентов с СНВГ во время выполнения тестов на рабочую память.

Этот подтип QEEG ADHD связан с эмоциональной дисрегуляцией, то есть неспособностью правильно модулировать и регулировать эмоции. Опыт команды НВІ показывает, что эта группа пациентов могла бы ответить на снижения тета-ритма в Fz. Группа также хорошо отвечает на поведенческую терапию.

ЧРЕЗМЕРНАЯ АЛЬФА-АКТИВНОСТЬ

В отличие от средне-лобного тета подтипа, альфа-подтип чаще встречается при СНВГ. Он характеризуется избыточным альфа ритмом в задней части коры. В отличие от здоровых субъектов, этот ритм не полностью подавляется при открывании глаз и явно виден в необработанной спонтанной ЭЭГ при открытых глазах не только в задних, но также и в передних отведениях (рис. 6.3.6a). На спектрах ЭЭГ в лобных отведениях, этот ритм выглядит как острый пик в альфа-диапазоне (рис. 6.3.6b). Тем не менее, sLORETA изображения последовательно показывают генераторы в задней части мозга (рис. 6.3.6c).

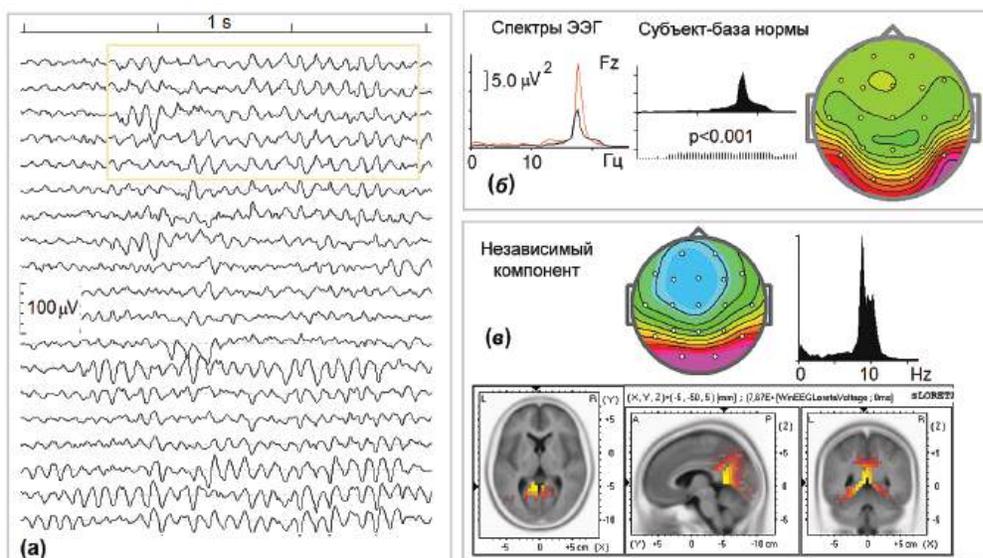


Рис. 6.3.6 Повышенная альфа-активность при СНВГ. (а) фрагмент ЭЭГ при открытых глазах у взрослого пациента с СНВГ; (б, слева направо). Спектры ЭЭГ в Fz при открытых глазах (черный) и закрытых глазах (красные), отклонение от нормы и карта разности субъекта — нормы на 9 Гц; (с) независимый компонент, соответствующий чрезмерному альфа-ритму: топография, спектры и изображение sLORETA.

Джек Джонстон и его коллеги в своей работе 2006 года назвали этот QEEG эндотип как «стойкая альфа-с открытыми глазами» и связали его с недостаточной активацией. Согласно опыту команды, снижение затылочного альфа-ритма на индивидуальной частоте в комбинации с увеличением бета- считается вариантом для нейрофидбэк для этого подтипа СНВГ. Этот вывод соответствует опыту команды НВГ. В общем, все методы, направленные на повышение уровня возбуждения, включая питьевой кофе, полезны для пациента.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДЛЯ ПРОТОКОЛОВ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Когда спектры ЭЭГ испытуемого субъекта сравнивают с усредненным здоровым контролем, статистически значимые отклонения ($p < 0,05$) от нормы учитываются в начале оценки. Эти статистически значимые отклонения должны присутствовать в состоянии покоя и при выполнении теста (например, GO/NOGO тест). Более того, эти отклонения должны объяснять жалобы либо на основании клинико-физиологических доказательств, полученных в предыдущих исследованиях той же диагностической категории или на основании функционального значения отклонений, известных из нейронаучных исследований.

Рис. 6.3.2-6.3.6 иллюстрируют первую ситуацию, когда отклонения спектров ЭЭГ, найденные в разных подгруппах СНВГ, поддерживаются многочисленными исследованиями в популяции СНВГ. Во всех этих случаях независимые компоненты, соответствующие клинически значимым отклонениям от нормы, можно выделить из спонтанной ЭЭГ. Топографии этих независимых компонент могут быть использованы для определения размещения электродов при нейрофидбэке и для создания протоколов ТКМП.

Случай, представленный на рис. 6.3.7, иллюстрирует вторую ситуацию, когда нет априорной информации и пользователь должен полагаться на информацию, известную из литературы по нейробиологии. Это случай 7-летнего мальчика с симптомами СНВГ и аутистического расстройства (ASD). Здесь следует подчеркнуть, что в настоящее время почти нет исследований по сочетанному СНВГ и ASD из-за критериев исключения DSM-IV. Новый DSM 5 допускает двойную диагностику и позволяет исследователям изучать этот фенотип более широко в будущем, но на данный момент нам нужно основываться на том, что известно в нейробиологии.

Как показано на рис. 6.3.7, значимые отклонения от нормы в спектрах ЭЭГ этого субъекта наблюдаются в височных областях с максимумами в Т5 и Т6. Отклонения выражаются в чрезмерном ритмичном тета- ритме (около 5 Гц) в левой и правой височных областях. Эти ритмики извлекаются из спонтанной ЭЭГ в виде двух независимых компонент (Рис. 6.3.7б). Топографии независимых компонент позволяют нам построить протоколы нейробиологической обратной связи (рис. 6.3.7с) и протоколы ТКМП (Рис. 6.3.7д).

Нейронаука говорит нам, что ритмичность тета в теменной области следует рассматривать как признак сильного торможения (функционального подавления) этих частей коры (см. рис. 2.2.13с). Напомним, что теменные области вентрально-

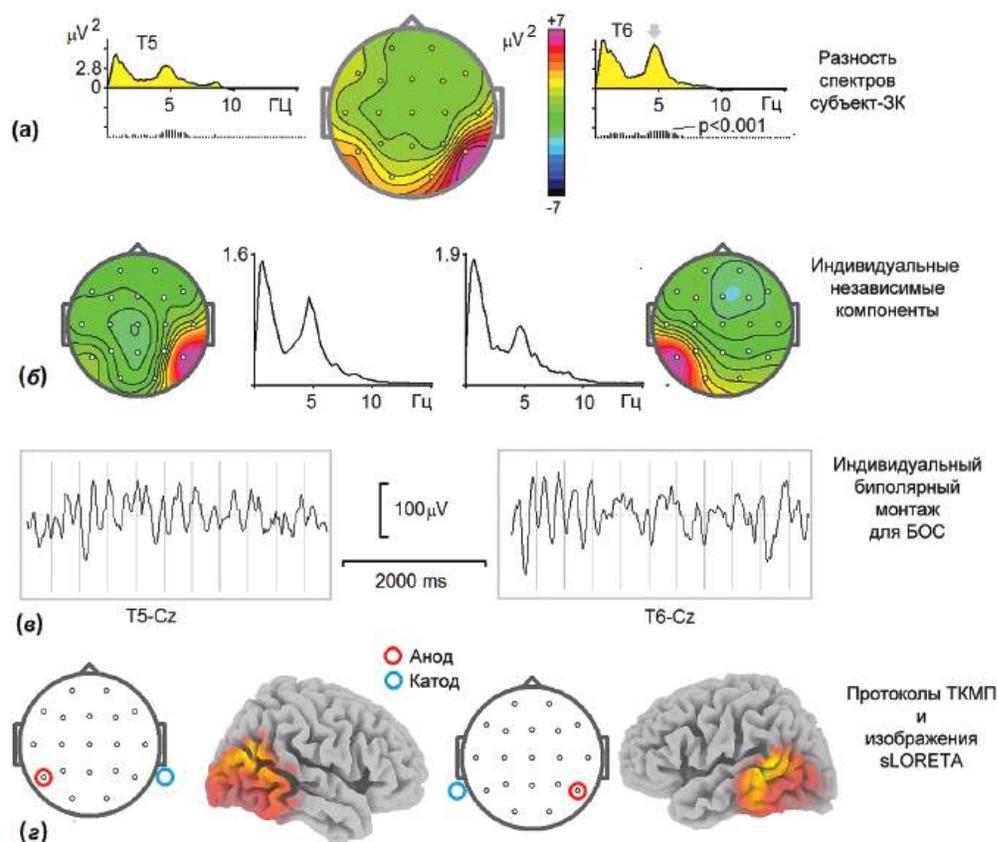


Рис. 6.3.7. Повышенная теменная тета-ритмичность у мальчика с симптомами СНВГ и расстройства аутистического спектра. (а) Разностные спектры (индивидуальное среднее значение здорового контроля-НС) в T5 и T6 с р-значениями статистической значимости и карты (средняя) на пиковой частоте разницы (обозначена серой стрелкой). (б) Карты и ЭЭГ-спектры двух независимых компонентов, выделенных из спонтанной ЭЭГ индивидуума. (в) Два биполярных монтажа для протоколов нейрофидбэк на основе карт отдельных независимых компонент. (г) Расположение анодных и катодных электродов для индивидуального адаптированного протокола ТКМП, изображенного с помощью изображений sLORETA соответствующего независимым компонентам. Данные из базы данных HBI.

го зрительного пути отвечают за извлечение объект-ориентированных характеристик из зрительных изображений, так что торможение этой области может создать трудности зрительного распознавания и, следовательно, трудности в распознавании лиц — признак ASD.

ГЛАВА 6.4. ТЕСТИРОВАНИЕ РАБОЧИХ ГИПОТЕЗ: ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Информационный поток в нейронных сетях головного мозга (см. Часть 3) может быть ослабленным в пораженном мозге. Поскольку нормальные механизмы передачи информации отражаются в различных типах волн и компонентов ВП, различные варианты нарушений ВП являются априори ожидаемыми при нарушениях головного мозга. СНВГ характеризуется определенной структурой нарушений нормального информационного потока в нейронных сетях когнитивного контроля (глава «Синдром Нарушения Внимания и Гиперактивности»). В главе описаны шаги, предпринятые для ВП-анализа пациента с симптомами СНВГ в попытке ответить на некоторые из вопросов о возможной причине наблюдаемой поведенческой модели с точки зрения кортикального информационного потока.

НЕЗАВИСИМОСТЬ ОТ ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОМАРКЕРОВ

Напомним, что существует по крайней мере три типа функциональных нейромаркеров: (1) те, которые отражают спонтанные или индуцированные колебания ЭЭГ, (2) те, которые отражают поведенческие параметры, такие как время реакции и вариабельность времени реакции и (3) те, которые отражают этапы информационного потока как при измерении компонент ВП (рис. 6.4.1). Эти функциональные нейромаркеры отражают очень разные продукты функционирования мозга и теоретически независимы. Практически некоторые корреляции между ВП компонентами и поведенческими параметрами наблюдаются у здоровых людей. Однако эти корреляции часто ослабляются или даже изменяются при психических заболеваниях. Опыт команды НВГ показывает, что многие психиатрические пациенты не показывают никаких отклонений в спектрах ЭЭГ по сравнению со здоровым контролем. Более того, в некоторых случаях даже поведенческие параметры могут быть в нормальных пределах.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ

Как отмечалось ранее, каждая диагностическая категория психического заболевания требует специального набора гипотез для тестирования. В случае СНВГ по отношению к ВП первичной гипотезой могло бы быть ухудшение операций когнитивного контроля. Напомним из главы «Синдром Нарушения Внимания и Гиперактивности», что в группах СНВГ отличия ВП от здоровых испытуемых связаны с конкретными операциями преактивного и реактивного когнитивного контроля. Две различные локализации нарушенных операций при СНВГ могут быть выделены: теменные и лобные. Теменные операции связаны с P3 и P3GO условиями, в то время как лобные операции связаны с условиями P3 NOGO. Напомним, что ответ на психостимуляторы критически зависит от местоположения операции, которая особенно нарушена у данного человека.

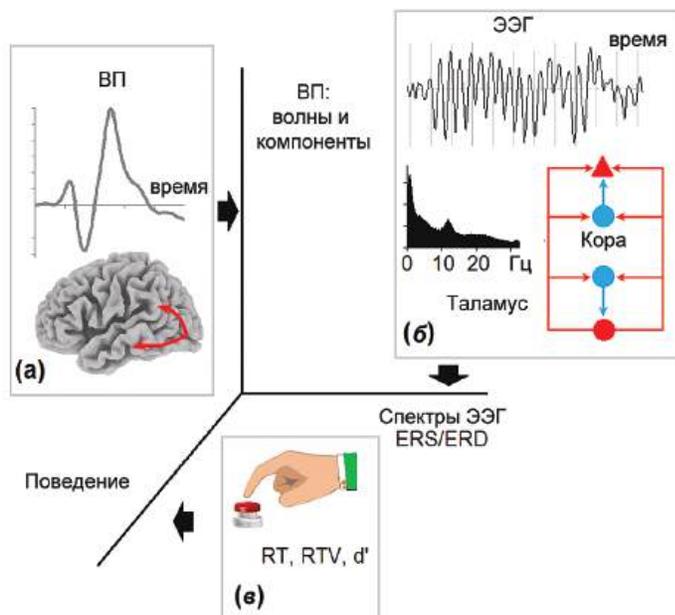


Рис. 6.4.1. Три независимых измерения при оценке функциональных нейромаркеров. (а) Потенциалы, связанные с событиями (ВП) отражают этапы информационного потока внутри нейронных сетей мозга. (б) Поведенческие параметры, такие как время реакции (RT), варибельность времени реакции (RTV) и индекс d' (индекс чувствительности) — конечные результаты моторного движения. (в) ЭЭГ отражает механизмы саморегуляции коры.

Выделяются два этапа оценки ВП:

1. Индивидуальные ВП сравниваются с усредненными ВП, рассчитанными для группы здоровых субъектов соответствующего возраста. Р-значения статистической значимости для разностных волн рассчитаны и кандидаты на нейромаркеры протестированы (P3 cue, P3 GO, P3 NOGO и CNV);

2. ВП разлагаются на отдельные независимые компоненты с помощью пространственной фильтрации на основе групповых независимых компонент и полученные компоненты когнитивного контроля сравниваются с усредненными независимыми компонентами, рассчитанными для группы здоровых субъектов соответствующего возраста. Опять же, р-значения статистической значимости различий вычисленных компонент и кандидатов на нейромаркеры (P3 cue теменной, P3 cue височный, CNV подкомпоненты, P3b GO, P3 NOGO ранний, P3 NOGO поздний, P3новизна).

Рисунок 6.4.2а и б иллюстрирует два этапа оценки ВП для молодого человека с диагнозом СНВГ. Спектры ЭЭГ у этого пациента не показали каких-либо статистически значимых отклонений от нормы во всех трех условиях (глаза открыты, глаза закрыты и вовремя GO/NOGO теста). Отношение тета/бета находилось в пределах нормы. Различий в поведенческих параметрах не обнаружено: время реакции (RT) было на 70 мс быстрее, чем среднее значение здорового контроля, дисперсия RT была на 20% меньше чем соответствующее среднее значение здорового контроля, был всего

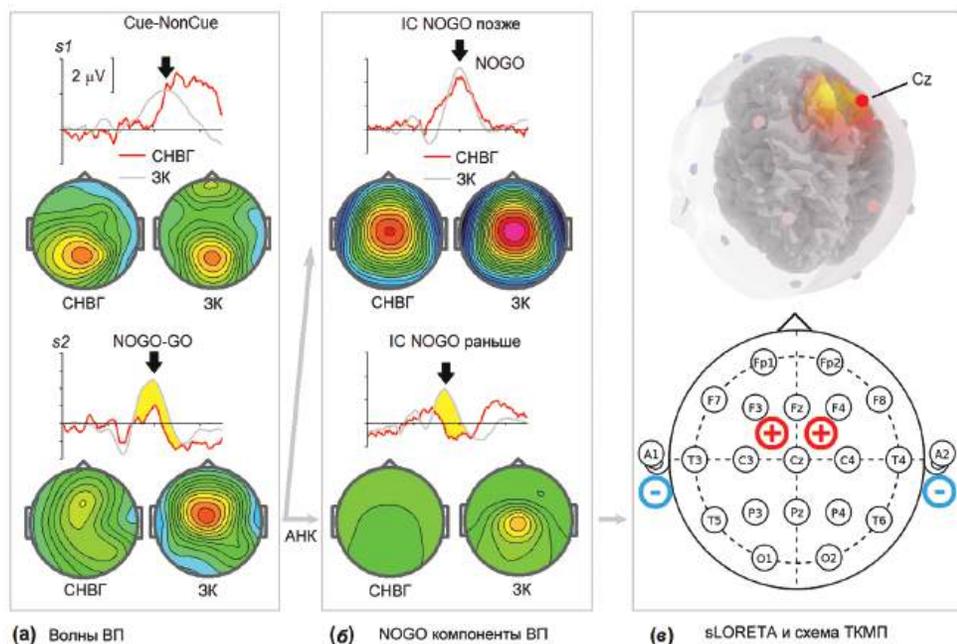


Рис. 6.4.2. Селективное ухудшение раннего независимого компонента P3 NOGO (IC) у пациента с СНВГ. (а) Разностные волны ВП Cue-NonCue (сверху) и NOGO-GO (снизу) для 20-летнего пациента с СНВГ по сравнению с групповым средним здоровым контролем (НС). Статистически значимые различия показаны желтым цветом. (б) ВП NOGO (IC) для ADHD пациент по сравнению с НС. (с) Изображение sLORETA IC NOGO ранний (сверху) и потенциальных протоколов ТКМП.

1% ошибок пропусков, и никаких комиссионных ошибок пациентом сделано не было. Таким образом, пациент выглядит абсолютно нормальным с точки зрения поведенческих и ЭЭГ-спектральных функциональных нейромаркеров.

На этапе 1 волны ВП, такие как P3 cue, P3 NonCue, P3 GO и P3 NOGO сравнивают с групповым средним здорового контроля соответствующего возраста. Значительные различия обнаруживаются только для P3 NOGO волны. Рисунок 6.4.2а иллюстрирует вывод, изображающий разностные ВП волны (Cue-NonCue и NOGO-GO). В целом, никаких нарушений преактивного когнитивного контроля не обнаружено, тогда как реактивный когнитивный контроль нарушен.

На этапе 2 (рис. 6.4.2б) индивидуальная волна P3 NOGO разлагается на два независимых компонента с помощью пространственной фильтрации, основанной на групповых независимых компонентах. Обратите внимание на выборочное уменьшение раннего компонента P3 NOGO и неповрежденный поздний компонент P3 NOGO. Итак, для этого пациента мы можем определить удельное уменьшение раннего компонента P3NOGO как индекс реактивного когнитивного контроля при СНВГ.

Согласно sLORETA-картированию компонент локализуется в дополнительной моторной коре. Напомним из главы «Исполнительная Система и Когнитивный Контроль», что эта область представляет собой корковый узел комплекса базальные

ганглии-таламо-корковая нейронная сеть, ответственный за операцию ингибирования/переопределения в когнитивном контроле. TMS и ТКМП являются потенциальными методами нейромодуляции, которые могут быть использованы для активации этой области в данном конкретном случае.

Информация об использовании ТКМП для модуляции когнитивного контроля при СНВГ ограничена. Пауло Богджио и его коллеги из Университета Сан-Паулу (Бразилия) под руководством Фелипе Фредни из Гарвард Медикал в исследовании 2007 года показали, что аномальная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры значительно улучшила выполнение теста GO/NOGO у пациентов с большим депрессивным расстройством (Boggio et al., 2007). Мы можем предположить, что пациенты с СНВГ могли бы получить улучшение при использовании протокола ТКМП (анод F3, катод над надглазничной областью слева, ток <2 мА).

Согласно топографии раннего компонента P3 NOGO, связанного с подавлением действия/отменой и ослабленным у пациента на рис. 6.4.2, мы могли бы предложить два симметричных протокола размещения электродов (рис. 6.4.2с). Первый протокол (анод между Fz и C3, катод — правый сосцевидный отросток) предназначен для активации левой дополнительной моторной коры. Второй протокол (анод между Fz и C4, катод — левый мастоид) предназначен для активации правой дополнительной моторной коры.

ГЛАВА 6.5. МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ

Как описано в главах «Спонтанная Электроэнцефалограмма» и «Связанные с Событием Потенциалы (ВП)», параметры QEEG/ВП скорее стабильны с хорошей или отличной надежностью при повторном тестировании. Автор книги был записан в тесте GO/NOGO семь раз в течение последних 10 лет. Хотя время записи, эмоциональное или физическое состояние и лабораторное оборудование не контролировались, во всех случаях ВП были почти идентичны, и спектры ЭЭГ были похожи. Стабильность параметров QEEG/ВП открывает возможность использовать соответствующие функциональные нейромаркеры для мониторинга эффектов лечения.

ФАРМАКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Идея о том, что QEEG может применяться в фармакологии для мониторинга эффекта фармакологического лечения появилась в начале 1960-х годов. Вначале цель была довольно скромной: найти новый функционально ориентированный метод, который бы классифицировал эффекты лекарственного средства как альтернативу структурным методам, основанным на химическом сходстве веществ.

В 1980 году Международное общество Фармако-ЭЭГ (IPEG), некоммерческая организация, была создана. В общество входят люди, вовлеченные в электрофизиологические исследования мозга в доклинической и клинической фармакологии, персонализированной медицины и нейротоксикологии. Оно имеет официальный журнал и проводит встречи два раза в год.

Основным результатом исследований в области фармако-ЭЭГ является демонстрация того, что различные классы фармакологических средств по-разному влияют на пространственно-временные параметры (в виде спектральных карт) фона EEG. Однако индивидуальные профили QEEG для разных классов лекарств часто перекрываются друг с другом из-за больших межличностных различий, обмена эффектами различных классов лекарств и неспецифического характера спонтанной ЭЭГ.

Использование фармако-ЭЭГ в психиатрии было рассмотрено в публикации 2006 года Армида Муччи и коллег из Неаполитанского Университета (Италия). Авторы сосредоточились на двух попытках применения методов фармако-ЭЭГ в психиатрические клиники: (1) мониторинг токсичности психотропных препаратов и (2) прогнозирование клинического ответа на лечение психотропными препаратами. Однако, несмотря на прогресс, фармако-ЭЭГ до недавнего времени оставался эмпирическим методом с плохим теоретическим обоснованием и без какого-либо значительного воздействия на фармацевтическую промышленность или на клиническое применение.

ФАРМАКО-ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Случаи, в которых ВП применялись в психофармакологии, довольно редки и ограничены в основном волнами N1/P2 и волной P3 в слуховой модальности. Например, серотонинергическая система при депрессии оценивалась по зависимости слухового компонента N1/P2 от громкости (см. главу «Сенсорные Системы и Модуляция Внимания») и использовалась для прогнозирования реакции на SSRI.

Недавно Гейр Отрим из команды NBI провел исследование для тестирования: могут ли изменения в ВП, вызванные применением одиночной дозы стимулятора, предсказать долгосрочный результат (см. главу «Синдром Гиперактивности и Недостаточности Внимания»). Основываясь на данных ежедневных оценок родителей и учителей в течение 4-х недельного исследования, пациенты были разделены на две группы: респонденты и не респонденты. На рис. 6.5.1 показаны ВП респондентов на GO стимулы (рис 6.5.1a) и на NOGO стимулы (рис. 6.5.1b) до (Pre) и после (Post) однократного применения одной дозы лекарства. Обратите внимание, что только ВП для NOGO показывают значительную разницу между премедикацией и после применение медикамента. Размер эффекта различия между *post-pre* довольно большой — с 80% увеличение амплитуды P3 NOGO после приема одной дозы психостимулятора. Изображения sLORETA, сделанные по картам разностных волн (рис. 6.5.1d), указывают генераторы в медиальной префронтальной коре (рис. 6.5.1e). Этот пример иллюстрирует силу подхода ВП в области фармакологии в целом, и в предсказании ответа на психостимуляторы в частности.

