

На правах рукописи

Пронина Марина Владимировна

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ И НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ
ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

03.03.01 – Физиология
19.00.02 - Психофизиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Санкт-Петербург - 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук.

Научные руководители:

доктор биологических наук, лауреат
Государственной премии СССР,
профессор
Кропотов Юрий Дмитриевич

кандидат медицинских наук,
заслуженный врач России, доцент
Поляков Юрий Израилевич

Официальные оппоненты:

Суворов Николай Борисович, доктор
биологических наук, профессор, НИИ
экспериментальной медицины СЗО
РАМН, заведующий лабораторией
нейроэкологии

Александров Александр Алексеевич,
доктор биологических наук,
профессор, Санкт-Петербургский
Государственный Университет,
заведующий кафедрой высшей нервной
деятельности и психофизиологии.

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский Государственный
Медицинский Университет им.
академика И.П. Павлова

Защита состоится «__» _____ 2013 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 002.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по адресу: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6).

Автореферат разослан «__» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Ордян Н. Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Шизофрения является эндогенным психическим заболеванием, приводящим к инвалидизации и, зачастую, утрате трудоспособности. По данным ВОЗ шизофренией страдает около 1% населения.

В последние десятилетия растет интерес исследователей к нейрофизиологическим и морфологическим изменениям у больных шизофренией, которые могли бы пролить свет на механизмы развития заболевания. Однако однозначных результатов получить пока не удалось. До сих пор не найдено диагностических критериев шизофрении по данным лабораторных или психологических тестов и методов нейрокартирования. Диагноз шизофрении, как и многих других психических расстройств, со времен Крепелина ставится на основании только клинического впечатления врачей.

Среди множества признаков когнитивных нарушений при шизофрении основными являются ослабление внимания, планирования, способности к инициации и регулированию целенаправленного поведения, что указывает на дисфункцию системы управления (Randolph et al., 2003; Green, 1998 и др.).

Традиционно для изучения функций и дисфункций системы управления используются тесты oddball и Go/NoGo парадигмы. Предполагается, что дисфункция указанной системы ведет к поломке механизмов выделения и подавления программ действия в соответствии с текущей ситуацией, что выражается в изменении параметров вызванных потенциалов в указанных тестах, в особенности их поздних позитивных компонент (P300).

Вопрос о нарушении работы системы селекции действий при шизофрении, до сих пор остается недостаточно исследованным. Начиная с первой работы Roth и Cannon (1972) снижение амплитуды P300 у больных шизофренией было показано много раз (Levit et al., 1973; Pritchard, 1986; Shenton et al., 1989; McCarley et al., 1989; Ford et al., 1992; 1994c). Однако, результаты исследований во многом противоречивы. Причиной этому может

быть многообразие симптомов болезни, их комбинаций и соответствующее разнообразие препаратов, применяемых для коррекции состояния больных.

Применение методов вживленных электродов и функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что генерация активности, аналогичной компонентам P300 происходит в разных областях мозга на разные стимулы тестов oddball и Go/NoGo парадигмы. Так, область активации после target-стимула в тестах oddball парадигмы соответствовала височно-теменной, фронтальной и передней цингулярной областям коры (McCarthy et al., 1997; Menon et al., 1997; Halgren et al., 1998; Ford et al., 1999). В работах с использованием Go/NoGo теста изменение активности на NoGo стимулы наблюдалась в префронтальных и особенно передних цингулярных областях коры (Strik et al., Fallgatter et al., 2002).

Эти данные указывают на существование, по крайней мере, нескольких генераторов волн P300, возникающих на разные стимулы и в разных условиях. Можно предположить, что вызванные потенциалы, зарегистрированные с поверхности головы, содержат в себе сигналы от нескольких источников, активных в каждый момент времени. Так как вызванные потенциалы могут быть описаны суммой линейных комбинаций, которые являются в некотором смысле независимыми, для разделения сигналов от разных источников к данным был применен математический метод, называемый методом независимых компонент (ICA) (Jutten, Herault, 1991; Comon, 1994; Bell, Sejnowski, 1995). Разложение вызванных потенциалов в Go/NoGo тесте методом независимых компонент показывает, что традиционный компонент вызванных потенциалов P300, содержит в себе несколько составляющих, имеющих различную локализацию, временную динамику и функциональный смысл (Kropotov et al., 2011).

Несмотря на большое количество работ по исследованию нарушений процессов, связанных с обработкой сенсорной информации и работой системы контроля действий, при шизофрении, пространственная локализация этих нарушений до сих пор не определена. Применение метода независимых компонент позволяет разделить сигналы, отражающие отдельные звенья

процессов переработки стимула и принятия решения, выявить их изменения при шизофрении, и определить методом sLORETA (Pascual-Marqui, 2002) локализацию их источников с хорошей точностью.

Данные о нейрофизиологических механизмах нарушений у таких больных могут лечь в основу разработки дополнительных объективных диагностических критериев в рамках синдромологической или нозологической диагностики.

Таким образом, использование метода независимых компонент для исследования нарушения работы системы контроля действий при шизофрении является, безусловно, актуальным.

Объект исследования - больные шизофренией и здоровые испытуемые.

Предмет исследования – сравнительный анализ поведенческих характеристик и особенностей усредненных по группе (групповых) вызванных потенциалов и независимых компонент вызванных потенциалов при выполнении теста в парадигме Go/NoGo.

Цели:

1. Разделение процессов обработки сенсорных стимулов и селекции действий в тесте Go/NoGo парадигмы и уточнение локализации их источников с помощью метода независимых компонент.
2. Выявление компонентов, значимо различающихся в группе больных шизофренией и между группами больных и здоровых испытуемых.

Основные задачи исследования:

1. Выделение независимых компонент вызванных потенциалов, связанных с процессами обработки сенсорных стимулов и селекции действий у больных шизофренией и здоровых испытуемых.
2. Выявление принципиальных различий в процессах обработки сенсорных стимулов и селекции действий между группами больных шизофренией, принимавших и не принимавших нейролептики, с преобладанием в клинической картине позитивной и негативной симптоматики и с разными формами шизофрении.

3. Выявление различий в процессах обработки сенсорных стимулов и селекции действий у больных шизофренией по сравнению с группой здоровых испытуемых.

Методолого-теоретическая база исследования. Двустимульная модификация Go/NoGo теста, использованная в данной работе, была впервые применена Симсоном (Simson et al., 1977). Суть парадигмы этого теста заключается в равновероятном и случайном предъявлении двух категорий стимулов, на одни из которых (Go стимулы) испытуемый должен реагировать, например, нажатием кнопки, а на другие (NoGo стимулы) должен воздерживаться от ответа. Эксперименты, проведенные с использованием данной модификации теста, показали, что в вызванных потенциалах головного мозга у испытуемых выделяются три поздних позитивных компонента, предположительно связанных с процессами вовлечения в действие, подавлением действия и сравнением ожидаемого действия с осуществленным (Carter et al., 1998; Vokura et al., 2001; Botvinick et al., 2001; Verleger, 2008; Кропотов, 2008).