НЕЙРОФИДБЭК

Существует не так много систематических попыток изучить изменения QEEG, вызванные нейрофидбэком. Линда и Майкл Томпсон из ADD Center, Миссиссауга, Канада, в статье 2010 года вместе с А. Рид рассмотрели собственный опыт обучения 150 клиентов с синдромом Аспергера и 9 клиентов с расстройством аутистического спектра за 15-летний период (1993-2008) в клинических условиях. Вместе с улучшением симптомов и когнитивных измерений, они продемонстрировали снижение соответствующих коэффициентов ЭЭГ, таких как отношение тета/бета.

ВП обеспечивают хороший инструмент для мониторинга изменений в функционировании мозга, вызванных сеансами нейрофидбэк. Процедуру можно выполнять на двух уровнях: (1) групповой уровень для оценки эффекта нейрофидбэк тренинга по группе пациентов, которые прошли один и тот же протокол нейрофидбэк во время нескольких сеансов, (2) уровень одного испытуемого для оценки эффекта нейрофидбэк-тренировки у одного пациента, который выполнял индивидуальный адаптированный протокол для улучшения определенной дисфункции мозга.

На рис. 6.5.2 показано сравнение групп, взятое из нашего исследования по эффективности тренировки относительной бета на корреляты когнитивного контроля по ВП.

Пример применения ВП для мониторинга эффекта индивидуально адаптированного протокола нейрофидбэк представлен на рисунке 6.5.3. Этот рисунок иллюстрирует случай 14-летнего мальчика с СНВГ с чрезмерным лобным бета-фенотипом, ко-

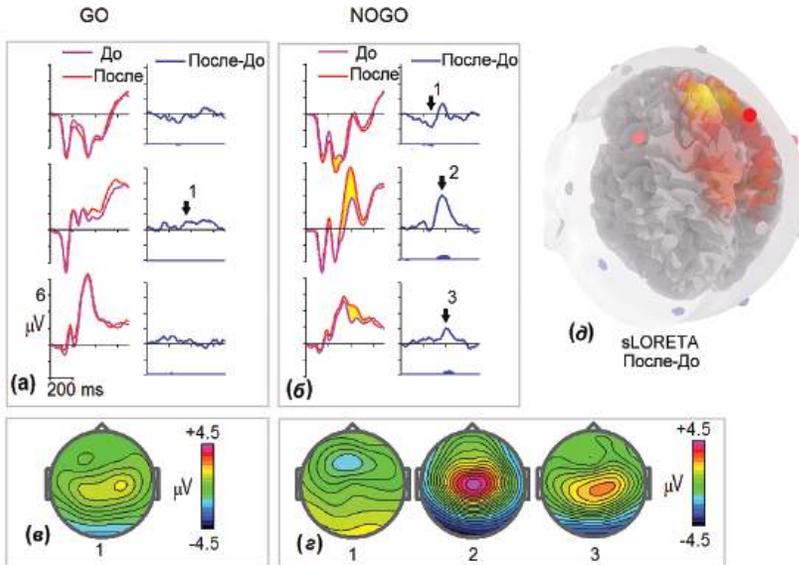


Рис. 6.5.1. Влияние стимуляторных лекарств на ВП. ВП в GO/NOGO испытании было зафиксировано у 58 детей с СДВГ (ответчиков на психостимуляторы) без лечения перед испытанием (розовый — *pre*) и через 1 час после приема лекарства (красный — *post*). (а) Pre и Post — ВП и их разностные кривые *post-pre* для условия GO с картированием максимального различия (с); (б) Pre и Post — ВП и их разностные кривые *post-pre* для условия NOGO с картами максимальных различий с тремя латентностями, отмеченными стрелками (d); и (e) наиболее вероятное sLORETA картирование разностной кривой для состояния NOGO. Заметим, что в отличие от рисунка 5.1.16, пре- стимульная базовая линия скорректирована (данные от Geir Ogrim).

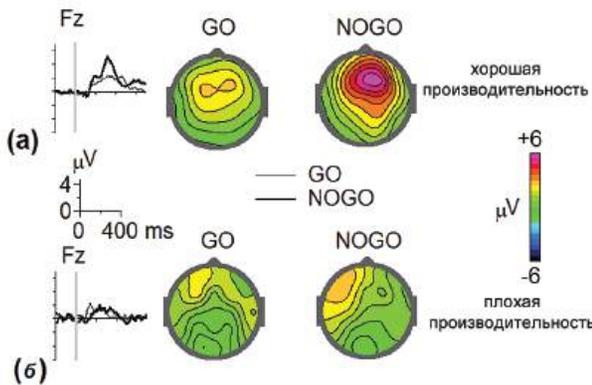


Рис. 6.5.2. Влияние 20 сеансов относительной бета-нейрофидбэк на ВП. ВП в слуховом тесте GO/NOGO было записано до (Pre) и после (Post) 20 сеансов относительной бета-тренировки нейрофидбэк. На основании качества выполнения задания при тренировке нейрофидбэк, пациенты были разделены на две группы: плохие исполнители и хорошие исполнители. (а) Различия в Post-Pre ВП в Fz и отдельные карты для стимулов GO и NOGO для хороших исполнителей; и (б) Различия в Post-Pre ВП в Fz и отдельные карт для GO и NOGO стимулов для плохих исполнителей. *Адаптировано с разрешения Кроптова и др. (2005).*

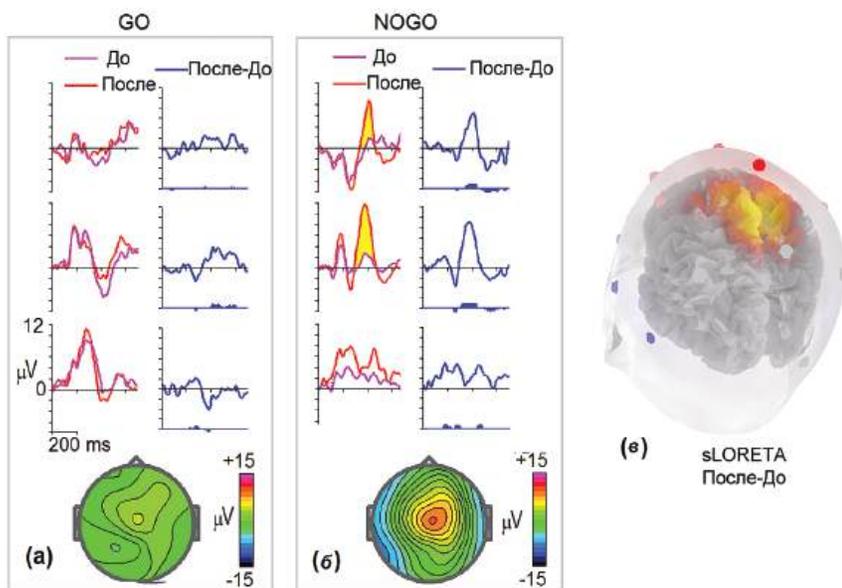


Рис. 6.5.3. Эффект 20 сеансов нейрофидбэк на отдельные ВП. ВП в GO/NOGO тесте были зарегистрированы у подростков с СХВГ до 20 сеансов нейрофидбэк (розовый — *pre*) и после вмешательства (красный — *post*). (а) Pre и Post ВП и их разностные кривые *post — pre* для условия GO с отображением максимальной разности (с); (б) Pre и Post ВП и их разностные кривые *post — pre* для условия NOGO с картой; и (с) sLORETA изображение различия для состояния NOGO.

торый выполнил 20 сеансов релаксационного протокола — тренинг мю-ритма. ВП были записаны в тесте GO/NOGO *pre* и *post* нейрофидбэк тренировки. Можно видеть явное увеличение волны P3 NOGO (рис. 6.5.3b), но не волны P3 GO (рис. 6.5.3a) после тренировки нейрофидбэк.

В заключение нужно упомянуть одно. Изучая изменения ВП, индуцированные психостимуляторами и различными типами нейрофидбэка, мы можем видеть общую картину: увеличение волны P3NOGO с максимумом в Cz. Напомним, что эта часть волны P3NOGO отражена в раннем P3 компоненте, который, в свою очередь, связан с функцией возбуждения мозга. Это наблюдение предполагает, что все описанные методы нейромодуляции приводят к такому же увеличению энергизации мозговых функций.

ЧАСТЬ 7.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ: ОБЗОР

ГЛАВА 7.1. ОБЪЕКТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Функционирование мозга человека может прямо и объективно измеряться методами нейронауки, такими как фМРТ, ПЭТ, ЭЭГ и ВП (Рис. 7.1.1). Не прямо работу мозга человека можно измерить с помощью поведенческих показателей скорости и качества работы, таких как время реакции, вариабельность времени реакции, количество ошибок пропуска и ложных ответов.

В исследованиях с магнитно-резонансной томографией (МРТ) измеряемым параметром является амплитуда радио-волн, излучаемых протонами водорода в мозге, находящемся в сильном магнитном поле (Рис. 7.1.1а, справа). Функциональная МРТ была разработана для исследований сосудистых реакций ткани мозга в ответ на различные задания. Основной механизм контрастирования, используемый при фМРТ — это контраст, зависимый от уровня оксигенации крови (BOLD-сигнал). Изменения BOLD-сигнала, специфические для выполняемого задания, представляют собой малый (0.5-5%) процент изменения сигнала на региональном отображении его интенсивности, который медленно развивается в течение 3-8 с после начала задания (Рис. 7.1.1б, справа). Из-за низкого временного разрешения, непрямого отношения к нейронной активности и низкой межсубъектной надежности (высокой межсубъектной вариабельности), показатели фМРТ довольно ограниченно могут использоваться в психиатрической практике. ПЭТ основывается на физических свойствах изотопов излучать позитроны. В мозге нейроны потребляют радиоактивные вещества или рецепторы нейронов связывают соответствующий лиганд. Радиоактивные вещества, когда они накапливаются в определенной области мозга, испускают позитроны, которые излучают два гамма-кванта, когда сталкиваются с электронами. Показатель источника для ПЭТ — это количество таких событий. Чтобы восстановить трехмерный паттерн плотности радиоактивного вещества, используются методы математической реконструкции (подобные тем, которые используются для МРТ). Однако, пространственное разрешение ПЭТ значительно ниже, чем МРТ. В ПЭТ исследованиях много радиолиганд (радиоактивных лиганд) было синтезировано для изучения рецепторных систем мозга. Количественная визуализация некоторых видов рецепторов показала потенциальную клиническую значимость метода.

ЭЭГ — это электрическое поле, регистрируемое на скальповых электродах (Рис. 7.1.1а, слева). Основное свойство ЭЭГ — это колебательная природа изменения потенциала. Можно видеть колебания различной частоты: сверхмедленные (0,01-0,1 Гц), медленные (0,1-1 Гц), дельта (1-4 Гц), тета (4-8 Гц), альфа (8-12 Гц) и бета (>13 Гц).

Генераторами этих ритмов являются нейронные сети с различными мембранными и синаптическими механизмами, основанными на взаимодействии возбуждающих и тормозных процессов. Эти взаимодействия приводят к колебаниям, которые, в свою очередь, контролируют функционирование нейронной сети через потенциал-зависимые каналы. Методы выделения и сжатия информации о ритмичности и ее динамике имеют в основе анализ Фурье и вейвлет-анализ. ЭЭГ как электрическое поле распространяется в объемном проводнике так, что один конкретный диполь генерирует распределение позитивных и негативных потенциалов по всей поверхности головы. Это свойство часто используется как показатель низкого пространственного разрешения ЭЭГ. Однако, использование моделей распределенных источников (таких как LORETA) и методов слепого разделения источников (таких как анализ независимых компонент) существенно улучшает пространственное разрешение ЭЭГ.

Вызванные потенциалы (ВП) — это зарегистрированные на поверхности головы изменения потенциала, которые привязаны к событию. В зависимости от типа выполняемой задачи, ВП отражают этапы переработки информации в сенсорных иерархических нейронных сетях, нейронных сетях когнитивного контроля так же, как и в мозговых системах памяти и эмоций. Амплитуда ВП обычно меньше, чем амплитуда фоновой ЭЭГ, так что надежные ВП получают путем усреднения фрагментов ЭЭГ во многих пробах. Каждая волна ВП отражает сумму потенциалов, генерируемых в широко распределённых корковых источниках. Функционально различные источники ВП называются компонентами и связываются с отдельными гипотетическими психологическими операциями (Рис. 7.1.1г, слева). В последнее время методы слепого разделения источников успешно использовали в исследованиях ВП для выделения компонент. Многие компоненты ВП являются довольно надежными показателями функционирования мозга с уровнем воспроизводимости (стабильности) от хорошего до высокого. Хотя, ВП являются довольно стабильными во времени, они значительно варьируют от испытуемого к испытуемому, отражая межиндивидуальные фундаментальные различия в обработке информации.

Суммируя, ЭЭГ и ВП с одной стороны и фМРТ и ПЭТ с другой отражают достаточно разные параметры работы мозга (Рис. 7.1.1в). Параметры ЭЭГ/ВП отражают усредненные быстрые синаптические потенциалы корковых нейронов и, как следствие, демонстрируют высокое временное разрешение и высокую воспроизводимость (надежность). Параметры фМРТ/ПЭТ отражают медленные гемодинамические ответы и демонстрируют низкое временное разрешение и низкую воспроизводимость (надежность). При использовании продвинутых методов слепого разделения источников, эти две группы показателей могут иметь сходное пространственное разрешение. Стоимость оборудования для регистрации ЭЭГ, по крайней мере, в 100 раз ниже, чем для фМРТ/ПЭТ. Любое объективное измерение работы мозга имеет погрешность. Ошибки измерения нейромаркеров возникают из-за изменений состояния испытуемого, изменений окружающей среды, а также обусловлены спонтанными флуктуациями измеряемого показателя. Воспроизводимость (надежность) как корреляция между значениями показателя в двух измерениях, проведенных на одной группе испытуемых, часто используется для оценки погрешности измерения. Для использования в клинической практике воспроизводимость (надежность) должна быть от хорошей до высокой.

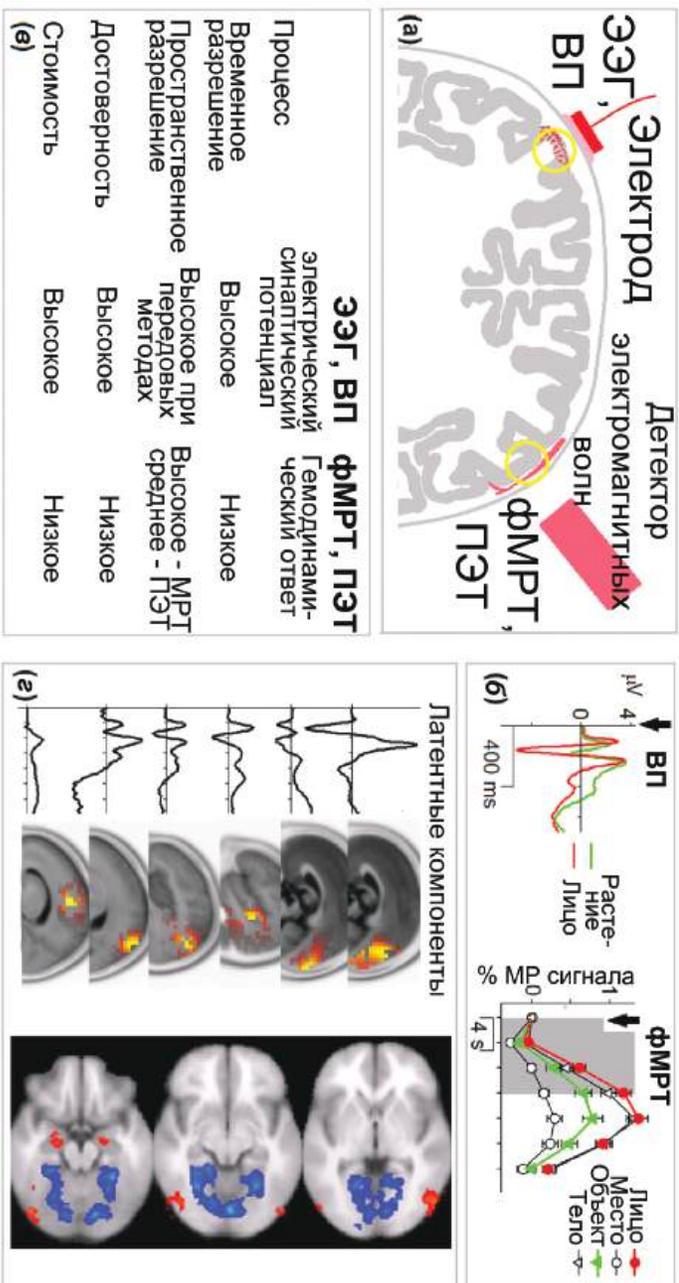


Рис. 7.1.1. Объективные оценки работы мозга. (а) Слева: ЭЭГ и ВП регистрируются с электродов на поверхности кожи головы и содержат усредненную синаптическую активность корковых нейронов. Справа: фМРТ и ПЭТ регистрируются детекторами электромагнитных волн и измеряют гемодинамический ответ ткани мозга под детектором. (б) Слева: ВП в ответ на короткое предельное изображение (зеленый цвет) и лица (красный цвет). Обратите внимание на временную шкалу в 400 мс и увеличение волны N170 в ВП на изображение лиц. Справа: задержанный (более долгий) гемодинамический ответ области веретенообразной извилины на короткое изображение разных категорий изображений, включая предметы (зеленый цвет) и лица (красный цвет). Обратите внимание на временную шкалу в 4 с и увеличение гемодинамического ответа на лица. (в) Сравнение базовых свойств различных категорий на скрытые компоненты, в которых операции категоризации и сравнения с образцом в рабочей памяти разделены во времени и пространстве. Справа: Чувствительность к категории исходных и измененных изображений в вентральном зрительном пути с областями избирательной активации на лица (красным цветом) и место (синим цветом). Части б, г слева адаптированы с разрешения из *Kurolov and Romaniuk (2015)*. Части б, г справа — адаптированы с разрешения из *Andrews et al. (2010)*.

Большинство функциональных нейромаркеров распределены нормально или их логарифмы распределены нормально. Значения Z используются для оценки индивидуальных отклонений от среднего по выборке. Когда нейромаркер используется для диагностики, результат обследования может быть положительным или отрицательным для пациента и может соответствовать или не соответствовать реальному состоянию. Чувствительность нейромаркера определяется как вероятность положительного результата в случае, когда пациент болен. Специфичность — это вероятность отрицательного результата в случае, когда пациент здоров. Для любого теста существует компромисс между чувствительностью и специфичностью, графически представленный как характеристическая кривая обнаружения. Другой способ оценки отличий между группами пациентов и здоровых испытуемых — размер эффекта — различие между средними в терминах стандартного отклонения. Чтобы быть реально полезным для психиатрии нейромаркер должен демонстрировать высокую чувствительность и специфичность и, соответственно, большой размер эффекта.

ГЛАВА 7.2. РИТМЫ ЗДОРОВОГО МОЗГА

В записях ЭЭГ ритмическая активность обычно выделяется среди фоновой активности и наблюдается вместе с нерегулярными неритмическими паттернами (Рис. 7.2.1). Амплитуда неритмических колебаний уменьшается с увеличением частоты в соответствии со степенной функцией. В частотном диапазоне сверхмедленных колебаний наблюдается, по крайней мере, два типа спонтанных осцилляций: (1) периодические колебания с основной частотой около 0.1 Г и (2) неритмические колебания без выраженного частотного пика на спектрограммах. Убедительные экспериментальные доказательства предполагают, что колебания частотой 0.1 Гц связаны с локальными гемодинамическими регуляторными осцилляциями в мозге человека. Нейронный источник неперiodических сверхмедленных спонтанных колебаний точно не известен. Функциональная роль сверхмедленных колебаний основана на двух фактах: фаза этих колебаний коррелирует с (1) психофизиологическим статусом человека и (2) амплитудой более высокочастотных осцилляций. Хотя, эти результаты являются корреляционными, есть соблазн считать, что сверхмедленные потенциалы мозга человека отражают изменения корковой возбудимости, которые, в свою очередь, модулируют более быстрые изменения состояния мозга и поведенческих реакций.

Немецкий психолог (прим. -он был психиатром) Ганс Бергер (Hans Berger) первым наблюдал электрические альфа-ритмы на поверхности кожи головы человека в 1929 (Рис. 7.2.1, вверху). Более 50 лет потребовалось ученым, чтобы открыть нейронные механизмы альфа-ритмов. Особенную важность имеет открытие новой формы ритмических всплесков активности, названной высокопороговые всплески, которые возникают в подгруппе таламокортикальных нейронов в состоянии деполяризации. Теперь мы знаем, что в состоянии расслабленного бодрствования мозг человека генерирует несколько типов ритмической электрической активности в альфа-диапазоне (8-13 Гц) в затылочной, теменной и центральной областях коры. Эти ритмы различаются по топографии, частоте и чувствительности к заданиям. Несмотря на эти различия, альфа-колебания имеют общую функцию — они обеспечивают активное и адекватное торможение несущественных (нерелевантных) сенсорных путей. Если мы рассматриваем таламус как ворота в кору, эту функцию можно назвать сенсорными воротами коры. На Рис. 7.2.1а, вверху, схематично представлена таламокортикальная сеть генерации мю-ритмов. Обратите внимание на тормозную обратную связь к таламокортикальным нейронам от нейронов ретикулярного ядра таламуса. Частота альфа-ритмов достигает самых высоких значений в возрасте около 20 лет и медленно снижается с возрастом. Отсутствие альфа-ритмов наблюдается у 10% популяции с преобладанием при тревожных расстройствах. Фронтальная альфа-асимметрия может быть нейромаркером депрессии. На поведенческом уровне альфа-осцилляции отвечают за поддержание оптимального уровня сенсорной обработки.

Бета-ритмы (Рис. 7.2.1, внизу) делятся на диапазоны: бета 1 (13-20 Гц), бета 2 (21-30 Гц) и гамма (30-60 Гц). Бета-ритмы базальных ганглиев отражаются регистрируемы-

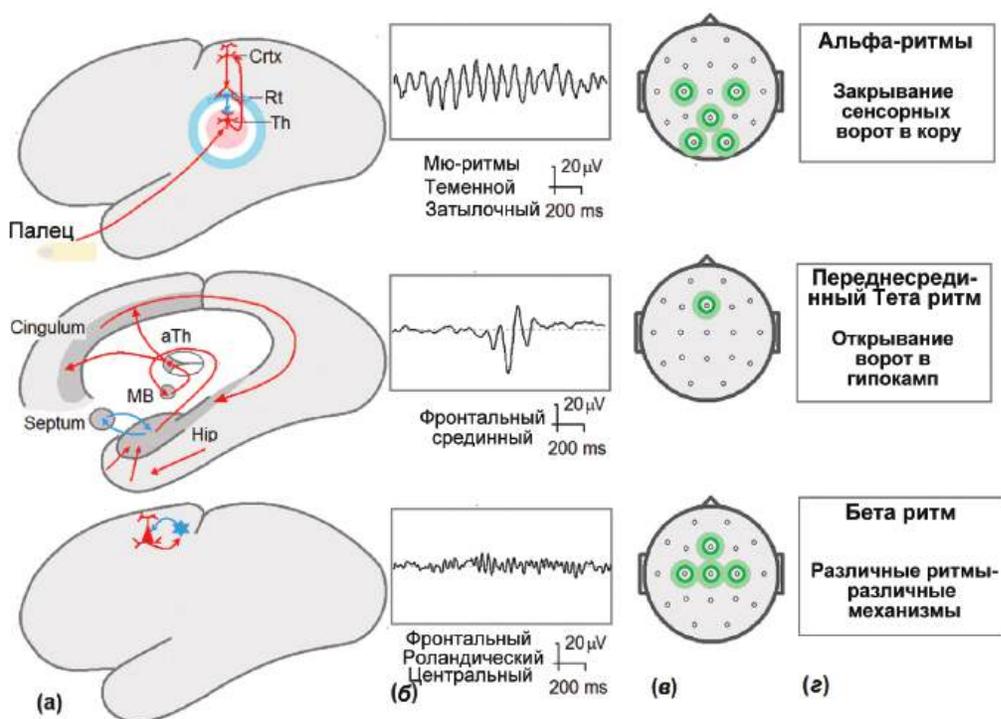


Рис. 7.2.1. ЭЭГ ритмы корковой саморегуляции: альфа (сверху), фронтальный срединный тета (в середине) и бета (внизу) ритмы. (а) Гипотетические нейронные сети генерации ритма. Возбуждающие нейроны и пути отмечены красным. Тормозные нейроны и пути отмечены синим. (б) Примеры ритмов, зарегистрированных с поверхности кожи головы человека. (в) Локализация максимумов мощности ритмов. (г) Функциональная роль.

ми на скальпе роландическими бета-ритмами, которые отрицательно коррелируют с фМРТ-BOLD сигналами в прецентральной коре. Лобный бета-ритм, напротив, синхронизируется в ответ на активацию лобных долей. Центральный бета-ритм возникает в ответ на неожиданные ситуации. Существование нескольких бета-ритмов с различной частотой, топографией и функциональными свойствами предполагает наличие не единого механизма их генерации. Схема на Рис. 7.2.1а, внизу, отражает локальность бета-ритмов в большей степени, нежели единый механизм.

В здоровом мозге есть только один ритм в тета-диапазоне в состоянии бодрствования — фронтальный срединный тета-ритм (Рис. 7.2.1, в середине). Так как этот ритм возникает в виде коротких вспышек (в несколько секунд) с длинными и вариabельными интервалами между ними у небольшой (10-40%) части здоровых испытуемых и усиливается при выполнении задания, то его можно надежно измерить с помощью спектрального анализа при выполнении сложных когнитивных задач. Появление лобного срединного тета-ритма более вероятно у менее невротичных и менее тревожных испытуемых. Фронтальный срединный тета-ритм у человека часто связы-

вают с гиппокампальными тета-ритмами в исследованиях на животных. По результатам этих исследований этот ритм может быть связан с открытием сенсорных ворот в гиппокамп для промежуточного хранения эпизодической информации. Топография на поверхности головы мощности ритма соответствует лобной области с максимумом в Fz. sLORETA локализует этот ритм в медиальную часть префронтальной коры, включая переднюю поясную извилину. Частота лобного срединного тета варьирует от 5 до 7.5 Гц со средним значением около 6 Гц. Ритм связывают с рабочей памятью, эпизодическим запоминанием и извлечением из памяти. Он также возникает во время гипноза и глубокой медитации.

ГЛАВА 7.3. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПОТОКИ В ЗДОРОВОМ МОЗГЕ

Области мозга, в которых нейроны отвечают на стимуляцию рецепторов определенного типа, называются сенсорными системами. Существуют разные сенсорные модальности, которые дают нам ощущения (восприятие) изображений, звуков и движений тела. Поток информации в сенсорных системах модулируется вниманием, которое, в свою очередь, связано с усилением существенной (релевантной) сенсорной информации и подавлением несущественной (нерелевантной) сенсорной информации. Канонические ВП в сенсорной модальности включают волны P1 и N1. В слуховой модальности комплекс P1/N1 модулируется интенсивностью слуховой стимуляции, тогда как его зависимость от громкости определяется уровнем коркового серотонина. В зрительной модальности N1 связана с операцией распознавания. Когда стимулы повторяющимся образом предъявляются в определенном порядке, мозг формирует нейронную модель сенсорной стимуляции таким образом, что, когда новый стимул отличается от гипотетического «изменения» в модели, активируются детекторы. Активация этих детекторов изменения отражается в зрительной и слуховой волнах негативности рассогласования. Если отличия стимула значительны, это вызывает ориентировочную реакцию, которая отражается в волне новизны P3. Считывание из собственной памяти связано со зрительной волной N170, генерируемой в веретенообразной извилине. Эта область также вовлечена в генерацию волны N250, которая возникает в ответ на повторение стимула. Когда стимул не совпадает с образом в рабочей памяти, возникает волна P2 (или P250), генерируемая в височной области.

Операции переработки сенсорной информации разделяются разными методами слепого разделения источников. На Рис. 7.3.1б представлены усредненные ВП в ответ на GO, NOGO и Ignore стимулы в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом. Обратите внимание, что зрительное предъявление стимула в условии Ignore вызывает небольшой P1/N1 ответ, который значительно меньше, чем GO и NOGO волны P3. Две скрытых компоненты, связанные с обработкой сенсорной информации, показаны на Рис. 7.3.1 в. Временная динамика этих компонент модулируется операциями категоризации и сравнения с рабочей памятью, как видно на разностных кривых на Рис. 7.3.1 г. sLORETA локализует первую компоненту в зрительную кору, а вторую — в веретенообразную извилину.

Одна из основных целей поведения человека — выбор из большого репертуара возможных видов поведения тех действий, которые наиболее вероятно будут содействовать благополучию человека. Гипотетические операции когнитивного контроля включают: подготовку и выбор действия, рабочую память, переключение с одного действия на другое, подавление подготовленного, но ненужного (нерелевантного) действия, торможение текущей активности, детекцию конфликта и подстройку поведения для избегания конфликтов. Многие поведенческие парадигмы, такие как произвольный выбор, переключение с одного задания на другое, задания на подавление действия, тест с задержкой и тест Струпа используются для изучения разных аспектов когнитивного контроля. Выделяют два вида когнитивного контроля: проактивный,

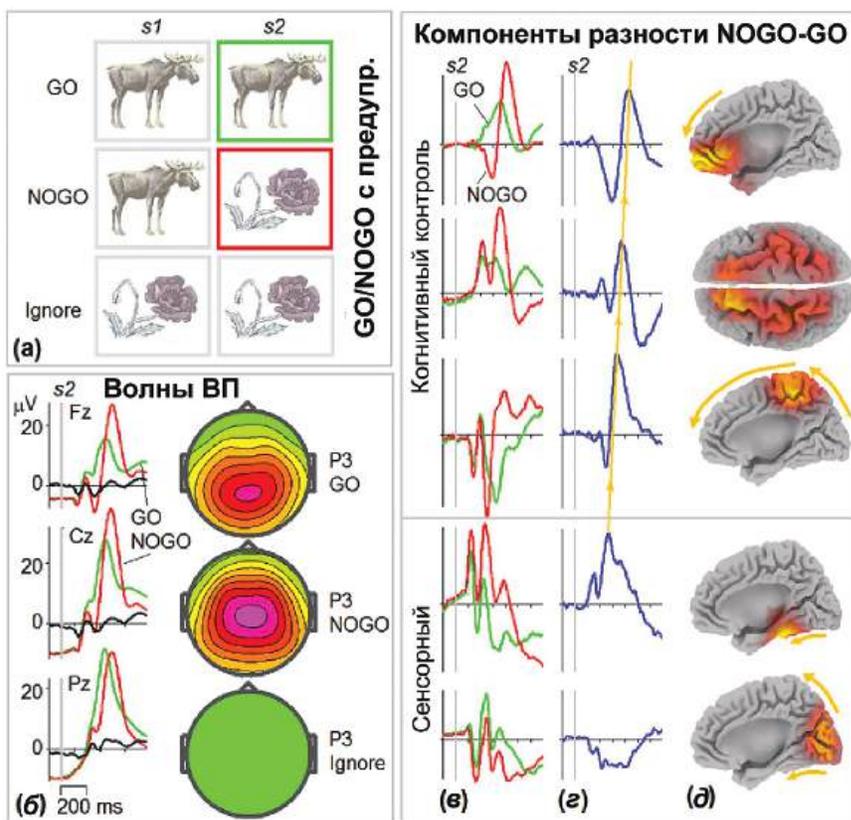


Рис. 7.3.1. ВП и компоненты ВП в здоровом мозге. (а) Стимулы в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом (примеры). (б) Слева: усредненные по группе их 114 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 23 лет ВП в референтном монтаже для GO (зеленый цвет), NOGO (красный цвет) и Ignore (черный цвет) условий. Справа: топографии ВП для трех условий в точках максимума около 300 мс. (в) Скрытые компоненты, выделенные из набора ВП для GO (зеленый цвет) и NOGO (красный цвет) условий. (г) Разностные кривые NOGO-GO для соответствующих компонент. Обратите внимание на увеличение задержки пиковой латентности P3 от затылочных к лобным отведениям. (д) Томограммы sLORETA со стрелками, показывающими гипотетические информационные потоки.

отражающий устойчивое и подготовленное поддержание внутренних целей, и реактивный, отражающий переходный механизм ответа на детекцию конфликта. ВП корреляты проактивного когнитивного контроля включают потенциал готовности, условное негативное отклонение и предшествующую стимулу негативность, которые связаны с подготовительной активностью в двигательной, когнитивной и сенсорной системах. В качестве теоретической основы используется концепция подготовленного ответа (или подготовленной модели поведения). Подготовленный автоматизм делает нашу жизнь эффективной, потому что он освобождает ограниченные когнитивные ресурсы от многочисленных рутинных действий.

Когда происходит детекция конфликта, автоматический ответ переключается на режим реактивного когнитивного контроля. Это отражается в волне P3 NOGO (Рис. 7.3.1. б). Можно видеть, что по сравнению с P3 GO волной, на ВП в NOGO условия наблюдаются волны N2 NOGO и P3 NOGO. Эти волны часто связывают с операциями детекции конфликта и торможения действия. Однако, дихотомия (разделение) N2/P3 не соответствует экспериментальным данным и заменяется разложением ВП на функциональные компоненты на основании методов слепого разделения источников.

Три компонента когнитивного контроля, полученные методом совместной диагонализации взаимной ковариации матриц, представлены на Рис. 7.3.1 в. Временная динамика этих компонент по-разному модулируется операциями детекции конфликта, торможения текущей активности и подавлением/переопределением подготовленного действия. Функции когнитивного контроля осуществляются системой корабазальные ганглии- таламус-кора с лобными и теменными долями в качестве звеньев системы. Недавние исследования подчеркнули роль норадренергической системы в функциях рабочей памяти и операциях когнитивного контроля.

Аффективная система представляет собой сеть корковых и подкорковых анатомических структур, которые картируют сенсорные стимулы как положительно и отрицательно подкрепляющие (rewards and punishments), выражают эмоции и отвечают за ощущения этих эмоциональных реакций. Таким образом, аффективная система предусматривает две новых градации поведения (измерения поведения): отрицательные и положительные аффективные реакции и состояния. Одна из гипотез предполагает асимметричное вовлечение областей префронтальной коры в положительные эмоции (преимущественно левое полушарие) и отрицательные эмоции (преимущественно правое полушарие). Право-левая фронтальная асимметрия у человека выражается в индексе асимметрии лобной альфа активности на кЭЭГ. Ключевой структурой аффективной системы является амигдала, которая получает сенсорную информацию, выделяет эмоциональные воспоминания и посылает результат в префронтальную кору. Амигдала реагирует повышением активации на пугающие стимулы и через обратную связь повышает ранние зрительные компоненты ВП. Как результат, тревога часто связана с повышением зрительных волн P1/N1.

Другой ключевой структурой аффективной системы является вентральная часть передней поясной коры, которая получает сильные входы от амигдалы и регулирует эмоциональное состояние от беспокойной тревоги до сфокусированного расслабления. Системы аффективного и когнитивного контроля взаимосвязаны таким образом, что дисфункция аффективной системы может привести к нарушению когнитивного контроля. Потеря когнитивного контроля при стрессе приводит к разным видам малоадаптивного поведения, таким как наркозависимость, курение, алкоголизация и переедание. Длительный стресс является главным фактором развития депрессии, а воздействие травматичного стресса может привести к посттравматическому стрессовому расстройству. Среди всех нейромедиаторов самая высокая концентрация серотонина обнаруживается в аффективной системе.

Существуют разные типы памяти. По отношению к длительности разделяют немедленную (прим. — иконическую), кратковременную и долговременную память. Контралатеральная активность отсрочки в задних отделах мозга является ВП кор-

релятом кратковременной (рабочей) памяти. По отношению к содержанию, долговременная память делится на декларативную и процедурную. Гиппокамп служит ключевым элементом декларативной памяти, картируя (переводя) внутренние образы (репрезентации) текущего эпизода в промежуточную форму. Эти промежуточные внутренние образы (репрезентации) сравнительно устойчивы к взаимодействиям и служат указателями к воспоминаниям. Кодирование эпизода сопровождается вспышкой гиппокампального тета-ритма и контролируется ацетилхолином. Процедурная память основана на изучении и вспоминании двигательных и когнитивных навыков. Внутренние образы (репрезентации) действий хранятся в лобно-теменных сетях и картируются в стриатуме. Для процедурной памяти, в отличие от эпизодической памяти, не нужна отдельная система для кодирования и консолидации событий. Энграмма процедурной памяти представляет собой медленно меняющиеся синаптические связи в исполнительной системе. Два нейромедиатора являются основными в процедурной памяти: дофамин, который транспортируется в стриатум из черной субстанции и ацетилхолин, который синтезируется специфическими холинергическими клетками в самом стриатуме.

ГЛАВА 7.4. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ

Современная психиатрия имеет в своем арсенале разные методы лечения, включая фармакотерапию, нейротерапию и техники нейромодуляции. Основная идея фармакотерапии состоит в том, что природа работы мозга химическая, так что психиатрические заболевания являются результатом нарушения баланса нейромедиаторов. Следовательно, основная цель фармакологии — найти нейромедиаторную систему, вовлеченную в определенную психопатологию. Принимая во внимание высокую гетерогенность функциональных белков (рецепторов, транспортеров, ионных каналов, ферментов) в мозге, предполагается, что количество селективных фармацевтических препаратов, используемых для лечения психических заболеваний, велико. Однако, в течение последних лет, психофармакология столкнулась с определенным кризисом и сократила исследовательские проекты в области нейронауки. Нейротерапия и методы нейромодуляции возникли как альтернативные подходы для терапии психических заболеваний.

Нейрообратная связь (НС) — это метод саморегуляции, при котором текущие параметры ЭЭГ, регистрируемой с головы испытуемого предъявляются испытуемому через зрительную, слуховую или тактильную модальность, в то время как испытуемый должен изменять эти параметры, чтобы достичь более эффективного режима работы мозга. В соответствии с двумя типами электрических явлений в мозге существует два типа нейрообратной связи: традиционная биологическая обратная связь ЭЭГ (включая НС по LORETA) и нейрообратная связь по сверхмедленным частотам. Традиционная НС использует спектральные характеристики ЭЭГ в частотном диапазоне 0.5-50 Гц, тогда как НС по сверхмедленным частотам использует амплитуду или фазу колебаний потенциала с частотой менее 0.1 Гц. НС по сверхмедленным частотам проводится в дискретной и непрерывной форме. В отличие от «один размер подходит для всех» в дискретном протоколе, непрерывные протоколы НС по сверхмедленным колебаниям различны для разных симптомов. Протоколы традиционной НС можно разделить на активирующие и расслабляющие. Нейрообратная связь в начале (середина 20-го века) была обусловлена теорией условных рефлексов, но недавно был предложен «принцип бульдозера» для нормализации патологически ненормальных паттернов ЭЭГ. НС не должна применяться без соответствующих диагностических процедур кЭЭГ и ВП.

Электросудорожная терапия (ЭСТ) — старейший нефармакологический метод лечения, доступный в настоящее время для лечения психических заболеваний. Электроды располагаются унилатерально или билатерально с электрическими импульсами силой 500-800 мА. Механизмы терапевтического эффекта ЭСТ неизвестны. ЭСТ часто связывают с ретроградной и антероградной амнезией. Рецидивы после успешного курса ЭСТ являются основным ограничением терапии.

При транскраниальной микрополяризации (ТКМП) прямой электрический ток небольшой силы (1-2 мА) прикладывается к коже головы через два сравнительно больших электрода. Электрический ток течет по закону Ома и деполяризует/гиперполяризует базальную мембрану пирамидных клеток в зависимости от направления тока. ТКМП принципиально отличается от ЭСТ тем, что вызывается значительно меньшими токами, которые не индуцируют потенциалы действия, но меняют общую нейронную активность за счет коллективных эффектов. Долговременный эффект после ТКМП зависит от интенсивности и длительности применения ТКМП и основывается на NMDA-зависимых механизмах, похожих на долговременную синаптическую потенциацию и депрессию. При использовании в соответствии со стандартными требованиями ТКМП безопасная процедура.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) основана на законе электромагнитной индукции. При ТМС импульс электрического тока, проходя через катушку, расположенную над головой испытуемого, генерирует быстро меняющийся магнитный импульс, который проходит через скальп и кости черепа, чтобы с незначительным ослаблением дойти до коры. Импульс магнитного поля, в свою очередь, вызывает вторичный ионный ток в мозге, который может запустить генерацию потенциалов действия в корковых нейронах. ТМС в клинической практике используется в форме продолжительных серий импульсов и называется повторяющаяся ТМС (пТМС). пТМС может вызвать изменения нейронной возбудимости, которые сохраняются после проведения стимуляции. Эти нейромодуляторные эффекты ТМС используются у пациентов с неврологическими и психиатрическими заболеваниями для поддержания или восстановления функций мозга. пТМС — достаточно безопасная процедура со слабыми побочными эффектами, когда проводится с соблюдением рекомендаций по безопасности. В начале 20-го века психирургия при тяжелых психических заболеваниях имела своей целью разрушение больших областей мозга. В середине 20-го века она была заменена локальными стереотаксическими разрушениями. В настоящее время глубинная стимуляция мозга (ГСМ) заменяет эти методы абляции (разрушения). Эффекты ГСМ полностью обратимы и их можно подстраивать под симптомы пациента.

ГЛАВА 7.5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОМАРКЕРЫ В БОЛЬНОМ МОЗГЕ

В течение последних 20 лет интенсивные исследования функциональных нейромаркеров при разных психически заболеваниях, таких как СНВГ, шизофрения, ОКР, предоставили огромное количество экспериментальных данных, которые четко указывают, что, по крайней мере, некоторые из тех нейромаркеров являются надежными и мощными инструментами в разделении пациентов и здоровых. Сейчас мы столкнулись с декадой трансляции, в которой фокусируются как на применении функциональных нейромаркеров для осуществления раннего обнаружения мозговых дисфункций, так и на персонализированной терапии пациентов с дисфункциями. Раннее обнаружение нейромаркеров психического заболевания, в свою очередь, требует развития профилактических вмешательств.

Синдром нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) — это широко распространенное нейropsychиатрическое заболевание с началом в детском возрасте, которое характеризуется стойким и не соответствующим возрасту паттерном описательных симптомов невнимательности, гиперактивности и импульсивности. СНВГ приводит детей к риску развития других психиатрических заболеваний и болезней зависимости. Хотя симптомы уменьшаются с возрастом, СНВГ в некоторых случаях сохраняется и во взрослом состоянии. Нейropsychологические параметры variability выполнения (ответов) и их торможения отличают СНВГ от здоровых испытуемых. Метилфенидат, блокируя обратный захват дофамина в стриатуме, имеет положительный терапевтический эффект у примерно 65-70% пациентов. На основании ЭЭГ выделяются несколько подгрупп СНВГ, включая подгруппы, которые характеризуются присутствием роландических спайков, повышением соотношения тета/бета, повышением лобного бета и стойким альфа-ритмом в состоянии с открытыми глазами. На основании ВП в тесте GO/NOGO парадигмы, можно выделить, по крайней мере, две подгруппы СНВГ с избирательным снижением теменного или лобного компонента ВП. Пациенты со сниженным лобным компонентом отвечают на терапию психостимуляторами. Специфический паттерн изменений ВП в ответ на один прием стимуляторов предсказывает положительный ответ на лечение стимуляторами. Существует много исследований по использованию нейрообратной связи для лечения симптомов СНВГ, тогда как работы по применению ТКМП и ТМС все еще находятся в зачаточном состоянии.

На Рис. 7.5.1 схематично представлено резюме основных результатов в области исследований нейромаркеров СНВГ в кЭЭГ и ВП. Обратите внимание, что СНВГ включает несколько подгрупп пациентов со специфическими профилями кЭЭГ/ВП. Гетерогенность особенно очевидна в профилях кЭЭГ, отражающих различные подтипы корковой саморегуляции и присутствующих как в группе пациентов с СНВГ, так и в норме, но с разными вероятностями. Из-за такой гетерогенности значения размера эффекта для разделения всей группы пациентов от такой же гетерогенной группы здоровых испытуемых малы для всех параметров кЭЭГ (Рис. 7.5.1а). Однако возмож-

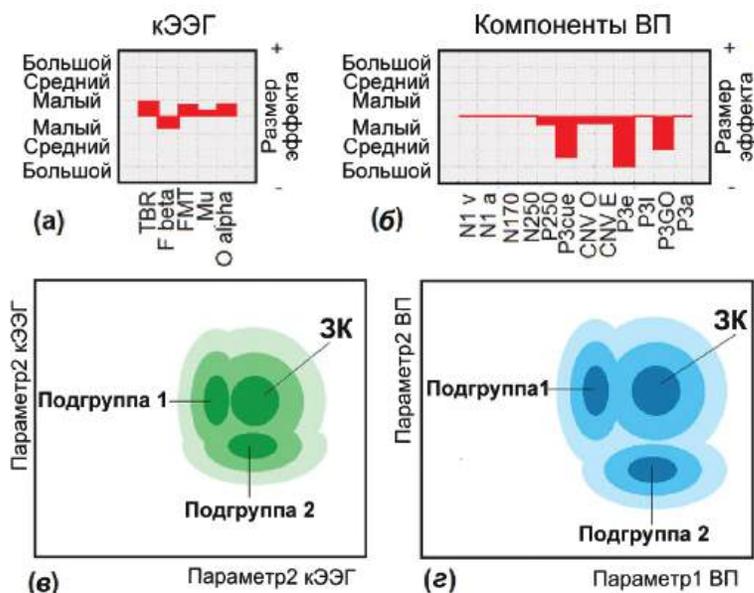


Рис. 7.5.1. Функциональные нейромаркеры в больном мозге. Гипотетическая диагностическая категория (например, СНВГ) на основании кЭЭГ компонент ВП разделяется на несколько подгрупп (для простоты показаны только две подгруппы). (а) Профиль размера эффекта отклонений от среднего в группе здоровых испытуемых для параметров кЭЭГ. TBR — соотношение тета/бета; F beta — лобный бета в GO/NOGO тесте; FMT — фронтальный срединный тета-ритм; O alpha — затылочный альфа в состоянии с открытыми глазами. Ось Y: размер эффекта. (б) Профиль размера эффекта отклонений от среднего в группе здоровых испытуемых для параметров ВП. Ось Y: размер эффекта. Ось X: амплитуда скрытых компонент ВП. (в) Схематичное представление распределения параметров кЭЭГ в двумерном пространстве для подгрупп пациентов (Subgroup 1 и Subgroup 2) по сравнению с группой здоровых (НС). Обратите внимание, группы СНВГ и здоровых перекрываются таким образом, что существенная часть пациентов с СНВГ не отличается от нормы. (г) Схематичное представление распределения скрытых компонент ВП в двумерном пространстве для подгрупп пациентов (Subgroup 1 и Subgroup 2) по сравнению с группой здоровых (НС). Обратите внимание на четкое разделение между группами СНВГ и здоровых, такое, что конкретный испытуемый может быть отнесен к одной из групп с высокой специфичностью и чувствительностью.

ность разделения в значительной степени возрастает в многомерном пространстве множества нейромаркеров (Рис. 7.5.1в).

Другая картина наблюдается для профилей ВП (Рис. 7.5.1б). Эти профили описывают нарушения специфических операций обработки сенсорной информации и когнитивного контроля. Как можно видеть на этом конкретном примере, никаких нарушений не наблюдается в компонентах, связанных с сенсорной обработкой, так же как и в некоторых компонентах, связанных с исполнительными функциями, что предполагает наличие специфического паттерна ВП для СНВГ. Это делает значения размера эффекта для компонент ВП выше, чем для параметров кЭЭГ, тогда как возможность разделения в многомерном пространстве ВП может надежно использоваться в клинической практике для индивидуальной оценки (Рис. 7.5.1г). Более того, определение

того, к какой подгруппе конкретный пациент относится, позволяет психиатру предсказать, как пациент будет отвечать на определенный вид лечения.

В отличие от ШНВГ, шизофрения является менее распространенным психическим расстройством, которое характеризуется разнообразным набором симптомов, включающих специфические искажения (нарушения) в сенсорной, моторной, исполнительной и аффективной системах. Шизофрения — это результат сложной наследственности, в которой взаимодействие генов с окружающей средой играет ключевую роль. Большая часть пациентов с шизофренией имеет пожизненную инвалидность и 10% в конце концов совершают самоубийство. Позитивные симптомы (бред и галлюцинации) начинаются в возрасте 16-30 лет, связываются с дофаминергической гиперактивностью и подавляются антипсихотическими препаратами через блокировку дофаминовых рецепторов. Негативные симптомы включают нарушения в эмоциональной сфере, такие как абулия (безволие), ангедония и апатия, также, как и нарушения в когнитивной сфере, которые нельзя уменьшить известными лекарствами (прим. — психиатры считают, что атипичные нейролептики это могут). Шизофрения развивается в продромальном периоде, так что определение нейромаркеров этого состояния имеет большое значение для профилактики шизофрении. Никаких стабильных изменений кЭЭГ при шизофрении до сих пор не было описано; однако исследования ВП при шизофрении показывают надежное (стойкое) снижение многих компонент ВП с большими значениями размера эффекта. Нейромаркеры в ВП отражают нарушения обработки сенсорной информации, такие как недостаточность эффекта гейтинга P50, снижение слуховых/зрительных волн N1, NP и P3 на новизну, так же как когнитивные нарушения, такие как снижение волн P3 на целевой стимул, N2, P3 NOGO, УНО и ПСН. Некоторые из этих волн предсказывают развитие психоза, тогда как другие предсказывают ответ на антипсихотическую терапию. Редкие попытки использования ТКМП при шизофрении описывают уменьшение галлюцинаций и улучшение когнитивных функций. ТМС использовалась более широко, но все еще требуются большие многоцентровые исследования.