В недавней работе Ю.Д. Кроптова с соавторами (Kropotov et al., 2011) к вызванным потенциалам в Go/NoGo тесте был применен метод независимых компонент. Тест состоял в равновероятном предъявлении пар зрительных стимулов: животное-животное (проба Go), животное-растение (проба NoGo), растение-растение (проба Ignore или p-p), и растение-человек (проба Novel или p-h). Novel проба сопровождалась звуковым сигналом. 6 независимых компонент, выделенных в вызванных потенциалах на второй стимул в пробах Go и NoGo и имеющих наибольшую амплитуду (Табл. 1) анализировались в трех вариациях одного и того же теста. Различия вариантов теста состояли в том, после каких пар стимулов (Go, NoGo или и тех, и других) испытуемым необходимо было нажимать на кнопку. Такие экспериментальные условия позволили выделить компоненты, связанные с процессами детекции сенсорного рассогласования (BA 39 Left, BA 39 Right), вовлечения в действие (BA 5 Medial), торможения действия (BA 6 Medial) и мониторинга действия (BA 25 Medial).

Таблица 1. Независимые компоненты, выделенные в вызванных потенциалах в Go/NoGo тесте. Названия компонентов соответствуют локализации источников, определенной методом sLORETA.

Компонент	Проба	Локализация источника (по sLORETA)
BA 18 Medial	NoGo	затылочная кора
BA 39 Left	NoGo	левая затылочно-височная кора
BA 39 Right	NoGo	правая затылочно-височная кора
BA 5 Medial	Go	теменная кора
BA 6 Medial	NoGo	премоторная кора
BA 25 Medial	NoGo	передняя цингулярная кора

Применение метода независимых компонент к вызванным потенциалам в пробах Novel, в которых вместе с зрительными стимулами предъявлялся «новый» звуковой стимул, позволило выделить еще два независимых компонента с высокой амплитудой, предположительно отражающих реакцию на неожиданный звуковой стимул (Поляков и др., 2011а, Поляков и др., 2011б, Поляков и др., 2011в, Кропотов и др., 2013). Источник компонента P3a согласно sLORETA локализуется в премоторной коре, компонента Audit – в левой верхне-теменной коре.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторы наличия лечения антипсихотическими препаратами и формы заболевания не влияют или мало влияют на вызванные потенциалы и независимые компоненты вызванных потенциалов, отражающие работу системы селекции действий у больных шизофренией.
2. Различия независимых компонентов вызванных потенциалов у больных с преобладанием позитивной и негативной симптоматики, говорят в пользу гипотезы о различных процессах, обеспечивающих эти состояния.
3. Различия вызванных потенциалов и независимых компонентов вызванных потенциалов между группами больных и здоровых испытуемых свидетельствуют в пользу того, что при шизофрении наблюдаются нарушения работы системы селекции действий.
4. Уменьшение у больных амплитуды вызванных потенциалов и независимых компонентов вызванных потенциалов в лобных, теменных и

затылочно-височных областях коры позволяет предположить снижение активности этих областей.

Научная новизна результатов. В работе впервые предложено рассматривать независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов мозга в качестве дополнительного объективного критерия для диагностики мозговых дисфункций при шизофрении.

Впервые были разделены процессы подавления действия и мониторинга результатов действия у больных шизофренией, поскольку в традиционных вызванных потенциалах они не могли быть проанализированы по отдельности.

Впервые у больных шизофренией были обнаружены изменения в независимых компонентах вызванных потенциалов, связанных с обработкой зрительных и слуховых стимулов.

В работе впервые предложена гипотеза о том, что общими нарушениями при шизофрении являются дисфункции процессов обработки сенсорных стимулов и процессов управления действиями.

Впервые уточнена локализация изменений когнитивных вызванных потенциалов у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми, что позволило сделать вывод о нарушении функций конкретных областей при шизофрении.

Научно-практическая ценность работы. Анализ независимых компонентов вызванных потенциалов у больных косвенно подтверждает существующие литературные данные о снижении активности фронтальных и теменных областей при этом заболевании, что согласуется с теорией гипофронтальности при шизофрении. Различия независимых компонентов вызванных потенциалов у больных с преобладанием позитивной и негативной симптоматики, могут говорить в пользу гипотезы о различных процессах, обеспечивающих эти состояния.

Значительные (с высоким уровнем статистической значимости) отличия по величине отдельных составляющих независимых компонентов вызванных потенциалов в Go/NoGo тесте при сравнении больных шизофренией с нормой и небольшое количество отличий внутри группы больных позволяют

рассматривать данные параметры работы мозга в качестве дополнительного критерия для диагностики шизофренического процесса.

Апробация диссертационной работы состоялась 22.03.2012 на межлабораторном заседании Федерального Государственного Бюджетного Учреждения науки Института мозга им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук.

Основные положения диссертации были представлены на: конференции, посвященной 20-летию юбилею Института Мозга человека, РАН, в апреле 2010 года, XIV конференции Украинской Противозащитной Лиги «Диагностика, лечение и социальные аспекты эпилепсии» (13-15 мая, 2010, Харьков, Украина), Шестом Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (5-15 июня 2010, Судак, Крым, Украина), XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии» (27–29 апреля 2011, Судак, Крым, Украина), Седьмом Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (3-13 июня 2011, Судак, Крым, Украина), Всероссийской Школе Молодых Ученых в Области Психического Здоровья (28 сентября-1 октября 2011, г.Суздаль, Россия), III Съезде Физиологов СНГ (1-6 октября 2011, Ялта, Крым, Украина), Пятой Международной Конференции по когнитивной науке (18-24 июня 2012, г. Калининград, Россия).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 161 странице и состоит из 4 основных глав, введения, заключения, выводов, списка использованной литературы и 3 приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 9 таблицами. Список цитированной литературы включает 291 источник.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Испытуемые. В исследовании участвовали 70 больных с диагнозом шизофрения (диагноз ставился врачами психоневрологического отделения Клиники ИМЧ РАН, Санкт-Петербург) в возрасте от 18 до 41 года. Исследование было одобрено комиссией по этике ИМЧ РАН и все больные давали информированное согласие.

31 больной на момент проведения исследования находились на лечении антипсихотическими препаратами, 39 больных никаких препаратов не принимали.

Доминирующая симптоматика определялась врачом – психиатром на основании общего клинического впечатления в соответствии с концепцией позитивной-негативной шизофрении (Andreasen, 1979; Crow, 1985; Trimble, 1986; Sass, 1989; Мосолов, 2000). В соответствии с этим разделением у 34 больных было отмечено преобладание негативной симптоматики, у 26 больных – позитивной, у 10 больных наблюдалась примерно равная представленность позитивной и негативной симптоматики.

15 больных страдали простой формой шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10, 39 больных – параноидной, 10 больных – кататонической формой, 3 – гебефренической и 3 – кататоно-гебефренической. Поскольку при трех последних формах нередко в равных долях наблюдались проявления как кататонической, так и гебефренической симптоматики, а количество больных каждой из форм было небольшим, мы сочли возможным в рамках данной работы объединить этих больных в единую группу, обозначив ее «кататоно-гебефренической формой».

Тяжесть заболевания была от средней до тяжелой. Длительность составляла от 1 года до 20 лет.

В работе использовалась нормативная база данных вызванных потенциалов NBI DataBase (250 здоровых испытуемых, в возрасте от 18 до 41 лет, средний возраст 25 лет).