Обсессии включают в себя социально неприемлемые мысли или побуждения, хронические сомнения, страхи загрязнения, озабоченность симметрией и так далее. Компульсии включают в себя чрезмерное мытье рук, расположение объектов симметрично, постоянные проверки и так далее. Природа обсессий и компульсий сильно варьирует между пациентами с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Навязчивые мысли при ОКР воспринимаются как продукт собственного сознания человека и отличаются от «вкладываемых» мыслей при шизофрении. Нейропсихологический профиль ОКР показывает локальные нарушения в подавлении и планировании двигательных и когнитивных действий. В отличие от ШНВГ и шизофрении, пациенты с ОКР демонстрируют гиперактивацию медиальной префронтальной коры, включая переднюю цингулярную кору. Негативность, связанная с ошибкой, и связанная с конфликтом волна N2, которые генерируются в переднем цингулуме, увеличены при ОКР и коррелируют с ощущением, что что-то «не так». Серотонинергическая система модулирует симптомы ОКР и ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) приводят к клиническому улучшению. Другим эффективным методом лечения является техника конфронтации с подавлением тревожной реак-

ции когнитивной поведенческой терапии. В 10-30% случаев тяжелый ОКР устойчив к традиционным методам терапии, и тогда единственными возможностями остаются психирургия и глубинная стимуляция мозга. До недавнего времени работы по успешному применению нейрообратной связи при ОКР встречались редко, но индивидуально разработанные протоколы могли быть эффективными. Торможение пре-дополнительной моторной коры с помощью ТМС или ТКМП может быть многообещающим способом.

ГЛАВА 7.6. ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Запросы на оценку функциональных нейромаркеров у конкретного человека приходят от страховых компаний, спортивных психологов, судебных психиатров, а также биологически ориентированных психиатров. Единая диагностическая категория представляет собой гетерогенное состояние, при котором сходные симптомы могут вызываться различными причинами. Например, пациент с СНВГ может иметь фокус в роландовой борозде, задержку развития, сниженный уровень бодрствования, лимбическую дисфункцию или нарушения работы системы кора-стриатум-таламус-кора в лобном или теменном звене. Знание о причине конкретного поведенческого паттерна помогает не только поставить верный диагноз, но и правильно определить способ лечения причины. Например, в зависимости от биологического источника поведенческого паттерна СНВГ, психиатр может использовать ингибиторы обратного захвата дофамина или норадреналина, агонисты ГАМК, нейрообратную связь, ТКМП, ТМС.

Рабочее место психиатра 21го века включает систему ЭЭГ/ВП для регистрации спонтанной ЭЭГ и вызванных потенциалов (Рис. 7.6.1а). Возможное содержание отчета, сделанного экспертом, зависит от целей психиатра и включает рекомендации для индивидуальной терапии. В мире существует много систем ЭЭГ/ВП, но только несколько баз данных по кЭЭГ/ВП.

Так как нормальные механизмы корковой саморегуляции отражаются в осцилляциях мозга нескольких частотных диапазонов, можно ожидать, что при заболеваниях будут наблюдаться разные виды дизритмии ЭЭГ. Например, СНВГ характеризуется специфическим паттерном корковой дизрегуляции, включающим роландические спайки (Рис. 7.6.1б, вверху), повышение соотношения тета-бета и/или центрального тета (Рис. 7.6.1б, в середине), повышение мощности лобного бета и лобного срединного тета-ритма, стойкое присутствие альфа-ритмов в состоянии с открытыми глазами. Индивидуальные независимые компоненты ВП для отклонений от нормативных значений могут использоваться для создания протоколов нейрообратной связи и ТКМП (Рис. 7.6.1б, внизу).

Так как психологические операции отражаются в компонентах ВП, при заболеваниях можно ожидать разные типы нарушений ВП. У существенного количества психиатрических пациентов, изменения ВП возникают при отсутствии каких-либо значимых отклонений от нормы в спектрах ЭЭГ и даже в поведенческих показателях. СНВГ, в частности, характеризуется нарушениями в теменном и лобном звеньях нейронной сети когнитивного контроля. Анализ ВП включает сравнение исходных ВП и компонент ВП с таковыми, зарегистрированными у здоровых испытуемых того же возраста. Пример на Рис. 7.6.1б, внизу, показывает ВП в условии NOGO у пациента с СНВГ, у которого нет никаких нарушений на спектрах ЭЭГ и в поведенческих показателях. Можно видеть статистически значимое снижение волны P3 NOGO и избирательное снижение P3 ранней компоненты, связанной с операцией подавления

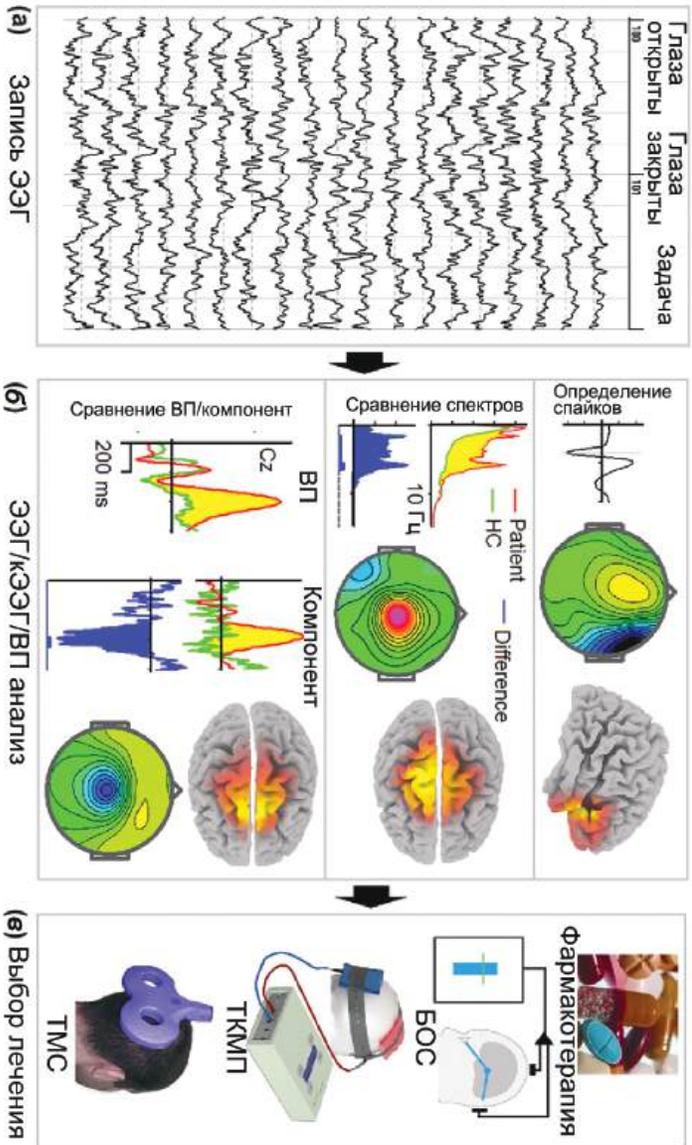


Рис. 7.6.1. Применение функциональных нейромаркеров в клинической практике. (а) Запись ЭЭГ в состоянии покоя и при выполнении задания. (б) Сверху: автоматическая детекция спайков, их усреднение, картирование и построение томограммы sLORETA. В середине: расчет спектров ЭЭГ, сравнение с нормативной базой данных, выделение соответствующей независимой компоненты и построение томограммы sLORETA. Внизу: расчет ВП и компонент ВП пространственной фильтрацией, сравнение с нормативной базой данных и построение томограммы sLORETA для измененной компоненты. (в) Выбор подходящего лечения на основании обследования и полученных в исследованиях знаний.

ответа. Топография и изображение sLORETA этой компоненты проясняют источник дисфункции и возможные методы нейромодуляции для активирования этой части префронтальной коры (Рис. 7.6.1в).

Попытки использования кЭЭГ для отслеживания эффектов фармакологического лечения пока не увенчались успехом. Случаи применения ВП в психофармакологии довольно редки и ограничены волнами N1/P2 и P3 в слуховой модальности. Недавно ВП в GO/NOGO тесте с предупреждающим стимулом были успешно применены для предсказания ответа на лечение психостимуляторами на основании результата приема одной дозы. ВП дают надежный инструмент для отслеживания изменений работы мозга, вызванных нейротерапевтическими и нейромодуляторными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немецкий психиатр Эмиль Крепелин (Emil Kraepelin), основатель современной научной психиатрии, в начале XX века в противоположность устоявшимся теориям не считал, что определенные симптомы характеризовали конкретные заболевания. На основе своего опыта он предположил, что основной источник психического заболевания – биологическая и генетическая дисфункция. Его теории были противоположны теории психоанализа австрийского психиатра Зигмунда Фрейда.

В то же самое время в России психиатр Владимир Бехтерев и физиолог Иван Павлов, оба начавшие свою карьеру в Военно-Медицинской Академии в Санкт-Петербурге, заложили физиологические основы психических заболеваний. На основе своих исследований Бехтерев предположил, что каждая «зона» мозга имеет свою специфическую функцию и что психические расстройства являются следствием дисфункции этих «зон». Он также полагал, что не существует четкого различия между «нервными» и психическими заболеваниями, так как они могут возникать сочетанно друг с другом.

Спустя тридцать лет после смерти Владимира Бехтерева его дочь и научный руководитель автора этой книги Наталья Бехтерева ввела в клиническую практику методы психохирургии и глубокой стимуляции мозга для лечения неврологических и психических заболеваний. Она и ее ученики в Институте Экспериментальной Медицины в Санкт-Петербурге в 1960-1980 годах проводили исследования нейронных механизмов нейрообратной связи и ТКМП (электрическая микрополяризация в русской транскрипции). В нашей лаборатории, которая находится в 200 м от бывшей лаборатории Павлова, мы продолжаем изучение нейрофизиологических механизмов психических расстройств и применения методов нейромодуляции в клинической практике.

Эта книга была написана в память о великих ученых, которые заложили основы биологической психиатрии. Она призвана показать, что сейчас мы достигли «декады трансляции», при которой накопленные знания о функциональных нейромаркерах могут и должны использоваться в клинической практике. Если эта книга вдохновит хотя бы одного психиатра, я буду счастлив.

ЛИТЕРАТУРА

- Accornero, N., Li Voti, P., La Riccia, M., & Gregori, B. (2006). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental Brain Research*, 178(2), 261–266.
- Acosta, M. T., Castellanos, F. X., Bolton, K. L., Balog, J. Z., Eagen, P., Nee, L., Jones, J., Palacio, L., Sarampote, C., Russell, H. F., Berg, K., Arcos-Burgos, M., & Muenke, M. (2008). Latent class subtyping of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid conditions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47, 797–807.
- Ahveninen, J., Jaaskelainen, I. P., Raij, T., Bonmassar, G., Devore, S., Hamalainen, M., Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 551–565.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266–271.
- Andrews, T. J., Clarke, A., Pell, P., & Hartley, T. (2010). Selectivity for low-level features of objects in the human ventral stream. *Neuroimage*, 49(1), 703–711.
- Anokhin, A. P. (2014). Genetic psychophysiology: advances, problems, and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, 93(2), 173–197.
- Arns, M., Gunkelman, J., & Breteler, M. (2008). EEG phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *Journal of Integrative Neuroscience*, 7(3), 421–438.
- Arns, M., De Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society ENCS*, 40, 180–189.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 47–89). (8). New York: Academic Press.
- Bai, S., Loo, C., Dokos, S., 2010. A computational model of direct brain stimulation by electroconvulsive therapy. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Buenos Aires, Argentina, August 31–September 4.
- Bai, S., Loo, C., Al Abed, A., & Dokos, S. (2012). A computational model of direct brain excitation induced by electroconvulsive therapy: comparison among three conventional electrode placements. *Brain Stimulation*, 5(3), 408–421.
- Baioui, A., Pilgramm, J., Merz, C. J., Walter, B., Vaitl, D., & Stark, R. (2013). Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 134.
- Barkley, R. A. (1997a). *ADHD and the Nature of Self-Control*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychology Bulletin*, 121, 65–94.
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., & Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attentiondeficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 114(2), 184–198.
- Bechtereva, N. P., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Etlinger, S. C. (1990). In search of cerebral error detectors. *International Journal of Psychophysiology*, 8(3), 261–273.
- Benson, P. J., Beedie, S. A., Shephard, E., Giegling, I., Rujescu, D., & St. Clair, D. (2012). Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biological Psychiatry*, 72, 716–724.
- Boggio, P. S., Bermpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., Rigonatti, S. P., & Fregni, F. (2007). Go–no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 101(1–3), 91–98.
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 106–113.

- Brunner, J. F., Hansen, T. I., Olsen, A., Skandsen, T., Haberg, A., & Kropotov, J. (2013). Longterm test–retest reliability of the P3 NoGo wave and two independent components decomposed from the P3 NoGo wave in a visual Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 106–114.
- Brunner, J. F., Olsen, A., Aasen, I. E., Lohaugen, G. C., Haberg, A. K., & Kropotov, J. (2015). Neuropsychological parameters indexing executive processes are associated with independent components of ERPs. *Neuropsychologia*, 66, 144–156.
- Buchsbaum, M.S., Silverman, J. (1968). Stimulus intensity control and the cortical evoked response. *Psychosomatic Medicine*, 30(1), 12–22.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R., & Kocsis, B. (2003). Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 23(34), 10897–10903.
- Carrasco, M., Hong, C., Nienhuis, J. K., Harbin, S. M., Fitzgerald, K. D., Gehring, W. J., & Hanna, G. L. (2013). Increased error related brain activity in youth with obsessive–compulsive disorder and other anxiety disorders. *Neuroscience Letters*, 541, 214–218, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet>.
- Cavanagh, J. F., & Shackman, A. J. (2014). Frontal midline theta reflects anxiety and cognitive control: meta-analytic evidence. *Journal of Physiology*, 109, 3–15.
- Cerletti, U. (1940). L'Elettroshock. *Rivista Sperimentale di Frenatria*, 1, 209–231.
- Chang, W. P., Lu, H. C., & Shyu, B. C. (2015). Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model. *Experimental Neurology*, 265, 180–192.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cook, I. A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S. H., Mandelkern, M., & Leuchter, A. F. (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107(6), 408–414.
- Cooley, J. W., & Tukey, J. W. (1965). An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, 19, 297–301.
- Damasio, A. (1999). *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt Brace.
- Davidson, R. J. (1993). Cerebral asymmetry and emotion: methodological conundrums. *Cognition and Emotion*, 7, 115–138.
- Deecke, L., Grözinger, B., & Kornhuber, H. H. (1976). Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Biological Cybernetics*, 23(2), 99–119.
- Dostrovsky, J. O., Levy, R., Wu, J. P., Hutchison, W. D., Tasker, R. R., & Lozano, A. M. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 570–574.
- Doyle, A., Biederman, J., Seidman, L. J., Weber, W., & Faraone, S. V. (2000). Diagnostic efficiency of neuropsychological test scores for discriminating boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 477–488.
- Ehlis, A. C., Pauli, P., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Zielasek, J., Pfulmann, B., Stoher, G., Ringel, T., Jabs, B., & Fallgatter, A. J. (2012). Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication: an event-related potential study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 188–199.
- Fair, D. A., Bathula, D., Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2012). Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6769–6774.
- Feige, B., Scheffler, K., Esposito, F., Di Salle, F., Hennig, J., & Seifritz, E. (2005). Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2864–2872.
- Fell, J., Ludowig, E., Rosburg, T., Axmacher, N., & Elger, C. E. (2008). Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation. *NeuroImage*, 43, 410–419.

- Fernandez, G., Efferen, A., Grunwald, T., Pezer, N., Lehnertz, K., Dumpelmann, M., Van Roost, D., & Elger, C. E. (1999). Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science*, 285, 1582–1585.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2012). Anticipating the future: automatic prediction failures in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 83, 232–239.
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 114–126.
- Galderisi, S., & Maj, M. (2009). Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *European Psychiatry*, 24(8), 493–500.
- Gordon, E., Cooper, N., Rennie, C., Hermens, D., & Williams, L. M. (2005). Integrative neuroscience: the role of a standardized database. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(2), 64–75.
- Greenberg, P. A., & Wilson, F. A. W. (2004). Functional stability of dorsolateral prefrontal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 92, 1042–1055.
- Gretchin, V. B. & Kropotov, Y. D. (1979). Slow non-electric rhythms of the human brain. Leningrad: Nauka.
- Grossmann, A., & Morlet, J. (1984). Decomposition of hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 15(4), 723–736.
- Hämäläinen, M. S., & Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 32(1), 35–42.
- Hart, H., Radua, J., Mataix, D., & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of fMRI studies of inhibition and attention in ADHD: exploring task-specific, stimulant medication and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70, 185–198.
- He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2010). The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, 66, 353–369.
- Hegerl, U., Gallinat, J., & Juckel, G. (2001). Event-related potentials: do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *Journal of Affective Disorders*, 62, 93–100.
- Herskovits, E. H., Megalooikonomou, V., Davatzikos, C., Chen, A., Bryan, R. N., & Gerring, J. P. (1999). Is the spatial distribution of brain lesions associated with closed-head injury predictive of subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder? Analysis with brain-image database. *Radiology*, 213(2), 389–394.
- Hopf, J.-M., Vogel, E., Woodman, G., Heinze, H. -J., & Luck, S. J. (2002). Localizing visual discrimination processes in time and space. *Journal of Neurophysiology*, 88(4), 2088–2095.
- Howells, F. M., Stein, D. J., & Russell, V. A. (2012). Synergistic tonic and phasic activity of the locus coeruleus norepinephrine (LC-NE) arousal system is required for optimal attentional performance. *Metabolism Brain Disease*, 27, 267–274.
- Hsieh, L. T., & Rangnath, C. (2014). Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *Neuroimage*, 85, 721–729.
- Hughes, S. W., & Crunelli, V. (2007). Just a phase they're going through: the complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic alpha and theta rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 3–17.
- Hughes, S. W., Lorincz, M. L., Parri, H. R., & Crunelli, V. (2011). Infralow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic relay nuclei basic mechanisms and significance to health and disease states. *Progress in Brain Research*, 193, 145–262.
- Inase, M., Li, B. M., & Tanji, J. (1997). Dopaminergic modulation of neuronal activity in the monkey putamen through D1 and D2 receptors during a delayed Go/Nogo task. *Experimental Brain Research*, 117(2), 207–218.
- Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R., & Ermentrout, B. (2005). On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *Neuroimage*, 26(2), 347–355.
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40, 684–701.

- Ji, J., Porjesz, B., & Begleiter, H. (1998). ERP components in category matching tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(4), 380–389.
- John, E. R. (1977). *Neurometrics: Clinical applications of quantitative electrophysiology*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- John, E. R. (1990). Principles of neurometrics. *American Journal of EEG Technology*, 30, 251–266.
- Johnson, M. D., & Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain and Cognition*, 42(2), 218–230.
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Anderson, J. W. (2001). Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 73–94.
- Johnstone, J., Gunkelman, J., & Lunt, J. (2005). Clinical database development: characterization of EEG phenotypes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(2), 99–107.
- Karlsgodt, K. H., Sun, D., Jimenez, A. M., Lutkenhoff, E. S., Willhite, R., Van Erp, T. G. M., & Cannon, T. D. (2008). Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 20, 1297–1327.
- Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2001). The neural basis of biased competition in the human visual cortex. *Neuropsychologia*, 39, 1263–1276.
- Kimura, M. (2012). Visual mismatch negativity and unintentional temporal-context-based prediction in vision. *International Journal of Psychophysiology*, 83(2), 144–155.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169–195.
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguière, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in humans. *Neuron*, 42, 665–676.
- Kropotov, J. D. (2009). *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*. Amsterdam, London: Elsevier, Academic Press.
- Kropotov, J. D., & Etlinger, S. C. (1999). Selection of actions in the basal ganglia–thalamocortical circuits: review and model. *International Journal of Psychophysiology*, 31(3), 197–217.
- Kropotov, J. D., & Ponomarev, V. A. (2015). Differentiation of neuronal operations in latent components of event-related potentials in delayed match-to-sample tasks. *Psychophysiology*, 52(6), 826–838.
- Kropotov, J. D., Etlinger, S. C., & Ponomarev, V. A. (1997). Human multiunit activity related to attention and preparatory set. *Psychophysiology*, 34, 495–500.
- Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., Kropotova, O. V., Anichkov, A. D., & Nechaev, V. B. (2000). Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 280, 87–90.
- Kropotov, J. D., Etlinger, S. C., & Ponomarev, V. A. (1997). Human multiunit activity related to attention and preparatory set. *Psychophysiology*, 34, 495–500.
- Kropotov, J. D., Grin-Yatsenko, V. A., Ponomarev, V. A., Chutko, L. S., Yakovenko, E. A., & Nikishina, I. S. (2005). ERP correlates of EEG relative beta training in ADHD children. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 23–34.
- Kropotov, J. D., Poliakov, Iu. I., Ryzhenkova, Iu. Iu., Konenkov, S. Iu., Ponomarev, V. A., Anichkov, A. D., & Pronina, M. V. (2007). Changes in the late positive component of evoked potentials in the GO/NOGO test after cryocingulotomy. *Fiziol Cheloveka*, 33(2), 16–22 (Russian).
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., 2005. *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL.
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikulin, V. V., Palva, S., Ilmoniemi, R. J., & Palva, J. M. (2004). Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *Journal of Neuroscience*, 24, 10186–10190.
- Light, G. A., Swerdlow, N. R., Thomas, M. L., Calkins, M. E., Green, M. F., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzaroni, L. C., Nuechterlein, K. H., Pela, M., Radant, A. D., Seidman, L. J., Sharp, R. F., Siever, L. J., Silverman, J. M., Sprock, J., Stone, W. S., Sugar, C. A., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Braff, D. L., & Turetsky, B. I. (2015). Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies

- of schizophrenia: characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2. *Schizophrenia Research*, 163(1–3), 63–72.
- Lubar, J. F., & Shouse, M. N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regulation*, 3, 293–306.
- McLoughlin, G., Makeig, S., & Tsuang, M. T. (2014). In search of biomarkers in psychiatry: EEGbased measures of brain function. *American Journal of Medical Genetics*, 165B(2), 111–121.
- Monto, S., Palva, S., Voipio, J., & Palva, J. M. (2008). Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *Journal of Neuroscience*, 28(33), 8268–8272.
- Neumann, M. F., & Schweinberger, S. R. (2008). N250r and N400 ERP correlates of immediate famous face repetition are independent of perceptual load. *Brain Research*, 1239, 181–190.
- Nikulin, V. V., Fedele, T., Mehnert, J., Lipp, A., Noack, C., Steinbrink, J., & Curio, G. (2014). Monochromatic ultra-slow (0.1 Hz) oscillations in the human electroencephalogram and their relation to hemodynamics. *NeuroImage*, 97, 71–80.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2222.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and selfregulation: advances in research and theory* (Volume 4). NY: Plenum Press.
- Ogrim, G., Kropotov, J., Brunne, J. F., Candrian, G., Sandvik, L., & Hestad, K. A. (2014). Predicting the clinical outcome of stimulant medication in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: data from quantitative electroencephalography, event-related potentials, and a go/no-go test. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 231–242.
- Onton, J., & Makeig, S. (2006). Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Progress in Brain Research*, 159, 99–120.
- Othmer, S., & Othmer, S. F. (2006). Efficacy of neurofeedback for pain management. In M. V. Boswell, & B. E. Cole (Eds.), *Weiner's pain management: A practical guide for clinicians* (7th ed., pp. 719–739). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65.
- Penfield, W. (1952). Memory mechanisms. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 67, 178–198.
- Peng, Z., Lui, S. S., Cheung, E. F., Jin, Z., Miao, G., Jing, J., & Chan, R. C. K. (2012). Brain structural abnormalities in obsessive–compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter. *Asian Journal of Psychiatry*, 5, 290–296.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 184–187.
- Pessoa, L., Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2002). Attentional control of the processing of neutral and emotional stimuli. *Cognitive Brain Research*, 15, 31–45.
- Peyre, H., Hoertel, N., Cortese, S., Acquaviva, E., De Maricourt, P., Limosin, F., & Delorme, R. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder symptom expression: a comparison of individual age at onset using item response theory. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(4), 386–392.
- Pliszka, S. R., Liotti, M., & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48(3), 238–246.
- Ponomarev, V. A., Mueller, A., Candrian, G., Grin-Yatsenko, V. A., & Kropotov, J. D. (2014). Group independent component analysis (gICA) and current source density (CSD) in the study of EEG in ADHD adults. *Clinical Neurophysiology*, 125(1), 83–97.

- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., Madsen, J. R., & Lisman, J. E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3175–3183.
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience*, 30, 15067–15079.
- Rellecke, J., Sommer, W., & Schacht, A. (2012). Does processing of emotional facial expressions depend on intention? Time-resolved evidence from event-related brain potentials. *Biological Psychology*, 90, 23–32.
- Ritter, P., Moosmann, M., & Villringer, A. (2009). Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*, 30, 1168–1187.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., Jr., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343–350.
- Schmidt, B., & Hanslmayr, S. (2009). Resting frontal EEG alpha-asymmetry predicts the evaluation of affective musical stimuli. *Neuroscience Letters*, 460, 237–240.
- Schmolesky, M. T., Wang, Y., Hanes, D. P., Thompson, K. G., Leutgeb, S., Schall, J. D., & Leventha, A. G. (1998). Signal timing across the macaque visual system. *Journal of Neurophysiology*, 79(6), 3272–3278.
- Sebastian, A., Jung, P., Krause-Utz, A., Lieb, K., Schmahl, C., & Tüscher, O. (2014). Frontal dysfunctions of impulse control – a systematic review in borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 698.
- Sham, P. C., MacLean, C. J., & Kendler, K. S. (1994). A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2), 135–141.
- Sherlin, L., & Congedo, M. (2005). Obsessive–compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Neuroscience Letters*, 387, 72–74.
- Siegel, M., Kording, K. P., & Konig, P. (2000). Integrating top-down and bottom-up sensory processing by somato-dendritic interactions. *Journal of Computational Neuroscience*, 8, 161–173.
- Singh, K. D., Barnes, G. R., Hillebrand, A., Forde, E. M., & Williams, A. L. (2002). Task related changes in cortical synchronization are spatially coincident with the hemodynamic response. *NeuroImage*, 16, 103–114.
- Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Serhsen, H., Lajtha, A., Nolan, K., Amiaz, R., & Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 260–266, doi: 10.1016/j.schres.2015.06.011.
- Sperling, G. (1963). A model for visual memory tasks. *Human Factors*, 5, 19–31.
- Sreenivasan, K. K., Gratton, C., Vytlačil, J., & D'Esposito, M. (2014). Evidence for working memory storage operations in perceptual cortex. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 117–128.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals NY Academy of Science*, 769, 191–211.
- Sugase, Y., Yamane, S., Ueno, S., & Kawano, K. (1999). Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex. *Nature*, 400(6747), 869–873.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187–1188.
- Takahashi, T., Murata, T., Hamada, T., Omori, M., Kosaka, H., Kikuchi, M., Yoshida, H., & Wada, Y. (2005). Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 199–207.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2015). Oscillations and neuronal dynamics in schizophrenia: the search for basic symptoms and translational opportunities. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1001–1009.
- Ulbert, I., Heit, G., Madsen, J., Karmos, G., & Halgren, E. (2004). Laminar analysis of human neocortical interictal spike generation and propagation: current source density and multiunit analysis in vivo. *Epilepsia*, 45(Suppl. 4), 48–56.

- Vanhatalo, S., Voipio, J., & Kaila, K. (2005). Full-band EEG (fbEEG): a new standard for clinical electroencephalography. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(4), 311–317.
- van Tricht, M. J., Nieman, D. H., Koelman, J. H., van der Meer, J. N., Bour, L. J., de Haan, L., & Linszen, D. H. (2010). Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biological Psychiatry*, 68(7), 642–648.
- Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748–751.
- Weinberg, A., & Hajcak, G. (2011). Electrocortical evidence for vigilance-avoidance in generalized anxiety disorder. *Psychophysiology*, 48(6), 842–885.
- Whittle, S., Allen, N. B., Lubman, D. I., & Yucel, M. (2006). The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 511–525.
- Wolfers, T., Buitelaar, J. K., Beckmann, C. F., Franke, B., & Marquand, A. F. (2015). From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 328–349.
- Woodman, G. F., & Arita, J. T. (2011). Direct electrophysiological measurement of attentional templates in visual working memory. *Psychological Science*, 22, 212–215.
- Wutzler, A., Winter, C., Kitzrow, W., Uhl, I., Wolf, R. J., Heinz, A., & Juckel, G. (2008). Loudness dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission: simultaneous electrophysiological recordings and in vivo microdialysis in the rat primary auditory cortex. *Neuropsychopharmacology*, 33, 3176–3181.
- Wynn, J. K., Horan, W. P., Kring, A. M., Simons, R. F., & Green, M. F. (2010). Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 77, 141–149.
- Zhang, X., Zhaoping, L., Zhou, T., & Fang, F. (2012). Neural activities in v1 create a bottomup saliency map. *Neuron*, 73(1), 183–192.
- Zielasek, J., Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., & Fallgatter, A. J. (2005). Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 112(7), 969–977.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Aladzhhalova, N. A., Kol'tsova, A.V. (1971). Infralow frequency spectrum of electrical phe-nomena in the brain. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 197, 973–976.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1990). Parallel organization of function-ally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Allan, K., & Rugg, M. D. (1997). An event-related potential study of explicit memory on test of word–stem cued recall and recognition memory. *Cognitive Brain Research*, 4, 251–262.
- Allen, J. J. B., Harmon-Jones, E., & Cavender, J. H. (2001). Manipulation of frontal EEG asym-metry through biofeedback alters self-reported emotional responses and facial EMG. *Psy-chophysiology*, 38, 685–693.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., Hof, P., & Hixon, F. P. (2001). The anterior cingulate cortex: the evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 107–117.
- Anderson, B., & Sheinberg, D. L. (2008). Effects of temporal context and temporal expectancy on neural activity in inferior temporal cortex. *Neuropsychologia*, 46, 947–957.
- Arcos-Burgos, M., & Acosta, M. T. (2007). Tuning major gene variants conditioning human behavior: the anachronism of ADHD. *Current Opinion in Genetics & Development*, 17(3), 234–238.
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2012). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 17(5), 374–383.
- Arns, M., Heinrich, H., & Strehle, U. (2014). Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. *Biological Psychology*, 95, 108–115.
- Arsalidou, M., & Taylor, M. J. (2011). Is $2 + 2 = 4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *NeuroImage*, 54, 2382–2393.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus– norepinephrine system in optimal performance. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 99–110.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific Ameri-can*, 225, 82–90.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1–29.
- Bakhtadze, S., Beridze, M., Geladze, N., Khachapuridze, N., & Bornstein, N. (2016). Effect of EEG biofeedback on cognitive flexibility in children with Attention Deficit Hyperactiv-ity Disorder with and without epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(1), 71–79.
- Banich, M. T. (2009). Executive function: the search for an integrated account. *Current Direc-tions in Psychological Science*, 18(2), 89–94.
- Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 110(2), 165–174.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of hu-man motor cortex. *Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Barlow, D. H. (2000). Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspec-tive of emotion theory. *American Psychologist*, 55(11), 1247–1263.
- Bauer, H., & Pllana, A. (2014). EEG-based local brain activity feedback training–tomographic neurofeedback. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 1005.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bi-lateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, 50(1–6), 344–346.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bi-lateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, 50, 344–346.

- Berlim, M. T., Neufeld, N. H., & Van den Eynde, F. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research, 47*(8), 999–1006.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A., & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews, 70*, 1–41.
- Bitsakou, P., Psychogiou, L., Thompson, M., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Delay aversion in attention deficit/hyperactivity disorder: an empirical investigation of the broader phenotype. *Neuropsychologia, 47*, 446–456.
- Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, 65*, 436–464.
- Bloch, Y., Harel, E. V., Aviram, S., Govezensky, J., Ratzoni, G., & Levkovitz, Y. (2010). Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry, 11*(5), 755–758.
- Blumenfeld, H., McNally, K. A., Ostroff, R. B., & Zupal, I. G. (2003a). Targeted prefrontal cortical activation with bifrontal ECT. *Psychiatric Research, 123*(3), 165–170.
- Blumenfeld, H., Westerveld, M., Ostroff, R. B., Vanderhill, S. D., Freeman, J., Necochea, A., Uranga, P., Tanheco, T., Smith, A., Seibyl, J. P., Stokking, R., Studholme, C., Spencer, S. S., & Zupal, I. G. (2003b). Selective frontal, parietal and temporal networks in generalized seizures. *NeuroImage, 19*, 1556–1566.
- Boonstra, A. M., Kooij, J. J. S., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., & Buitelaar, J. K. (2010). To act or not to act, that's the problem: primarily inhibition difficulties in adult ADHD. *Neuropsychology, 24*, 209–221.
- Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J. C., Nawani, H., Subramaniam, A., Agarwal, S. M., Chhabra, H., Kalmady, S. V., & Venkatasubramanian, G. (2014). Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 156*(1), 63–65.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 70*, 315–329.
- Braver, T. S., & Barch, D. M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition and neuro-modulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 26*, 809–817.
- Braver, T. S., Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2007). Explaining the many varieties of working memory variation: dual mechanisms of cognitive control. In A. Conway et al. (Ed.), *Variation in working memory* (pp. 76–106). Oxford: Oxford University Press.
- Bresnahan, S. M., Anderson, J. W., & Barry, R. J. (1999). Age-related changes in quantitative EEG in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry, 46*, 1690–1697.
- Brewer, J. B., & Moghekar, A. (2002). Imaging the medial temporal lobe: exploring new dimensions. *Trends in Cognitive Sciences, 6*, 217–223.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. London: Pergamon Press.
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., & Goldman, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science, 205*(4409), 929–932.
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M. F., Saoud, M., Mechri, A., & Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 169*, 719–724.
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition, 86*, 1–9.
- Buckner, R. L., & Wheeler, M. E. (2001). The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 624–634.
- Butler, P. D., Martinez, A., Foxe, J. J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., Mahoney, J., Shpaner, M., Jalbrzikowski, M., & Javitt, D. C. (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain, 130*, 417–430.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(6), 407–420.
- Cade, J. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia, 2*(36), 349–352.
- Chabot, R. J., & Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry, 40*(10), 951–963.

- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29, 399–419.
- Chernigovskaya, N. (1984). Biofeedback control in epilepsy and neuroses. In T. Elbert, B. Rockstroh, W. Lutzenberger, & N. Birbaumer (Eds.), *Self-Regulation of the brain and behavior*. Berlin: Springer-Verlag.
- Chi, R. P., Fregni, F., & Snyder, A. W. (2010). Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Research*, 1353, 168–175.
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, 45(5), 801–814.
- Clarke, A., Barry, R., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001a). Excess beta in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an atypical electrophysiological group. *Psychiatric Research*, 103, 205–218.
- Clarke, A., Barry, R., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001b). EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112, 2098–2105.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001c). Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology*, 38(2), 212–221.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., Clarke, D. C., & Croft, R. J. (2003). Effects of stimulant medications on children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1729–1737.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2007). Effects of stimulant medications on the EEG of girls with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2700–2708.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2013). Excess beta activity in the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a disorder of arousal? *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 314–319.
- Congedo, M., Lubar, J. F., & Joffe, D. (2004). Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 12(4), 387–397.
- Congedo, M., John, R. E., De Ridder, D., & Pritchard, L. (2010). Group independent component analysis of resting state EEG in large normative samples. *Clinical Neurophysiology*, 78(2), 89–99.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69, 113–125.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 569–599.
- Cosmo, C., Ferreira, C., Miranda, J. G. V., do Rosário, R. S., Baptista, A. F., Montoya, P., & de Sena, E. P. (2015). Spreading effect of tDCS in individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as shown by functional cortical networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Frontiers in Psychiatry*, 6.
- Cui, H., & Andersen, R. A. (2007). Posterior parietal cortex encodes autonomously selected motor plans. *Neuron*, 56(3), 552–559.
- Czigler, I. (2010). *Representation of regularities in visual stimulation: Event-related potentials re-veal the automatic acquisition. unconscious memory representation in perception* (pp. 107–132). Amsterdam: John Benjamins.
- D'Urso, G., Brunoni, A. R., Anastasia, A., Micillo, M., de Bartolomeis, A., & Mantovani, A. (2015). Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*, 22(1), 60–64.
- deCharms, R. C., Maeda, F., Glover, G. H., Ludlow, D., Pauly, J. M., Soneji, D., Gabrieli, J. D. E., & Mackey, S. C. (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 18626–18631.
- Deffler, I., Sander, T., Heidenreich, J., Sommer, W., Curio, G., Trahms, L., & Lueschow, A. (2007). MEG/EEG sources of the 170-ms response to faces are co-localized in the fusiform gyrus. *NeuroImage*, 35(4), 1495–1501.
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64, 20–24.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566–578, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.020.
- Denys, D., Mantione, M., Figee, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., & Schuurman, R. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1061–1068.

- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 362, 761–772.
- Dmochowski, J. P., Datta, A., Huang, Y., Richardson, J. D., Bikson, M., Fridriksson, J., & Parra, L. C. (2013). Targeted transcranial direct current stimulation for rehabilitation after stroke. *NeuroImage*, 75, 12–19.
- Donchin, E. (1981). Surprise! Surprise! *Psychophysiology*, 18(5), 493–513.
- Donchin, E., & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating. *Behavioral and Brain Science*, 11, 357–374.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 99–105.
- Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1220–1222.
- Douglas, R. J., & Martin, K. A. C. (2007). Mapping the matrix: the ways of neocortex. *Neuron*, 56, 226–238.
- Durand, D. M. (2003). Electric field effects in hyperexcitable neural tissue: a review. *Radiation Protection Dosimetry*, 106(4), 325–331.
- Dux, P. E., & Marois, R. (2009). How humans search for targets through time: a review of data and theory from the attentional blink. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 71, 1683–1700.
- Ehls, A. C., Pauli, P., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Zielasek, J., Pfulmann, B., Stober, G., Ringel, T., Jabs, B., & Fallgatter, A. J. (2012). Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication: an event-related potential study. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 188–199.
- Enriquez-Geppert, S., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2013). Boosting brain functions: improving executive functions with behavioral training, neurostimulation, and neurofeedback. *International Journal of Psychophysiology*, 88, 1–16.
- Enriquez-Geppert, S., Huster, R. J., Figge, C., & Herrmann, C. S. (2014). Self-regulation of frontal-midline theta facilitates memory updating and mental set shifting. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 420.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Naatanen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590–604.
- Eysenck, H. J. (1967). *The biological basis of personality*. Springfield, IL: Thomas.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2(2), 104–113.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., & Holmgren, M. A. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–1323.
- Fiske, D. W. (1949). Consistency of the factorial structures of personality ratings from different sources. *Journal of Abnormal Psychology*, 44(3), 329–344.
- Flöel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85(3), 934–947.
- Ford, J. M., Gray, M., & Whitfield, S. L. (2004). Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 61, 119–129.
- Foxe, J. J., Yeap, S., Snyder, A. C., Kelly, S. P., Thakore, J. H., & Molholm, S. (2011). The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(5), 331–339.
- Fulton, J. E. (1951). *Frontal Lobotomy and Affective Behavior—A Neurophysiological Analysis*. New York: WW Norton.
- García, L., D'Alessandro, G., Bioulac, B., & Hammond, C. (2005). High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends in Neuroscience*, 28(4), 209–216.
- Gemba, H., & Sasaki, K. (1989). Potential related to no-go reaction of go/no-go hand movement task with color discrimination in human. *Neuroscience Letter*, 101, 263–268.
- Giurgea, C. E. (1989). Kupalov's concept of shortened conditional reflexes: psychophysiological and psychopharmacological implications. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 24(3), 81–89.
- Gonon, F. (2009). The dopaminergic hypothesis of attention-deficit/hyperactivity disorder needs re-examining. *Trends in Neuroscience*, 32(1), 2–8, doi: 10.1016/j.tins.2008.09.010.
- Gonzalez-Burgos, G., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2010). Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 335–344, doi:10.1007/s11920-010-0124-8.
- Gordon, E. (2007). Integrating genomics and neuromarkers for the era of brain-related personalized medicine. *Personalized Medicine*, 4(2), 201–217.

- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 122, 15–30.
- Gray, J. A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety* (1st ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Haber, S. N. (2008). *Functional anatomy and physiology of the Basal Ganglia: Non-motor functions. current clinical neurology: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. (pp. 33-62). Totowa, NJ: Humana Press.
- Hajcak, G., MacNamara, A., & Olvet, D. M. (2010). Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Developmental Neuropsychology*, 35(2), 129–155.
- Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 45–57.
- Heimrath, K., Sandmann, P., Becke, A., Müller, N. G., & Zaehle, T. (2012). Behavioral and electrophysiological effects of transcranial direct current stimulation of the parietal cortex in a visuo-spatial working memory task. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 56.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., Freisleder, F. J., Moll, G. H., & Rothenberger, A. (2004). Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: evi-dence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological Psychiatry*, 55(7), 772–775.
- Heiss, W. D., & Herholz, K. (2006). Brain receptor imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(2), 302–312.
- Hikosaka, O. (2008). Decision-making and learning by cortico-basal ganglia network. *Brain Nerve*, 60, 799–813.
- Hillyard, S. A., Anllo-Vento, L., 1998. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95,781–787.
- Hillyard, S. A., Squires, K. C., Bauer, J. W., & Lindsay, P. H. (1971). Evoked potential corre-lates of auditory signal detection. *Science, New York*, 172(3990), 1357–1360.
- Hillyard, S. A., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (1998). Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 353, 1257–1270.
- Hinterberger, T., Veit, R., Strehl, U., Trevorrow, T., Erb, M., Kotchoubey, B., Flor, H., & Birbaumer, N. (2003). Brain areas activated in fMRI during self-regulation of slow cortical potentials (SCPs). *Experimental Brain Research*, 152, 113–122.
- Holtmann, M., Becker, K., Kentner-Figura, B., & Schmidt, M. H. (2003). Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*, 44, 1241–1244.
- Holtzheimer, P. E., 3rd, Kosel, M., & Schlaepfer, T. (2012). Brain stimulation therapies for neuropsychiatric disease. *Neurobiology of Psychiatric Disorders*, 106, 681–695.
- Hopfinger, J. B., Woldorff, M. G., Fletcher, E. M., & Mangun, G. R. (2001). Dissociating top-down attentional control from selective perception and action. *Neuropsychologia*, 39(12), 1277–1291.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1979). Brain mechanisms of vision. *Scientific American*, 241, 150–162.
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavallee, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87, 217–233.
- Jahshan, C., Wynn, J. K., Mathis, K. I., Altshuler, L. L., Glahn, D. C., & Green, M. F. (2012). Cross-diagnostic comparison of duration mismatch negativity and P3a in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 14, 239–248.
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Staempfli, P., Walitza, S., Brandeis, D., & Brem, S. (2015). Con-flict monitoring and error processing: new insights from simultaneous EEG–fMRI. *NeuroImage*, 105, 395–407.
- Ikkai, A., McCollough, A. W., & Vogel, E. K. (2010). Contralateral delay activity provides a neural measure of the number of representations in visual working memory. *Journal of Neurophysiology*, 103, 1963–1968.
- Jackson, D. C., Mueller, C. J., Dolski, I., Dalton, K. M., Nitschke, J. B., Urry, H. L., Rosenkranz, M. A., Ryff, C. D., Singer, B. H., & Davidson, R. J. (2004). Making a life worth living: neu-ral correlates of well-being. *Psychological Science*, 15, 367–372.
- Jefferys, J. G., Deans, J., Bikson, M., & Fox, J. (2003). Effects of weak electric fields on the ac-tivity of neurons and neuronal networks. *Radiation Protection Dosimetry*, 106(4), 321–323.
- Kamiya, J. (1968). Conscious control of brain waves. *Psychology Today*, 1, 56–60.
- Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., & Harvey, P. D. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real world functioning, and functional capacity. *American Journal of EEG Technology*, 163, 426–432.
- Keiji, T. (2003). Columns for complex visual object features in the inferotemporal cortex: clus-tering of cells with similar but slightly different stimulus selectivities. *Cerebral Cortex*, 13(1), 90–99.

- Kenemans, J. L., Bekker, E. M., Lijffijt, M., Overtoom, C. C. E., Jonkman, L. M., & Verbaten, M. N. (2005). Attention deficit and impulsivity: selecting, shifting, and stopping. *International Journal of Psychophysiology*, 58, 59–70.
- Kim, M. S., Kim, Y. Y., Yoo, S. Y., & Kwon, J. S. (2007). Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive–compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 24(1), 22–31.
- Koberda, J. L., Moses, A., Koberda, P., & Koberda, L. (2013). Clinical advantages of quantitative electroencephalogram (QEEG)-electrical neuroimaging application in general neurology practice. *Clinical EEG and Neuroscience*, 44(4), 273–285.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2000). *An Introduction to Brain and Behavior*. New York: Worth.
- Koprivová, J., Congedo, M., Raszka, M., Praško, J., Brunovský, M., & Horáček, J. (2013). Prediction of treatment response and the effect of independent component neurofeedback in obsessive–compulsive disorder: a randomized, sham-controlled, double-blind study. *Neuropsychobiology*, 67(4), 210–223, doi: 10.1159/000347087.
- Kornhuber, H. H., & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen. Bereitschaftspotential und reafferente Potential. *Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere*, 10(284), 1–17.
- Kornhuber, H. H., & Deecke, L. (1990). Readiness for movement—the Bereitschaftspotential story. *CC/Life Science*, 33(4), 14.
- Kraepelin, E. (1983). *Lebenserinnerungen*. Heidelberg: Springer, 290p.
- Krause, K.-H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285, 107–110.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbito-frontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341–372.
- Kropotov, J. D. (1989). Brain organization of perception and memory: hypothesis for action programming. *Human Physiology*, 15(3), 19–27.
- Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *The American Journal of Psychiatry*, 115(5), 459–464.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85(3), 948–960.
- Lapidus, K. A. B., Stern, E. R., Berlin, H. A., & Goodman, W. K. (2014). Neuromodulation for obsessive–compulsive disorder. *Neurotherapeutics*, 11(3), 485–495.
- Lashley, K., 1950. In search of the engram. Society of Experimental Biology Symposium, 4, 454–482.
- Lazarsfeld, P. F. (1950). The obligations of the 1950 pollster to the 1984 historian. *Public Opinion Quarterly*, 14, 618–638.
- Lee, S. H., Wynn, J. K., Green, M. F., Kim, H., Lee, K. J., Nam, M., Park, J. K., & Chung, Y. C. (2006). Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 83(2–3), 11–119.
- Lehtela, L., Salmelin, R., & Hari, R. (1997). Evidence for reactive magnetic 10-Hz rhythm in the human auditory cortex. *Neuroscience Letters*, 222(2), 111–114.
- Lenartowicz, A., Delorme, A., Walshaw, P. D., Cho, A. L., Bilder, R. M., McGough, J. J., McCracken, J. T., Makeig, S., & Loo, S. K. (2014). Electroencephalography correlates of spatial working memory deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder: vigilance, encoding, and maintenance. *Journal of Neuroscience*, 34(4), 1171–1182.
- Leslie, G., Ungerleider, G., & Haxby, J. V. (1994). “What” and “where” in the human brain. *Haxby Current Opinion in Neurobiology*, 4, 157–165.
- Levanen, S., Lin, F. H., Sams, M., Shinn-Cunningham, B. G., Witzel, T., & Belliveau, J. W. (2006). Task-modulated “what” and “where” pathways in human auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 103(39), 14608–14613.
- Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224, 40–62.
- Liddell, B. J., Brown, K. J., Kemp, A. H., Barton, M. J., Das, P., Peduto, A., & Williams, L. M. (2005). A direct brainstem–amygdala–cortical ‘alarm’ system for subliminal signals of fear. *NeuroImage*, 24, 235–243.
- Liechti, M. D., Valko, L., Müller, U. C., Döhnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H. C., & Brandeis, D. (2013). Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topography*, 26(1), 135–151.