Структура теста. В работе использовалась активная конструкция зрительного двустимульного теста Go/NoGo на селективное внимание. Тест состоял из 400 проб в парадигме Go/NoGo. В качестве стимулов использовались изображения животных, растений, человека. Пробами являлись пары зрительных стимулов: животное-животное (проба Go), животное-растение (проба NoGo), растение-растение (проба Ignore или r-p), и растение-человек (проба Novel или p-h). Пробы подавались в случайном порядке с вероятностью 25%. Novel проба сопровождалась звуковым сигналом, представляющим собой комбинацию

тонов частотой 5000 Гц, 2500 Гц, 2000 Гц, 1500 Гц и 1000 Гц в случайном порядке. Каждый тон длился 20 мс, суммарная длительность звукового сигнала составляла 100 мс. Испытуемым давалась инструкция нажимать на кнопку как можно быстрее, в случае предъявления пары животное-животное, и не нажимать на предъявление других пар стимулов.

Структура пробы: длительность пробы – 3000 мс, престаимпульсный интервал – 300 мс, длительность обоих стимулов - 100 мс, длительность интервала между двумя стимулами в паре – 1000 мс, интервал между парами стимулов был равен 1900 мс.

Регистрация ЭЭГ. Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) производилась с помощью цифрового электроэнцефалографа «Мицар» (производства ООО «Мицар», С.-Петербург). Использовалась электродная шапочка «Electrocap» с 19-ю электродами, расположенными на поверхности головы в соответствии с международной системой 10-20 (Jasper, 1958), заземляющий электрод располагался в лобной области, референтные - на мочках ушей. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Параметры фильтров высокой и низкой частоты составляли соответственно 0,53 Гц (0,3 с) и 30 Гц, также использовался режекторный фильтр – 45-55 Гц. ЭЭГ регистрировалась с использованием общего усредненного монтажа (common average montage).

Для контроля над правильностью выполнения теста и измерения времени реакции регистрировался сигнал от кнопки.

Обработка данных. Коррекция артефактов вертикальных и горизонтальных движений глаз осуществлялась путем обнуления независимых компонентов ЭЭГ, соответствующих морганиям глаз (Vigario, 1997; Jung et al., 2000; Терещенко и др., 2009). Дополнительно производилось автоматическое удаление высокоамплитудных (более 100 мкВ) артефактов. Ошибочные пробы (пробы Go, в которых испытуемый не нажал на кнопку, и пробы NoGo с ложными нажатиями) исключались из анализа вызванных потенциалов. Их количество подсчитывалось и сравнивалось между группами испытуемых.

Усреднение фрагментов ЭЭГ в ответ на пары зрительных стимулов производилось отдельно для каждого типа проб.

Расчет независимых компонентов вызванных потенциалов производился в программе WinEEG с использованием алгоритма Infomax. Вызванные потенциалы 250 здоровых испытуемых, в возрасте от 18 до 41 лет из нормативной базы данных раскладывались на независимые компоненты. Для 8 независимых компонент с наибольшей амплитудой были построены пространственные фильтры, которые затем применялись к вызванным потенциалам больных шизофренией и здоровых испытуемых.

Независимые компоненты усреднялись отдельно для каждой группы испытуемых. При сравнении усредненных вызванных потенциалов, а также независимых компонентов, анализировался интервал в 700 мс после начала предъявления второго стимула.

Для выравнивания базовой линии вычислялась средняя величина потенциала на интервале в 100 мс перед вторым стимулом в паре.

Значения амплитуды волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонентов вызванных потенциалов выделялись для каждого испытуемого в отдельности, как среднее значение амплитуды в заданном временном интервале. Латентный период и интервалы оценивались по усредненным данным отдельно для каждой группы. Интервалы определялись как ширина на половине высоты волны.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Поправка на множественность сравнений производилась умножением значения p на количество сравнений между данными группами.

Для определения локализации источников независимых компонентов вызванных потенциалов использовалась sLORETA (Pascual-Marqui, 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поведенческие показатели. Больные шизофренией, по сравнению со здоровыми, допускают достоверно больше пропусков во время выполнения теста. Увеличение количества пропусков, то есть проб Go, в которых испытуемый не нажимал на кнопку, может свидетельствовать о снижении

уровня внимания при шизофрении. Подобные результаты были получены в предыдущих исследованиях (Wohlberg, Kornetsky, 1973, Carter et al, 2001, Barch et al, 2001, Henik et al, 2002, Servan-Schreiber et al, 1996, Ford et al, 2004).

Достоверных различий по времени реакции обнаружено не было, но дисперсия времени реакции в группе больных была достоверно больше. Это может также свидетельствовать о нарушении уровня внимания, или отражать худшее построение модели действия у больных (Ford et al., 2004).

Внутри группы больных достоверных отличий по поведенческим показателям обнаружено не было, что свидетельствует о том, что такие факторы как прием нейролептиков, доминирующая симптоматика и форма заболевания мало влияют на выполнение теста.

Анализ вызванных потенциалов больных шизофренией. Достоверных различий по амплитуде волн вызванных потенциалов в 4 типах проб при сравнении групп больных шизофренией находившихся и не находившихся на лечении, с преобладанием позитивной и негативной симптоматики и страдающими разными формами заболевания обнаружено не было. Отсутствие достоверных различий среди больных шизофренией позволило объединить всех больных в одну группу для сравнения с нормой.

Сравнительный анализ вызванных потенциалов в группах больных шизофренией и здоровых испытуемых. Результаты сравнения амплитуды вызванных потенциалов больных шизофренией и здоровых испытуемых, полученные в данной работе, полностью соответствуют существующим данным. В группе больных было обнаружено достоверное снижение амплитуды ранних и поздних позитивных волн вызванных потенциалов в пробах Novel, Go и NoGo. Достоверные различия амплитуды представлены на Рис. 1.

Подобные изменения зрительных вызванных потенциалов больных шизофренией связывают с нарушением системы распознавания сложных изображений (Doniger et al., 2002 и др.). В качестве причины снижения амплитуды поздних позитивных (P300) волн у больных шизофренией разные авторы предполагают как физиологические, так и нейроанатомические причины. К возможным физиологическим причинам относится снижение

мотивации (Pfefferbaum et al., 1989) и нарушение системы поддержания внимания (Nuechterlein, Dawson, 1984). Нейроанатомические данные указывают на уменьшение объема серого вещества в областях, в которых, по данным исследований с использованием фМРТ и интракортикальных электродов, локализуются источники волн P300 (обзор Ford et al., 1999).