- Liu, Y., Murray, S. O., & Jagadeesh, B. (2009). Time course and stimulus dependence of repetition-induced response suppression in inferotemporal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *101*, 418–436.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P., & Rubio, G. (2005). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Annals of Clinical Psychiatry*, *17*(3), 113–135.
- Lubar, J. F. (1991). Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback and Self-Regulation*, *16*, 201–225.
- Luck, S. J., Mathalon, D. H., O'Donnell, B. F., Hämäläinen, M. S., Spencer, K. M., Javitt, D. C., & Uhlhaas, P. J. (2011). A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biological Psychiatry*, *70*, 28–34.
- Luria, A. R. (1978). The human brain and conscious activity. In G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation* (pp. 1–35). New York: Wiley.
- Luria, A. R. (1980). *Higher cortical functions in man* (2nd ed.). New York: Basic Books.
- Lynch, J. J., Paskewitz, D. A., & Orne, M. T. (1974). Inter-session stability of human alpha rhythm densities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *36*, 538–540.
- MacKay, D. J. C. (1992). Bayesian interpolation. *Neural Computation*, *4*, 415–447.
- MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, *11*(6), 338–353.
- Makeig, S., Jung, T.-P., Ghahremani, D., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*, 10979–10984.
- Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *24*(2), 495–503.
- Mamah, D., Wang, L., Barch, D., de Erausquin, G. A., Gado, M., & Csernansky, J. G. (2007). Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *89*(1–3), 59–71.
- Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. A., Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*, 217–227.
- Martinez, A., Di Russo, F., Annlo-Vento, L., & Hillyard, S. A. (2001). Electrophysiological analysis of cortical mechanisms of selective attention to high and low spatial frequencies. *Clinical Neurophysiology*, *112*(11).
- Mathalon, D. H., Ford, J. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, *47*, 434–449.
- May, P. J., & Tiitinen, H. (2010). Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, *47*(1), 66–122.
- Mayer, K., Wyckoff, S. N., & Strehl, U. (2013). One size fits all? Slow cortical potentials neurofeedback: a review. *Journal of Attention Disorders*, *17*(5), 393–409.
- McCleery, A., Lee, J., Joshi, A., Wynn, J. K., Hellemann, G. S., & Green, M. F. (2014). Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *77*(2), 116–126.
- McNaughton, B. L. (1989). The neurobiology of spatial computation and learning. In D. J. Stein (Ed.), *Lectures on Complexity, Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (pp. 389–437). Redwood, CA: Addison-Wesley.
- Meduna, L. J. (1937). *Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie*. Halle am Saale, Germany: Carl Marhold.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, *63*(2), 81–97.
- Miller, R. (2007). *A theory of the Basal Ganglia and their disorders*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Miller, E. K., & Cohen, J. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202.
- Miller, G. A., Galanter, E., & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the structure of behavior*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z., & Rand, M. K. (1997). Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Experimental Brain Research*, *151*, 1–5.
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M.-B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, *31*, 69–89.

- Motohiro, K. (2012). Visual mismatch negativity and unintentional temporal-context-based prediction in vision. *International Journal of Psychophysiology*, 83(2), 144–155.
- Mucci, A., Volpe, U., Merlotti, E., Bucci, P., & Galderisi, S. (2006). Pharmaco-EEG in psychia-try. *Clinical EEG and Neuroscience*, 37(2), 81–98.
- Mueller, A., Candrian, G., & Kropotov, J. (2011). *ADHS—Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer Verlag.
- Munz, M. T., Prehn-Kristensen, A., Thielking, F., Mölle, M., Göder, R., & Baving, L. (2015). Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 307–315.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mantysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42(4), 313–329.
- Näätänen, R., Shiga, T., Asano, S., & Yabe, H. (2015). Mismatch negativity (MMN) deficiency: A break-through biomarker in predicting psychosis onset. *International Journal of Psycho-physiology*, 95, 338–344.
- Neisser, U. (1978). Memory: What are the important questions? In M. M. Gruneberg, P. E.
- Morris, & R. N. Sykes (Eds.), *Practical aspects of memory* (pp. 3–24). London: Academic Press.
- Neisser, U. (1979). Images, models, and human nature. *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4), 561.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct cur-rent stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223.
- Noesselt, T., Hillyard, S. A., Woldorff, M. G., Schoenfeld, A., Hagner, T., Jancke, L., Tempel-mann, C., Hinrichs, H., & Heinze, H. J. (2002). Delayed striate cortical activation during spatial attention. *Neuron*, 35(3), 575–587.
- Ogrim, G., Kropotov, J., & Hestad, K. (2012). The QEEG theta/beta ratio in ADHD and nor-mal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Research*, 198(3), 482–488.
- O'Neill, B. V., Croft, R. J., & Nathan, P. J. (2008). The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Human Psychopharmacology*, 23(5), 355–370.
- Othmer, S., Othmer, S. F., Kaiser, D. A., & Putman, J. (2013). Endogenous neuromodulation at infra-low frequencies. *Seminars in Pediatric Neurology*, 20(4), 246–257.
- Pąchalska, M., Kropotov, I. D., Mańko, G., Lipowska, M., Rasmus, A., Łukaszewska, B., Bog-danowicz, M., & Mirski, A. (2012). Evaluation of a neurotherapy program for a child with ADHD with benign partial epilepsy with Rolandic spikes (BPERS) using event-related potentials. *Medical Science Monitor*, 8(11), CS94–104.
- Panksepp, J. (1992). A critical role for “affective neuroscience” in resolving what is basic about basic emotions. *Psychological Review*, 99, 554–560.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725–743.
- Pavlov, I. P., 1927. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* (translated by G.V. Anrep). London: Oxford University Press.
- Peniston, E., & Kulkosky, P. (1989). Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin lev-els in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13(2), 271–279.
- Pennick, M. R., & Kana, R. K. (2012). Specialization and integration of brain responses to object recognition and location detection. *Brain Behavior*, 2(1), 6–14.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73–89.
- Pierce, L., Scott, L. S., Boddington, S., Droucker, D., Curran, T., & Tanaka, J. T. (2011). The N250 brain potential to personally familiar and newly learned faces and objects. *Frontiers in Neuroscience*, 5(111), 1–13.
- Pliszka, S. R., Lopez, M., Crismon, M. L., Toprac, M. G., Hughes, C. W., Emslie, G. J., & Boe-mer, C. (2003). A feasibility study of the children's medication algorithm project (CMAP) algorithm for the treatment of ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adoles-cent Psychiatry*, 42, 279–287.
- Pogarell, O., Padberg, F., Karch, S., Segmiller, F., Juckel, G., Mulert, C., Hegerl, U., Tatsch, K., & Koch, W. (2011). Dopaminergic mechanisms of target detection—P300 event related potential and striatal dopamine. *Psychiatry Research*, 194(3), 212–218.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172–185.

- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Re-view of Neuroscience*, 13(1), 25–42.
- Posner, M. I., Snyder, C. R. R., 1975. Attention and cognitive control. In Solso, R.L. (Ed.), *Information processing and cognition: The Loyola symposium*, Hillsdale (pp. 55–85). Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ.
- Prasad, K. M., & Keshavan, M. S. (2008). Structural cerebral variations as useful endopheno-types in schizophrenia: do they help construct “extended endophenotypes”? *Schizophre-nia Bulletin*, 34(4), 774–790.
- Preskorn, S. H., Ross, R., & Stanga, C. Y. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors. In S. H. Preskorn, H. P. Feighner, C. Y. Stanga, & R. Ross (Eds.), *Antidepressants: past, present and future* (pp. 241–262). Berlin: Springer.
- Radman, T., Su, Y., An, J. H., Parra, L. C., & Bikson, M. (2007). Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *The Journal of Neuroscience*, 27(11), 3030–3036.
- Rae, C. L., Hughes, L. E., Weaver, C., Anderson, M. C., & Rowe, J. B. (2014). Selection and stopping involuntary action: a meta-analysis and combined fMRI study. *NeuroImage*, 86, 381–391.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682.
- Raiteri, M. (2006). Functional pharmacology in human brain. *Pharmacological Reviews*, 58(2), 162–193.
- Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E., & Aston-Jones, G. (2004). Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and behavioral performance in a target detection task. *Journal of Neurophysiology*, 92, 361–371.
- Rampersad, S. M., Janssen, A. M., Lucka, F., Aydin, Ü., Lanfer, B., Lew, S., Wolters, C. H., Stegeman, D. F., & Oostendorp, T. F. (2014). Simulating transcranial direct current stimu-lation with a detailed anisotropic human head model. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 22(3), 441–452.
- Randall, W. M., & Smith, J. L. (2011). Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 122, 2400–2407.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering nov-el events. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 193–202.
- Rayshubskiy, A., Wojtasiewicz, T. J., Mikell, C. B., Bouchard, M. B., Timerman, D., Youngerman, B. E., McGovern, R. A., Otten, M. L., Canoll, P. D., McKhann, G. M., 2nd, & Hillman, E. M. (2014). Direct, intraoperative observation of approx. 0.1 Hz hemodynamic oscillations in awake human cortex: implications for fMRI. *NeuroImage*, 87, 323–331.
- Reynolds, J. H., Chelazzi, L., & Desimone, R. (1999). Competitive mechanisms subserve at-tention in macaque areas V2 and V4. *Journal of Neuroscience*, 19(5), 1736–1753.
- Rice, M. E., & Harris, G. T. (2005). Comparing effect sizes in follow-up studies: ROC area, Cohen’s d, and r. *Law and Human Behavior*, 29(5), 615–620.
- Ritter, W., Simson, R., & Vaughan, H. G., Jr. (1983). Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psycho-physiology*, 20(2), 168–179 Albert Einstein College of Medicine.
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, 31, 889–901. Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A. G. M., Lutzenberger, W., & Birbaumer, N. (1989). *Slow cortical potentials and behavior* (2nd ed.). Munchen: Urban and Schwarzenberg. Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N., Wolf, P., Düchting-Röth, A., Reker, M., & Dichgans, J. (1993). Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Research*, 14, 63–72.
- Rosenberg, D. R., Dick, E. L., O’Hearn, K. M., & Sweeney, J. A. (1997). Response-inhibition deficits in obsessive–compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 22(1), 29–38.
- Roth, W. T., & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizo-phrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27, 466–547.
- Ruchow, M., Reuter, K., Hermle, L., Ebert, D., Kiefer, M., & Falkenstein, M. (2007). Execu-tive control in obsessive–compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *The Journal of Neural Transmission*, 114(12), 1595–1601.
- Rugg, M. D., & Wilding, E. L. (2000). Retrieval processing and episodic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(3), 108–115.
- Rugg, M. D., & Yonelinas, A. P. (2003). Human recognition memory: a cognitive neurosci-ence perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 313–319.

- Sadeh, T., Ozubko, J. D., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2014). How we forget may depend on how we remember. *Trends in Cognitive Sciences*, 18, 26–36.
- Salmi, J., Rinne, T., Koistinen, S., Salonen, O., & Alho, K. (2009). Brain networks of bottom-up triggered and top-down controlled shifting of auditory attention. *Brain Research*, 1286, 155–164.
- Sammer, G., Blecker, C., Gebhardt, H., Bischoff, M., Stark, R., Morgen, K., & Vaitl, D. (2007). Relationship between regional hemodynamic activity and simultaneously recorded EEG-theta associated with mental arithmetic-induced workload. *Human Brain Mapping*, 28(8), 793–803.
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and top-down cholinergic modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 48, 98–111.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Research Reviews*, 51, 145–160.
- Saville, C. W. N., Dean, R. O., Daley, D., Intriligator, J., Boehm, S., Feige, B., & Klen, C. (2011). Electrocortical correlates of intra-subject variability in reaction times: average and single-trial analyses. *Biological Psychology*, 87(1), 74–83.
- Saville, C. W. N., Pawling, R., Trullinger, M., Daley, D., Intriligator, J., & Klen, C. (2011). On the stability of instability: optimising the reliability of intra-subject variability of reaction times. *Personality and Individual Differences*, 51(2), 148–153.
- Schildkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509–522.
- Schneebaum-Sender, N., Goldberg-Stern, H., Fattal-Valevski, A., & Kramer, U. (2012). Does a normalizing electroencephalogram in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes abort attention deficit hyperactivity disorder? *Pediatric Neurology*, 47(4), 279–283.
- Schulz, R., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 64, 579–587.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 1–58.
- Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., & Wong, K. (1975). Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(11), 4376–4380.
- Sergeant, J. A. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24, 7–12.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., & Clasen, L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49), 19649–19654.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Bio-logical Psychiatry*, 72(3), 191–197.
- Siever, D. (2013). Transcranial DC stimulation. *NeuroConnections, Spring Issue*, 33–40.
- Simson, R., Vaughan, H. G., Jr., & Ritter, W. (1977). The scalp topography of potentials in auditory and visual go-nogo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 864–875.
- Singer, B. H., & Davidson, R. J. (2003). Now you feel it, now you don't: frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation. *Psychological Science*, 14(6), 612–617.
- Sokolov, E. N. (1990). The orienting response, and future directions of its development. *The Pavlovian Journal of Biological Science*, 25(3), 142–150.
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., & Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *The Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 215–228.
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31, 977–986.
- Spearman, C. E. (1904). General intelligence, objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15, 201–293.

- Spratling, M., & Johnson, M. H. (2004). A feedback model of visual attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(2), 219–237.
- Spruston, N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 206–221.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279–306.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(4), 387–401.
- Sreenivasan, K. K., Sambhara, D., & Jha, A. P. (2011). Working memory templates are maintained as feature-specific perceptual codes. *Journal of Neurophysiology*, 106, 115–121.
- Steele, V. R., Aharoni, E., Munro, G. E., Calhoun, V. D., Nyalakanti, P., Stevens, M. C., Pearlson, G., & Kiehl, K. A. (2013). A large scale ($N = 102$) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, 256, 529–536.
- Sterman, M. B., & Egner, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(1), 21–35.
- Sterman, M. B., & Friar, L. (1972). Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 33, 89–95.
- Sterman, M. B., & Kaiser, D. (2000). A new QEEG analysis metric for assessment of structural and functional disorders of the central nervous system. *Journal of Neurotherapy*, 4(3), 73–83.
- Sterman, M. B., Wyrwicka, W., & Roth, S. R. (1969). Electrophysiological correlates and neural substrates of alimentary behavior in the cat. *Annals NY Academy of Science*, 157, 723–739.
- Sternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(1), 1–7.
- Steven, J. L., Geoffrey, F. W., & Edward, K. V. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432–440.
- Stokes, M. G., Atherton, K., Patai, E. Z., & Nobre, A. C. (2012). Long-term memory prepares neural activity for perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 360–367.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Sulzer, J., Haller, S., Scharnowski, F., Weiskopf, N., Birbaumer, N., Blefari, M. L., Bruehl, A. B., Cohen, L. G., DeCharms, R. C., Gassert, R., Goebel, R., Herwig, U., LaConte, S., Linden, D., Luft, A., Seifritz, E., & Sitaram, R. (2013). Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *NeuroImage*, 76, 386–399.
- Swanson, J., Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2011). Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*, 36, 207–226.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: Three-dimensional proportional system—an approach to cerebral imaging*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Talairach, J., Hecaen, H., & David, M. (1949). Lobotomies préfrontales limitées par électrocoagulation des fibres thalamo-frontales à leur émergence du bras antérieur de la capsule interne. *Revue Neurologique, IV Congrès Neurologique International*. Paris: Masson.
- Tan, G., Thornby, J., Hammond, D. C., Strehl, U., Canady, B., Arnemann, K., & Kaiser, D. A. (2009). Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 173–179.
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clinical Psychology Review*, 31, 1083–1100.
- Tharyan, P., & Adams, C. E. (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database System Review*. CD000076.
- Thatcher, R. (2012). *Handbook of quantitative electroencephalography and EEG biofeedback*. St. Petersburg, FL: Anipublishing Co.
- Thibault, R. T., Lifshitz, M., Birbaumer, N., & Raz, A. (2015). Neurofeedback, self-regulation, and brain imaging: clinical science and fad in the service of mental disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(4), 193–207.
- Thome, J., Ehlis, A. C., Fallgatter, A. J., Krauel, K., Lange, K. W., Riederer, P., Romanos, M., Taurines, R., Tucha, O., Uzbekov, M., & Gerlach, M. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 379–400.

- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., & Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11650–11655.
- Thurstone, L. L. (1934). The vectors of mind. *Psychological Review*, 41(1), 1–32.
- Treue, S. (2001). Neural correlates of attention in primate visual cortex. *Trends in Neurosci-ence*, 24, 295–300.
- Turetsky, B. I., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kohler, C. G., & Gur, R. E. (2009). Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 165(1–2), 27–37.
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360), 799–808.
- Ullsperger, M., Danielmeier, C., & Jocham, G. (2014). Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiological Reviews*, 94, 35–79.
- Ulric, N. (1978). Anticipations, images, and introspection. *Cognition*, 6(2), 169–174.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior*. Cambridge, MA: MIT Press.
- van Tricht, M. J., Nieman, D. H., Koelman, J. T., Mensink, A. J., Bour, L. J., van der Meer, J. N., van Amelsvoort, T. A., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2012). Sensory gating in subjects at ultra high risk for developing a psychosis before and after a first psychotic episode. *World Journal of Biological Psychiatry*, 16(1), 12–21.
- Vasilevsky, N. (1973). Adaptive self-control function and its relationship with the dynamic control of the endogenous biorhythms. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 9(4), 374–382.
- Verleger, R. (1988). Event related potentials and cognition: a critique of context updating hypothesis and alternative interpretation of P3. *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 343–427.
- Vigário, R. N. (1997). Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103, 340–395.
- Von Helmholtz, H. (1866). *Handbuch der Physiologischen Optik*, V.3.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203(4943), 380–384.
- Wang, W. J., Wu, X. H., & Li, L. (2008). The dual-pathway model of auditory signal processing. *Neuroscience Bulletin*, 24, 173–182.
- Wheeler, M. E., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 97, 11125–11129.
- Wickelgren, W. A. (1979). Chunking and consolidation: a theoretical synthesis of semantic networks, configuring in conditioning, S–R versus congenitive learning, normal forgetting, the amnesic syndrome, and the hippocampal arousal system. *Psychological Review*, 86(1), 44–60.
- Wiecki, T. V., & Frank, M. J. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review*, 120(2), 329–355.
- Wiener, N. (1948). *Cybernetics, or control and communication in the animal and the machine*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336–1346.
- William, J. (1890). *The principles of psychology*. New York: H. Holt & Company.
- Williams, B. R., Hultsch, D. F., Strauss, E. H., Hunter, M. A., & Tannock, R. (2005). Inconsistency in reaction time across the life span. *Neuropsychology*, 19(1), 88–96.
- Williams, L. M., Palmer, D., Liddell, B. J., Song, L., & Gordon, E. (2006). The when and where of perceiving signals of threat versus non-threat. *NeuroImage*, 31, 458–467.
- Woodman, G. F., Carlisle, N. B., & Reinhart, R. M. G. (2013). Where do we store the memory representations that guide attention? *Journal of Vision*, 13, 1–17.
- Yeredor, A. (2010). Blind separation of Gaussian sources with general covariance structures: **bounds and optimal estimation**. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 58(10), 5057–5068.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

- Abnormal beta rhythms, 119
 - beta activity, asymmetry of, 119
 - cortical irritability, 119
 - observed reactivity, 119
- scalp distribution, 119
 - Abnormal theta rhythms, 132
 - in closed brain injury, 133
 - in patients with ADHD, 133
 - AC. *See* Anterior commissure (AC) ACC. *See* Anterior cingulated cortex (ACC)
- Acetylcholine, 240
 - broad areas of cortex, activation, 240
 - theta rhythm amplitude, 240 Acetylcholinesterase, 29
- Action-monitoring/action-inhibiting, obsessive-compulsive disorder, 360
- Activation, 302
- Addiction, 212
- ADHD. *See* Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
- Affective neuroscience, 207
- Affective operations, 59
- Affective system, 60, 207
 - anatomy, 208
 - emotions, 209
 - information flow, 208
 - motivations, 209
 - neuromodulators, 228
 - stages of reactions, 225
 - emotional reaction, 225
 - feeling stage, 225
 - monitoring stage, 226
 - sensation, 225
- Age dynamics, 97
 - of alpha rhythms, 97
- Alpha activity, 383
- Alpha rhythms, 90
 - in dysfunctional brain, 99
 - in inferior frontal/superior temporal lobe, 99
 - mu, 90
 - optimal performance, 103
 - parietal, 94
 - posterior, 90
 - in somatosensory cortex, 90 tau, 90
 - of visual system, 91
- Ambivalence, 323
- American Psychiatric Association (APA), 268
- AMPA receptors, 44 Amplitude, 41 Amygdala, 207, 409, 410
 - detector of fearful stimuli, 218 Amygdalotomy, 285
- Anatomical folding patterns, 77 Animal behavioral reactions, 248 Anterior cingulated cortex (ACC), 166, 222
 - activity, 212, 357
 - affective part, 222
 - executive part, 222
- Anterior commissure (AC), 17 Anterior congregate cortex, 362 Antianxiety, 351
 - neutralize, 352
- Anticipatory maintenance, 173
- Anticonvulsive medication, 378
- Antidepressants, 246
- Antipsychotic agents, 329
- Anxiety, 129, 211, 354
 - disorders, 302 hyperactivation, 302 hypoactivation, 302
 - schizophrenia, 325
 - state of preparing to fear, 220 APA. *See* American Psychiatric Association (APA)
- Apical dendrites, 36
- Arousal, 302
- Arrhythmic beta activity, 116
 - as index of cortical activation, 116 Arrhythmic electroencephalograms, 81 Arrhythmic fluctuations, 83
- Asperger's syndrome, 392
- Attentional control operations, 10, 171, 413 detectability parameter, 11 energization, 10
 - ERP profiles, 414
 - facilitates, 10
 - false negatives errors, 11
 - false positive errors, 11
 - hyperactivation of the medial prefrontal cortex, 415
 - monitoring, 10

- QEEG/ERP neuromarkers, 414
 quality control, 10
 task-setting, 10
 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), 13, 84,
 291, 356, 369, 417
 age onset, 295
 birth-related risk factors, 296
 bilirubin, 296
 causes, 369
 default mode dysfunction, 369 delay aversion, 369
 epifocus, 369
 frontal lobe, hyperactivation of, 369 hypoarousal,
 369
 limbic system dysfunction, 369 maturation lag, 369
 prefrontostriathalamic dysfunction,
 369
 comorbidity, 296
 copy number variation (CNV), 319 default mode,
 interference, 301 delay aversion, 300
 dopamine hypothesis, 318 energization function, 302
 environmental factors, 296 executive dysfunction
 theory, 297 executive functions, 297 fMRI, 310
 genetic factors, 296 dopamine receptor, 296 linkage
 analysis, 296 transporter genes, 296
 graph theory, 299
 hyperactivity, 291
 hypoactivation, 302
 hypoarousal hypothesis, 302
 impulsivity, 291
 inattention, 291
 inhibition deficit, 299
 magnetic resonance imaging, 310
 maturation lag, 304
 neurodevelopment, delay in, 303
 neuropsychological assessment, 297
 neuropsychological profile, 298 objective assessment,
 370 pathogenetic factor, 303 P3b wave, 310
 persistence in adulthood, 295 pharmacological
 treatment, 315
 amphetamine, 315
 atomoxetine, 315
 methylphenidate, 315
 prevalence, 295
 QEEG endophenotypes in, 307 reaction time
 variability, 300 rolandic focus, 297 state regulation, 302
 symptoms, 292, 369
 hyperactivity, 369 impulsivity, 369 inattention, 369
 latent classes, 293 multidimensional space, 293
 tDCS, 320
 theta/beta ratio, 304
 transcranial magnetic stimulation, 321 Attention
 mechanisms, 60
 Attention modulation, 140 bottom-up processes, 142
 top-down processes, 142
 Auditory mismatch negativity, 162
 Auditory modality, 159
 Auditory N1/P2 wave, 160
 loudness dependence, 168 Autism, 323
 Autistic spectrum disorder, 247, 354, 392 Automatic
 predicting ability, 335
 failure, schizophrenia (SZ), 335 Averaging, 3, 61
- B**
 Background emotions, 210
 Baddeley's model, 177
 Barkley's model, 177
 Basal ganglia-thalamo-cortical loops, 183, 330
 motor loop, 109
 Bayesian information criterion (BIC), 75
 BCI. *See* Brain-computer interface (BCI)
 Behavioral inhibition system, 218
 Behavioral paradigms, 174, 218, 374
 cognitive control operations, 175
 inhibition, 175
 oddball, 176
 task switching, 175
 willed selection, 175
 Behavioral parameters, 388 reaction time, 388
 RT variability (RTV), 388 sensitivity index, 388
 Behavioral therapy, 383 Behaviorism, obsessive-
 compulsive
 disorder, 351
 Behavior, prepotent model, 174
 efficient, 174
 habitual, 174
 innate, 174
 motivational, 174 Benzodiazepine (BNZ), 117 Best
 estimate diagnosis, 7 Beta rhythms, 109, 381
 abnormal, 119
 frontal, 111
 hypothetical functions, 109
 action - selection network, 109 coordination, 109
 decision making, 109
 inhibition of movement, 109
 motor planning, 109
 status quo preservation, 109
 multiple, 109
 occipital rebound, 114
 rolandic, 109
 vertex, 113
 Beta suppression, 382
 Beta waves, 107

- BIC. *See* Bayesian information criterion (BIC)
- Big 5. *See* Five-factor model (Big 5)
- Bimanual motor task, 111
- Biological feedback, 249
- Biologically oriented psychiatrists, 368, 372 available
treatment methods, 373 working space, 372
- Blind source separation, 52
- Blocking dopaminergic receptors, 324 Blood–brain
barrier, 36
- Blood oxygenation level dependent (BOLD), 19
blood flow, 19
blood volume, 19
fMRI oscillations, 84
hemoglobin oxygenation, 19
neuronal activity, 19
signal, 95, 256
negative correlation, 95
- Blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal, 35,
399
- BNZ. *See* Benzodiazepine (BNZ)
- Body dysmorphic disorder, 354 BOLD. *See* Blood
oxygenation level
dependent (BOLD) Bold infralow fluctuations, 20
- Bold response, 19
- Bottom–up primary sensory information, 46 BRAIN. *See*
Brain Research
through Advancing Innovative Neurotechnologies
(BRAIN)
- Brain. *See also* Healthy brain
- Brain-behavior interrelations, 9
- Brain-computer interface (BCI), 265
ERP-based, 266 Brain dysfunction, 413 Brain electrical
activity, 126 Brain lesions, 10 Brain model, 212
- Brain neuronal networks, 373, 387 electrical modulation,
373
- Brain oscillations, 82, 417
- Brain Research through Advancing Innovative
Neurotechnologies (BRAIN), 246
- Brain Resource Company (BRC), 372 Brain rhythms, 108
- Brain systems, 231
- Bramon, 332
- BRC. *See* Brain Resource Company (BRC) Broca's
aphasia, 234
- C**
- Calcium channels, 101
- Canonical basal-ganglia thalamo-cortical circuit, 184
- Canonical visual event-related potential, 66
- Cardiobalistic artifact, 39
- Catatonic states, 324
- Cathodal stimulation, dramatic clinical improvement, 364
- Causal function, 102
- CDA. *See* Contralateral delay activity (CDA)
- Center excitation–surround inhibition model, 104
- Central executive, 171
- Centroparietal electrodes, 226
- Changing conditions, 4
- Chemical messengers, 245
- Childhood ADHD, frontal beta
synchronization, 309 Chronic doubting, 354
- Cingulotomy, 362 Classical test theory, 3
- Clinical practice, implementation, 417–419
- Clinical research, 78
- CNV. *See* Contingent negative variation (CNV)
- Coefficient of variation (CV), 13
- Cognitive behavioral therapy, obsessive-compulsive
disorder, 361
- Cognitive control systems, 59, 171, 223, 291, 388
components, 344
dual mechanisms of, 11
ERP correlates, 190
fMRI, 188
independent components, 192 latent components of,
359 models, 177
Baddeley's, 177
Barkley's, 177
Miller and Cohen's, 177 modes, 173
maintenance of action, 173 monitoring, 173
operations, 172
action execution, 173
action preparation, 173
action selection, 173
adjusting future behavior, 173
detection of conflict, 173
inhibition of ongoing activity, 173
shift from one action to another, 173
suppression of prepared action, 173
working memory, 173
selective deficit, 388
- Cognitive dysfunctions, 325, 329
- Cognitive functions, highest-order, 344
- Cognitive impairment, 29
- Cognitive maps, 9
- Cognitive tasks, 23
- Coherence, 44
intracranial electroencephalogram protocols, 254
- Comorbidity, 354
- Components, 69
- Compulsions, 351
- Computational neuronal model, 269
- Conflict detection hypothesis, 190
- Conflict monitoring, 129, 357

- operation, 311
- Constraint, 212
- Contingent negative variation (CNV), 85, 179, 255
amplitude, 339
- Continuous performance tasks (CPTs), 15 integrated
visual and auditory CPT
(IVA), 15
test of variables of attention (TOVA), 15 Continuous
training protocol, 256 Contralateral delay activity (CDA),
233 Conventional diagnosis, 369 Coordinate system, 17
- Copy number variation (CNV), 319 Correlational
methods, 23
model-dependent, 23
model-free, 23
- Cortex, 33
electrical events, measurement, 33 in neuronal
module, 33
in single neuron, 33
at systemic level, 33
- Cortical circuits, 46
- Cortical focus, 47
- Cortical potential neurofeedback, 255 Cortical self-
regulation, 377
EEG rhythms of, 404 Cortical spikes, 47 Cortical-
striatal-thalamic-cortical
dysfunction, 417 Cortico-basal ganglia-thalamic
pathways, 172
- Cortico-cortical pathways, 172
- Covariance matrixes, joint diagonalization
of, 74
- CPTs. *See* Continuous performance tasks (CPTs)
- CSD. *See* Current source density (CSD)
- Current source density (CSD), 32, 51, 90
- CV. *See* Coefficient of variation (CV)
- D**
- DAT. *See* Dopamine transporter (DAT)
- DBS. *See* Deep-brain stimulation (DBS)
- DC amplifiers. *See* Direct-coupled (DC)
amplifiers
- D₂ dopamine receptors, 329
- Decision making, 10
- Declarative memory, 234
acetylcholine as neuromodulator, 239 Deep-brain
stimulation (DBS), 285, 362,
412
advantages, 287
inhibitory effect, 287
limitations, 287
neuronal mechanism, 286
nucleus accumbens, 362
procedure, 286
- Default mode network (DMN), 14, 23, 95, 301
- Delayed tasks, 176
- Delusions, 324
- Dendritic integration, 46
- Deoxyhemoglobin, 19
- Depolarization, 250
- Depression, 324, 354
- Desensitization techniques, 351
- Detectability parameter, 11
- Dichotic listening task, 68
- Differential amplifiers, 35
- Different neuronal mechanisms, 250
- Diffuse tensor imaging (DTI), 24
- Dipole orientation, 48
- Direct-coupled (DC) amplifiers, 35
- Discrepancy effect, 153
- Discrimination procedures, 8
- Distributed source models, 49
- DLPFC. *See* Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)
- DMN. *See* Default mode network (DMN)
- Dopamine,
245, 343, 361
D2 receptors, 29
levels, 109
reuptake inhibitors, 370
- Dopaminergic hyperactivity, 324
- Dopaminergic receptors, 415
- Dopaminergic synapses, 310
- Dopamine transporter (DAT), 28, 310, 316
- Dorsal visual stream, 63
- Dorsolateral prefrontal brain lesions, 302 Dorsolateral
prefrontal cortex (DLPFC),
212
- Double-blind placebo control protocol, 263
- DSM-IV, 351
- DTI. *See* Diffuse tensor imaging (DTI)
- Dysrhythmia, 377
- E**
- Early posterior negativity (EPN), 226 Eastern self-
regulation techniques, 263 ECG. *See* Electrocardiogram
(ECG)
- ECT. *See* Electroconvulsive therapy (ECT)
- EEG. *See* Electroencephalogram (EEG)
- Effect size (ES), 7
- Electrical activity, 36 alpha waves, 36 beta waves, 36 delta
waves, 36 direct current, 36 electrical potentials, 36
gamma band, 36
- ê
infraslow fluctuations, 36 theta waves, 36
- Electrical currents, 44
neuronal sources, 44

- Electrical dipole, 45
 Electrical modulation, 373
 Electrocardiogram (ECG), 39
 Electroconvulsive therapy (ECT), 267, 412
 consensus conference, 268 contraindications, 270
 efficacy, 270
 historical perspective, 267 mechanisms, 269
 biochemical, 269
 metabolic, 270
 neuronal model, 269
 computational model, 269 parameters, 268 relapse, 270
 side-effects, 271
 anterograde amnesia, 271 retrograde amnesia, 271
 Electroencephalogram (EEG), 31, 297
 bipolar derivations, 31
 devices, 3
 dysrhythmia, 417
 EEG–TMS experiments, 102
 ERP systems, 417
 measurement, 31
 differential amplifiers, 31 potential difference, 31
 nonbrain events, 37
 as reflection of cortical self-regulation, 37 spectral analysis of, 40
 rhythmicity, 40
 spectra, power-law function of, 81 volume-conducted, 31
 Electrooculogram (EOG), 37 Electrophysiological brain research, 391 Emotional facial expressions, 226
 Emotionally competent stimulus, 209
 punishers, 209
 rewards, 209
 Emotional reactions, 209
 affective system, stages of reactions, 225 obsessive-compulsive disorder, 359
 Emotions, 207
 classification, 209
 background, 209
 primary, 209
 social, 209
 fMRI, 224
 as habitual responses, 209 Emotions (*cont.*)
 happiness, 224
 left-right asymmetry model, 214
 sadness, 224
 as separate dimension, 209 Encoding paradigm, 237
 Endophenotypes, 354
 markers, 78
 QEEG, 307
 Energization, 10
 Environmental risk factors, schizophrenia, 329 EOG.
 See Electrooculogram (EOG) Epileptiform activity, 46
 Episodic memory, 234
 functional neuromarkers of, 237
 old – new effect, 237 hippocampus, 235 neuronal model, 238 perceptual representations, 236 ventral stream system, 236
 EPN. See Early posterior negativity (EPN) ERD. See Event-related desynchronization
 (ERD)
 ERPs. See Event-related potentials (ERPs) Error-related negativity (ERN), 357
 enhancement of
 obsessive-compulsive disorder (OCD), 359
 Errors, 3
 random, 3
 systematic, 3
 variance, 4
 ERS. See Event-related synchronization (ERS)
 ES. See Effect size (ES)
 Event-related desynchronization (ERD), 94
 Event-related potentials (ERPs), 16, 59, 388, 392, 401
 beta neurofeedback effect, 394
 EEG systems, 417
 GO/NOGO task, 393
 independent components, obsessive-compulsive disorder, 363 neuromarkers, 78
 NOGO condition, 401
 paradigms, 68
 multiple sources, 68 psychological operations, 401
 stimulant medication, 393
 Event-related synchronization (ERS), 94 Excessive error signals, obsessive-compulsive disorder, 356
 Excessive frontal beta synchronization, 357 obsessive-compulsive disorder (OCD), 358
 Excessive nature of compulsion, obsessive-compulsive disorder, 352
 Excitatory neurons, 65
 Executive brain system, 291
 Executive control, 171
 Executive dysfunction theory, 297
 ex-Gaussian distribution, 12
 Expectancy wave, 180
 Exponential parameter, 12
 Extraversion, 217
 Eye blink, 37
 Eysenck's models, 217

F

- Facial expressions, 209
 Facilitates, 10
 False negatives errors, 11
 False positive errors, 11
 Fast-acting inhibitory receptors, 28
 Fast Fourier transform (FFT), 41
 Fast-wave activity, 307
 fbEEG. *See* Full-band EEG (fbEEG) fMRI. *See* Functional connectivity MRI (fcMRI)
 Functional connectivity MRI (fcMRI)
 Feedback projections, 63 Feedforward processing, 65
 FFT. *See* fast Fourier transform (FFT)
 Five-factor model (Big 5), 9, 15, 216
 agreeableness, 217
 conscientiousness, 217
 extraversion, 217
 intellect, 217
 neuroticism, 217
 fMRI. *See* Functional magnetic resonance imaging (fMRI)
 fNIRS. *See* Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)
 Forensic neuropsychology, 367
 Forensic psychiatry, 367
 Formal thought disorder, 324
 Fourier analysis, 42
 Fourier theorem, 40
 Frequency bands, 35
 Frontal alpha asymmetry, 98
 Frontal beta activity, 380
 in ADHD, 380
 Frontal beta rhythms, 111
 frontal leads, 111
 Frontal leucotomy, 221
 Frontal lobe functions, 183, 238
 Frontally distributed component, 313
 Frontal midline theta rhythm, 121, 307, 382
 adaptive behavioral, 129
 in ADHD, 382 age dynamics, 125 conflict detection, 129
 cortical metabolism, 126 functional features, 122 genetic
 factors, 125 historical perspective, 121 localization, 123
 personality traits, 126 prevalence, 124 task load, 127
 working memory, 127
 Frontal-parietal network, 178
 Frontocentral electrodes, 304
 Full-band EEG (fbEEG), 35
 Functional connectivity MRI (fcMRI), 24
 Functional imaging, processing steps in, 22
 baseline, 22
 subject movement, 22
 transformation, 22
 Functional magnetic resonance imaging (fMRI), 17, 310
 activation maps of, 22
 challenge, 25
 lack of fMRI testing, 25 lack of standardization, 25
 low signal-to-noise ratio, 25 uncertainty in BOLD
 modulation, 25
 clinical application, 25
 in conflict conditions, obsessive-compulsive disorder,
 356
 fMRI–BOLD signal, 96 language lateralization, 25
 motor cortex, localization of, 25 in neurological
 practice, 25 physiology, 22
 in symptom provocation, 355
 Functional meaning, 87
 Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), 265
 Functional neuromarkers, 387, 413, 414 attention deficit
 hyperactivity disorder (ADHD), 413
 behavioral parameters, 388
 cortical self-regulation, 388
 event-related potentials (ERPs), 388
 independent dimensions, 388
 obsessions, 415
 schizophrenia (SZ), 415
 Functional neuromarkers, implementing
 into psychiatric practice, 418 Functional reactivity, 91
 Fusiform gyri, 96
- G**
- GABA. *See* Gamma-aminobutyric acid (GABA)
 Gamma-aminobutyric acid (GABA), 28 agonists, 370,
 417
 GABAergic mechanisms, 119 mediated recurrent
 inhibition, 47 neurotransmission, 344 receptors, 44
 Gamma rhythms, 117, 381 Ganglia–thalamocortical
 system,
 obsessive-compulsive disorder, 360 General factor
 (g factor), 11
 g factor. *See* General factor
 Glutamate, 44
 Glutamate hypothesis, 343
 Goal-directed flexible behavior, 171
 Gold standard, 7
 GO/NOGO paradigm, 413
 G protein–coupled receptors, 28
 Gray's models, 217
 Group activation maps, 25
 Group independent component analysis multiple tasks, 72
 single tasks, 72

H

Habits of mind, 209
 Hallucinations, 324
 Hanning windows, 41
 HBI database, 381
 Healthy brain
 information flow, in sensory systems, 407
 cognitive control, 409, 410 conflict detection, 409
 ERPs and ERP components, 408, 409
 GO P3 wave, 409
 NOGO P3 wave, 409
 P1/N1 waves, 409
 procedural memory, 410
 sLORETA localizes, 407
 rhythms of
 alpha oscillations, 403
 beta rhythms, 405
 cortical self-regulation, EEG rhythms of, 404
 EEG recordings, 403 electrical alpha rhythms, 403
 infralow frequency band, oscillations, 403
 theta rhythm, frontal midline, 405
 Healthy controls (HCs)
 differences, 355
 obsessive-compulsive disorder, 354 Heart rate variability, 20, 249 Hemodynamic oscillations, 20
 Hemodynamic regulatory oscillations, 86 Heritability, 101, 216, 328
 obsessive-compulsive disorder (OCD), 353
 schizophrenia (SZ), 328
 Heterogeneity, 4
 obsessive-compulsive disorder, 353
 schizophrenia, 328
 High-threshold (HT)
 alpha rhythm generation, 103 calcium potentials, 102
 Hippocampal slice preparation, 249 Hippocampal theta rhythms, 121
 episodic memory, 131 hippocampus integrates, 131
 hypothetical neuronal mechanisms, 130 information quantum, 132 memory chunk, 132
 Papez circle, 130
 polysensory signal, 131
 pyramidal cells, 130
 in rats, 130
 reciprocal connections, 131 septal inhibitory, 131 theta oscillations, 130
 Hippocampus, 207
 HKD. *See* Hyperkinetic disorder (HKD) Homunculus map, 93
 5HT3A receptor-expressing interneurons (5HTs), 46
 5HTs. *See* 5HT3A receptor-expressing interneurons (5HTs)

Human brain functioning
 magnetic resonance imaging (MRI), 399 objective measures of, 399–402
 Human hippocampus, 121 Human motor cortex, 281
 Hyperactivation
 anterior cingulate cortex, 356
 of basal ganglia, obsessive-compulsive disorder, 356
 of specific cortical areas, 356 Hyperactive-impulsive symptoms, 297 Hyperactivity, 302
 symptoms, 413
 Hyperfrontality, obsessive-compulsive disorder, 357
 Hyperkinetic disorder (HKD), 292
 Hyperpolarization, 101
 Hypervigilance, 228 Hypoarousal hypothesis, 302
 Hypofrontality as response predictor to medication
 schizophrenia, 343
 Hypofrontality (fMRI) studies schizophrenia, 340
 Hypothalamotomy, 285
 Hypothalamus, 207, 210, 220
 expression of emotions, 220
 Hypothetical operations, 69
 psychological, 69

I

IAPS. *See* International affective picture system (IAPS)
 ICA. *See* Independent component analysis (ICA)
 ICD. *See* International Classification of Disorder (ICD)
 Iconic memory, 231
 Identical conditions, 4
 Idling, 90
 IFs. *See* Infralow fluctuations (IFs) IID. *See* Independent and identically distributed
 distributed (IID)
 Implanted electrodes, 130
 Impulse activity, 20, 108
 Impulsivity, 302, 413
 Inattention symptoms, 413
 Independent and identically distributed (IID), 53
 Independent component analysis (ICA), 23, 53, 71
 clinical practice, decomposition in, 55 independent and identically distributed (IID), 53
 linear and instantaneous mixing process, 53
 non-Gaussian probability density functions, 53
 sLORETA images, 57
 statistically independent sources, 53 topographies, 57
 Independent component neurofeedback, obsessive-compulsive disorder, 362

- Infancy, 216
 Information flow, 59, 387
 in local network, 64 motor-related activity, 59 sensory-related activity, 59 two packets, 65
 in visual pathways, 63
 Information processing, 10, 77 Infralow frequencies, 20
 neurofeedback, 256
 Infralow electrical oscillations, 83
 arrhythmic fluctuations, 83 historical perspective, 83
 periodic oscillations, 83
 Infralow fluctuations (IFs), 15, 35, 87, 250 in
 performance, 15
 Inhibition paradigms, 175 Inhibitory interneurons, 46
 5HT3A receptor-expressing interneurons (5HTs), 46
 parvalbumin-expressing interneurons (PVs), 46
 somatostatin-expressing interneurons (SOMs), 46
 Integrated visual and auditory CPT
 (IVA), 15
 Interictal spikes, 48
 Interindividual differences, 41
 Interindividual variability, 77
 Internal representations, 9
 International affective picture system
 (IAPS), 218
 International brain database, 372
 International Classification of Disorder
 (ICD), 292
 International Pharmacoe-EEG Society (IPEG), 391
 10–20 International System, 34
 Intracortical connectivity, 45
 interneurons, 45
 principal cells, 45
 Intracranial EEG recordings, 123 of monkeys, 123
 of patients, 123
 Intracranial recordings, 108
 Intraindividual standard deviation (ISD), 14
 inconsistency, life span, 14 Intrasubject reliability, 25
 Ionotropic receptors, 28
 IPEG. *See* International Pharmacoe-EEG Society (IPEG)
 ISD. *See* Intraindividual standard deviation (ISD)
 Isotopes, 27
 IVA. *See* Integrated visual and auditory CPT (IVA)
- K**
- Korsakoff's syndrome, 235 Kullback–Leibler divergence, 54
- L**
- Latent class analysis (LCA), 293 Late positive complex
 (LPC), 226 LCA. *See* Latent class analysis (LCA) Lesions,
 355
 orbitofrontal cortex, 355
 LFPs. *See* Local field potentials (LFPs) Lifetime
 prevalence, obsessive-compulsive
 disorder, 352
 Ligand-gated receptors, 28
 Local field potentials (LFPs), 44, 108 Log-normal
 distributions, 12
 Log value, 5 Long-term memory, 231
 explicit, 234
 implicit, 234
 LORETA. *See* Low resolution tomography (LORETA)
 Low resolution tomography (LORETA), 50, 254
 Low-voltage fast EEG, 100
 LPC. *See* Late positive complex (LPC)
- M**
- Magnetic resonance imaging (MRI), 18 obsessive-
 compulsive disorder (OCD),
 355
 physical basis of, 18
 Magnetoencephalography (MEG), 90, 116
 Magnocellular neurons, 64
 Magnocellular visual system, 333
 Malingering, 367
 Mapping tool, 222
 Mathematical algorithms, 18
 Maturation lag, 417
 hypothesis, 303
 Maximum entropy, 54
 Maxwell equations, 51
 Mayer waves, 20
 Mean value, 5
 Medications, 246
 MEG. *See* Magnetoencephalography (MEG) Membrane
 depolarization, 37 Memory, 231
 impairment, 29
 related operations, 59
 systems, 60
 temporal aspects, 231
 working representations, 233
 Mental health, 98
 MEPs. *See* Motor-evoked potentials (MEPs)
 Metabotropic receptors, 28
 Methylphenidate, 300, 378, 413 Miller and Cohen's
 model, 177 Minimal brain dysfunction, 291 Minnesota
 multiphasis personality inven-
 tory (MMPI), 9
 Mirror neurons, 209
 Mismatch negativity (MMN), 63
 MMN. *See* Mismatch negativity (MMN)
 MMPI. *See* Minnesota multiphasis personal-
 ity inventory (MMPI)

- MNI. *See* Montreal Neurological Institute (MNI)
- MNI305 atlas, 18
- Monitoring, 10
- Monozygotic vs. dizygotic, 353
- Montages, 31, 60
- common average, 31
- Montreal Neurological Institute (MNI), 18
- Mood symptoms, 324
- Morlet functions, 43
- Morlet wavelets, 42
- Motivational behavior, 210
- Motor abnormalities, schizophrenia, 330
- Motor cortex, 379
- cortical areas, 110
- Motor-evoked potentials (MEPs), 250, 281
- Motor response, 110
- Motor tics, 354
- Movement-related noncortical pathways, 184
- Multiple beta rhythms, 109
- Multiple research groups, 8
- Mu-rhythms, 90, 382
- Muscle artifacts, 38
- N**
- NA. *See* Negative affectivity (NA)
- Negative affectivity (NA), 212
- Negative facial expression, 226
- Negative reinforcement loop, 352
- Neurodevelopment, schizophrenia, 326–327
- Neurofeedback (NF), 216, 247, 378, 411, 417
- advantages, 263
- minimizes side-effects, 264
- bulldozer principle, 260
- classification, 252
- conventional electroencephalogram based, 250
- cortical potential neurofeedback, 255
- EEG-based, 252
- activation, 252
- biofeedback, 411
- relaxation, 252
- infraslow fluctuation based, 250, 411
- limitations, 263
- LORETA-based, 255
- methodology, 84
- neurophysiological basis, 257
- relative frontal beta training, 258
- nonelectrical, 265
- nonspecific effects, 263
- protocols, 252, 367
- specific effects, 263
- technique, 35, 248
- treatment, 249, 362
- obsessive-compulsive disorder, 362
- types of, 411
- Neuroguide database, 372
- Neuroimaging methods, 325
- Neuroleptics drugs, 29
- Neuromarkers, 3, 334. *See also* Functional neuromarkers
- in clinical practice, 8
- aid psychiatrists, 8
- brain functioning, specific index of, 8
- prognostic procedure, 8
- reliable, 8
- sensitive, 8
- measures, 401, 402
- quantitative measurement, 3
- standardization, 8
- Neurometrics, 250
- database, 371
- Neuromodulators, 245
- Neuronal impulses reverberation, 238
- Neuronal mechanisms, 86
- Neuronal model, 157, 359
- network, 82
- obsessive-compulsive disorder (OCD), 359
- schizophrenia (SZ), 344–347
- Neurons, 210
- Neuron-specific enolase (NSE), 250
- Neuropsychological assessment,
- schizophrenia, 329
- Neuropsychological methods, 325
- Neuropsychological parameters, 195
- Neuropsychological profile, 354
- heterogeneity, 298
- inhibiting and planning motor, 354
- obsessive-compulsive disorder (OCD), 354
- Neuropsychological testing, 10
- Neuropsychology, 10
- Neuroreceptors, 28
- membrane protein, 28
- Neurotherapy, 250
- Neuroticism, 217
- Neurotoxicology, 391
- Neurotransmitters, 361
- obsessive-compulsive disorder (OCD), 361
- receptors, 28
- G protein – coupled, 28
- ionotropic, 28
- ligand-gated, 28
- metabotropic, 28
- schizophrenia (SZ), 343
- N₂ event-related potential waves, 357
- NF. *See* Neurofeedback (NF)
- Nicotinic receptors, 29
- NMDA receptor hypofunction, 343
- N2 NOGO wave, 190, 358
- N170, object recognition deficit schizophrenia (SZ), 336
- NOGO anteriorization (NGA), 343
- NOGO ERP components, 362