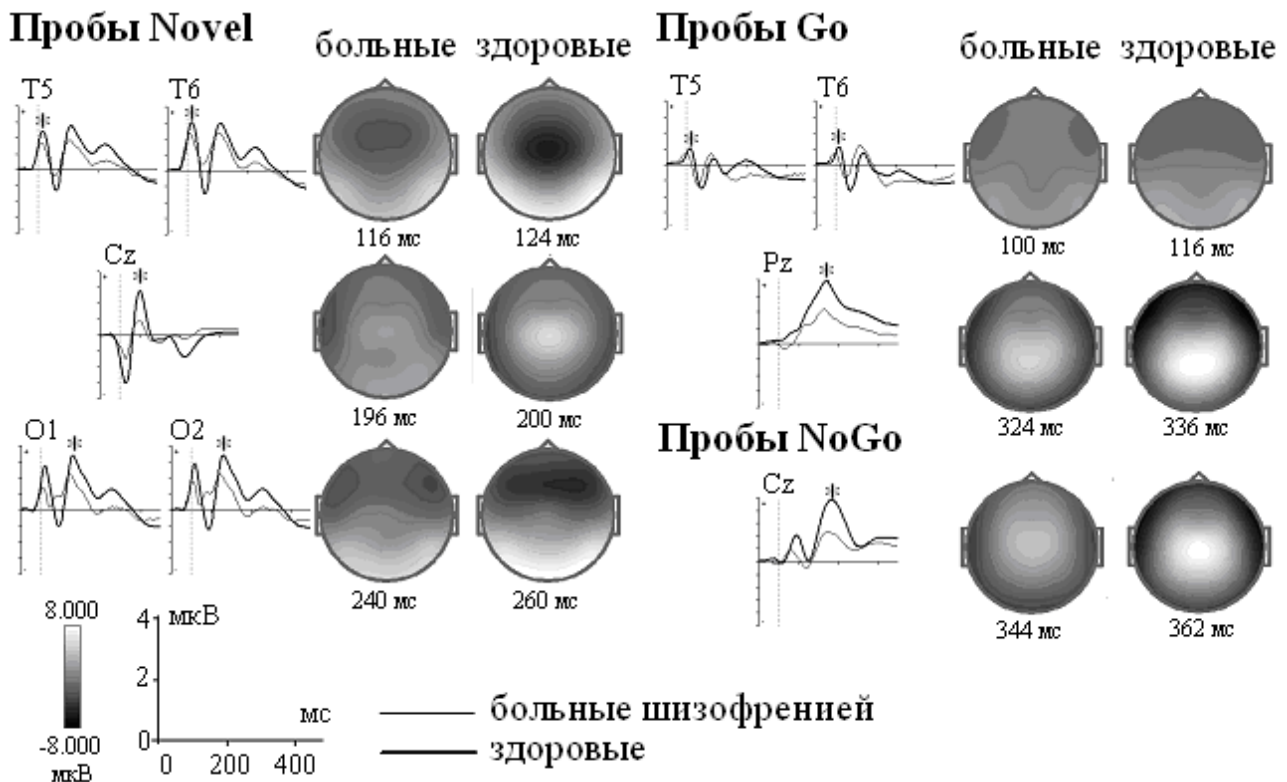


Рис. 1. Групповые вызванные потенциалы, достоверно различающиеся по амплитуде в группах больных шизофренией и здоровых испытуемых и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные шизофренией, толстая линия – здоровые испытуемые. Звездочкой отмечены статистически достоверные различия амплитуды волн ($p < 0,05$).

Анализ независимых компонентов вызванных потенциалов больных шизофренией. В результате проведенного исследования в вызванных потенциалах в 4 пробах теста Go/NoGo парадигмы посредством пространственных фильтров были выделены 8 независимых компонентов с наибольшей амплитудой. Названия компонентов соответствуют локализации их источников, оцененной с помощью sLORETA.

При сравнении групп больных шизофренией находившихся и не находившихся на лечении достоверных различий по величине полувольт независимых компонентов обнаружено не было.

Анализ независимых компонентов вызванных потенциалов выявил достоверное увеличение амплитуды двух компонентов в группе больных с преобладанием негативной симптоматики. Первый компонент, ВА 18 Medial, согласно данным sLORETA, генерируется в затылочной коре (поле 18) и отражает обработку зрительных стимулов (Рис. 2).

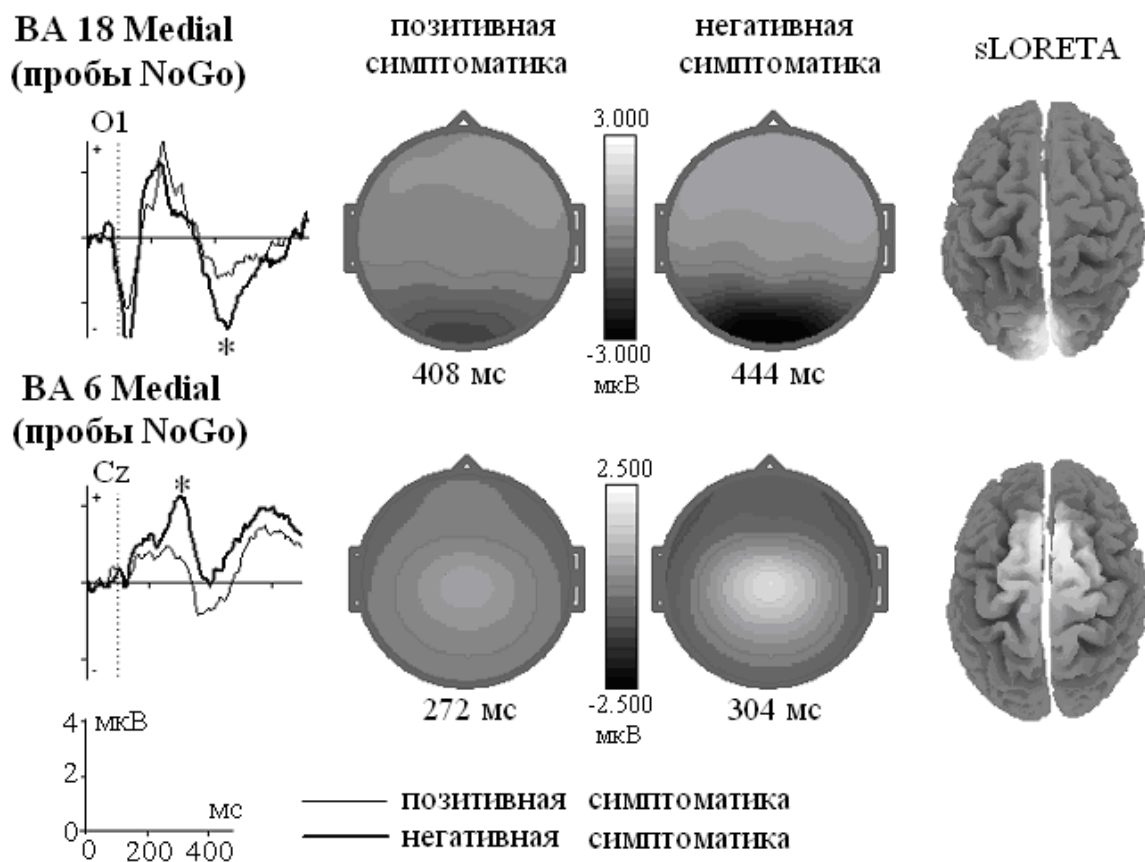


Рис. 2. Групповые независимые компоненты ВА 18 Medial и ВА 6 Medial больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматики, и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные с преобладанием позитивной симптоматики, толстая линия – больные с преобладанием негативной симптоматики. Звездочкой отмечены статистически достоверные различия по величине полувольт ($p < 0,05$).

При сравнении тех же групп больных по отдельности с нормой, достоверных различий компонента ВА 18 Medial обнаружено не было, что

говорит в пользу предположения о значительной вариабельности поздней негативной волны этого компонента, в том числе и у здоровых испытуемых.