- NOGO P3 waves, 407
 Nonspecific effects, 263
 cognitive training, 263 positive reinforcement, 263
 Noradrenalinergic pathways, 302 Noradrenalin reuptake
 inhibitors, 370, 417 Norepinephrine (NE), 227, 245
 Normative databases, 8
 NSE. *See* Neuron-specific enolase (NSE) Nucleus
 accumbens, obsessive-compulsive
 disorder, 361
 N1 wave, 145
 N2 wave, 357
 N600 wave, 359
 NxLink database, 371
- O**
- Observed score, 3
 Obsessions, 351, 415
 Freud's symbolic interpretation, 351 Obsessive-
 compulsive disorder (OCD), 415
 action inhibition, 359
 action-monitoring/action-inhibiting, 360
 anterior cingulate, 355
 behaviorism, 351
 cingulate cortex, 357
 cognitive behavioral therapy, 361 cognitive control,
 latent components of,
 359
 comorbidity, 354
 development, 353
 DSM-IV, 351
 early/late onset, 353
 emotional reaction, 359
 ERP independent components, 363 error-related
 negativity (ERN), 357
 enhancement of, 359
 excessive error signals, 356
 excessive frontal beta synchronization, 358
 excessive nature of compulsion, 352 first-line treatment,
 361 fMRI
 in conflict conditions, 356
 in symptom provocation, 355 ganglia-thalamocortical
 system, 360 healthy controls (HCs), 354
 differences, 355
 heritability, 353
 heterogeneity, 353
 historical overview, 351
 hyperactivation
 of basal ganglia, 356
 of specific cortical areas, 356 hyperfrontality, 357
 independent component neurofeedback, 362
 lesions, 355
 orbitofrontal cortex, 355
 lifetime prevalence, 352
 medial frontal, 355
 negative, 353
 neurofeedback treatment, 362
 neuronal model, 359
 neuropsychological profile, 354
 inhibiting and planning motor, 354 neurotransmitters,
 361
 N₂ event-related potential waves, 357
 nucleus accumbens, 361
 orbitofrontal cortical, 355
 preparing activity, 359
 prevalence, 352
 psychosurgery/deep-brain stimulation, 362
 quantitative electroencephalography, 357 reactive
 cognitive control, latent
 components of, 360 relieve symptoms, 351 response
 inhibition deficits, 354 rTMS protocols, low-frequency
 (inhibitory), 363
 serotonergic system, 361
 spectrum of disorders, 354
 structural magnetic resonance imaging, 355
 Obsessive-compulsive disorder (OCD) (*cont.*)
 supplementary motor area, 364 symbolic
 interpretation, 351 symptoms, 352
 transcranial direct current stimulation, 364
 transcranial magnetic stimulation, 363 Obsessive-
 compulsive personality disorder
 (OCPD), 352
 Occipital alpha rhythms, 91
 Occipital cortex, 93
 Occipital rebound beta rhythms, 114 occipital-temporal
 areas, 114 rebound synchronization, 114
 OCD. *See* Obsessive-compulsive disorder (OCD)
 ODD. *See* Oppositional defiant disorder (ODD)
 Oddball paradigms, 176
 OFC. *See* Orbitofrontal cortex (OFC)
 Operant conditioning, 248
 clinical application, 260
 theory, 259
 Opioid receptors, 29
 Oppositional defiant disorder (ODD), 296 Orbitofrontal
 cortex (OFC), 98, 207, 212
 as map of rewards and punishers, 221 obsessive-
 compulsive disorder (OCD),
 355
 Orienting wave, 180
 Oscillations, 37, 81
 Oscillatory beta activity, 109
 Oxyhemoglobin, 19

- P**
- Papez circle, 130
- Parietal alpha rhythm, 94
- Parietally distributed component, 313
- Parietotemporal lobes, 238
- Parkinson's disease, 109, 184
- Paroxysmal activity, 86
- Parvalbumin-expressing interneurons (PVs), 46
- Passive oddball task, 68
- Pathological locus coeruleus activity, 302 P3b
as endophenotype, schizophrenia, 337 as psychosis predictor, schizophrenia, 338
wave, 302
- PC. *See* Posterior commissure (PC)
- Peak performance, 367
- Peniston–Kulkosky protocol, 254
- Percentage signal change, 19 Percentiles, 5
- Perceptual landscapes, 225
- Performance, preportent model, 68
- Perinatal hypoxic, 310
- Periodic oscillations, 83
- Persistent alpha, 384
- Personality trait, 216
- Personalized medicine, 391
- PET. *See* Positron emission tomography (PET)
- PFC. *See* Prefrontal cortex (PFC) P50 gating effect, 415
- Pharmaco-electroencephalography, 391 Pharmaco-event related potential, 392 Pharmacologically induced convulsive therapy, 267
- Pharmacology, 391
clinical, 391
preclinical, 391
- Pharmacotherapy/neurotherapy/neuro-modulation techniques, 411
- Phase spectra, 41
- Plasticity, 259
- P3 NOGO wave, 190, 395
- Polarographic method, 20
- Population, distribution across, 5
- Positron emission tomography (PET), 27, 116, 222
invasive method, 28
as neuromarker, 30
physical basis, 27
spatial resolution, 27
- Positrons, 27
- Posterior commissure (PC), 17 Posteriors
alpha rhythm, 384
alpha rhythms, 90
- Posttraumatic stress disorder (PTSD), 223 Power-law function, 81
of EEG, 82
- Precentral cortex, 111
- Preclinical research, 78
- Prefrontal cortex (PFC), 177
- Preparatory cortical activities, 179
- Preparatory slow fluctuations, 85
- Preset threshold, 256
- Primary emotions, 210
- Primary sensory areas, 178
- Proactive cognitive control
deficit, schizophrenia, 339 schizophrenia (SZ), 341
- Proactive control processes, 11
- Procedural memory, 234 frontoparietal networks, 240 neuromodulators, 242
acetylcholine, 242
dopamine, 242
new actions, learning of, 240
- Prognostic power, 370
- Prominent mu-rhythms, 91
- Pruning, 344, 345
- Psychiatrist working space, 371
arrangement, 371 Psychiatry, treatment options
deep brain stimulation (DBS), 412 electroconvulsive therapy (ECT), 412 pharmacotherapy/neurotherapy/neuromodulation techniques, 411 transcranial direct current stimulation (tDCS), 412
transcranial magnetic stimulation (TMS), 412
- Psychoactive drugs, 286 Psychomotor activity, 324
- Psychopathology, 245 Psychopharmacology, 246
current crisis, 246
- Psychostimulants, 395
- Psychosurgery/deep-brain stimulation, 362
obsessive-compulsive disorder (OCD), 362
- Psychoticism, 217
- Psychotropic drug, 246
- PTSD. *See* Posttraumatic stress disorder (PTSD)
- Pulsation, 39
- PVs. *See* Parvalbumin-expressing interneurons (PVs)
- Pyramidal cells, 36
- Q**
- QEEG. *See* Quantitative EEG (QEEG)
- Quality control, 10
- Quantitative EEG (QEEG), 307
changes, 392
neurofeedback, 392
parameters, 415

ERP databases, 371 Quantitative electroencephalography, obsessive-compulsive disorder, 357

R

Radioactive substance, 27
 Radiofrequency band, 18
 Radioligands, 28
 D2, 28
 dopamine transporter (DAT), 28 5-HT₂, 28
 serotonin transporter, 28 Radio waves, amplitude of, 18 Random errors, 3
 Rapid cognitive impairment, 323 Reaction time (RT), 10, 12
 variability, 12
 Reaction time variability (RTV), 13, 300 Reactive cognitive control, latent
 components of
 obsessive-compulsive disorder (OCD), 360
 Reactive cognitive control, schizophrenia, 340, 342
 Reactive control processes, 11 Readiness potential (RP), 179 Reality–expectation discriminability, 335 Real-time fMRI (rtfMRI), 265 Rebound synchronization, 110
 Receiver operating characteristic (ROC)
 curve, 6
 Reference electrode, 248
 Regional image intensity, 19
 Relapse, 270
 Relative frontal beta, 253
 Relative residual energy (RRE), 49 Relaxation protocols, 263 Relaxation training, 254, 257 Reliability, 4
 Relieve symptoms, obsessive-compulsive disorder, 351
 Repeatability, 4
 Repetitive TMS (rTMS), 282, 283, 321, 412 protocols,
 low-frequency (inhibitory), 363 theta burst stimulation, 283
 Reproducibility, 4
 Responsibility, 354
 response inhibition deficits, obsessive-compulsive disorder, 354
 response inhibition performance, 311 responses to tasks, 85
 contingent negative fluctuation, 85 red arrows, 85
 Retrieval operations, 238 Retrograde amnesia, 267
 Rhythmic electrical activity, 403 Rhythmicity, 40
 frontal and central beta rhythms, 40 frontal midline theta rhythms, 40 posterior alpha rhythms, 40
 ROBBIA. *See* Rotman–Baycrest battery for investigating attention (ROBBIA)
 ROC. *See* Receiver operating characteristic (ROC) curve
 Rolandic alpha, 90 Rolandic beta rhythms, 109

mechanism of generation, 118 Rolandic fissure, 297, 378, 417 Rolandic spikes, 377, 413
 in ADHD, 378

Rostral anterior cingulate, 126 Rotman–Baycrest battery for investigating attention (ROBBIA), 10 RP. *See* Readiness potential (RP)
 RRE. *See* Relative residual energy (RRE)
 RT. *See* Reaction time (RT)
 rtfMRI. *See* Real-time fMRI (rtfMRI)
 rTMS. *See* Repetitive TMS (rTMS)
 RTV. *See* Reaction time variability (RTV) RT variability (RTV), 388

S

SAS. *See* Supervisory attentional system (SAS) model
 Scale invariance, 81
 Schizophrenia (SZ), 415
 age onset, 325, 326
 auditory MMN, 334
 automatic predicting ability failure, 335 developmental pruning hypothesis, 327 dopamine hypothesis, 343 endophenotype, 337 environmental risk factors, 329 frontal basal ganglia thalamocortical circuits
 impairment of action selection, 347 GO/NOGO paradigm, 340, 346 hallucinations and delusions, 325 heritability, 328
 heterogeneity, 328 historical overview of, 323 hypofrontality (fMRI), 340
 as response predictor to medication, 343 studies, 340
 lack of insight, 325
 2-mA tDCS, 348
 motor abnormalities, 330
 N2b/P3 component, 335
 neurodevelopment, 326–327
 neuromarkers of prodromal state, 326
 neuronal model, 344–347
 neuropsychological assessment, 329
 neurotransmitters, 343 N100/MMN and P3a/P3b, 337, 338
 reduced P3 amplitude, 340 N170/N250, 336
 P300 amplitude reduction, 332 PANSS scores, 348 P3b as endophenotype, 337
 as psychosis predictor, 338 P50 gating failure, 332 predictor for subsequent psychosis, 338, 339 prevalence, 325
 proactive cognitive control, 341 deficit, 339 pruning, 345
 QEEG, 330, 331
 reactive cognitive control, 340, 342 reduced CNV/ stimulus preceding

- negativity (SPN), 340 reduced predicting ability, 335 sensory-related neuromarkers, 332–333 simple viewing tests, 331 spontaneous electroencephalography, 330–332 striatal neurons, threshold of activation, 347 subclassifying, 328 symptoms, 323–325 synaptic pruning, schematic diagram of, 327 tDCS for, 348 hallucinations, 349 timecourse, 325–326 transcranial magnetic stimulation (TMS), 348 treatment, 329 volumetric studies, 330
- SCP. *See* Slow cortical potential (SCP) protocol
- SD. *See* Standard deviation (SD)
- SE. *See* Standard error (SE)
- Segregated reentrant loops, 184
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), 245
- Semantic memories, 234
- Sensitivity, 6
- Sensitivity index, 388
- Sensorimotor rhythm (SMR), 249, 378
- Sensory distortions, 325, 332
- Sensory information flow, 183
- Sensory modalities, 22, 137
- Sensory-motor interface, 178
- Sensory-motor rhythm (SMR), 90 Sensory-related neuromarkers, schizophrenia, 332–333
- Sensory-related operations, 59
- Sensory systems, 60, 137
- Separating components, 69 covariance matrixes, joint diagonalization of, 74 group independent component analysis, 72 in multiple tasks, 72 in single tasks, 72 single trial independent component analysis, 71 subtraction approach, 69
- Septohippocampal circuit, 218
- Serotonergic projections, 229
- Serotonergic system, obsessive-compulsive disorder, 361
- Serotonin (5-HT) receptors, 29, 228, 246
- Short-term memory, 231
- Signal-to-noise ratios, 61, 344
- Single-factor model, 329
- Single-photon emission computed tomography (SPECT), 316 Situational conditioned reflexes, 248 sLORETA. *See* Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA)
- Slow cortical potential (SCP) protocol, 255
- SMA. *See* Supplementary motor area (SMA)
- Smearred potential topography, 47
- SMR. *See* Sensorimotor rhythm (SMR)
- Somatosensory cortex, 102
- Somatostatin-expressing interneurons (SOMs), 46
- SOMs. *See* Somatostatin-expressing interneurons (SOMs)
- Spatial filters, 76
- Spatial filtration, eye movement correction, 375
- Spatial resolution, 27
- Specificity, 6 sensitivity measurement, 6 SPECT. *See* Single-photon emission computed tomography (SPECT)
- Spectrogram, 111
- Spherical spline interpolation, 32
- SPN. *See* Stimulus preceding negativity (SPN)
- Spontaneous electroencephalogram, 16 Spontaneous electroencephalography schizophrenia (SZ), 330–332
- Spontaneous fluctuations, 250
- Spontaneous variations, 3
- Sport psychologists, 367
- SSRIs. *See* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
- Standard deviation (SD), 7, 12
- Standard error (SE), 7
- Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA), 93 images, 123 localization, 405, 407 Stereotactic operations, 193
- Stereotypes, 324
- Stimulus preceding negativity (SPN), 179, 339
- Stroop tasks, 176
- Subcerebral projection neurons, 46
- Subcortical dopamine hyperfunction, 343
- Subtraction approach, 69
- Supervisory attentional system (SAS) model, 10 Supplementary motor area (SMA), 180 obsessive-compulsive disorder, 364
- Suppress, 68
- Symbolic interpretation, obsessive-compulsive disorder, 351
- Synaptic activity, 44
- Synaptic transmissions, 108, 245
- Systematic errors, 3
- Systemic blood pressure, 20
- SZ. *See* Schizophrenia (SZ)

T

Talairach brain, 17 Task-negative networks, 23 Task-positive networks, 14, 23 Task-setting, 10 Task switching paradigms, 175 Tau rhythm, 90 TBR. *See* Theta/beta ratio (TBR) tDCS. *See* Transcranial direct current stimulation (tDCS)

Temperament
 brain model, 212
 dimensions, 211
 monitoring affect, 211
 negative affect, 211
 positive affect, 211

Temporal binding, 117
 Temporal dynamics, 231
 Temporally distributed component, 313
 Test of variables of attention (TOVA), 15
 Test-retest reliability, 4, 25, 28, 57, 76
 Thalamic midline nuclei, 100
 Thalamic neurons, 104
 impulse activity, 83 infraslow fluctuation in, 83
 Thalamocortical neurons, 101, 403 burst mode, 101
 tonic mode, 101

Theory of action programming, 187 Theta/beta ratio (TBR), 304, 379
 in ADHD, 379
 metaanalysis, 306

Theta burst stimulation, 283
 Timecourse, schizophrenia, 325–326

TMS. *See* Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Tonic motor activity, 109
 Tonotopic organization, 160
 Tourette's syndrome, 354
 TOVA. *See* Test of variables of attention (TOVA)

Transcranial direct current stimulation (tDCS), 247, 412
 attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), 320
 historical perspective, 247
 limitations, 257
 long-term post-tdcs, 255
 neurophysiological basis, 252
 NMDA involvement, 256
 nonlinear collective effect, 254
 obsessive-compulsive disorder, 364
 procedure, 247
 protocols, 417
 safety, 257
 for schizophrenia, 348
 side-effects, 257
 vs. electroconvulsive therapy, 250 Transcranial magnetic stimulation (TMS), 214, 250, 281, 348, 412
 model, 283

obsessive-compulsive disorder, 363
 physical principles, 281
 physiological effect, 281
 safety, 283
 rTMS, 283
 schizophrenia, 348

Translational research, 78
 True score, 3
 Two-click paradigm, 68

U

UK ECT Review Group, 270 Unilateral electrode placement, 267 Unusual cortical areas, 99

V

Validity, 4
 Vanderbilt Assessment Scale for Parents (VAS-P), 294
 VAS-P. *See* Vanderbilt Assessment Scale for Parents (VAS-P)

Ventral visual stream, 63
 Veritable–sham–veritable approach, 259
 Vertex beta rhythms, 113
 in resting state, 114

Virtual intracranial electroencephalogram protocols, 254
 Visual discrimination, 145
 Visual mismatch negativity (MMN), 146 Visual modality, decay of information, 232 Visual N170, 148
 Visual N250 repetition effect, 151 Visual N1 wave, 228
 Visual P2, 153 Voltage-gated channels, 37
 ion channels, 37 Volume conductance, 47

W

WAIS. *See* Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)

Wavelets, 42
 Wavelet transformation, 42 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), 97
 perceptual organization, 97
 processing speed, 97
 verbal comprehension, 97
 working memory, 97

Wernike aphasia, 234
 What stream, 160
 Where stream, 160
 White noise, 81
 Willed selection paradigms, 175
 Working memory, 128, 178, 233
 representations, 178

Z

Z scores, 5, 402

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русской редакции книги	3
Введение	5
ЧАСТЬ 1. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НЕЙРОМАРКЕРОВ	22
ГЛАВА 1.1. Теория измерений	22
ГЛАВА 1.2. Психометрия и нейропсихологическая оценка	28
ГЛАВА 1.3. Функциональная магнитно-резонансная томография	35
ГЛАВА 1.4. Позитронно-эмиссионная томография	44
ГЛАВА 1.5. Спонтанная электроэнцефалограмма.....	48
ГЛАВА 1.6. Вызванные потенциалы	74
ЧАСТЬ 2. НЕЙРОМАРКЕРЫ КОРТИКАЛЬНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ	94
ГЛАВА 2.1. Сверхмедленные электрические колебания	96
ГЛАВА 2.2. Альфа-ритмы	103
ГЛАВА 2.3. Бета- и гамма-ритмы.....	120
ГЛАВА 2.4. Фронтальный срединный тета-ритм	133
ЧАСТЬ 3. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПОТОКИ В МОЗГЕ	146
ГЛАВА 3.1. Сенсорные системы и модуляция внимания.....	146
ГЛАВА 3.2. Исполнительная система и когнитивный контроль	178
ГЛАВА 3.3. Аффективная система, эмоции и стресс	212
ГЛАВА 3.4. Системы памяти.....	234
ЧАСТЬ 4. МЕТОДЫ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ	245
ГЛАВА 4.1. Фармакологический подход.....	245
ГЛАВА 4.2. ЭЭГ-биоуправление.....	247
ГЛАВА 4.3. Электросудорожная терапия	267
ГЛАВА 4.4. Транскраниальная микрополяризация.....	271
ГЛАВА 4.5. Транскраниальная магнитная стимуляция	279
ГЛАВА 4.6. Глубинная стимуляция мозга.....	282
ЧАСТЬ 5. НЕЙРОМАРКЕРЫ В ПСИХИАТРИИ	285
ГЛАВА 5.1. Синдром недостатка внимания и гиперактивности.....	285
ГЛАВА 5.2. Шизофрения	317
ГЛАВА 5.3. Обсессивно-компульсивное расстройство	344

ЧАСТЬ 6. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОМАРКЕРОВ.....	357
ГЛАВА 6.1. Рабочие гипотезы.....	357
ГЛАВА 6.2. Техническая реализация	361
ГЛАВА 6.3. Тестирование рабочих гипотез: спонтанная ЭЭГ.....	366
ГЛАВА 6.4. Тестирование рабочих гипотез: вызванные потенциалы	375
ГЛАВА 6.5. Мониторинг эффекта лечения	379
ЧАСТЬ 7. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ: ОБЗОР	383
ГЛАВА 7.1. Объективные показатели функционирования мозга человека.....	383
ГЛАВА 7.2. Ритмы здорового мозга	387
ГЛАВА 7.3. Информационные потоки в здоровом мозге.....	390
ГЛАВА 7.4. Современные методы лечения в психиатрии	394
ГЛАВА 7.5. Функциональные нейромаркеры в больном мозге	396
ГЛАВА 7.6. Применение в клинической практике	400
Заключение.....	403
Литература.....	404
Дополнительные источники	411
Предметный указатель.....	423

**ОТДЕЛЬНАЯ БЛАГОДАРНОСТЬ
СПОНСОРАМ ИЗДАНИЯ КНИГИ:**

Грушвицкому Александру Андреевичу, фирма «Мицар»

Прилуцкому Дмитрию Анатольевичу, фирма «МКС»

Захарову Сергею Михайловичу, фирма «Медиком МТД»

Шубину Алексею Борисовичу, фирма «Нейрософт»

Вязьмину Олегу Никандровичу, фирма «Инфомед»

Компьютерные ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФЫ МИЦАР•ЭЭГ



МОЩНЫЙ ИНСТРУМЕНТ
ДЛЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ,
НЕВРОЛОГИИ И
ПСИХИАТРИИ



Клиническая и количественная ЭЭГ
Когнитивные вызванные потенциалы
Анализ методом независимых компонент
Амбулаторный и Видео ЭЭГ мониторинг
LORETA томография
Нормативная база спектров

Сертификат ISO 13485:2003
CE маркировка продукции
FDA 510k: K143233 (USA)



Гарантийное обслуживание 2 года
Первичная специализация врача по методике ЭЭГ

MITSAR

ООО «Мицар»

197374, Санкт-Петербург,
ул. Оптиков 4 к.2, БЦ Лахта, офис 406

тел/факс +7 (812) 297 7274

e-mail info@mitsar-eeg.ru
www.mitsar-eeg.ru
www.engwww.mitsar-medical.com

Мицар ЭЭГ

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ

MIT SAR


- РУТИННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ВИДЕО - ЭЭГ МОНИТОРИНГ
- АМБУЛАТОРНАЯ ЭЭГ

СВОБОДА ПАЦИЕНТА

Беспроводной интерфейс, малый вес,
24 часа записи ЭЭГ в память

МОБИЛЬНОСТЬ ВРАЧА

Приложение для ОС ANDROID
Сумка-укладка для оборудования

ВИДЕО-ЭЭГ МОНИТОРИНГ

Сетевые видеорекамеры «день-ночь»
высокого разрешения

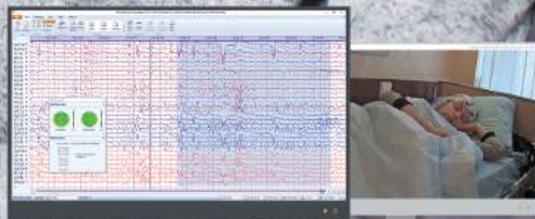
АКСЕССУАРЫ

MCScap, Electro-Scap, WAVEGUARD™,
дисковые электроды на пасту,
субдуральные типа Grid/Strip



CE
0537

Сертификат качества ISO 13485:2003
FDA 510k: K143233 (USA)



ООО Мицар • Россия • Санкт-Петербург

info@mitsar-eeg.ru
+7 (812) 297 7274
www.mitsar-eeg.ru
www.mitsar-medical.com

Кропотов Юрий Дмитриевич

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОМАРКЕРЫ В ПСИХИАТРИИ

Применение
в диагностике и лечении

Технический редактор – Юрий Иванов
Компьютерная верстка – Анна Конкина

Подписано в печать 15.08.2019.
Формат 70x100/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная.
Гарнитура Minion. Тираж 300 экз. Зак. №193.

Издательство «Шико-Севастополь»
299001, Севастополь, ул. Льва Толстого, 14
e-mail: shiko_12@mail.ru



ISBN 978-5-6040337-6-0



9 785604 033760