Компонент BA 6 Medial выделяется в вызванных потенциалах на NoGo стимулы, имеет центральное распределение и, согласно sLORETA, генерируется в области премоторной коры (Рис. 2). Область генерации этого компонента и латентность около 300 мс позволяет предположить, что он аналогичен компоненту P3, выделяемому в вызванных потенциалах на NoGo стимулы (Simson et al., 1977; Pfefferbaum et al., 1985), и независимому компоненту подавления в работе Kropotov et al. (2011). Функциональное значение компонента соответствует процессу торможения подготовленного действия (после второго стимула в пробе NoGo испытуемый должен воздержаться от нажатия на кнопку).

Более высокая амплитуда компонента BA 6 Medial у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики может быть следствием гиперфункции холинергической системы, предположительно связанной как с негативными симптомами (Tandon, Greden, 1991; Tandon et al., 1992), так и с повышением амплитуды P300 (Hammond et al., 1987; Drieks et al., 1994). Однако, сравнение амплитуды компонентов вызванных потенциалов больных, находившихся и не находившихся на лечении нейрорепрессантами, не выявило достоверных отличий амплитуды между двумя группами. Таким образом, в данной работе не получено доказательств влияния уровня дофамина на амплитуду полуволин исследованных независимых компонентов, и различие независимого компонента BA 6 Medial между группами больных с преобладанием позитивной и негативной симптоматики не может быть объяснено с позиции дофаминовой гипотезы.

Группы больных разными формами шизофрении отличались по динамике сигналов только одного независимого компонента Audit, генерируемого в верхне-теменной коре (Рис. 3). Сравнение компонента Audit больных разными формами с нормативной группой показало, что величина этой полуволны больше в группах здоровых испытуемых и больных параноидной формой, в то время как в других группах больных она уменьшена.

В литературе встречаются данные об изменении активности верхне-теменной области коры при шизофрении. По-видимому, верхне-теменная область отражает зрительно-моторные трансформации (Goodale and Milner, 1992), особенно обработку сенсорных данных о собственных действиях (Vaillancourt et al., 2006), и активируется при наличии несоответствия сенсорной и моторной информации при совершении действия (Balslev et al., 2006).

Полученные данные представляют особый интерес, поскольку противоречат предыдущим наблюдениям (Farrer et al., 2004; Schnell et al., 2008) и позволяют предположить, что проявления позитивной симптоматики связаны не только с нарушениями работы верхней теменной коры, но и основываются на дисфункции других структур.

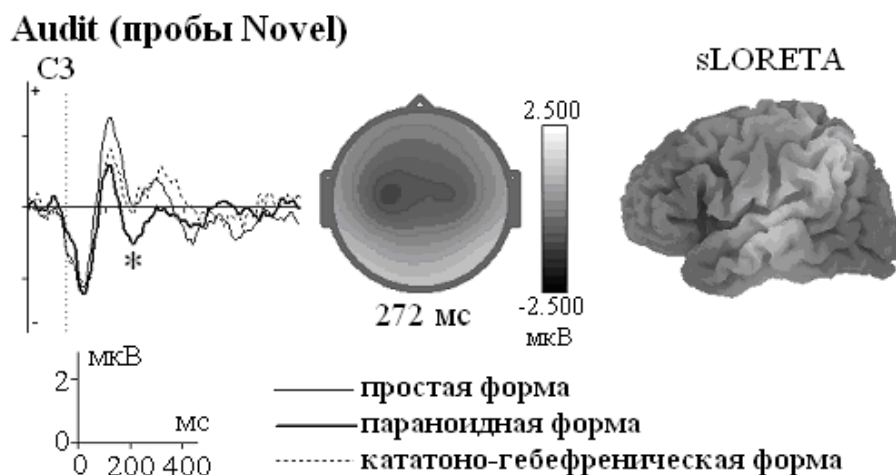


Рис. 3. Групповой независимый компонент Audit больных простой, параноидной и кататано-гебефренической формами шизофрении, и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные простой формой, толстая линия – больные параноидной формой, пунктирная линия – больные кататано-гебефренической формой. Звездочкой отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) различие по величине полуволны между группами больных параноидной и кататано-гебефренической формами.

Сравнительный анализ независимых компонентов вызванных потенциалов больных шизофренией и здоровых испытуемых. Анализ независимых компонентов вызванных потенциалов выявил достоверное

снижение величины ранних и поздних полувольт в группе больных шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми (Рис. 4).

Височный компонент. Независимый компонент вызванных потенциалов BA 39 Right генерируется в правой височно-затылочной области. Литературные данные свидетельствуют о том, что волна N170 этого компонента, аналогичная таковой в вызванных потенциалах, отражает процесс распознавания зрительных стимулов (Itier, Taylor, 2004). Данные, полученные в этой работе, указывают на большее снижение активности правой затылочно-височной области у больных шизофренией.

Эти результаты могут быть объяснены с позиции гипотезы В.Б. Стрелец, согласно которой преобладание позитивной и негативной симптоматики при шизофрении связывается со снижением активности разных полушарий: при преобладании позитивных симптомов – левого, негативных – правого (Стрелец, 1999). Хотя в данной работе сравнение групп больных с преобладанием позитивной и негативной симптоматики не выявило достоверных отличий по величине компонента BA 39 Right, следует учитывать, что преобладание позитивной симптоматики при шизофрении не бывает абсолютным, для постановки диагноза у больного должны присутствовать негативные симптомы. Следовательно, на основании полученных данных можно предположить, что негативная симптоматика была связана с асимметричными нарушениями активности правого полушария.

Наиболее значительное снижение амплитуды в группе больных шизофренией наблюдалось для поздних позитивных волн вызванных потенциалов и независимых компонентов вызванных потенциалов (P300 компоненты вызванных потенциалов) (Рис. 1,4).

Компонент P3a. Независимый компонент P3a выделяется в вызванных потенциалах на второй стимул в пробах Novel, в которых изображение человека сопровождалось звуковым сигналом. Временная динамика и топография компонента позволяют предположить, что он аналогичен компоненту P3a вызванных потенциалов, регистрируемых в тесте oddball парадигмы на редкий, «отвлекающий» стимул (Polich and Criado, 2006).

Функциональное значение этого компонента соответствует реакции на новизну. Снижение величины полувольт компонента P3a у больных может быть следствием того, что при шизофрении наблюдается снижение объема мозговых ресурсов, используемых для обработки стимулов (Pfefferbaum et al., 1989).

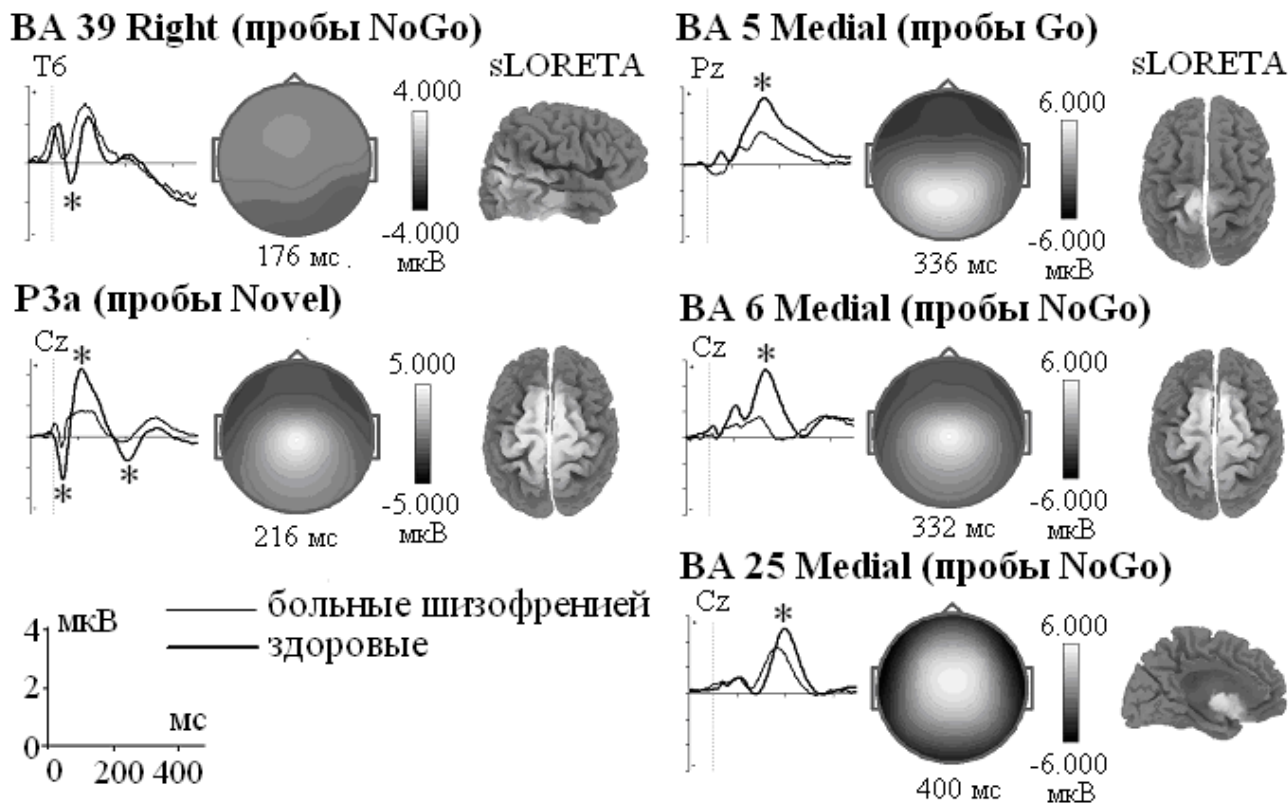


Рис. 4. Групповые независимые компоненты вызванных потенциалов, достоверно различающиеся по амплитуде между больными и здоровыми испытуемыми, и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные шизофренией, толстая линия – здоровые. Звездочкой отмечены статистически достоверные различия по величине полувольт ($p < 0,05$).

Компонент BA 5 Medial. Независимый компонент BA 5 Medial выделяется в вызванных потенциалах на второе изображение животного в пробах Go, то есть в пробах, в которых испытуемый нажимал на кнопку, и отражает процесс вовлечения в действие (Verleger, 2008). Латентность и топография компонента BA 5 Medial соответствуют параметрам волны P3b выделяемой в вызванных потенциалах в различных тестах, в том числе в тестах

oddball парадигмы, в которых его появление вызывали target-стимулы (Polich, 2007).

В основе снижения амплитуды компонентов P3a и BA 5 Medial (P3b) могут лежать морфологические причины. В МРТ исследованиях выявлено снижение объема серого вещества в лобных и височно-теменных областях у больных шизофренией (Pearlson et al., 1996; Sullivan et al., 1998), а фМРТ исследования с использованием теста oddball парадигмы показали, что снижение амплитуды волны P3a коррелирует с уменьшением объема серого вещества лобных долей, а снижение амплитуды волны P3b – с уменьшением объема серого вещества теменных (Ford et al., 1994a) и височных (Egan et al., 1993; McCarley et al., 1993) областей коры.

Компонент BA 6 Medial. Независимый компонент BA 6 Medial выделяется в вызванных потенциалах на NoGo-стимулы, имеет латентность около 300 мс, согласно данным sLORETA, генерируется в премоторной (дополнительной моторной) коре и отражает процесс торможения подготовленного действия (Kropotov, et al., 2011). Амплитуда позитивной полуволны компонента BA 6 Medial была значительно снижена в группе больных шизофренией по сравнению с нормой. Это отражает хорошо известное нарушение процесса торможения действия у больных шизофренией (Badcock et al., 2002; Enticott et al., 2008), и согласуется с концепцией гипофронтальности при шизофрении (Ingvar and Franzen, 1974). Данные о снижении активности дополнительной моторной коры при шизофрении были получены также в ПЭТ Ortuño et al. (2004) и фМРТ исследованиях (Schröder et al. 1995).

Величина поздней позитивной полуволны компонента значительно больше в NoGo пробах, по сравнению с Go пробами и область генерации расположена фронтальнее, чем область генерации компонента BA 5 Medial (P3b) в Go пробах. Такой паттерн неоднократно описывался в исследованиях на здоровых испытуемых (Simson et al., 1977; Pfefferbaum et al., 1985; Vokura et al., 2001) и получил название «NoGo антериоризация». В более поздних исследованиях было выявлено уменьшение его выраженности при шизофрении (Fallgatter and Müller, 2001).

Компонент BA 25 Medial. Независимый компонент BA 25 Medial также выделяется в вызванных потенциалах на NoGo-стимулы, имеет фронтальное распределение и латентность около 400 мс. По пространственно-временным характеристикам он аналогичен субкомпоненту P3ng (Olbrich et al., 2005; Makeig et al., 1999), выделенному с помощью разложения на независимые компоненты. Этот компонент генерируется в передней цингулярной коре (Strik et al., 1998; Fallgatter et al., 2002; Поляков и др., 2011a) и его функциональное значение соответствует операции мониторинга результатов действий посредством сравнения программы планируемого аффективно – когнитивно - двигательного поведения с его текущей реализацией (Carter et al., 1998; Botvinick et al., 2001). Величина поздней позитивной полуволны этого компонента была достоверно ниже в группе больных шизофренией.

Разностные кривые вызванных потенциалов и независимые компоненты для разностных кривых вызванных потенциалов. Расчет разностных кривых вызванных потенциалов для проб NoGo-Go и p-h-p-p (Novel-Ignore) позволяет получить графики различия активации в типах проб, отличающихся только вторым стимулом в паре (Luck, 2005). В условии p-h-p-p можно выявить разницу в обработке мозгом разных категорий стимулов (растение и человек), которая сочетается с реакцией на звук, подаваемый в пробах Novel совместно с изображением человека. Добавление такого звукового сигнала в пробах Novel позволило выделить из разностных кривых волны вызванных потенциалов и независимые компоненты вызванных потенциалов, отражающие реакцию на новый стимул. В разностных кривых NoGo-Go, кроме сенсорного рассогласования (изображения животного и растения), выделяется и корреляты двигательного рассогласования (нажатие и не нажатие на кнопку). Максимум сенсорного рассогласования наблюдается в затылочно-височных областях, так как эти структуры ответственны за сравнение зрительных стимулов, максимумы двигательного рассогласования и реакции на новизну локализованы в центральных отведениях (Кропотов, 2010) (Рис.5,6).

Снижение амплитуды волн разностных кривых p-h – p-p у больных шизофренией может быть следствием нарушения реакции на новизну и говорит

в пользу гипотезы о и уменьшении объема мозговых ресурсов, используемых для обработки новых стимулов (Pfefferbaum et al., 1989). Достоверное снижение амплитуды волны разностных кривых NoGo-Go, распределенной в центральных отведениях, по-видимому, является следствием редукции амплитуды волны P300 в условии NoGo и/или уменьшения выраженности эффекта NoGo антериоризации.

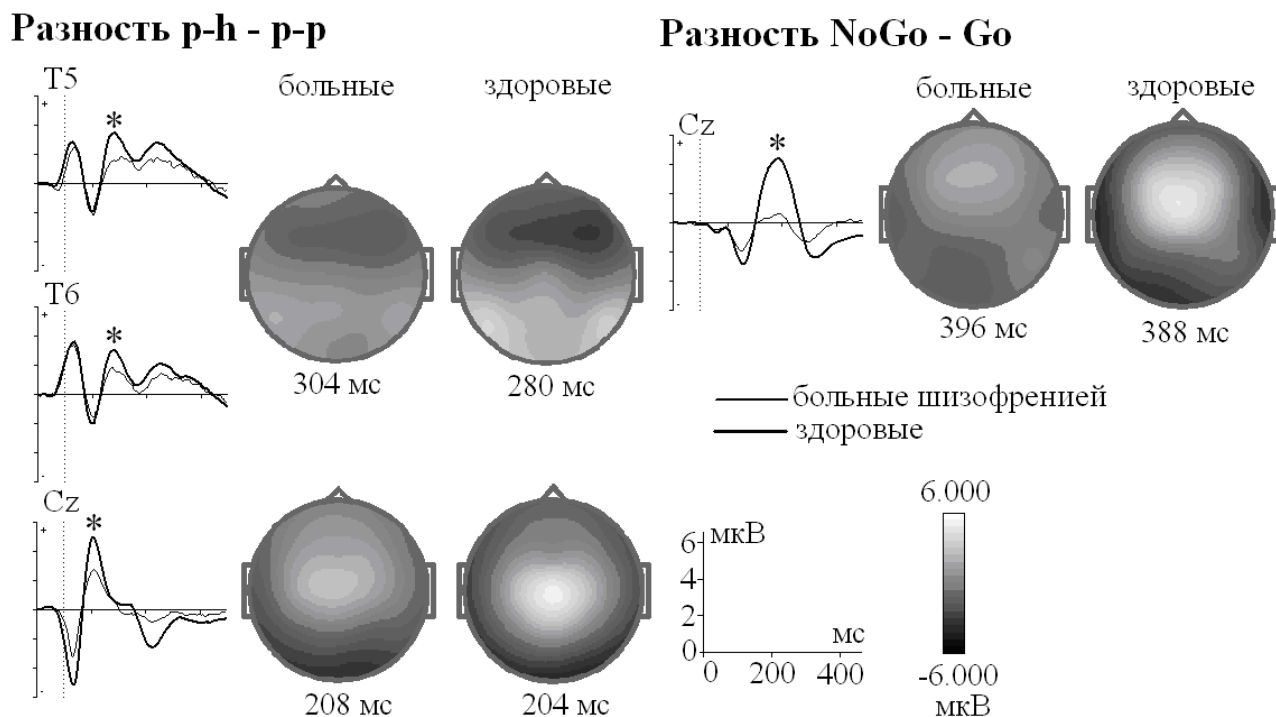


Рис. 5. Разностные кривые групповых вызванных потенциалов, достоверно различающиеся по амплитуде между группами больных шизофренией и здоровых испытуемых, и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные шизофренией, толстая линия – здоровые испытуемые. Звездочкой отмечены статистически достоверные различия амплитуды волн ($p < 0,05$).

Компонент P3a. Временная динамика и топография полуволн компонента P3a, отражающего реакцию на звуковой (новый) стимул, были сходны с таковыми характеристиками компонента, выделенного в пробе Novel. Величина полуволн этого компонента также была достоверно ниже в группе больных (Рис.6).

Затылочный компонент. В разностных кривых NoGo-Go амплитуда ранней негативной волны компонента BA 18 Medial оказалась достоверно

больше у больных шизофренией по сравнению с нормой. Такое отличие свидетельствует о том, что в условии Go амплитуда этой волны была больше, чем в NoGo. Поскольку в литературе подобных данных не встречается, полученное различие требует дополнительного исследования для выявления его функционального смысла.

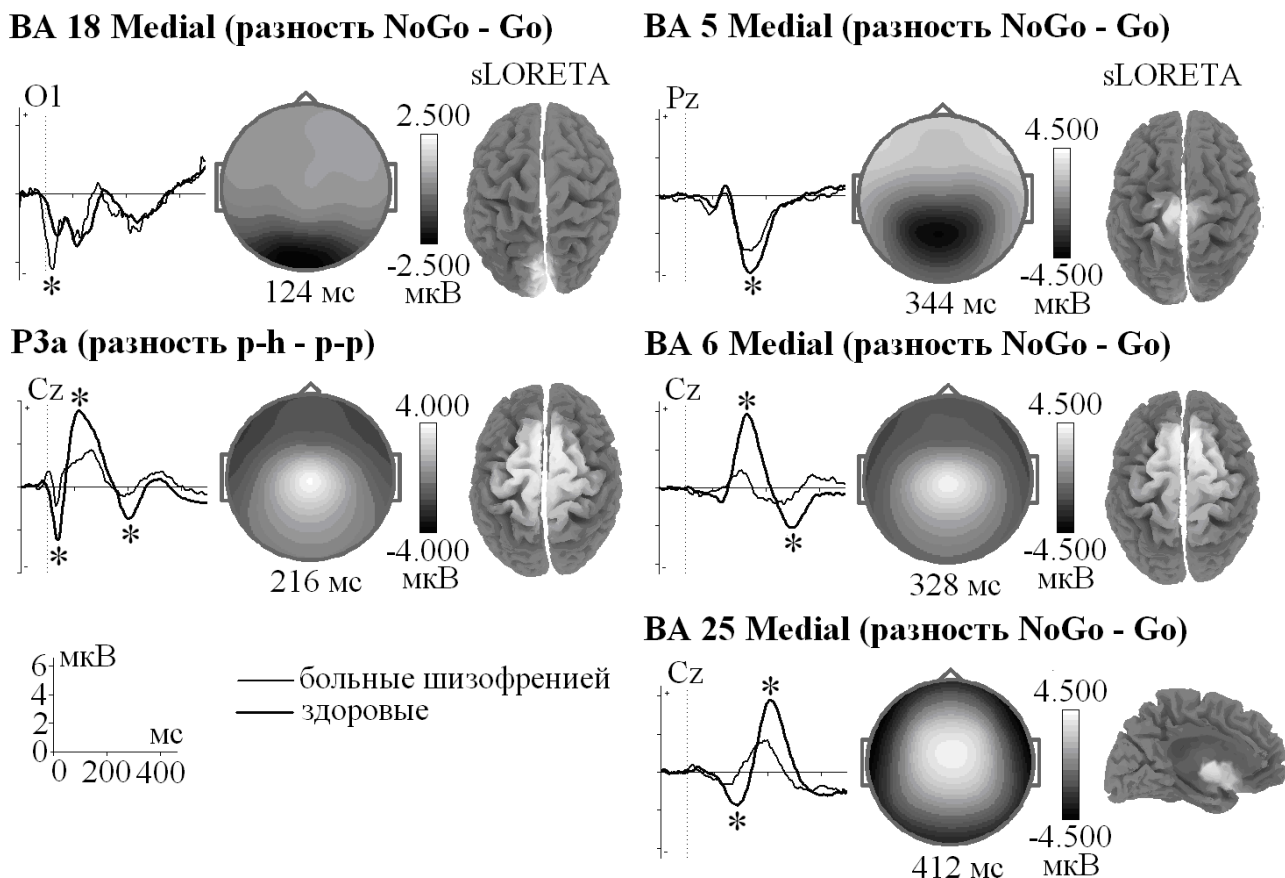


Рис. 6. Групповые независимые компоненты для разностных кривых (NoGo-Go, r-h - p-p) вызванных потенциалов, различающиеся между группами больных и здоровых испытуемых, и топографическое распределение активности. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Тонкая линия – больные шизофренией, толстая линия – здоровые. Звездочкой отмечены статистически достоверные различия по величине полуволн ($p < 0,05$).

Компоненты BA 5 Medial, BA 6 Medial, BA 25 Medial. Поздние позитивные полуволны независимых компонентов BA 5 Medial, BA 25 Medial и BA 6 Medial имели временную динамику и топографию, аналогичные таковым, полученным в условиях Go и NoGo. Их величина также была ниже в группе больных по сравнению с нормой. Компоненты BA 6 Medial и BA 25 Medial

были представлены не только позитивными, но и негативными полуволнами. Негативная полуволна компонента BA 6 Medial, по-видимому, отражает процесс сенсорного рассогласования (Kropotov et al., 2011), максимум которого наблюдается в затылочно-височных областях.

По мнению некоторых авторов (van Veen and Carter, 2002; Botvinik, 2007; Kropotov et al., 2011), негативная полуволна компонента BA 25 Medial связана с операцией мониторинга конфликта между подготовленным и требуемым действием, ее амплитуда была достоверно ниже в группе больных шизофренией (Рис.6).

Результаты данной работы выявили значительные отличия по величине полуволн независимых компонент вызванных потенциалов в Go/NoGo тесте при сравнении больных шизофренией с нормой и небольшое количество отличий внутри группы больных. Эти данные позволяют рассматривать независимые компоненты вызванных потенциалов в Go/NoGo тесте в качестве дополнительного критерия для диагностики шизофренического процесса.

Полученные нами результаты подтверждают снижение эффекта NoGo антериоризации у больных шизофренией, свидетельствующее в пользу концепции гипофронтальности при шизофрении (Ingvar and Franzen, 1974).

ВЫВОДЫ

- 1) При выполнении теста в Go/NoGo парадигме больные шизофренией допускали больше пропусков значимых стимулов, и дисперсия времени реакции у них была больше, чем у здоровых испытуемых, что указывает на снижение уровня внимания.
- 2) Сравнение групп больных, принимавших и не принимавших антипсихотические препараты, и больных с разными формами шизофрении (параноидной, простой и кататонно-гебефренической) не выявило достоверных различий по амплитуде физиологических параметров (вызванных потенциалов и независимых компонент вызванных потенциалов), зарегистрированных во время выполнения теста и отражающих работу системы селекции действий.

- 3) Преобладание негативной симптоматики в клинической картине заболевания сопровождается увеличением полуволны независимого компонента вызванных потенциалов, локализуемого в затылочной области и связанного с восприятием зрительного стимула, а также величины полуволны компонента, локализуемого в премоторной коре и связанного с подавлением подготовленного действия, что свидетельствует в пользу гипотезы о различных процессах, обеспечивающих эти состояния.
- 4) У больных, по сравнению с нормой, достоверно уменьшена величина волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонентов вызванных потенциалов (в том числе и разностных кривых), связанных с обработкой зрительных стимулов, звукового (нового) стимула и работой системы селекции действий, локализуемых в затылочно-височной, премоторной, теменной и передней цингулярной коре.
- 5) Снижение у больных шизофренией величины волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонентов вызванных потенциалов, локализуемых во фронтальных, теменных и височных областях коры, может указывать на снижение активности этих областей при шизофрении.

Основные публикации по теме диссертации

1. Пронина М.В., Белоушко Е.Е. Независимые компоненты вызванных потенциалов больных шизофренией // Материалы XIII научной школы-конференции молодых ученых по физиологии ВНД и нейрофизиологии. – Москва, 14-16 октября 2009, С. 64.
2. Пронина М.В., Белоушко Е.Е., Кропотов Ю.Д. Независимые компоненты вызванных потенциалов больных шизофренией в GO/NOGO тесте // Материалы Шестого Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, Крым, Украина, 5-15 июня 2010, С. 240 - 241.
3. Pronina M.V., Kropotov J.D., Polyakov Y.I., Müller A., Ponomarev V.A. Independent components analysis of event-related potentials in schizophrenia in go/nogo test// Proceedings of the 15th World congress of psychophysiology of the

International Organization of Psychophysiology (I.O.P.) Budapest, Hungary, 2010, - P. 251-252.

4. Пронина М.В., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И.. Независимые компоненты вызванных потенциалов больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматики // Материалы Седьмого Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2011, - С. 348.
5. Пронина М.В., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Пономарев В.А. Особенности независимых компонентов вызванных потенциалов больных шизофренией // Сборник статей Всероссийской Школы Молодых Ученых в Области Психического Здоровья, г. Суздаль, 28 сентября-1 октября 2011, С. 279-284.
6. Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д., Пронина М.В., Пономарев В.А., Плотникова И.В., Точилон В.А. Независимые компоненты вызванных потенциалов больных шизофренией // Профилактическая и клиническая медицина, 2011, №3 (40). – С. 251-255.
7. Пронина М.В., Кропотов Ю.Д., Мурашов П.В. Возможность тренировки амплитуды независимых компонент вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте методом биообратной связи// Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 3. – С. 13-18.
8. Пронина М.В., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Пономарев В.А., Митрофанов А.Ю. Независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов больных разными формами шизофрении // Материалы Международной научно-практической конференции «Теория и практика актуальных исследований».- Краснодар , 17 апреля 2012 , - С. 133-137.
9. M.V.Pronina, J.D. Kropotov ,Y.Y. Polyakov, V.A. Ponomarev, A.Müller Special features of independent components for event-related potentials from schizophrenics and patients with obsessive-compulsive disorder // Материалы Пятой Международной Конференции по когнитивной науке, г. Калининград, 18-24 июня 2012, С. 826-827.
10. Кропотов Ю.Д., Пронина М.В., Поляков Ю.И., Пономарев В.А. Функциональные биомаркеры в диагностике психических заболеваний: когнитивные вызванные потенциалы // Физиология человека. – 2013.- Т.39, №1. – С.1-12.

Подписано в печать 11.01.13 Формат 60x84 1/16 Печ. л. 1,5
Тираж 100 Заказ 03/01 Цифровая печать

Отпечатано в типографии «Фалкон Принт»
(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 54, офис 2)

